



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101534852 B

(45) 授权公告日 2013. 02. 13

(21) 申请号 200780032550. X

(22) 申请日 2007. 08. 27

(30) 优先权数据

60/824, 197 2006. 08. 31 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 03. 02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/076903 2007. 08. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02008/027839 EN 2008. 03. 06

(73) 专利权人 光谱医药公司

地址 美国加利福尼亚州

专利权人 伊利诺伊大学评议会

(72) 发明人 阿尼尔·古拉蒂 古鲁·雷迪

路吉·莱纳兹

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理

有限责任公司 11258

代理人 肖善强 南霆

(51) Int. Cl.

A61K 38/22 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2004037235 A3, 2004. 05. 06, 全文.

N. V. Rajeshkumar 等. Endothelin B receptor agonist, IRL 1620, enhances the anti-tumor efficacy of paclitaxel in breast tumor rats. <Breast Cancer Research and Treatment>. 2005, 第 94 卷 237-247.

王林等. 内皮素研究进展. 《国外医学药学分册》. 1994, 第 21 卷 (第 2 期), 91 - 93.

审查员 张颖

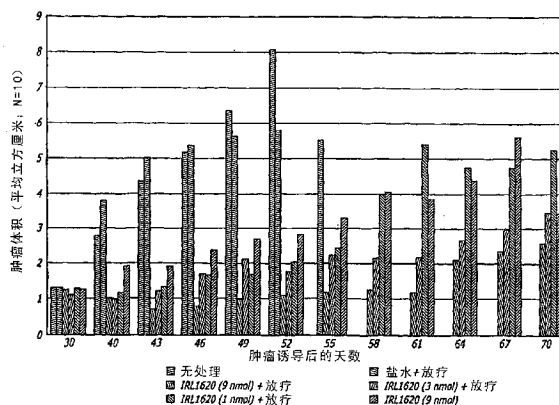
权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 1 页

(54) 发明名称

通过施用内皮素激动剂使得肿瘤细胞对放疗敏化

(57) 摘要

本发明提供了通过施用内皮素激动剂 (例如 ETB 激动剂 IRL1620) 来使得肿瘤细胞对放疗敏化的方法。



1. 内皮素 B(ET_B) 受体激动剂用于制造用于治疗淋巴瘤的药物的用途,其中所述 ET_B 受体激动剂是 IRL1620,且其中所述药物与放疗一起施用。

2. 根据权利要求 1 的用途,其中所述 ET_B 受体激动剂选择性增加流向所述淋巴瘤的血液供应。

3. 内皮素 B(ET_B) 受体激动剂用于制造用于使得淋巴瘤对放疗敏化的药物的用途,其中所述 ET_B 受体激动剂是 IRL1620。

4. 根据权利要求 3 的用途,还包括,向需要的患者施用所述 ET_B 受体激动剂,其中,所述施用包括全身性和 / 或局部性施用,所述患者将接受至少两次放疗。

5. 根据权利要求 4 的用途,其中所述 ET_B 受体激动剂的所述施用经由静脉内施用、动脉内施用及其组合来进行。

6. 根据权利要求 4 的用途,其中所述 ET_B 受体激动剂的所述施用以选自下述组的方式进行,所述组由下述方式构成:在对患者的所有放疗之前;在对患者的放疗的一个子集之前;在对患者的所有放疗之后;在对患者的放疗的一个子集之后;在对患者的所有化疗之前和之后;在对患者的所有放疗之前以及在对患者的放疗的一个子集之后;在对患者的放疗的一个子集之前以及在对患者的所有放疗之后;以及在对患者的放疗的一个子集之前和在对患者的放疗的一个子集之后。

通过施用内皮素激动剂使得肿瘤细胞对放疗敏化

[0001] 与相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求提交于 2006 年 8 月 31 日的美国临时专利申请 No. 60/824, 197 的权益, 本申请是提交于 2006 年 7 月 26 日的美国专利申请 No. 11/460, 202 的部分延续申请, 美国专利申请 No. 11/460, 202 是提交于 2003 年 10 月 23 日的美国专利申请 No. 10/691, 915 的部分延续申请, 美国专利申请 No. 10/691, 915 已被放弃, 其要求了提交于 2002 年 10 月 24 日的美国临时专利申请 No. 60/420, 960 的权益。

发明领域

[0003] 本发明涉及通过施用内皮素 (endothelin) 激动剂使得肿瘤细胞对放疗敏化 (sensitization)。更具体地, 本发明涉及通过施用 IRL1620 来使得肿瘤细胞对放疗敏化。

[0004] 发明背景

[0005] 放疗 (即, 放射疗法或辐照) 是治疗多种肿瘤类型的有效形式。全部癌症患者中的一半在其癌症治疗过程中将接受放疗。因此, 增加放疗效率的改进将提供巨大的好处。本发明提供了这样的改进。

发明内容

[0006] 本发明通过施用内皮素激动剂提供了肿瘤细胞对放疗的敏化。内皮素激动剂通过选择性增加血液向肿瘤的供应 (以及由此的供氧), 由此使得肿瘤细胞对放疗敏化, 从而提供了上述优点。内皮素激动剂可通过这些化合物与肿瘤组织的专门的脉管系统 (specialized vasculature) 之间的相互作用来选择性增加流向肿瘤细胞的血流。

[0007] 具体地, 根据本发明的一种实施方式包括一种方法, 所述方法包括通过施用内皮素激动剂使得一种或多种肿瘤对放疗敏化。在该实施方式中, 内皮素激动剂可以是内皮素 B (ET_B) 激动剂。根据本发明的另一方法包括通过施用 ETB 激动剂和放疗来辅助治疗癌症。

[0008] 在某些实施方式中, 内皮素激动剂被施用给需要其的患者, 其中, 施用包括全身性和 / 或局部性施用, 患者将接受至少两次放疗。在该实施方式中, 内皮素激动剂的施用以选自下述组的方式进行, 所述组由以下方式构成: 在对患者的所有放疗之前; 在对患者的放疗的一个子集 (subset) 之前; 在对患者的所有放疗之后; 在对患者的放疗的一个子集之后; 在对患者的所有化疗之前和之后; 在对患者的所有放疗之前以及在对患者的放疗的一个子集之后; 在对患者的放疗的一个子集之前以及在对患者的所有放疗之后; 以及在对患者的放疗的一个子集之前和在对患者的放疗的一个子集之后。

[0009] 根据本发明使用的内皮素激动剂可包括但不限于: 选自 ET-1、ET-2、ET-3、BQ3020、IRL1620 (N-suc-[Glu⁹, Ala^{11,15}]ET-1 (8-21))、角蝰毒素 (sarafotoxin) 56c、[Ala^{1,3,11,15}]ET-1 及其组合构成的组的化合物。在某些实施方式中, 内皮素激动剂将是 ET_B 激动剂, 其将包含 IRL1620。

[0010] 内皮肤激动剂可全身性和 / 或局部性施用。适合的施用途径可包括但不限于: 口服施用、肿瘤内施用、静脉内施用、膀胱内施用、动脉内施用、鼻内施用及其组合。

[0011] 本发明的另一实施方式包括放射组合疗法,其中,第一放射敏化化合物和第二放射敏化化合物被共施用,并且其中,第一放射敏化化合物增强第二放射敏化剂的效果(增加肿瘤细胞对放射的细胞毒性作用的敏感性)。此类实施方式可包括,但不限于,内皮素激动剂,其中,内皮素激动剂是 ET_B 激动剂,其包括但不限于 ET-1、ET-2、ET-3、BQ3020、IRL1620(N-suc-[Glu⁹,Ala^{11,15}]ET-1(8-21))、角蝟毒素 56c、[Ala^{1,3,11,15}]ET-1 及其组合。

[0012] 本发明的另一实施方式中,第一和所述第二放射敏化剂的效果是协同的和/或加合的,这使得:较之第一和第二放射敏化剂单独使用的情况而言,第一和第二放射敏化剂一起在使得肿瘤针对放疗的细胞毒性作用而敏化的方面更为有效。

[0013] 根据本发明的实施方式还包括组合物和产品,其中,包含至少一种内皮素激动剂的组合物在本公开本文所描述的方法中被施用。

[0014] 根据本发明治疗的癌症可包括实体瘤或淋巴瘤。在某些实施方式中,被治疗的癌症可包括卵巢瘤、结肠瘤、Kaposi's 肉瘤、乳腺癌、黑色素瘤、前列腺瘤、脑膜瘤、肝癌、乳腺分叶状瘤及其组合。

[0015] 附图简述

[0016] 图 1 显示了 ET_B 激动剂 IRL1620 对放疗诱导的肿瘤体积降低的影响。

[0017] 发明详述

[0018] I. 定义

[0019] 说明性信息:在本文中使用时,术语“说明性信息”表示伴随药物产品的、提供如何施用该产品的描述的材料。该说明性信息通常被当作药物产品的“标签”。说明性信息可以以任何形式出现,其包括但不限于:插页纸、C. D. Rom 或含有与药物产品相关信息的网站地址。

[0020] 前药:在本文中使用时,术语“前药”表示这样的化合物,其在体内迅速转化成可用于本发明的化合物,所述转化例如通过水解来实现。关于前药的详细讨论被提供于 Higuchi et al., *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol.14, of the A. C. S. D. Symposium Series, and in Roche(ed.), *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

[0021] 放疗:在本文中使用时,短语“放疗”表示其间分开一段时间的施用给患者的多次放射治疗。放疗之间分开的时间段可由治疗医师或兽医来决定,这可包括但不限于数分钟、数小时、数天、数周、数月或数年。给定的放疗可以与其之前或之后进行的放疗相同或不同。

[0022] 敏化及其各种词性形式:在本文中使用时,术语“敏化”及其各种词性形式表示使得肿瘤对于治疗更为敏感。

[0023] 治疗及其各种词性形式和辅助治疗:在本文中使用时,术语“治疗”及其各种词性形式和“辅助治疗”表示预防、延迟癌症的进展或生长、缩小或清除癌症,所述癌症包括实体瘤或淋巴瘤。因此,这些术语合适地包括医学治疗性的施用和/或预防性的施用。

[0024] 肿瘤血管的血管构筑与正常血管不同。Carmeliet & Jain, *Nature*, 407: 249 (2000)。因此,肿瘤的血管反应活性与正常组织也有所不同。例如,施用氧化一氮受体、烟碱和缓激肽激动剂能调节流向肿瘤的血流。Jordan et al., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48:565 (2000); Fukumura et al., *Am J Pathol*, 150:713 (1997); Hirst et al., *Br J*

Radiol, 67 :795(1994)。本发明涉及下述发现：肿瘤血管的独特血管构筑允许内皮素激动剂（包括 ET_B 激动剂）选择性地增加提供给肿瘤的血液，由此使得肿瘤对放疗敏化。

[0025] 内皮素是能调节血流的血管活性物质，较之正常乳腺组织而言，其以大浓度存在于乳腺癌组织中（具体地，内皮素可以以大约 12pg/mg 存在于乳腺癌组织中，而相比之下，正常乳腺组织中为大约 0.12pg/mg）。Kojima et al., Surg Oncol, 4(6) :309(1995) ; Kurbel et al., Med Hypotheses, 52(4) :329(1999) ; Patel et al., Mol Cell Endocrinol, 126(2) :143(1997) ; Yamashita et al., Cancer Res, 52(14) :4046(1992) ; Yamashita et al., Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 74(3) :363(1991)。内皮素是具有 21 个氨基酸的环状肽的家族，其在哺乳动物中包含三种异型体，ET-1、ET-2 和 ET-3。Inoue et al., Proc Natl Acad Sci USA 86 :2863(1989) ; Yanagisawa et al., Nature, 332 :411(1988)。内皮素通过与两种不同的细胞表面受体 ET_A 和 ET_B 的结合来施加其作用。ET_B 受体以相等的亲和性与三种肽异型体结合。相反，ET_A 受体与 ET-1 结合的亲和性要高于其它异型体。两种受体都属于 G-蛋白偶联的受体系统，它们都能调节来自多种刺激（包括生长因子、血管活性多肽、神经递质和激素）的生物应答。Masaki, J Cardiovasc Pharmacol, 35 :S3(2000) ; Gulati, Preface. Adv Drug Deliv Rev, 40 :129(2000) ; Gulati et al., Am J Physiol, 273 :H827(1997) ; Levin, N Engl J Med, 333 :356(1995)。本发明所关注的 ET_B 受体存在于内皮细胞 (EC) 和血管平滑肌细胞 (VSMC) 上，较之正常乳腺组织而言它们在乳腺癌组织中有所增加（包括在人的浸润性组织以及在导管和小叶乳腺癌组织中的）。Wulfing et al., Oncol Rep, 11 :791(2004) ; Wulfing et al., Clin Cancer Res, 9 :4125(2003) ; Alanen et al., Histopathology, 36(2) :161(2000)。内皮素在 ET_B 受体上发挥作用，产生血管舒张以及增加向乳腺癌组织的血流。在 EC 上占优势的 ET_B 受体通过释放环前列腺素和氧化一氮等因子来产生血管舒张。de Nucci et al., Proc Natl Acad Sci USA, 85 :9797(1988)。因为 ET-1 通过刺激 ET_B 受体来产生流向肿瘤的血流的增加，所以 ET_B 受体激动剂可用于选择性增加流向肿瘤的供应，由此增加对肿瘤的供氧以及使得它们对放疗的作用敏化。

[0026] ET_B 受体已显示于，例如但不限于卵巢癌、肌纤维瘤、Kaposi's 肉瘤和肿瘤内血管、乳腺癌和黑色素瘤中。Bagnato et al., Am J Pathol, 158 :841(2001) ; Alanen et al., Histopathology, 36(2) :161(2000) ; Bagnato et al., Cancer Res, 59 :720(1999) ; Kikuchi et al., Biochem Biophys Res Commun, 219 :734(1996)。因此，施用 ET_B 受体激动剂与放疗组合可辅助治疗实体瘤或淋巴瘤，它们包括但不限于卵巢癌、结肠癌、Kaposi's 肉瘤、乳腺癌和黑色素瘤。

[0027] 可根据本发明使用的 ET_B 激动剂包括但不限于：ET-1、ET-2、ET-3、BQ3020、IRL1620 (N-suc-[Glu⁹, Ala^{11,15}]ET-1(8-21))、角蝰毒素 56c、[Ala^{1,3,11,15}]ET-1 及其组合。[Ala^{1,3,11,15}]ET-1 是 ET-1 的线性类似物，其中已通过 Ala 对 Cys 残基的取代来除去了二硫键。Saeki et al., Biochem Biophys Res Commun, 179 :286(1991)。BQ3020 和 IRL1620 是 ET-1 的截短的线性合成类似物，它们是最广泛使用的选择性合成激动剂。IRL1620 是线性的 ET 类似物，其结构基于 ET-1 的羧基末端，其具有 120,000 倍的针对 ET_B 受体的选择性。Okada & Nishikibe, Cardiovasc Drug Rev, 20 :53(2002) ; Douglas et al., Br J Pharmacol, 114 :1529(1995)。IRL1620 是高度选择性的有效的 ET_B 激动剂，有证据表明其针对 ET_{B1} 受体亚型的选择性要优先于 ET_{B2} 亚型。Brooks et al., J Cardiovasc Pharmacol, 26 Suppl 3 :

S322(1995)。

[0028] 在本发明的一种实施方式中,内皮素激动剂与放疗联合使用,以有助于对实体瘤或淋巴瘤的治疗。在这种方法中,内皮素激动剂,特别是 ET_B 激动剂,能增加流向肿瘤(富含 ET_B 受体)的血流。

[0029] 如前文所指出的,理论上(但本发明并非依赖于此),内皮素激动剂刺激 ET_B 受体,来舒张肿瘤血管,由此增加流向肿瘤的血流。 ET_B 激动剂导致的肿瘤血液灌注的增加增加了肿瘤的供氧,由此增强了放疗的治疗作用。

[0030] 实施例 1. IRL1620 对于肿瘤放疗的作用

[0031] 如前文所述的例子所示,内皮素选择性地、过渡性地增加流向肿瘤的血流,以产生对肿瘤的增加的供氧。随着供氧的增加,放射诱导的细胞损伤也增加。因此,进行下面描述的研究来确定 IRL1620(一种 ET_B 激动剂)是否能增加肿瘤对放疗的敏感性。

[0032] 雄性先天 Swiss 白化病小鼠(25g)被用作为受试者。用 Dalton's 淋巴腹水癌细胞(每只动物 1 百万个细胞)来诱导肿瘤。30 天后,测定肿瘤体积,在研究中包括进肿瘤大小为 1cm^3 或更大的动物。动物被分进 6 组(每组 10 只动物),按照下文所述每隔一天对它们加以处理,持续给 5 次剂量。

[0033] 组 I:没有处理

[0034] 组 II:5 次剂量的盐水,每隔一天经由尾静脉给予,加上在每次剂量盐水后 15 分钟给予的放射治疗(4Gy/剂量);

[0035] 组 III:5 次剂量的 IRL1620(9nmol/kg),每隔一天经由尾静脉给予,加上在每次剂量后 15 分钟给予的放射(4Gy/剂量);

[0036] 组 IV:5 次剂量的 IRL1620(3nmol/kg),每隔一天经由尾静脉给予,加上在每次剂量后 15 分钟给予的放射(4Gy/剂量);

[0037] 组 V:5 次剂量的 IRL1620(1nmol/kg),每隔一天经由尾静脉给予,加上在每次剂量后 15 分钟给予的放射(4Gy/剂量);

[0038] 组 VI:5 次剂量的 IRL1620(9nmol/kg),每隔一天经由尾静脉给予。

[0039] 在放射治疗期间,小鼠被铅遮蔽,仅暴露肿瘤中央 3cm 直径的环形区域。在肿瘤诱导后第 40、43、46、49、52、55、58、61、64、67 和 70 天进行肿瘤体积测量。使用数字式卡钳来测量肿瘤直径,使用下式来计算肿瘤体积:

[0040] $V = \frac{4}{3}\pi r_1^2 r_2$, 其中, r_1 和 r_2 是肿瘤最宽和最长区域的垂直半径。

[0041] 记录存活的动物情况。

[0042] 如图 1 可见,对照动物中肿瘤体积有显著增加,肿瘤诱导后 53 天所有对照动物都死亡。较之对照组而言,仅进行放射治疗没有显著降低肿瘤体积,存活也没有显著增加。所有仅进行放射治疗的动物在肿瘤诱导后 56 天均死亡。

[0043] 在施用 9nmol/kg IRL1620 后 15 分钟进行放射处理的动物中,肿瘤体积显示了显著的降低,并且生命时期显著增加。肿瘤诱导后 70 天,该组中 10 只动物中仅 4 只死亡。最初,仅用 9nmol/kg IRL1620 处理的动物肿瘤体积发展减少,虽然这没有在施用 9nmol/kg IRL1620 后 15 分钟采用放射处理的动物那么显著。我们发现,肿瘤诱导后 70 天,该组中,10 只动物有 6 只死亡。在施用 3nmol/kg IRL1620 后 15 分钟采用放射处理的动物延缓了肿瘤的发展。我们发现,肿瘤诱导后 70 天,10 只动物有 7 只死亡。在施用 1nmol/kg IRL1620

后 15 分钟采用放射处理的动物延缓了肿瘤的发展。我们发现,肿瘤诱导后 70 天,该组中,10 只动物有 9 只死亡。该研究表明,ET_B 激动剂,例如 IRL1620 可用作肿瘤放射治疗敏化剂。

[0044] 结论是,内皮素激动剂(包括 ET_B 激动剂 IRL1620)可用作肿瘤选择性血管舒张剂,并且可用于增加放疗的效果。

[0045] 含有活性成分的药物组合物适合施用给人或其它哺乳动物。典型地,药物组合物是灭菌的,并且不含毒性、致癌性或诱变性的化合物(施用时将导致不利反应)。药物组合物的施用可在实体瘤或淋巴瘤生长启动之前、期间或之后进行。

[0046] 本发明的方法可用上文所述的活性成分来进行,或者可用其生理可接受的盐、衍生物、前药或其溶剂化物来进行。活性成分可作为纯的化合物施用,或者作为含有一种或两种物质的药物组合物来施用。

[0047] 药物组合物包括下述这些,其中活性成分以能达到其预想目的的有效量施用。更具体地,“治疗有效量”表示能有效预防实体瘤或淋巴瘤发展、清除实体瘤或淋巴瘤、延迟实体瘤或淋巴瘤的进展或降低实体瘤或淋巴瘤的大小的量。对治疗有效量的测定是本领域技术人员能力范围内的,尤其是在本文提供的详细描述的教学的基础上。

[0048] “治疗有效剂量”指导致达到想要的效果的活性成分的量。可通过标准的药理学流程,在细胞培养物或实验动物中,来测定此类活性成分的毒性和治疗效果,例如,测定 LD₅₀(种群中 50%死亡的剂量)和 ED₅₀(对种群中 50%治疗有效的剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,其被表示为 LD₅₀ 和 ED₅₀ 之比。高治疗指数是优选的。获得的数据可用于配制用于人的剂量范围。活性成分的剂量优选在循环浓度的范围内,这包括极少毒性或没有毒性的 ED₅₀。剂量可根据所用的剂量形式以及所用的施用途径在此范围内变动。

[0049] 精确配方和剂量是各医师根据患者状况来确定的。可对剂量的量和间隔进行个别调整,以提供足以保持治疗性或预防性效果的活性成分水平。

[0050] 施用的药物组合物的量可取决于受治疗的受试者、受试者体重、痛苦严重程度、施用方式以及处方医师的判断。

[0051] 活性成分可单独施用,或者在与药物载体的混合物中施用,所述载体是考虑到预想的施用途径和标准药理学实践来选择的。因此,可以使用一种或多种生理可接受的载体,以传统方式来配制根据本发明使用的药物组合物,所述载体包含赋形剂和助剂,它们能协助将活性成分加工为可药用的制剂。

[0052] 当施用治疗有效量的活性成分时,组合物可以是无热原(pyrogen)形式的、肠道外可接受的水性溶液。此类肠道外可接受的溶液的制剂具有合适的 pH、等渗、稳定性等,在本领域技术人员的范畴内。静脉内注射的一种优选组合物典型地将含有等渗介质,虽然该特征并非必须。

[0053] 对于兽用用途而言,活性成分作为可被合适接受的配方根据正常兽用实践来施用。兽医可容易地确定对于特定动物来说最合适的剂量方案。

[0054] 施用途径可包括全身性或局部性途径,这可包括但不限于:口服施用、肿瘤内施用、静脉内施用、膀胱内施用、动脉内施用、鼻内施用及其组合。

[0055] 在某些实施方式中,内皮素激动剂被施用给需要它的患者,其中,施用包含全身性和/或局部性施用,患者将获得至少两次放疗。在该实施方式中,内皮素激动剂的施用以

选自下述组的方式进行,所述组由下述方式构成:在对患者的所有放疗之前;在对患者的放疗的一个子集之前;在对患者的所有放疗之后;在对患者的放疗的一个子集之后;在对患者的所有化疗之前和之后;在对患者的所有放疗之前以及在对患者的放疗的一个子集之后;在对患者的放疗的一个子集之前以及在对患者的所有放疗之后;以及在对患者的放疗的一个子集之前和在对患者的放疗的一个子集之后。

[0056] 根据本发明使用的放射剂量和方案可根据待治疗的器官来变动。通常,合适的剂量将在大约 1 至大约 300grey/ 剂量之间。总剂量可在大约 200 至大约 5000grey 之间变动。根据本发明所用的方案也可变动。在某些实施方式中,特定的方案可包括:每天治疗,每周大约 5 次,持续大约 6 至大约 7 周,或者可包括:每天治疗两次,持续大约 2 至大约 3 周。但是,特定的剂量和方案将根据特定患者的需要而变动,提供的这些例子不应被解读为限制本发明的范围。最后,应当注意,内皮素激动剂(包括但不限于 IRL1620)还可被用于增强放射增强剂。当在该方面使用时,内皮肤激动剂和放疗可根据本文之前描述过的所有治疗实施方式(像单独描述的一样)来施用。

[0057] 可对实施方式进行多种改变和变化,所述改变和变化可被实施,而不偏离本发明范围和宗旨,本发明可以以不同于本文所具体描述的方式来实施。上文的描述仅欲用于阐述,而非加以限制。本发明的范围将仅由权利要求来确定。

[0058] 本文中已使用的术语和表达仅作描述用,而非加以限制,使用此类术语和表达并不欲排除显示和描述的特征的等同体或其部分,应当认识到,在本发明所要求保护的范围内,若干变化都是可能的。此外,本发明任何实施方式的任何一种或多种特征可与本发明的任何其它实施方式的任何一种或多种特征组合,而不偏离本发明的范围。

[0059] 除非另有指明,申请文件和权利要求书中使用的表示成分数量、性质(例如分子量、反应条件等)的所有数字都应当被理解为:在所有情况下都用术语“大约”来修饰。因此,除非有相反指明,在申请文件和所附权利要求中示出的数字参数是近似值,其可根据本发明想要获得的性质而有所变动。最后,并非企图限制权利要求范围等同原则的应用,每个数字参数应当至少应用普通凑整(rounding)技术按照所报道的有效数字的数值来解释。尽管本发明的宽广范围内所示的数值范围和参数是近似数,但是特定实施例中所示的数值是尽可能精确地报道的。但是,任何数值都固有地含有一定的误差,这是在其各自试验测量中发现的标准偏差所必然导致的。

[0060] 除非本文另有指明或上下文明显矛盾,用于描述本发明的上下文(尤其是下文权利要求的上下文)中的术语“一个/种”和“这个/种”(“a”和“an”和“the”)及其类似提法应当被解释为覆盖了单数和复数。本文中提数值范围仅欲用作为单独提到落入该范围的每个单独值的速记。除非另有指明,每个单独的值就像它们在本文中被单独提到那样并入申请文件。除非另有指明或者上下文明显矛盾,本文所述的所有方法都可以以任何合适的顺序来进行。本文提供的任何和全部实施例或示例性语言(例如“例如”)的使用仅仅是为了更好的阐述本发明,而不是对所要求保护的本发明的范围加以限制。本申请文件中任何语言都不应被解释为:表达了实施本发明必不可少而权利要求中没有要求的任何元素。

[0061] 本文公开的对本发明备选元素或实施方式的分组不应被解释为限制。每组成员可被单独提到和要求保护,或者与组的其它成员或本文发现的其它元素一起被提到和要求保

护。可以预料到,为了方便和/或可专利性的原因,组的一个或多个成员可被包括进组或从中删除。当进行此类包括或删除时,申请文件在本文中被认为含有经变化的组,由此满足所附权利要求中所用的所有马库什组的字面支持。

[0062] 本文描述了本发明的优选实施方式,其包括发明人已知的用于开展本发明的最优模式。当然,阅读前述说明书后,对这些优选实施方式的改变对于本领域普通技术人员来说将是显而易见的。发明人预计本领域技术人员能够适当地使用这些改变,发明人预想到本发明可以以不同于本文所具体描述的方式实施。因此,本发明包括在适用法律允许下的对所附权利要求提到的主题的所有变化和等同体。此外,上述元素以所有可能的变化形式的任何组合也是本发明所涵盖的,除非本文另有指明或者上下文明显矛盾。

[0063] 此外,本申请文件通篇中数次引用了多份专利和出版物。上文提到的参考文献和出版物中的每份各自都通过引用整体并入本文。

[0064] 本文结束时,应当理解本文公开的本发明的实施方式仅是为了阐述本发明的原理。可使用的其它变化也在本发明的范围内。因此,举例而言而非加以限制,可根据本文教导来使用本发明的备选配置。因此,本发明并不限于精确所示和所述的这些。

