



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103781479 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 07

(21) 申请号 201280025248. 2

A61K 9/107(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 03. 30

(30) 优先权数据

61/470, 780 2011. 04. 01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 11. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/031449 2012. 03. 30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/135617 EN 2012. 10. 04

(71) 申请人 医药公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 格雷戈里·查尔斯·威廉姆斯

(74) 专利代理机构 北京商专永信知识产权代理

事务所(普通合伙) 11400

代理人 郭玥 葛强

(51) Int. Cl.

A61K 31/4418(2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

用于减轻中风损害的短效二氢吡啶(氯维地平)

(57) 摘要

本发明涉及一种用于在所需的中风个体中减轻中风损害和/或降低血压的方法,所述方法包括给予所述对象有效量的药物组合物,所述药物组合物包括短效二氢吡啶化合物,优选氯维地平或其药学上可接受的盐或酯。本发明还涉及药物、药物组合物和药物的制备方法。

1. 一种用于在中风个体中减轻中风损害的药物,所述药物包括有效量的短效二氢吡啶化合物。
2. 一种用于在中风个体中降低血压和减轻中风损害的药物,所述药物包括有效量的短效二氢吡啶化合物。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物,其中所述短效二氢吡啶化合物的血浆半衰期少于 30 分钟。
4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的药物,其中所述短效二氢吡啶化合物是氯维地平或其药学上可接受的盐或酯。
5. 根据权利要求 4 所述的药物,其中所述药物包括 0.001-20mg/ml 的氯维地平或其药学上可接受的盐或酯。
6. 根据权利要求 1-5 任意一项所述的药物,其中所述药物是乳剂。
7. 根据权利要求 6 所述的药物,其中所述乳剂包括 2-30% mg/ml 的脂质。
8. 根据权利要求 6 所述的药物,其中所述乳剂包括 0.2-2mg/ml 的乳化剂。
9. 根据权利要求 1-8 任意一项所述的药物,其进一步包括一种或多种选自抗菌剂、张力调节剂、抗氧化剂和助乳化剂组成的组的试剂。
10. 根据权利要求 1-9 任意一项所述的药物,其中所述药物的 pH 为 6.0-8.8。
11. 根据权利要求 1-10 任意一项所述的药物,其中所述药物包含在无菌预充式注射器中。
12. 一种用于在中风个体中减轻中风损害的药物制备方法,所述方法包括将短效二氢吡啶化合物与药学上可接受的载体或稀释剂混合。
13. 一种用于在中风个体中减轻中风损害的药物制备方法,所述方法包括将短效二氢吡啶化合物与脂质、乳化剂和水混合。
14. 一种用于在中风个体中降低血压和减轻中风损害的药物制备方法,所述方法包括将短效二氢吡啶化合物与药学上可接受的载体或稀释剂混合。
15. 一种用于在中风个体中降低血压和减轻中风损害的药物制备方法,所述方法包括将短效二氢吡啶化合物与脂质、乳化剂和水混合。
16. 根据权利要求 12-15 任意一项所述的方法,其中所述短效二氢吡啶化合物的血浆半衰期少于 30 分钟。
17. 根据权利要求 12-16 任意一项所述的方法,其中所述短效二氢吡啶化合物是氯维地平或其药学上可接受的盐或酯。
18. 根据权利要求 12-17 任意一项所述的方法,其进一步包括加入一种或多种选自抗菌剂、张力调节剂、抗氧化剂和助乳化剂组成的组的试剂。
19. 根据权利要求 12-18 任意一项所述的方法,其进一步包括将混合物的 pH 调节至 6.0-8.8。
20. 根据权利要求 12-19 任意一项所述的方法,其进一步包括将所述药物置于无菌预充式注射器中。

用于减轻中风损害的短效二氢吡啶(氯维地平)

[0001] 交叉引用美国相关专利申请

[0002] 本申请要求 2011 年 4 月 1 日提交的申请号为 61/470,780 的美国临时专利申请的优先权,其内容均通过引用全部并入本文,并可用于所有目的。

[0003] 发明背景

[0004] 中风是由于血管阻塞或破裂而导致的向脑的供血受阻。当血流停止时,大脑无法获得氧气和养料,脑细胞可能死亡而造成永久的损伤。中风的影响取决于脑的哪个部分受损以及其受影响的严重程度。非常严重的中风能够导致猝死。

[0005] 中风后,血压常常会在数小时内升高。当超过 180mm Hg 后,每增加 10-mm Hg,神经损伤的风险增加 40%,较差预后的风险增加 23%。Adams et al., Stroke38 :1655-1711, 1670 (2007)。降低血压能够减轻由中风导致的损害,例如形成脑水肿、梗死出血性转化、血管损伤和早期复发性中风。然而,在中风患者中血压急剧下降可能会因对脑缺血区域的灌注压降低而导致神经损伤恶化。Adams et al., Stroke38 :1655-1711, 1670 (2007)。所以,对中风患者的血压控制处于两难境地,因为血压剧烈地升高可能会使心脏和其它重要器官承受过重负担,而降低所升高的血压可能会使血量已经减少的脑区的血流减少。因此,美国心脏协会推荐使用具有“如果血压下降导致神经损伤恶化则其作用能够迅速被逆转”的抗高血压药物治疗急性缺血性中风患者的动脉高血压,以达到避免对中风患者过度治疗的目的。Adams et al., Stroke38 :1655-1711, 1670 (2007)。

[0006] 因此,仍需要一种在中风患者,特别是急性不稳定性患者,中能够提供疗效、精确度(可调节性)和安全性达到最佳平衡的抗高血压药物。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明涉及短效二氢吡啶化合物在中风个体中减轻中风损害和/或降低血压的用途,以及包括短效二氢吡啶化合物的药物组合物或药物。

[0009] 本发明提供了一种在所需的中风个体中减轻中风损害的方法。本发明还提供了一种在所需的中风个体中降低血压和减轻中风损害的方法。这些方法包括给予个体有效量的药物组合物,该药物组合物包括短效二氢吡啶化合物。停止给予短效二氢吡啶化合物后能够使个体的血压在 30 分钟内回到治疗前水平。短效二氢吡啶化合物可以具有少于 30 分钟的短暂的血浆半衰期,并且其优选地为氯维地平或其药学上可接受的盐或酯。

[0010] 所述方法可以进一步包括通过多次剂量调整将药物组合物的剂量从初始剂量调节至维持剂量,以使个体达到所需的血压。剂量调整之间的时间间隔可以是 5-10 分钟。每次剂量调整优选低于加倍剂量。

[0011] 所述个体是哺乳动物,优选人。个体可以是患有严重的高血压。

[0012] 中风可以是缺血性中风或出血性中风。缺血性中风可以是瞬时缺血发作。出血性中风可以由颅内出血引起的。特别地,颅内出血可以是脑内出血(ICH)。

[0013] 中风损害可以是神经损伤恶化、脑损伤或死亡。其可能是永久性的。

[0014] 在本发明的方法中,药物组合物可以包含 0.001-20mg/ml,优选 0.5mg/ml,的氯维地平或其药学上可接受的盐或酯。所述药物组合物可以进一步包括药学上可接受的载体或

稀释剂。优选地,所述药物组合物的 pH 为 6.0-8.8。

[0015] 药物组合物可以是乳剂。乳剂可以包括 2-30% mg/ml 的脂质和 0.2-2mg/ml 的乳化剂。所述药物组合物可以进一步包括一种或多种选自抗菌剂、张力调节剂、抗氧化剂和助乳化剂组成的组的试剂。

[0016] 对于本文所述的各种方法而言,提供了一种包括有效量的短效二氢吡啶化合物的药物。所述药物用于在个体中减轻中风损害和 / 或降低血压。所述短效二氢吡啶化合物优选具有少于 30 分钟的短暂的血浆半衰期。更优选地,所述短效二氢吡啶化合物是氯维地平或其药学上可接受的盐或酯。

[0017] 本发明的药物可以包括约 0.001-20mg/ml, 优选 0.5mg/ml, 的氯维地平或其药学上可接受的盐或酯(例如丁酸氯维地平)。所述药物可以进一步包括药学上可接受的载体或稀释剂。所述药物可以是乳剂,其包括 2-30% mg/ml 的脂质和 0.2-2mg/ml 的乳化剂。所述药物可以进一步包括抗菌剂、张力调节剂、抗氧化剂和 / 或助乳化剂。所述药物的 pH 在 6.0-8.8 范围内。

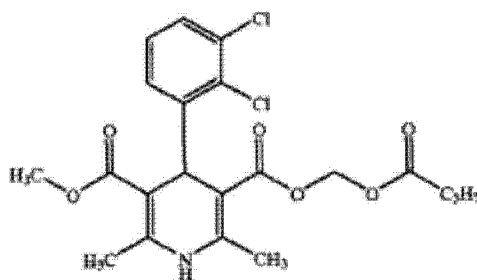
[0018] 本发明提供了用于在中风个体中减轻中风损害和 / 或降低血压的药物的制备方法。所述方法可以包括将短效二氢吡啶化合物与药学上可接受的载体或稀释剂混合。所述方法还包括将短效二氢吡啶化合物与脂质、乳化剂和水混合。所述方法可以进一步包括加入抗菌剂、张力调节剂、抗氧化剂和 / 或助乳化剂。所述方法还可以进一步包括将混合物的 pH 调节至 6.0-8.8 ;和 / 或将所述药物置于无菌预充式注射器中。

[0019] 发明详述

[0020] 本发明基于发现氯维地平(一种短效二氢吡啶化合物)在中风患者中能有效减轻中风损害和 / 或降低血压。特别地,氯维地平具有“如果血压下降导致神经损伤恶化则其作用能够迅速被逆转”的性质,美国心脏协会推荐用于中风患者的抗高血压药物具有该性质。氯维地平在疗效、精确度(可调节性)和安全性方面达到最佳平衡。

[0021] 氯维地平是二氢吡啶类的 L-型钙通道阻滞剂。氯维地平具有非常短暂的半衰期(约 1 分钟),其迅速起效(2 至 4 分钟)并迅速失效(在 5 至 15 分钟内完全失效)。氯维地平的化学结构如式 I 所示。

[0022]



式 I

[0023] 本文所使用的术语“氯维地平”包括式 I 所示的化合物,以及其互变异构体、对映异构体和立体异构体形式,其外消旋混合物,其它化学活性形式,和这些化合物的药学上可接受的盐、酯、同分异构体、立体异构体、晶体和无定形形式。一个特定的例子是丁酸氯维地平。这些替代形式和盐,用于生产它们的工艺,以及包含它们的药物组合物均是本领域所公知的,并且如美国专利号 5,856,346、5,739,152 和 6,350,877 和国际专利申请号 PCT/

US09/004399 和 PCT/US09/52127 所示。

[0024] 本发明提供了多种方法,包括在所需的中风个体中减轻中风损害的方法,以及在所需的中风个体中降低血压和减轻中风损害的方法。这些方法包括给予个体有效量的药物组合物,所述药物组合物包括短效二氢吡啶化合物。短效二氢吡啶化合物的一个例子是氯维地平。其它短效二氢吡啶化合物可以包括如美国专利号 5,739,152 所示的式 I 化合物和美国专利号 5,856,346 所示的式 I 化合物,及其药学上可接受的盐、酯、同分异构体、立体异构体、晶体和无定形形式。

[0025] 短效二氢吡啶化合物可以具有少于约 30、15、10、5 或 2 分钟的血浆半衰期,优选地少于约 10 分钟,更优选地少于约 5 分钟,最优选地少于约 2 分钟。短效二氢吡啶化合物能够迅速起效和迅速失效。短效药物迅速达到稳定的血浆药物浓度(例如,在开始给药后少于约 1 小时、45 分钟、30 分钟、15 分钟、10 分钟或 5 分钟之内)并迅速清除(例如,在结束给药后约 5 小时、3 小时、1 小时、30 分钟、15 分钟、10 分钟、5 分钟、3 分钟、2 分钟、1 分钟或 30 秒之内)。可以在约 1 小时、45 分钟、30 分钟、15 分钟、10 分钟、5 分钟、3 分钟、2 分钟或 1 分钟之内达到完全失效,优选地在 5-15 分钟之内。短效二氢吡啶化合物优选氯维地平或其药学上可接受的盐或酯。

[0026] 根据本发明的方法可以包括通过多次剂量调整将药物组合物的剂量从初始剂量调节至维持剂量,以使个体达到所需的血压。初始剂量可以是约 0.1-20mg/小时,优选地约 1-2mg/小时,的氯维地平或其药学上可接受的盐或酯。维持剂量可以是约 0.1-50、1-32、1-16 或 4-6mg/小时的氯维地平或其药学上可接受的盐或酯。剂量调整之间的时间间隔为约 1-30 分钟,优选地 2-20 分钟,更优选地约 5-10 分钟。每次剂量调整优选低于加倍剂量。

[0027] 中风可以是缺血性的或出血性的。缺血性中风可以是由于血栓或栓塞导致的,血栓或栓塞可以是心源性的。缺血性中风可以是瞬时缺血发作。还可以是全前循环梗死(TACI)、部分前循环梗死(PACI)、腔隙性梗死(LACI)或后循环梗死(POCI)。出血性中风可以由脑内出血导致的,其可以是髓内的或髓外的。髓内出血可以是脑实质或脑室内出血。髓外出血可以是硬膜外、硬膜下或蛛网膜下腔出血。特别地,颅内出血可以是脑内出血(ICH)。此外,中风可以选自自由右半球中风、左半球中风、小脑中风和脑干中风组成的组。

[0028] 在根据本发明的方法中,中风损害可以是神经损伤恶化(神经退化),其可以发生在中风后约 3 个月、1 个月、1 周、2 天或 1 天之内。中风损害可以由,例如血肿,导致的脑损伤。血肿可以是帽状腱膜下血肿、头颅血肿、硬膜外血肿、硬膜下血肿、蛛网膜下腔血肿或耳血肿。减轻中风损害也可以是,例如减少脑血肿的扩张(或尺寸)。中风损害还可以是脑水肿、大脑梗死、大脑梗死出血性转化、血管损伤或复发性中风。复发性中风可以发生在中风后约 6 个月、3 个月、1 个月、2 周或 1 周之内。此外,中方损害可以是缺氧、体温增加、低血糖、高血糖或死亡,其可以发生在中风后约 3 个月、1 个月、1 周、2 天或 1 天之内。在一些实施方式中,中风损害是永久性的。

[0029] 短效二氢吡啶化合物停药后可以使个体的血压回到治疗前水平,例如在约 30、20、15、10、5 或 3 分钟之内,优选地约 15 分钟、更优选地约 10 分钟,最优选地约 5 分钟。氯维地平的 1 分钟的半衰期使得其迅速失效,在氯维地平停药后约 5-15 分钟内血压就能回到治疗前水平。

[0030] 所述个体是哺乳动物,例如小鼠、大鼠、犬、猪或人,优选人。所述个体可以是雄性

或雌性。所述个体可以是至少 50、55、60 或 65 岁，优选至少 55 岁。所述个体可以患有严重高血压和 / 或动脉高血压。在个体中，收缩压可以是至少约 160、180、185、220 或 230mm Hg，和 / 或舒张压可以是至少约 105、110、120 或 140mm Hg。

[0031] 所述个体可以患有高血压脑病、主动脉夹层、急性肾功能衰竭、急性肺水肿或急性心肌梗死。所述个体还可以患有房颤、糖尿病、有中风家族史、此前已出现过中风、此前出血过瞬时缺血发作、心脏疾病、高胆固醇或镰状细胞性贫血。

[0032] 所述个体可以患有血栓。所述血栓可以是大血管疾病或小血管疾病。所述大血管疾病可以是动脉粥样硬化，血管收缩，主动脉、颈动脉或椎动脉破裂，血管壁炎性疾病，非炎性血管病，脑底异常血管网病或纤维肌性发育不良。所述血管壁炎性疾病可以选自下组：Takayasu 动脉炎、巨细胞动脉炎和血管炎。所述小血管疾病可以是脂透明变性、纤维蛋白样变性或微小粥样斑。

[0033] 所述个体可以是已经使用了抗高血压药物或抗凝药物。所述抗高血压药物可以是，例如噻嗪类利尿剂、血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、钙通道阻滞剂、 β 阻滞剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂。所述抗凝药物可以是华法林、阿司匹林或抗血小板药物。

[0034] 氯维地平是一种理想的胃肠外给药的抗高血压药物，因为其在疗效（迅速将血压降至目标水平的能力）、安全性（避免出现过度低血压的能力以及无毒性和副作用）和精确度（在避免出现过度低血压的同时，达到并维持目标水平的血压，并且能够实现快速调节的能力）方面达到最佳平衡。此外，在已存在或在期间出现肝或肾功能障碍的患者中，肾脏或肝脏代谢的药物是不适合的。

[0035] 由于其迅速起效和失效，能够将氯维地平以一种根据临床情况迅速上调或下调剂量的方式进行调节，其极大地降低了出现过度低血压的风险，这对于血液动力学不稳定的患者是尤为重要的。氯维地平通过血液和组织酯酶迅速代谢，其在组织中不蓄积。因此，可以将其安全地给予肝脏和肾脏功能损害的患者。

[0036] 术语“有效量”指实现既定目标（例如，减轻中风损害和 / 或降低血压）所需的药物组合物的量，所述药物组合物包括短效二氢吡啶化合物（例如，氯维地平）。包括短效二氢吡啶化合物（例如，氯维地平）的药物组合物的有效量可以根据既定目标、个体的身体状况、中风损害和 / 或高血压的性质和严重性、存在的相关或无关的医疗状况、短效二氢吡啶化合物的性质、包括短效二氢吡啶化合物（例如，氯维地平）的组合物、将药物给予个体的方式和给药途径的不同而改变。针对特定个体的特定剂量一般可以由医师确定。可以以单剂量或多剂量给予个体药物组合物。

[0037] 所述药物组合物可以包括约 0.001-20、0.005-1、0.01-1 或 0.05-0.5mg/ml，优选 0.5mg/ml，氯维地平或其药学上可接受的盐或酯。所述药物组合物可以进一步包括药学上可接受的载体或稀释剂。适宜在药物组合物中使用的载体、稀释剂和赋形剂是本领域所公知的。适宜的药物组合物包括美国专利号 5,856,346、5,739,152 和 6,350,877，以及国际专利申请号 PCT/US09/004399 和 PCT/US09/52127 中描述的制剂（例如，溶液和乳剂）。

[0038] 所述药物组合物的 pH 可以是约 5.6-10.0，优选为 6.0-8.8，更优选为 6.5-8.0。例如，所述 pH 可以是约 6.2、6.5、6.75、7.0 或 7.5。

[0039] 所述药物组合物可以是乳剂、乳剂的冻干材料或用于复溶的浓缩物（自乳化系统）。优选地，所述药物组合物是乳剂。所述乳剂可以包括短效二氢吡啶化合物、脂质、乳化

剂和水或缓冲液。所述脂质可以是约 2-30% mg/ml, 并且选自下组: 大豆油、红花籽油、橄榄油、棉籽油、葵花油、芝麻油、花生油、玉米油、中链甘油三酯、三乙酸甘油酯、丙二醇二酯、单甘油酯及其两种或多种的混合物。乳化剂可以是约 0.2-2mg/ml, 并且选自下组: 蛋黄卵磷脂、大豆卵磷脂、合成磷脂酰胆碱、精制的磷脂酰胆碱和氢化磷脂酰胆碱及其两种或多种的混合物。

[0040] 所述药物组合物还可以包括抗菌剂、张力调节剂、抗氧化剂和 / 或助乳化剂。所述抗菌剂可以是约 0.01-1mg/ml, 并且选自下组: 苯甲醇、EDTA、抗坏血酸钠、枸橼酸, 及其混合物、衍生物和盐。所述张力调节剂可以是约 2-3mg/ml。所述抗氧化剂可以是约 0.01-1mg/ml, 并且选自下组: 抗坏血酸钠、枸橼酸钠、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸抗坏血酸棕榈酸钠、叔丁基羟基茴香醚 (BHA)、丁基羟基甲苯 (BHT)、没食子酸丙酯、生育酚及其药学上可接受的盐。所述助乳化剂是约 0.01-2mg/ml, 并且可以选自下组: 丙三醇 (或甘油)、泊洛沙姆 (poloxamers)、Cremophor™、泊洛沙胺 (poloxamine)、硬脂酸聚氧乙烯、聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯、山梨醇脂肪酸酯、聚山梨醇酯、琥珀酸生育酚 PEG、胆酸、去氧胆酸、油酸及其药学上可接受的盐。

[0041] 可以将本发明的药物组合物制成制剂, 例如用于口服、舌下、鼻内、眼内、直肠、透皮、粘膜、局部或胃肠外给药的制剂。胃肠外给药可以包括皮内、皮下 (s. c.、s. q.、sub-Q、Hypo)、肌肉 (i. m.)、静脉 (i. v.)、腹腔 (i. p.)、动脉内、髓内、心脏内、关节内 (关节)、滑膜内 (关节液区域)、颅内、脊柱内和鞘内 (脊髓液)。任何适于胃肠外注射或输注药物制剂的装置均可以用于此类给药。例如, 可以将药物组合物置于无菌预充式注射器中。

[0042] 根据本发明, 所述药物组合物优选以胃肠外给药形式给予个体, 更优选地以静脉给药形式。所述静脉给药形式可以是静脉推注给药形式或连续静脉输注给药形式, 优选连续静脉输注给药形式。

[0043] 当以连续静脉输注给药形式给药时, 可以按照约 0.1-100、0.1-50、0.1-25、0.1-10、0.1-7.5、0.1-5、0.1-2.5、0.1-2、0.1-1 或 0.1-0.5 微克 (μ g) 氯维地平或其药学上可接受的盐或酯每公斤 (kg) 体重每分钟 (例如, 约 0.1、0.5、1、2、5、7.5、10、15、20、25 或 30 μ g/kg/min) 的剂量给予个体所述药物组合物, 优选约 1-10 μ g/kg/min。可以连续给予所述药物组合物至少约 0.1、0.2、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5 或 4 小时。

[0044] 在一些实施方式中, 提供了一种药物, 所述药物包括有效量的短效二氢吡啶化合物。所述药物用于减轻中风损害和 / 或降低血压。所述短效二氢吡啶化合物优选具有短暂的血浆半衰期 (例如, 少于约 30、15、10、5 或 2 分钟)。所述短效二氢吡啶化合物优选氯维地平或其药学上可接受的盐或酯。

[0045] 所述药物可以包括约 0.001-20、0.005-1、0.01-1 或 0.05-0.5mg/ml, 优选约 0.5mg/ml, 的氯维地平或其药学上可接受的盐或酯。所述药物可以进一步包括药学上可接受的载体或稀释剂。

[0046] 所述药物可以是乳剂, 所述乳剂包括脂质和乳化剂。所述脂质可以是约 2-30% mg/ml。所述乳化剂可以是约 0.2-2mg/ml。

[0047] 所述药物可以进一步包括一种或多种试剂, 所述试剂选自下组: 抗菌剂、张力调节剂、抗氧化剂和助乳化剂, 其可以分别是约 0.01-1mg/ml、2-3mg/ml、0.01-1mg/ml 和 0.01-2mg/ml。

[0048] 所述药物的 pH 可以是约 5.6-10.0, 优选地为 6.0-8.8, 更优选地为 6.5-8.0。例如, 所述 pH 可以是约 6.2、6.5、6.75、7.0 或 7.5。可以将所述药物置于无菌预充式注射器中。

[0049] 在一些其它实施方式中, 根据本发明提供了所述药物的制备方法。所述制备方法可以包括将短效二氢吡啶化合物和药学上可接受的载体或稀释剂混合。所述制备方法还可以包括将短效二氢吡啶化合物与脂质、乳化剂和水混合。所述短效二氢吡啶化合物可以具有短暂的的血浆半衰期 (例如, 少于约 30、15、10、5 或 2 分钟)。优选地, 所述短效二氢吡啶化合物是氯维地平或其药学上可接受的盐或酯。所述方法可以进一步包括加入一种或多种选自抗菌剂、张力调节剂、抗氧化剂和助乳化剂组成的组的试剂; 调节混合物的 pH 至约 6.0-8.8; 和 / 或将所述药物置于无菌预充式注射器中。

[0050] 本文中使用的术语“约”当指可检测的值如量、百分率等等时, 表示包括与规定值相比 $\pm 20\%$ 或 $\pm 10\%$ 的偏差, 更优选地为 $\pm 5\%$, 更优选地为 $\pm 1\%$, 和更优选地为 $\pm 0.1\%$, 只要这种偏差是适当的。

[0051] 本文中引用的所有文件、书籍、手册、论文、专利、公开的专利申请、指南、摘要和其它参考文献均通过引用全部并入本文。通过参考本发明所公开的说明书和实施方式, 本领域技术人员能够显而易见地获得发明的其它实施方式。说明书和实施方式仅为示例性目的, 发明的实际范围和主旨将如下述权利要求所示。