

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101843601 A

(43) 申请公布日 2010.09.29

(21) 申请号 201010112972.1

(22) 申请日 2001.04.24

(30) 优先权数据

09/559,711 2000.04.26 US

(62) 分案原申请数据

01809980.7 2001.04.24

(71) 申请人 沃特森药物公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 S·W·桑德斯 C·D·艾伯特

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 赵蓉民 杜艳玲

(51) Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/221 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 4 页

(54) 发明名称

最小化与奥昔布宁疗法有关的副作用

(57) 摘要

本发明提供用于给以奥昔布宁同时最小化与奥昔布宁疗法有关的药物副作用发生率和 / 或严重性的组合物和方法。在一方面, 这些组合物和方法提供更低的奥昔布宁代谢产物、例如 N-脱乙酰奥昔布宁的血浆浓度, 该产物被假定至少在某种程度上是药物副作用的原因, 同时维持足够的奥昔布宁血浆浓度, 使接受奥昔布宁疗法的受治疗者受益。本发明还提供奥昔布宁及其代谢产物的异构体, 它们满足这些最小化药物副作用发生率和 / 或严重性的特征, 维持有益和有效的膀胱活动过度疗法。

1. 用于透皮用药的制品,其由背膜和粘合性基质组成,其中所述粘合性基质包括奥昔布宁、聚合物粘合剂和渗透增强剂的混合物,并且其中基于单次应用所述制品 4 天,该透皮基质贴剂能够输送 3mg/ 日的奥昔布宁,和提供约 0.8 : 1 至约 1.5 : 1 的奥昔布宁与奥昔布宁代谢产物的血浆曲线下面积 (AUC) 比和大约 1.0ng/ml 至 3ng/ml 的奥昔布宁代谢产物血浆浓度。

2. 权利要求 1 的制品,其中所述奥昔布宁代谢产物是 N- 脱乙基奥昔布宁。

3. 权利要求 1 的制品,其中所述 N- 脱乙基奥昔布宁的峰血浆浓度低于大约 2.5ng/ml。

4. 权利要求 1 的制品,其中所述渗透增强剂是选自主要由下列组成的组中的成分:脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪醇、乳酸或羟乙酸的脂肪酸酯、甘油三酯、甘油二酯、甘油单酯、甘油三乙酸酯、短链醇和其混合物。

5. 权利要求 4 的制品,其中所述渗透增强剂是甘油三乙酸酯。

6. 奥昔布宁和渗透增强剂在制备透皮基质贴剂中的应用,其中所述透皮基质贴剂由背膜和粘合性基质组成,其中所述粘合性基质包括奥昔布宁、聚合物粘合剂和渗透增强剂的混合物,并且其中所述透皮基质贴剂的特征在于这样的能力:基于单次应用所述制品 4 天,其输送大约 3mg/ 日的奥昔布宁,和提供约 0.8 : 1 至约 1.5 : 1 的奥昔布宁与奥昔布宁代谢产物的血浆曲线下面积 (AUC) 比和大约 1.0ng/ml 至 3ng/ml 的奥昔布宁代谢产物血浆浓度。

7. 根据权利要求 6 的应用,其中所述奥昔布宁代谢产物是 N- 脱乙基奥昔布宁。

8. 根据权利要求 7 的应用,其中所述 N- 脱乙基奥昔布宁的峰血浆浓度低于大约 2.5ng/ml。

9. 根据权利要求 6 的应用,其中所述渗透增强剂是选自主要由下列组成的组中的成分:脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪醇、乳酸或羟乙酸的脂肪酸酯、甘油三酯、甘油二酯、甘油单酯、甘油三乙酸酯、短链醇和其混合物。

10. 根据权利要求 9 的应用,其中所述渗透增强剂是甘油三乙酸酯。

最小化与奥昔布宁疗法有关的副作用

[0001] 本申请是分案申请,原申请的申请日为2001年4月24日,申请号为01809980.7(PCT/US01/13135),发明名称为“最小化与奥昔布宁疗法有关的副作用”。

发明领域

[0002] 本发明涉及用于最小化与奥昔布宁疗法有关的药物副作用的组合物和方法。因此,本发明涵盖药物科学、医学和其他健康科学的领域。

[0003] 发明背景

[0004] 口服奥昔布宁目前用于治疗各种形式的膀胱活动过度和尿失禁。确切地说,奥昔布宁有效治疗神经原性膀胱障碍。这类障碍的缓解归因于抗胆碱能与抗痉挛作用,这种作用是由奥昔布宁赋予副交感神经系统和尿道膀胱逼肌的。

[0005] 一般认为,尽管这种抗胆碱能活性有助于奥昔布宁的临床有用性,不过它也有助于某些不适的药物副作用,例如口干、头晕、视觉模糊和便秘。更具体而言,这些体验一般归因于奥昔布宁的活性代谢产物、例如N-脱乙基奥昔布宁的有无与多少。在大多数使用目前的奥昔布宁制剂的患者中都观察到了上述药物副作用。在有些情况下,这些副作用严重到足以迫使患者中断治疗。

[0006] 有鉴于此,迫切需要用于给以奥昔布宁的组合物和方法,帮助最小化上述药物副作用的发生率和/或严重性。

[0007] 发明概述

[0008] 因此,本发明提供最小化与奥昔布宁疗法有关的药物副作用的方法,该方法包含对受治疗者给以包含奥昔布宁的药物组合物的步骤,以便奥昔布宁血浆浓度-时间曲线下的面积(AUC)与奥昔布宁代谢产物之比为约0.5:1至约5:1。药物副作用可以是由奥昔布宁给药所导致的任何副作用,例如在本质上是抗胆碱能的和/或抗毒蕈碱的。

[0009] 已知的奥昔布宁副作用的具体实例包括但不限于:胃肠/泌尿生殖作用、神经系统作用、心血管作用、皮肤病学作用和眼部作用等。

[0010] 可用于与本发明方法联用的释放制剂包括但不限于:口服、肠胃外、透皮、吸入或可植入制剂。在本发明的一个方面,该释放制剂是透皮释放的制剂。

[0011] 奥昔布宁具有手性分子中心,于是存在(R)-与(S)-异构体。被代谢后,奥昔布宁生成代谢产物,例如N-脱乙基奥昔布宁,它也可以存在(R)-与(S)-异构体或其组合。本发明的方法具体涵盖奥昔布宁及其任意对应的代谢产物的每种异构体。例如,在一方面,(R)-奥昔布宁与(S)-奥昔布宁的平均血浆AUC比为约0.7:1。在另一方面,(R)-N-脱乙基奥昔布宁与(R)-奥昔布宁的平均AUC比为约0.4:1至约1.6:1。在一方面,该平均AUC比可以是约1:1。在另一方面,(R)-N-脱乙基奥昔布宁与(S)-N-脱乙基奥昔布宁的平均AUC比为约0.5:1至约1.3:1。例如,该平均AUC比可以是约0.9:1。在另一方面,代谢产物的平均峰血浆浓度可以小于约8ng/ml。

[0012] 还提供用于对受治疗者给以奥昔布宁的药物组合物,包含提供奥昔布宁与奥昔布宁代谢产物的AUC比从约0.5:1至约5:1的奥昔布宁。

[0013] 适合于该组合物的剂型实例包括：口服、肠胃外、透皮、吸入或可植入类型的组合物。在一方面，该组合物是透皮组合物。

[0014] 组合物可以含有各种 (R)- 与 (S)- 异构型的奥昔布宁或其混合物。进而，组合物还可以包括 (R)- 与 (S)- 异构型的奥昔布宁代谢产物。在本发明的一个方面，组合物的 (R)- 奥昔布宁与 (S)- 奥昔布宁的平均 AUC 比为约 0.7 : 1。在另一方面，本发明组合物的 (R)-N- 脱乙基奥昔布宁与 (R)- 奥昔布宁的平均 AUC 比为约 0.4 : 1 至约 1.6 : 1。在另外一方面，该比例为约 1 : 1。在另一方面，(R)-N- 脱乙基奥昔布宁与 (S)-N- 脱乙基奥昔布宁的平均 AUC 比可以是约 0.5 : 1 至约 1.3 : 1。在一方面，该比例为约 0.9 : 1。在另外一方面，平均峰代谢产物血浆浓度可以小于约 8ng/ml。

[0015] 本发明的组合物可以包括药学上可接受的载体和其他成分，视具体剂型的特定需要而定。这类成分是本领域技术人员熟知的。例如参见 Gennaro, A. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Remington: 药学科学与实践) 第 19 版 (1995), 全文引用在此作为参考文献。例如, 透皮制剂包括但不限于渗透增强剂、抗刺激剂、粘性调节剂及其组合。

[0016] 已经相当广泛地概述了本发明的重要特征, 以便可以更好地理解下列详细说明, 更好地领会本发明对本领域的贡献。结合附图和权利要求书, 本发明的其他特征将因下列发明的详细说明而变得更加清楚, 或者可以通过本发明的实施而获悉。

[0017] 附图的简要说明

[0018] 图 1 是 5mg 奥昔布宁立即释放口服剂型给药后测量的总奥昔布宁和 N- 脱乙基奥昔布宁血浆浓度图示。

[0019] 图 2 是按照本发明透皮给药后测量的总奥昔布宁和 N- 脱乙基奥昔布宁血浆浓度图示, 时间跨度从开始奥昔布宁给药到此后 24 小时。

[0020] 图 3 是按照本发明透皮给药后测量的总奥昔布宁和 N- 脱乙基奥昔布宁血浆浓度图示, 时间跨度从开始奥昔布宁给药到此后 96 小时, 和第 96 小时除去透皮系统后的 12 小时。

[0021] 图 4 是按照本发明用奥昔布宁透皮给药治疗膀胱活动过度患者的结果图示, 并与 5mg 立即释放奥昔布宁口服片治疗进行比较, 记录尿失禁发作的次数。

[0022] 图 5 是由接受本发明奥昔布宁透皮给药的膀胱活动过度受治疗者报告的抗胆碱能副作用的图示, 并与 5mg 奥昔布宁立即释放口服片治疗进行比较。

[0023] 图 6 是给以 5mg 立即释放口服片后奥昔布宁和 N- 脱乙基奥昔布宁的 (R) 与 (S) 异构体血浆浓度图示。

[0024] 图 7 是按照本发明透皮给药后奥昔布宁和 N- 脱乙基奥昔布宁的 (R) 与 (S) 异构体血浆浓度图示。

[0025] 详细说明

[0026] A. 定义

[0027] 在描述和要求保护本发明时, 将按照下列定义使用下列术语。

[0028] 单数形式包括复数形式, 除非上下文有清楚的相反指示。因此, 例如, “粘合剂”的提法包括一种或多种这样的粘合剂, “赋形剂”的提法包括一种或多种这样的赋形剂。

[0029] “奥昔布宁”表示由若干 IUPAC 名称已知的化合物, 例如 α -环己基- α -羟基-苯

乙酸 4-(二乙氨基)-2-丁炔基酯; α -苯基环己烷乙醇酸 4-(二乙氨基)-2-丁炔基酯; 和 4-二乙氨基-2-丁炔基苯基环己基乙醇酸酯. 奥昔布宁加成盐, 即奥昔布宁 HCl, 列在《默克索引》第 12 版中, 1193 页, 登录号 7089 (1996). 本文所用的“奥昔布宁”包括奥昔布宁游离碱, 它的酸加成盐, 例如奥昔布宁 HCl, 它们的类似物和其有关的化合物、异构体、多晶型和前体药物. 一般已知奥昔布宁可以以一种或两种它的异构型存在, 已知为 (R)- 与 (S)- 异构体, 或这两种异构体的混合物. 这些异构型和它们的混合物都属于本发明的范围.

[0030] “给药”和“给以”表示向受治疗者呈递药物的方式. 给药可以采用各种本领域已知的途径, 例如口服、肠胃外、透皮、吸入、植入等. 因此, 口服给药可以是包含药物的口服剂型的吞咽、咀嚼、吮吸. 肠胃外给药可以是静脉内、动脉内、肌内、鞘内或皮下等注射药物组合物. 透皮给药可以是透皮制剂在皮肤表面上的涂敷、铺展、转动、粘贴、浇注、按压、摩擦等. 这些和其他给药方法都是本领域熟知的.

[0031] 术语“非口服给药”代表其中不是以固体或液体口服剂型提供药物组合物的任意给药方法, 其中这类固体或液体口服剂型在传统上打算基本上在远离口腔和 / 或颊腔的胃肠道内释放药物. 这类固体剂型包括常规的片剂、胶囊剂、caplet 等, 它们基本上不在嘴或口腔内释放药物.

[0032] 已知很多口服液体剂型、例如溶液、悬液、乳剂等和一些固体口服剂型在这些制剂的吞咽期间可以在嘴或口腔内释放一部分药物. 不过, 由于它们经过嘴和口腔的时间非常短, 在嘴或口腔内药物从这些制剂的释放被视为微小的或微弱的. 因此, 被设计用来在嘴内释放药物的颊用贴剂、粘合膜、舌下片和锭剂是出于这些目的的非口服组合物.

[0033] 另外, 认为术语“非口服”包括肠胃外、透皮、吸入、植入和阴道或直肠制剂和给药. 进而, 植入制剂包括在术语“非口服”中, 与植入的物理位置无关. 确切地说, 被特别设计用于植入和保留在胃肠道内的植入制剂是已知的. 这类植入物也被视为非口服的释放制剂, 因此为术语“非口服”所涵盖.

[0034] 术语“受治疗者”表示可以受益于本发明药物组合物或方法给药的哺乳动物. 受治疗者的实例包括人和其他动物, 例如马、猪、牛、狗、猫、兔和水生动物.

[0035] 本文所用的术语“制剂”和“组合物”是可互换使用的. 术语“药物”用于表示药理活性物质或组合物. 这些本领域的术语在药学和医学领域是熟知的.

[0036] 术语“透皮”表示有利于药物穿过皮肤表面的给药途径, 其中对皮肤表面给以透皮组合物.

[0037] 术语“皮肤”或“皮肤表面”意味着不仅包括受治疗者的外部皮肤, 包含一个或多个表皮层, 而且包括可以给以药物组合物的粘膜表面. 粘膜表面的实例包括呼吸腔 (包括鼻和肺)、口腔 (嘴和颊)、阴道腔和直肠腔的粘膜. 因此术语“透皮”也可以涵盖“透粘膜”.

[0038] 术语“增强”或“渗透增强”表示皮肤对药物的渗透性增加, 以便提高药物透过皮肤的速率. 因此, “渗透增强剂”或简单的“增强剂”表示实现这种渗透增强的试剂或试剂混合物.

[0039] 增强剂的“有效量”表示有效增加药物透过皮肤至选定程度的量. 用于测定渗透增强剂特征的方法是本领域熟知的. 例如参见 Merritt 等, Diffusion Apparatus for Skin Penetration, *J. of Controlled Release* (控制释放杂志) 61 (1984), 全文引用在此作为参考文献.

[0040] “有效量”或“治疗有效量”或相似术语意味着药物在治疗一种该药物已知对其有效的疾病时足以达到治疗效果但无毒的量。有效量的确定是药理学与医学科学领域的公知技术常识。例如参见 Curtis L. Meinert & Susan Tonascia, Clinical Trials: Design, Conduct and Analysis, Monographs in Epidemiology and Biostatistics (传染病学与生物统计学专刊), vol. 8 (1986)。

[0041] 术语“平均”、“数学平均”、“平均值”或相似术语在与数字联用时表示样本的所有单个观察或项目的总和除以样本中的项目数。

[0042] 术语“基质”、“基质系统”或“基质贴”意味着在聚合相中溶解或分散有有效量药物的组合物, 它还可以含有其他成分, 例如渗透增强剂和其他可选的成分。该定义意味着包括这样的实施方式, 其中该聚合相被层压于压力敏感粘合剂或者在覆盖粘合剂内使用。

[0043] 基质系统还可以包含粘合层, 具有贴于远表面上的不透性背膜和在透皮用药之前粘合剂近表面上的释放衬。背膜保护基质贴的聚合相, 防止药物和 / 或可选成分释放到环境中。释放衬起到类似于不透性背膜的作用, 但是在贴剂对皮肤用药之前从基质贴上除去, 如上所述。具有上述一般特征的基质贴是透皮释放领域已知的。例如参见美国专利 No. 5, 985, 317、5, 783, 208、5, 626, 866、5, 227, 169, 全文引用在此作为参考文献。

[0044] “局部制剂”表示这样一种组合物, 其中药物可以直接应用于皮肤表面, 从中释放有效量的药物。

[0045] “药物副作用”表示与药物用于受治疗者有关的任何不利事件, 包括如下: 发生在药物产品用在专业实践过程中的不利事件; 因药物剂量过多而发生的有利事件, 不论无意还是有意; 因药物滥用而发生的有利事件; 因停药而发生的有利事件; 和任何预期药理作用的失败。药物副作用可以引起个人进行正常生命功能的能力的本质破坏。在有些情况下, 药物副作用可以是严重的或威胁生命的。

[0046] 尽管有些药物副作用可以预期, 不过在有些情况下, 这样的作用可能是预料不到的。“预料不到”表示以前尚未被有关政府机构 (例如美国食品与药品管理局) 归类和 / 或尚未被目前的药物产品标签提供的药物副作用。

[0047] 预料不到的副作用可以包括这样的事件, 它们可以在症状上和病理生理学上与已知事件有关, 但是由于严重性或特异性更高而不同。例如, 在这种定义下, 如果已知的事件是肝酶升高或肝炎, 那么肝坏死将是预料不到的 (因为严重性更高)。类似地, 如果已知的事件是脑血管意外, 那么脑血管栓塞和脑血管炎将是预料不到的 (因为特异性更高)。关于药物副作用的更全面的定义和说明, 参见 21 C. F. R. § 314. 80, 全文引用在此作为参考文献。

[0048] 大多数与奥昔布宁疗法有关的副作用可以分为抗胆碱能和 / 或抗毒蕈碱类。某些与奥昔布宁有关的副作用已经在 Physician's Desk Reference (医师案头参考) 中分为心血管作用、胃肠 / 泌尿生殖作用、皮肤病学作用、神经系统作用和眼部作用等类。

[0049] 心血管副作用的实例包括但不限于: 心悸、心动过速、血管舒张及其组合。皮肤病学副作用的实例包括但不限于: 出汗减少、皮疹及其组合。胃肠 / 泌尿生殖副作用的实例包括但不限于便秘、胃肠运动减少、口干、恶心、尿踌躇与潴留及其组合。神经系统副作用的实例包括但不限于: 无力、头晕、瞌睡、幻觉、失眠、不安静及其组合。眼部副作用的实例包括但不限于: 弱视、睫状肌麻痹、流泪减少、瞳孔散大及其组合。其他副作用的实例包括但

不限于：阳痿和泌乳抑制。副作用的更广泛列举可以见于奥昔布宁制剂的标签，由正规机构提供。

[0050] 术语“最小化”及其语法上的等价提法表示降低一种或多种药物副作用在既定受治疗者或受治疗者群体中的频率和 / 或严重性。已知受治疗者群体可以在大小上比可能经历药物和 / 或其副作用的一般群体小得多。

[0051] 还已知用于测定药物副作用频率和 / 或严重性降低的方法所得结果可以受变量的影响，例如受治疗者内和受治疗者间的因素。不过，还已知某些科学上被接受的方法可以用于进行研究，这类研究结果在统计学上是可靠的。这类方法和这类方法结果的解释是本领域熟知的。例如参见 Robert R. Sokal & F. James Rohlf, Biometry: The Principles and Practice of Statistics in Biological Research (生物统计学：生物研究中的统计学原理与实践) 第 2 版 (1969)，全文引用在此作为参考文献。

[0052] 措辞“曲线下面积”、“血浆浓度 - 时间曲线下面积”或相似术语在药物领域中是熟知的。这些数值是这样计算的，将既定药物或其代谢产物的血浆浓度作为时间的函数所得数据作图，X 轴一般代表时间，Y 轴一般代表血浆浓度。然后将连接各数据点所形成的线下方的面积统一为数值。例如参见 Milo Gibaldi & Donald Perrier, Pharmacokinetics (药动学) 第 2 版 (1982)。AUC 乘以所测量物质的廓清率或总体廓清率 (CL)，得到所测量物质 (药物或其一种或多种代谢产物) 总量或总剂量的估计值。由于在药物试剂、例如奥昔布宁的各种制剂和 / 或组合物给药期间存在于受治疗者个体中的生理和 / 或环境因素，血浆浓度、AUC 和 CL 可以发生受治疗者间与受治疗者内差异。因此，个体与平均数值可能存在变异性，不过一般趋势和相互关系得以保持，并且是可再现的。

[0053] 浓度、量、溶解度和其他数字数据在本文中可以用一定范围表示。可以认为，这样的范围仅是为了方便和简明而使用的，应当被灵活地理解为不仅包括作为范围限度而被明确引用的数值，而且包括涵盖在该范围内的所有单个数值或子范围，如同每个数值和子范围也被明确引用一样。

[0054] 例如，0.1 至 5ng/ml 的浓度范围应当被解释为不仅包括明确引用的浓度下限 0.1ng/ml 和上限 5ng/ml，而且包括单个浓度，例如 0.2ng/ml、0.7ng/ml、1.0ng/ml、2.2ng/ml、3.6ng/ml、4.2ng/ml，和子范围，例如 0.3-2.5ng/ml、1.8-3.2ng/ml、2.6-4.9ng/ml 等。在适用这种解释时应当不考虑范围的宽度或所描述的特征。

[0055] B. 本发明

[0056] 如上所述，本发明提供用于给以奥昔布宁的组合物和方法。这些组合物和方法显示具有最小化的与奥昔布宁给药有关的副作用发生率和 / 或严重性，同时提供足够的奥昔布宁以赋予治疗上的有益效果。不打算囿于任何特定理论的是，据信副作用的最小化在部分程度上是由于与常规的口服给药相比，本发明组合物和方法减少奥昔布宁代谢产物、例如 N-脱乙基奥昔布宁的血浆浓度。措辞“常规的口服给药”意味着包括如上所定义的口服制剂，例如包括包含奥昔布宁的立即释放或持续释放的口服片剂。一种可利用的这类常规口服制剂是 5mg 立即释放口服片。

[0057] 1) 与总药物及代谢产物血浆浓度有关的药动学方面

[0058] 可以这样实现所需的药动学属性，例如减少奥昔布宁代谢产物的血浆浓度，尤其是：1) 减少奥昔布宁的给药量，2) 降低奥昔布宁被机体代谢的速率，和 / 或 3) 避免或最小

化奥昔布宁的首过肝和 / 或肠代谢。利用非口服给药途径是达到一种或多种这些目的的一种方法。作为替代选择,口服剂型可以被设计成模拟非口服给药,以达到本文所述的血浆浓度和其他药动学数据。

[0059] 已经进行了临床研究,以证明本发明的一种实施方式。进行了 16 名健康志愿者的交叉临床研究,比较奥昔布宁与其代谢产物之一 N- 脱乙基奥昔布宁和各自的 (R)- 与 (S)- 对映体组分的血浆浓度和药动学。

[0060] 用在该研究中的奥昔布宁常规口服剂型、例如 5mg 奥昔布宁片产生比母体药物显著更高的奥昔布宁代谢产物、例如 N- 脱乙基奥昔布宁血浆浓度 (见图 1)。代谢产物与奥昔布宁浓度的平均 AUC 比在多数情况下为约 10 : 1,一般大于约 5 : 1。

[0061] 相形之下,当以非口服的缓释组合物给以奥昔布宁时,例如本发明的透皮组合物实施方式,代谢产物 (N- 脱乙基奥昔布宁) 与奥昔布宁的平均 AUC 比要低得多。一般而言,奥昔布宁代谢产物 (N- 脱乙基奥昔布宁) 与奥昔布宁的平均 AUC 比小于约 2 : 1。进而,在多数情况下,该比例小于约 1.2 : 1,该比例经常大约为 0.9 : 1 (见图 3)。

[0062] 另外,平均 N- 脱乙基奥昔布宁血浆浓度一般小于约 8ng/ml,在多数情况下小于约 5ng/ml。该平均值经常小于 3ng/ml。

[0063] 2) 异构体的药动学方面

[0064] 本发明人已经研究深入上述方面,已经发现本发明的制剂和方法显著降低某些奥昔布宁代谢产物的特定异构体水平,这些降低水平的代谢产物异构体与上述最小化的药物副作用相互关联。

[0065] 一般已知奥昔布宁以 (R)- 或 (S)- 异构体或其组合存在。确切地说,(R)- 奥昔布宁已被认为在这两种异构体中是活性更高的,利用离体组织所进行的动物药理学研究表明了这一点。例如参见 Kachur JF, Peterson JS, Carter JP 等, J. Pharm. Exper. Ther. (药理学与实验治疗学杂志) 1988 ;247 :867-872 ;另见 Noronha-Blob L, Kachur JF, J. Pharm. Exper. Ther. (药理学与实验治疗学杂志) 1990 ;256 :56-567。照此,(R)-N- 脱乙基奥昔布宁是全体代谢产物中活性更高的成分,可能比活性更低的 (S)-N- 脱乙基奥昔布宁更显著地有助于药物副作用,例如抗胆碱能副作用。例如参见美国专利 No. 5, 677, 346,全文引用在此作为参考。

[0066] 因此,在上述临床研究期间测量 (R)- 与 (S)- 奥昔布宁和其代谢产物之一 N- 脱乙基奥昔布宁的对应异构体的血浆浓度。所进行的试验揭示,本发明导致比常规口服剂型和给药方法显著更低的 (R)-N- 脱乙基奥昔布宁血浆浓度。

[0067] 图 6 显示常规的 5mg 奥昔布宁口服片的血浆浓度。可以看到,(R)-N- 脱乙基奥昔布宁的浓度最大,是 (R)- 与 (S)- 奥昔布宁浓度的若干倍。两种活性最高的异构体 (R)-N- 脱乙基奥昔布宁与 (R)- 奥昔布宁在口服给药后的平均 AUC 比为约 17 : 1。另外,(R)-N- 脱乙基奥昔布宁与 (S)-N- 脱乙基奥昔布宁的平均 AUC 比为约 1.5 : 1,(R)- 奥昔布宁与 (S)- 奥昔布宁的平均 AUC 比为约 0.6 : 1。这些 AUC 比始终显示口服给药的奥昔布宁导致相对少量的治疗活性 (R)- 奥昔布宁,即使给以大剂量的外消旋奥昔布宁也是如此。进而,口服给药导致相对大量的 (R)-N- 脱乙基奥昔布宁,这部分最有可能负责导致一些或很多药物副作用。

[0068] 相形之下,图 7 显示本发明的 (R)- 与 (S)- 异构体血浆浓度,这是在临床研究期

间通过非口服释放的奥昔布宁实现的。(R)-奥昔布宁与(S)-奥昔布宁的平均AUC比为约0.7 : 1,持续的(R)-奥昔布宁血浆浓度类似于口服给药后所得峰浓度。这种可比性接触治疗活性(R)-奥昔布宁部分是本发明一致的。

[0069] 因此,利用透皮给药发现:(R)-N-脱乙基奥昔布宁与(R)-奥昔布宁的平均AUC比被降低了,导致奥昔布宁的活性代谢产物的量为减少,同时提供治疗有效量的奥昔布宁。

[0070] 比较图4、5和7,显然本发明的组合物和方法提供最佳的代谢产物、例如(R)-N-脱乙基奥昔布宁与奥昔布宁的血浆浓度比例,以便这些方法和组合物与传统口服制剂相比最小化与奥昔布宁给药有关的副作用,同时保持治疗上足够浓度的(R)-奥昔布宁,以提供奥昔布宁疗法的有益效果。如上所述,这些组合物和方法为奥昔布宁疗法提供显著的进步。

[0071] 3) 治疗方面

[0072] 利用72名膀胱活动过度的受治疗人(患者)进行功效和与非口服给以奥昔布宁有关的药物副作用的发生率与严重性的最小化作用的临床研究。对大约一半的患者给以盐酸奥昔布宁的口服剂型。利用非口服释放途径对其余患者给以奥昔布宁,例如透皮的粘合性基质贴剂,为时约6周。结果如图4和5所示。

[0073] 比较本发明的非口服、持续释放组合物与常规的5mg口服奥昔布宁片剂的治疗功效。使用根据多日患者排尿日志的每天失禁发作平均数作为所需的治疗功效指标。数据显示用本发明非口服方法治疗的个体的失禁发作次数几乎等于用口服制剂治疗的那些(见图4)。

[0074] 下面,比较本发明的非口服、持续释放制剂与常规的立即释放口服片剂的药物副作用发生率与严重性。选择口干这一副作用作为本实验的指标。可以看到,服用常规口服奥昔布宁片的参加者仅有6%报告没有口干。相反,这些参加者的94%报告体验到一定的口干。

[0075] 相形之下,用本发明透皮的粘合性基质贴剂治疗的参加者有62%报告没有口干。因此,这些参加者仅有38%体验到一定的口干,并且没有人认为口于是不可耐受的。

[0076] 这些数据显示,给以奥昔布宁以便获得最佳的奥昔布宁代谢产物与奥昔布宁的AUC之比,可以显著最小化与奥昔布宁给药有关的副作用,同时充分保留奥昔布宁的治疗功效。

[0077] 4) 本发明药动学方面的总结

[0078] 从上述药动学数据可以提出本发明的下列方面。在一方面,奥昔布宁代谢产物的平均峰血浆浓度小于约8ng/ml。在另一方面,该代谢产物的平均峰血浆浓度从约0.5ng/ml至约8ng/ml;在另外一方面,该浓度小于约5ng/ml;在另外一方面,该浓度从约1.0ng/ml至约3ng/ml。在有些方面,奥昔布宁的代谢产物是N-脱乙基奥昔布宁。

[0079] 在有些方面,平均奥昔布宁代谢产物AUC减少至不超过奥昔布宁AUC的量,二者比例不超过约2 : 1。在有些方面,平均奥昔布宁代谢产物AUC减少至小于约0.9 : 1ng/ml。

[0080] 在有些方面,本发明提供用于对受治疗者给以奥昔布宁的组合物和方法,以便奥昔布宁与奥昔布宁代谢产物的平均AUC比为约0.5 : 1至约5 : 1。在有些方面,该比例从约0.5 : 1至约4 : 1;在一些其他方面,该比例从约1 : 1至约5 : 1;在其他方面,该比例从约0.8 : 1至约2.5 : 1;在一些其他方面,该比例从约0.8 : 1至约1.5 : 1。在所有上述方面,代谢产物可以是N-脱乙基奥昔布宁。

[0081] 另一种刻画本发明方法特征的方式是在治疗开始后按一定时间间隔指定奥昔布宁与代谢产物的特定血浆浓度。因此,在一方面,奥昔布宁血浆浓度在奥昔布宁治疗开始后约 6 小时低于约 2.0ng/ml。在另一方面,代谢产物血浆浓度在奥昔布宁治疗开始后约 6 小时也低于约 2.0ng/ml。

[0082] 在另一方面,奥昔布宁及其代谢产物的血浆浓度在最初的奥昔布宁给药后约 24 小时低于约 8ng/ml。进而,平均稳态奥昔布宁及其代谢产物的血浆浓度在奥昔布宁治疗持续阶段低于约 8ng/ml。

[0083] 在一方面,(R)-N-脱乙基奥昔布宁的平均峰与平均 AUC 约等于或小于 (S)-N-脱乙基奥昔布宁的平均峰与平均 AUC。在另一方面,(R)-N-脱乙基奥昔布宁与 (S)-N-脱乙基奥昔布宁的平均 AUC 比为约 0.9 : 1。在另外一方面,(R)-奥昔布宁的平均峰与平均 AUC 大约等于 (R)-N-脱乙基奥昔布宁。在另一方面,(R)-N-脱乙基奥昔布宁与 (S)-N-脱乙基奥昔布宁之比为约 1 : 1。

[0084] 在另外的方面,(R)-N-脱乙基奥昔布宁的平均峰血浆浓度小于约 4ng/ml。在另一方面,(R)-N-脱乙基奥昔布宁的平均峰血浆浓度在约 0.25 至 4ng/ml 之间,约为 1.5ng/ml。

[0085] 在一方面,(R)-N-脱乙基奥昔布宁的平均 AUC 为约 100ng x hr/ml。在另一方面,(R)-N-脱乙基奥昔布宁的平均 AUC 从约 30ng x hr/ml 至约 170ng x hr/ml。

[0086] 在另外一方面,(R)-N-脱乙基奥昔布宁的血浆浓度在奥昔布宁给药开始后约 6 小时低于约 1ng/ml。在进一方面,(R)-N-脱乙基奥昔布宁的血浆浓度在奥昔布宁给药开始后约 24 小时低于约 2ng/ml。

[0087] 治疗性奥昔布宁血浆浓度因失禁的严重性而异。一般而言,低至 0.5ng/ml 的奥昔布宁血浆浓度即可获得治疗结果。利用本发明的方法可以在治疗开始后短至 3 小时内达到治疗性血液水平,在约 24 小时内达到峰奥昔布宁血浆浓度。不过,这些一般性参数对达到所需血浆水平的方式没有限制。采用产生不同参数的制剂,不同的释放方法、速率和量可以用于实现所需的血浆浓度。

[0088] 5) 组合物方面

[0089] 用于给以这类组合物的任何药学上可接受的组合物和方法都可以用于实现本发明的所需方面。例如,可以使用口服和非口服的给药组合物和方法。非口服的给药组合物和方法包括肠胃外、植入、吸入和透皮组合物和方法。

[0090] 口服组合物和给药可以由缓释组合物构成,它被设计用来在上述药动学属性上模拟本文具体公开的非口服组合物和给药。本领域普通技术人员将容易理解如何配制和给以这类缓释口服制剂。这些制剂可以采取片剂、胶囊剂、caplet、颗粒剂、包封颗粒剂等,或液体制剂,例如溶液或悬液。例如参见美国专利 No. 5,840,754 和 WO 99/48494,全文引用在此作为参考文献。

[0091] 肠胃外组合物和给药可以包括静脉内、动脉内、肌内、鞘内、皮下等。这些组合物经过制备和给药,可以提供奥昔布宁的缓慢释放,以实现上述药动学属性和治疗有益效果。本文提供制备肠胃外使用的药库制剂的一个具体实例。用于制备肠胃外使用的持续释放药物、包含微球体的一般方法是本领域已知的。例如参见美国专利 No. 5,575,987、5,759,583、5,028,430、4,959,217 和 4,652,441,全文引用在此作为参考文献。

[0092] 植入是一种成熟的提供药物的长期释放的技术。本领域已经公开了若干可皮下

植入的药剂。例如参见美国专利 No. 5, 985, 305、5, 972, 369 和 5, 922, 342, 全文引用在此作为参考文献。采用这些一般技术, 本领域普通技术人员能够制备和给以可植入的奥昔布宁组合物, 以实现本发明的药动学和治疗有益效果。

[0093] 奥昔布宁透皮给药制剂的实例包括但不限于: 1) 局部制剂, 例如软膏剂、洗剂、凝胶剂、糊剂、摩丝、气雾剂和皮肤霜剂; 2) 透皮贴剂, 例如粘合性基质贴剂和液体药库系统。其他非口服的实例包括透粘膜片剂, 例如颊用片、舌下片或锭剂, 和栓剂。

[0094] 除了所需量的奥昔布宁以外, 透皮奥昔布宁制剂还可以包括一种渗透增强剂或渗透增强剂的混合物, 目的是增加皮肤对奥昔布宁的渗透能力。渗透增强剂的综合索引由 David W. Osborne 和 Jill J. Henke 公开在他们的题为 Skin Penetration Enhancers Cited in the Technical Literature (技术文献中引用的皮肤渗透增强剂) 的互联网出版物中, 可以在下列网址中找到: pharmtech.com/technical/osborne/osborne.htm, 引用在此作为参考文献。

[0095] 更确切地说, 已知增强奥昔布宁释放的渗透增强剂包括但不限于: 脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪醇、乳酸或乙醇酸的脂肪酸酯、甘油三-、二-与单酯、甘油三乙酸酯、短链醇和它们的混合物。本领域技术人员可以从上列种类的化合物中选择具体的种类或组合, 目的是优化所用特定奥昔布宁组合物的增强效果。

[0096] 本发明的透皮制剂可以采取闭合药剂的形式, 例如透皮贴剂。这样一种透皮贴剂可以是粘合性基质贴剂、液体药库系统型贴剂、颊用片剂、锭剂等。可以使用可选的成分, 例如粘合剂、赋形剂、背膜等, 各自的需要量将大大取决于所需贴剂的类型, 本领域普通技术人员可以根据需要加以确定。用于制备和给以具有上述特征的透皮制剂的方法是本领域已知的。例如参见美国专利 No. 5, 862, 555、5, 762, 953 和 5, 152, 997, 全文引用在此作为参考文献。

[0097] 不过, 这些一般性参数对可以达到所需血浆水平的方式没有限制。采用产生不同参数的制剂, 不同的释放方法、速率和量可以用于实现所需的血浆浓度。

[0098] 实施例

[0099] 提供下列非口服释放制剂的实施例, 具有各种含有奥昔布宁的组成, 以更加清楚地理解可能的本发明组合, 决不意味着对本发明的限制。

[0100] 用在本发明中的材料来自下列具体来源。材料可以从各种商业来源获得的, 没有提供具体来源。奥昔布宁游离碱来自 Ceres Chemical Co. Inc., White Plains, NY (USA)。奥昔布宁的对映体、即 (R)- 与 (S)- 异构体来自 Sepracor. Sepracor, Marlborough, MA (USA)。

[0101] 实施例 1: 奥昔布宁粘合性基质贴剂的制备

[0102] 用于上述临床研究的非口服奥昔布宁释放药剂是 13 和 / 或 39cm² 透皮的粘合性基质贴剂。制备透皮的粘合性基质贴剂的一般方法描述在美国专利 No. 5, 227, 169 和 5, 212, 199 中, 全文引用在此作为参考文献。遵照这种一般方法, 如下制备本发明的奥昔布宁贴剂:

[0103] 将奥昔布宁游离碱、甘油三乙酸酯 (Eastman Chemical Co., Kingsport, NY) 和 87-2888 丙烯酸共聚物粘合剂 (National Starch and Chemical Co., Bridgewater, NJ) 混合成均匀的溶液, 利用双区域涂敷 / 干燥 / 层压炉 (Kraemer Coating, Lakewood, NJ), 按 6mg/cm² (干重) 涂在硅氧烷处理过的聚酯释放衬 (Rexham Release, Chicago, IL) 上, 得到最终

的奥昔布宁粘合性基质,分别含有 15.4%、9.0%和 75.6 重量%的奥昔布宁、甘油三乙酸酯和丙烯酸共聚物。随后将 50 微米厚的聚乙烯背膜 (3M, St. Paul, MN) 层压在含有奥昔布宁的粘合性基质的干燥粘合表面,模切最终的薄层结构,得到大小从 13cm² 至 39cm² 的贴剂。

[0104] 实施例 2:奥昔布宁生物可降解的微球药库注射剂的制备

[0105] 按照本发明的方法,用于制备持续释放的药库注射剂的生物可降解微球体可以用于释放奥昔布宁。微球体是通过下列方法制备的:

[0106] 将分子量为 12,000 的聚-d,1-乳酸 (“PLA”, Birmingham Polymers, Birmingham, Alabama) 溶于二氯甲烷,最终浓度为 20 重量%。将奥昔布宁游离碱溶于 PLA 溶液,最终浓度为 4 重量%。向配备有安装了特氟隆涡轮的真孔搅拌器的水套式反应容器(温度控制在 5 摄氏度)内装入含有 0.1% Tween 80 的去离子水。

[0107] 向反应容器内滴加奥昔布宁/PLA/二氯甲烷溶液,搅拌,使有机聚合物相以微粒形式分散在含水溶液内。过滤所得悬液,用去离子水洗涤一次,最后在旋转蒸发器上干燥,除去二氯甲烷。所得微球体可以进行肌肉或皮下注射,以提供奥昔布宁的长期系统释放。

[0108] 实施例 3:局部奥昔布宁制剂的制备

[0109] 按照本发明的方法,局部用药的含有奥昔布宁的凝胶剂可以用于释放奥昔布宁。制备局部凝胶剂的一般方法是本领域已知的。遵照这种一般方法,如下制备包含奥昔布宁的局部凝胶剂:

[0110] 将 95%乙醇 (USP) 用水 (USP)、甘油 (USP) 和甘油单油酸酯 (Eastman Chemical, Kingsport, NY) 稀释,得到最终的溶液,乙醇/水/甘油/甘油单油酸酯的百分比分别为 35/59/5/1。然后将奥昔布宁游离碱溶于上述溶液,浓度为 10mg/克。然后将所得溶液用 1% 羟丙基纤维素 (Aqualon, Wilmington, Delaware) 胶凝化,得到最终的奥昔布宁凝胶剂。将 1 至 2 克上述凝胶剂局部涂用于胸部、躯干和/或手臂上,面积大约 200cm²,进行奥昔布宁的局部给药。

[0111] 实施例 4:测定奥昔布宁、N-脱乙基奥昔布宁和它们各自的 (R)-与 (S)-异构体在外消旋奥昔布宁口服给药后的药动学的临床研究,并与透皮给药的外消旋奥昔布宁比较

[0112] 对 16 名健康志愿者进行的临床研究以交叉方式比较了奥昔布宁、N-脱乙基奥昔布宁和它们各自的 (R)-与 (S)-对映组分的对比血浆浓度和药动学。

[0113] 从当地人口募集健康志愿者,包括男性和女性,年龄从 19 至 45 岁。预先检查所有志愿者的健康状况之后,分 2 个研究阶段向每名参加的受试者给以透皮奥昔布宁系统达 4 天或单一的 5mg 口服立即释放剂量的奥昔布宁。在整个研究期间定期采集血样。按照标准方法从样本收获血浆。通过经过验证的质谱法-各成分的液相色谱分离联用,测量血浆样本中 (R)-与 (S)-奥昔布宁和 (R)-与 (S)-N-脱乙基奥昔布宁的量。Perkin Elmer 高效液相色谱泵与 Chrom Tech AGP 150.2 色谱柱联用。质谱仪器是 API 300,以 MRM 扫描方式操作,带有电子喷雾电离。利用标准溶液确认被分析物量化的线性响应,利用结合研究样本加以分析的定性对照样本控制测定法的性能。线性范围是 0.5 至 75ng/ml,所有被分析物的线性相关系数大于 0.99。

[0114] 图 1、2、3、6 和 7 显示这些数据的图示。图 1 中,在 5mg 立即释放的口服盐酸奥昔布宁片剂 Ditropan[®] Alza Corporation 之后显示奥昔布宁与 N-脱乙基奥昔布宁血浆浓度。这些片剂是商业上可得到的,可以从各种一般性制造商获得。血浆浓度标于垂直轴上,

时间标于水平轴上。可以看到，N-脱乙基奥昔布宁的血浆浓度显著大于奥昔布宁血浆浓度。N-脱乙基奥昔布宁与奥昔布宁的平均 AUC 比为约 10 : 1。

[0115] 图 3 阐述奥昔布宁和 N-脱乙基奥昔布宁在透皮系统用药期间和之后的血浆浓度。可以看到，粘合性基质贴剂实施方式的 N-脱乙基奥昔布宁血浆浓度完全符合本发明所述的参数。N-脱乙基奥昔布宁与奥昔布宁的平均 AUC 比为约 0.9 : 1，N-脱乙基奥昔布宁的平均血浆浓度小于约 2.5ng/ml。

[0116] 图 6 和 7 阐述在上述临床试验期间测量的奥昔布宁与 N-脱乙基奥昔布宁的各异构体的血浆浓度。从图 6 可以看到，奥昔布宁的口服给药产生相对高浓度的 (R)-N-脱乙基奥昔布宁。这种活性代谢产物部分以最大浓度存在，是 (R) 与 (S) 奥昔布宁浓度的若干倍。(R)-N-脱乙基奥昔布宁与 (R)-奥昔布宁的平均 AUC 比为约 17 : 1，(R)-N-脱乙基奥昔布宁与 (S)-N-脱乙基奥昔布宁的平均 AUC 比为约 1.5 : 1。

[0117] 在透皮奥昔布宁系统用药之后，活性部分 (R)-N-脱乙基奥昔布宁与 (R)-奥昔布宁的平均 AUC 比为约 1 : 1，基本上低于口服给药之后。另外，(R)-N-脱乙基奥昔布宁与 (S)-N-脱乙基奥昔布宁的平均 AUC 比为约 0.9 : 1，与活性 (R)-奥昔布宁向 (R)-N-脱乙基奥昔布宁的代谢首过转化基本上更低是一致的。(R)-与 (S)-奥昔布宁的平均 AUC 比为约 0.7 : 1，类似于口服给药之后。

[0118] 基于从在未使用的透皮系统中测定的量减去 4 天用药期后剩余在透皮系统内的奥昔布宁残留量，估计在奥昔布宁的透皮释放期间所释放的奥昔布宁总量更低。4 天的平均释放量为约 12mg，或平均约 3mg/天。在该研究中给以奥昔布宁的口服剂量为 5mg，在产品的治疗使用期间可以每 12 小时给药一次，或每日两次。口服治疗每 12 小时约 5mg 的剂量和透皮治疗每 12 小时约 1.5mg 的剂量形成对比。

[0119] 总之，透皮、非口服的奥昔布宁给药的药动学阐述了本发明有关持续、缓慢的奥昔布宁给药和更低剂量或总量的奥昔布宁给药的方面。

[0120] 实施例 5：常规口服片剂和本发明透皮制剂的治疗功效和抗胆碱能副作用、主要是口干的发生率与严重性的对比分析

[0121] 对 72 名膀胱活动过度患者进行功效和副作用发生率的临床研究。通过在美国各地区进行独立的临床检查，募集这些患者。对大约一半的患者给以盐酸奥昔布宁的立即释放口服剂型。对其余患者每人给以一片或多片含有奥昔布宁的 13cm² 透皮粘合性基质贴剂。在这些治疗组中，同时给以匹配的治疗安慰剂，使药物治疗是盲的。在活性口服治疗的情况下，对患者应用安慰剂透皮系统，其中含有除活性药物奥昔布宁以外的所有活性透皮系统成分。按照同样的方式，活性透皮治疗组接受不含活性奥昔布宁成分的匹配的口服制剂。

[0122] 本研究中，患者包括男性和女性，多数人是 63-64 岁的女性。所有患者都有与膀胱活动过度有关的尿失禁史，证明在冲洗期间平均每天有至少 3 次失禁发作，在此期间没有使用失禁的医药疗法。

[0123] 治疗功效基于从多日患者排尿日志得出的每天经历的失禁发作平均数。数据以图形方式显示在图 4 中。

[0124] 可以看到，用本发明非口服方法治疗的个体失禁发作次数几乎等于用口服制剂治疗的那些。这清楚地表明本发明方法和组合物为尿失禁和膀胱活动过度提供治疗学上有

效的疗法,可与常规的口服制剂媲美,例如 5mg 口服奥昔布宁片。

[0125] 还比较了如上给药的常规奥昔布宁口服片剂与透皮制剂之间的药物副作用发生率和 / 或严重性。使用抗胆碱能副作用、例如口干的发生率和严重性作为能够与两种制剂给药有关的副作用指标,代表抗胆碱能副作用。要求临床研究参加者按照标准化问卷报告这种副作用。从问卷所得数据以图形方式显示在图 5 中。报告口干的参加者百分率标在垂直轴上,口干的严重性标在水平轴上。

[0126] 可以看到,接受口服剂型的参加者只有 6% 报告没有口干。相反,这些参加者有 94% 报告体验到一定的口干。相形之下,用 13cm² 透皮粘合性基质贴剂治疗的参加者有 62% 报告没有口干。因此,这些参加者只有 38% 报告体验到一定的口干。因此,临床数据显示本发明方法的基质贴剂实施方式为膀胱活动过度提供了一种治疗,它达到与口服剂型几乎等同的治疗效果,同时显著最小化与奥昔布宁给药有关的副作用发生率和 / 或严重性。

[0127] 图 7 显示 (R)-N- 脱乙基奥昔布宁浓度低于 (S)-N- 脱乙基奥昔布宁浓度,进而,(R)- 奥昔布宁的浓度缓慢增加,在整个贴剂用药期间维持大约在恒定的水平。(R)-N- 脱乙基奥昔布宁的血浆浓度减少似乎归因于药物副作用、例如口干的发生率和严重性的最小化,同时 (R)- 奥昔布宁的血浆浓度保持了治疗的治疗效果,如图 4 和 5 所示。

[0128] 可以理解的是,上述组合物和应用方式仅供举例说明本发明的优选实施方式。本领域技术人员可以设计大量的变化和选择性排列方式而不背离本发明的精神和范围,所附权利要求书打算涵盖这些变化和排列方式。

[0129] 因此,尽管上文已经就目前被视为本发明最为实用和优选的实施方式对本发明作确切和详细的描述,不过将为本领域普通技术人员所显而易见的是可以进行大量变化,包括但不限于大小、材料、形状、形式、功能和操作、装配与使用方式的改变,而不背离本文所述的原则和概念。

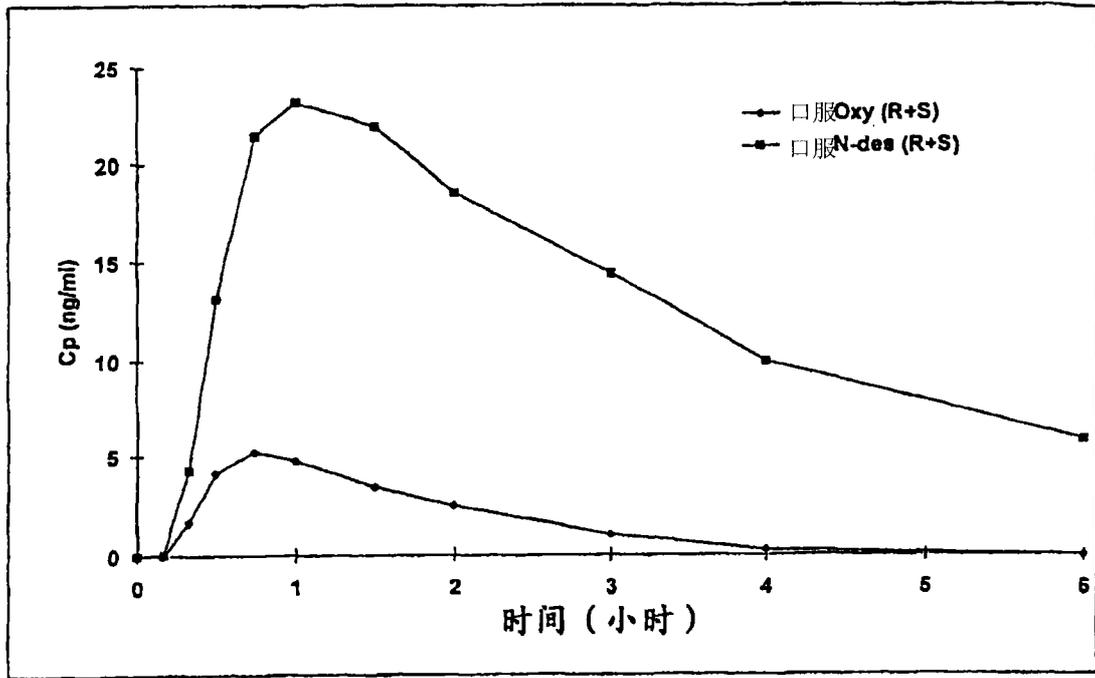


图 1

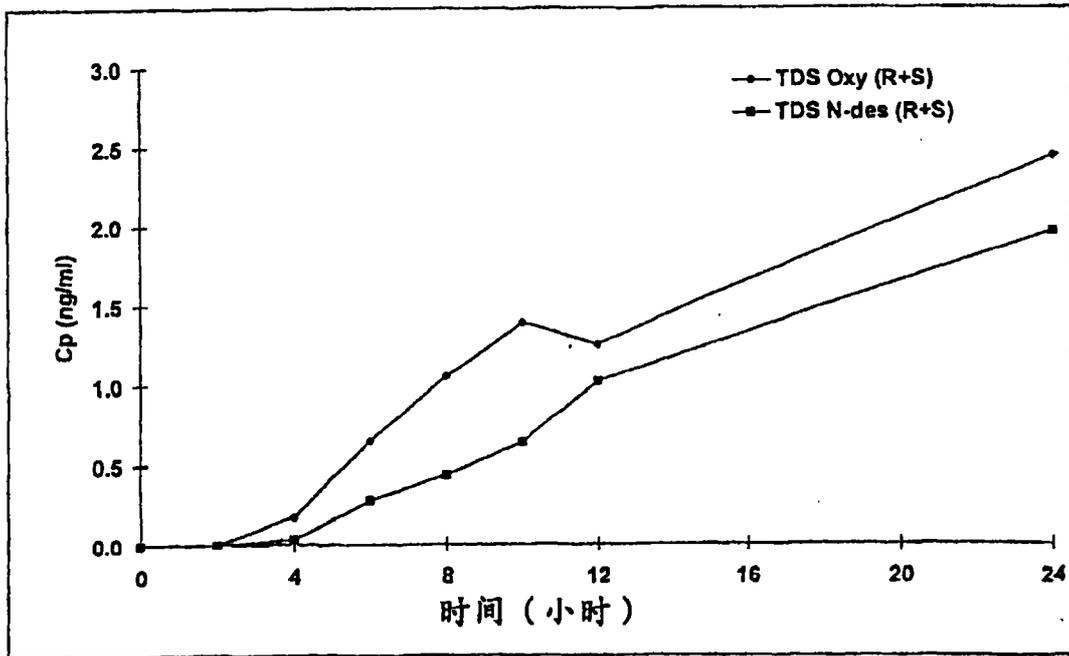


图 2

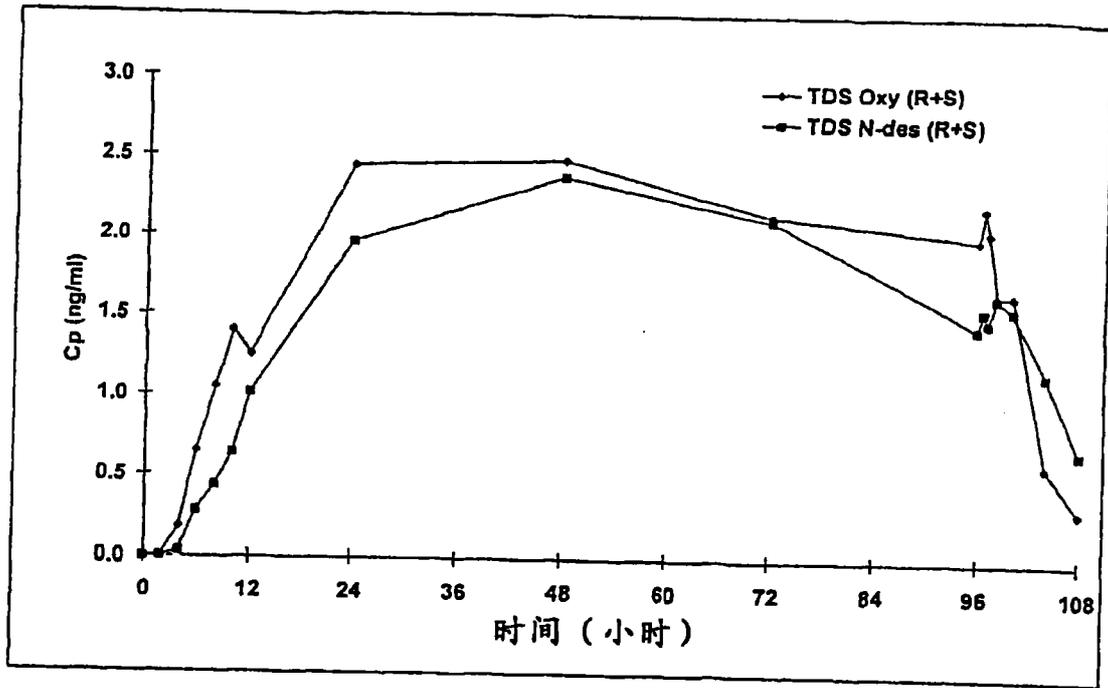


图 3

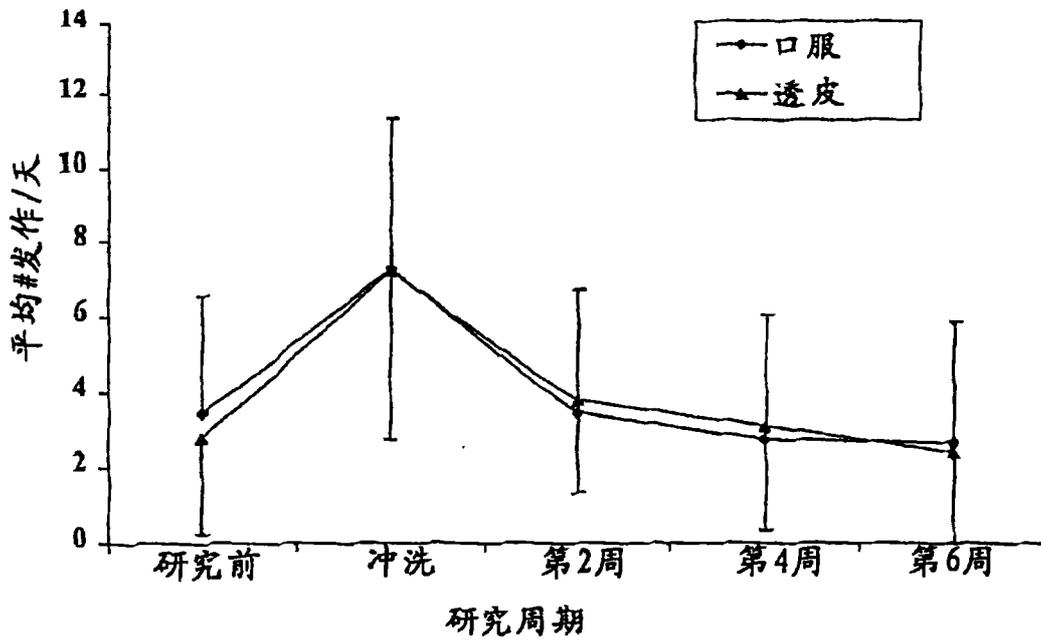


图 4

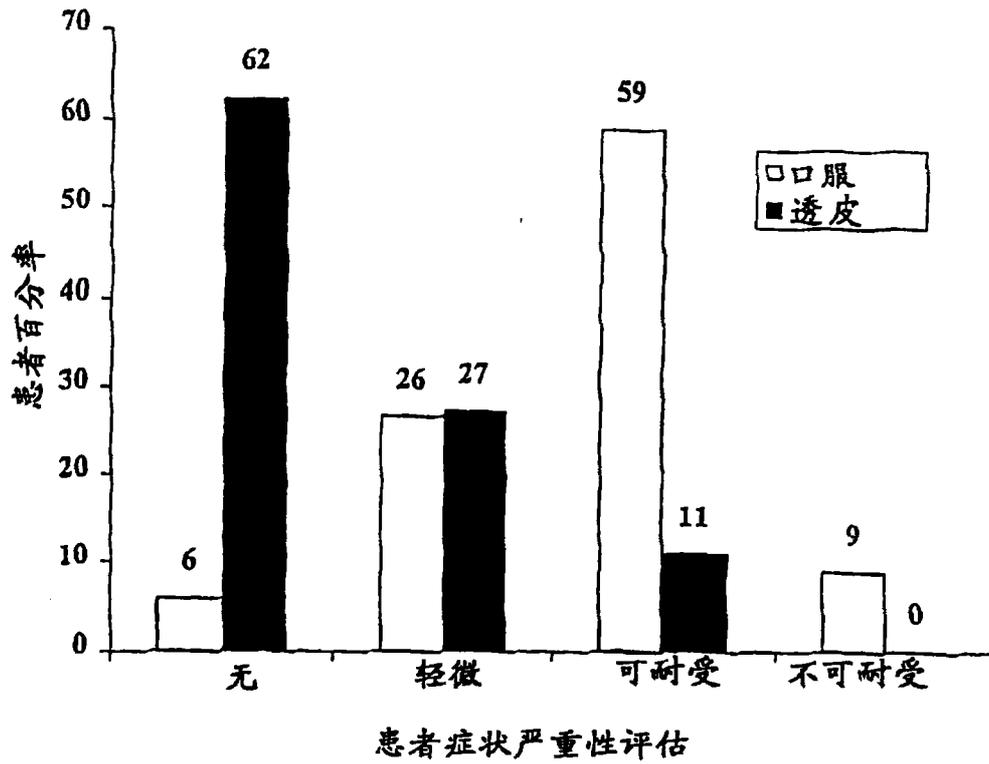


图 5

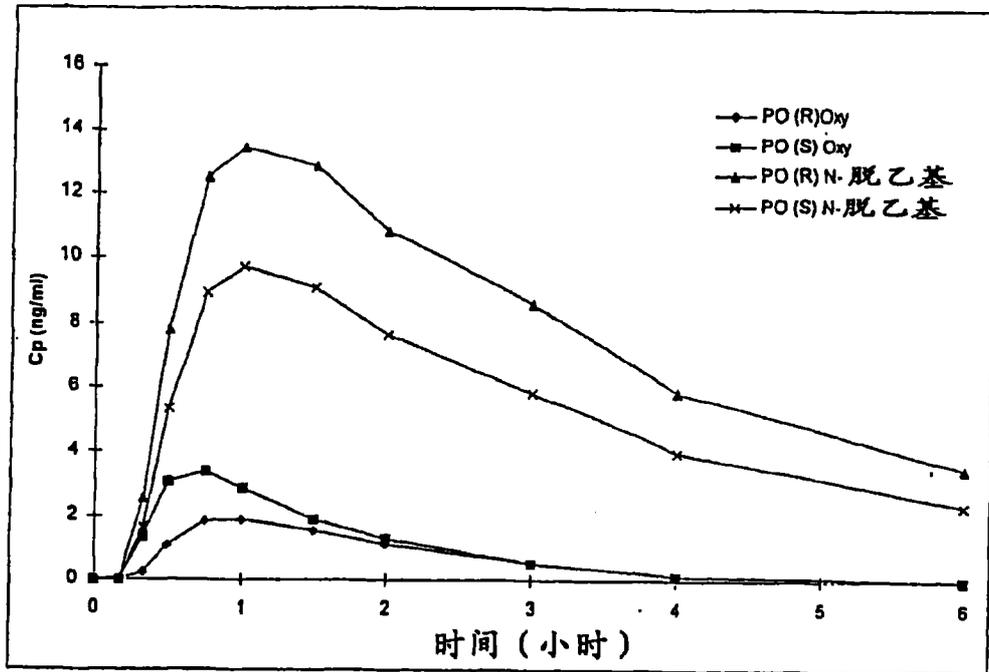


图 6

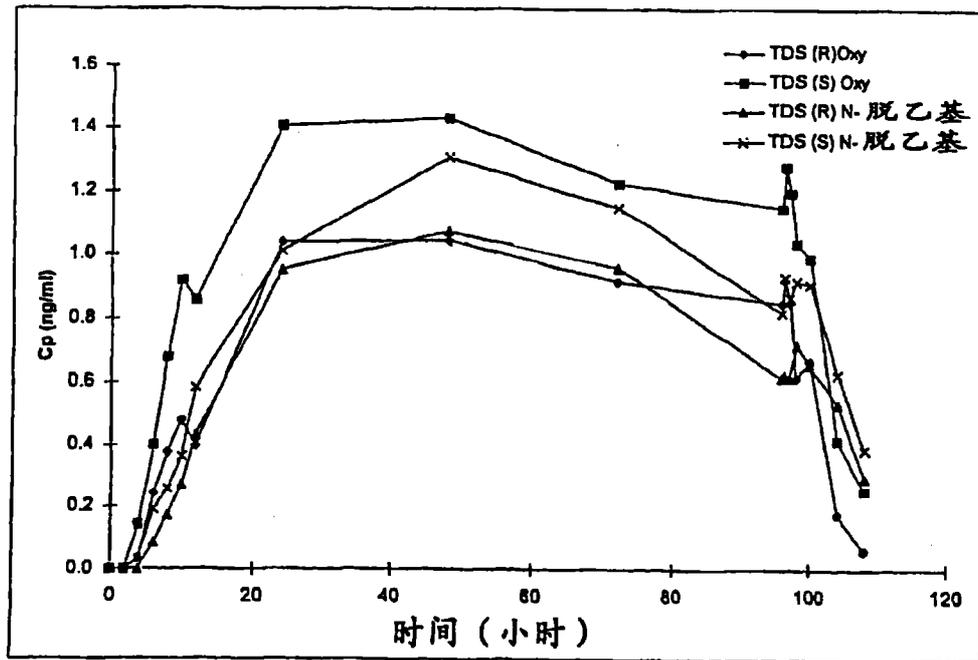


图 7