

DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

International application number:	PCT/CN2017/119360
International filing date:	28 December 2017 (28.12.2017)
Document type:	Certified copy of priority document
Document details:	Country/Office: CN
	Number: 201611257037.8
	Filing date: 30 December 2016 (30.12.2016)
Date of receipt at the International Bureau:	09 February 2018 (09.02.2018)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-bis)



证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请文件副本。

申 请 号： 201611257037.8

申 请 类 型： 发明专利

发 明 创 造 名 称： 一种用于治疗癌症的药物组合物、试剂盒及其应用

申 请 日： 2016.12.30

申 请 人： 陈晓华

发明人或设计人： 陈晓华

局长
申长雨

2018年01月31日



权利要求书

1. 一种治疗癌症的药物组合物，用于增强卡培他滨的抗肿瘤效果且降低副作用，其特征在于：所述药物组合物包含有抗肿瘤有效量的卡培他滨、抗肿瘤增效效应有效量的吉莫斯特以及降低副作用有效量的氧嗪酸钾。
2. 如权利要求 1 所述的一种治疗癌症的药物组合物，其特征在于：所述组合物中卡培他滨：吉莫斯特：氧嗪酸钾=1:0.1-3:0.5-4，其中三者的比值为摩尔比。
3. 如权利要求 1 所述的一种治疗癌症的药物组合物，其特征在于：所述组合物中卡培他滨：吉莫斯特：氧嗪酸钾=1:0.4:1，其中三者的比值为摩尔比。
4. 一种治疗癌症的药物试剂盒，用于增强卡培他滨的抗肿瘤效果并降低卡培他滨的副作用，其特征在于：所述试剂盒中包括组分（I）以及组分（II），组分（I）为抗肿瘤增效效应有效量的吉莫斯特，组分（II）为降低副作用有效量的氧嗪酸钾。
5. 如权利要求 4 所述的一种治疗癌症的药物试剂盒，其特征在于：所述组分（I）以及组分（II）被容纳在分开的容器中。
6. 如权利要求 4 所述的一种治疗癌症的药物试剂盒，其特征在于：所述组分（I）以及组分（II）被容纳在同一容器中。
7. 一种治疗癌症的药物试剂盒，其特征在于：所述试剂盒包括三个组份，分别为组分（I）、组分（II）及组分（III），组分（I）为抗肿瘤有效量的卡培他滨，组分（II）为抗肿瘤增效效应有效量的吉莫斯特，组分（III）为降低副作用有效量的氧嗪酸钾。
8. 如权利要求 7 所述的一种治疗癌症的药物试剂盒，其特征在于：所述三个组份分别容纳在不同的容器中。
9. 如权利要求 7 所述的一种治疗癌症的药物试剂盒，其特征在于：所述组分（I）容纳在单独的容器中，组分（II）及组分（III）容纳在同一容器中。
10. 如权利要求 7 所述的一种治疗癌症的药物试剂盒，其特征在于：所述组分（II）及组分（III）容纳在不同的容器中，组分（I）包含在含有组分（II）及组分（III）的不同容器中。
11. 如权利要求 1-10 所述的一种治疗癌症的药物组合物或者试剂盒，其特征在于：所述吉莫斯特包括其在药学上可接受的盐。
12. 如权利要求 1-10 所述的一种治疗癌症的药物组合物或者试剂盒，其特征在于：所述氧嗪酸钾包括其在药学上可接受的盐，包括酸加成盐和碱性化合物的盐。
13. 如权利要求 1-12 中的任意一项药物组合物或者试剂盒在用于制备治疗哺乳动物易感 5-氟尿嘧啶药物中的用途。





权 利 要 求 书

14. 如权利要求 13 所述的用途，其特征在于：卡培他滨的剂量为 0.05-800mg/kg，吉莫斯特的剂量为 0.05-400mg/kg，氧嗪酸钾的剂量为 0.05-800mg/kg。



说明书

一种治疗癌症的药物组合物、试剂盒及其应用

技术领域

本发明涉及一种治疗癌症的药物组合物、试剂盒及其应用，属于药物技术领域。

背景技术

恶性肿瘤已经成为影响人类健康的主要疾病之一，目前恶性肿瘤的治疗很大程度上仍以化疗为主，但是化疗药物已经从传统的细胞毒性药物逐渐转变为具有靶向性且对肿瘤细胞具有高选择性的靶向小分子药物。5-氟尿嘧啶（5-FU）是最早广泛应用于治疗恶性肿瘤的抗代谢类药物之一，是胸腺嘧啶合成酶抑制剂。5-氟尿嘧啶抗肿瘤作用疗效确切，但是其在体内半衰期短，临床使用一般需要静脉持续灌注给药，毒性和不良反应较高，因而限制了其在临床上的应用。为了克服上述缺陷，科研工作者开发了5-氟尿嘧啶的前药以及与其他药物的组合从而增加其疗效并降低其副作用。

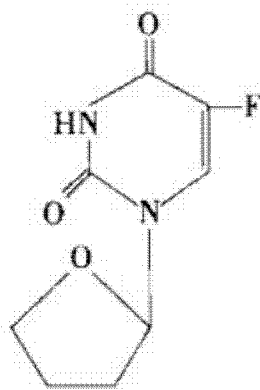
1、替加氟

化学名称：1-(四氢-2-咪喃基)-5-氟-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮，属于嘧啶类抗癌药之一，它是5-氟尿嘧啶(5-FU)的前体药物，对多数实体瘤有抑制作用。其在体内能干扰阻断DNA、RNA及蛋白质的生物合成，从而产生其抗癌作用。但由于存在比较严重的骨髓抑制，肠道反应和肝肾损伤等副作用，故在临床上已很少单独使用，常常需要和其他药物配合使用来减小其严重的副作用。

替加氟的结构式如下：



说 明 书

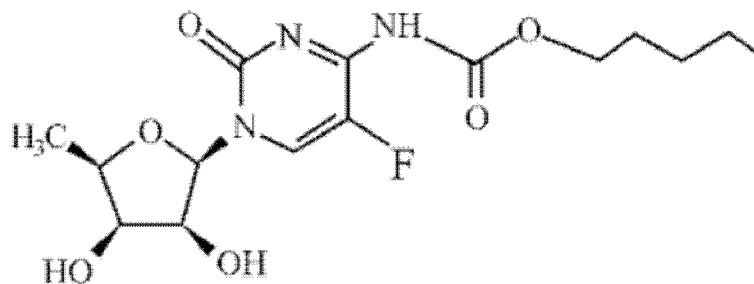


2、卡培他滨

化学名为 5'-脱氧-5-氟-N-[(戊氧基)羰基]-胞嘧啶核苷，是由瑞士罗氏公司研制的新型抗肿瘤药物，于 1998 年被 FDA 批准在美国上市，商品名为 XELODA(希罗达)；目前我国已批准进口该产品。卡培他滨临床用于晚期转移性乳腺癌，结、直肠癌以及其他实体瘤的治疗，具有良好的抗肿瘤作用和极少的不良反应。

卡培他滨(capecitabine)是一种极具潜力的选择性肿瘤内激活的口服氟尿嘧啶氨基甲酸酯类抗肿瘤药物，它通过肝脏和肿瘤内的 3 种酶转化为氟尿嘧啶(FU)。其口服后完整地通过胃肠壁，首先经肝脏羧酸酯酶催化代谢为 5'-脱氧-5-氟胞苷(5'-DFCR)，然后经肝脏和肿瘤细胞中的胞苷脱氨酶催化转化为 5'-脱氧-氟尿嘧啶(5'-DFUR)，最后经胸苷磷酸化酶(TP)催化转化为氟尿嘧啶(FU)而发挥细胞毒作用。卡培他滨和替加氟虽然都是 5-氟尿嘧啶的前药，但卡培他滨对肿瘤的高度选择性和特异性明显优于替加氟，卡培他滨在抗肿瘤活性增强的同时毒副作用大大减少，因此在临床上应用广泛。

卡培他滨结构式如下：



说 明 书

相对于替加氟，卡培他滨无论在分子结构还是在体内代谢方式上均显著不同。由于副作用大且效果存在局限，替加氟在临床上已经很少单独使用。而卡培他滨由于其优异的靶向性，较低的副作用已成为临床上治疗肿瘤的抗代谢类药物的首选。氟尿嘧啶(5-FU)、替加氟(FT-207)、卡培他滨三者的对比如表 1 所示。

		氟尿嘧啶(5-FU)	替加氟(FT-207)	卡培他滨
相同点		均为氟尿嘧啶类药物，属于抗代谢类抗肿瘤药物，主要作用于 S 期。在体内转化为氟尿嘧啶发挥作用，其抗癌谱相似。		
不同点	作用机制	经酶转化为 5-氟脱氧尿嘧啶核苷酸，抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶而抑制 DNA 的合成。	在体内转变为氟尿嘧啶而起作用。毒性为氟尿嘧啶的 1/4~1/7，化疗指数为其 2 倍。	在肝脏被羧基酯酶转化为 5'-DFCR，再经肝脏和肿瘤组织的胞苷脱氨酶转化为 5'-DFUR，再在肿瘤组织内经胸苷磷酸化酶催化为 5-FU 起作用。(靶向性)
	药动学特点	口服吸收不完全。 $t_{1/2}$ 10~20min，主要在肝脏代谢，最后分解为 α -氟- β -丙氨酸、氨、尿素、 CO_2 ，大部由呼吸道排出。	口服吸收良好。 $t_{1/2}$ 5h。给药 24h 内由尿中以原形排出 23%，由呼吸道以 CO_2 形式排出 55%。具有较高的脂溶性，可通过血脑屏障。	口服后经肠粘膜迅速吸收。 $t_{1/2}$ 0.5~1.0h。代谢物大部分由尿中排出。口服后肿瘤组织内的 5-FU 浓度高于血液 100 倍以上。
特点		副作用大，半衰期短，不具有靶向性。	副作用大，半衰期较长，不具有靶向性。	副作用小，半衰期长，具有靶向性

表 1

3、TS-1:

商标: TS-1, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. 制造, 含有作



说 明 书

为活性成分的替加氟、吉莫斯特和氧嗪酸或其盐的三组分抗肿瘤剂。

吉莫斯特(CDHP)和氧嗪酸钾(OXO)分别单独使用没有明显的抗癌活性, 他们与替加氟联合使用是为了提高疗效和降低毒性。

CDHP 的作用是为了提高替加氟(FT-207)的抗癌疗效, 当 FT-207 口服进入体内后, 先在肝脏 P450 活化酶的催化下转变成 5-FU, 之后除 10%左右进入肠道并在乳清酸核糖转移酶(ORTC)催化下产生磷酸化外, 其余 90%左右的 5-FU 是在肝脏二氢嘧啶脱氢酶(DPD)的催化下, 循 5-FU 的代谢途径转变成三磷酸氟尿苷(FUTP)和一磷酸去氧氟尿苷(FdUMP)两个活性产物发挥抗癌作用。因此, DPD 是 5-FU 降解的主要限速酶, 其血浆 5-FU 水平的保持取决于 DPD 活性。CDHP 是 DPD 的可逆性抑制剂, 其抑制 DPD 活性的效果是尿嘧啶的 180 倍, 因而能够有效抑制 5-FU 的降解。

氧嗪酸钾的主要作用是抑制小肠组织 ORTC 的活性。在替加氟的代谢过程中, 有 10%左右的 5-FU 进入肠道组织, 在乳清酸核糖转移酶的催化下, 产生磷酸化, 这一过程被认为是产生肠道毒副作用的主要原因。OXO 的作用特点是能有效的抑制 ORTC, 进而抑制肠道中 5-FU 的磷酸化。OXO 的另外一个显著的特点是口服进入体内后, 绝大部分分布于小肠粘膜细胞表面, 只有极少部分进入血液循环、肿瘤组织及其他正常组织。

因为吉莫斯特的增效作用, 此抗肿瘤剂的抗肿瘤效果增大, 吉莫斯特对 5-FU 的降解抑制效果是尿嘧啶的 180 倍。而且, 当替加氟和吉莫斯特结合使用时, 氧嗪酸及其盐尤其抑制可能伴随着抗肿瘤效果增强的肠胃中毒性的增加, 从而降低副作用。

4、DPD 抑制剂+5-FU 前药组合

5-FU 必须通过代谢转化成伪尿苷核苷酸和伪脱氧尿苷核苷酸而被激活, 所述伪核苷酸能干扰 DNA 合成和 RNA 功能, 由于 5-FU 与它的天然对应物尿嘧啶的不同仅在于 5 位的氟取代, 它在癌症患者体内



说明书

易被激活。但是，它与尿嘧啶的结构相似性也导致它被快速和广泛的转化成没有抗肿瘤活性的降解产物而失活。二氢嘧啶脱氢酶(DPD)是5-FU降解(失活)的第1个和限速的步骤。研究表明，抑制DPD能延长5-FU在血浆中的半衰期。现已研究了若干种DPD抑制剂，包括不可逆地使DPD失活的抑制剂，以及可逆地抑制DPD的抑制剂。5-乙炔基尿嘧啶，又被称作恩尿嘧啶，它是DPD的不可逆的灭活剂，能减少或消除5-FU的代谢失活，因此在存在极低量恩尿嘧啶的情况下，DPD被破坏，并且不再能够使5-FU失活。鉴于此，专利CN101068549中提出将DPD抑制剂(恩尿嘧啶)+5-FU前药(卡培他滨)联用抗肿瘤。

发明内容

本发明的目的之一是提供一种用于治疗癌症的药物组合物。特别是一种能够增强卡培他滨的抗肿瘤效果，并且降低副作用的药物组合物。

本发明的目的之二是提供一种临床使用的，能够增强卡培他滨的抗肿瘤效果，降低副作用的药物试剂盒。

本发明的目的之三是提供一种哺乳动物易感5-氟尿嘧啶的治疗方法。

根据上述的现状，本发明人进行了广泛的研究，结合TS-1的作用机理及效果，研究了增强卡培他滨的抗肿瘤作用的药物组合。结果发现，当单独治疗无效剂量的卡培他滨在组合使用抗肿瘤增效效应有效量的吉莫斯特以及降低副作用有效量的氧嗪酸钾时，可以在降低副作用的基础上显著增加卡培他滨的抗肿瘤效果。

本发明提供一种治疗癌症的药物组合物，组合物中卡培他滨：吉莫斯特：氧嗪酸钾=1:0.1-3:0.5-4，其中三者的比值为摩尔比。

作为优选，组合物中卡培他滨：吉莫斯特：氧嗪酸钾=1:0.4:1，其中三者的比值为摩尔比。

本发明的三个组分都是已知的化合物，均可以通过常规方法制



说 明 书

备。

吉莫斯特包括其在药学上可接受的盐。其中吉莫斯特的氯离子可用卤素离子代替，例如：氟、溴和碘原子等，优选 2,4-二羟基-5-氯吡啶、2,4-二羟基-5-氰基吡啶等。

氧嗪酸钾包括其在药学上可接受的盐，包括酸加成盐和碱性化合物的盐。能够形成酸加成盐的有用的酸是盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸等无机酸，草酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、丙二酸酸、甲磺酸、苯甲酸和类似的有机酸。能够形成药学上可接受的碱性化合物的盐的有用的碱性化合物的实例为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸氢钾等。

需要特别说明的是，本发明的重点技术特征在于发现吉莫斯特与氧嗪酸钾联合卡培他滨增强抗肿瘤效果，降低副作用，而上述各个组分之间的摩尔比不是本发明的重要技术特征，三者都是已知化合物，在哺乳动物上用量均有具体的有效数值范围，因此，本发明不局限于上述的摩尔比范围值，包括能够在哺乳动物上安全使用的所有剂量范围。

本发明的抗肿瘤增效作用的组合物是通过配制吉莫斯特和氧嗪酸钾的化合物或其成单一制剂或成两个相应单独的制剂获得。在单一制剂或两个单独的制剂可以独立地或与一个可选的剂型配制的卡培他滨同时给药。

本发明还提供一种治疗癌症的药物试剂盒一，用于增强卡培他滨的抗肿瘤效果并降低药物联用后卡培他滨的副作用，试剂盒一中包括组分（I）以及组分（II），组分（I）为抗肿瘤增效效应有效量的吉莫斯特，组分（II）为降低副作用有效量的氧嗪酸钾。

优选地，组分（I）以及组分（II）被容纳在分开的容器中。两种组分可以分别与药学上可接受的载体混合，以提供在一个可选的单位剂量形式，然后施用的制剂。



说 明 书

优选地，组分（I）以及组分（II）被容纳在同一容器中。两种组分可以与药学上可接受的载体相互混合，以提供在一个可选的单位剂量形式，然后施用的单一制剂。

上述试剂盒可以在卡培他滨施用时的任何时间给药，也就是说可以在卡培他滨施用前施用，或者与卡培他滨同时施用，或者在卡培他滨施用后再施用。

本发明还提供一种治疗癌症的药物试剂盒二，试剂盒二包括三个组份，分别为组分（I）、组分（II）及组分（III），组分（I）为抗肿瘤有效量的卡培他滨，组分（II）为抗肿瘤增效效应有效量的吉莫斯特，组分（III）为降低副作用有效量的氧嗪酸钾。

优选地，三个组份分别容纳在不同的容器中。三种组分（卡培他滨、吉莫斯特以及氧嗪酸钾）都是已知化合物，可以与药学上可接受的载体相互混合，以提供在一个可选的单位剂量形式，然后施用的单一制剂。

优选地，组分（I）容纳在单独的容器中，组分（II）及组分（III）容纳在同一容器中。组分（II）及组分（III）可以与药学上可接受的载体相互混合，以提供在一个可选的单位剂量形式，然后施用的单一制剂。

优选地，组分（II）及组分（III）容纳在不同的容器中，组分（I）包含在含有组分（II）及组分（III）的不同容器中。组分（I）和组分（II）可以与药学上可接受的载体相互混合，以提供在一个可选的单位剂量形式，然后施用的单一制剂。组分（I）和组分（III）可以与药学上可接受的载体相互混合，以提供在一个可选的单位剂量形式，然后施用的单一制剂。

上述试剂盒二、三种组分可以同时施用，也可以三种组分顺序任意组合施用，不分先后顺序。

本发明提供了用于治疗哺乳动物易感 5-氟尿嘧啶疾病的癌症药



说明书

物，通过向哺乳动物施用抗肿瘤有效量的卡培他滨，抗肿瘤效果增效有效量的吉莫斯特，和降低副作用有效量的氧嗪酸钾。

上述应用中卡培他滨的剂量为 0.05-800mg/kg，吉莫斯特的剂量为 0.05-400mg/kg，氧嗪酸钾的剂量为 0.05-800mg/kg。

附图说明

图 1 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨组、卡培他滨+吉莫斯特组给药两周后的瘤体重柱状图；

图 2 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨组、卡培他滨+吉莫斯特组给药两周后的瘤体积柱状图；

图 3 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨组、卡培他滨+吉莫斯特组给药两周后的瘤体积折线图；

图 4 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨组、卡培他滨+吉莫斯特组、卡培他滨+恩尿嘧啶组的存活率图；

图 5 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨组、卡培他滨+吉莫斯特组、卡培他滨+恩尿嘧啶组的瘤体积折线图；

图 6 是实施例 1 中溶剂组、5-FU+吉莫斯特组、卡培他滨+吉莫斯特组的生存率图；

图 7 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨+吉莫斯特组、卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组的瘤体积折线图；

图 8 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨+吉莫斯特组、卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组的体重折线图；

图 9 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组、替加氟+吉莫斯特+氧嗪酸组的存活率图；

图 10 是实施例 1 中溶剂组、卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组、替加氟+吉莫斯特+氧嗪酸组的体重折线图。

具体实施方式

下面结合附图对本发明作进一步描述。以下实施例仅用于更加清



说 明 书

楚地说明本发明的技术方案，而不能以此来限制本发明的保护范围。

实施例 1:

实验方案:

裸鼠植入结肠癌细胞 HCT116，待瘤体长到 200-300mm³，随机分组，每组 8 只，给药 2 周，给药方案如下表 2:

分组	动物数量	给药途径	给药剂量 mg/kg	摩尔比	给药体积 ml/kg	浓度 mg/ml
溶剂	8	ig	-	-	10	-
卡(低)	8	ig	30	1	10	3
卡(低)+吉	8	ig	30+4.86	1:0.4	10	3+0.49
卡(低)+吉+氧	8	ig	30+4.86+16.29	1:0.4:1	10	3+0.49+1.63
卡(低)+恩	8	ig	30+4.55	1:0.4	10	3+0.45
替+吉	8	ig	16.7+4.86	1:0.4	10	1.67+0.49
替+吉+氧	8	ig	16.7+4.86+16.29	1:0.4:1	10	1.67+0.49+1.63
5-FU+吉	8	ig	10.86+4.86	1:0.4	10	1.09+0.49
卡(高)	8	ig	60	1	10	6
卡(高)+吉	8	ig	60+9.72	1:0.4	10	6+0.98
卡(高)+吉+氧	8	ig	60+9.72+32.58	1:0.4:1	10	6+0.98+3.26

表 2

注释：卡：卡培他滨；吉：吉莫斯特；氧：氧嗪酸钾；恩：恩尿嘧啶 替：替加氟；溶剂：0.5%CMCNa。

实验数据:

1、目的：吉莫斯特对卡培他滨有协同增效的作用。

从图 1、图 2、图 3 中可以看到，该剂量的卡培他滨组在 2 周时间内无法缩小瘤的体积和重量，相对于溶剂组无统计学意义，而吉莫斯特+卡培他滨组对比卡培他滨组，明显缩小了瘤的体积和重量，相对于溶剂组具有统计学意义。

2、目的：吉莫斯特与卡培他滨联用增效作用比恩尿嘧啶与卡培他滨联用的效果更优。

从图 5 的瘤体积折线图中可以看到，卡培他滨+吉莫斯特组和卡培他滨+恩尿嘧啶组的疗效相当，但是从图 4 的存活率图可看出卡培

说 明 书

他滨+恩尿嘧啶组比卡培他滨+吉莫斯特组毒副作用大。

3、目的：5-FU+DPD 抑制剂作用差于 5-FU 前药+DPD 抑制剂

DPD 抑制剂选用吉莫斯特，从图 6 的生存率图看出，5-FU+吉莫斯特组比卡培他滨+吉莫斯特组毒副作用大。

4、目的：氧嗪酸钾能降低卡培他滨与吉莫斯特联用后的副作用。

从图 7 的瘤体积中可以看到，卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组与卡培他滨+吉莫斯特组的疗效相似，但是从图 8 的体重折线图上看，卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组与对照组相比，体重基本无变化，而卡培他滨+吉莫斯特组与对照组相比，体重减少比较多，因此，卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组相对于卡培他滨+吉莫斯特组明显能够减少副作用。

5、目的：卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组合优于 TS-1

从图 9 的存活率来看，随着时间的推移，TS-1 的生存率明显不如卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组。从图 10 的体重图来看，很明显，卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组的体重与对照组无明显区别，而 TS-1 组的体重下降明显，因此，卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾组相对于 TS-1 组，副作用更小。

实施例 2：

实验方案：

裸鼠植入结肠癌细胞 HCT116，待瘤体长到 100-200mm³，随机分组，每组 8 只，给药 19 天，给药方案如下表 3：

组别	摩尔比	给药方式	动物数	瘤体积 (TV, mm ³)		RTV	瘤重(g)
				d1	d19		
溶剂对照组	-	ig	8	117.11±8.02	3030.11±237.21	26.69±3.19	3.21±0.34
卡吉氧 1	1:0.1:0.5	ig	8	118.89±7.01	2292.42±210.34	19.59±2.07	2.58±0.26
卡吉氧 2	1:0.4:1	ig	8	118.46±6.43	1698.29±119.13	14.39±0.88**	2.09±0.11*
卡吉氧 3	1:3:4	ig	8	118.57±7.85	1621.81±224.43	14.33±1.62**	1.95±0.24*

表 3

说明书

注释：溶剂对照组：0.5%CMCNa 卡吉氧：卡培他滨+吉莫斯特+氧嗪酸钾

d1：开始给药第一天 d19：给药结束时间

*p<0.05 ** p<0.01, vs 溶剂对照组。

实验数据：

从表 3 中可以看到，三组不同摩尔比的组合物在 19 天的给药时间均缩小瘤的体积和重量，其中卡吉氧 2、3 组相对于溶剂组有统计学意义。

以上所述仅是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明技术原理的前提下，还可以做出若干改进和变形，这些改进和变形也应视为本发明的保护范围。



说明书附图

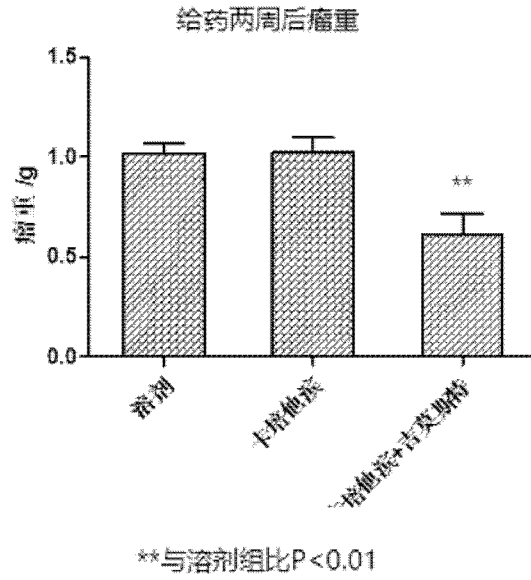


图 1

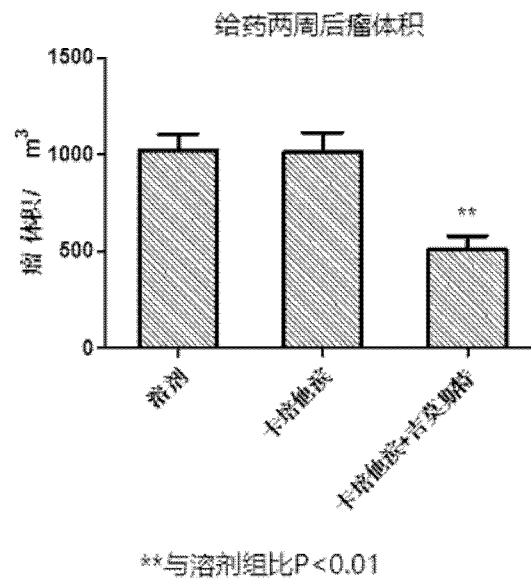


图 2



说明书附图

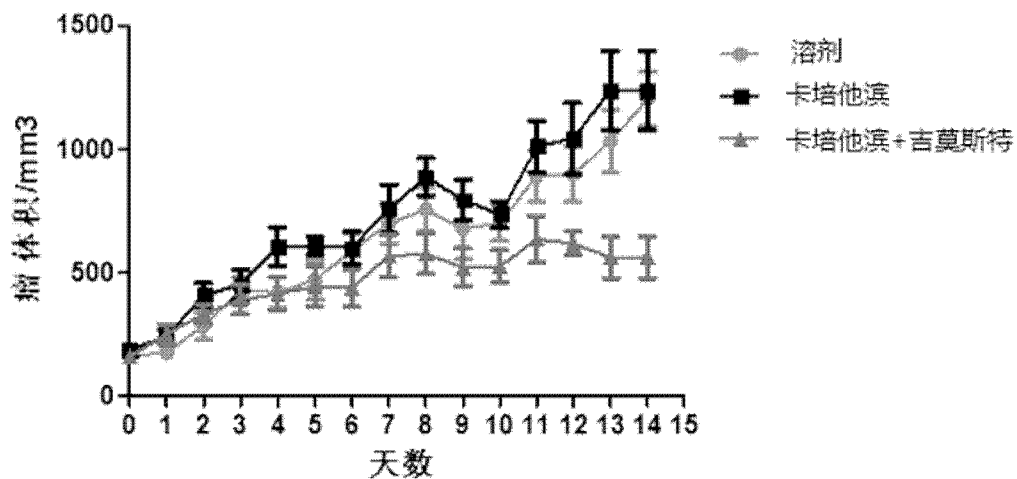


图 3

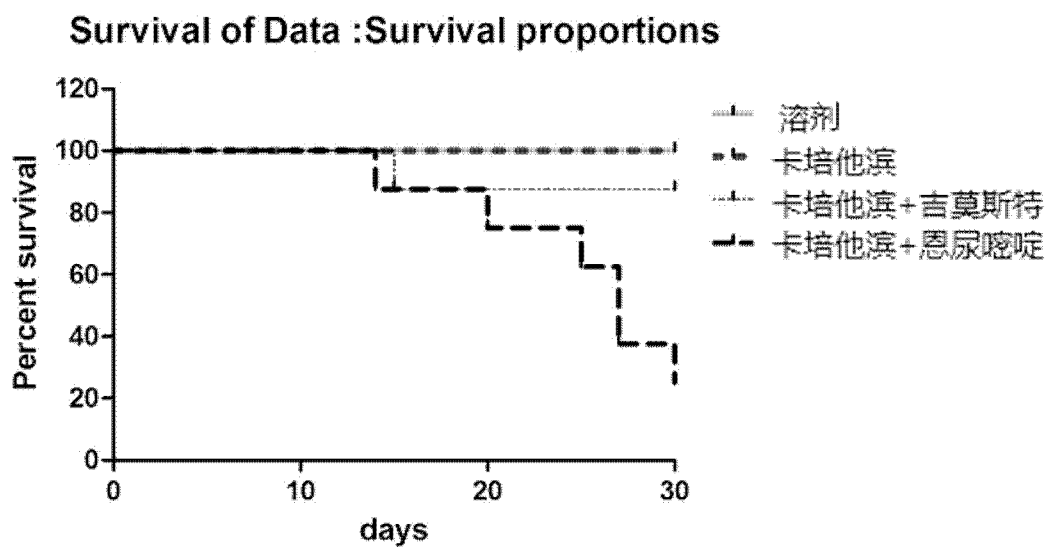


图 4



说明书附图

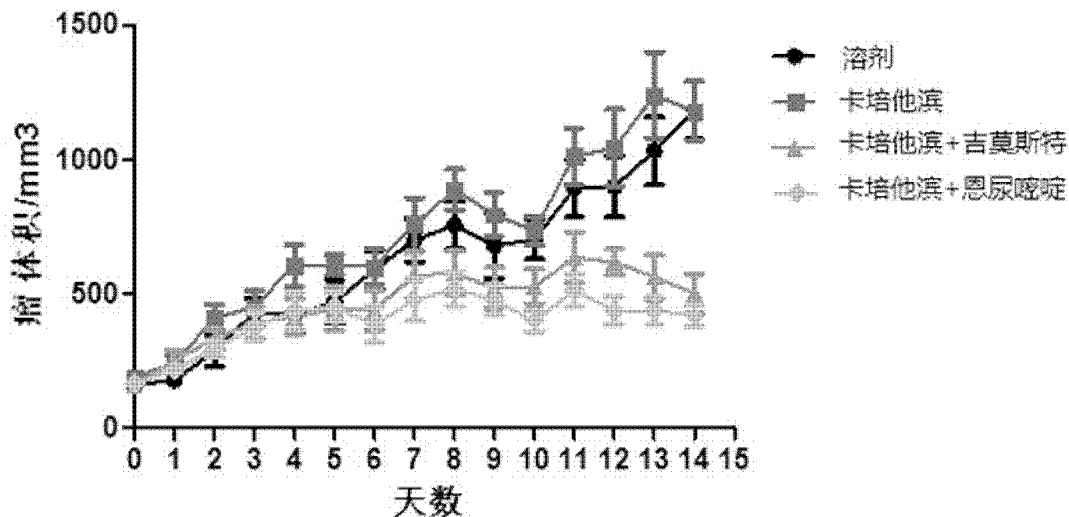


图 5

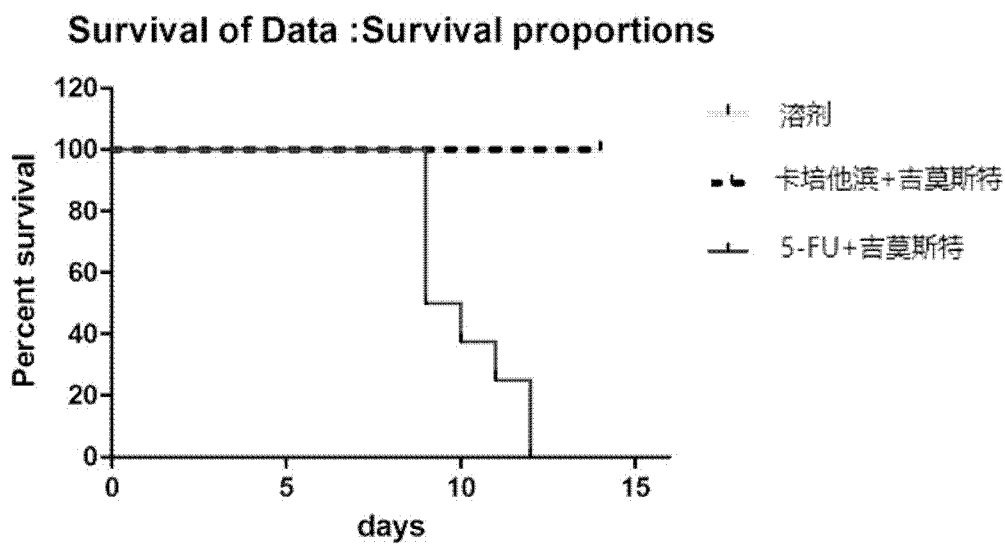


图 6



说明书附图

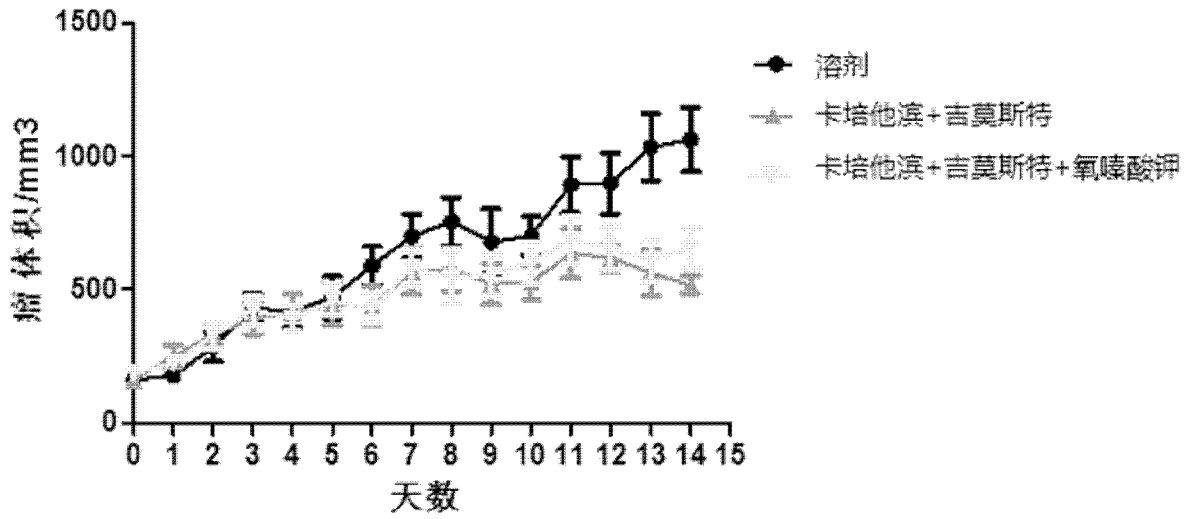


图 7

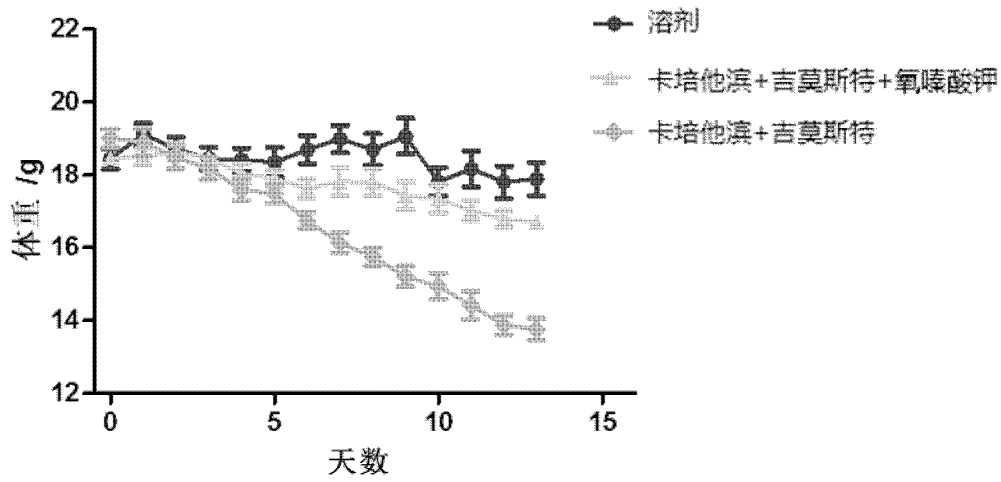


图 8



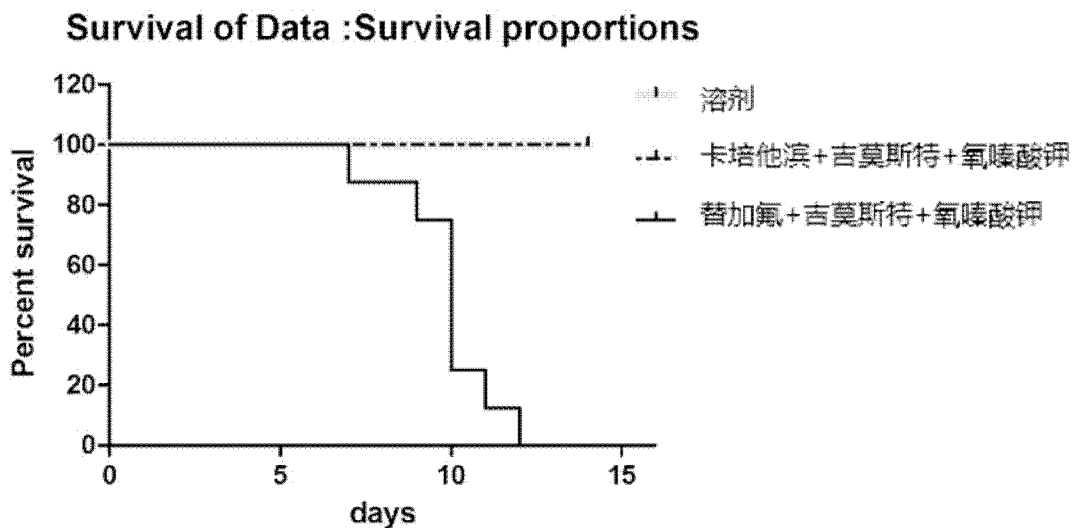


图 9

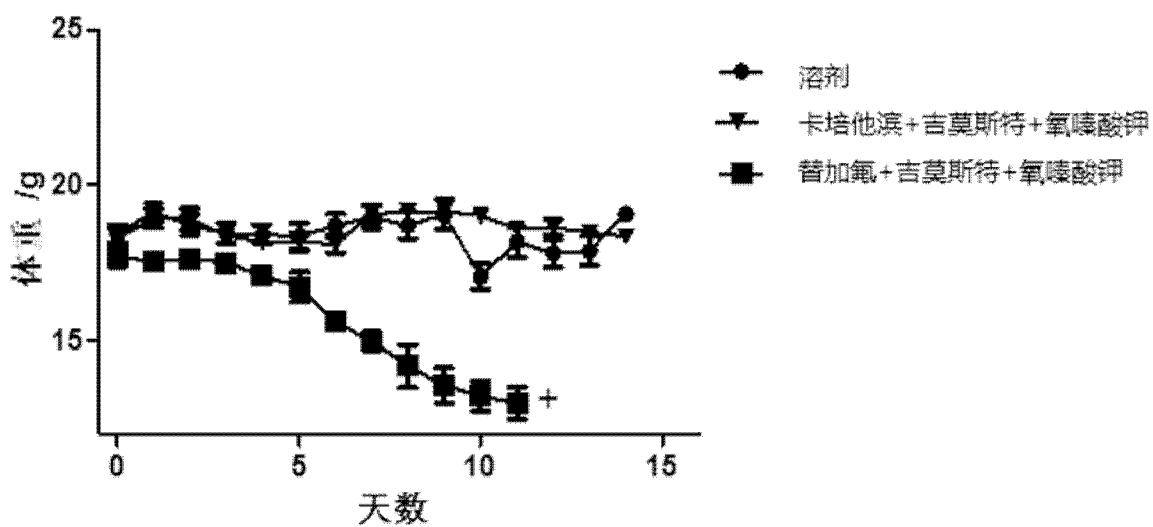


图 10

