

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 38/12

A61K 38/08 A61P 31/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410031708. X

[43] 公开日 2004 年 9 月 22 日

[11] 公开号 CN 1530136A

[22] 申请日 1999. 9. 24

[21] 申请号 200410031708. X

分案原申请号 99812498. 2

[30] 优先权

[32] 1998. 9. 25 [33] US [31] 60/101, 828

[32] 1999. 3. 24 [33] US [31] 60/125, 750

[71] 申请人 卡比斯特制药公司

地址 美国马萨诸塞

[72] 发明人 F · B · 小奥莱森 F · P · 塔利

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

权利要求书 3 页 说明书 20 页 附图 3 页

[54] 发明名称 抗生素的给药方法

[57] 摘要

本发明提供了用于给予治疗有效量的潜霉素而同时将对骨骼肌的毒性降低到最低限度的方法。该方法提供了以 24 小时或 24 小时以上的给药间隔给予潜霉素的方法。这种较长的给药间隔将对骨骼肌的毒性降低到最低限度并产生较高的潜霉素峰值浓度,而这种浓度涉及到潜霉素的功效。本发明还提供了通过以不产生肌肉毒性的剂量间隔给予治疗有效量的除潜霉素以外的脂肽抗生素而同时将对骨骼肌的毒性降低到最低限度的方法。本发明还提供了通过以不产生肌肉毒性的剂量间隔给予治疗有效量的奎奴普丁/达福普汀而同时将对骨骼肌的毒性降低到最低限度的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 潜霉素在制备用于治疗有此需要的患者细菌感染而不产生骨骼肌毒性的药剂中的用途，其中用于所述治疗的剂量是 3 - 75mg/kg 的潜霉素，其中重复给予所述的剂量，其中所述的剂量间隔是每隔 24 小时一次至每周一次。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述的剂量是 3 - 12mg/kg。

3. 根据权利要求 2 所述的用途，其中所述的剂量是 4mg/kg。

4. 根据权利要求 2 所述的用途，其中所述的剂量是 6mg/kg。

5. 根据权利要求 2 所述的用途，其中所述的剂量是 8mg/kg。

6. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述的剂量是 10-25mg/kg。

7. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述的剂量是 25-75mg/kg。

8. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述的剂量间隔是每隔 24 小时一次至每 48 小时一次。

9. 根据权利要求 8 所述的用途，其中所述的剂量间隔是每隔 24 小时一次。

10. 根据权利要求 8 所述的用途，其中所述的剂量间隔是每隔 48 小时一次。

11. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述的剂量间隔是每隔 48 小时一次至每 96 小时一次。

12. 根据权利要求 11 所述的用途，其中所述的剂量间隔是每隔 72 小时一次。

13. 根据权利要求 11 所述的用途，其中所述的剂量间隔是每隔 96 小时一次。

14. 根据权利要求 8 所述的用途，其中所述的剂量是 3-12mg/kg。

15. 根据权利要求 14 所述的用途，其中所述的剂量是 4mg/kg。

16. 根据权利要求 14 所述的用途，其中所述的剂量是 6mg/kg。

17. 根据权利要求 14 所述的用途，其中所述的剂量是 8mg/kg。

18. 根据权利要求 8 所述的用途，其中所述的剂量是 10-25mg/kg。

19. 根据权利要求 8 所述的用途,其中所述的剂量是 25-75mg/kg。
20. 根据权利要求 9 所述的用途,其中所述的剂量是 4mg/kg。
21. 根据权利要求 9 所述的用途,其中所述的剂量是 6mg/kg。
22. 根据权利要求 9 所述的用途,其中所述的剂量是 8mg/kg。
23. 根据权利要求 10 所述的用途,其中所述的剂量是 4mg/kg。
24. 根据权利要求 10 所述的用途,其中所述的剂量是 6mg/kg。
25. 根据权利要求 10 所述的用途,其中所述的剂量是 8mg/kg。
26. 根据权利要求 11 所述的用途,其中所述的剂量是 3-12mg/kg。
27. 根据权利要求 26 所述的用途,其中所述的剂量是 4mg/kg。
28. 根据权利要求 26 所述的用途,其中所述的剂量是 6mg/kg。
29. 根据权利要求 26 所述的用途,其中所述的剂量是 8mg/kg。
30. 根据权利要求 11 所述的用途,其中所述的剂量是 10-25mg/kg。
31. 根据权利要求 11 所述的用途,其中所述的剂量是 25-75mg/kg。
32. 根据权利要求 8 所述的用途,其中将潜霉素给药 3 天至 6 个月。
33. 根据权利要求 8 所述的用途,其中将潜霉素给药 7 至 28 天。
34. 根据权利要求 8 所述的用途,其中将潜霉素给药 7 至 14 天。
35. 根据权利要求 9 所述的用途,其中将潜霉素给药 3 天至 6 个月。
36. 根据权利要求 9 所述的用途,其中将潜霉素给药 7 至 28 天。
37. 根据权利要求 9 所述的用途,其中将潜霉素给药 7 至 14 天。
38. 根据权利要求 10 所述的用途,其中将潜霉素给药 3 天至 6 个月。
39. 根据权利要求 10 所述的用途,其中将潜霉素给药 7 至 28 天。
40. 根据权利要求 10 所述的用途,其中将潜霉素给药 7 至 14 天。
41. 根据权利要求 11 所述的用途,其中将潜霉素给药 3 天至 6 个月。
42. 根据权利要求 11 所述的用途,其中将潜霉素给药 7 至 28 天。
43. 根据权利要求 11 所述的用途,其中将潜霉素给药 7 至 14 天。

44. 根据权利要求 1-43 任一项所述的用途，其中所述的剂量是口服、皮下或静脉内剂量。

抗生素的给药方法

本发明是 1999 年 9 月 24 日递交的申请号为 99812498.2、发明名称为“抗生素的给药方法”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

本发明涉及诸如潜霉素 (daptomycin, 或译为达托霉素) 这样的脂肽抗生素的给药的改进方法, 这种抗生素对包括抗生素抗性菌株在内的革兰氏阳性菌具有有效的杀菌活性。本发明还提供了给予对包括抗生素抗性菌株在内的革兰氏阳性菌也具有有效的杀菌活性的奎奴普丁 (quinopristin) / 达福普汀 (dalfopristin) 的改进方法。

背景技术

包括那些由抗性细菌导致的革兰氏阳性菌感染发生率的快速增加已经重新引起了对开发新类型抗生素的关注。一种这类的抗生素是包括潜霉素在内的脂肽抗生素。潜霉素在体外对临床上相关的导致严重和威胁生命的疾病的革兰氏阳性菌具有有效的杀菌活性。这些细菌包括抗性病原体诸如万古霉素抗性肠道球菌 (VRE)、甲氧苯青霉素抗性金黄色葡萄球菌 (MRSA)、糖肽居间 (intermediary) 敏感性金黄色葡萄球菌 (GISA)、凝固酶阴性葡萄球菌 (CNS) 和青霉素抗性肺炎链球菌 (PRSP); 几乎没有对它们的治疗选择 (参见 Tally 等《药物实验研究观点》(Exp. Opin. Invest. Drugs) 8: 1223-1238; 下文称作“Tally”)。潜霉素在体内提供了一种快速的浓度依赖性杀菌作用和相对延长的浓度依赖性抗生素后作用。

Baltz 在《抗生素生物技术》(Biotechnology of Antibiotics) 第 2 版 (W. R. Strohl) (New York: Marcel Dekker, Inc.), 1997, pp. 415-435 中 (下文称作“Baltz”) 描述了潜霉素。潜霉素是一种可以来源于发酵的玫瑰孢链霉菌 (Streptomyces roseosporus) 的环状脂肽抗生素。它由与环 13-氨基酸肽 N-末端色氨酸连接的癸酰基侧链组成 (参见附图 1a; Baltz 等, 文献同上)。目前以静脉制剂和口服

制剂的形式开发了该化合物以治疗由细菌导致的严重感染，这些细菌包括但不限于甲氧苯青霉素抗性金黄色葡萄球菌（MRSA）和万古霉素抗性肠道球菌（VRE）。

潜霉素的作用机理不同于包括 β -内酰胺类、氨基糖苷类、糖肽类和大环内酯类在内的其它类型抗生素的作用机理。不希望受到任何理论限制，认为潜霉素可通过破坏多个方面的细菌浆膜功能而不透入胞质来杀死革兰氏阳性菌。潜霉素的抗菌机理包括抑制糖肽合成、抑制脂磷壁酸合成和细菌膜电位逸散（参见例如 Baltz，文献同上）。

已经在非临床研究和 I 期和 II 期临床试验中检验了潜霉素的功效和安全性。当每隔 24 小时以 1 或 2mg/kg 静脉给药时，潜霉素在人志愿者体内具有良好的耐受性。参见 Baltz、文献同上，和其中的参考文献。此外，单剂量的潜霉素在 0.5 - 6mg/kg 的剂量范围内是充分耐受的。参见 Baltz、文献同上；EP386 95 1、Eli Lilly and Co. 和 Woodworth 等 1992《抗菌素与化疗》（Antimicrob. Agents Chemother.）36: 318-25。当与另一种抗生素妥布霉素一起给药时，单剂量的潜霉素也是充分耐受的。参见 Woodworth 等 1994《抗菌素与化疗》（Antimicrob. Agents Chemother.）33: 655 - 59。然而，证实每 12 小时使用 3mg/kg 潜霉素的延长治疗偶尔会导致不良反应（Baltz，文献同上）。在每 12 小时用 4mg/kg 潜霉素治疗 6 - 11 天的 5 位患者中的 2 位中观察到了短暂的肌肉无力和疼痛（Tally，文献同上）。在 2 位有肌肉无力和疼痛的患者中，在肌肉无力前 1 - 2 天肌酸磷酸激酶（CPK）水平已经升高。在观察到 CPK 开始升高后 3 - 4 天终止治疗。在终止潜霉素治疗 1 - 2 天后，在 1 位受治疗者中 CPK 水平达到峰值、10,000U/L 以上，且在第 2 位受治疗者中为 20,812U/L（Tally，文献同上）。以这些研究和对许多类型的细菌感染有效而需要较高剂量的潜霉素的原理为基础，终止了潜霉素的临床研究（Baltz，文献同上）。

在上述临床试验和一系列毒理学研究中，发现骨骼肌是潜霉素毒性的主要靶组织。在大鼠和狗体内进行的高剂量潜霉素毒理学研究中重复每日静脉给药（在大鼠体内是 75mg/kg/天而在狗体内是 40mg/kg/天）在骨骼肌中产生了轻度肌病（Tally，文献同上）。还发现 CPK 水平的升高可敏感地确定肌病且由此可以将其用于测定潜霉素对肌肉组

织的作用。参见 Tally 等，文献同上。

尽管低剂量的潜霉素不会产生肌肉毒性且可有效地治疗许多革兰氏阳性菌感染，但是诸如深部感染这样的或那些由某些抗生素抗性细菌菌株导致的某些类型的革兰氏阳性菌感染可能需要较高剂量的潜霉素以用于有效治疗。例如，某些万古霉素抗性细菌菌株表现出比大多数万古霉素敏感性菌株高 2-4 倍的潜霉素最低抑制浓度(MIC)。因此，对开发还可将不良骨骼肌作用减小到最低限度的有效量潜霉素的给药方法存在巨大需求。

还证实除脂肽以外的蜜柑霉素抗生素的组合物奎奴普汀/达福普汀对革兰氏阳性微生物具有活性，所述的革兰氏阳性微生物包括诸如甲氧苯青霉素抗性金黄色葡萄球菌、糖肽居间金黄色葡萄球菌和糖肽抗性屎肠球菌这样的抗生素抗性细菌 (Rubinstein 等 1999, 《抗菌素与化疗》(Antimicrob. Agents Chemother.) 44-A 概论: 37-46; 下文称作 "Rubinstein")。已经证实奎奴普汀/达福普汀可有效地治疗医院感染性肺炎、用于急诊应用研究、治疗复杂的皮肤和皮肤结构感染和菌血症 (Rubinstein, 文献同上)。Bernard 等在 1994 《欧洲临床微生物感染性疾病杂志》(Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.) 13:768-77 和 WO 98/22107 中公开了临床研究中奎奴普汀/达福普汀的给药方法。每隔 8 或 12 小时用 7.5mg/kg 奎奴普汀/达福普汀治疗的患者中的约 13% 经历了关节痛或肌痛 (包括肌肉疼痛) 且约 5% 的患者表现出 CPK 水平升高 (Rubinstein, 文献同上)。因此，看起来奎奴普汀/达福普汀也可产生肌肉毒性。

构成另一类抗生素的氨基糖苷类在高剂量下也有毒性。将它们以低频率间隔和高剂量而非高频率间隔和低剂量给药以便降低其毒性 (Barclay 等, 1994 《临床药代动力学》27: 32-48)。然而，氨基糖苷类在许多方面不同于潜霉素，特别是在毒性部位不同这方面。氨基酸糖苷类对肾和中枢神经系统有毒性，而骨骼肌是潜霉素的毒性部位。氨基酸糖苷类和潜霉素的毒性机理也不同。此外，氨基糖苷类在结构上不同于潜霉素、仅对革兰氏阴性菌起作用、与潜霉素具有不同的抗菌作用机理且表现出不同的抗性机理。因此，低频率给予氨基糖苷类对患者产生低毒性的可能性并不能预测对潜霉素来说也确实有相同的可能性。

发明内容

本发明解决了以高剂量脂肽抗生素诸如潜霉素以及奎奴普丁/达福普汀给药产生的骨骼肌毒性的难题。本发明提供了用于将对骨骼肌毒性降低到最低限度而同时又可维持足够的功效水平的抗生素的给药方法。

本发明方法的特征在于给予低频率的含有较高浓度抗生素的剂量。该方案既比以低浓度给予高频率剂量的抗生素安全又比它有效。因此，在本发明的一种方法中，将潜霉素根据需要以将对骨骼肌毒性降低到最低限度的给药间隔对患者给药。在本发明的另一种方法中，将脂肽抗生素而非潜霉素诸如潜霉素衍生物、A54145 或其衍生物根据需要以将对骨骼肌毒性降低到最低限度的给药间隔对患者给药。在本发明的第三种方法中，将奎奴普丁/达福普汀根据需要以将对骨骼肌毒性降低到最低限度的给药间隔对患者给药。

本发明方法的特征在于以 24 小时至 1 周一次的剂量间隔给予可产生骨骼肌毒性的高剂量抗生素。在本发明的一个实施方案中，在 24 小时至 1 周一次的剂量间隔以 3 - 75mg/kg 的剂量给予潜霉素。在本发明的另一个实施方案中，在 24 小时至 1 周一次的剂量间隔以 7.5 - 75mg/kg 的剂量给予奎奴普丁/达福普汀。

附图说明

附图 1: 对狗的研究 A (上图) 和对狗的研究 B (下图) 的血清肌酸磷酸激酶 (CPK) 水平。在对肌肉毒性症状给予潜霉素后 2 小时测定血清 CPK 水平。

附图 2: 如对狗的研究 A (上图) 和狗的研究 B (下图) 的 HPLC 测定的给药第 18 天时的潜霉素的稳态血浆浓度。

附图 3: 潜霉素的不同给药间隔与其骨骼肌毒性 (涉及 CPK 水平) 及其有效性 (涉及潜霉素的最低抑制浓度 MIC 内的血清峰值浓度 C_{max}) 的相关性。

发明详述

为了研究分次剂量对毒性的潜在作用，对狗进行两项研究以比较每日重复静脉给药一次（q24h）与每隔 8 小时（q8h）给药一次的作用。在狗体内进行这些研究，因为这一物种对临床作用最有预见性。本研究的目的是评估包括 $C_{\max}$ 与 $AUC_{24\text{ 小时}}$ 在内的药代动力学与骨骼肌毒性的相关性以便决定能够将对骨骼肌毒性降低到最低限度的临床最佳给药方案。

研究 A 研究了与潜霉素相关的骨骼肌毒性是否与在给药后血流中出现的潜霉素峰值浓度（ $C_{\max}$ ）相关以及是否与潜霉素在血流中 24 小时的总浓度（ $AUC_{24\text{ 小时}}$ ）不相关。在研究 A 中，将潜霉素的每日剂量分成每日多次给药以便降低 $C_{\max}$ （参见实施例 1 和附图 2 的上图）。

研究 B 检验了血浆浓度阈值是否因与潜霉素相关的骨骼肌毒性而存在。在这种假定中，每日 24 小时多次给药没有观察到作用的剂量水平（NOELq24h）使得潜霉素的血浆浓度保持在一定的未经确定的毒性阈值以下，这与骨骼肌毒性无关（实施例 2）。

令人意外的是，肌肉毒性主要与 $C_{\max}$ 无关。例如，尽管 25mg/kg q8h 是较低的 $C_{\max}$ （实施例 1，表 2），但是在以每隔 8 小时给予一次（q8h）25mg/kg 观察到的血清肌酸磷酸激酶（CPK）水平和显微肌病的发生率高于在以每隔 24 小时给予一次（q24h）75mg/kg 观察到的血清肌酸磷酸激酶（CPK）水平和显微肌病的发生率。相反，尽管 q24h 或 q8h 下各剂量的 $C_{\max}$ 水平可相比拟，但是当以 5mg/kg 或 25mg/kg 的剂量使剂量间隔随 q24h - q8h 改变时，观察到 CPK 峰值浓度增加较大（实施例 1、表 2 和实施例 2、表 4）。看起来毒性并不与 $AUC_{24\text{ 小时}}$ 相关，这是因为在 25mg/kg q8h 下观察到的毒性大于在基本上相同 AUC 下和 75mg/kg q24h 下观察到的毒性。

A 和 B 的研究结果提示定义与潜霉素相关的在狗中的骨骼肌毒性的药代动力学参数与 $C_{\max}$ 不相关。此外，看起来毒性与 AUC 或内在毒性血浆浓度不相关，而看起来与潜霉素的给药间隔相关。不希望受到任何理论限制，看起来对骨骼肌的影响与用于修复对肌纤维的亚临床损

害的低血浆浓度潜霉素给药的时间期限相关。因此，该数据提示给药间隔是肌肉毒性的关键决定因素、而非剂量本身的大小。此外，由于发现 $C_{\max}$ 和/或 AUC 是涉及根除感染的关键药代动力学参数(J. Leggett 等，美国微生物协会有关抗菌素与化疗的第 27 届交叉科学 (Interscience) 会议纲要和摘要，摘要第 154 号，第 123 页，Washington, D. C., 1987;美国微生物协会有关抗菌素与化疗的 39 届交叉科学 (Interscience) 会议纲要和摘要，A. Louie 等，摘要第 1769 号，N. Safdar 等，摘要第 1770 号; San Francisco, CA, 1999 年 9 月 26 - 29 日)，所以通过每日给药一次使潜霉素的药理活性最佳化。这些结果提示每日给药一次可以将潜霉素对肌肉的毒性降低到最低限度，同时能够使其抗菌功效最佳化 (附图 3)。

这些观察结果进一步得到了临床研究结果的支持。本研究证明以 4mg/kg q24h、6mg/kg q24h 或以 6mg/kg 的起始剂量、随后以 3mg/kg q12h 的剂量给予潜霉素不会导致与潜霉素给药相关的 CPK 水平升高且不会在任何患者中导致任何肌肉无力或疼痛 (实施例 4)。推定以 6mg/kg q24h 的剂量方案的 $C_{\max}$ (86.8 μ g/mL) 高于以 4mg/kg q12h 的剂量方案的 $C_{\max}$ (69.2 μ g/mL)。在以推定为较高 $C_{\max}$ 的剂量方案测试的 9 位患者中没有 1 位具有与药物相关的不良骨骼肌作用 (表 5)，而在以推定为较低 $C_{\max}$ 的剂量方案测试的 5 位患者中有 2 位具有不良骨骼肌作用 (Tally, 文献同上)。因此，实施例 3 中所列的结果证明 $C_{\max}$ 不是人体内骨骼肌毒性的原因，这进一步证明关于潜霉素在狗体内给药的发现结果适合于人。

不希望受到任何理论限制，这些结果可以由骨骼肌毒性与修复骨骼肌损害的剂量之间的时间相关的假设来解释。例如，实施例 1 证明：当将 75mg/kg/天分成每天 3 次剂量 (25mg/kg q8h) 对狗给药时，CPK 水平远高于当每日一次给予相同剂量时 (75mg/kg q24h) 的 CPK 水平。每日一次给药可以使用于修复与潜霉素相关的亚临床肌肉损害的剂量 (在非毒性血药浓度下) 之间的时间较长。因此，每日给药一次导致毒性较低。新的修复假设理论与延长给药期间后没有毒性发展一致。

例如，在大鼠和狗中进行的6个月与1个月给药的研究比较发现没有毒性发展。此外，新的修复理论与尽管使用潜霉素持续治疗且存在骨骼肌再生性改变而CPK水平仍降低的观察结果一致（附图1）。此外，因为 $C_{\max}$ 和/或AUC是在感染动物模型中有功效的关键决定因素，所以通过每日给药一次使潜霉素的药理活性最佳化。因此，因为安全性和功效并不依赖于相同的决定因素（ $C_{\max}$ ），所以可以通过改变给药方案来提高潜霉素的安全范围。

以这些结果为基础，本发明提供了与给予潜霉素的现有技术的方法相比可将骨骼肌毒性降低到最低限度的给予潜霉素的方法。可以将这些方法用于临床应用的人用药和兽药应用中。该方法的剂量和剂量间隔是一种临床或兽药应用中的安全而有效的方法。一般来说，本发明的方法教导了较长的给药间隔可以提供较高剂量潜霉素的给药。

在本发明的一个实施方案中，所述的剂量为3-75mg/kg潜霉素。在一个优选的实施方案中，所述的剂量为6-25mg/kg。在一个更为优选的实施方案中，所述对人体患者的剂量为6-12mg/kg。可以使用的剂量包括7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22或25mg/kg。在有关用于兽药应用的优选实施方案中，所述的剂量是3-25mg/kg。也可以使用高于这些剂量、介于这些剂量之间或低于这些剂量的其它剂量且本领域技术人员在理解本发明的方法后可以测定它们。

在本发明的一个实施方案中，所述的剂量间隔是每隔24小时至每周给药一次。在一个优选的实施方案中，每隔24小时、48小时、72小时、96小时或每周给予一次潜霉素。以诸如每96小时或每周一次的低频率给药是患有肾功能损害或需要血液透析的患者所需要的。在一个更为优选实施方案中，剂量间隔为24-48小时。在一个更为优选的实施方案中，剂量间隔为24小时。对于兽药应用来说，优选的剂量间隔稍短于或可稍长于对人体患者的优选剂量间隔，这取决于潜霉素是否分别在特定动物物种体内比在人体内具有较短或较长的半衰期。本发明还提供了潜霉素在制备用于以本文所述的剂量和剂量间隔治疗患者体内细菌感染的药剂中的用途。也可以使用低于这些用于临床和

兽药应用的剂量间隔或介于这些用于临床和兽药应用的剂量间隔之间的其它剂量间隔且本领域技术人员在理解本发明的方法后可以测定它们。

在本发明的一个实施方案中，该方法包括每隔 24 小时至每周给予一次 3 - 75mg/kg 剂量潜霉素的步骤。在一个优选的实施方案中，每隔 24 小时、48 小时、72 小时或 96 小时给予一次 3 - 25mg/kg 剂量的潜霉素。在一个更为优选实施方案中，每 24 - 48 小时对人体患者给予 3 - 12mg/kg 剂量的潜霉素。在一个更为优选的实施方案中，每隔 24 小时给予一次 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12mg/kg 剂量的潜霉素。在兽药应用中，每隔 24 小时给予 3 - 25mg/kg 剂量的潜霉素。

可以按照本方法给予潜霉素，直到细菌感染被根除或减少为止。在一个实施方案中，潜霉素的给药时间期限为 3 天至 6 个月。在一个优选的实施方案中，将潜霉素给予 7 - 56 天。在一更为优选的实施方案中，将潜霉素给予 7 - 28 天。在一个更为优选的实施方案中，将潜霉素给予 7 - 14 天。如果需要如此，那么可以将潜霉素给予较长或较短的时间期限。

此外，尽管本发明使用潜霉素作为典型，但是本发明的结果和方法也适合于其它脂肽抗生素和奎奴普丁/达福普汀或导致骨骼肌毒性的其它抗生素。因此，本发明还提供了用于将对骨骼肌的毒性降低到最低限度同时又维持功效的其它脂肽抗生素的给药方法。本发明还提供了脂肽抗生素在制备用于治疗患者体内细菌感染的药剂中的用途，其中所述的剂量是以不产生肌肉毒性的剂量间隔给予的脂肽抗生素的治疗有效量。脂肽抗生素包括但不限于潜霉素、潜霉素衍生物和其它含有蛋白质结构域和脂类结构域的抗生素诸如 A54145 (Baltz, 文献同上) 和 A54145 衍生物。

本发明还提供了用于将对骨骼肌的毒性降低到最低限度同时又维持功效的奎奴普丁/达福普汀的给药方法。可以将这些方法用于临床应用的人用药和兽药应用中。该方法的剂量和剂量间隔是一种临床或兽药应用中的安全而有效的方法。一般来说，本发明的方法教导了可以

通过延长给药间隔来给予较高剂量的奎奴普丁/达福普汀。在一个实施方案中,所述的剂量是以24小时至1周一次的剂量间隔给予的7.5-75mg/kg 奎奴普丁/达福普汀。在一个优选的实施方案中,所述的剂量为7.5-30mg/kg。在一个更为优选的实施方案中,所述对人体患者的剂量为7.5-20mg/kg。在一个用于兽药应用的更为优选的实施方案中,所述的剂量是7.5-50mg/kg。在一个优选的实施方案中,剂量间隔是24、48、72或96小时。在一个更为优选的实施方案中,剂量间隔是24小时。对于兽药应用来说,优选的剂量间隔可稍短或稍长于对人体患者的优选剂量间隔,这取决于奎奴普丁/达福普汀是否分别在特定动物物种体内比在人体内具有较短或较长的半衰期。本发明还提供了奎奴普丁/达福普汀在制备用于治疗患者体内细菌感染的药剂中的用途,其中所述的剂量是以不产生肌肉毒性的剂量间隔给予的奎奴普丁/达福普汀的治疗有效量。

与潜霉素、其它脂肽抗生素或奎奴普丁/达福普汀的其它给药方法相比,本发明的方法包括下列步骤:根据需要对患者给予可有效减少或消除革兰氏阳性菌感染并导致骨骼肌毒性降低的量的潜霉素、其它脂肽抗生素或奎奴普丁/达福普汀。可以通过口服、非肠道、吸入、局部、直肠、鼻部、口含、阴道或通过植入储蓄器、外部泵或导管给予潜霉素。还可以将潜霉素、其它脂肽抗生素或奎奴普丁/达福普汀直接注入或给药入脓肿、室或关节。非肠道给药包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、池内、鞘内、肝内、损害部位内和颅内注射或输注。在一个优选的实施方案中,抗生素给药是通过静脉内、皮下、或口服给药。

本发明的方法可以用于治疗患有由任意类型的革兰氏阳性菌导致或加重的感染的细菌感染患者。在一个优选的实施方案中,按照本发明的方法对患者给予潜霉素、其它脂肽抗生素或奎奴普丁/达福普汀。在另一个优选的实施方案中,可以导致或加重细菌感染的细菌包括但不限于:甲氧苯青霉素敏感性和甲氧苯青霉素抗性葡萄球菌(包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、出血性葡萄球菌、人葡萄球菌、腐生

葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌); 糖肽居间 - 敏感性金黄色葡萄球菌 (GISA); 青霉素敏感性和青霉素抗性链球菌 (包括肺炎链球菌、化脓链球菌、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、鸟链球菌、牛链球菌、乳链球菌、血链球菌和 C 族链球菌、G 族链球菌和变异链球菌 (*viridans streptococci*)); 肠球菌 (包括万古霉素敏感性和万古霉素抗性菌株诸如粪肠球菌和屎肠球菌); 难辨梭状芽孢杆菌; 梭状梭菌; 无害梭菌; 产气荚膜梭状芽孢杆菌; 多枝梭状芽孢杆菌; 流感嗜血杆菌; 单核细胞增生利斯特氏菌; 杰氏棒杆菌; 双歧杆菌属的种类; 产气真杆菌; 迟缓真杆菌; 嗜酸乳芽孢杆菌; 干酪因子乳芽孢杆菌; 植物乳芽孢杆菌; 乳球菌属的种类; 明串珠菌属的种类; 片球菌属; 厌氧消化链球菌; 不解糖消化链球菌 (*Peptostreptococcus asaccarolyticus*); 大消化链球菌; 微小消化链球菌; 普氏消化链球菌; 生产消化链球菌; 痤疮丙酸杆菌和放线菌属的种类。

在体外实验中, 传统上潜霉素对“抗性”菌株的抗菌活性可与传统上对“敏感性”菌株的抗菌活性相比拟。此外, 潜霉素对敏感性菌株的最低抑制浓度 (MIC) 的值通常比万古霉素低 4 倍。因此, 在一个优选的实施方案中, 按照本发明的方法对表现出耐受包括万古霉素在内的其它抗生素的细菌感染的患者给予潜霉素。此外, 不同于糖肽抗生素, 潜霉素表现出对革兰氏阳性微生物的快速的浓度依赖性杀菌活性。因此, 在一个优选的实施方案中, 按照本发明的方法根据快速起抗生素疗效作用的需要对患者给予潜霉素。还将奎奴普汀/达福普汀用于治疗抗生素抗性细菌菌株并且用于急诊情况应用。

可以将本发明的方法用于体内任何器官或组织的革兰氏阳性菌感染。这些器官或组织包括但不限于骨骼肌、皮肤、血流、肾、心脏、肺和骨。可以将本发明的方法用于治疗 (不限于) 皮肤和软组织感染、菌血症和尿道感染。可以将本发明的方法用于治疗包括但不限于中耳炎、鼻窦炎、慢性支气管炎在内的群体获得性呼吸道感染和包括由药物耐受性肺炎链球菌或流感嗜血杆菌导致的肺炎在内的肺炎。可以将本发明的方法用于治疗包括不同类型的革兰氏阳性菌或包括革兰氏阳性

菌和革兰氏阴性菌的混合型感染。这些类型的感染包括腹内感染和产科/妇科感染。可以按照用于医院感染的疗法的步骤使用本发明的方法，所述的医院感染包括但不限于肺炎、腹内脓毒症、皮肤和软组织感染以及骨和关节感染。还可以将本发明的方法用于治疗包括但不限于心内膜炎、脓毒性关节炎和骨髓炎在内的感染。在一个优选的实施方案中，可以按照本发明的方法使用潜霉素治疗任意上述疾病。在另一个优选的实施方案中，可以按照本发明的方法使用脂肽抗生素或奎奴普丁/达福普汀治疗任意上述疾病。

还可以在实施本发明方法的同时给予一种或多种除脂肽以外的抗生素的抗生素。潜霉素表现出高血浆蛋白质结合能力且不能够通过细胞膜。因此，表现出这些特征的潜霉素和其它脂肽抗生素不能导致与其它抗生素的相互作用。由于给出了这一方案，所以预计潜霉素可与一种或多种共同给药的抗生素起协同作用。此外，潜霉素可以改善一种或多种共同给药的抗生素的毒性分布。已经证实潜霉素和氨基糖苷的给药可以改善由氨基糖苷导致的对肾脏的毒性。也可以按照本发明将奎奴普丁/达福普汀与某些其它抗生素一起给药。奎奴普丁/达福普汀抑制某些诸如咪达唑仑、硝苯地平、丁苯哌丁醇和环孢菌素这样的药物的细胞色素 P450 3A4-介导的代谢，所以不应将这些药物与奎奴普丁/达福普汀一起共同给药。在一个优选的实施方案中，可以在给予抗生素的同时实施本发明的方法。可以与潜霉素或另一种脂肽抗生素一起共同给药的抗生素及其种类包括但不限于青霉素类及相关药物、碳青霉烯类、头孢菌素类及相关药物、氨基糖苷类、杆菌肽、短杆菌肽、莫匹罗星、氯霉素、甲砒霉素、褐霉酸钠、林可霉素、氯林可霉素、大环内酯类、新生霉素、多粘菌素、利福霉素、大观霉素、四环素、万古霉素、替考拉宁、蜜柑霉素类、抗叶酸药包括磺胺类药物、甲氧苄啶及其组合物和乙胺嘧啶、合成的抗菌药包括硝基呋喃类、孟德拉胺和马尿酸乌洛托品、硝基咪唑类、喹诺酮类、氟喹诺酮类、异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、对氨基水杨酸(PAS)、环丝氨酸、卷曲霉素、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、氨硫脲和紫霉素。在一个优选的实施

方案中，可以按照本发明与潜霉素或其它脂肽抗生素一起共同给药的抗生素包括但不限于亚胺培南、阿米卡星、奈替米星、磷霉素、庆大霉素、头孢曲松和替考拉宁。

具体实施方式

实施例 1

研究 A: $C_{\max}$ 对 CPK 和骨骼肌毒性的作用

为了研究 $C_{\max}$ 对骨骼肌毒性的作用，对狗（4 只雄性狗/组）静脉给予盐水 q8h、潜霉素 25mg/kg q24h、潜霉素 75mg/kg q24h 和潜霉素 25mg/kg q8h 的给药方案 20 天。根据狗 CPK 水平增加至超过正常范围并通过骨组织的显微改变来确定骨骼肌毒性。

通过 HPLC 测定在给药第 18 天时潜霉素的稳态血浆浓度。在 25mg/kg q8h 下与在 25mg/kg q24h 下相比的 $C_{\max}$ 水平基本上相同（为 1.23 倍高）。在 75mg/kg q24h 下的 $C_{\max}$ 水平是在 25mg/kg q8h 下 2.8 倍。参见附图 1 的上图（研究 A）。在 25mg/kg q8h 下与在 75mg/kg q24h 下相比的 AUC 基本上相同（高 0.37 倍）（参见表 2 和附图 2 的上图）。

在研究 A 的整个治疗期限内，当剂量在 q24h 的恒定给药间隔从 25 增加至 75mg/kg 时，CPK 峰值活性与剂量成正比的增加。然而，与以 75mg/kg q24h 给药的动物相比，在以 25mg/kg q8h 给药的动物中观察到了 CPK 水平又增加到 4 倍，不过，这两种给药方案的总每日剂量是相同的。对于所有给药方案来说，在治疗约 1 周后，CPK 达到峰值，然后尽管持续治疗，但是 CPK 仍然下降。

在最后剂量给药后的约一个给药间隔时处死所治疗的动物并用显微镜检查肌肉组织的肌病症状。参见表 1。

表 1

剂量方案

损害部位*	盐水 q8h	25mg/kg q24h	75mg/kg q24h	25mg/kg q8h
骨骼肌				
肌纤维变性	0/24	3/24	8/24	14/24
肌纤维再生	1/24	2/24	1/24	9/24
隔膜				
肌纤维变性	0/4	0/4	0/4	1/4
心脏				
肌纤维变性	0/4	0/4	0/4	0/4

*将与肌肉相关的组织病理学发现的发生率表示为所影响的部位数量与所检查的部位数量之比。对于骨骼肌来说，对 4 条狗的每一条检查 6 个部位，总计检查了 24 个部位。

在 25mg/kg q8h 下的骨骼肌纤维变性比 75mg/kg q24h 下的骨骼肌纤维变性增加到约 2 倍。此外，在 25mg/kg q8h 下的骨骼肌纤维变性比 25mg/kg q24h 下的骨骼肌纤维变性增加到 5 倍。骨骼肌纤维变性的严重性最低，这与血清 CPK 增加到 3 - 25 倍有关。在研究 A 中没有观察到对心肌的显微变性作用。

将研究 A 的发现概括在表 2 中：

表 2

剂量方案	总每日剂量 (mg/kg)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24 小时} (μg-h/mL)	CPK 峰值 (U/L)	显微肌病的发生率 ¹
盐水 q8h	0	0	0	265	0/28
25mg/kg q24h	25	190	682	309*	3/28
75mg/kg q24h	75	540	1840	990	8/28
25mg/kg q8h	75	238	2526	4000	15/28

*不包括异常值。

¹显微肌病的发生率（最后一列）表示表现出最低变性改变的部位数量与检查的部位数量之比。在本实验中，对 4 条狗中的每一条检查

了 7 个部位，总计检查了 28 个部位。

此外，看起来毒性与 $AUC_{0-24 \text{ 小时}}$ 或非毒性血浆浓度阈值不相关。尽管 $C_{\max}$ 较低，但是在 25mg/kg q8h 下 CPK 的增加和肌病的发生率高于在 75mg/kg q24h 下 CPK 的增加和肌病的发生率。此外，尽管 $C_{\max}$ 水平可比拟，但是当将每日三次给予 25mg/kg 与每日一次给予 25mg/kg 比较时，根据显微肌病发生率确定的毒性增加到 5 倍且 CPK 水平增加到 10 倍以上。尽管与 75mg/kg q24h 相比在 25mg/kg q8h 的剂量方案下的 AUC 仅提高了 0.37 倍，但是 CPK 活性和肌病的发生率却增加到 2-4 倍。

不希望受到任何理论限制，看起来对骨骼肌的影响与可获得的修复对肌纤维亚临床损害的低血浆浓度下的时间期限有关。与分剂量给药相比，每日给药一次可使最低血浆浓度下的时间较长，使得修复时间更长且由此毒性较低。例如，在 25mg/kg q8h 的剂量方案下，血浆浓度始终不低于 27 μ g/mL，它是该方案的谷值。相反，在给予下一个剂量前，75mg/kg q24h 方案的血浆浓度低于该水平约 12 小时。这种每日最低接触期限可以解释为什么每日给药一次的方案（75mg/kg q24h）所涉及的毒性要低于分剂量给药（25mg/kg q8h）的毒性。

实施例 2

研究 B: 血浆浓度阈值对骨骼肌毒性的影响

为了研究阈值血浆浓度对骨骼肌毒性的作用，对狗（4 只雄性狗/组）静脉给予盐水 q8h、潜霉素 5mg/kg q24h（近似为 NOELq24h）和潜霉素 5mg/kg q8h 的给药方案 20 天。

如实施例 1 中所述，通过 HPLC 测定在给药第 18 天时潜霉素的稳态血浆浓度。q8h 间隔表示狗体内的 3 个半衰期（ $t_{1/2}=2.5$ 小时）且与 q24h 方案相比应对稳态 $C_{\max}$ 具有最低影响。5mg/kg q24h 和 5mg/kg q8h 的 $C_{\max}$ 对两种给药方案来说是相同的。参见附图 1 的下图（研究 B）。然而，在 5mg/kg q8h 下的 AUC 为在 5mg/kg q24h 下的 AUC 的约 3 倍（2.6 倍）（参见表 4 和附图 2 的下图）。

如实施例 1 中所公开的方法测定血清 CPK 水平。在 5mg/kg q24h 下的 CPK 水平与盐水对照相比没有改变。相反，在 5mg/kg q8h 下的 CPK 水平比在 5mg/kg q24h 下或盐水对照的 CPK 水平升高。在 5mg/kg q8h 下，在潜霉素治疗 1 周后达到的 CPK 峰值水平为基线的 3-4 倍且在此后尽管持续治疗但 CPK 水平仍然下降，这与研究 A 中观察到的情况类似。参见附图 1 的下图（研究 B）。

如实施例 1 中所述在最后剂量给药后的约一个给药间隔时处死所治疗的动物并用显微镜检查肌肉组织的肌病症状，如表 3 中所示。

表 3

剂量方案

损害部位*	盐水 q8h	5mg/kg q24h	5mg/kg q8h
骨骼肌			
肌纤维变性	0/24	2/24	11/24
肌纤维再生	0/24	3/24	18/24
膈膜			
肌纤维变性	0/4	1/4	0/4
心脏			
肌纤维变性	0/4	0/4	0/4

*将与肌肉相关的组织病理学发现的发生率表示为所影响的部位数量与所检查的部位数量之比。对于骨骼肌来说，对 4 条狗的每一条检查 6 个部位，总检查了 24 个部位。

在 5mg/kg q8h 下的骨骼肌纤维变性比 5mg/kg q24h 下的骨骼肌纤维变性增加了 4 倍。变性属于纤维几乎未受影响的最低严重性，这与血清 CPK 增加 0-4 倍有关。在研究 B 中的肌纤维变性的严重程度低于在研究 A 中所用的较高剂量下的肌纤维变性。在研究 B 中没有观察到变性对心肌的影响。

将研究 B 的发现概括在表 4 中：

表 4

剂量方案	总每日剂量 (mg/kg)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-24\text{ 小时}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	CPK 峰值 (U/L)	显微肌病的 发生率 ¹
盐水 q8h	0	0	0	150	0/28
5mg/kg q24h	5	58	180	150	3/28
5mg/kg q8h	15	58	412	500	11/28

¹ 显微肌病的发生率(最后一列)表示表现出最低变性改变的部位数量与检查的部位数量之比。在本实验中,对4条狗中的每一条检查了7个部位,总计检查了28个部位。

在q24h的给药间隔下,NOEL约为5mg/kg。这种NOELq24h导致CPK没有改变且仅有骨骼肌毒性极低的组织病理学证据。然而,这些实验证明NOELq24h并不确定毒性的阈值血浆浓度,因为每隔8小时给药(即5mg/kg q8h)可通过CPK和显微肌病增加而导致骨骼肌毒性明显,不过 $C_{\max}$ 类似于5mg/kg q24h方案的 $C_{\max}$ 。毒性可能与低于给定血浆浓度的时间相关。例如,与5mg/kg q24h下的18小时相比,低于10 $\mu\text{g/mL}$ 的时间为6小时。参见附图1下图。这些结果提示与没有观察到骨骼肌毒性相关的潜霉素峰值血浆浓度依赖于给药频率。

实施例 3

为了研究奎奴普汀/达福普汀的 $C_{\max}$ 对骨骼肌毒性的作用,对狗(4只雄性狗/组)静脉给予盐水 q8h、奎奴普汀/达福普汀 25mg/kg q24h、奎奴普汀/达福普汀 75mg/kg q24h 和奎奴普汀/达福普汀 25mg/kg q8h 的给药方案20天。

通过HPLC测定在给药第18天时奎奴普汀/达福普汀的稳态血浆浓度。如实施例1中所述测定25mg/kg q8h、25mg/kg q24h和75mg/kg q24h的 $C_{\max}$ 水平和AUC。类似地,如实施例1中所述测定25mg/kg q8h、25mg/kg q24h和75mg/kg q24h的CPK水平和与肌肉相关的组织病理学发现的发生率。对于骨骼肌来说,对4条狗中的每一条检查了6个

部位，总计检查了 24 个部位。如果在任何剂量方案下没有观察到显微肌病或对 CPK 水平的影响，那么可以增加该剂量。例如，可以测定 50mg/kg q8h、50mg/kg q24h 和 150mg/kg q24h 的 $C_{\max}$ 水平和 AUC。

正如 CPK 水平升高和/或显微肌病发生率较高所确定的，预计 25 mg/kg 奎奴普汀/达福普汀 q8h 的剂量方案产生的肌肉毒性高于 75 mg/kg 奎奴普汀/达福普汀 q24h 的剂量方案产生的肌肉毒性。然而，预计 75 mg/kg q24h 的 $C_{\max}$ 水平高于 25 mg/kg q8h 的 $C_{\max}$ 水平且由此导致 75 mg/kg 奎奴普汀/达福普汀 q24h 的功效高于 25 mg/kg 奎奴普汀/达福普汀 q8h 的功效。

实施例 4

为了研究给药间隔增加是否可以在患者中防止短暂骨骼肌毒性，对患有严重革兰氏阴性菌血症或患有各种因耐受万古霉素的革兰氏阴性菌导致的感染的患者或目前的疗法难以治疗或禁用目前疗法的住院成年受治疗者静脉给予潜霉素。将这些受治疗者治疗 7-21 天的期限。在首次抗生素治疗前和治疗前 7 天的隔天和此后的每天测定血清 CPK 水平。

结果证明对 8 位患者每隔 24 小时给予 4mg/kg 剂量的潜霉素或对 9 位患者每隔 24 小时给予 6mg/kg 剂量的潜霉素在大部分患者中不会导致血清 CPK 水平的增加超过正常范围（20 - 198U/L）。参见表 5。此外，甚至在极少数经历一定程度的 CPK 水平升高超过正常范围的患者中，并不认为这种升高与潜霉素的治疗有关。没有一位患者经历任何肌肉疼痛或无力且所有患者均能够完成潜霉素的治疗过程。类似地，对 3 位人体患者开始每隔 12 小时给予 6 mg/kg 剂量的潜霉素、随后每隔 12 小时给予 3 mg/kg 剂量的潜霉素的治疗过程不会导致 CPK 水平的增加超过正常范围。

表 5

6MG/KG q24h				
患者	给药前的基线水平	治疗过程中观察的 CPK 范围 ¹		患有推定的与药物相关的不良骨骼肌影响的患者的总数 ² /总体评估数
		最小值	最大值	
1	<18	<18	194	0/9
2	129	54	140	
3	NA	<18	56	
4	35	<18	43	
5	<18	<18	<18	
6	44	<18	44	
7	11	6	101	
8	25	8	25	
9	284	171	*1324	
4MG/KG q24h				
1	43	33	59	0/8
2	18	18	35	
3	25	19	212	
4	44	<18	48	
5	144	<18	144	
6	23	20	36	
7	37	32	369**	
8	<18	<18	26	
6MG/KG、随后是 3MG/KG q12h				
1	78	78	137	0/3
2	29	<18	49	
3	<18	<18	34	

¹ 正常 CPK 范围：20 - 192；可检测水平 18。

² CPK>ULN (192U/L) 且具有疼痛/无力的附带临床症候或 CPK>ULN (192U/L) 而不具有疼痛/无力的附带临床症候且没有 CPK 水平升高的

潜在原因。

*在首次剂量后 CPK 开始升高；回复至基线水平，同时持续进行潜霉素治疗。患者还接受类固醇治疗。

**在第 13 次剂量后出现的数值且通过持续治疗而回复至基线水平。

实施例 5

在各种剂量间隔对人体受治疗者给予不同剂量水平的潜霉素。将潜霉素静脉给予诊断为因耐受万古霉素的革兰氏阳性菌菌株导致的感染或目前的疗法难以治疗或禁用目前的疗法的成年受治疗者。将受治疗者治疗 7-14 天的期限。治疗过程延长至 28-56 天。在每隔 24 小时一次、48 小时一次、72 小时一次、96 小时一次或每周一次的剂量间隔给予不同剂量的潜霉素。也可以使用介于这些剂量间隔之间或低于这些剂量间隔的其它剂量间隔。可以使用的剂量水平包括 7、8、9、10、11、12、14、16、18、20、22 或 25mg/kg。也可以使用低于这些剂量水平、介于这些剂量水平之间或高于这些剂量水平的其它剂量水平。通过下列标准中的一种或多种来确定治疗功效：允许通过微生物测定在本研究中分离的革兰氏阳性菌的血浓度的根除和减少；消除微生物或改善细菌感染的以天数计的时间；在允许情况下报导的临床症候和症状的消除或改善程度和在最后的抗生素剂量后 3-4 周时的存活率。当满足上述标准中的一种或多种时，剂量水平和间隔是有效的。在首次抗生素治疗前和治疗前 7 天的隔天和此后的每天测定血清 CPK 水平。当剂量水平和间隔不会导致血清 CPK 水平明显升高至超过正常水平时或当治疗不会导致骨骼肌疼痛或无力时，这种剂量水平和间隔是令人满意的。

实施例 6

除对患者给予奎奴普丁/达福普汀来替代潜霉素且剂量水平范围为 7.5-30mg/kg q24h 外，基本上如上所述进行实施例 5 中所述的步

骤。可以使用的剂量水平包括 7.5、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28 或 30mg/kg。也可以使用低于这些剂量水平、介于这些剂量水平之间或高于这些剂量水平的其它剂量水平。

将引入本说明书中的全部公开文献和专利申请引入本文作为参考，如同将每一篇公开文献和专利申请特别和分别引入本文作为参考一样。尽管通过解释和用于清楚理解目的的实施例具体地描述了上述发明，但是根据本发明的教导可以对其进行改变和修改而不会脱离所附权利要求的实质和范围，这对本领域技术人员来说是显而易见的。

图 1

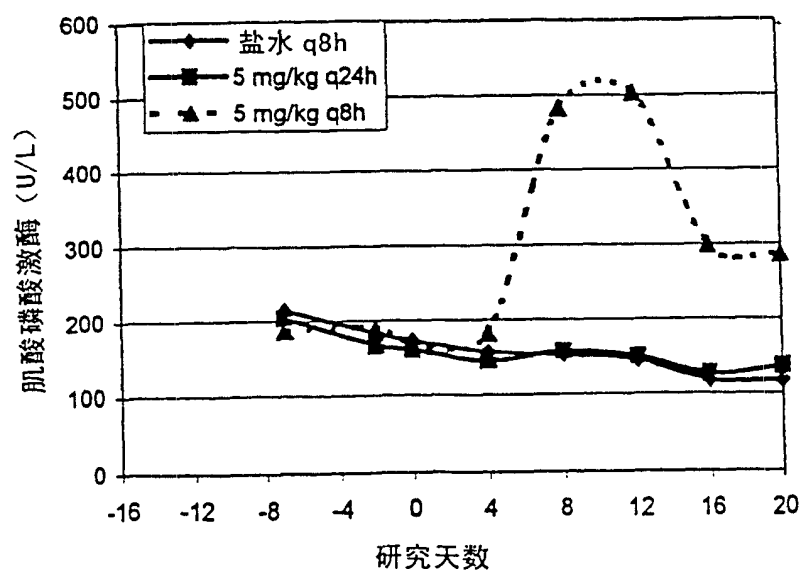
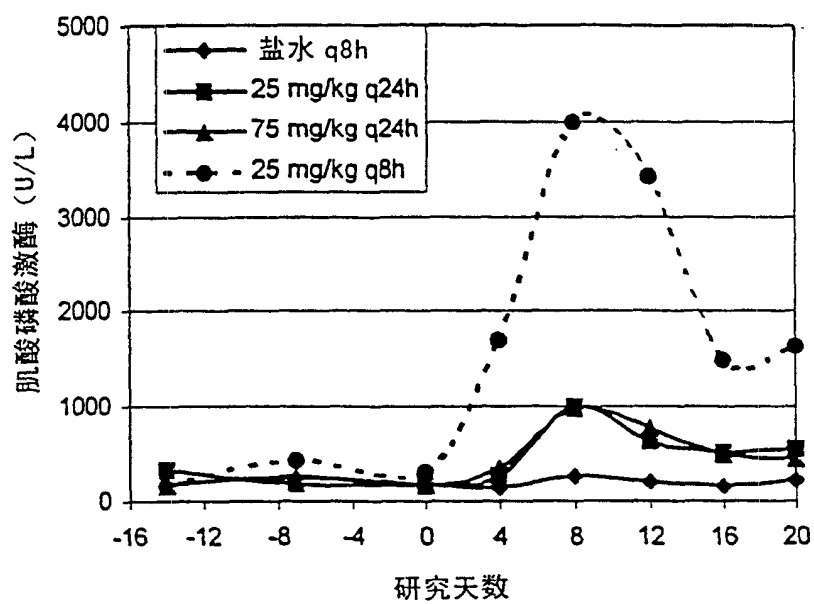


图 2

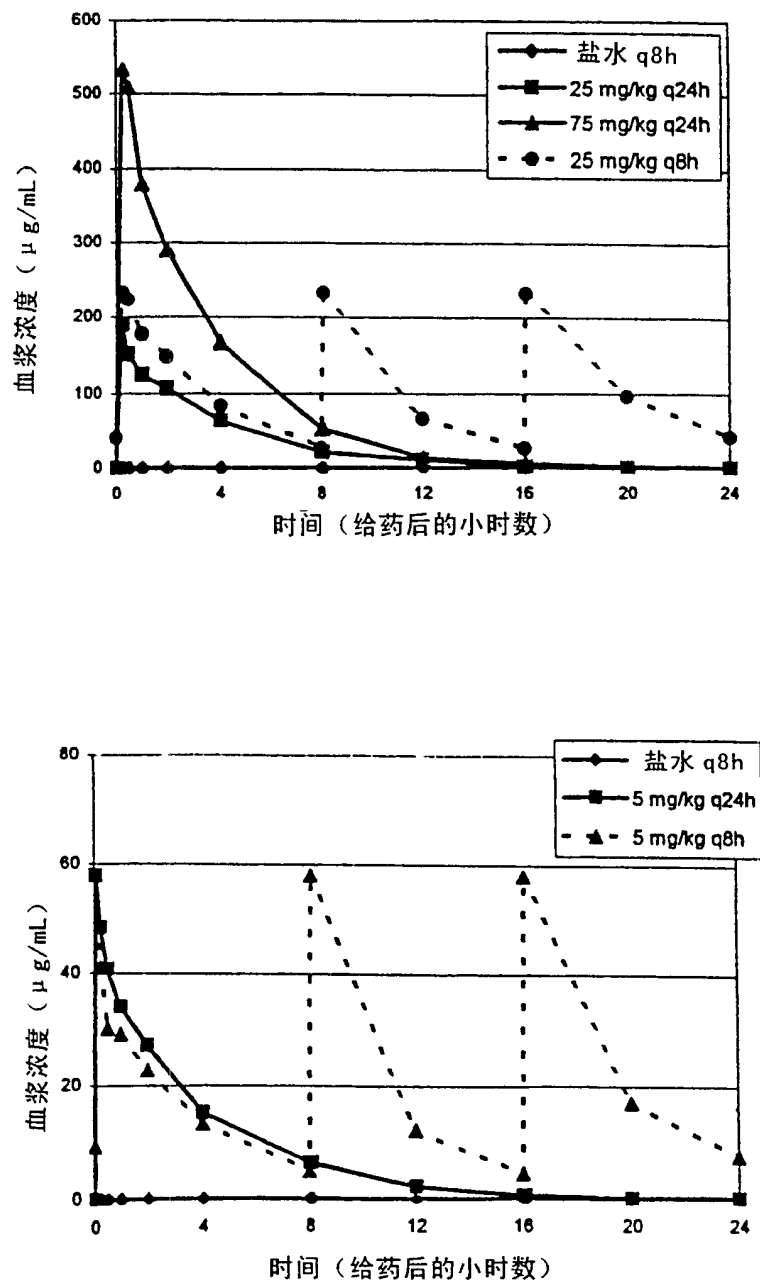


图 3

