



(12) 实用新型专利

(10) 授权公告号 CN 204133900 U

(45) 授权公告日 2015. 02. 04

(21) 申请号 201390000253. 8

代理人 王初

(22) 申请日 2013. 01. 04

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61M 1/00 (2006. 01)

61/583, 564 2012. 01. 05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 08. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/020342 2013. 01. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/103864 EN 2013. 07. 11

(73) 专利权人 贝克顿·迪金森公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J·霍瓦特 V·波利蒂斯

S·理查兹 R·佩蒂斯 G·瑟尔

M·里克斯曼-斯温尼 N·博利克

(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 11038

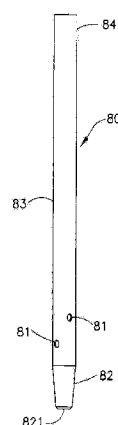
权利要求书2页 说明书12页 附图14页

(54) 实用新型名称

一种导管及注入系统

(57) 摘要

本实用新型公开了一种用在医疗用途中的导管。该导管包括管，该管具有在一个端部处的末端孔、和在另一个端部处的端部部分。流体在导管的末端孔处离开导管。一个或多个可选择流体通路设置在导管的侧壁上，以容许流体药剂从导管流出，而保证将药剂适当地输送到预期目标区域，特别是当末端开口因为任何原因而闭塞或限流时。本实用新型还公开了一种包括上述导管的注入系统。



1. 一种导管,其特征在于,其包括:
细长型部件,其包括侧壁、第一端部部分和第二端部部分、以及在每个端部部分处的开口;
初级流体通路,其在所述细长型部件的各端部部分的各开口之间贯穿所述细长型部件;以及
次级流体通路,其与所述初级流体通路流体连通;
其中,所述次级流体通路包括在所述细长型部件的侧壁中的一个或多个侧部端口,所述侧部端口构造成依据它们的数量、大小及在所述细长型部件上的位置而将受控量的注入物释放到患者的皮肤中。
2. 根据权利要求1所述的导管,其特征在于,较大量的注入物由侧部端口释放,该侧部端口与一个或多个其它侧部端口相比,离与所述导管流体连通的泵最近,该泵将注入物泵送到所述导管中。
3. 根据权利要求1所述的导管,其特征在于,引入到在所述第一端部部分处的开口中的注入物,经在所述第二端部部分处的开口和所述次级流体通路中的一者或两者从所述导管中流出。
4. 根据权利要求1所述的导管,其特征在于,次级通路包括一个或多个裂口。
5. 根据权利要求4所述的导管,其特征在于,所述一个或多个裂口定位在所述第二端部部分处。
6. 根据权利要求1所述的导管,其特征在于,所述一个或多个侧部端口定位在所述第二端部部分处。
7. 根据权利要求6所述的导管,其特征在于,所述一个或多个侧部端口定位在所述侧壁上,在所述第一端部部分的开口和第二端部部分的开口之间。
8. 根据权利要求6所述的导管,其特征在于,所述一个或多个侧部端口沿所述侧壁的长度交错。
9. 根据权利要求1所述的导管,其特征在于,所述导管构造成供注入套具使用。
10. 根据权利要求1所述的导管,其特征在于,所述导管是柔性的。
11. 根据权利要求10所述的导管,其特征在于,所述导管包括塑料材料。
12. 根据权利要求1所述的导管,其特征在于,所述导管是刚性的。
13. 根据权利要求12所述的导管,其特征在于,所述导管包括钢套管。
14. 一种导管,其特征在于,其包括:
细长型部件,其包括侧壁、第一端部部分和第二端部部分、以及在每个端部部分处的开口;
初级流体通路,其在所述细长型部件的各端部部分的各开口之间贯穿所述细长型部件;以及
次级流体通路,其与所述初级流体通路流体连通;
其中,所述次级流体通路包括在所述细长型部件的侧壁中的自关闭开口。
15. 根据权利要求14所述的导管,其特征在于,如果注入物超过预定压力,则所述自关闭开口打开以容许注入物从所述次级流体通路中流出,而当在所述初级流体通路中的注入物的压力减小时,所述自关闭开口关闭。

16. 根据权利要求 14 所述的导管,其特征在于,引入到在所述第一端部部分处的开口中的注入物,经在所述第二端部部分处的开口和所述次级流体通路中的一者或两者从所述导管中流出。

17. 根据权利要求 14 所述的导管,其特征在于,裂口包括 V 形、I 形、X 形、C 形及 S 形中的一种。

18. 根据权利要求 14 所述的导管,其特征在于,次级通路包括一个或多个裂口。

19. 根据权利要求 14 所述的导管,其特征在于,所述次级流体通路还包括侧部端口。

20. 根据权利要求 19 所述的导管,其特征在于,所述侧部端口定位在所述第二端部部分处。

21. 根据权利要求 14 所述的导管,其特征在于,所述次级流体通路还包括多个侧部端口。

22. 根据权利要求 21 所述的导管,其特征在于,所述侧部端口定位在所述第二端部部分处。

23. 根据权利要求 21 所述的导管,其特征在于,所述侧部端口定位在所述侧壁上,在所述第一端部部分的开口和第二端部部分的开口之间。

24. 根据权利要求 21 所述的导管,其特征在于,所述侧部端口沿所述侧壁的长度交错。

25. 根据权利要求 14 所述的导管,其特征在于,所述导管构造成供注入套具使用。

26. 根据权利要求 14 所述的导管,其特征在于,所述导管是柔性的。

27. 根据权利要求 26 所述的导管,其特征在于,所述导管包括塑料材料。

28. 根据权利要求 14 所述的导管,其特征在于,所述导管是刚性的。

29. 根据权利要求 18 所述的导管,其特征在于,所述导管包括钢套管。

30. 一种注入系统,其特征在于,其包括:

基座;

接口,其可拆除地连结至所述基座;

泵;

流体管套具,其连接所述泵和所述基座;

导管,其包括穿过细长型部件的初级流体通路、与所述初级流体通路流体连通的次级流体通路,所述次级流体通路包括在所述细长型部件的侧壁中的侧部端口和自关闭开口中的一种或两种。

一种导管及注入系统

[0001] 对于相关申请的交互参考

[0002] 本申请要求在 35USC § 119(e) 下来自在 2012 年 1 月 5 日提交的美国临时专利申请 No. 61/583, 564 的优先权, 该临时专利申请的公开内容以参引方式全部包括于此。

技术领域

[0003] 总体而言, 本实用新型涉及医疗处理中使用的导管、和该导管的制造方法。

背景技术

[0004] 在图 1 中以横截面示出了常规的末梢或静脉内导管组件 1。组件 1 包括楔形物 3、和导管接口或适配器 2, 该楔形物 3 通常由硬物质制成, 如由金属或刚性塑料制成, 并且具有漏斗状形状, 导管管 4 的端部部分 6 摩擦地连结到该漏斗状形状上, 以将导管管 4 连接到楔形物 3 上。对其已经连结导管管 4 的楔形物 3 固定到接口或适配器 2 上, 以形成导管组件 1。流体离开导管管 4 的末端 5。尽管在图 1 中所示的导管组件的类型是用于常规静脉内导管组件, 但导管的连结方式在非静脉内导管组件中可以是相似的, 例如用在皮下注入套件中。就是说, 在皮下注入套件中, 导管和楔形物可固定到基座上, 以形成导管组件。

[0005] 图 2-4 示出常规注入套件 10, 该常规注入套件 10 用来将胰岛素从胰岛素泵 (未示出) 输送到糖尿病患者体内。如在图 2 中所示的那样, 注入套件 10 包括: 接口或流体连接器 22, 它可拆除地与基座 12 (见图 4) 相连接; 流体管套具 16; 以及连接器 18, 它连结到泵上。图 3 和 4 示出常规注入套件 10, 在该常规注入套件 10 中, 管线套具 20 连结到基座 12 上, 或者从基座 12 拆下, 该管线套具 20 包括接口 22 和流体管套具 16。基座 12 包括用来与流体连接器或接口 22 相连接的注入适配器 17。粘合垫 15 连结到基座 12 上, 以将基座固定到使用者的皮肤上。导管 14 例如用楔形物 (未示出) 连结到基座 12 上。导管 14 的形状与在图 1 中更清楚地示出的导管相似。然而, 注意, 用于注入套件 (例如, 皮下的或皮内的) 的导管把皮肤的各层作为目标, 并且一般比静脉内导管短。

[0006] 一种类型的常规注入套件作为 Quick-Set[®] 注入套件由 Medtronic 销售。在这样的器械中, 注入套件包括导管组件, 该导管组件经管套具连接到泵 (例如, Medtronic 的 MiniMed Paradigm[®] 胰岛素泵) 上, 并且分立式插入器械经引导针将导管组件插入到使用者体内和 / 或连结到使用者身上, 该引导针设置成注入套件的一部分。导管组件也可手动地插入到使用者的皮肤中。注入套件和插入器械也可组合, 如在由 Medtronic 销售的 Mio[®] 注入套件中那样, 该 Mio[®] 注入套件是“合一”设计, 该“合一”设计将注入套件和插入器械组合成一个单元。

[0007] 称作“补丁泵”的另一种类型的胰岛素注入套件也成为可得到的。不像常规注入泵, 补丁泵是集成器械, 该集成器械将流体元件的大部分或全部组合在单个壳体内, 该单个壳体粘合地连结到注入部位, 并且不要求分立式注入 (管) 套具的使用。补丁泵粘合到皮肤上, 包含胰岛素 (或其它药剂), 及将药物在一段时间上经皮地或者经集成皮下导管输送。

一些补丁泵与分立式控制器装置无线地通信（如在商标名 OmniPod[®] 下销售的装置），而其它是完全独立的。常规泵注入套具和补丁泵两者都需要在频繁基础上再施加，如每三天，因为否则可能发生并发症。

[0008] 在具有柔性导管的全部这样的器械中，柔性导管借助引导针插入到皮肤中，如在业内熟知的那样。一旦一般地穿过导管除去引导针，导管就能够输送胰岛素。但是，当将导管连结到使用者身上时，导管可变得闭塞。换句话说，导管的末端（胰岛素从该末端流出到使用者体内）由于阻塞（如组织炎症）的形成而变得闭塞。另外，导管可能产生扭结，从而导管变得被绊住、成结、或急剧地弯曲而形成扭结，这妨碍或阻止流体流出导管的末端。

[0009] 扭结被认为是由于机械原因，如在插入期间在引导针上的滑回（手风琴或波纹管）或折回，造成的穿过导管的流动的停止。这种失效模式可以是在导管的内径与引导针的外径之间的干涉不足的结果。另外，扭结也可能在展开期间由于在导管的引导端部上具有钝头端部而发生，这可能随着导管初始穿过皮肤的外表面，使过大力传递到导管上。类似地，在插入机械化中的过大跳动或振动也可能导致过大力传递到导管上。

[0010] 闭塞是由于生物学或药理学原因和 / 或由组织结构对导管末端的机械阻塞造成的流动停止，如以上描述的那样，并且这些失效典型地在使用循环期间发生。依据由导管引起的刺激水平和由导管适配器 / 接口允许的运动，组织作为外来物体响应的部分可变得发炎，导致减少的胰岛素摄入。此外，当流量减小到最小值（低基本流量）或者临时停止时，例如为了洗澡、游泳或延长时段 - 在这些时间期间注入套具与泵脱离，有胰岛素结晶的倾向。允许胰岛素结晶增生将最终把导管阻塞到这样的程度：要求的泵压力可超过泵的正常流动状态，并且触发警报。

[0011] 导管的末端也可在没有周围组织发炎的情况下堵塞。例如，外力对于注入部位的施加会使导管的敞开端部靠压在身体内的组织结构，导致闭塞。这种现象在模型试验中已被证明，在这些模型试验中，将轻微力在向下方向上施加到注入接口上，并且经荧光镜可观察到，导管在末端处闭塞。

[0012] 高度希望的是，使闭塞、扭结、及诸如组织发炎和外来物体响应之类的其它并发症的危险最小化，同时保持对于使用者的舒适度，因为一旦导管变得完全或部分地堵塞，注入疗法就根本不能发生，或者可能减小到目标流量以下。

[0013] 软塑料导管易于随正常磨损而扭结或闭塞，而刚性导管常常发现对于使用者是不舒适的，因为刚性导管往往会在使用者的组织内到处运动。软塑料导管和刚性导管也都可呈现其它不合期望的并发症，如组织发炎和外来物体响应。

[0014] 导管的扭结也可在注入或使用循环期间发生。这种失效的典型原因是导管到组织中的布置，该布置在实际活动期间经历显著运动。另外，引起导管变形的条件可能导致扭结。

[0015] 在市场上当前可得到的胰岛素注入器械一般包括有或者柔性导管（由软材料制成，如由软塑料、氟化聚合物、**Teflon[®]**、等等制成）或者刚性导管，如不锈钢套管。

[0016] 刚性套管具有尖锐末端，该尖锐末端用来刺穿皮肤，与在常规插入器中的引导针相似。这样的产品推荐用于个别人 - 这些人具有导管扭结的高发生率，并且不推荐使用超过两天，因为它们会因为以上提到的原因而闭塞。

[0017] 相应地，存在对于一种改进导管设计和构造的需要，这种改进导管设计和构造在

导管趋于闭塞的情况下,允许注入继续在目标区域或组织处发生,以入减少扭结和 / 或闭塞的情况。

实用新型内容

[0018] 本实用新型的的一些目的是提供导管,这些导管构造和布置成,优化出自导管的流体流量,同时保持用于导管插入的柱体强度、用于对变形的阻力的轴向和径向强度、用于使用者舒适性的柔性、及用于耐用性、插入及除去的拉伸强度。

[0019] 这些和其它目的基本通过提供一种导管组件而实现,其中,导管除在导管的末端处用于注入的主出口之外,提供一个或多个出口路径,并且当堵塞时,如当扭结和 / 或闭塞发生时,容许胰岛素剂量适当地输送到使用者。

[0020] 在一个实施例中,导管可以包括:细长型部件,其具有侧壁、第一端部部分和第二端部部分、以及在每个端部部分处的开口;初级流体通路,其在细长型部件的各端部部分的各开口之间贯穿细长型部件;以及次级流体通路,其与初级流体通路流体连通。次级流体通路包括在细长型部件的侧壁中的一个或多个侧部端口。一个或多个侧部端口构造成依据它们的数量、大小及在细长型部件上的位置而将受控量的注入物释放到患者的皮肤中。

[0021] 在另一个实施例中,导管可以包括:细长型部件,其具有侧壁、第一端部部分和第二端部部分、以及在每个端部部分处的开口;初级流体通路,其在细长型部件的各端部部分的各开口之间贯穿细长型部件;以及次级流体通路,其与初级流体通路流体连通。次级流体通路包括在细长型部件的侧壁中的自关闭开口。

[0022] 另一个实施例提供一种经导管施用注入物的方法。该方法包括提供导管的步骤,该导管具有:细长型部件,其具有侧壁、第一端部部分和第二端部部分、以及在每个端部部分处的开口;初级流体通路,其在细长型部件的各端部部分的各开口之间贯穿细长型部件;以及次级流体通路,其与初级流体通路流体连通。次级流体通路包括在细长型部件的侧壁中的一个或多个侧部端口。侧部端口构造成依据它们的数量、大小及在细长型部件上的位置而将受控量的注入物释放到患者的皮肤中。该方法还包括:将导管插入到患者体内;和经导管的初级和次级流体通路中的一者或两者将注入物施用到患者体内。

[0023] 另一个实施例也提供一种经导管施用注入物的方法。该方法包括提供导管,该导管具有:细长型部件,其具有侧壁、第一端部部分和第二端部部分、以及在每个端部部分处的开口;初级流体通路,其在细长型部件的各端部部分的各开口之间贯穿细长型部件;以及次级流体通路,其与初级流体通路流体连通。次级流体通路包括在细长型部件的侧壁中的自关闭开口。该方法还包括:将导管插入到患者体内;和经导管的初级和次级流体通路中的一者或两者将注入物施用到患者体内。

[0024] 另一个实施例提供一种注入系统,这种注入系统具有基座、接口、及泵,该接口可拆除地连结至基座。系统包括流体管套具和导管,该流体管套具连接泵和基座,该导管具有穿过细长型部件的初级流体通路、与初级流体通路流体连通的次级流体通路。次级流体通路包括在细长型部件的侧壁中的侧部端口和自关闭开口中的一种或两种。

[0025] 本实用新型的另外和 / 或其它方面和优点将在随后的描述中叙述,或者由描述而显明,或者可以通过对本实用新型加以实践而学习。

附图说明

[0026] 当联系附图阅读如下详细描述时,将更容易认识到本实用新型的例示性实施例的各种目的、优点及新颖特征,在这些附图中:

[0027] 图 1 是常规末梢或静脉内导管组件的端部部分的放大横截面图;

[0028] 图 2 是常规注入套具的立体图;

[0029] 图 3 是图 2 的注入套具的俯视图;

[0030] 图 4 是图 2 的常规注入套具的俯视图,在该常规注入套具中,将管线套具从基座拆除;

[0031] 图 5 是按照本实用新型的一个实施例的导管的前视图,该导管在侧壁上设有裂口;

[0032] 图 6 是图 5 的导管的横截面图;

[0033] 图 7 是图 5 的导管的末端的放大图,所示的裂口在关闭位置中;

[0034] 图 8 是图 5 的导管的末端的放大图,所示的裂口在敞开位置中;

[0035] 图 9-11 示出的是按照本实用新型的一些实施例的各种裂口导管构造;

[0036] 图 12 示出的是按照本实用新型的一个实施例的导管的立体图,该导管设有单个侧部开口;

[0037] 图 13 是图 12 的导管的前视图;

[0038] 图 14 是图 13 的导管的侧视图;

[0039] 图 15 是按照本实用新型的一个实施例的导管的立体图,该导管设有交错的三个侧部开口;

[0040] 图 16 是图 15 的导管的前视图;

[0041] 图 17 是图 16 的导管的右视图;

[0042] 图 18 是图 16 的导管的左视图;

[0043] 图 19 是按照本实用新型的一个实施例的导管的立体图,该导管设有单个通孔;

[0044] 图 20 是图 19 的导管的前视图;

[0045] 图 21 是图 20 的导管的侧视图;

[0046] 图 22 是按照本实用新型的一个实施例的导管的立体图,该导管在同一平面上设有两个通孔;

[0047] 图 23 是图 22 的导管的前视图;

[0048] 图 24 是图 23 的导管的侧视图;

[0049] 图 25 是按照本实用新型的一个实施例的导管的立体图,该导管在不同平面上设有两个通孔;

[0050] 图 26 是图 25 的导管的前视图;

[0051] 图 27 是图 26 的导管的侧视图;

[0052] 图 28 是按照本实用新型的一个实施例的导管的立体图,该导管在不同平面上设有较大直径的两个通孔;

[0053] 图 29 是图 28 的导管的前视图;

[0054] 图 30 是图 28 的导管的侧视图;

[0055] 图 31 是按照本实用新型第八实施例的导管的立体图,该导管设有一个或多个个

侧部端口和裂口的组合；

[0056] 图 32 示出的是侧开口导管的前视图,该侧开口导管在不同平面上具有两个侧部端口,端口构造具有在侧部端口与末端之间的不同距离；

[0057] 图 32A 示出的是沿图 32 的线 32A-32A 取得的横截面；

[0058] 图 32B 示出的是沿图 32 的线 32B-32B 取得的横截面；

[0059] 图 33 示出的是侧开口导管的前视图,该侧开口导管具有通孔,该通孔在单个平面上形成两个侧部开口；

[0060] 图 33A 示出的是沿图 33 的线 33A-33A 取得的横截面；

[0061] 图 34 示出的是侧开口导管的前视图,该侧开口导管具有单个侧端口；

[0062] 图 34A 示出的是沿图 34 的线 34A-34A 取得的横截面；

[0063] 图 35 是按照本实用新型的一个实施例的压力系统和注入器械构造的示意图,该压力系统和注入器械构造用在临床前研究中；

[0064] 图 36 示出的是按照本实用新型的一个实施例的侧开口导管的前视图,该侧开口导管具有单个侧部端口；而

[0065] 图 36A 示出的是沿图 36 的线 36A-36A 取得的横截面。

具体实施方式

[0066] 现在将对本实用新型的一些实施例详细地进行参考,这些实施例在附图中示出,其中,类似附图标记自始至终指类似元素。这里描述的实施例通过参考附图而说明本实用新型,但不限制本实用新型。如由本领域的技术人员将理解的那样,诸如上、下、底部、及顶部之类的术语是相对的,并且用来帮助说明,而不是限制性的。

[0067] 下面描述的例示性实施例提供供注入套具和 / 或补丁泵使用的改进导管,或者作为静脉内或末梢导管。例如,在导管扭结、闭塞及其它不合期望的并发症(如组织发炎和外来物体响应 - 该组织发炎和外来物体响应可能起作用而堵塞或减小医药流体从导管出来到患者体内的流动)的情况下,一个或多个另外的通路容许将医药输送至预期目标。这些例示性实施例按分开的描述而呈现,但这些实施例的各个特征也可以按任何数量的方式组合,以满足使用者的治疗需要。

[0068] 所述的导管实施例一般是柔性的,并且向使用者提供高舒适度。导管可将胰岛素或其它药剂输送到目标组织或区域,即使通常在导管的末端处的主要注入区域变得闭塞。

[0069] 图 5 和 6 示出的是本实用新型的一个实施例,在该实施例中,导管 30 包括一段长度的管 33、在管 33 的一个端部处的锥形末端 32、及在管 33 的另一个端部处的端部部分 34,该端部部分 34 远离末端 32。末端 32 包括末端孔 321。导管 30 包括透过其侧壁的切口或裂口 31,该切口或裂口 31 表示成布置在管 33 与末端 32 相交的一般位置处。可选择地,裂口 31 可布置在导管 30 上的将最终展开在目标组织中的任何地方。图 6 是导管 30 的横截面图。图 7 和 8 是导管 30 的远侧端部的放大图,以更清楚地示出裂口 31。图 7 示出了在关闭状态下的裂口 31,并且图 8 示出了在打开状态下的裂口 31。在敞开状态下,裂口 31 与导管 30 的内部孔隙连通。

[0070] 除锥形末端 32 之外,管 33 在安装到楔形物上之前具有大体恒定的横截面面积。到楔形物上的这样的安装,无论对于静脉内导管接口还是对于在注入套具上的导管组件,都

形成在图 5 和 6 中所示的端部部分 34。尽管所示的端部部分 34 由楔形物变形,但为了清楚从图 5 和 6 中省去楔形物本身。根据一个实施例,如果从楔形物除去管 33,则管将返回到该管先前的具有大体恒定横截面面积的形状。

[0071] 初级注入路径是经末端孔 321,并且次级路径是经裂口 31。如果基本注入路径变得闭塞,或者如果通过基本注入路径的流量不足,则本实用新型的这个实施例允许辅助路径打开。

[0072] 这个实施例的导管 30 可以是胰岛素注入套具的整体部分,如在图 2 中所示的那样,并且修改成包括一个或更多个裂口 31,该裂口 31 布置得在导管 30 的远侧末端或末端孔 321 的近侧,依据目标组织层的深度,优选地在近似 1.0mm 至 4.0mm 的距离处。根据一个实施例,一个或更多个裂口 31 具有单个轴线,该单个轴线优选地沿导管 30 的长度定向。两个或更多个裂口 31 可以是交叉的,从而两个裂口 31 可以定向成彼此成 90°。预期到对于裂口的其它变化,在这些变化中,裂口可按各种角度交叉,例如按 30 度、45 度、等等交叉,并且裂口的长度可以是相同的或不同的。

[0073] 图 6 示出了单个裂口 31,但在导管上的裂口的数量可以是多个。多个裂口 31 也可以间隔开,从而它们布置成绕导管 30 彼此成 180°,例如,在离导管 30 的远侧末端或末端孔 321 的相同距离处。另外,各裂口 31 可以是交错的,例如在离导管 30 的远侧末端 321 的不同距离处,并且在导管 30 上的相同或不同周向位置处。因而预期到各种构造,在这些构造中,一个或更多个裂口 31 布置在导管 30 上的任何地方。

[0074] 当导管 30 是注入套具的部分时,裂口 31 就可以定位在导管 30 上,以便一旦导管 30 已经展开,就布置在目标组织内,例如在皮下 (SC)、在皮内 (ID) 及 / 或在静脉内 (IM)。换句话说,裂口 31 的位置可以设计成,明确地以目标组织的一个或多个层为目标。

[0075] 如在图 7 和 8 中所示的那样,裂口 31 构造成,当导管 30 的内部压力由于胰岛素通过注入泵到导管 30 中的释放而达到特定阈值时打开。例如,如果末端孔 321 由于闭塞或扭结被堵塞,因而限制或防止胰岛素经末端孔 321 的释放。但即使在末端孔 321 中没有闭塞,裂口 31 也可打开。

[0076] 当在导管 30 内的内部压力达到特定阈值(破裂压力)时,压力使裂口 31 打开并且形成辅助注入通路,如在图 8 中所示的那样。优选地,用来打开裂口 31 的破裂压力应该大于在胰岛素注入期间在导管 30 内遇到的典型压力,但低于在注入泵中触发高压警报(它表示导管堵塞)要求的压力,从而只要如果末端孔 321 变得闭塞,则裂口 31 就将打开。导管闭塞可能归因于一个或更多个原因,包括胰岛素结晶、组织刺激、关于导管末端开口的组织干涉、及导管的扭结。

[0077] 通过在“堵死端部”或夹住导管末端 32 和增大在导管 30 内的内部压力的同时改变裂口 31 的长度,可以经验地确定用来打开裂口 31 的破裂压力。

[0078] 当已经达到用于裂口 31 的破裂压力时,裂口 31 将打开,如在图 8 中所示的那样,由此形成辅助注入路径,在远侧末端或末端孔 321 处的基本注入路径已经变得闭塞之后,该辅助注入路径打开。注意,当裂口 31 打开以形成辅助注入路径时,导管 30 可轻微地从其封闭形状,如在图 7 中所示的那样,变形到在图 8 中所示的形状。图 8 示出了导管末端 32 的变形。在这种情况下,随着裂口 31 打开,末端 32 和管 33 轻微地变形,以适应裂口 31 的打开,并且可能的是,这样的变形可以帮助除去在末端孔 321 处形成的现有闭塞。

[0079] 本实用新型这个实施例还具有另外的优点。在具有一个或更多个裂口 31 的导管 30 中, 柱体强度的损失最小化, 并且导管 30 的拉伸强度实际上没有损失。

[0080] 在导管 30 中有多个裂口 31 的实施例中, 在末端孔 321 附近的裂口可设计成, 优选地在末端孔 321 处的闭塞时提供注入。但一旦末端孔 321 闭塞, 根据破裂压力的增大程度, 注入以后就可通过裂口而提供。换句话说, 在导管 30 上有多个裂口 31 的情况下, 裂口 31 的每一个将具有其自己的破裂压力, 该破裂压力优选地将是不同的, 从而在这时只有一个裂口 31 被打开。如果因为任何原因, 阻止具有最低破裂压力的裂口 31 打开, 则具有次最高破裂压力的裂口将打开, 并且以此类推。然而, 也预期到的是, 多个裂口 31 (每个具有相同的破裂压力) 可以布置在导管上, 从而在同一时刻将注入同时地提供给全部裂口。

[0081] 在导管 30 上形成一个或更多个裂口 31, 可以简单地并且低成本地进行。裂口 31 可以例如用激光或刀刃, 按在分裂隔膜中制成切口的相同方式而切割。裂口可以具有不同长度, 但一般地很小, 在约 0.079 英寸 (2.0mm) 或更小的范围中, 如在图 3E 中所示的那样。这样一种过程是快速的、便宜的, 并且甚至可并入到导管模制过程中。

[0082] 通过形成次级的和 / 或另外的注入路径, 在图 6 中所示的分裂导管可通过提供可选择、未使用的注入路径, 起到增大注入部位的耐久性的作用, 只有当初级注入路径闭塞或断路时, 才致动该可选择、未使用的注入路径。分裂导管 30 可并入到注入套具中, 如在图 2 中所示的那样, 该注入套具将胰岛素分配给患者。在导管 30 上有多个裂口 31 的场合, 各裂口可构造成, 具有增大的破裂压力, 从而如果导管 30 的内部压力继续增大, 则各裂口 31 可以依次打开。随着每个开口随时间推移而依次闭塞, 可发生这样一种情形。这种构造可通过将裂口 31 的长度变化成与例如不同的破裂压力相对应而制成。尽管裂口 31 表示成在导管 30 的壁中的单个裂口, 但可以有另外的切口或构造 (例如, 为形成交叉裂口的交叉切口), 从而裂口 31 打开时的内部压力水平可通过这样的设计而被进一步控制。

[0083] 图 9-11 示出的是变化裂口设计的分裂导管、以及它们的横截面图。图 9 示出的是分裂导管 30, 该分裂导管 30 具有“I”形裂缝或裂口 31A, 该“I”形裂缝或裂口 31A 具有约 0.078 英寸 (2.0mm) 的纵向长度和约 0.01 英寸 (0.25mm) 的横向长度。图 10 示出的是分裂导管 30, 该分裂导管 30 具有直裂缝或裂口 31, 该直裂缝或裂口 31 具有约 0.078 英寸 (2.0mm) 的长度。图 11 示出的是分裂导管 30, 该分裂导管 30 具有折片构造裂口 31B, 该折片构造裂口 31B 的周向长度占据导管 30 的圆周的近似 60 度至 120 度。

[0084] 在图 9-11 中所示的裂口表示成由直线切口形成, 但它们不限于这样的几何形状。裂口可以包括弯曲裂口形状, 如“C”形裂口、“S”形裂口或“U”形裂口 (未示出)。图 9-11 示出的是近似 24 号的套管或导管, 该套管或导管具有近似 0.027 英寸 (0.69mm) 的外径和约 0.004 英寸 (0.1mm) 的壁厚。分裂导管可供常规胰岛素泵系统使用, 如供 Animas One Touch Ping 使用, 该常规胰岛素泵系统可提供按单位 (U) 每秒 (s) 0.5-0.9U/s 的胰岛素的通常输送速度、和 0.2-0.4U/s 的慢输送速度, 其中, U-100 胰岛素的一个单位是 10 微升。

[0085] 裂口 31 可定位在导管 30 上的不同位置处, 如先前描述的那样, 并且另外, 一个或更多个这样的裂口 31 可以代替在导管上的各种开口, 或者与其组合地使用, 如将在如下实施例中描述的那样。

[0086] 图 12-31 也示出了各种实施例, 在这些实施例中, 除导管的末端孔之外, 为胰岛素

提供次级或另外的通路。在图 12-31 中所示的实施例包括端部部分,像在图 5 和 6 中的端部部分 34。但不像图 5 和 6 的端部部分 34,为了清楚,在图 12-31 中的端部部分表示成没有与在楔形物上的安装相关联的变形。然而,这些端部部分一旦安装在楔形物上,就可能变形成与在图 5 和 6 中所示的端部部分 34 相似。

[0087] 图 12-31 示出的是侧开口导管实施例。这些实施例是皮下导管,这些皮下导管穿设有一个或更多个孔,该孔完全穿过管的侧壁延伸,以形成一个或更多个侧部端口,并且在胰岛素注入期间提供可选择流动路径(即,除末端孔之外)。现有胰岛素注入皮下导管允许药剂从导管的末端(末端孔)流动出来。如先前描述的那样,末端孔可变得由周围组织闭塞,该周围组织在插入期间或由于其它因素可封闭导管的末端。导管在插入期间也可能经受扭结或弯曲,这也可能限制从导管到目标组织的胰岛素流动。

[0088] 当闭塞或扭结发生而堵塞从导管末端(末端孔)出来的胰岛素的流动时,具有一个或更多个穿孔、或侧部端口的导管能够形成次级通路,这些次级通路将保持打开,并且改向诸如胰岛素之类的药剂的流动。因而,具有这样的次级通路的侧开口导管,保证将正确的配量输送至患者。在胰岛素配量的情况下,能够防止未解释高血糖水平和泵闭塞警报。另外,注射部位可以持续较长,因而改进对于患者的舒适度,该患者不必经受另外的导管插入。

[0089] 在各种穿孔导管实施例的开发期间,评估多种穿孔导管设计,这些穿孔导管设计在孔大小、孔位置及导管材料方面不同。观察到了影响导管结构完整性、注入部位泄漏、及插入可靠性的全部因素。优选地,为了保证导管端口包含在皮下空间内,贯通孔 41 离皮肤表面不应当小于 2.5mm(或皮内空间的厚度)。另外,各侧部孔应该策略地布置在导管中,以保证绕各侧部孔提供足够材料,以防止导管的坍塌。在侧开口导管的各种实施例的测试期间,已发现,总侧部端口横截面面积应该与在导管末端或末端孔 421 处的横截面面积相似,或者小于该面积。

[0090] 除贯通孔或侧部端口之外,其它几何形状,如纵向裂口或十字(交叉裂口),如以上讨论的那样,可以代替贯通孔或侧部端口,或者可以与贯通孔一起使用。由于在导管上提供可选择路径(一条或更多条)的一个或更多个侧开口孔,从导管出来的胰岛素或其它流体药剂能以低阻力注入到患者体内。

[0091] 侧部端口可以按与早先提到的裂口相似的方式形成,即经激光加工或机械过程。激光加工由于侧部端口的小直径在制造侧部端口时是优选的,但机械钻削可以产生类似结果。一般地,激光加工或机械钻削在形成侧部端口时是优选过程,并且这样的过程可并入到导管模制过程中。激光加工侧部端口的优点是,端口不必是圆的。换句话说,具有与圆端口或孔相同的敞开面积的细长型孔或端口既可以增进导管的柱体强度,又可以增进其拉伸强度。

[0092] 图 12 示出的是本实用新型的一个实施例,在该实施例中,导管 40 设有单个侧部端口 41。导管 40 包括管 43、锥形末端 42、及端部部分 44(经简化的),该锥形末端 42 具有末端孔 421,该端部部分 44 与末端 42 相对。从末端孔 421 测量的侧部端口 41 的位置可以根据目标皮层的厚度而变化,从而注入物可输送到目标组织层。图 13 是导管 40 的前视图。在一个例示性实施例中,距离“f”是近似 $2.0\text{mm} \pm 0.3\text{mm}$ 。图 14 是导管 40 的侧视图。导管 40 的外径“d”是近似 $0.57\text{mm} \pm 0.04\text{mm}$ 。侧部端口 41 的直径“e”是近似 $0.15\text{mm} \pm 0.025\text{mm}$ 。

[0093] 图 15 示出的是本实用新型的另一个实施例,在该实施例中,有交错的单侧孔 51,这些交错的单侧孔 51 沿导管管 53 的长度布置,尽管由于立体图的方位,只有一个侧部孔在图 15 中示出。各孔 51 的位置在图 16 至 18 中更清楚地示出。图 16 是导管 50 的前视图。图 17 是导管 40 的右视图,并且图 18 是导管 40 的左视图。交错角度不限于所描绘的 90° ,并且可以包括其它角度,如 45° 或 180° 。导管 50 的外径“g”是近似 $0.71\text{mm} \pm 0.04\text{mm}$ 。侧部端口 51 的直径“h”是近似 0.20mm 。

[0094] 导管 50 包括管 53、在管 53 的一个端部处的锥形末端 52、及与末端 52 相对的端部部分 54(经简化的),该锥形末端 52 具有出口孔或末端孔 521。贯通孔 51 的交错布置为导管 50 提供足够的强度,从而导管 50 在插入期间将不容易坍塌。进一步,这种布置保证,足够的导管材料形成在三个交错孔 51 中的每一个的周围。贯通孔 51 的每一个表示成具有离末端孔 521 的不同距离,如“i” = 3.0mm ,”j” = 2.0mm ,及“k” = 4.0mm ,如在图 16 至图 18 中所示的那样。交错贯通孔 51 或侧部端口的数量可以是两个、三个、或更多个。

[0095] 图 19 示出了另一个实施例,在该实施例中,导管 60 包括单个通孔 61,该单个通孔 61 从管 63 的一个侧壁穿过其相对侧延伸,如较清楚地示在图 20 和 21 中所示的那样。导管 60 包括管 63、在管 63 的一个端部处的锥形末端 62、末端孔 621、及在末端 62 的相对端部处的端部部分 64(经简化的)。由单个通孔形成的两个孔 61 具有离末端孔 621 的相同距离,如在图 20 中所示的那样。这样的布置保证导管 60 的足够强度,以在导管插入期间承受冲击力。导管 60 的外径“D1”是近似 0.71mm 。孔 61 的直径“m”是近似 0.25mm 。从末端孔 621 到孔 61 的距离“n”是近似 3.0mm 。

[0096] 图 22 示出了另一个实施例,在该实施例中,有两个通孔,这两个通孔形成离末端孔 721 相等距离的四个侧部孔 71,如在图 23 和 24 中所示的那样。侧部孔 71 的直径“p”是近似 0.25mm 。导管 70 包括管 73、和端部部分 74(经简化的),该管 73 在一个端部上具有锥形末端 72,该锥形末端 72 具有末端孔 721。注意,由于沿同一平面四个侧部端口孔 71 的存在,这样一种导管设计可能在导管 70 的插入期间在穿孔的平面处较易于坍塌。这一般归因于在孔 71 之间的减小材料量,导致可能是结构薄弱的设计。但如果希望注入部位接近末端孔 721,则用以减小注入物泄漏危险的这样一种布局是合乎期望的,在该布局中,各贯通孔在末端 72 处或接近末端 72。在侧部孔 71 与末端孔 721 之间的距离“q”是近似 2.03mm 。对于导管通过使用较强或较厚材料可保持结构强度。

[0097] 图 25 示出了本实用新型的一个实施例,在该实施例中,有两个交错通孔,这两个交错通孔形成四个侧部孔或端口 81。图 26 是导管 80 的前视图,并且图 27 是导管 80 的侧视图。

[0098] 在这个实施例中,通孔或侧部端口 81 的第一组的两个布置在同一平面处,并且第二组的两个其它侧部端口 81 布置在不同平面处。换句话说,一个通孔形成两个侧部端口。侧部端口 81 的直径“s”是近似 0.15mm 。孔这样布置,从而第一组通孔离末端孔 821 的距离相等(距离“t” = 3.0mm),并且第二组通孔 81 与末端孔 821 相等地间隔开(距离 u = 2.0mm),如在图 26 和 27 中所示的那样。导管 90 的外径“r”是近似 $0.71\text{mm} \pm 0.04\text{mm}$ 。这样一种布置保证足够导管材料形成在孔 81 的每一个的周围,以在使用期间保持导管 80 的结构完整性。导管 80 包括管 83、在管 83 的一个端部处的末端 82、及与末端 82 相对的端部部分 84(经简化的),该末端 82 具有末端孔 821。

[0099] 图 28 示出了本实用新型的另一个实施例,在该实施例中,两个交错通孔形成在导管 90 上,以便形成四个侧部孔 91。通孔形成在不同周向方位上。图 28 的实施例与图 25-27 的实施例相似,不同之处仅在于侧部孔的直径。图 29 是导管 90 的前视图,并且图 30 是导管 90 的侧视图。在这个实施例中,导管 90 的外径“v”是近似 $0.71\text{mm} \pm 0.04\text{mm}$ 。侧部端口的直径“w”是近似 0.25mm 。离侧部端口 91 的组的距离“y”和“z”分别是近似 3.0mm 和 2.0mm 。

[0100] 总体而言,侧部端口的大小和它们在导管上的位置是可以变化的。侧部端口的位置与导管相对应,对于该导管,末端一般展开到离皮肤表面约 6.0mm 的深度。侧部端口可在管上或在末端处,靠近末端孔,或者在末端与管的接合处,或者在导管上的任何其它位置处。随着注入套具的引导针透入皮肤,皮肤初始阻止透入,并且按颠倒帐篷的形状变形(在业内通常称作“帐篷状凹陷”)。侧部孔或端口的大小和它们相对于导管末端的位置是为减少插入问题(如过大帐篷状凹陷、以及来自注入部位的泄漏)应该考虑的因素。因为为了将导管插入到皮肤中的目的,将引导针穿过导管插入,所以导管的尺寸和构造会影响帐篷状凹陷的量。一般地具有薄壁的导管可能比具有较厚壁的导管引起较小的帐篷状凹陷。过大帐篷状凹陷可能导致导管在皮肤的希望深度处的不适当插入。如果导管不适当地插入到皮肤的目标组织层,则在注入部位处可能发生泄漏,并且过大帐篷状凹陷可引起这样的泄漏。

[0101] 图 31 示出了本实用新型的另一个实施例,在该实施例中,导管 100 包括侧部端口 110、单个裂口 111、十字裂口 113、及裂口孔 112(其中,孔形成在裂口上)。这个实施例表明,各种开口,包括侧部孔和裂口,可以组合地使用,以在导管中形成次级或另外的通路。如关于其它实施例那样,导管 100 包括管 130、锥形末端 120、及与末端 120 相对的端部部分 140(经简化的),该锥形末端 120 具有末端孔 121。

[0102] 用于输送到皮下组织中的侧开口导管的优选实施例具有约 6mm 的展开深度,使导管端口(一个或多个)在导管末端(开口)的 2mm 内,并且理想地在导管末端的 1mm 内。这样一种导管优选地在 24G 与 28G 之间,并且由聚氨酯、聚烯烃或诸如聚四氟乙烯(PTFE)或氟化乙烯丙烯(FEP)之类的氟化聚合物制成。导管也可由硅酮制成,并且可并入各种添加剂,以增进机械强度和其它性能。FEP 由于其热塑性性能(这些热塑性性能增进导管形成过程的有效性)而总体上优于 PTFE。优选的是,在导管上的侧部端口通过激光加工和机械钻削过程而形成,这些激光加工和机械钻削过程对于本领域的技术人员是熟悉的。侧部端口的形成也可并入到导管模制过程中。

[0103] 进行了临床前研究,以确定侧开口导管的有效性。由临床前研究,发现的是,将侧部端口添加到导管上显著地减小关于市售的普通移动式胰岛素注入泵的闭塞警报率。侧开口的 6mm 导管与未开口的常规 6mm 导管一道测试。常规 6mm 导管在对于猪试验的 16 个泵装置中有 4 个经历闭塞警报。相反,侧开口的 6mm 导管当在相同条件下试验时,在 48 个泵装置中有 0 个经历泵闭塞警报。

[0104] 在以上提到的临床前研究中,测试三种不同构造的侧开口导管(见图 32-34)。在图 32 中所示的侧开口导管包括两个端口,这两个端口在不同平面上,使各端口交错 180° ,并且离末端 1.0mm 和 1.5mm ($x_1 = 1.0\text{mm}$; $x_2 = 1.5\text{mm}$)。在图 33 中所示的侧开口导管在同一平面中包括一个通孔,该通孔形成两个侧部端口(离末端 $x_1 = 1.0\text{mm}$)。在图 34 中所示的侧开口导管包括单个侧部端口(离末端 $x_1 = 1.0\text{mm}$)。以上构造与在图 12-21 中所示的

那些构造相似,不同之处在于,侧部端口布置在导管的锥形远侧部分上,并且更靠近末端开口。

[0105] 图 35 是在线注入压力数据收集系统及其关于注入套具的构造的示意图,该在线注入压力数据收集系统用在临床前试验中。图 35 表示与压力传感器对接的压力数据记录器,该压力传感器经关于注入套具的鲁尔 (Luer) 连接器和对于容器的适配器在线地布置,该容器包含注入物。随着注入泵操作,压力数据记录器存储在线注入压力分布。升高的注入压力表示流动限制或闭塞。

[0106] 在一种临床前研究中,将猪麻醉,并且按 4×4 栅格图案插入 64 个注入套具 ($n = 16$ 标准无开口常规 24G、6.0mm 注入导管的每一根、和 $n = 16$ 在图 32、33 及 34 中所示的侧开口导管的 3 种构造的每一根)。全部注入套具都连接到在图 35 中描述的在线注入压力数据记录器上。特定注入轮廓的团块(在短时间段上的高注入物输送)和基本(在延伸时间段上的低注入物输送)注入在这种研究的过程中被输送。由注入压力分布所解释的流动中断,相对于标准导管构造在每个侧开口导管构造中显著地减少。

[0107] 与具有标准(无开口)导管的注入套具相比,对于具有侧开口导管的注入套具,有 83% 的流动中断数量的减少、和 97% 的关于中断流动的总注入时间百分比的减小。压力分布曲线图的肉眼检查也导致如下观察结果:波峰团块压力对于开口导管比无开口导管低;整体基本注入压力对于开口导管比无开口导管低;以及相对于无开口导管,在侧开口导管构造的全部中,在最初 4 小时基本注入阶段期间的插入影响(在插入时的流动中断,其由注入压力的升高表示)被减小或消除。

[0108] 以上的临床前研究证实了,标准导管经历频繁的流动中断,这些标准导管在它们的末端处具有单一开口(没有任何一个或多个侧部端口),这些流动中断导致胰岛素在持续时间上的不输送,这些持续时间的范围从数分钟到数小时。在相对于九小时时段使用注入导管进行的猪研究中,对于控制导管(无开口)中断流动的平均百分比时间是百分之 34.5。相反,在开口导管中中断流动的平均百分比时间在试验的全部构造中小于百分之一(1.0)。以上的临床前研究证实了侧开口导管相对于标准无开口导管的改进。

[0109] 对于猪进行的进一步临床前研究证实了,一个或多个侧部端口离导管末端孔的距离影响注入物的淀积。进行了在猪模型中的荧光镜研究,以通过单侧开口导管的评估,确定用于成功皮下注入的侧部端口位置的边界条件,这些单侧开口导管具有侧部端口,这些侧部端口布置在离导管末端孔一定距离范围(0.5-4.0mm)上,如在图 36 中所示的那样。单侧开口导管从 1 编号到 4。在临床前研究中,突出到皮肤中的导管导致注入物积存位置,并且不导致注入物泄漏,这些导管具有 6.0mm 长度和在离导管末端孔 0.5mm 至 1.0mm 处的侧部端口,这些注入物积存位置与无开口导管是不可区分的。在离导管末端 2.0mm 处具有侧部端口的导管具有较浅淀积,但也皮下输送而没有泄漏。然而,在离导管末端 4.0mm 处具有端口的导管经历在导管与皮肤表面之间的显著泄漏。

[0110] 在单侧开口导管的研究中,典型导管在图 36 中示出,导管每根连接到容器上,该容器填充有在通用移动式胰岛素注入泵中的 Iohexol。具有侧开口导管的每个注入器械使用手动插入而插入到已被麻醉的猪的侧部中。一旦将注入器械插入,就输送 10U 团块的 Iohexol,同时在荧光镜下观察注入部位。观察到的是,随着离导管末端孔的侧部端口距离(x)增大,在导管与皮肤之间的泄漏的频率增大。具有离导管末端孔 4mm 的侧部端口的导

管（端口 4mm），在研究中观察到在 7 根中有 6 根泄漏。端口 2mm 和端口 3mm 器械导致比控制端口 0.5mm、和端口 1mm 器械显著浅的积存。研究表明，在 6.0mm 导管上在离导管末端孔 1.0mm 内或更小的端口布置 (x)，导致与在导管末端中只有单个孔的导管相似的注入物沉积。

[0111] 另外的临床研究表明，导管材料和壁厚会整体地影响导管的性能，并且特别是影响具有一个或多个侧部端口的导管的性能。较薄导管末端设计可导致导管末端变形，该导管末端变形导致导管的永久闭塞。用于侧开口导管的最小壁厚度是优选的，以保持导管末端开放性。对于单侧开口 24G 和 28G 导管进行临床前研究。对于 24G 导管，对于 PTFE 和 FEP 导管材料，0.003 英寸 (0.076mm) 的在末端处的最小壁厚度是优选的。导管材料可以包括硅酮或其它适当材料。0.002 英寸 (0.051mm) 的在末端处的导管壁厚度导致在 24G、26G、及 28G 试验和商业器械中的导管变形和闭塞。

[0112] 具有诸如侧部端口之类的次级流体通路的导管，当连结到患者身上时，较不可能弯曲或扭结。另外，在使用时，在导管末端处的变形显得比普通导管小。此外，裂口导管（即，在导管的侧壁上具有一个或多个裂口的导管）的优点是，因为裂口一般与侧壁的表面平齐，所以裂口导管在插入期间较不可能缠住在患者的皮肤上。

[0113] 具有多个侧部开口或裂口或它们的组合的导管的构造可以用在导管中，这些导管与竖直插入相反，按角度（例如，30 度）插入到使用者的皮肤中。对于这种构造的优点是，由于沿纵向长度的添加数量的侧部开口或裂口，皮肤可更容易地吸收注入物。

[0114] 尽管上文已经详细描述了本实用新型的仅有限数量的例示性实施例，但本领域的技术人员将容易地认识到，多种修改在例示性实施例中是可能的，而实质上不脱离本实用新型的新颖讲授和优点。相应地，全部这样的修改应包括在本实用新型的范围内，本实用新型的范围在所附的权利要求书和其等效物中所定义。

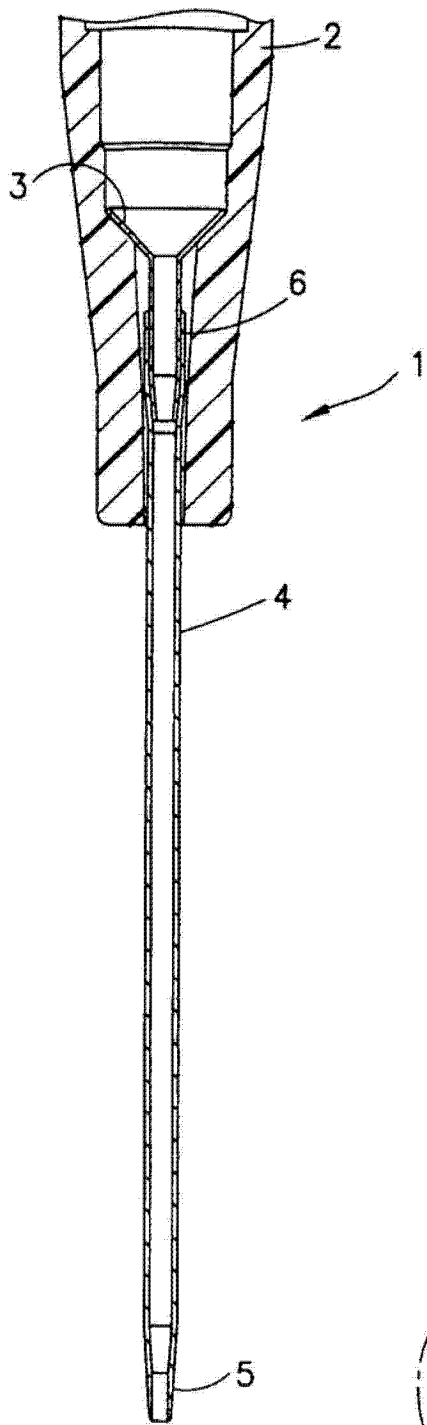


图1

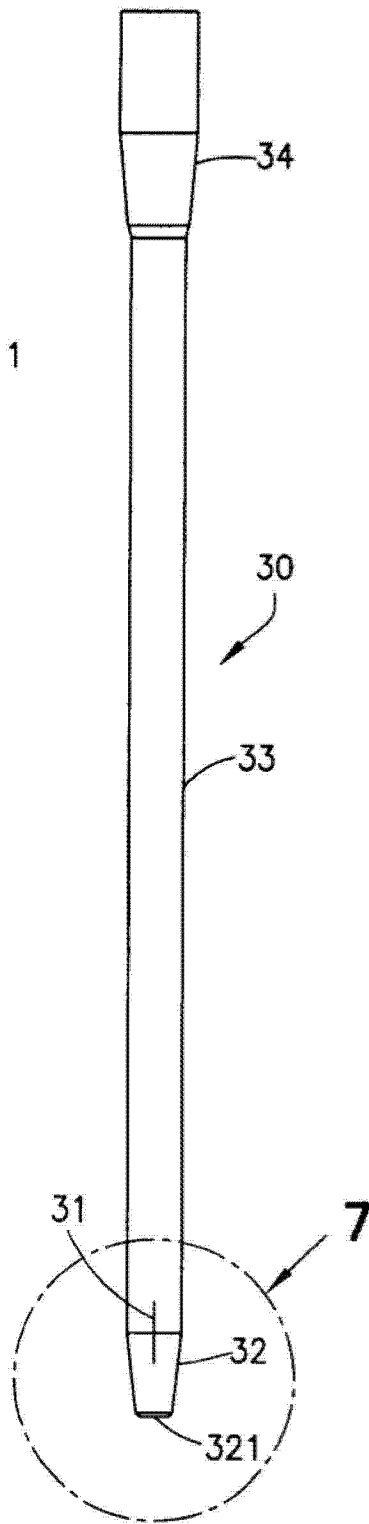


图5

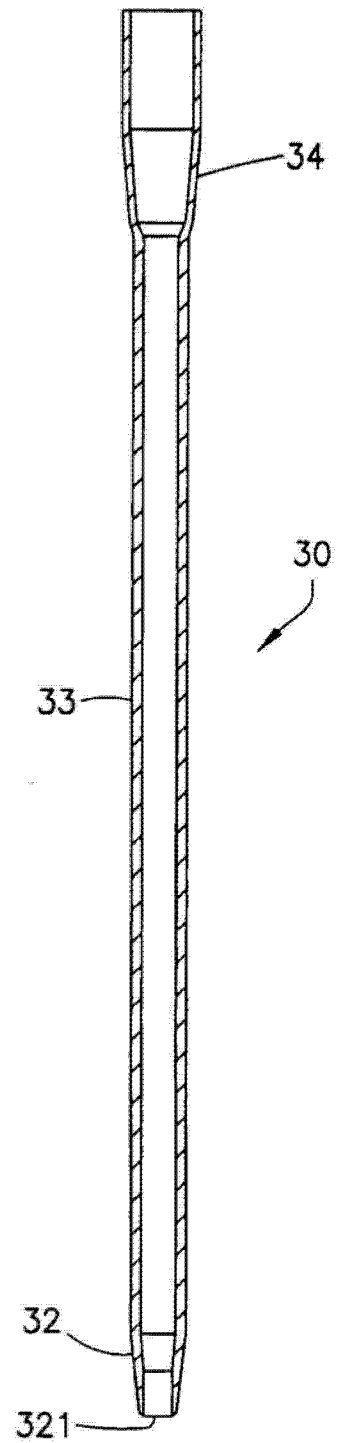


图6

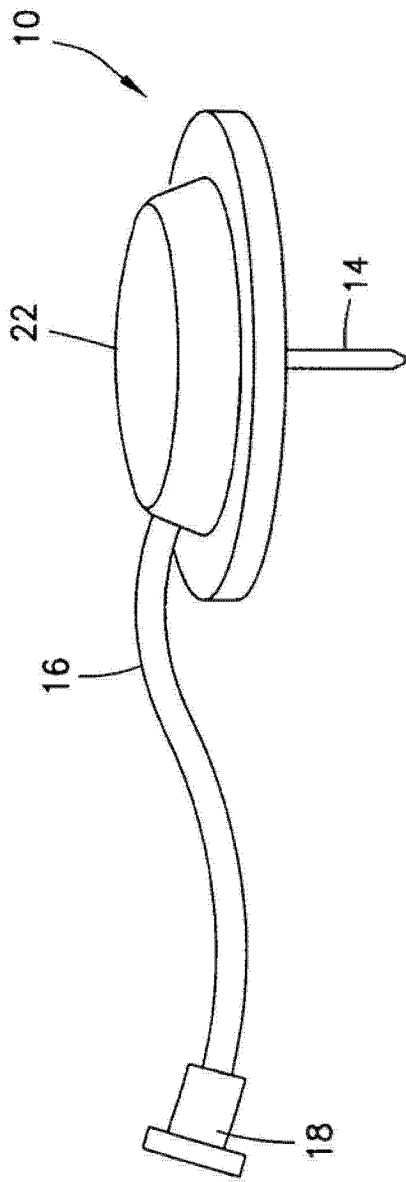


图 2

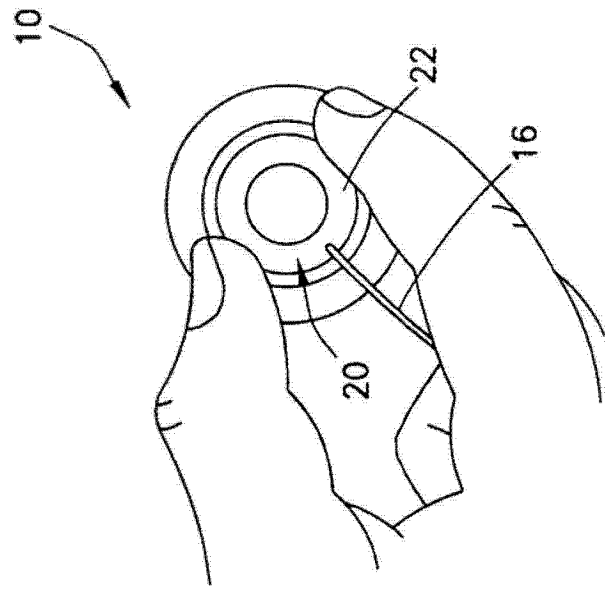


图 3

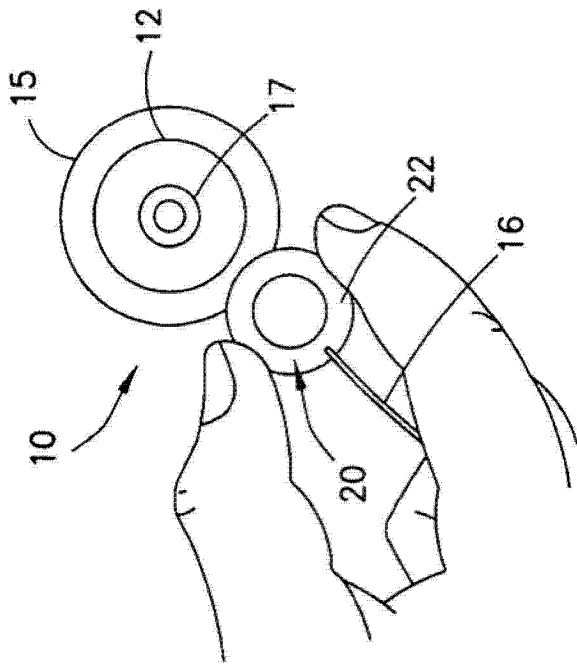


图 4

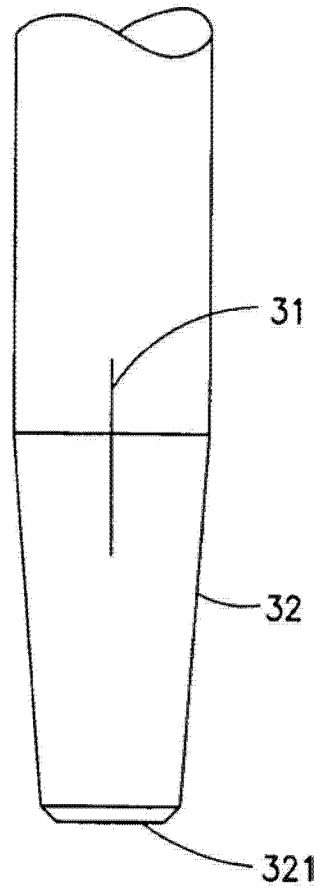


图 7

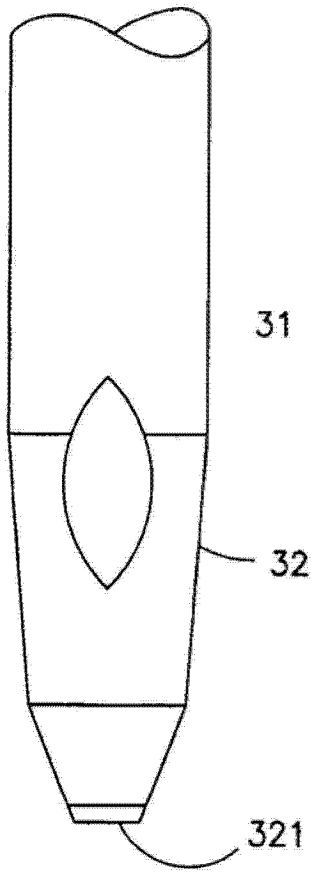


图 8

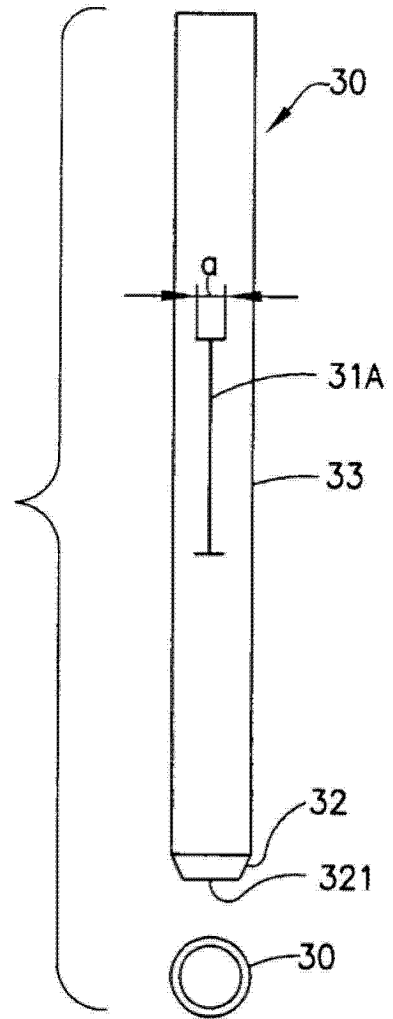


图 9

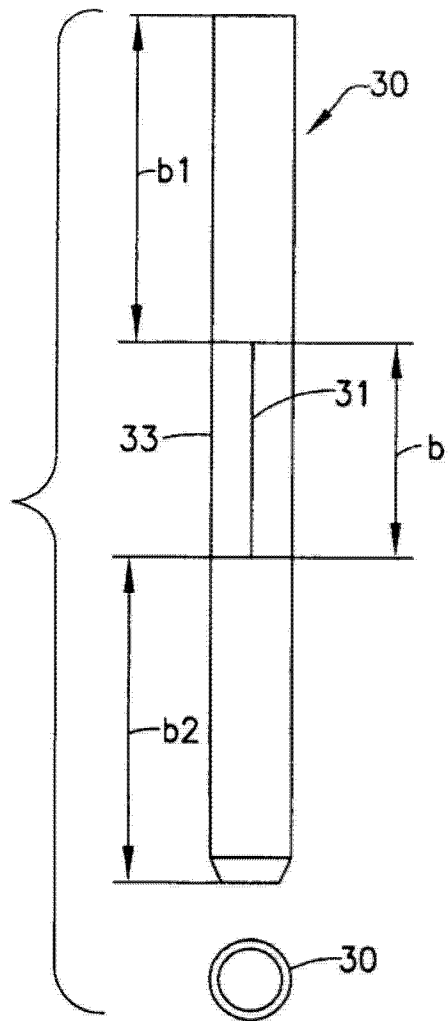


图 10

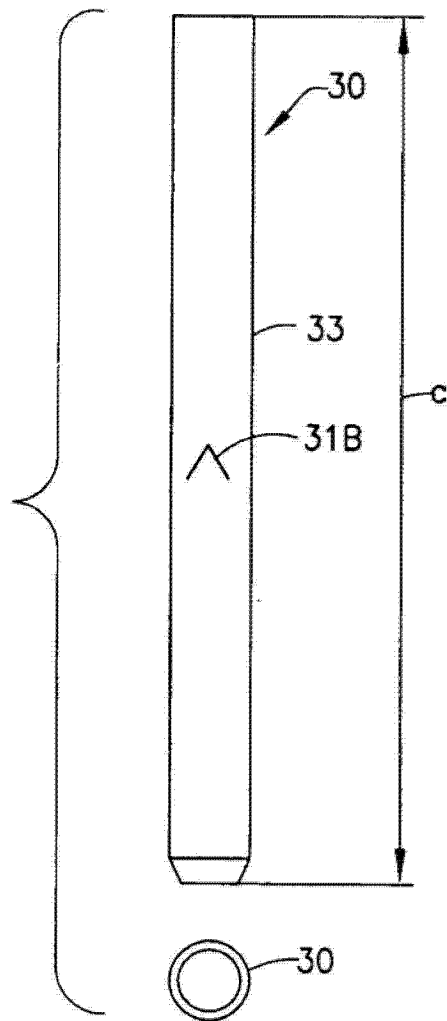


图 11

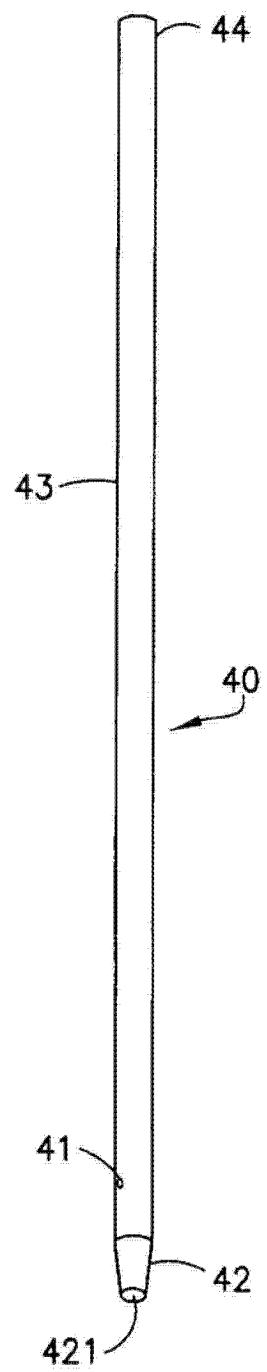


图 12

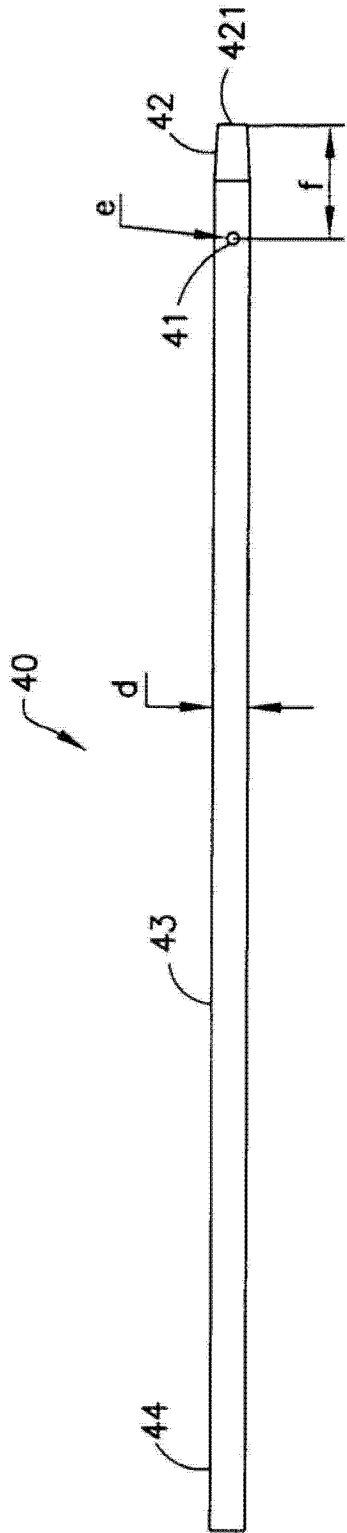


图 13

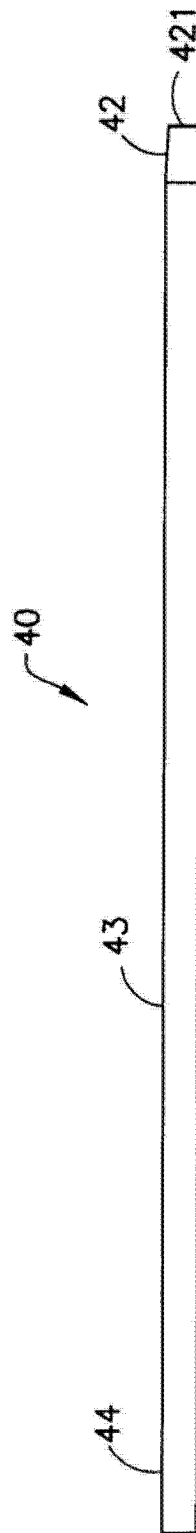


图 14

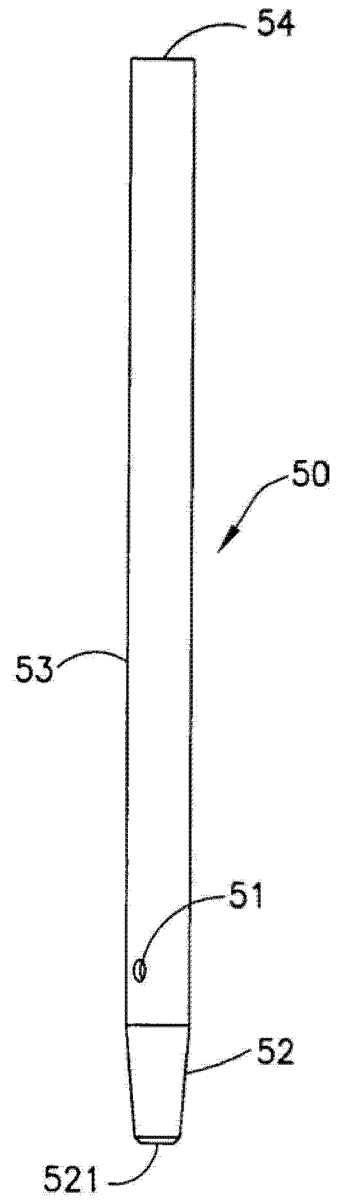


图 15

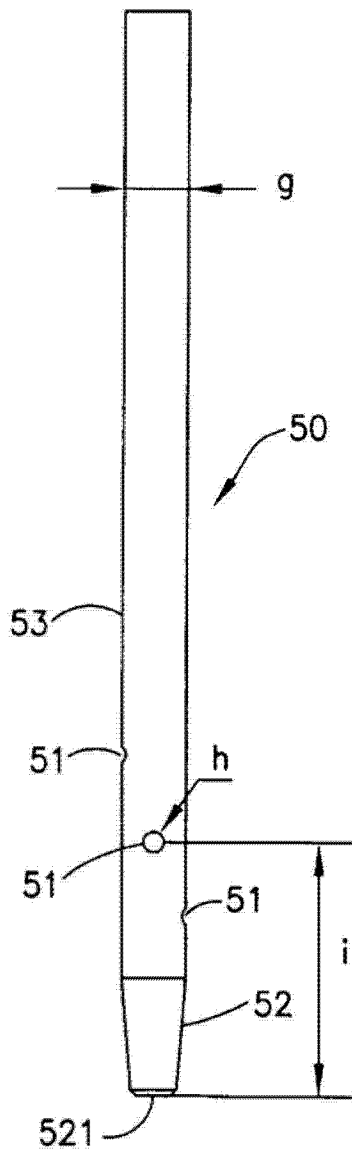


图 16

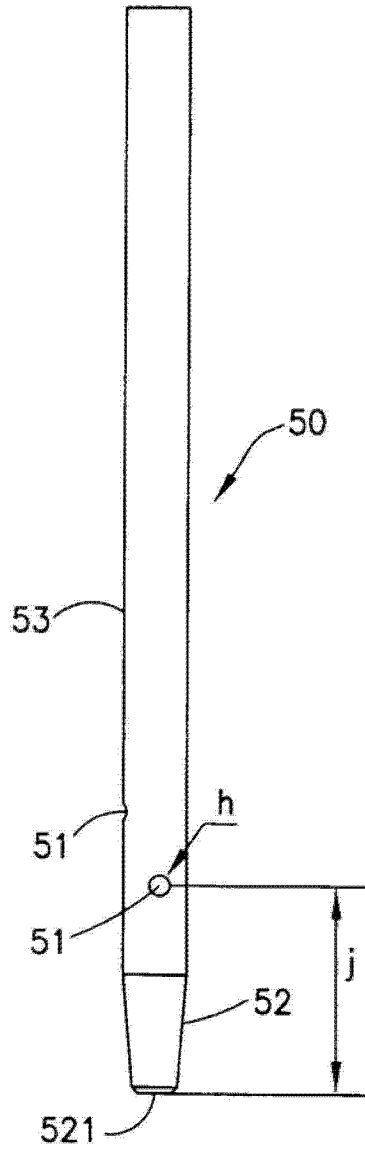


图 17

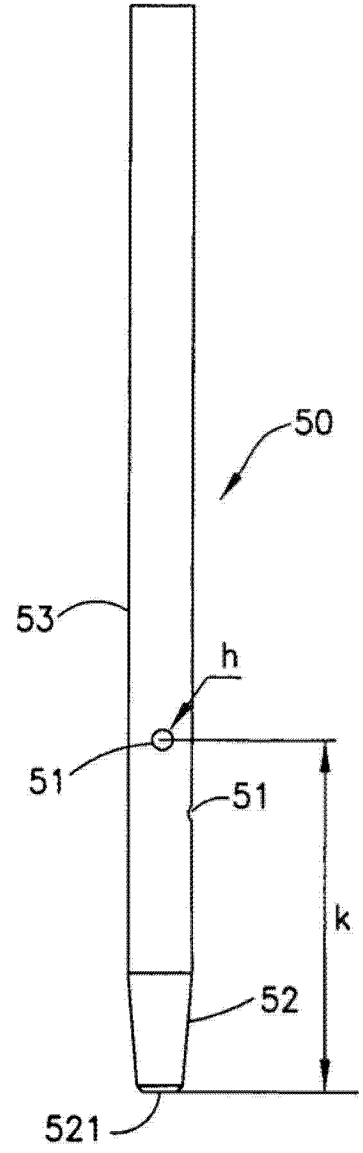


图 18

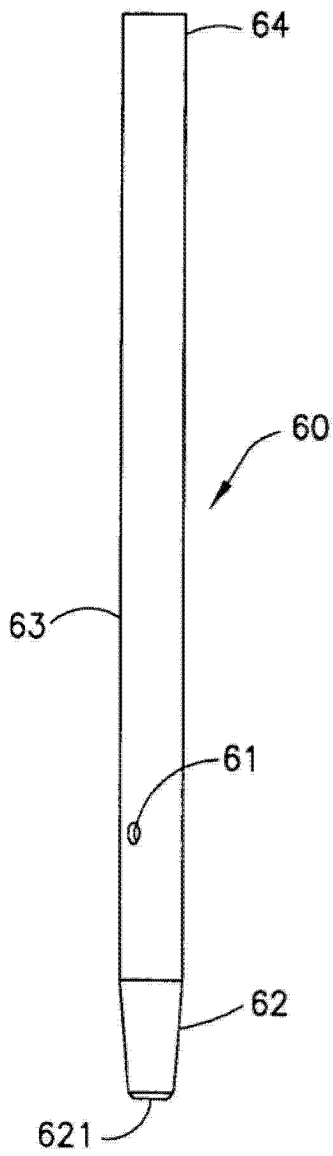


图 19

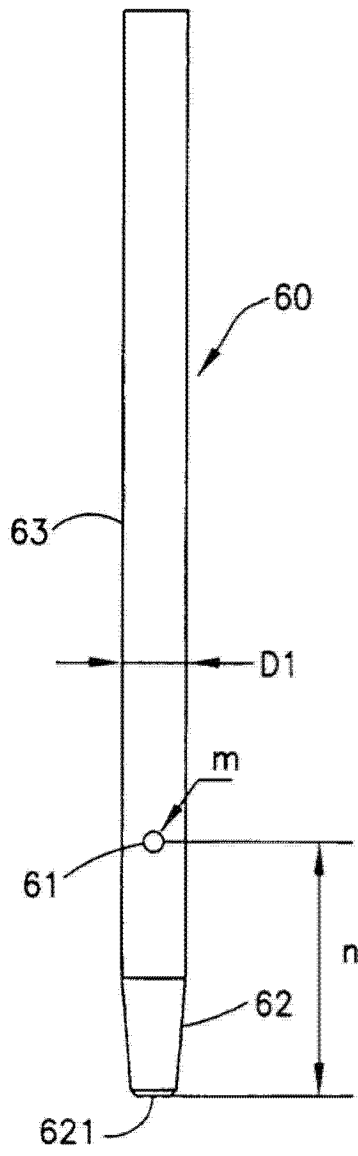


图 20

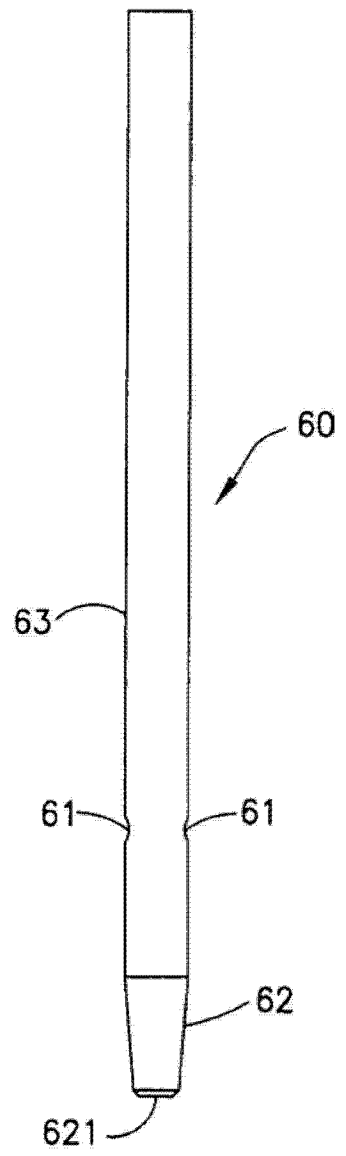


图 21

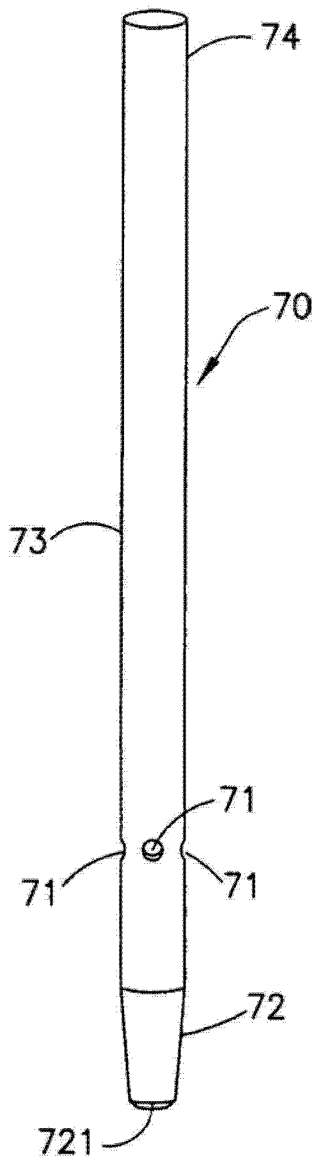


图 22

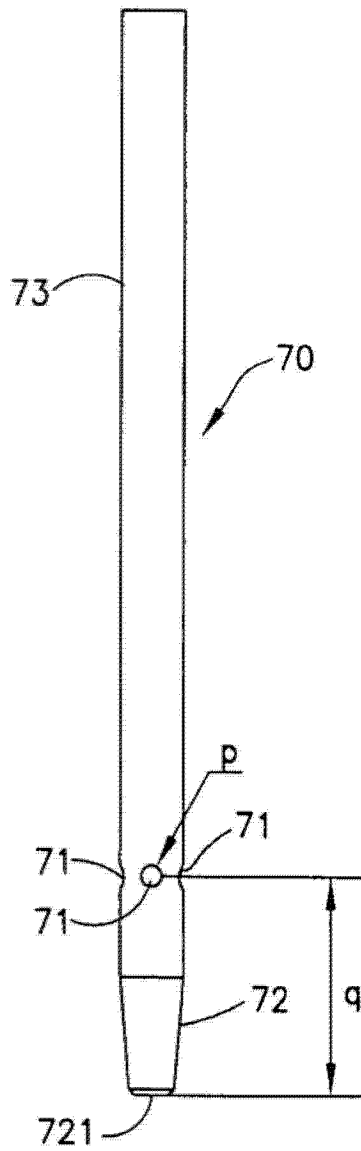


图 23

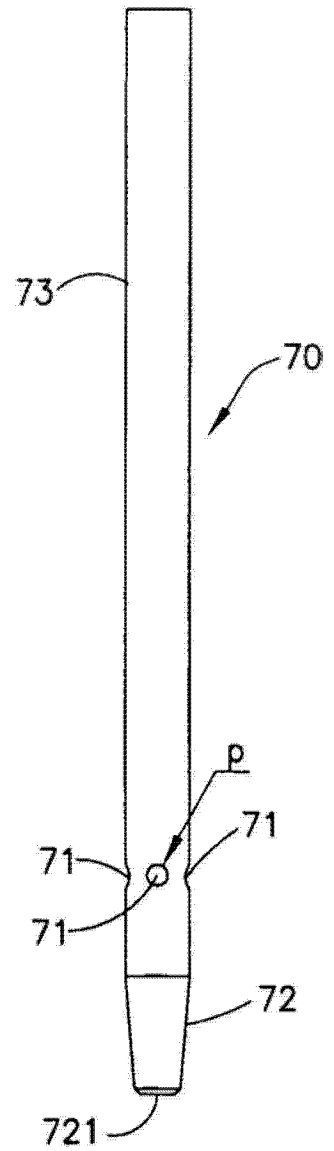


图 24

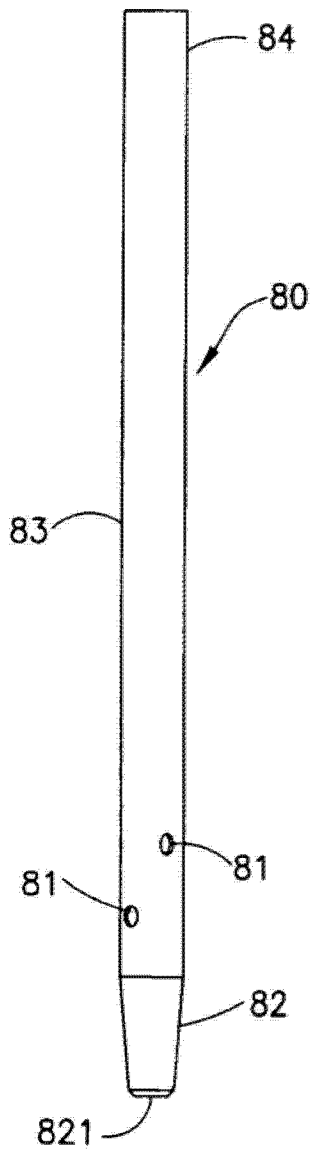


图 25

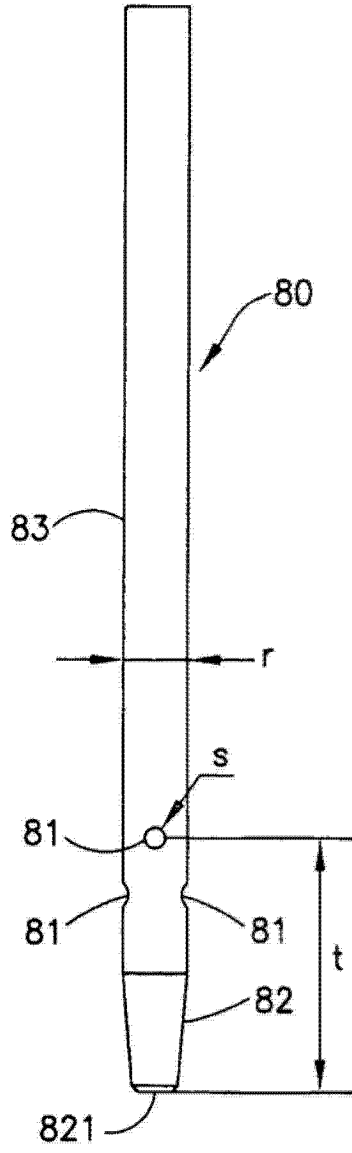


图 26

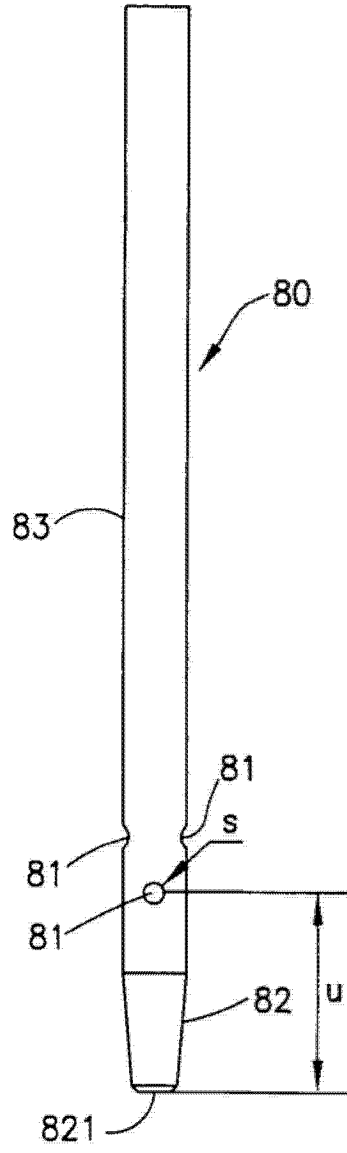


图 27

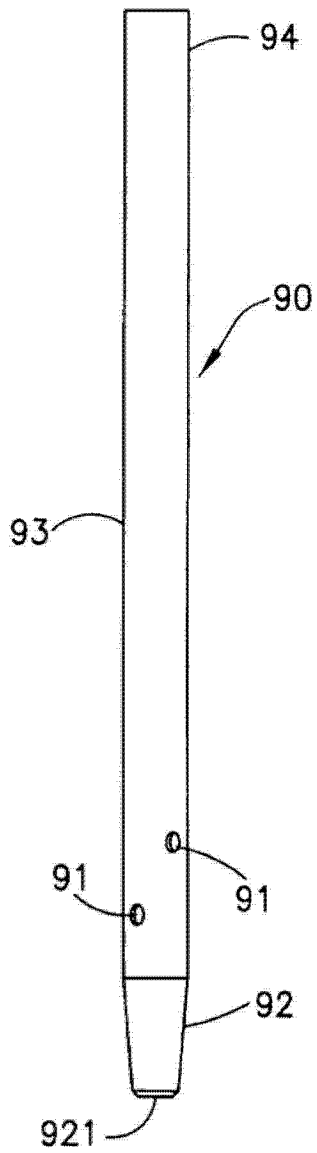


图 28

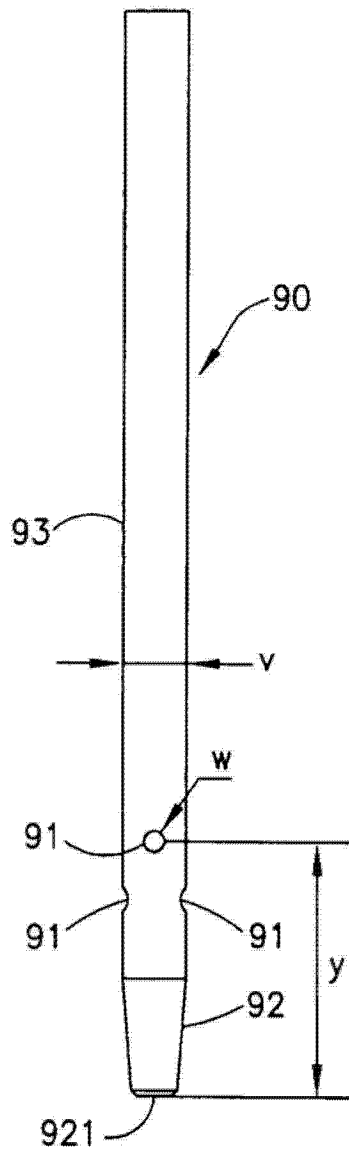


图 29

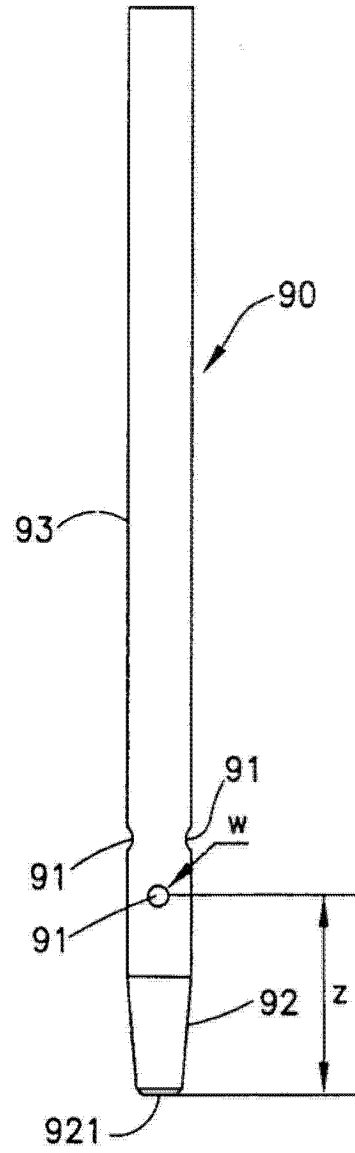


图 30

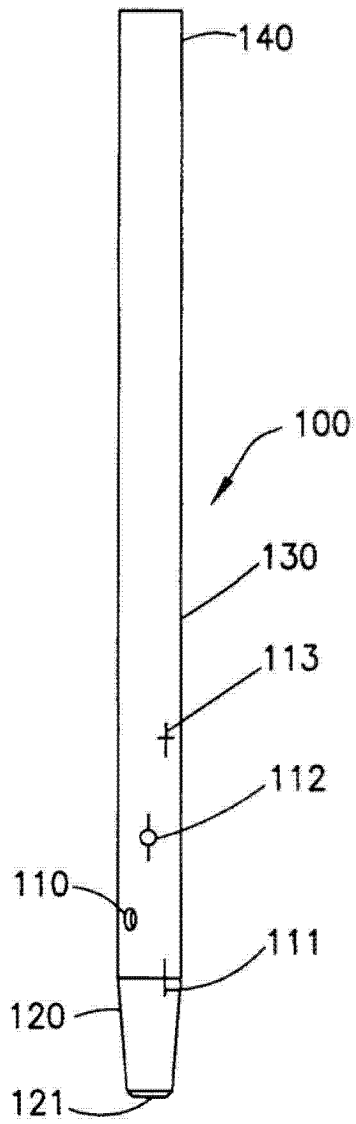


图 31

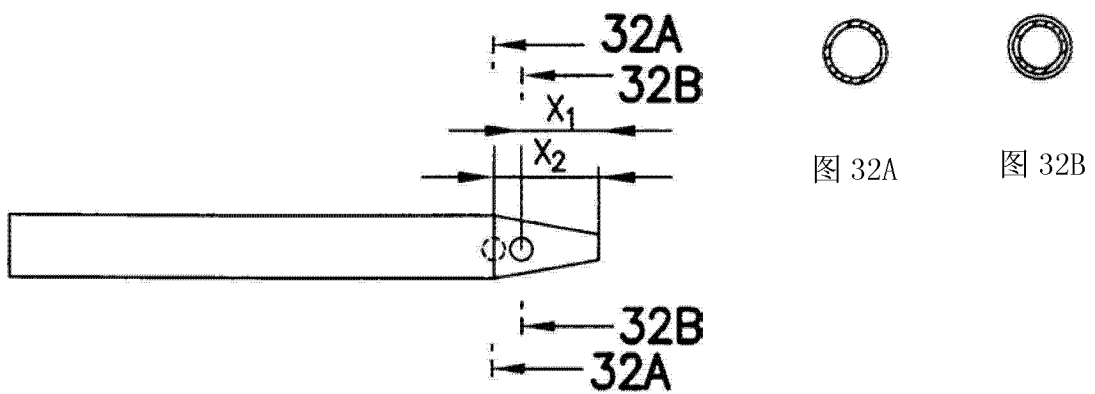


图 32

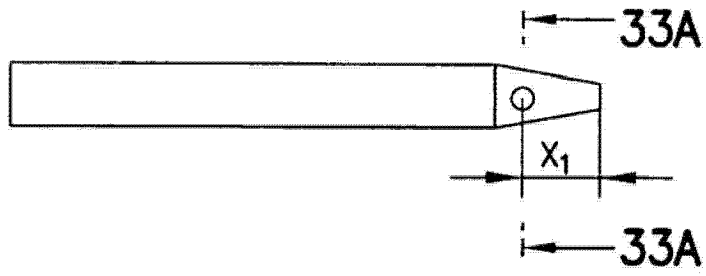


图 33A

图 33

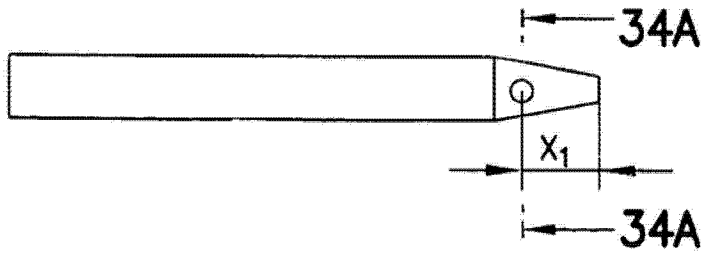


图 34A

图 34

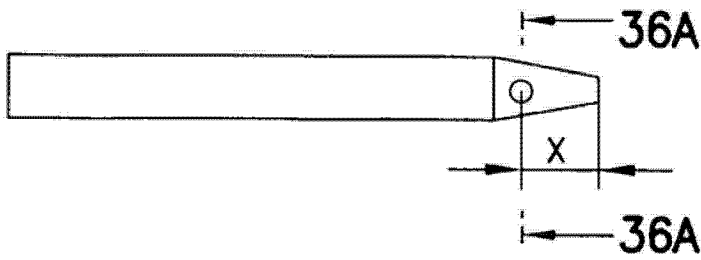


图 36A

图 36

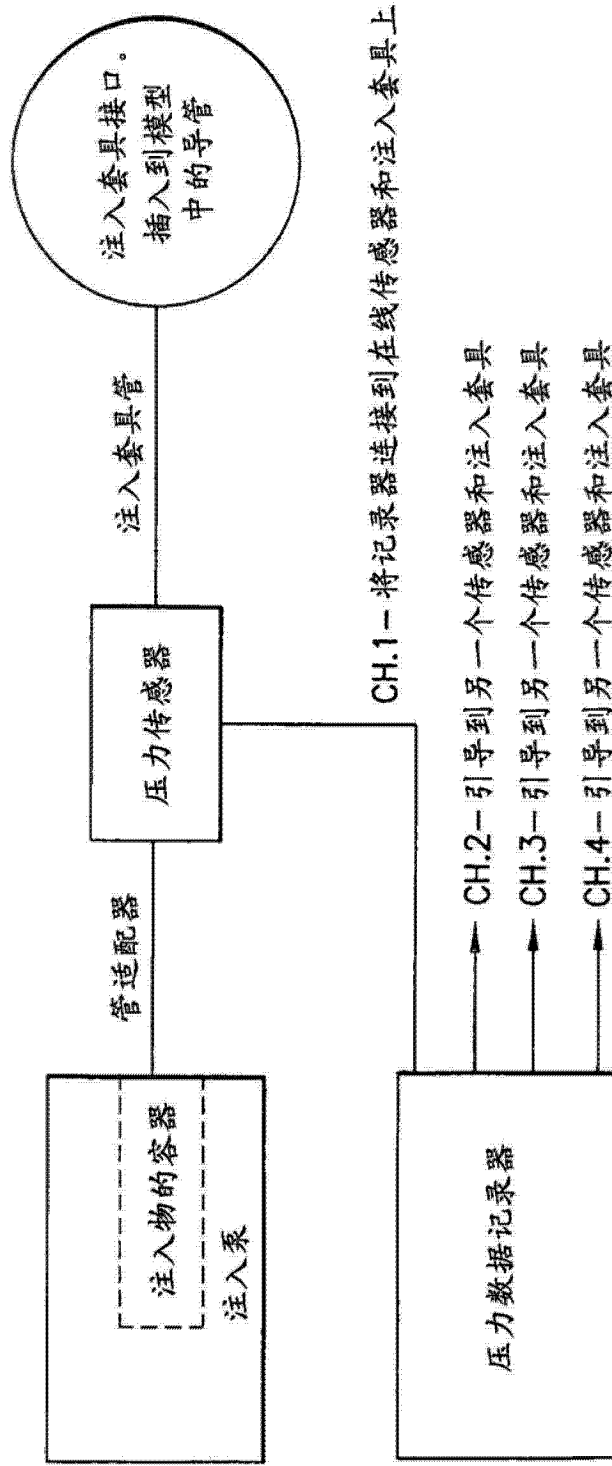


图 35