



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103619379 B

(45)授权公告日 2016.10.19

(21)申请号 201280031420.5

(22)申请日 2012.04.26

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103619379 A

(43)申请公布日 2014.03.05

(30)优先权数据
11173267.3 2011.07.08 EP
61/480,063 2011.04.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.12.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2012/057703 2012.04.26

(87)PCT国际申请的公布数据
W02012/146685 EN 2012.11.01

(73)专利权人 赛诺菲-安万特德国有限公司
地址 德国法兰克福

(72)发明人 M.霍尔特维克 J.A.戴维斯

S.L.比尔顿 D.穆尔 S.维姆潘尼
C.N.兰利

(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事务
所(特殊普通合伙) 11484
代理人 张永新

(51)Int.Cl.
A61M 5/19(2006.01)
A61M 5/24(2006.01)
A61M 5/31(2006.01)

(56)对比文件
CN 1084412 A,1994.03.30,
CN 1065020 A,1992.10.07,
US 4673395 A,1987.06.16,
US 4109653 A,1978.08.29,

审查员 李尹岑

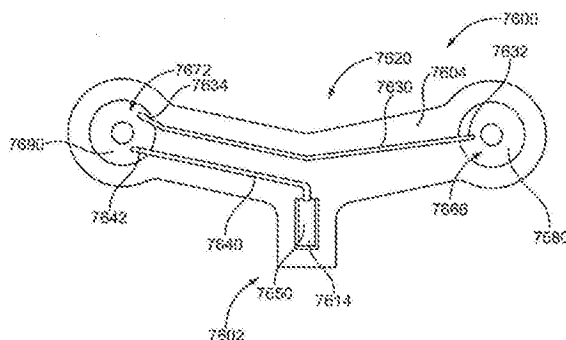
权利要求书2页 说明书19页 附图19页

(54)发明名称

Z形流体通道配置

(57)摘要

本发明涉及一种歧管,其包括至少两个阀容座(7666、7672),还包括含有至少两个流体槽(7630、7640、7650)的流体槽配置(7620),其中,所述至少两个流体槽中的第一流体槽(7630)具有在所述至少两个阀容座中第一阀容座(7666)附近的起点(7632)和在所述至少两个阀容座中第二阀容座(7672)附近的终点(7634),并且其中,所述至少两个流体槽中的第二流体槽(7640)具有在所述至少两个阀容座中第二阀容座(7672)附近的起点(7642)。本发明还涉及一种设备,其包括上述种类的歧管(7600),并且还包括配给接口的内部本体(2000)。



1. 一种歧管,包括:
 - 至少两个阀容座(7666、7672);
 - 流体槽配置(7620),包括至少两个流体槽(7630、7640、7650);
 - 其中,所述至少两个流体槽中的第一流体槽(7630)具有在所述至少两个阀容座中第一阀容座(7666)处或其附近的起点(7632)和在所述至少两个阀容座中第二阀容座(7672)处或其附近的终点(7634);
 - 其中,所述至少两个流体槽中的第二流体槽(7640)具有在所述至少两个阀容座中第二阀容座(7672)处或其附近的起点(7642)。
2. 根据权利要求1所述的歧管,
其中,所述至少两个阀容座是阀腔(7666、7672)。
3. 根据权利要求1或2所述的歧管,
其中,设置了至少一个填充块(7614),并且
其中,至少间接的流体连接设置在所述第二流体槽(7640)与至少一个填充块(7614)之间。
4. 根据权利要求3所述的歧管,其中,所述至少一个填充块(7614)是矩形突起。
5. 根据权利要求3所述的歧管,其中,所述至少一个填充块(7614)与流体槽配置(7620)布置在所述歧管(7600)的表面(7604)上。
6. 根据权利要求1或2所述的歧管,其中,所述至少两个阀容座(7666、7672)中的每一个定位在所述歧管(7600)表面上相应凸出的突起(7680、7690)中。
7. 根据权利要求6所述的歧管,其中,所述至少两个阀容座(7666、7672)中的每一个定位在相应凸出的突起(7680、7690)的中心。
8. 根据权利要求1或2所述的歧管,其包括两个阀容座(7666、7672)。
9. 根据权利要求8所述的歧管,其中,所述歧管(7600)的外观是Y形的。
10. 一种用于输送来自分开的贮存器的至少两种药物制剂的医疗设备,包括:
 - 根据前述权利要求中任一项所述的歧管(7600);
 - 配给接口的内部本体(2000);
 - 至少两个阀结构(2700、2750),
每个至少部分地由所述至少两个阀容座(7666、7672)之一接收,
-由所述内部本体(2000)限定的至少两个贮存器,
其中,每个阀结构(2700、2750)配置成将流体密封设置在所述至少两个贮存器(2050、2054)中相应的贮存器与处于第一状态的流体槽配置(7620)之间,并且
其中,每个阀结构(2700、2750)进一步配置成使得流体能够从所述至少两个贮存器(2050、2054)中相应的贮存器流动至处于第二状态的流体槽配置(7620)。
11. 根据权利要求10所述的设备,其中,所述歧管是根据权利要求3至5中任一项所述的歧管,所述内部本体(2000)包括保持室(2600),其配置成用于容纳所述至少一个填充块(7614)并且进一步配置成用于流体从内部本体(2000)中流出。
12. 根据权利要求11所述的设备,其中,所述内部本体(2000)布置有歧管(7600),以使得通过所述至少两个阀结构(2700、2750)中至少一个从至少两个贮存器(2050、2054)流动至保持室(2600)的任何流体至少流过所述至少两个流体槽中的第二流体槽(7640)。

13. 根据权利要求10至12中任一项所述的设备,其中,所述至少两个阀结构(2700、2750)包括至少部分地由所述第一阀容座(7666)接收的第一阀(2700),其中第一阀(2700)配置成阻止流体从第一贮存器(2050)流动至处于第一状态的第一流体槽(7630)的起点(7632)以及使流体能够从所述第一贮存器(2050)流动至处于第二状态的第一流体槽(7630)的起点(7632)。

14. 根据权利要求10至12中任一项所述的设备,其中,所述至少两个阀结构(2700、2750)包括至少部分地由所述第二阀容座(7672)接收的第二阀(2750),其中第二阀(2750)配置成阻止流体从所述至少两个贮存器(2050、2054)的第二贮存器(2054)流动至处于第一状态的第二流体槽(7640)的起点(7642)以及使流体能够从所述第二贮存器(2054)流动至处于第二状态的第二流体槽(7640)的起点(7642)。

15. 根据权利要求10至12中任一项所述的设备,其中,所述至少两个阀结构包括至少一个隔膜阀(2700、2750),每个隔膜阀(2700、2750)包括配置成位于相应的阀容座(7666、7672)中的圆形突起,其中,每个隔膜阀基本上是杯形的,并且其中,在其相应的第一状态下,每个隔膜阀(2700、2750)以隔膜阀的凸起侧面对着相应的所述阀容座(7666、7672)且不受应力。

16. 根据权利要求15所述的设备,其中,每个隔膜阀(2700、2750)配置成在流体压力下颠倒其杯形,并且其中,每个隔膜阀(2700、2750)的杯形在其相应的第二状态下得以颠倒。

Z形流体通道配置

技术领域

[0001] 本专利申请涉及用于输送来自分开的贮存器的至少两种药物制剂的医疗装置。这样的药物制剂可以包括第一与第二药剂。所述医疗装置包括用于由用户自动地或手动地输送药物的剂量设定机构。特别地,本发明涉及一种例如可用于这样的医疗药物输送装置中的流体通道配置。

[0002] 所述医疗装置可以是注射器,例如手持式注射器,尤其是笔型注射器,也就是用于施行注射来自一个或多个多剂量药筒的医药产品的那种注射器。特别地,本发明涉及用户可以设定剂量的这样的注射器。

[0003] 所述药物制剂可以被包含在两个或更多个多剂量贮存器、容器或包装中,每个包含独立的(单一药物化合物)或预混合的(共同配制的多药物化合物)药物制剂。

背景技术

[0004] 一定的疾病状态要求采用一个或多个不同的药物进行治疗。某些药物化合物需要以彼此特定的关系输送,以便输送最佳的治疗剂量。本专利申请特别有益的是希望结合治疗,但在单配方中是不可能的,原因比如但不限于稳定性、折中治疗的性能以及药物毒性。

[0005] 例如,在某些情况下,采用长效胰岛素(也可称为第一或主药剂))以及胰高血糖素样肽-1比如GLP-1或GLP-1类似物(也可称为第二药剂或次药剂)一起治疗糖尿病可能是有利的。

发明内容

[0006] 因此,需要提供用于在单一注射或输送步骤中输送两种或更多种药剂的装置,该装置对于用户来说易于执行而没有该药物输送装置的复杂的物理操纵。所提出的药物输送装置为两种或更多种活性药物制剂提供分开的储存容座或药筒固持器。这些活性药物制剂然后仅在单一输送过程中被组合和/或输送到患者。这些活性制剂可在组合剂量中一起施用,或者可替代地,这些活性制剂可以以有顺序的方式一个接一个地组合。

[0007] 所述药物输送装置还允许改变药剂的量的机会。例如,一种流体量可通过改变该注射装置的特性(例如,设定使用者可改变的剂量或改变该装置的“固定的”剂量)而改变。第二药剂剂量可通过制造各种次药物包含包装而改变,其中每个不同的包装包含不同容量和/或浓度的第二活性制剂。

[0008] 所述药物输送装置可以具有单一配给接口。此接口可构造成用于与包含至少一种药物制剂的药剂主贮存器和次贮存器流体连通。所述药物配给接口可以是允许两种或更多种药剂离开所述系统并输送至患者的那一类的出口。

[0009] 来自分开的贮存器的化合物的组合可经由双头式针组件而输送至身体。从用户的视角看,这提供了一种组合药物注射系统,其以与当前可获得的使用标准针组件的注射装置密切匹配的方式实现药物输送。一种可能的输送过程可涉及以下步骤:

[0010] 1. 将配给接口连接至机电注射装置的远端。该配给接口包括第一与第二近侧针。

所述第一与第二针分别刺穿包含主化合物的第一贮存器和包含次化合物的第二贮存器。

[0011] 2. 将剂量配给器比如双头式针组件连接至所述配给接口的远端。以此方式, 该针组件的近端与主化合物和次化合物两者均流体连通。

[0012] 3. 上调/设定来自该注射装置的主化合物的期望剂量, 例如经由图形用户接口(GUI)。

[0013] 4. 在用户设定主化合物的剂量之后, 微型处理器所控制的控制单元可以确定或计算次化合物的剂量, 并且基于先前存储的治疗剂量方案, 优选地可以确定或计算此第二剂量。确实是此计算出的组合药剂然后将由用户注射。所述治疗剂量方案可以是用户可选的。可替代地, 用户可以调整或设定次化合物的所需剂量。

[0014] 5. 可选地, 在已经设定第二剂量后, 所述装置可置于待命状态下。可选的待命状态可通过按压和/或保持控制面板上的“确定”或“待命”按钮而实现。该待命状态可用于预定的时间段, 在此期间, 所述装置可用于配给所组合的剂量。

[0015] 6. 然后, 用户将所述剂量配给器的远端(例如双头式针组件)插入或应用到所期望的注射位置中。所述主化合物与次化合物(以及潜在的第三药剂)的组合的剂量通过启用注射用户接口(例如注射按钮)而得以施行。

[0016] 两种药剂均可经由一个注射针或剂量配给器且在一个注射步骤中而被输送。与施行两个单独的注射相比, 这在减少用户步骤方面向用户提供了便利的好处。

[0017] 由于用于顺序注射多种药剂的药物输送装置通常具有针对每种药剂的单独贮存器, 但是只有单一的注射针, 所以每种药剂是由单独的阀而保持在其贮存器中。此相应的阀布置在药物输送装置的配给接口中, 每种药剂在已通过其相应的阀及其专用导管的后阀部分之后进入通向针的共同导管。此共同导管的容积是空部, 即相应阀下游的容积的一部分。在用于输送两种不同药物的配给接口的情况下, 在相应阀后的导管配置可以由Y型配置表示, 其中每个阀在Y型配置的侧臂端部且针定位在Y型的基部。

[0018] 在此配置中, 侧臂代表用于来自相关贮存器中药剂的相应专用管道, 而这两种药剂必须依次通过Y型配置的基部, 即共同导管。当两种药物要被依次施用, 第一药剂通过其专用导管, 然后通过共同导管。此后, 第二药剂通过其相应的专用导管, 然后通过共同导管。为了通过共同导管, 所述第二药剂将推进或吸收可能留在公共导管中的任何第一药剂, 从而也导致注射第一药剂的此剩余部分。然而, 第二药剂不会类似地激活留在第一药剂的专用导管中的第一药剂的一部分, 因为第二药剂不通过此导管。由于在第一药剂的专用导管与共同导管之间的第一药剂的特定配给可以是可变的, 例如由于制造公差, 所以不确定性仍然是关于第一药剂的施加量。这使得第一药剂的精确剂量变得很难。

[0019] 因此, 本发明的目的是提供一种用于药物输送装置或其部件的配给接口, 采用此配给接口, 用于顺序输送多种药剂的药物输送装置的剂量准确性可以得到改善。本发明的另一目的是提供一种用于药物输送装置或其部件的配给接口, 其可以提供与第二药剂的剂量精度相比的第一药剂的更高剂量精度。

[0020] 本发明的此问题是通过一种歧管而得以解决, 该歧管包括至少两个阀容座和包含至少两个流体槽的流体槽配置, 其中, 所述至少两个流体槽中的第一流体槽具有在所述至少两个阀容座中第一阀容座处或其附近的起点和在所述至少两个阀容座中第二阀容座处或其附近的终点, 其中, 所述至少两个流体槽中的第二流体槽具有在所述至少两个阀容座

中第二阀容座处或其附近的起点。

[0021] 通过此配置,所述第一药剂的流体路径最大程度地布置在第二药剂的流体路径的下游,从而允许第二药剂舀起在其流体路径中第一药剂的所有剩余部分。操作的原理示例性地这样描述:所述阀容座配置成接收用于第一和第二(以及可能其他)药剂的相应的阀,所述流体槽提供用于流体从阀流动至针的路径。在两种药剂的情况下,首先要被注射的药剂即第一药剂的阀容纳在第二阀容座中,例如简单的腔,而要被第二注射的药剂即第二药剂的阀容纳在第一阀容座中。所述阀容座仅用于定位和固定阀,不用于液体在阀容座中流动或通过阀容座。

[0022] 打开第一药剂的阀允许第一药剂从阀流动至第二流体槽,并且从那里流动至针。在注射第一药剂后,第一药剂的某些物质保持在第二流体槽中。随后,第二药剂的阀打开,从而允许第二药剂从阀流动至第一流体槽。从那里,所述第二药剂继续流动至第二流体槽,并且从那里流动至针。因此,留在第二流体槽中的第一药剂的任何部分被第二药剂推进或吸收留在第二流体槽中的第一药剂的很少部分或没有。因此,第一药剂被充分注射且准确的剂量成为可能。

[0023] 此效果还可以在这样情况下得以实现,也就是所述第一药剂的至少一些在上游方向上进入第一流体槽,而不是第二流体槽。即使在这种情况下,在下游方向上在第一流体槽中流动的第二药剂将推进或吸收在第一流体槽中的第一药剂的任何剩余。

[0024] 所述歧管可以是引导流体在药物输送装置的配给接口中流动的部件。该歧管可以是任何三维结构。其可以特别是任意形状的平板状结构,在其表面上有任何的凹陷、突起或更复杂的配置。该歧管可以是任何材料的,尤其是合成材料。

[0025] 所述流体槽配置可以包括任意数目的流体槽,其可以是允许流体沿着所述歧管表面通过的在歧管表面上的任何凹陷。流体槽配置的流体槽布置成使得只有两个方向用于流体槽配置中的任何流体流动,即在向上或向下的方向上。换句话说,流体槽配置不包括T型结,即三通结。再换言之,流体槽配置在其整体上可以包括单一的起点,即在上游方向上流入最远的点,和单一的终点,即在下游方向上流出最远的点。

[0026] 所述流体槽可以以任何直线或弯曲的方式布置在歧管上。在第二阀容座附近的第一流体槽的终点可以与在第二阀容座附近的第二流体槽的起点重合或不重合。无论哪种方式,当歧管布置在所述药物输送装置的配给接口中时,流体可以从第一流体槽流动至第二流体槽。所述阀容座可以是阀接收装置。

[0027] 在本发明的优选实施例中,所述歧管包括至少一个填充块,其中,在所述第二流体槽与至少一个填充块之间有至少间接的流体连接。所述填充块可以是在歧管表面上的任何结构,其使得流体能够流出该填充块。填充块不必是封闭的结构,但是可以是结合配给接口的相应配对而封闭的结构。填充块可以是从歧管通过其中歧管是部件的配给接口并且还通过包括配给接口的药物输送装置的针的流体流动接口。第二流体槽可以与一个或多个填充块直接流体连接。也可以是第二流体槽与反过来与一个或多个填充块连接的一个或多个其他流体槽流体连接,从而第二流体槽可以与一个或多个填充块间接连接。

[0028] 在本发明的另一优选实施例中,所述至少两个阀容座是阀腔。所述阀腔可以是任何凹陷或者可用于提供用于可以与歧管结合布置的阀的腔的至少一部分的其它结构特征。这具有提供简单而有效的阀容座的优点。

[0029] 在本发明的另一优选实施例中,所述至少一个填充块是矩形突起。

[0030] 在本发明的优选实施例中,所述至少一个填充块与流体槽配置布置在所述歧管的顶表面上。

[0031] 在本发明的另一优选实施例中,所述至少两个阀容座中的每一个定位在所述歧管表面上相应凸出的突起中。在本实施例中,分别在所述第一阀容座与第二阀容座附近的第一流体槽的起点和终点优选指的是,流体槽切开在相应阀容座周围的凸出的突起,而无需实际地到达阀容座。已作必要的修正,同样应用于关于所述第二阀容座的第二流体槽的起点。通过使用所述歧管与所述配给接口的合适的配对,将所述至少两个阀容座中的每个定位在相应凸出的突起中使得隔膜阀的结构能够变得简单。

[0032] 在本发明的另一优选实施例中,所述至少两个阀容座中的每个定位在相应凸出的突起的中心。

[0033] 在本发明的另一优选实施例中,所述歧管包括两个阀容座。

[0034] 在另一优选实施例中,所述歧管的外观是Y形的。Y形基本上是具有连接在中心点的三个分支的星形。因此,通过具有连接在中间的两个平分支,歧管可以是Y形的。在贮存器方向上的Y形的两个分支可被指定为臂分支,而在针的方向上的第三分支可被指定为基部分支。每个分支可具有不同的长度。每个阀容座和填充块可以布置在不同的相应分支上。

[0035] 在另一优选实施例中,所述填充块设置在歧管的基部附近,所述基部是歧管的远端。所述歧管的远端是由药物输送装置注射的药剂朝向流动的端部。

[0036] 本发明的问题通过一种设备而得以进一步解决,所述设备包括根据本发明的歧管,并且还包括配给接口的内部本体;至少两个阀结构,每个至少部分地由所述至少两个容座之一接收;还包括由所述内部本体限定的至少两个贮存器,其中,每个阀结构配置成将流体密封设置在所述至少两个贮存器中相应的贮存器与处于第一状态的流体槽配置之间,并且其中,每个阀结构进一步配置成使得流体能够从所述至少两个贮存器中相应的贮存器流动至处于第二状态的流体槽配置。

[0037] 所述配给接口的内部本体可以是配置成接收所述歧管的配给接口的结构。特别是,所述内部本体限定了用于由药物输送装置所输送的每种药剂的相应贮存器。所述至少两个阀结构提供由药物输送装置注射到歧管中的每种药剂流入的相应点。所述至少两个阀结构可以是阀装置。每个阀结构可以在至少两种状态之间切换。在可被指定为闭合状态的第一状态下,阀结构阻止流体从各药剂的贮存器流动至流体槽配置。在可被指定为打开状态的第二状态下,阀结构使得流体能够从各药剂的贮存器流动至流体槽配置。

[0038] 在本发明的优选实施例中,所述内部主体包括保持室,其配置成用于容纳所述至少一个填充块并且进一步配置成用于流体从内部本体中流出。保持室可以通过与填充块互锁而形成封闭的腔。当组装配给接口时,保持室可以例如通过焊接或粘接而与填充块连接。保持室在配给接口的针的方向上是流体流出的。

[0039] 在另一优选实施例中,所述内部主体布置有歧管,以使得通过所述至少两个阀结构中至少一个从至少两个贮存器流动至保持室的任何流体至少流过所述至少两个流体槽中的第二流体槽。这意味着,独立于任何给定的流体进入流体槽配置所通过的阀,其将会通过第二流体槽。由于第二流体槽提供流体连接用于通过保持室所要配给的第一药剂,任何后续的流体将舀起完全在其路径中的第一药剂的任何剩余部分。因此,没有第一药剂的任

何部分将留在流体槽配置中。

[0040] 在本发明的另一优选实施例中,所述至少两个阀结构包括至少部分地由所述第一阀容座接收的第一阀,其中第一阀配置成阻止流体从第一贮存器流动至处于第一状态的第一流体槽的起点以及使流体能够从所述第一贮存器流动至处于第二状态的第一流体槽的起点。

[0041] 在本发明的另一优选实施例中,所述至少两个阀结构包括至少部分地由所述第二阀容座接收的第二阀,其中第二阀配置成阻止流体从所述至少两个贮存器的第二贮存器流动至处于第一状态的第二流体槽的起点以及使流体能够从所述第二贮存器流动至处于第二状态的第二流体槽的起点。

[0042] 在本发明的另一优选实施例中,所述至少两个阀结构包括至少一个隔膜阀,每个隔膜阀包括配置成位于相应的阀容座中的圆形突起,其中,每个隔膜阀基本上是杯形的,并且其中,在其相应的第一状态下,每个隔膜阀以所述隔膜阀的凸起侧面对着相应的阀容座且不受应力。每个隔膜阀包括杯形的例如半球形膜,圆形突起在其顶点。在未受应力的闭合状态下,该膜可置于相对着凸出的突起,圆形突起由阀容座例如阀腔接收,所述膜与凸出的突起从而形成沙漏形。药剂在前进方向上从膜的凹侧进入阀,并由膜的该凹侧包含。在未受应力的状态下,在前进方向上即从膜的凹侧,没有或没有显著的流体压力作用于此膜上。

[0043] 在本发明的另一优选实施例中,每个隔膜阀配置成在流体压力下颠倒其杯形,并且每个隔膜阀的杯形在其相应的第二状态下得以颠倒。当在前进方向上,即从隔膜阀的凹侧,其对应于由所述配给接口的内部本体限定的相应贮存器的侧面,足够的流体压力施加至隔膜阀的膜时,该隔膜阀的膜颠倒,从而现在在其中第一状态下所述凹侧正面对的方向上使凸侧凸出,反之亦然。因此,在颠倒状态下,由于圆形突起仍留在阀容座中,所以隔膜阀与优选存在的凸出的突起不一起形成沙漏的形状,而是两个堆叠的纸杯的形状,即凸出的突起与隔膜阀的膜都在相同的方向上具有凸侧。由于膜颠倒,所以隔膜阀不再抑制流体在前进方向上流动。因此,流体尤其是药剂可以从隔膜阀的侧面流出,并且例如进入流体槽,该槽具有与所述隔膜阀相关的优选存在的凸出的突起中的起点或终点。

附图说明

[0044] 对于本领域的普通技术人员来说,适当地参照附图,阅读下面的详细说明,本发明各个方面的这些以及其他优势将变得显而易见,其中:

[0045] 图1示出了输送装置的透视图,其中取下了该装置的端帽;

[0046] 图2示出了表示出药筒的输送装置远端的透视图;

[0047] 图3示出了图1或2所示的输送装置的透视图,其中药筒固持器处于打开位置;

[0048] 图4示出了可拆卸地安装在图1所示的输送装置远端上的配给接口和剂量配给器;

[0049] 图5示出了安装在图1所示的输送装置远端上的图4所示的配给接口和剂量配给器;

[0050] 图6示出了可安装在输送装置远端上的针组件;

[0051] 图7示出了图4所示的配给接口的透视图;

[0052] 图8示出了图4所示的配给接口的另一透视图;

[0053] 图9示出了本发明示例性实施例的图4所示的配给接口的横截面视图;

- [0054] 图10示出了图4所示的配给接口的分解视图；
- [0055] 图11示出了安装在药物输送装置比如图1所示的装置上的配给接口和针组件的横截面视图；
- [0056] 图12示出了一种替代的配给接口的透视图；
- [0057] 图13示出了在图12中所示的配给接口的另一透视图；
- [0058] 图14示出了在图12-13中所示的配给接口的剖视图；
- [0059] 图15示出了在图12-13中所示的配给接口的分解视图；
- [0060] 图16示出了在图12-13中所示的配给接口的另一分解视图；
- [0061] 图17示出了在图15-16中所示的配给接口的主外部本体的透视图；
- [0062] 图18示出了在图15-16中所示的配给接口的歧管的透视图；
- [0063] 图19示出了安装在药物输送装置上的配给接口连同连接至配给接口的定量配给器的剖视图；
- [0064] 图20示出了在图12中所示的配给接口的剖视图，示出了流体槽配置；
- [0065] 图21示出了包括根据本发明流体槽配置的歧管的透视图；
- [0066] 图22示出了图21中所示的歧管的透视图，其中第一药剂的第一配给示出为通过根据本发明的流体槽配置流动；
- [0067] 图23示出了图21中所示的歧管的透视图，其中第二药剂的第二配给示出为通过根据本发明的流体槽配置流动。

具体实施方式

[0068] 图1所示的药物输送装置包括从近端16延伸至远端15的主体14。在远端15，设置了可移除的端帽或盖18。主体14的远端15和此端帽18一起工作以提供卡扣配合或形成配合连接，以使得一旦盖18滑动到主体14的远端15上，所述帽与主体外侧表面20之间的此摩擦配合防止所述盖从主体无意地脱落。

[0069] 主体14包含微处理器控制单元、机电驱动系和至少两个药剂贮存器。当从装置10移除端帽或盖18时（如图1所示），配给接口200安装至主体14的远端15，并且剂量配给器（例如针组件）连接至该接口。药物输送装置10可用于通过单个针组件比如双头式针组件施用计算剂量的第二药剂（次药物化合物）和可变剂量的第一药剂（主药物化合物）。

[0070] 所述驱动系可分别施加压力于每个药筒的塞子上，以排出所述剂量的第一与第二药剂。例如，对于单次剂量的药剂来说，活塞杆可向前推动药筒的塞子达预先确定的量。当药筒是空的时候，活塞杆完全缩回在主体14的内部，从而使空药筒可以被移除并且可以插入新的药筒。

[0071] 控制面板区60设置在主体14的近端附近。优选地，此控制面板区60包括数字显示器80以及可由用户操纵来设定和注射组合剂量的多个人机接口元件。在此配置中，该控制面板区包括第一剂量设定按钮62、第二剂量设定按钮64和标明有“确定”符号的第三按钮66。另外，沿该主体的最近端，还设置了注射按钮74（在图1的透视图中的不可见）。

[0072] 药筒保持器40可拆卸地连接至主体14，并且可以包含至少两个药筒固持器50和52。每个固持器构造成包含一个药剂贮存器，比如玻璃药筒。优选地，每个药筒包含不同的药剂。

[0073] 另外,在药筒保持器40的远端,图1所示的药物输送装置包括配给接口200。如关于图4将所述,在一配置中,此配给接口200包括可拆卸地连接至药筒壳体40的远端42的主外部本体212。如可在图1中看出,配给接口200的远端214优选地包括针毂216。此针毂216可构造使剂量配给器比如传统笔型注射针组件能够可拆卸地安装至药物输送装置10。

[0074] 一旦所述装置被开启,图1中所示的数字显示器80就进行照明并且为用户提供一定的装置信息,优选的是关于包含在药筒保持器40内的药剂的信息。例如,为用户提供了关于主药剂(药物A)和次药剂(药物B)的特定信息。

[0075] 如图3所示,第一与第二药筒固持器50、52可以是铰接的药筒固持器。这些铰接的固持器允许用户取用所述药筒。图3示出了图1所示的药筒保持器40的透视图,其中第一铰接的药筒固持器50处于打开位置。图3示出了用户如何可取用第一药筒90,即通过打开第一固持器50且由此取用第一药筒90。

[0076] 如以上在讨论图1时所述,配给接口200联接至药筒保持器40的远端。图4示出了未连接至药筒保持器40远端的配给接口200的平面视图。还示出了可与接口200一起使用的剂量配给器或针组件并且设置在保护性的外侧帽420中。

[0077] 在图5中,图4所示的配给接口200示出为联接至药筒保持器40。配给接口200与药筒保持器40之间的轴向连接装置可以是任何对本领域技术人员而言已知的轴向连接装置,包括卡扣锁、卡扣配合、卡环、键槽和这些连接的组合。配给接口与药筒保持器之间的连接还可包含附加的特征(未示出),比如连接器、栓塞、花键、肋、槽、点子、夹子等设计特征,确保特定的毂仅对于匹配的药物输送装置是可连接的。这种附加的特征将会防止非适当的次药筒插入到非匹配的注射装置中。

[0078] 图5还示出了可旋在接口200的针毂上的联接至配给接口200远端的保护盖420和针组件400。图6示出了安装在图5中配给接口200上的双头式针组件400的横截面视图。

[0079] 图6所示的针组件400包括双头式针406和毂401。该双头式针或套管406固定地安装在针毂401中。此针毂401包括圆盘形状的元件,该圆盘形状的元件沿着其周边具有周向依托(dependent)套筒403。沿着此毂构件401的内侧壁,设置了螺纹404。此螺纹404允许针毂401旋拧在配给接口200上,其在一优选的配置中沿着远侧毂设置有相应的外侧螺纹。在毂元件401的中央部分,设置有突起402。此突起402从所述毂沿所述套筒构件的相反方向凸出。双头式针406经过突起402和针毂401而安装在中心。此双头式针406安装成使得该双头式针的第一或远侧刺穿端405形成用于刺穿注射部位(例如用户的皮肤)的注射部。

[0080] 类似地,针组件400的第二或近侧刺穿端406从所述圆盘的相反侧突出,以使得其被套筒403同心地包围。在一针组件配置中,所述第二或近侧刺穿端406可短于套筒403,以使得此套筒在一定程度上保护后侧套筒的尖端。图4和图5所示的针盖帽420提供围绕毂401的外侧表面403的形状配合。

[0081] 下面参照图4至11,将对此接口200的一优选配置进行讨论。在此一优选配置中,此接口200包括:

[0082] a. 主外部本体210,

[0083] b. 第一内部本体220,

[0084] c. 第二内部本体230,

[0085] d. 第一穿刺针240,

[0086] e. 第二穿刺针250,

[0087] f. 阀密封260, 以及

[0088] g. 隔膜270。

[0089] 主外部本体210包括主体近端212和主体远端214。在外部本体210的近端212, 连接构件构造成允许配给接口200连接至药筒保持器40的远端。优选地, 该连接构件构造成允许配给接口200可拆卸地连接药筒保持器40。在一优选的接口配置中, 接口200的近端构造成带有具有至少一个凹部的向上延伸的壁218。例如, 可从图8中看出, 向上延伸的壁218包括至少第一凹部217和第二凹部219。

[0090] 优选地, 第一与第二凹部217、219定位在此主外部本体壁内, 以便与位于药物输送装置10的药筒壳体40的远端附近的向外突起的构件配合。例如, 该药筒壳体的此向外突起的构件48可在图4和图5中看出。相似的第二突起构件设置在该药筒壳体的相反侧。正因为如此, 当接口200在药筒壳体40的远端上轴向滑动时, 向外突起的构件将与第一和第二凹部217、219配合以形成过盈配合、形状配合或卡扣锁。可替代地, 如本领域技术人员将认识到的是, 也可采用任何其它相似的允许所述配给接口与药筒壳体40轴向联接的连接机构。

[0091] 主外部本体210和药筒保持器40的远端起作用, 以形成可在所述药筒壳体的远端上轴向滑动的轴向接合的卡扣锁或卡扣配合布置。在一替代的配置中, 配给接口200可设置有编码特征, 以防止无意的配给接口交叉使用。即, 毂的内部本体可在几何上构造成防止一个或多个配给接口的无意的交叉使用。

[0092] 安装毂设置在配给接口200的主外部本体210的远端。这种安装毂可构造成可释放地连接至针组件。仅作为一个示例, 此连接装置216可包括与沿针组件比如图6所示的针组件400的针毂的内侧壁表面设置的内侧螺纹相接合的外侧螺纹。替代的可释放的连接器还可以设置成比如卡扣锁、通过螺纹释放的卡扣锁、卡锁、形状配合、或其它相似的连接配置。

[0093] 所述配给接口200还包括第一内部本体220。此内部本体的某些细节在图8-11中示出。优选地, 此第一内部本体220联接至主外部本体210的延伸壁218的内侧表面215。更优选地, 此第一内部本体220通过肋和槽形状配合配置而联接至外部本体210的内侧表面。例如, 可从图9中看出, 主外部本体210的延伸壁218设置有第一肋213a和第二肋213b。此第一肋213a也在图10中示出。这些肋213a和213b沿着外部本体210的壁218的内侧表面215定位, 并且产生与第一内部本体220的配合槽224a和224b相接合的形状配合或卡扣锁。在优选的配置中, 这些配合槽224a和224b沿着第一内部本体220的外侧表面222设置。

[0094] 另外, 可从图8-10中看出, 第一内部本体220的近端附近的近侧表面226可构造为至少具有包括近侧刺穿端部244的第一近侧定位的刺穿针240。类似地, 第一内部本体220构造为具有包括近侧刺穿端部254的第二近侧定位的刺穿针250。第一与第二针240、250都刚性地安装在第一内部本体220的近侧表面226上。

[0095] 优选地, 此配给接口200还包括阀配置。这样的阀配置可构造成防止分别包含在第一与第二贮存器中的第一与第二药剂的交叉污染。优选的阀配置还可以构造成防止第一与第二药剂的回流和交叉污染。

[0096] 在一优选的系统中, 配给接口200包括阀密封260形式的阀配置。这样的阀密封260可设置在由第二内部本体230所限定的空腔231内, 以便形成保持室280。优选地, 空腔231位于沿着第二内部本体230的上表面。此阀密封包括限定第一流体槽264和第二流体槽266的

上表面。例如，图9示出了阀密封260的位置，其座落在第一内部本体220与第二内部本体230之间。在注射步骤期间，此密封阀260有助于防止第一路径中的主药剂迁移到第二路径中的次药剂，同时也防止第二路径中的次药剂迁移到第一路径中的主药剂。优选地，此密封阀260包括第一止回阀262和第二止回阀268。正因为如此，第一止回阀262防止沿着第一流路264例如密封阀260中的槽而传送的流体返回到此路径264中。类似地，第二止回阀268防止沿着第二流路266而传送的流体返回到此路径266中。

[0097] 一致地，第一与第二槽264、266分别朝向止回阀262和268靠拢，然后提供输出流路或保持室280。此保持室280由第二内部本体的远端、第一和第二止回阀262、268以及可刺穿的隔膜270所限定的内室限定。如图所示，此可刺穿的隔膜270定位在第二内部本体230的远端部分与主外部本体210的针毂所限定的内侧表面之间。

[0098] 所述保持室280终止于接口200的出口端口。此出口端口290优选居中地位于接口200的针毂中，并且协助维持可刺穿的密封270处于固定位置。因此，当双头式针组件连接至所述接口的针毂（比如图6所示的双头式针）时，所述输出流路允许两种药剂与所连接的针组件流体连通。

[0099] 毂接口200还包括第二内部本体230。可从图9中看出，此第二内部本体230具有有限定凹部的上表面，并且阀密封260定位在此凹部内。因此，当接口200如图9所示进行组装时，第二内部本体230将定位在外部本体210的远端与第一内部本体220之间。一致地，第二内部本体230和该主外部本体将隔膜270保持在适当位置。内部本体230的远端还可以形成空腔或保持室，该空腔或保持室可以构造成与阀密封的第一槽264和第二槽266流体连通。

[0100] 在所述药物输送装置的远端上轴向滑动主外部本体210将配给接口200连接至该多次使用装置。以此方式，可在分别具有第一药筒的主药剂和第二药筒的次药剂的第一针240与第二针250之间产生流体连通。

[0101] 图11示出了在已被安装到图1所示的药物输送装置10的药筒保持器40的远端42上之后的配给接口200。双头式针400也安装至此接口的远端。药筒保持器40示出为具有包含第一药剂的第一药筒和包含第二药剂的第二药筒。

[0102] 当接口200首先安装在药筒保持器40的远端上时，第一穿刺针240的近侧刺穿端244刺穿第一药筒90的隔膜，并且由此与第一药筒90的主药剂92流体连通。第一穿刺针240的远端也将与由阀密封260所限定的第一流路槽264流体连通。

[0103] 类似地，第二穿刺针250的近侧刺穿端254刺穿第二药筒100的隔膜，并且由此与第二药筒100的次药剂102流体连通。此第二穿刺针250的远端也将与由阀密封260所限定的第二流路槽266流体连通。

[0104] 图11示出了与药物输送装置10的主体14的远端15相联接的这种配给接口200的优选配置。优选地，这种配给接口200可拆卸地联接至药物输送装置10的药筒保持器40。

[0105] 如图11所示，配给接口200联接至药筒壳体40的远端。此药筒保持器40示出为包含含有主药剂92的第一药筒90和含有次药剂102的第二药筒100。一旦联接至药筒壳体40，配给接口200实质上提供一种机构，该机构用以提供从第一与第二药筒90、100至公共保持室280的流体连通路程。此保持室280示出为与剂量配给器流体连通。这里，如图所示，此剂量配给器包括双头式针组件400。如图所示，双头式针组件的近端与所述室280流体连通。

[0106] 在一优选的配置中，所述配给接口构造成使得其仅沿一个方位连接至所述主体，

即其仅单向配合。如图11所示,一旦配给接口200连接至药筒保持器40,主针240仅可用于与第一药筒90的主药剂92流体连通,并且接口200将会被阻止再连接至保持器40以使得主针240这时可用于与第二药筒100的次药剂102流体连通。这种单向连接机构可以帮助减小两种药剂92和102之间的潜在的交叉污染。

[0107] 在下文中,参照图12-23,对本发明的实施例进行详细地说明。

[0108] 图12示出了在配给接口1200的一示例性实施例的远端上的透视图。图13示出了在图12中所示的配给接口1200的一示例性实施例的近端上的透视图,以及图14示出了在图12和13中所示的配给接口1200的剖视图。如下面更加详细地讨论,在一优选的配置中,在图12-14中所示的配给接口1200包括:

- [0109] a. 主外部本体1210;
- [0110] b. 内部本体2000;
- [0111] c. 歧管2300;
- [0112] d. 第一穿刺针4000;
- [0113] e. 第二穿刺针4050;
- [0114] f. 锁定弹簧2600;
- [0115] g. 第一隔膜阀2700;
- [0116] h. 第二隔膜阀2750;
- [0117] i. 套圈2800;
- [0118] j. 外部隔膜2900;以及
- [0119] k. 针导向装置3000。

[0120] 这些各个部件之间的相互关系可从图15中看出,其示出了配给接口1200的分解透视图。类似地,图16示出了配给接口1200的另一分解透视图。

[0121] 图17示出了配给接口1200的主外部本体1210的透视图。如图所示,下面参照图12-17,该本体1210包括主体远端1212和主体近端1214。主体近端1214配置成位于沿着药筒保持器的远端附近的药物输送装置的远端。优选地,所述主外部本体1210包括注塑成型的聚丙烯(PP)部件。

[0122] 此外,该主体1210包括从主体1210的远端延伸至近端的第一与第二罩1250、1260。优选地,当所述主体与配给接口1200的其它部件组装在一起且所述接口连接至药物输送装置时,罩1250、1260遮挡所暴露的第一与第二穿刺针或套管4000、4050(例如同样参照图13)。因此,当用户将配给接口1200连接至药物输送装置时,罩1250、1260有助于防止针刺伤。可从图12-17中看出,外部本体1210的顶表面1240可以包括平滑的圆形外表面。在此示出的外部本体配置中,所述药物输送装置的主体的远端包括两个平部分,其在配给接口1200被正确地连接至药物输送装置时覆盖配给接口的主体1210的正面与背面区域,从而提供整体的光滑表面。

[0123] 另外,下面参照图15-17,主外部本体1210还包括两个柔性连接件1220、1230,分别在外部本体1210的每一侧。例如,第一连接件1220可以在图15至17中看出,第二连接件1230可以在图16中看出。这些连接件设置在第一与第二罩1250、1260之间。优选地,这些连接件1220、1230配置为平突出物并且构造成向外弯曲(即彼此远离),从而允许主外部本体1210连接至配给接口1200的内部本体2000(例如参见图14)以及从配给接口1200的内部本体

2000断开。在一示例性实施例中,两个连接件1220、1230在近侧方向上延伸,每个平部分包括至少一个凹部。例如,可从图17看出,第一延伸的平部分1220包括至少第一凹部1224。类似地,可从图16看出,第二延伸的平部分1230包括第二凹部1228。

[0124] 优选地,两个凹部1224、1228位于该主外部本体1210内,从而分别与位于内部本体2000的中间部附近的第一与第二向外突出的构件2006、2014配合。内部本体2000包括第一向外突出的构件2006。第二类似的向外突出的构件2014设置在内部本体部分的相反侧上。内部本体的这些向外突出的构件2006、2014可在图15中看出。

[0125] 因此,当主体1210在组装步骤期间轴向地定位在内部本体2000的远端上时,向外突出的构件2006、2014与主外部本体的第一和第二凹部1224、1228相配合,以便形成在这两个部件之间的干涉配合、形状配合或卡扣锁。优选地,这样的干涉配合包括永久的干涉配合。可替代地,并且本领域技术人员要认识到的是,还可以使用允许主外部本体1210与内部本体2000轴向联接的其它类似的连接机构。然而,在一优选的配置中,此连接包括永久的干涉配合,以便防止在试图重复使用配给接口时用户操作接口。

[0126] 内部本体2000与设置在所述装置的药筒保持器的远端的释放按钮起作用,以形成可在药筒壳体的远端上轴向滑动的轴向接合卡扣锁或卡扣配合配置。在示例性实施例中,配给接口1200可以设置有编码特征,以便防止意外的配给接口交叉使用。即,毂的内部本体可以在几何上构造成防止一个或多个配给接口的无意的交叉使用。

[0127] 外部主体1210还包括优选地以多个导向肋形式的导向配置1266。该导向配置通过在连接过程中适当地定向接口1200来改善配给接口1200装配到药物输送装置上的容易程度。例如,如图15-17所示,两个导向肋1270、1272被示出,并且它们沿着主体的一侧设置。第一导向肋1270定位在第一平突出物1220与第一罩1250之间。类似地,第二导向肋1272也定位在与第一肋1270相同的主体一侧上并且定位在第一平突出物1220与第二罩1260之间。类似的双导向肋配置设置在主体1210的另一侧上,如图15所示。

[0128] 在这种结构中,导向肋配置改善了装配的容易程度。在一优选的配置中,导向肋配置1266可以包括对称的导向肋配置,以使得所述配给接口可在任一方向上安装到所述装置的远端上。在可替代的导向肋配置1266中,该配置包括非对称的配置,其中所述配给接口不会在任一方向上装配至药物输送装置。

[0129] 返回参照图17所示的主外部本体1200,安装毂1216设置在主外部本体1210的远端1212。这样的安装毂1216可以包括连接机构1218。优选地,该连接机构1218允许针组件(比如在图6中所示的双头式针组件400)可释放地连接至毂1216。仅作为一个示例,此连接机构1218可以包括外螺纹,其接合沿着针组件比如图6中所示的针组件400的针毂的内壁表面设置的内螺纹。还可以提供另一种可释放的连接器,比如卡扣锁、通过螺纹释放的卡扣锁、卡锁、形状配合或其他类似的连接配置。

[0130] 主体安装毂1216远侧地延伸远离所述外部本体的外表面1240,并且可以大致成形为圆柱形延伸1280。此圆柱形延伸1280限定了内部空间1286。此内部空间1286可以从图14中看出,其提供了组装的配给接口1200的剖视图。在其最远端,连接毂限定了孔1238。在示例性实施例中,该孔1238被适当地确定大小,用于接收针导向装置3000。优选地,所述针导向装置3000包括大致为圆形的外部形状,并且该大致为圆形的外部形状限定了内凹部3010。优选地,该内凹部3010包括锥形的内凹部。提供这样的锥形内凹部的优点在于,当双

头式针连接至安装毂1216时,该凹部将通过锥形凹部3010引导双头式针的近端针与由配给接口1200设置的隔膜接触。这允许所连接的针组件的近端指向针可以通过在内部本体的远端的接触路径而被引导,并且然后最终引导至与由内部本体2000所限定的保持室或腔流体连通。通过将针组件的近端指向针引导至中心位置中,可以使针组件的安装变得更加容易。此外,近端指向的针可以被更精确地引导到内部本体2000的保持室或腔中。

[0131] 此外,由圆柱形延伸1280所限定的内部空间1286被适当地确定尺寸,以便可靠地定位和对准套圈2800以及出口隔膜2900,其位于设置在内部本体2000的远端附近的颈部2080的平远端表面2082上。这示出在图14中所提供的配给接口1200的剖视图中。

[0132] 图19示出了在已经安装在类似于图1所示的药物输送装置10的另一药物输送装置1150的另一药筒保持器的远端上之后的另一示例性配给接口1200。

[0133] 如图所示,双头式针400也被安装至该接口的远端。药筒保持器1174被示出为具有包含第一药剂1188的第一药筒1186和包含第二药剂1192的第二药筒1190。图20示出了配给接口的局部剖视图,其示出了歧管2300的流体槽配置2318。下面,参照图19和20,对在吸取与剂量给药步骤过程中的流体流动进行说明。

[0134] 如图19所示,配给接口1200联接至药筒保持器1174的远端。此药筒保持器1174被示出为包含含有主药剂1188的第一药筒1186和含有次药剂1192的第二药筒1190。一旦联接至药筒壳体1174,配给接口1200提供一种机构,用于提供从第一与第二药筒1186、1190至由内部本体2000所限定的第三腔或共同保持室2060的流体连通路。此共同保持室2060被示出为与定量配给器400流体连通。这里,如图所示,此定量配给器包括双头式针组件400。如图所示,双头式针组件的近端针与保持室2060流体连通。

[0135] 当接口1200被首先安装在药筒保持器的远端上时,第一穿刺针4000的近端穿刺端4002刺穿第一药筒1186的隔膜,从而与第一药筒1186的主药剂1188流体连通。第一穿刺针4000的远端4004也将与由内部本体2000所限定的第一贮存器2050流体连通。位于第一阀腔2366内的处于凸或无应变状态下的第一隔膜阀防止第一药剂流过第一贮存器且进入由歧管2300部分限定的流体槽配置2318中。

[0136] 类似地,第二穿刺针4050的近端穿刺端4052刺穿第二药筒1190的隔膜1192,从而与第二药筒1190的次药剂1192流体连通。第二穿刺针4050的远端4054也将与由内部本体2000所限定的第二贮存器2054流体连通。位于第二阀腔2372内的处于凸或无应变状态下的第二隔膜阀防止第二药剂流过第二贮存器且进入由歧管2300限定的流体槽配置2318中。

[0137] 为了吸取包含在药物输送装置1150内的药剂剂量,用户激活如本文前面所描述的装置的主体上的用户接口。

[0138] 在一配置中,第一药剂1188或第二药剂1192可用于吸取药物输送装置系统。在另一配置中,第一与第二药剂可用于吸取步骤。仅作为一示例,如果包含在第一药筒1186内的第一药剂1188用于吸取,则所述装置将激活药物输送装置1150的配量机构。如本文前面所详述,激活配量机构将激活活塞杆,以施加压力于设置在第一药筒1186内的活塞或挡块上。当压力在第一药筒1186中增大时,流体压力将在第一穿刺针4000中且因此在第一贮存器中增大。因此,此流体压力将颠倒第一隔膜阀2700。此颠倒将允许第一药剂1188流出内部本体2000的第一贮存器2050,在当前颠倒的第一隔膜阀2700周围且然后进入到第一流体槽2320的起点2321中(参见图18和19)。在这种持续的压力下,流体然后将会流入到第三流体槽

2328中且然后进入到内部本体2000的保持室2060中。一旦在保持室2060中,流体或药剂1188然后将会流出所连接的配给接口400。类似地,如果来自第二药筒1190的第二药剂1192用于吸取,则第二药剂1192将被促使在第二隔膜阀2750的周围流动,并通过歧管2300的第二流体槽2324,且然后以类似的方式进入到内部本体2000的保持室2060中。

[0139] 配给接口1200可用于与吸取步骤类似的方式配给第一与第二药剂的组合剂量。例如,一个可能的输送过程可包括以下步骤。首先,将配给接口1200连接至药物输送装置1150的远端。配给接口1200的第一与第二针4000、4050分别刺穿含有主化合物的第一贮存器1186和含有次化合物的第二贮存器1190。

[0140] 其次,将定量配给器400比如双头式针组件连接至配给接口1200的远端。在这种方式中,针组件400的近端与在保持室2060中的主化合物和次化合物流体连通。这示出于图19中。

[0141] 然后,例如通过在药物输送装置上的图形用户接口(GUI),用户可以调整/设定所期望的来自注射装置1150的主化合物1188的剂量。然后,在用户设定该剂量的主化合物之后,微处理器所控制的控制单元确定或计算次化合物1192的剂量,并且基于预先存储的治疗剂量方案,优选地确定或计算此第二剂量。当所述药物输送装置包括第三药剂时,基于相同或不同的治疗剂量方案,微处理器所控制的控制单元计算第三药剂的剂量。正是此计算的药剂组合然后将由用户注射。治疗剂量方案可以是用户可选择的。

[0142] 然后,如本文前面所详述,激活配量机构将激活活塞杆,以施加压力于设置在第一药筒1186与第二药筒1190内的活塞或挡块上(即当该装置计算第一与第二药剂的组合剂量时)。例如,当压力在第一药筒1186与第二药筒1190中增大时,流体压力将在第一与第二穿刺针4000、4050中增大。因此,该压力将在第一与第二贮存器2050、2054中增大,并且此流体压力将颠倒第一与第二隔膜阀。所述第一阀的这种颠倒将允许第一药剂1188流出第一贮存器2050,在当前颠倒的第一隔膜阀2700周围且然后进入到第一流体槽2320的起点2321中(参见图20)。类似地,第二阀的此颠倒将允许第二药剂1192流出第二贮存器2054,在当前颠倒的第二隔膜阀2750周围且然后进入到第二流体槽2324的起点2325中(参见图20)。

[0143] 在这种持续的压力下,流体然后就会流入到第三流体槽2328中且然后进入到内部本体2000的保持室2060中。一旦在保持室2060中,第一与第二药剂的组合然后将会流出所连接的配给接口400。

[0144] 所述第一与第二阀下游的配给接口1200的内部容积,也被称为空部,可以包含第一或主药剂(例如胰岛素)与第二或次药剂(例如,GLP-1和胰岛素)的未知混合物。仅作为一示例,当第一药剂包括胰岛素或胰岛素类似物且第二药剂包括GLP-1或GLP-1类似物时,这样的空部情况可能会降低药物输送装置的剂量精度。特别是,这种情况可能会降低所配给GLP-1的剂量精度。来自这两个药筒的流体或药剂在到达出口针之前须穿过配给接口的下游容积。当第一与第二药剂存在于下游容积中时,具有潜在的风险,也就是它们将以无法控制和不可预测的方式混合。这可能会导致关于从出口针配给的药剂或组合药剂的构成的不确定性。当两种药剂包含胰岛素达同样的浓度时,此无法控制的混合并不影响胰岛素的剂量精度,因为离开出口针的药剂的任何容积,而不论其药筒来源,将含有相同质量的胰岛素。然而,GLP-1目前仅存在所述药筒之一中,因此,GLP1的剂量精度可能会受到将会发生在后阀空部中的无法控制的混合的影响。

[0145] 在前面所描述的配给接口1200的图18中所示的歧管实施例2300中,这种潜在的不希望的空部影响可能是存在的,并且可以通过尽可能降低后阀空部而得到减轻,通过使用现有的制造技术,尽可能地切实可行。这尽可能地降低由具有由两种药剂所共享的流体空部后阀的情况所产生的问题,但是其并不能消除它。

[0146] 图21-23示出了歧管7600,其包括用于与配给接口比如配给接口1200一起使用的替代的流体槽配置7620。此替代的流体槽配置提供了对于上述潜在空部问题的一个潜在解决方案,并且可能改善关于所输送的第一药剂的药物输送装置的剂量精度。

[0147] 如下面更详细所述,在替代的流体槽配置7620中的一个关键特征是改变了在用于每种药剂的两个阀之间的流体通道的流体槽配置。例如,在图18所示的实施例中,来自每个阀的流体槽或通道2320、2324彼此连接在位于这些阀之间中间的交汇处2336。示意性地,此实施例可以由“Y”来表示。第一与第二药剂的一定水平的混合可能发生在具有此“Y”结构的后阀空部中。在随后的吸取步骤过程中,空气可以被压入到“Y”结构的“不吸”或“非吸”分支中,并且当该装置切换至吸取“Y”结构的另一分支时,反之亦然。在随后的注射步骤中,该系统可以触发在分支周围的空气,并且空气可能会保留在系统中。这对于剂量不准确性来说是潜在的原因。此外,如果将被注入的是所夹带的空气而不是药剂,则药物的量可能会在剂量给药中丢失,且因此可能会导致剂量不足。

[0148] 通过顺序地布置阀,例如在“Z”结构中,而不是在“Y”结构中,对于次阀来说,可以布置在用于包含主药剂(例如胰岛素)的药筒的阀的下游。

[0149] 通过顺序地布置第一与第二阀,来自主药剂(比如胰岛素)的阀的药剂流动可用来冲洗或漂洗可能存在于后阀空部中的任何第二药剂(GLP-1)。为此,次阀必须定位在主阀的下游,并且次药剂必须被配给,其后首先跟随的是主药剂。

[0150] 图21-23示出了歧管7600,其包括用于实现流动顺序为次药剂然后是主药剂的替代的槽配置7620。例如,图21示出了歧管7600的一配置,其具有大致为“Z”形状的替代的流体槽配置7620。

[0151] 如图所示,歧管7600包括流体槽配置7620和矩形突起或填充块7614。槽配置7620和突起或填充块7614可以沿着歧管顶表面7604设置。突起7614可以设置在歧管7600的远端7602附近。在一优选的配置中,此突起包括在结构和操作上与在图18中所示的矩形突起2314相类似的矩形突起。由于具有这样的矩形结构,一旦歧管7600沿着内部本体的平表面被组装(例如激光焊接),则突起7614将在内部本体2000的第三腔或保持室2060中。

[0152] 如图21所示,所述歧管还包括沿着其顶面7604设置的第一阀腔7666和第二阀腔7672。这些腔7666、7672以与在图18中所示的及本文所述的腔相类似的方式操作。因此,第一阀腔7666定位在位于沿着歧管7600的顶表面7604的第一凸出的突起7680的中心。在这种配置中,当第一隔膜阀2700的圆形突起2710(图15和16)位于第一阀腔7666内时,隔膜阀2700提供在由内部本体2000所限定的第一圆形凹部或贮存器2050与沿着歧管7600的顶表面设置的流体槽配置7620之间的流体密封。然而,如果流体压力被施加于第一隔膜阀2700上(例如,在剂量吸取或剂量注射步骤过程中),则第一阀2700将会从密封状态改变成打开状态。在打开状态下,流体压力颠倒第一阀2700的自然凸出的形状,以使得所述第一阀的凸出性质颠倒,从而将位于沿着第一凸出的突起7680的顶表面。在此打开状态下,第一隔膜阀2700将允许流体从内部本体2000的第一贮存器与歧管2300的流体槽配置7620的流动。

[0153] 类似地,第二阀腔7672也被成形为用于接收第二圆形隔膜阀2750的圆形突起2760(图15和16)。此外,该第二阀腔7672还被定位在第二凸出的突起7690的顶点附近。当施加流体压力时,第二隔膜阀以与第一隔膜阀相似的方式操作。

[0154] 确实是第一与第二隔膜阀2700、2750与流体槽配置7620一起操作允许内部本体2000的第一与第二贮存器2050、2054用于顺序吸取和剂量给药包含在多个药剂药物输送装置比如图1所示的装置内的第一和/或第二药剂1188、1192。

[0155] 该流体槽配置7620包括多个流体槽。例如,第一流体槽7630沿着所述歧管顶表面7604设置。此第一流体槽7630具有在第一阀腔7680附近的第一起点7632。此外,第一流体槽7620具有设置在所述第二阀腔7690附近的终点7634,但是此第一流体槽可以不与该第二腔流体连通。

[0156] 类似地,第二流体槽7640具有在第二阀腔7672附近的起点7642,但是不与该第二腔流体连通。所述第二流体槽与第四流体槽7650流体连通。在一优选的配置中,该第四流体槽7650可以沿着矩形突起7614的外表面设置,该矩形突起沿着歧管7600的底表面设置。因此,当歧管7600的顶表面沿着内部本体2000的大致平表面2040定位且然后激光焊接时,歧管7600和这些多个流体槽允许在内部本体2000的第一与第二贮存器2050、2054和内部本体2000的保持室2054之间顺序流体连通。

[0157] 为了开始两种药剂的顺序流动(例如,在吸取步骤或注射步骤过程中),位于次阀腔7690内的次阀将被置于打开或非稳定的状态,其中压力被施加在凸出的隔膜阀上。当该第二阀将受到应力且隔膜阀的密封凸出的性质将被颠倒时,使得阀将折回朝向歧管的凸出的突起。在此打开位置,阀因此将允许在内部本体的第二贮存器与第二流体槽7642的开始部分之间的流体连通。次药剂的该第一流体流动示出在图22中,其中仅流体流动是次药剂7652从第二槽7640的起点7642开始流动,然后朝向保持室且以及歧管的第四槽7650移动。

[0158] 所述第一隔膜阀以类似的方式操作,以允许流体从沿着槽的第一部分的主贮存器朝向终点流动。例如,一旦次阀被颠倒,则主药剂7662然后将从第一槽7630的起点7632开始流动,然后朝向第一槽的终点。主药剂7662从第一槽的终点流向第二槽的起点,通过所述第二阀。次药剂然后朝向歧管7600的保持室和第四槽7650流动。因此,存在于第一或主阀下游的任何残余的次药剂7652在主药剂的随后配给过程中被从配给接口1200配给。

[0159] 在本文中所使用的术语“药物”或“药剂”意指含有至少一种药学活性化合物的药物配制剂,

[0160] 其中,在一实施例中,所述药学活性化合物具有达1500Da的分子量并且/或者是肽、蛋白质、多糖、疫苗、DNA、RNA、酶、抗体或其碎片、激素或寡核苷酸,或上述药学活性化合物的混合物,

[0161] 其中,在另一实施例中,所述药学活性化合物可用于治疗和/或预防糖尿病或与糖尿病相关的并发症比如糖尿病视网膜病变、血栓栓塞病症比如深静脉或肺血栓栓塞、急性冠状动脉综合征(ACS)、心绞痛、心肌梗死、癌症、黄斑变性、炎症、枯草热、动脉粥样硬化和/或类风湿性关节炎,

[0162] 其中,在另一实施例中,所述药学活性化合物包括至少一种用于治疗 and/或预防糖尿病或与糖尿病相关的并发症比如糖尿病视网膜病变的肽,

[0163] 其中,在另一实施例中,所述药学活性化合物包括至少一种人胰岛素或人胰岛素

类似物或衍生物,胰高血糖素样肽(GLP-1)或其类似物或衍生物,或exedin-3或exedin-4,或exedin-3或exedin-4的类似物或衍生物。

[0164] 胰岛素类似物例如是Gly(A21)、Arg(B31)、Arg(B32)人胰岛素;Lys(B3),Glu(B29)人胰岛素;Lys(B28)、Pro(B29)人胰岛素;Asp(B28)人胰岛素;人胰岛素,其中B28位的脯氨酸由Asp、Lys、Leu、Val或Ala替代,并且其中B29位的Lys可以由Pro替代;Ala(B26)人胰岛素;Des(B28-B30)人胰岛素;Des(B27)人胰岛素和Des(B30)人胰岛素。

[0165] 胰岛素衍生物例如是B29-N-肉豆蔻酰-des(B30)人胰岛素;B29-N-棕榈酰-des(B30)人胰岛素;B29-N-肉豆蔻酰人胰岛素;B29-N-棕榈酰人胰岛素;B28-N-肉豆蔻酰-LysB28ProB29人胰岛素;B28-N-棕榈酰-LysB28ProB29人胰岛素;B30-N-肉豆蔻酰-ThrB29LysB30人胰岛素;B30-N-棕榈酰-ThrB29LysB30人胰岛素;B29-N-(N-棕榈酰-Y-谷氨酰)-des(B30)人胰岛素;B29-N-(N-石胆酰-Y-谷氨酰)-des(B30)人胰岛素;B29-N-(ω -羧基十七烷酰)-des(B30)人胰岛素和B29-N-(ω -羧基十七烷酰)人胰岛素。

[0166] Exendin-4例如意指Exendin-4(1-39),一种序列为H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂的肽。

[0167] Exendin-4衍生物例如选自下列化合物:

[0168] H-(Lys)₄-des Pro₃₆,des Pro₃₇Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0169] H-(Lys)₅-des Pro₃₆,des Pro₃₇Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0170] des Pro₃₆[Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0171] des Pro₃₆[IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0172] des Pro₃₆[Met(O)₁₄,Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0173] des Pro₃₆[Met(O)₁₄,IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0174] des Pro₃₆[Trp(O₂)₂₅,Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0175] des Pro₃₆[Trp(O₂)₂₅,IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0176] des Pro₃₆[Met(O)₁₄Trp(O₂)₂₅,Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0177] des Pro₃₆[Met(O)₁₄Trp(O₂)₂₅,IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39);或

[0178] des Pro₃₆[Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0179] des Pro₃₆[IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0180] des Pro₃₆[Met(O)₁₄,Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0181] des Pro₃₆[Met(O)₁₄,IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0182] des Pro₃₆[Trp(O₂)₂₅,Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0183] des Pro₃₆[Trp(O₂)₂₅,IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0184] des Pro₃₆[Met(O)₁₄Trp(O₂)₂₅,Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0185] des Pro₃₆[Met(O)₁₄Trp(O₂)₂₅,IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0186] 其中,所述基团-Lys₆-NH₂可以结合至Exendin-4衍生物的C-端;

[0187] 或具有如下序列的Exendin-4衍生物

[0188] H-(Lys)₆-des Pro₃₆[Asp₂₈]Exendin-4(1-39)-Lys₆-NH₂,

[0189] des Asp₂₈Pro₃₆,Pro₃₇,Pro₃₈Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0190] H-(Lys)₆-des Pro₃₆,Pro₃₈[Asp₂₈]Exendin-4(1-39)-NH₂,

- [0191] H-Asn-(Glu)5des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0192] des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0193] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0194] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0195] H-(Lys)6-des Pro36[Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0196] H-des Asp28Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0197] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0198] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0199] des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0200] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0201] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0202] H-(Lys)6-des Pro36[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0203] des Met(0)14Asp28Pro36,Pro37,Pro38Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0204] H-(Lys)6-desPro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0205] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0206] des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0207] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0208] H-Asn-(Glu)5des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0209] H-Lys6-des Pro36[Met(0)14,Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0210] H-des Asp28Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Trp(02)25]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0211] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0212] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0213] des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0214] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(S1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0215] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂;
- [0216] 或前述Exedin-4衍生物中任一种的药学上可接受的盐或溶剂合物。
- [0217] 激素例如是垂体激素类或丘脑激素类或调节性活性肽和它们的拮抗剂,如在Rote Liste 2008版第50章中所列,比如促性腺激素(Gonadotropine)(促卵泡激素(Follitropin)、促黄体素(Lutropin)、绒毛膜促性腺激素(Choriongonadotropin)、促配子

成熟激素(Menotropin)、生长激素(Somatropine)(促生长素(Somatropin))、去氨加压素(Desmopressin)、特利加压素(Terlipressin)、戈那瑞林(Gonadorelin)、曲普瑞林(Triptorelin)、亮丙瑞林(Leuprorelin)、布舍瑞林(Buserelin)、那法瑞林(Nafarelin)、戈舍瑞林(Goserelin)。

[0218] 多糖例如是葡糖胺聚糖、透明质酸、肝素、低分子量肝素或超低分子量肝素或它们的衍生物,或硫酸化物,例如上述多糖的多聚硫酸化形式,和/或其中药学上可接受的盐。多聚硫酸化低分子量肝素的药学上可接受的盐的示例是依诺肝素钠(enoxaparin sodium)。

[0219] 抗体是球状的血浆蛋白(~150kDa),也被称为共享基本结构的免疫球蛋白。因为它们具有添加至氨基酸残基的糖链,所以它们是糖蛋白。各个抗体的基本功能单元是免疫球蛋白(Ig)单体(只包含一个Ig单元);分泌的抗体也可以是具有两个Ig单元比如IgA的二聚物、具有四个Ig单元比如硬骨鱼IgM的四聚物或者具有五个Ig单元比如哺乳动物IgM的五聚物。

[0220] Ig单体是包括4个多肽链的“Y”形分子;两条相同的重链和两条相同的轻链由半胱氨酸残基之间的二硫键连接。每条重链为约440个氨基酸长;每条轻链为约220个氨基酸长。重链与轻链分别包含使它们折叠稳定的链内二硫键。每个链由所谓的Ig域的结构域构成。这些域包含约70-110个氨基酸,并且根据它们的大小和功能被分为不同的类别(例如,可变或V,和恒定或C)。它们具有特有的免疫球蛋白折叠,其中两个β片创建“三明治”形状,其通过保存的半胱氨酸与其他电荷的氨基酸之间的相互作用而保持在一起。

[0221] 有五种类型的哺乳动物Ig重链,由α、δ、ε、γ和μ表示。存在的重链的类型定义了同种型的抗体;这些链分别在IgA、IgD、IgE、IgG和IgM抗体中被发现。

[0222] 不同重链的大小与成分不同;α和γ包含约450个氨基酸,δ包含约500个氨基酸,而μ和ε具有约550个氨基酸。每个重链具有两个区,恒定区(CH)和可变区(VH)。在一个物种中,恒定区在同一同种型的所有抗体中基本上是相同的,但是在不同同种型的抗体中是不同的。重链γ、α和δ具有由三个串联的Ig域构成的恒定区和为了增加灵活性的铰链区;重链μ和ε具有由四个免疫球蛋白结构域构成的恒定区。重链的可变区在由不同B细胞产生的抗体中不同,但是对于由单一B细胞或B细胞克隆所产生的所有抗体来说是相同的。每个重链的可变区为约110个氨基酸长,并且是由单一Ig域构成的。

[0223] 在哺乳动物中,有两种类型的免疫球蛋白轻链,由λ和κ表示。轻链有两个连续的域:一个恒定域(CL)和一个可变域(VL)。轻链的长度约为211至217个氨基酸。每个抗体包含两条总是相同的轻链;只有一种类型的轻链κ或λ存在于哺乳动物的每个抗体中。

[0224] 虽然所有抗体的一般结构是非常相似的,但是给定抗体的独特属性由可变区(V)确定,如上所述。更具体地说,可变环,轻链(VL)上三个和重链(VH)上三个,负责抗原结合,即其抗原特异性。这些环被称为互补性决定区(CDR)。因为来自VH与VL域的CDR有助于抗原结合位点,所以不是任何单独的链而是重链与轻链的组合决定最终的抗原特异性。

[0225] “抗体片段”包含至少一个如上所定义的抗原结合片段,并且具有与片段所源自的完整抗体基本上相同的功能和特异性。具有木瓜蛋白酶的有限的蛋白水解消化将Ig原型分成三个片段。两个相同的氨基末端片段是抗原结合片段(Fab),每个包含一个完整的L链和约半个H链。第三片段是可结晶片段(Fc),其大小相似但是包含带有它们链间二硫键的两个重链的羧基末端的一半。Fc包含碳水化合物、补体结合和FcR结合位点。有限的胃蛋白酶消

化产生单一的包含Fab片与铰链区的F(ab')₂片段,包括H-H链间二硫键。F(ab')₂是二价的抗原结合。F(ab')₂的二硫键可被切割以获得Fab'。此外,重链与轻链的可变区可以熔合在一起,以形成单链可变区片段(scFv)。

[0226] 药学上可接受的盐例如是酸加成盐和碱式盐。酸加成盐例如是HCl或HBr的盐。碱式盐例如是具有选自碱或碱性物质的阳离子的盐,所述阳离子例如是Na⁺、或K⁺、或Ca²⁺,或铵离子N⁺(R1)(R2)(R3)(R4),其中,R1至R4彼此独立地意指:氢、任选地取代的C1-C6-烷基、任选地取代的C2-C6-烯基、任选地取代的C6-C10-芳基、或任选地取代的C6-C10-杂芳基。在1985年美国宾夕法尼亚州伊斯顿的Mark Publishing Company出版的由Alfonso R. Gennaro编辑的第17版《雷明顿制剂科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)》和《制剂技术百科全书(Encyclopedia of Pharmaceutical Technology)》中描述了药学上可接受的盐的其它示例。

[0227] 药学上可接受的溶剂合物例如是水合物。

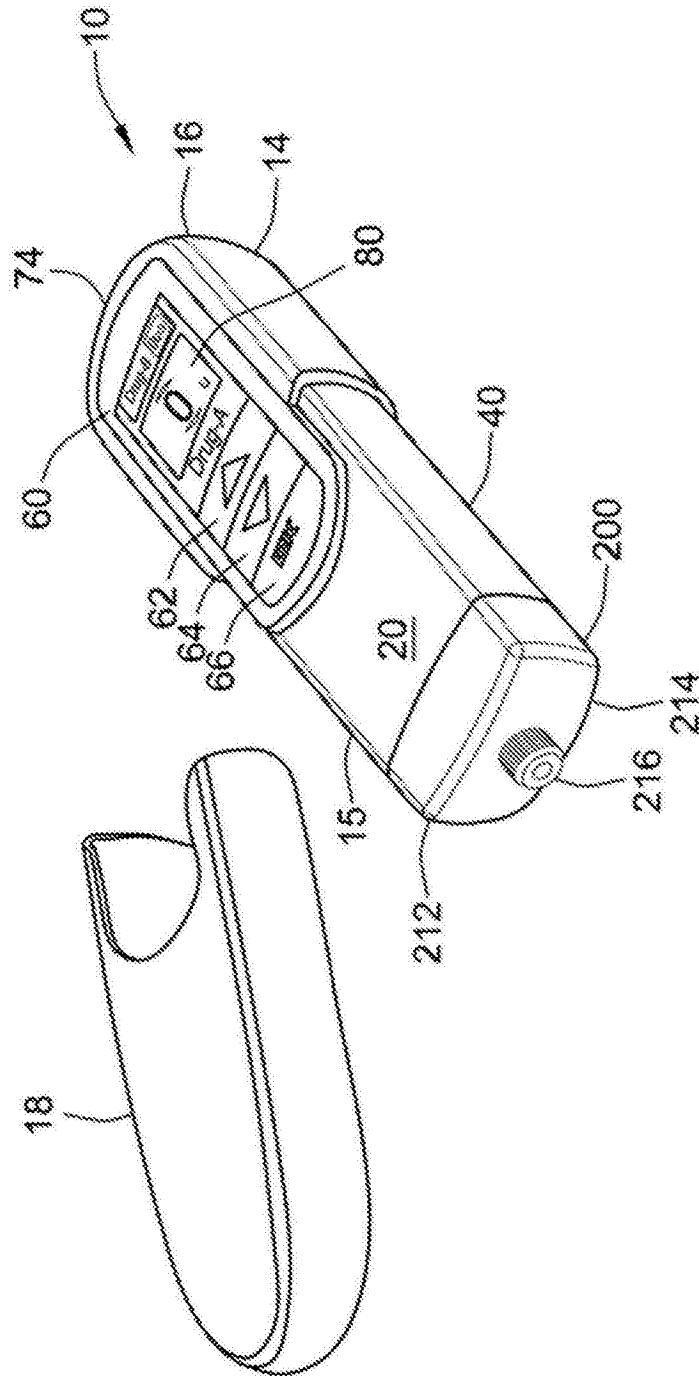


图1

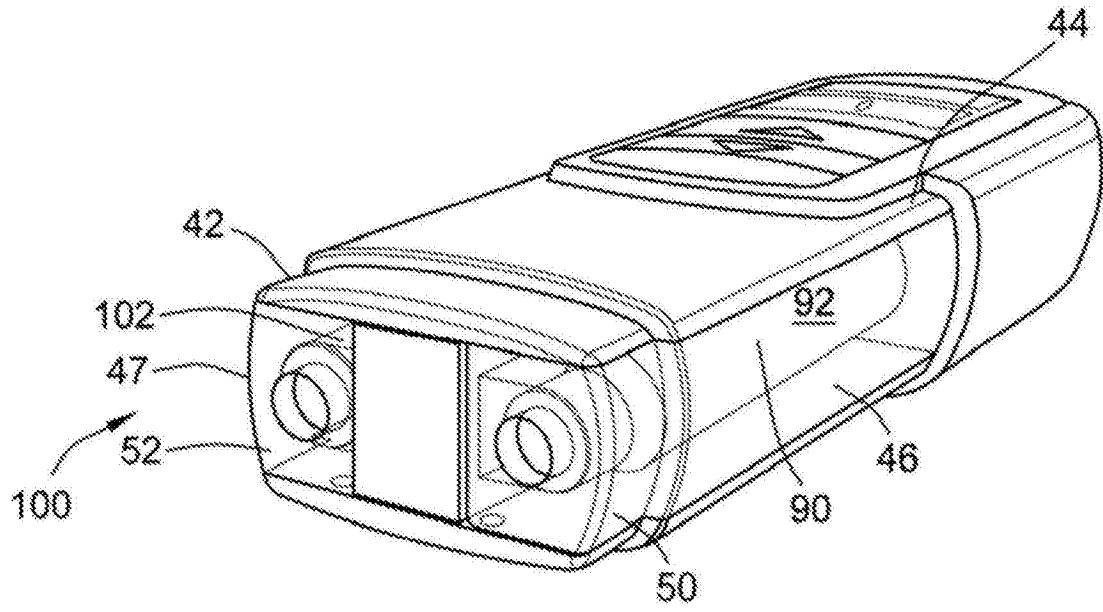


图2

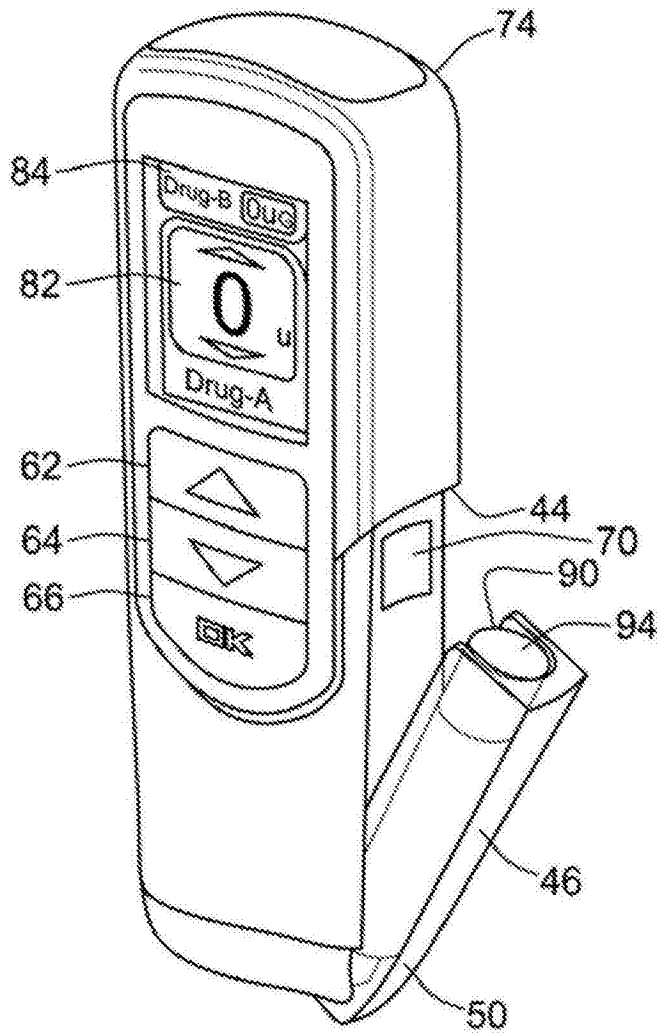


图3

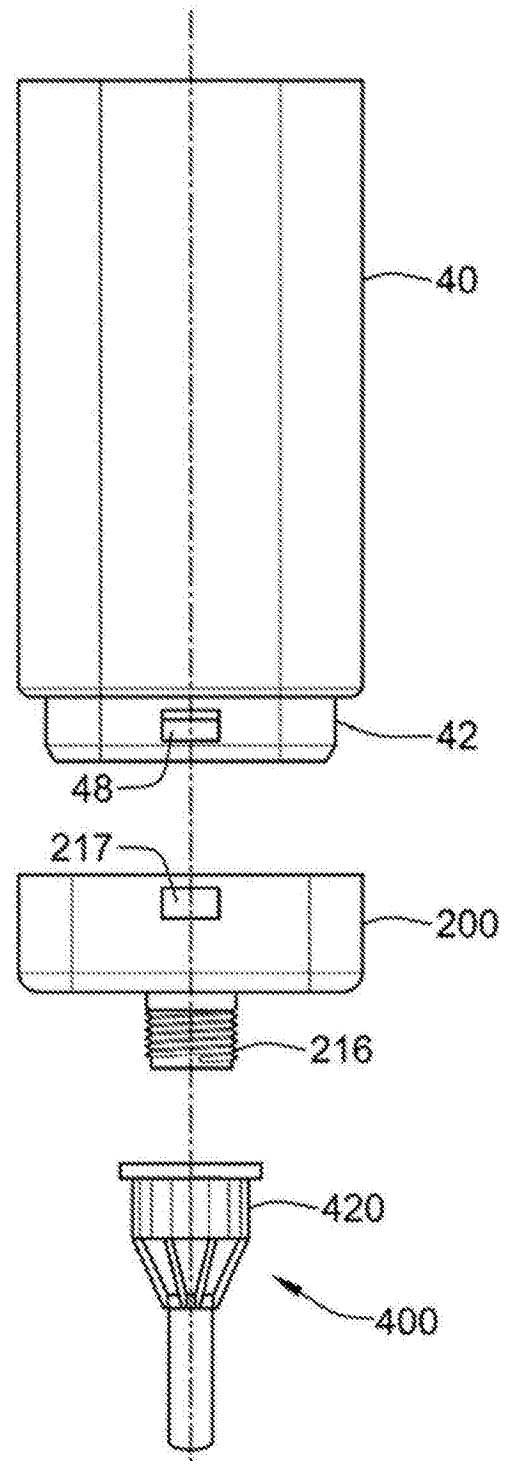


图4

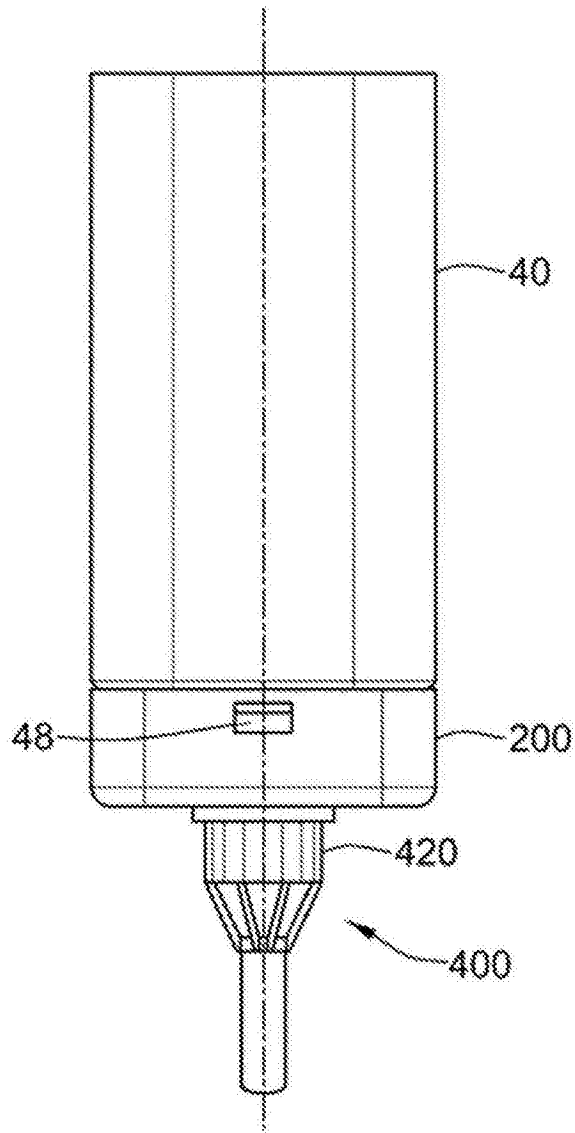


图5

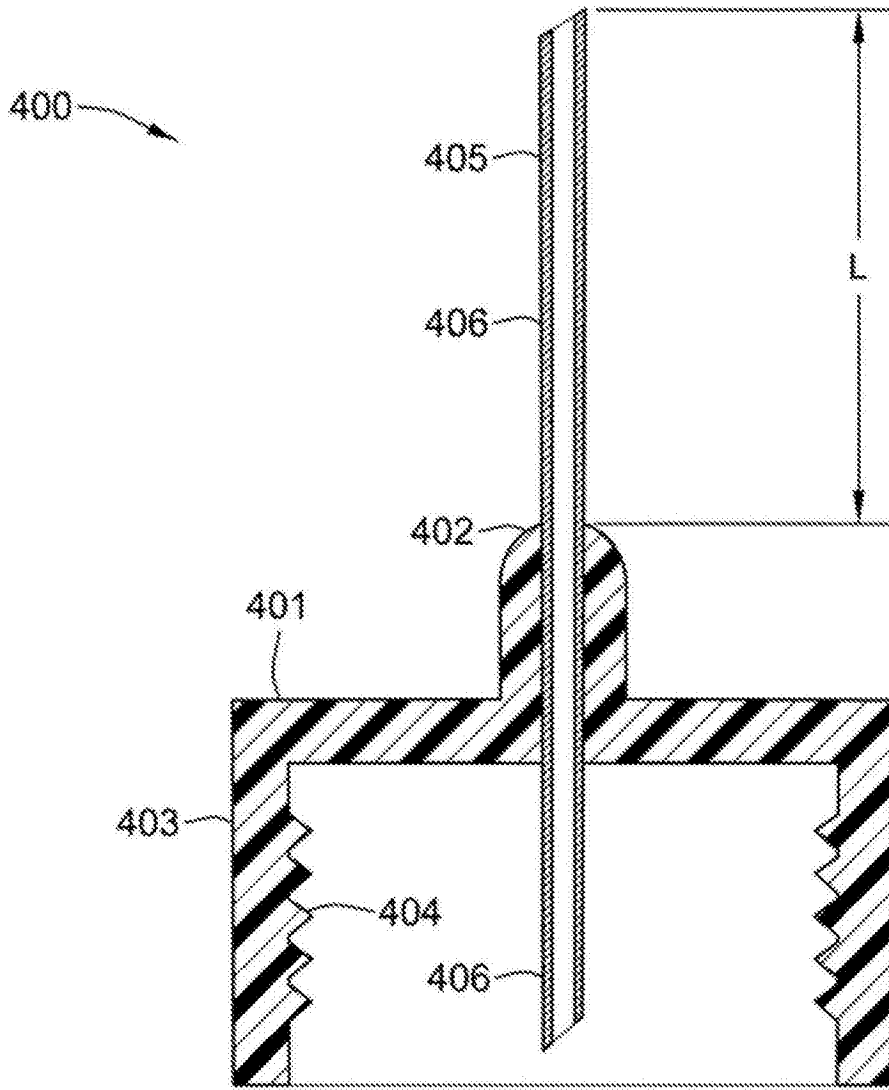


图6

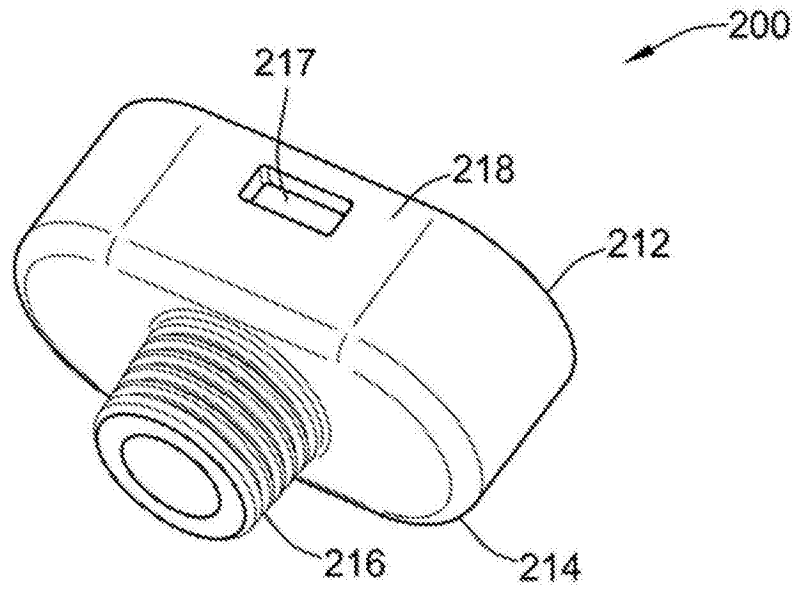


图7

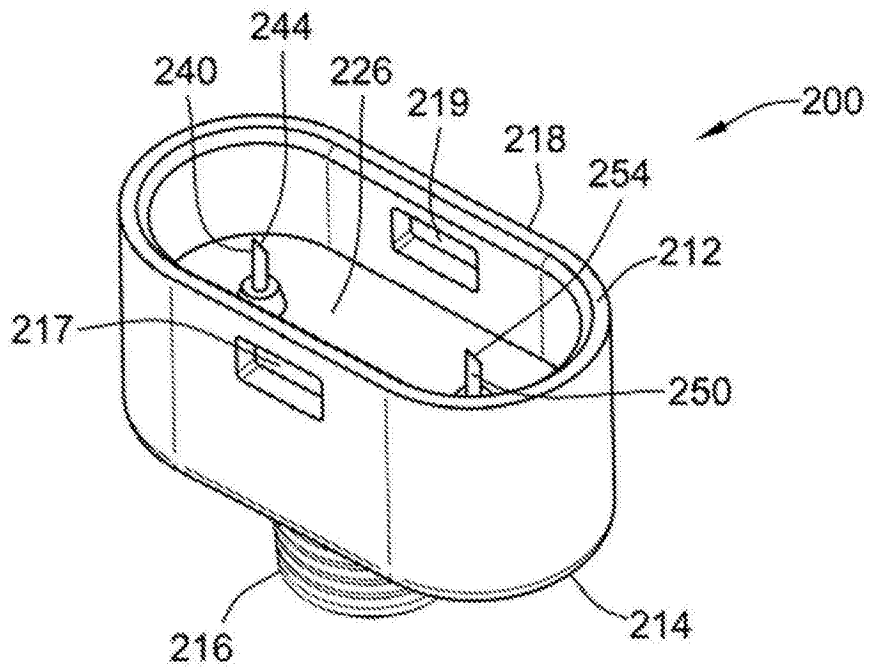


图8

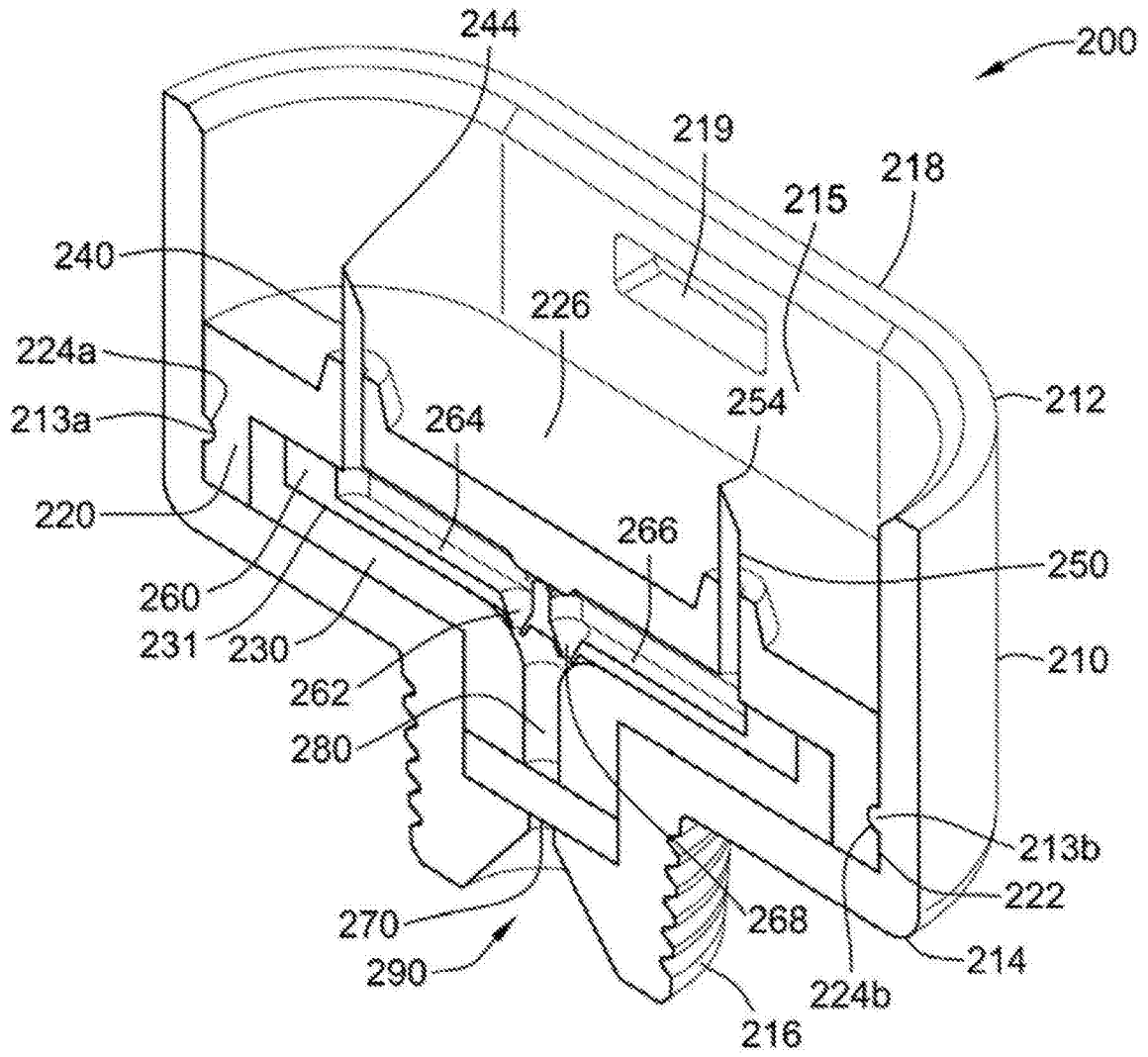


图9

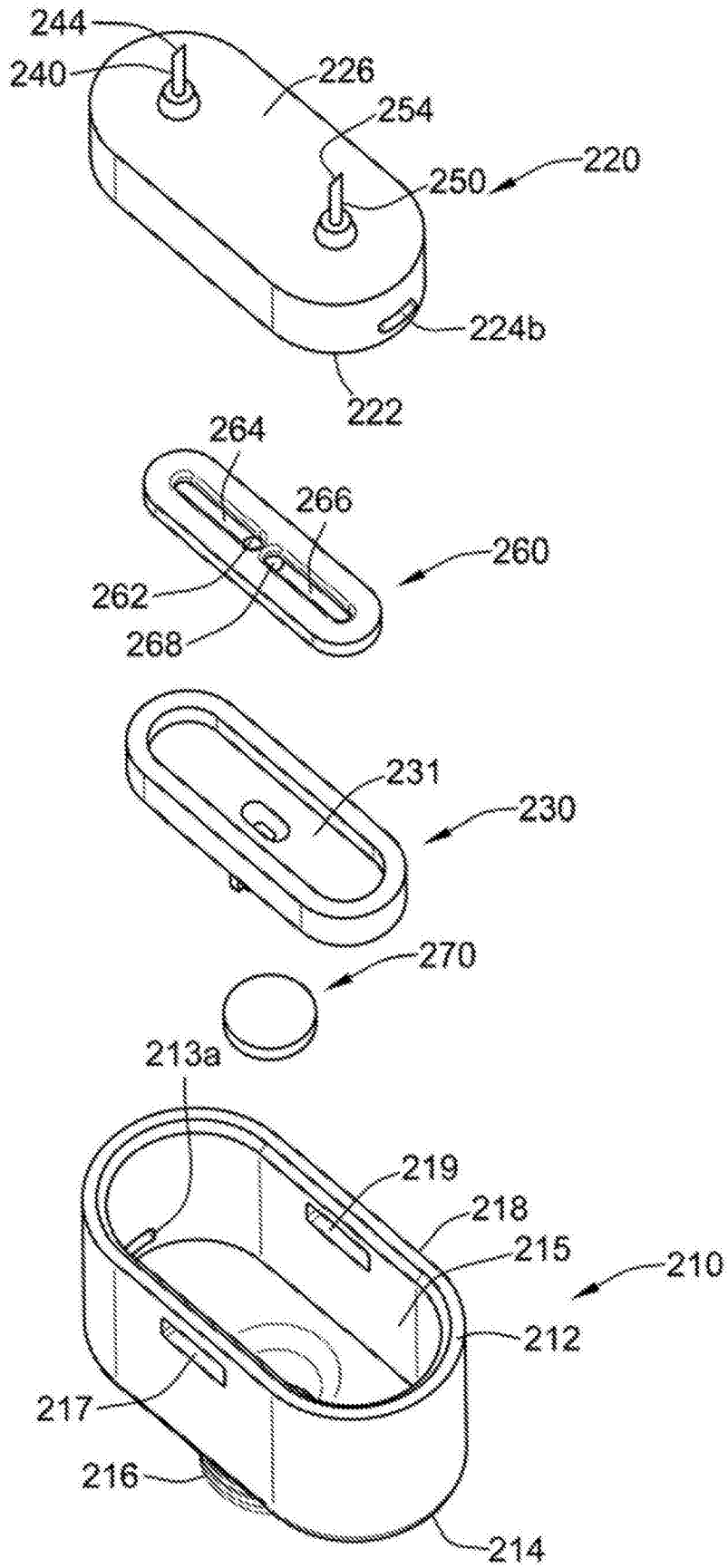


图10

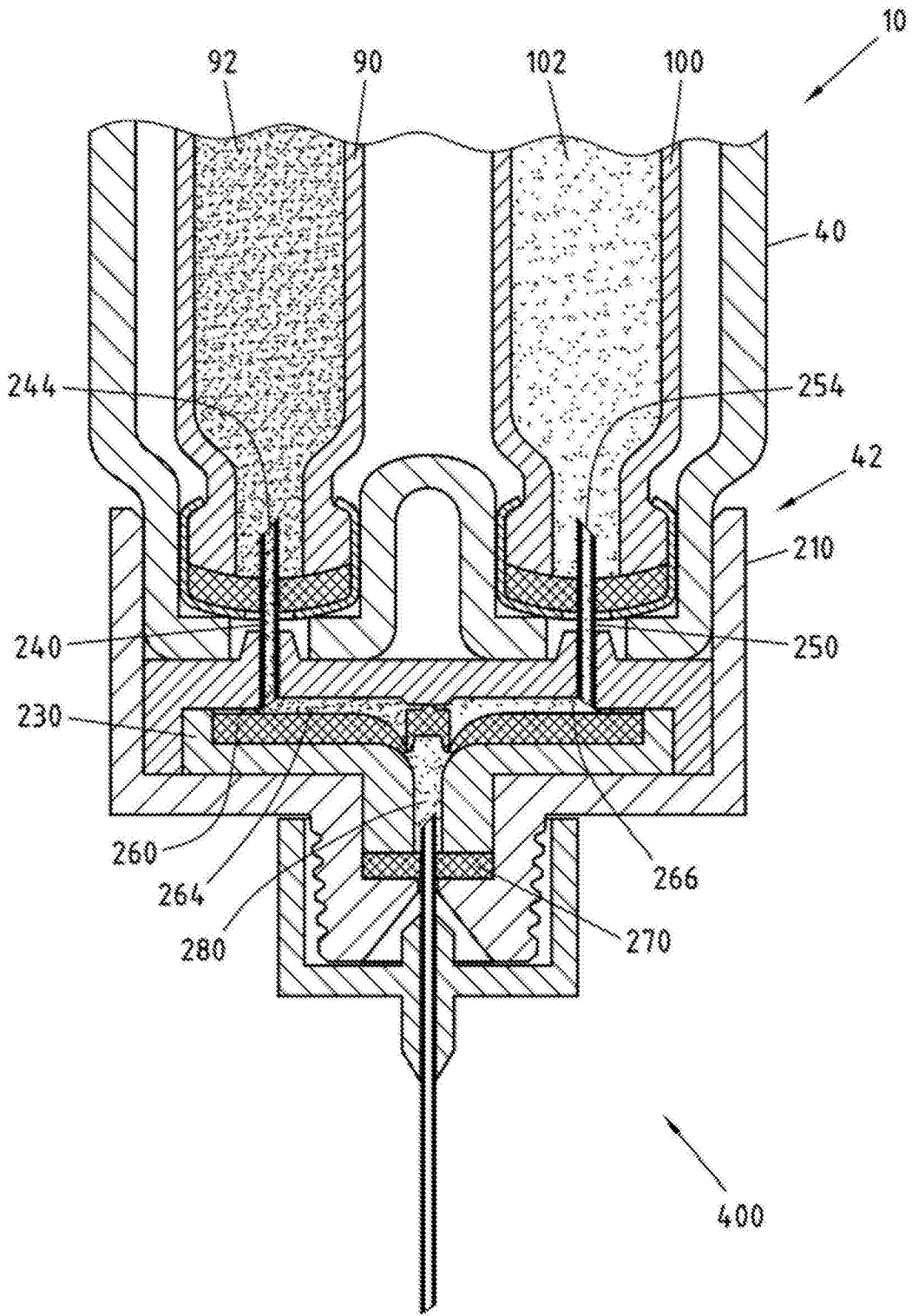


图11

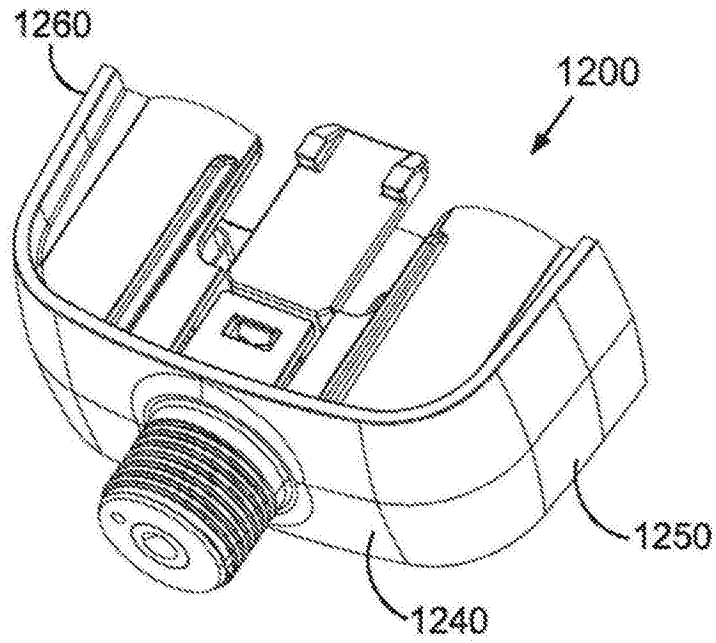


图12

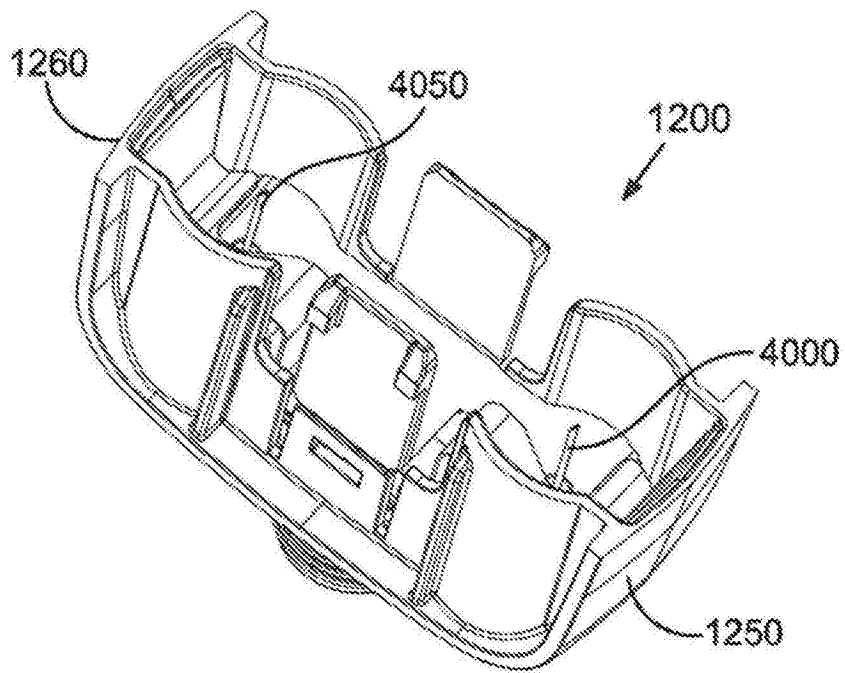


图13

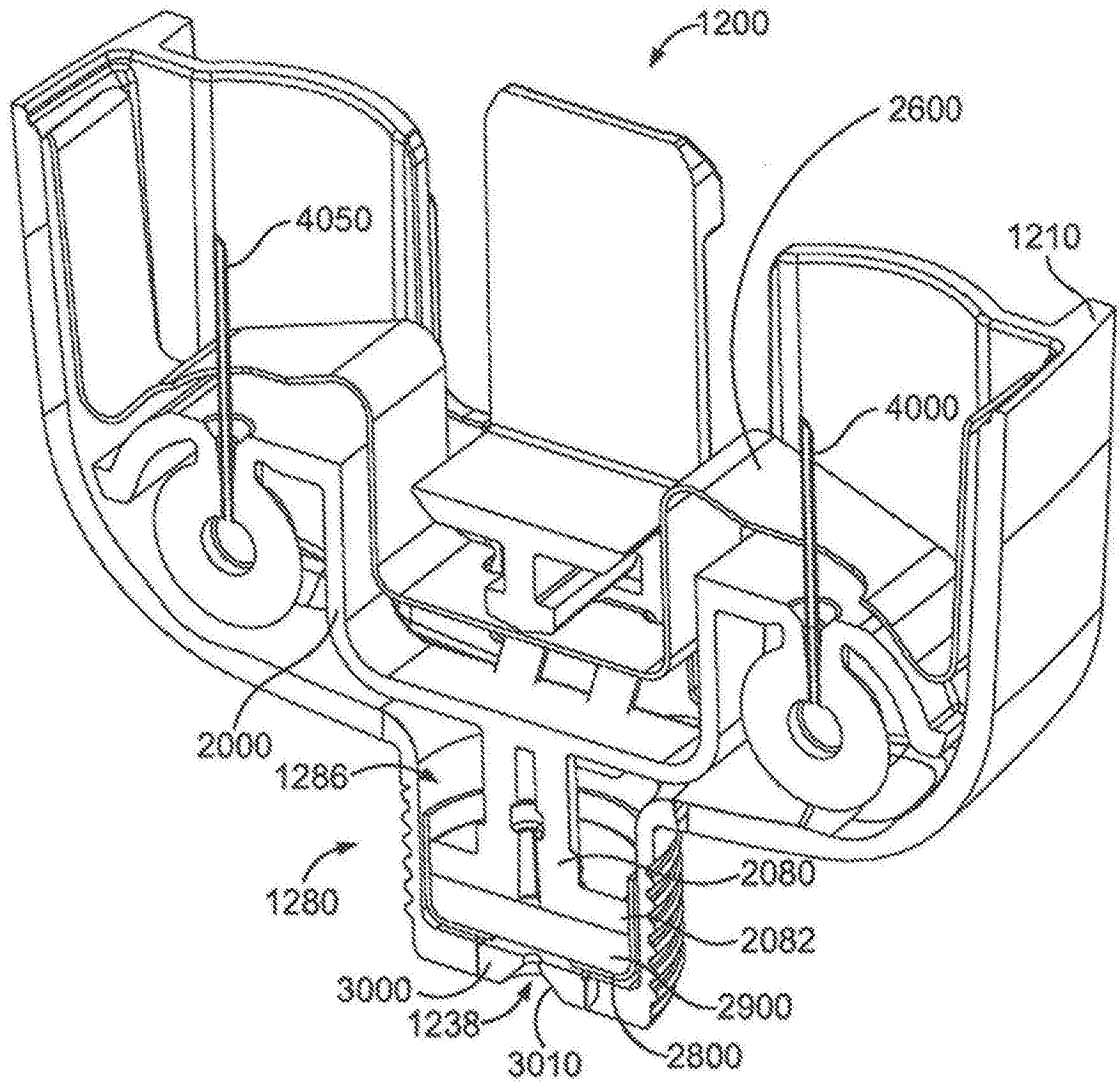


图14

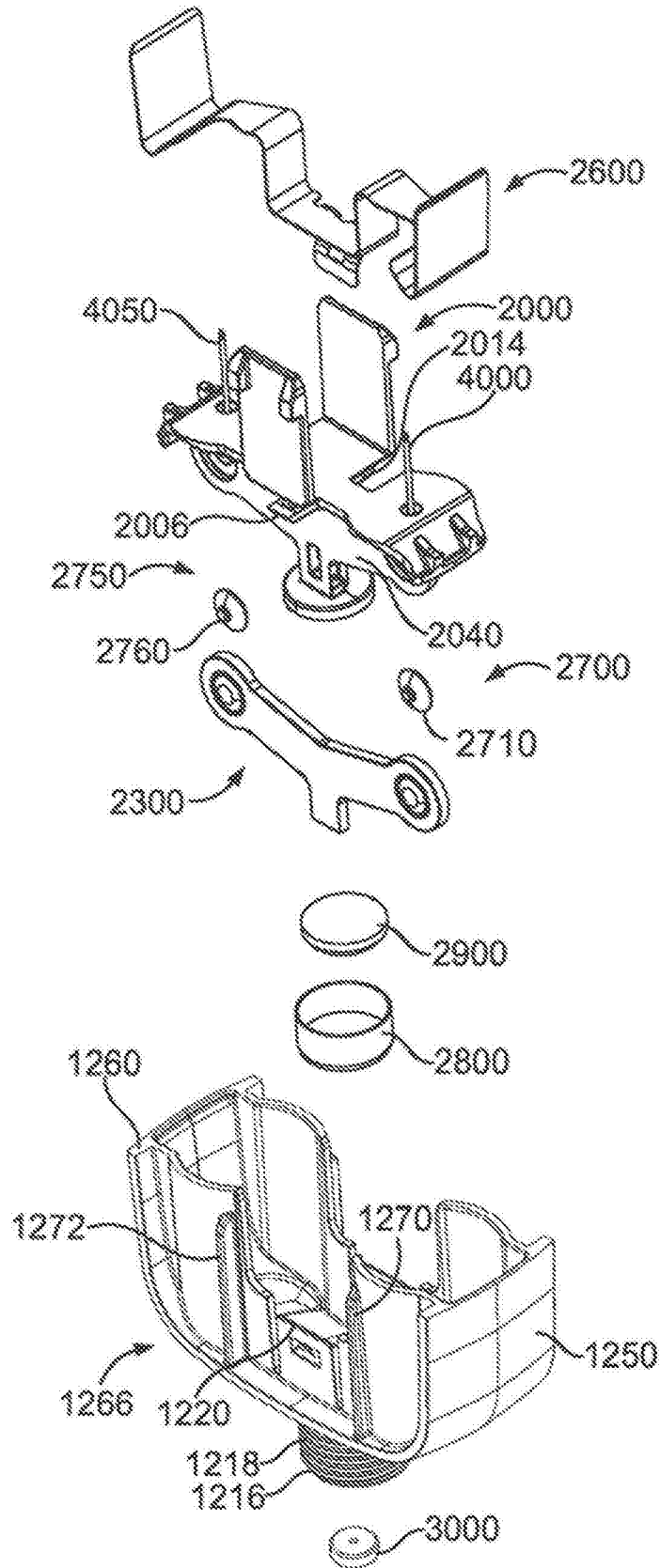


图15

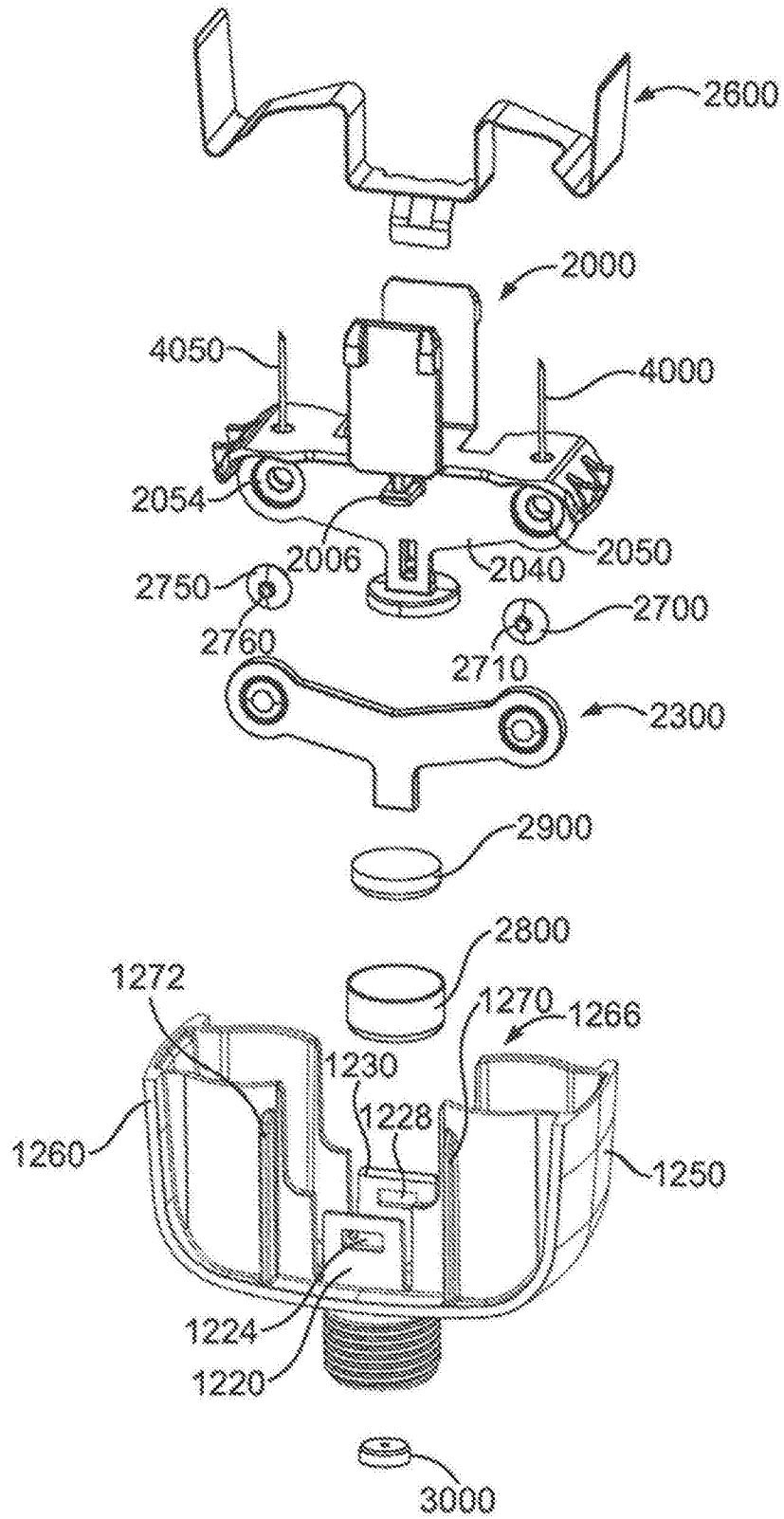


图16

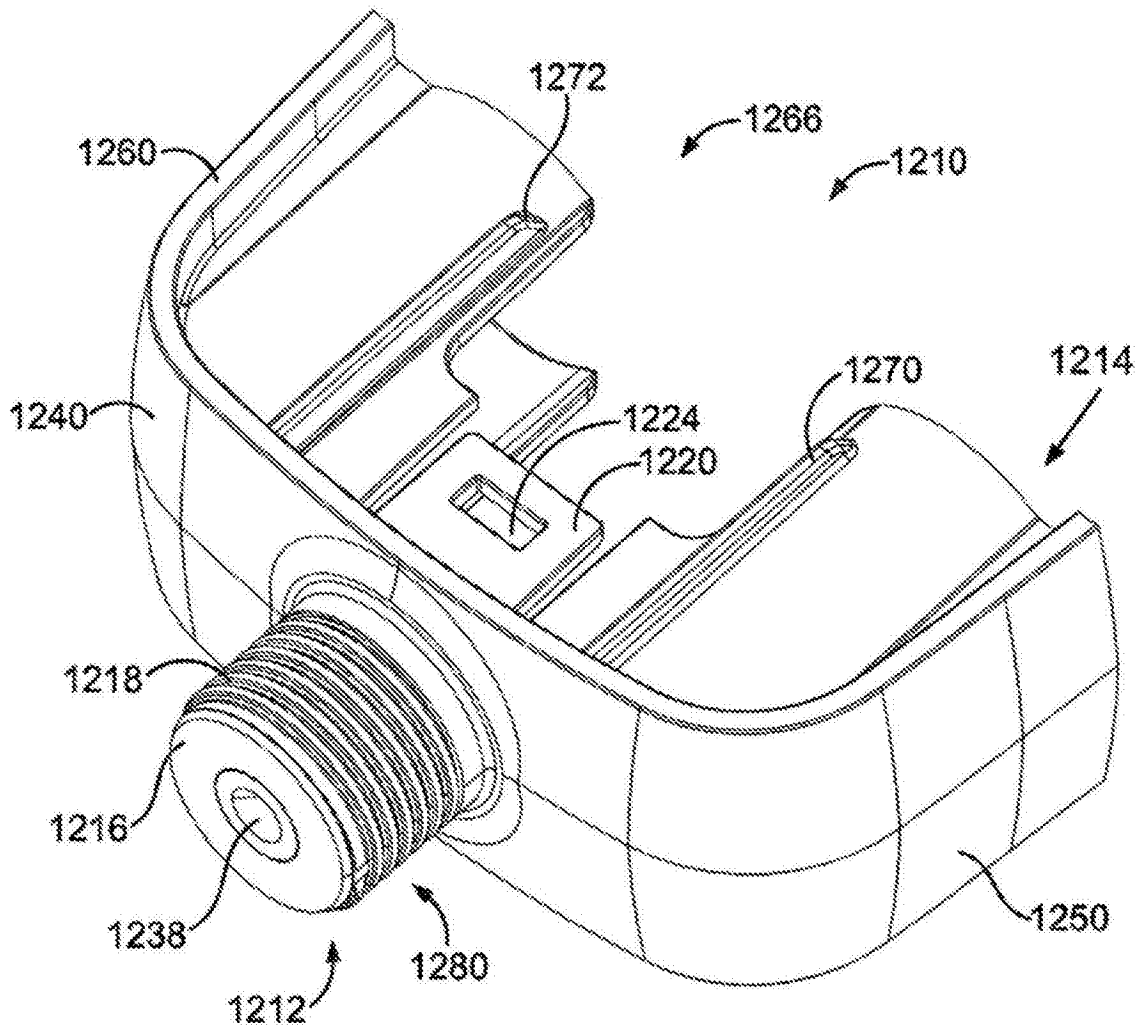


图17

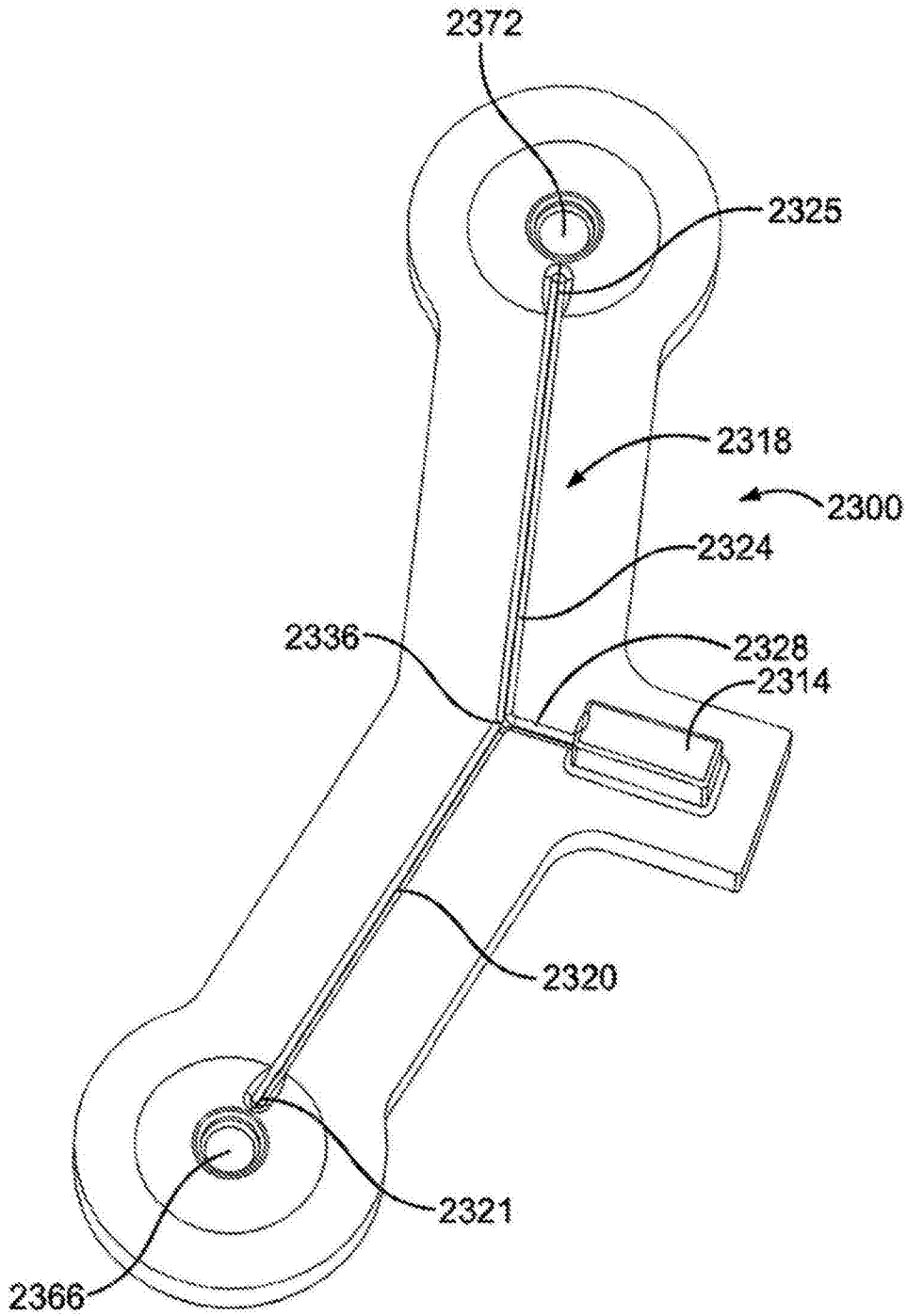


图18

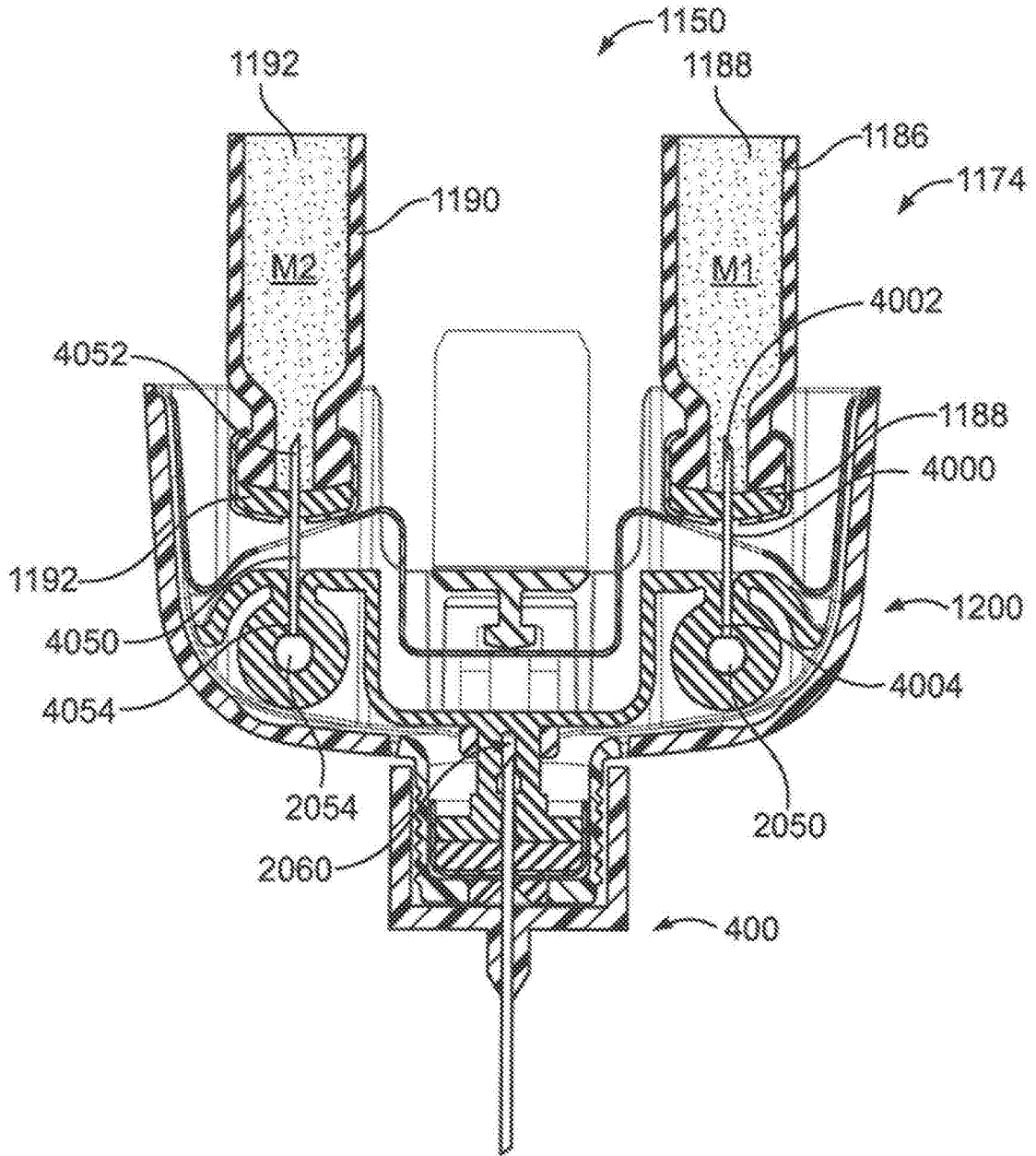


图19

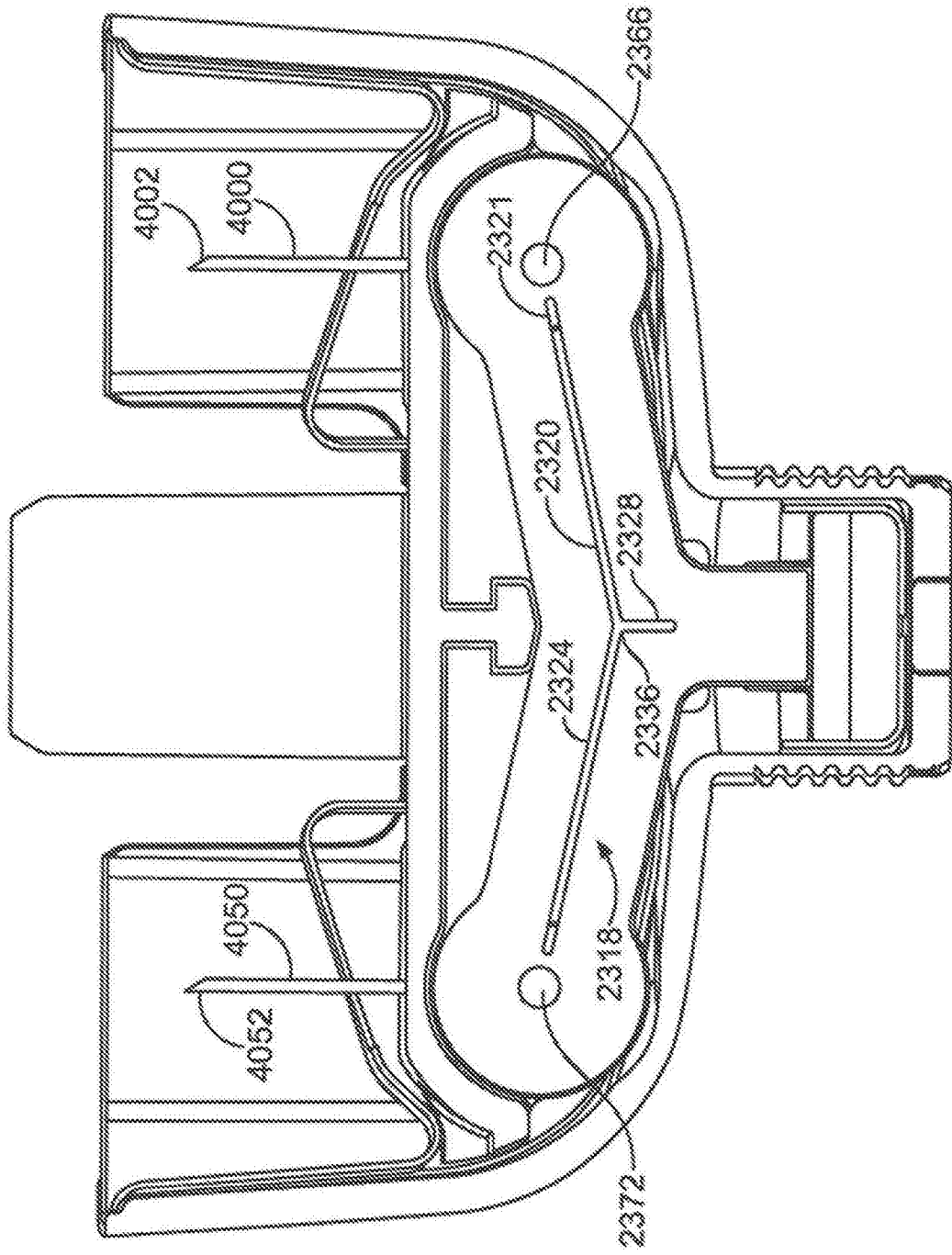


图20

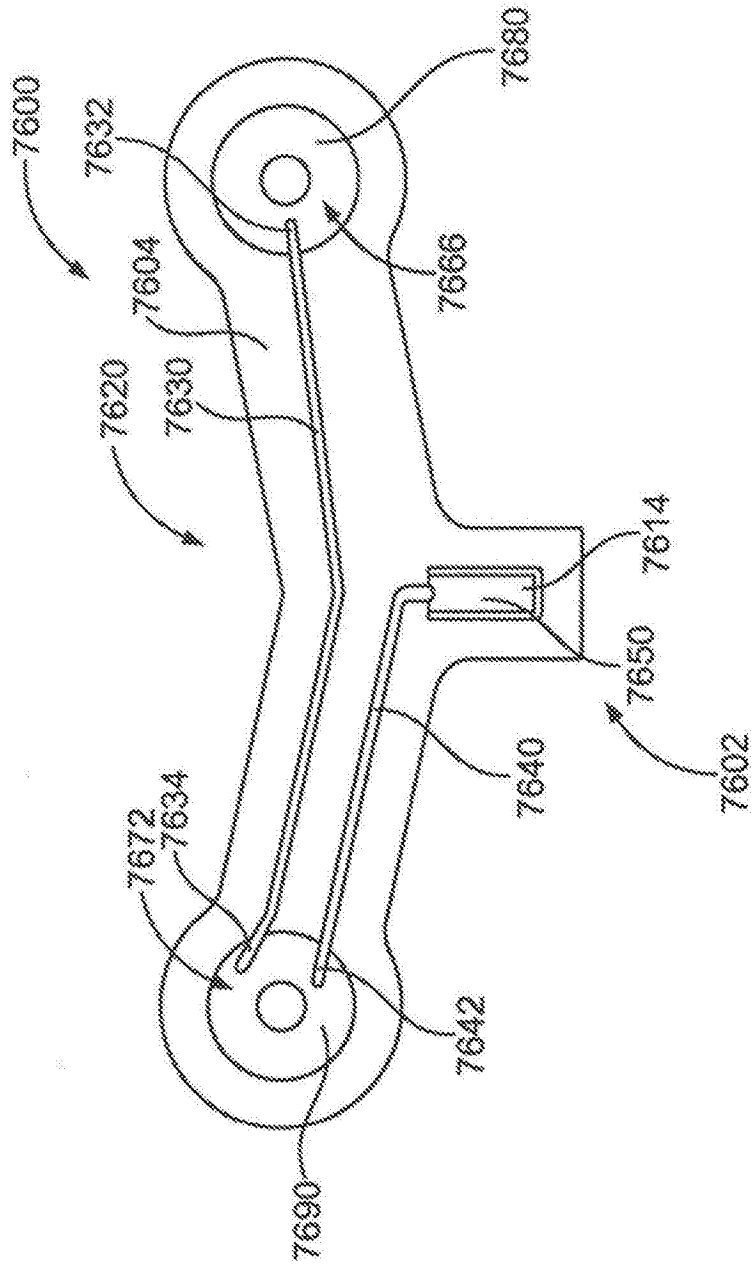


图21

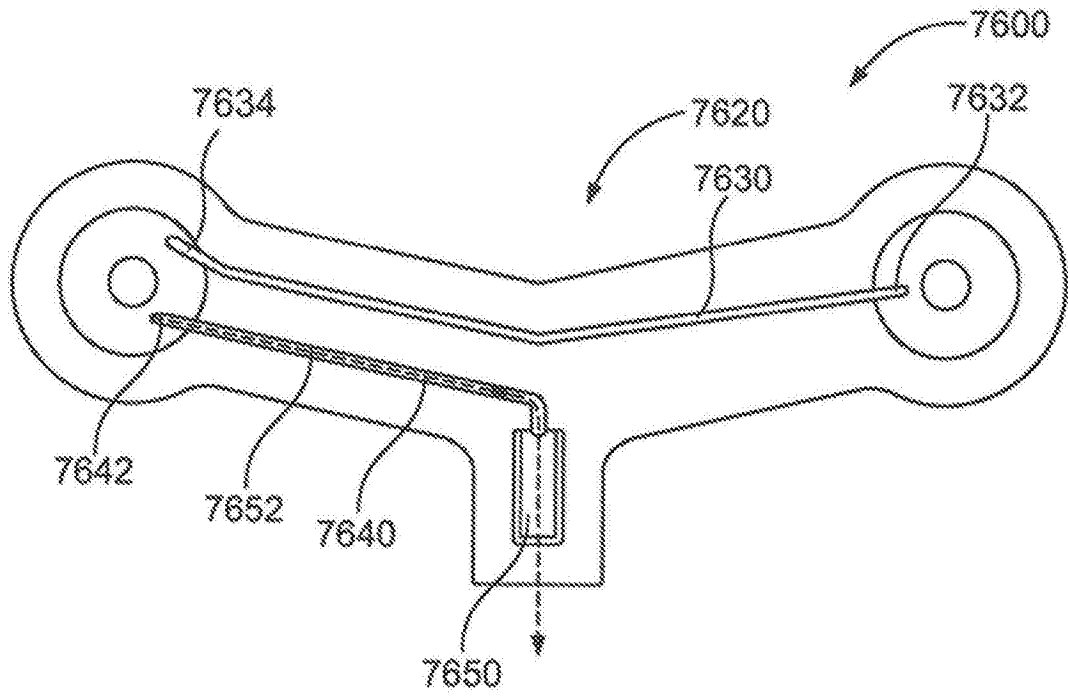


图22

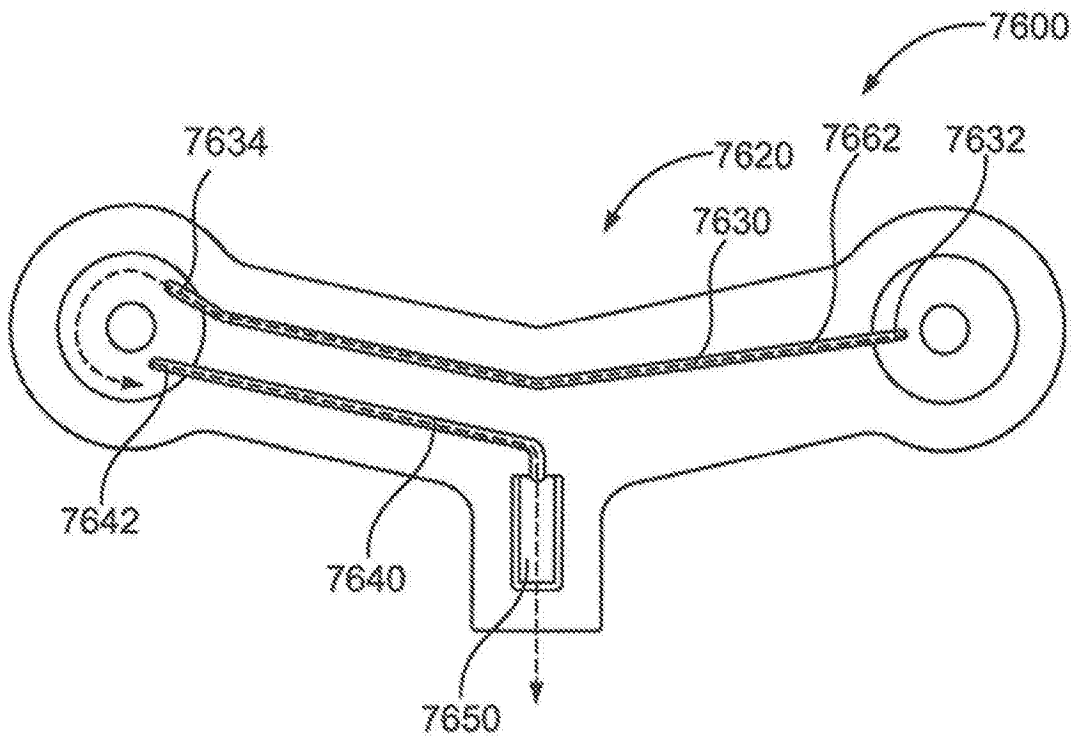


图23