



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101511305 B

(45) 授权公告日 2012. 05. 30

(21) 申请号 200680031191. 1

(22) 申请日 2006. 07. 20

(30) 优先权数据

60/702, 782 2005. 07. 26 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 02. 26

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IL2006/000845 2006. 07. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02007/013059 EN 2007. 02. 01

(73) 专利权人 梅纳赫姆·P·韦斯

地址 以色列海法

(72) 发明人 拉姆·韦斯 梅纳赫姆·P·韦斯

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 刘晓东 顾晋伟

(51) Int. Cl.

A61F 2/02 (2006. 01)

A61F 2/01 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2003/0216622 A1, 2003. 11. 20, 全文.

US 2004/0186503 A1, 2004. 09. 23, 全文.

US 5868141 A, 1999. 02. 09, 全文.

审查员 赵实

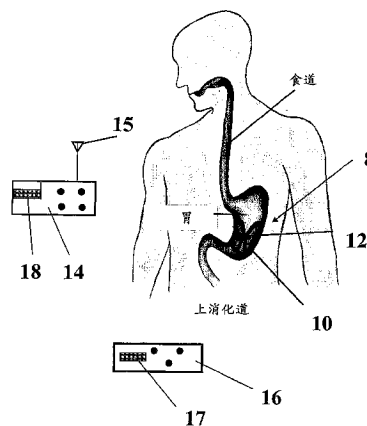
权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 11 页

(54) 发明名称

伸展的体内胶囊

(57) 摘要

一种用于插入患者器官的装置 (8) 包括胶囊体 (12) 和一个或多个臂 (10), 该一个或多个臂连接至所述胶囊体并配置为在器官内的期望部位处从胶囊体展开, 以接触器官的内表面并将该装置锚固在期望部位处。



1. 一种用于插入患者器官的装置 (8), 包括:
 - 胶囊体 (12);
 - 一个或多个臂 (10), 其连接到所述胶囊体上并配置为在所述器官内的部位处从所述胶囊体伸展, 从而接触所述器官的内表面以将所述装置 (8) 锚固在所述部位处并通过一个或多个所述臂的机械振动对所述部位施加刺激,
 - 连接至所述胶囊体的共振器 (44), 所述共振器配置为使所述一个或多个臂振动;
 - 控制器 (36), 所述控制器管理胶囊的运行并激活其元件; 和
 - 解离机构 (42), 所述解离机构配置为使所述一个或多个臂脱离所述胶囊体, 从而允许处理所述胶囊体和所述一个或多个臂。
2. 根据权利要求 1 的装置, 其中所述胶囊体配置为由患者吞服, 并且其中所述一个或多个臂配置为在胃内从所述胶囊体伸展。
3. 根据权利要求 1 的装置, 其中所述胶囊体和所述一个或多个臂配置为插入患者的血管、泌尿生殖道的一部分、中枢神经系统的一部分、腹内器官、胸内器官和四肢中的至少其一内。
4. 根据权利要求 1 的装置, 其中所述装置配置为利用内窥镜插入所述器官。
5. 根据权利要求 1 的装置, 所述装置配置为利用侵入式装置插入所述器官。
6. 根据权利要求 1 的装置, 其中所述臂包含金属、塑料和压电材料中的至少其一。
7. 根据权利要求 1~6 中任一项的装置, 包括配置为在插入所述器官期间约束所述一个或多个臂的释放机构, 并且其中所述控制器配置为启动所述释放机构以释放所述一个或多个臂, 以允许所述臂在所述器官中的所述部位处自伸展, 其中所述一个或多个臂是弹性的并配置为在不受约束时采取伸展位置, 并且其中在插入所述器官期间所述一个或多个臂缠绕在所述胶囊体周围。
8. 根据权利要求 1~6 中任一项的装置, 包括配置为在插入胃内期间约束所述一个或多个臂的释放机构, 并且其中所述控制器配置为启动所述释放机构以释放所述一个或多个臂, 其中所述释放机构包括形状记忆合金元件、电动机、压电元件、螺线管和制动器中的至少其一。
9. 根据权利要求 1~6 中任一项的装置, 其中所述控制器配置为根据解离条件来启动所述解离机构, 其中所述解离条件包括预定的时间表、所述装置的功率源的低功率条件、和发送至所述装置的外部指令中的至少其一。
10. 根据权利要求 1~6 中任一项的装置, 其中所述解离机构包括形状记忆合金元件、电动机、压电元件、螺线管、球锁机构和制动器中的至少其一。
11. 根据权利要求 1~6 中任一项的装置, 其中所述一个或多个臂的振动配置为在所述器官内的相应接触点处施加机械的刺激。
12. 根据权利要求 1~6 中任一项的装置, 其中所述一个或多个臂的振动配置为在所述器官内的相应接触点处施加可触知的刺激。
13. 根据权利要求 1~6 中任一项的装置, 其中所述一个或多个臂的振动配置为在所述器官内的相应接触点处施加有疼痛反应的刺激。
14. 根据权利要求 1~6 中任一项的装置, 其中所述装置配置为在所述器官内的所述期望部位处释放物质, 其中所述物质容纳于装配在所述胶囊体内的容器中并通过嵌在所述臂

内的一个或多个薄的柔性管将物质传送到臂的远端,以将物质释放到组织附近,或浸渍在所述胶囊体的外表面和所述一个或多个臂的至少其中。

15. 根据权利要求 1~6 中任一项的装置,其中所述装置包括功率源,所述功率源包括至少一个电池。

16. 根据权利要求 1~6 中任一项的装置,其中所述装置包括功率源,所述功率源包括可充电电池和配置为接受外部发射的射频 (RF) 能量的射频线圈。

17. 一种用于治疗患者的系统,包括:

患者外部的第一发射器 (14),其配置为利用无线信号发送指令,和第一接收器;和

用于插入患者胃内的装置 (8),包括:

胶囊体 (12);

装配在所述胶囊体中的第二接收器 (40),其配置为接收所述第一发射器发送的指令;

和

一个或多个臂 (10),其连接至所述胶囊体并配置为根据在胃内的部位处所述第二接收器接收的指令从所述胶囊体伸展,从而接触胃的内表面以将所述装置 (8) 锚固在所述部位处并通过所述一个或多个臂的机械振动对所述部位施加刺激;和

第二发射器 (50),其配置为将由控制器提供的数据从所述装置向所述第一接收器发送。

伸展的体内胶囊

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2005 年 7 月 26 日提交的美国临时专利申请 60/702,782 的优先权,该临时申请通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明一般性涉及医疗器械,具体涉及体内胶囊。

背景技术

[0004] 利用插入患者体内的装置来治疗医学病症的几种方法在本领域内是已知的。例如,美国专利 4,607,618 描述了一种用于治疗病态肥胖症的方法,该专利的公开内容通过引用并入本文。一种中空形状的器械被置于患者的胃内。该器械由半刚性骨架构件形成,并可收缩成能够经过食道和贲门口插进胃中的尺寸和形状。该收缩装置在胃中释放时,自发恢复其正常的未收缩形状。

[0005] 美国专利 4,648,383(通过引用并入本文)描述了一种用于治疗病态肥胖症的设备。该设备包括可收缩的胃内器械,其可以暂时变形以穿过食道和胃的贲门口,并在容纳于胃中后自发呈现正常的形状,以刺激胃底粘膜下层中的神经受体。提供用于将该器械可拆卸地连接到拉长的半刚性插入杆下端的装置,该插入杆穿过形成在该器械内的开口以实现可拆卸的连接。对插入杆的向下的压力迫使收缩的器械穿过食道和贲门口进入胃中,然后向插入杆施加略微向上的力以将杆与器械分离。

[0006] 其它用于治疗肥胖症的方法涉及将诸如可充气气囊的弹性可膨胀装置插入患者的胃内。这类方法记载于例如美国专利 5,993,473、6,454,785、4,246,893、4,485,805、4,315,509、4,416,267 和 6,733,512 中,它们的公开内容通过引用并入本文。

[0007] 其它用于治疗肥胖症的方法涉及使用施加至胃的电信号和电流。这类方法记载于例如美国专利申请公开 2004/0122453、2005/0245957 和 2005/0183762 中,它们的公开内容通过引用并入本文。

发明内容

[0008] 本发明的一些实施方案提供利用插入患者体内的体内装置来治疗各种医学病症的改进方法和系统。本文中描述的一些实施方案主要针对插入胃肠道尤其是胃内的用以降低热量摄取的装置,当然也可以使用类似的体内物体来治疗其它管状或中空器官和其它病症。

[0009] 在一些实施方案中,胶囊经口插入患者的胃中。该胶囊包括胶囊体和一个或多个连接至胶囊体的自伸展臂。在插入过程中,该臂缠绕在胶囊体周围或以其它方式紧密包裹胶囊体或压缩在胶囊体内,以便能够平滑且安全地穿过食道。当胶囊到达胃中的期望部位时,释放该自伸展臂并允许其伸展。伸展时,该臂与胃内表面上的多个点相接触。

[0010] 响应胶囊所产生的电信号,该臂可以由胶囊驱动以改变其位置和 / 或形状。例如,

该臂可以包含压电材料,胶囊将变化的电势施加给该臂。该臂由此可执行双重作用:一方面,该臂将胶囊锚固在期望的部位。额外地或作为选择,该臂将机械的、可触知的和/或有疼痛反映的刺激施加至其附近的组织-在该情况下是胃。该刺激诱导激素和神经刺激效应,该效应抑制患者的食欲并通过几种可能的机制来降低热量摄入。在一些实施方案中,通过振动锚固的胶囊来增强机械刺激。

[0011] 在一些实施方案中,本文所描述的体内胶囊一般可以用于恒定地或基于随时间变化来改变和控制患者的热量摄入。如下文所示,胶囊改变其接触的组织的粘膜代谢分布,即影响代谢作用。而且,局部刺激可以导致从目标器官到中枢神经系统的神经放电的特殊分布,由此诱导全身效应。

[0012] 由将指令发送给胶囊内接收器的外部操作控制台来控制胶囊。例如,可以利用外部指令来激活胶囊和指示胶囊展开。该胶囊包括计算机化的可定制控制器,该控制器可通过外部指令激活以执行预编程功能和任意额外功能。需要时,可以指示胶囊分解。解离机构将臂与胶囊体分开,并且不同的胶囊元件可以经过患者的消化系统自然处理掉。由此该装置的所有元件能够被动地前进,远离它的活动部位。在其它器官中,该装置的元件可以自然排出或通过外科装置排出,其取决于所涉及的器官或系统。

[0013] 下文描述自伸展胶囊的几种示例性构造。在对组织施加刺激之外或可替代地,在一些实施方案中该胶囊执行其它功能。例如,胶囊可局部施用药物和其它物质。

[0014] 因此,根据本发明的一个实施方案,提供一种用于插入患者器官内的装置,其包括:

[0015] 胶囊体;和

[0016] 一个或多个臂,其连接至胶囊体并配置为在器官内的期望部位处从胶囊体伸展以接触器官的内表面并将所述装置锚固在期望部位处。

[0017] 在一些实施方案中,所述器官包括胃肠道的一部分、泌尿生殖道、血管、中枢神经系统的一部分、腹内器官、胸内器官或患者的四肢。

[0018] 在一个实施方案中,所述装置配置为被患者吞服。作为选择,所述装置可配置为利用内窥镜插入器官。进一步作为选择,所述装置可配置为利用侵入式装置插入器官中。

[0019] 在另一个实施方案中,所述装置在所述一个或多个臂自伸展之前具有不超过 15 毫米的直径。所述臂通常包括金属、塑料和压电材料中的至少一种。

[0020] 在又一个实施方案中,所述装置包括配置为接收从外部发射器发射到所述装置的外部指令的天线和接收器、和配置为根据外部指令来控制所述装置操作的控制器。在再一个实施方案中,所述控制器配置为根据外部指令和预编程序中的至少其一使所述一个或多个臂从所述胶囊体伸展。额外地或作为选择,所述控制器配置为根据外部指令和预编程序中的至少其一使所述一个或多个臂与所述胶囊体脱离。

[0021] 在一个实施方案中,所述装置包括配置为在插入器官期间约束所述一个或多个臂的释放机构、和配置为启动所述释放机构以释放所述一个或多个臂,从而允许所述臂在器官中的期望部位处自伸展的控制器。

[0022] 在另一个实施方案中,所述一个或多个臂是弹性的并配置为在不受约束时采取伸展部位,并且在插入器官期间所述一个或多个臂缠绕在所述胶囊体周围。所述一个或多个臂可包括将所述臂连接至所述胶囊体的相应转轴,并且所述一个或多个臂可配置为在伸展

时绕相应的转轴旋转。

[0023] 在一些实施方案中,所述一个或多个臂包括压电材料,并且所述控制器配置为对所述压电材料施加电压以使所述一个或多个臂伸展。

[0024] 在一个实施方案中,所述装置包括控制器,其配置为确定释放条件并根据该释放条件来启动释放机构以使所述释放机构释放所述一个或多个臂。在另一个实施方案中,所述释放条件包括预定时间表和发送至所述装置的外部指令中的至少其一。

[0025] 在另一个实施方案中,所述释放机构包括形状记忆合金(SMA)元件,并且所述控制器配置为利用SMA元件来启动所述释放机构。额外地或作为选择,所述释放机构包括电动机,并且所述控制器配置为利用所述电动机来启动所述释放机构。进一步额外地或作为选择,所述释放机构包括压电元件,并且所述控制器配置为利用该压电元件来启动所述释放机构。在又一个实施方案中,所述释放机构包括螺线管,并且所述控制器配置为利用该螺线管启动所述释放机构。在再一个实施方案中,所述释放机构包括制动器,并且所述控制器配置为移除该制动器以启动所述释放机构。

[0026] 所述装置通常包括解离机构,其配置为使所述一个或多个臂脱离所述胶囊体以允许处理所述胶囊体和所述一个或多个臂。

[0027] 在一个实施方案中,所述一个或多个臂包括将所述一个或多个臂连接至所述胶囊体的相应转轴,并且所述解离机构配置为移除所述转轴。

[0028] 在另一个实施方案中,所述装置包括控制器,其配置为根据解离条件来启动所述解离机构。所述解离条件可包括预定时间表、装置的功率源的低功率条件或发送至所述装置的外部指令。

[0029] 在又一个实施方案中,所述解离机构包括形状记忆合金(SMA)元件,并且所述控制器配置为利用SMA元件启动所述解离机构。在再一个实施方案中,所述解离机构包括电动机,并且所述控制器配置为利用该电动机启动所述解离机构。在另一个实施方案中,所述解离机构包括压电元件,并且所述控制器配置为利用该压电元件启动所述解离机构。在又一个实施方案中,所述解离机构包括螺线管,并且所述控制器配置为利用该螺线管启动所述解离机构。额外地或作为选择,所述解离机构包括球锁机构。进一步额外地或作为选择,所述解离机构包括制动器,并且所述控制器配置为移除该制动器以启动所述解离机构。

[0030] 在一些实施方案中,在展开时,所述一个或多个臂配置为在器官内相应的接触点处施加机械刺激、可触知的刺激和有疼痛反映的刺激中的至少一种。所述一个或多个臂可配置为将机械振动传递到相应的接触点上。

[0031] 在一个实施方案中,所述装置包括连接至所述胶囊体上的共振器,其配置为振动所述一个或多个臂。所述共振器可配置为利用频率在包含所述一个或多个臂的相应共振频率的窄带宽内的任意振动来使所述一个或多个臂振动。

[0032] 在另一个实施方案中,所述一个或多个臂包括压电材料,并且所述装置包括控制器,其配置为利用相应的电信号来驱动所述一个或多个臂以使所述一个或多个臂振动。在又一个实施方案中,所述电信号的频率约等于所述一个或多个臂的相应的共振频率。

[0033] 在再一个实施方案中,所述一个或多个臂包括相应的反馈元件,其配置为感测所述臂的振动,并且所述控制器配置为调节所述臂的振动的相应频率以基于所述反馈元件感测到的振动来匹配所述臂的共振频率。

[0034] 在一些实施方案中,所述装置配置为在器官内的期望部位处释放物质。所述装置可包括装配在所述胶囊体内的容纳物质的容器。额外地或作为选择,所述物质可浸渍在所述胶囊体的外表面和所述一个或多个臂的至少其中一。

[0035] 在一个实施方案中,所述装置包括发射器,其配置为将所述装置的状态发送至外部接收器。

[0036] 在另一个实施方案中,所述臂包括压电材料,并且所述装置包括控制器,所述控制器配置为通过对该压电材料施加电压来使所述臂伸展和收缩,以使所述装置能够在器官内移动。所述控制器可配置为单独控制所述一个或多个臂中每个臂的运动以在器官内引导所述装置。在又一个实施方案中,所述装置包括配置为产生器官图像的照相机,并且所述控制器配置为自动识别图像中的图形并根据所识别的图形来引导所述装置。

[0037] 在一些实施方案中,所述胶囊体和所述一个或多个臂中的至少其一包括在利用医学成像系统成像时提供高对比度的材料。在一个实施方案中,所述一个或多个臂具有弯曲的防损伤远端。额外地或作为选择,所述一个或多个臂具有弯曲外形以增加所述臂的结构刚性。

[0038] 在另一个实施方案中,所述装置包括功率源,该功率源包括电池、可充电电池和配置为接受外部发射的射频(RF)能量的RF线圈中的至少一种。

[0039] 根据本发明的一个实施方案,还提供一种用于治疗患者的方法,其包括:

[0040] 将包括胶囊体和以压缩构型连接至所述胶囊体的一个或多个臂的装置插入患者的器官内;

[0041] 在器官内的期望部位处启动所述臂以使其从所述胶囊体伸展开,从而接触器官的内表面并将所述装置锚固在期望部位处;和

[0042] 利用所述锚固的装置执行医疗程序。

[0043] 在一个实施方案中,执行医疗程序包括利用所述锚固的装置产生远离期望部位的全身性生理和治疗效应中的至少一种。在另一个实施方案中,执行医疗程序包括改变患者的热量摄入。在又一个实施方案中,执行医疗程序包括改变患者的粘膜代谢分布。

[0044] 在再一个实施方案中,执行医疗程序包括诱导感兴趣器官分泌激素、肽、细胞因子和分子中的至少一种,以产生内分泌、自分泌和旁分泌效应中的至少一种。在一个实施方案中,执行医疗程序包括经过传入纤维和传出纤维诱导全身性的和局部的神经介导生理全身效应中的至少一种。执行医疗程序可以包括在插入所述装置的器官之外的器官内分泌激素、肽、细胞因子和分子中的至少一种。

[0045] 在一个实施方案中,执行医疗程序包括在器官内的期望部位处刺激机械激活的组织受体。额外地或作为选择,执行医疗程序包括在器官内的期望部位处改变身体组织性质。所述身体组织性质可包括在期望部位处的透过性、温度和稠度中的至少一种。

[0046] 在一个实施方案中,执行医疗程序包括在器官内的期望部位处改变腔内压力,以诱导抗膨胀反应。额外地或作为选择,执行医疗程序包括根据治疗方案影响促进食(开胃)和拒食(厌食)激素中的至少一种的分泌,以控制患者的热量摄取。

[0047] 在又一个实施方案中,执行医疗程序包括通过锚固在期望部位处的一个或多个臂来感测医学状况,并将所感测的医学状况发送给外部接收器。

[0048] 根据本发明的一个实施方案,还提供一种用于治疗患者的系统,其包括:

- [0049] 患者外部的发射器,其配置为利用无线信号发送指令 ;和
- [0050] 插入患者器官内的装置,其包括 :
- [0051] 胶囊体 ;
- [0052] 装配在所述胶囊体中的接收器,该接收器配置为接收所述发射器发送的指令 ;和
- [0053] 连接至所述胶囊体的一个或多个臂,所述臂配置为根据所述接收器接收的指令在器官内的期望部位处自伸展以接触器官的内表面并将所述装置锚固在期望部位处。
- [0054] 在一个实施方案中,所述发射器包括由患者操作的个人控制单元。 从下列实施方案的详细说明并结合附图将更为充分地理解本发明,附图中 :

附图说明

- [0055] 图 1 是根据本发明一个实施方案的用于治疗肥胖症的系统的示意图 ;
- [0056] 图 2 是根据本发明一个实施方案的示意性示出体内胶囊的功能部件的方框图 ;
- [0057] 图 3A、3B、4A 和 4B 是根据本发明实施方案的体内胶囊的纵向和横向截面图。
- [0058] 图 5A ~ 5E 是根据本发明一个实施方案的自取出臂的示意图 ;
- [0059] 图 6 是根据本发明又一个实施方案的体内胶囊的纵向截面图 ;
- [0060] 图 7A ~ 7C 是根据本发明一个实施方案的自取出和振动的臂的示意图 ;
- [0061] 图 8A 和 8B 是根据本发明实施方案的体内胶囊的横向截面图 ;
- [0062] 图 9A 和 9B 是根据本发明实施方案的自取出臂的锁止和释放机构的横截面图 ;
- [0063] 图 10 是根据本发明一个备选实施方案的体内胶囊的纵向截面图 ;和
- [0064] 图 11A 和 11B 是根据本发明一个实施方案的在体内腔中锚固各种胶囊的示意图。

具体实施方式

[0065] 图 1 是根据本发明一个实施方案的用于治疗肥胖症的系统的示意图。微型胶囊 8 被吞服或通过口和食道经口插入患者的胃内。该胶囊可由患者吞服或利用内窥镜插入。

[0066] 该胶囊包括胶囊体 12 和一个或多个自伸展臂 10。不同的胶囊元件通常是生物相容性的和防损伤的。在插入胶囊的过程中,臂 10 被折叠、缠绕、收缩或以其它方式紧密压缩在胶囊体附近,以使胶囊能够安全方便地穿过食道。在患者体内的期望部位处,例如在到达胃内的特定部位时,所述臂自伸展至其伸展形式。通常,胶囊包括多个臂,其在多个点处展开并接触胃的内表面,由此将胶囊锚固在期望部位处并防止其行进到内腔远处。

[0067] 当吞服或插入时,胶囊紧密压缩成圆柱形或卵形,以便能够经过患者的食道方便安全地插入。在其压缩形式下,胶囊具有 8 ~ 12mm 的典型直径和 15 ~ 23mm 的典型长度。展开时,每个臂具有最大 60mm 的典型跨距。所指示的尺寸只是以举例的方式给出,根据器官的感兴趣部位可以使用任意合适的尺寸。胶囊的尺寸可以根据其内含物和构造而变化。下文图 3A ~ 11 中详细说明了几种示例性胶囊构造。

[0068] 胶囊体 12 可包含任意合适的材料,例如金属或塑料。臂 10 还包含诸如金属或塑料的材料。在一些实施方案中,所述臂包括压电材料,以使臂能够移动和振动,如下文所述。

[0069] 在一些实施方案中,可以利用成像系统例如超声成像系统、x-光成像系统或任意其它合适的成像方式来观察胶囊的插入。成像系统使医生能够跟踪胶囊在体内的位置。为此,胶囊可包含对于所用成像方式清晰可见的材料。

[0070] 胶囊 8 受外部控制台 14 控制。控制台 14 包括输入装置,例如键盘 18,医生可利用键盘 18 输入用于控制胶囊的指令。发射器内部控制台 14 将指令转换成控制信号并将该控制信号经过发送天线 15 发送给装配在胶囊内的微型接收器(示于以下图 2 中)。发射器通常发射低功率信号,并且天线位置通常紧邻患者身体,以消除在其体内可能有类似胶囊运行的邻近患者的影响,以及使对不同发射器所用的不同频率的需要最小化。在一个备选实施方案中,不同的发射器-胶囊对可使用不同的频率。

[0071] 在一些实施方案中,医生可以通过从控制台 14 发送合适的指令来启动胶囊,即指示胶囊展开。当胶囊穿过胃肠道时,医生可以利用成像系统来跟踪胶囊。当胶囊到达感兴趣部位-该情况下为患者的胃时,医生指示胶囊展开。胶囊接收指令并将臂 10 释放到它们的展开位置。结果,胶囊锚固在期望部位处。

[0072] 一旦锚固和启动,则胶囊可用于通过几种机制来产生局部和全身性效果。由于臂 10 的远端接触胃肠粘膜(该情况下为胃的内衬表面),因此它们在接触点处施加压力,即可触知的、机械的、和/或有疼痛反映的刺激。这些点通常分散在大的表面区域内。由臂施加给组织的各种刺激模式可引起同时具有局部和外围效果的激素分泌,最终导致热量摄取降低。类似地,对所述臂附近的组织内的局部受体和神经末梢的刺激会产生对中枢神经系统的神经放电,由此在多个生理系统中产生全身效应。

[0073] 在一些实施方案中,通过振动所述臂来增强臂 10 所施加的刺激。例如,可以采用接近所述臂的共振频率的频率来振动展开的胶囊结构。通常,期望该结构具有 0.1 到 10Hz 的共振频率。例如,可利用胶囊内的共振器或利用由压电材料制成的臂来实施所述臂的振动。下图 6 中描述了一种包括共振器的示例性胶囊结构。下图 7 中显示由压电材料制成的示例性臂。应该注意,在产生期望的生理效果方面,上文所述的组织刺激效果要明显强于胶囊本身物理尺寸的效果。

[0074] 由臂施加给组织的刺激可产生几种效果。在一些情况下,有疼痛反映的组织刺激产生具有内分泌、自分泌和/或旁分泌效应的激素、肽和/或细胞因子的释放。额外地或作为选择,对感兴趣组织施加轻微压力经过传入和传出纤维产生神经介导的生理全身和/或局部效应。由臂施加压力还可影响机械激活的组织受体,产生全身和/或局部效应。进一步额外地或作为选择,施加局部组织接触可改变身体组织的性质,例如渗透性、温度和表面结构。此外,与组织的局部接触通常改变它的体积并改变它的腔内压力,由此诱导抗膨胀反应。

[0075] 在一些情况下,胶囊 12 产生的组织刺激可通过模拟胃内未消化物的恒定存在来减少开胃激素例如生长素释放肽和其它肽或分子的分泌。有疼痛反映的刺激还可以诱导远处的胃肠道分泌抑制食物摄取的激素,例如 PYY 3-36、GLP-1、肠抑肽或其它肽或分子。

[0076] 在一些实施方案中,胶囊可局部释放影响中枢神经系统并帮助抑制患者胃口的各种物质。这些物质可引起局部和远端的激素释放和神经放电效应。这类物质可包括任意合适的化学物质,例如具有胃口抑制效果的分子、肽、蛋白质或其它药学物质。例如,施用的物质可包括诸如亚油酸的脂肪酸衍生物。可由胶囊释放的一些肽可以诱导从上胃肠道分泌诸如胆囊收缩素(CCK)的胃肠激素,由此降低热量的摄取。

[0077] 由于胶囊局部递送物质,因此极小量的物质就足以引起期望的效果。在一些实施方案中,胶囊包括容纳所述物质的微型容器(在下图 10 中显示)。或者,臂和/或胶囊体的

外表面可浸渍有所述物质。在这些实施方案中,利用臂和胶囊的内源性运动或通过持续释放机制来释放所述物质。

[0078] 在一些实施方案中,可以控制和定制组织刺激和 / 或物质释放。可根据要求通过从外部控制台发射指令来启动或停止机械的组织刺激和 / 或物质的施用以匹配期望的治疗方案。因此,医生能够随时间改变治疗方案并针对具体患者的需要来定制方案。改变治疗方案还有助于降低患者身体对治疗的适应性和抵抗性。或者,可以在胶囊内预编程特定的治疗方案。

[0079] 为从患者体内移除胶囊 12,胶囊包括解离机构,其使臂 10 脱离胶囊体 12。例如,可以根据从外部控制台 14 发送的指令来激活解离机构。额外地或作为选择,当胶囊功率源即将耗尽或达到特定容量阈值时,当胶囊施用的物质耗尽或当满足任意其它合适的条件时,可以在预编程的时间间隔后激活解离机构。

[0080] 一旦解离,不同的胶囊元件自然穿过消化道,并通过患者的消化系统排泄出去。通常,胶囊的不同部件包含可以通过所用的成像方式(例如超声)清晰成像的材料,使得医生能够确认没有部件留在体内。

[0081] 额外地或作为选择,在日常使用期间,有时可例如通过患者本人来控制治疗方案的一些方面。例如,在一些实施方案中,为患者配有个人控制单元 16,其允许控制胶囊 8 的运行。为此,单元 16 包括输入装置,例如键盘 17。通常,个人控制单元包括控制台 14 的功能和元件的子集。例如,患者可以使用个人控制单元来启动和停止臂 10 的振动,以便能够在某些时候保持正常的热量摄取,而在其它时候降低热量摄取。提供实现个人控制单元的其它功能的途径是可定制的并取决于用户,以使不同的用户可以使用装置的功能和活动的不同集合。启动胶囊的解离可以在或可以不在单元 16 中实现。

[0082] 图 2 是根据本发明一个实施方案的示意性示出胶囊 8 的功能元件的方框图。图 2 中的一些元件是可选的,即胶囊 8 的不同构造可以只包括这些元件的子集。下文将详细说明几种示例性胶囊构造。

[0083] 胶囊 8 包括控制器 36,其管理胶囊的运行并激活胶囊的元件。控制器 36 可以包括运行合适的软件代码的微处理器。或者,控制器可以利用硬件或固件来实现,例如利用特定用途集成电路(ASIC)或场可编程门阵列(FPGA)来实现。进一步作为选择,控制器可利用硬件和软件功能的组合来实现。通常,控制器包括一个或多个脉冲发生器或启动不同胶囊元件的其它驱动器,包括压电功能。

[0084] 胶囊 8 包括天线 38 和接收器 40,其接收从控制台 14 发送的控制信号。(在以下说明书中,外部指令被描述为由控制台 14 发送。如上所述,这些指令可以类似地通过个人控制单元 16 发送。)接收器解码所发送的指令,并将其提供给控制器 36。胶囊还包括臂伸展启动模块 32 和臂解离启动模块 42。

[0085] 当收到控制器 36 的指示时,模块 32 释放自伸展臂 10 以使它们能够张开到它们的伸展位置。当收到控制器指示时,模块 42 使臂脱离其基部,由此使臂脱离胶囊体,以允许胶囊离开身体。一般而言,可以通过不同条件例如在预定时间后或基于外部指令来触发所述臂的释放和 / 或解离。下图 8A、8B、9A 和 9B 中详细示出示例性的释放和解离机构。

[0086] 在一些实施方案中,胶囊 8 包括共振器 44,其使伸展的胶囊结构振动,如上文所述。共振器 44 可以包括商用盘状共振器、弯曲共振器、扭转共振器或本领域已知的其它任

意合适的共振器。共振器由控制器 36 启动和停止。或者,例如,当胶囊 8 包括压电臂时,由控制器 36 启动、产生并停止臂的振动,如预编程的或作为选择由控制台 14 或单元 16 触发的。

[0087] 在一些实施方案中,胶囊包括微型物质储槽 46,其容纳由胶囊局部施用的物质。物质从储槽 46 的释放由控制器 36 启动和停止。包括物质储槽的示例性构造示于下图 10 中。

[0088] 在一些实施方案中,胶囊 8 包括发射器 50,其将控制器 36 提供的数据发送给外部接收器(未图示)。发射器 50 发送的数据可以包括例如由胶囊接收和执行的指令的确认。额外地或作为选择,发射器可发送遥测和状态数据,例如电池状态和失效指示,和/或任何其它感兴趣的合适信息。在图 2 的构造中,发射器使用天线 38 来发送数据,尽管在备选的构造中也可以使用分离的发送和接收天线。

[0089] 胶囊 8 包括功率源 48,其为不同的胶囊元件供应电力。功率源 48 可以包括用于增强胶囊可靠性的一个或多个备用电池。在一些实施方案中,控制器 36 能够监测功率源的电压和/或电流,以感测功率源减弱或耗尽的时刻。

[0090] 在一个备选实施方案中,可通过将射频(RF)能量发送给胶囊来提供用于给胶囊 8 提供动力的一些或全部能量。RF 能量通常利用外部线圈来发送,该外部线圈可由患者佩戴或成为控制台 14 或单元 16 的一部分。RF 发送可用于直接给胶囊提供动力或给胶囊内的电池充电。在这些实施方案中,功率源 48 包括适合用于接收发送的 RF 能量的线圈,以及合适的整流回路,如本领域已知的。

[0091] 胶囊的机械构造

[0092] 下图 3A ~ 11 显示自取出胶囊的几个示例性机械构造和它们的一些内部机构。

[0093] 图 3A 是根据本发明一个实施方案的体内胶囊的纵向截面图。胶囊包括胶囊体 101,胶囊体 101 包含金属、塑料或任意其它合适的材料。两个臂 102 和 109 显示为充分展开。两个臂 102A 和 109A 紧密缠绕在胶囊体周围。所述臂可以包含任意合适的弹性材料,例如各种金属和塑料。在下文所述的一些实施方案中,所述臂包含压电材料。所述臂构建为其自然非约束状态是展开的。换言之,当没有对所述臂施加外力时,所述臂将保持在展开位置。

[0094] 臂 102A 和 109A 显示为在胶囊体周围缠绕几次。每个臂紧握胶囊体 101 以绕相应的转轴 103 旋转。缠绕的臂施压于压缩弹簧 104A 并由锁止/释放机构 110 保持。锁止/释放机构包括销、闩和盖 107。一个或多个这类机构将折叠的臂锁定到胶囊体上。盖 107 可以包括由金属、聚合物和/或织物制成的一个或多个薄部件。下图 8A、8B、9A 和 9B 更详细地显示示例性的锁止/释放机构。

[0095] 与上图 2 的控制器 36 类似,由控制器 108 启动机构 110 的闩以释放所述臂。可以利用形状记忆合金(SMA)元件、电动机、压电元件、螺线管或利用本领域已知的任意其它合适的启动装置来启动闩。启动闩时,将机构 110 的销推出胶囊,释放盖 107 并允许所述臂伸展。弹簧 104A 进一步推动所述臂绕转轴 103 旋转,直到所述臂达到完全伸出和横向倾斜的位置。弹簧 104 显示为其未压缩的形式,此时臂 102 和 109 完全伸展。弹簧 104 显示为中央螺旋扭转弹簧,尽管也可以使用叶簧、销 103 上的扭转弹簧或本领域已知的任意其它合适的弹簧。

[0096] 伸展时,臂 102 和 102A 位于特定部位,而臂 109 和 109A 位于不同的部位。可以理

解,臂 102 和 109 的远端彼此远离,由此在内胃表面上的一组广泛分布的点上同时提供锚固和组织刺激。还示出接收器和天线 106 及电池 105。臂 102 和 109 的远端是弯曲的(未图示),以避免组织损伤和阻塞孔。

[0097] 在一些实施方案中,转轴 103 还用作胶囊解离机构的一部分。当收到控制器指示时,解离机构使转轴 103 离开它的位置。结果,所述臂与转轴分离并脱离胶囊体。下图 9A 和 9B 示出示例性的解离机构。

[0098] 图 3B 是根据本发明另一个实施方案的体内胶囊的纵向截面图。在本实施例中,臂 111 和 112 包括缠绕在胶囊体的锥形部件 118 上的柔性臂。因此,当释放所述臂时,所述臂展开成远端彼此远离的弯曲形状,而不需要如上图 3A 的实施方案中那样使用弹簧。臂 111 和 112 包含压电材料,使得它们可以进行电控制和振动,而不使用胶囊内的弹簧或其它振荡器。臂 111 和 112 的远端是弯曲的,并设计成防止损伤的,以避免伤害它们附近的组织或阻塞天然孔。

[0099] 解离球锁机构 116 包括弹簧 117。启动时,所述球释放圆顶 115 和 119。然后,弹簧 117 将两个圆顶沿胶囊的中轴向外推。圆顶的运动释放臂 111 和 112 以使其脱离胶囊体。如上文提到的,可以通过 SMA 元件、电动机、压电元件、螺线管或任意其它合适的启动装置来启动机构 116。在本实施例中,机构 116 包括球锁机构。或者,机构 116 可以包括本领域预知的任意其它合适的锁止机构。

[0100] 图 4A 是根据本发明一个实施方案的体内胶囊的横向截面图。该图显示胶囊具有处于完全伸展位置的臂。在本实施例中,胶囊体 201 上连接八个臂。两个臂 202 和 209 显示为沿不同方向弯曲,尽管八个臂中的每一个都可以作为选择地沿任意期望的方向或平面弯曲。所述臂远端的曲率有助于防止组织损伤或堵塞孔。折叠时,所述臂围绕胶囊体 201 周界缠绕并通过合适的锁止/释放机构(未图示)保持在适当的部位。

[0101] 图 4B 是根据本发明另一个实施方案的体内胶囊的横向截面。与臂的基部垂直于胶囊体表面的上图 4A 的构造不同,本实施例中的臂 210 与胶囊体 211 相切。相切的臂构造降低在臂折叠时臂和胶囊体之间连接点处的张力。相切的臂构造还可以简化和平滑在胶囊解离时的臂脱离。

[0102] 图 4B 的胶囊的解离机构包括两个圆顶或罩(未图示),与上图 3B 的圆顶 115 和 119 相似。每个臂 210 包括基部 212。当在胶囊解离过程中推开圆顶时,基部 212 被释放以脱离胶囊体 211 从而使所述臂与所述体分离。

[0103] 图 5A 是根据本发明一个实施方案的自伸展臂 309 的正视示意图。例如,可以在上图 3A、4A 和 4B 中使用这种臂。臂 309 包括柔软的弹性材料,例如金属、塑料或压电材料。

[0104] 图 5B 和 5C 分别显示臂 309 的侧视和顶视图。如图 5C 可见,所述臂具有沿其整个长度的轻微弯曲外形 301,以在臂伸展时为所述臂提供一些结构刚性。当所述臂围绕胶囊体缠绕时,臂的弯曲外形变平坦。或者,可以使用其它增加刚性的几何形状。如图 5B 所示,所述臂包括增厚的底部 315,其提供与胶囊体的牢固连接。该底部包括转轴 303,类似于上图 3A 的转轴 103。

[0105] 图 5D 和 5E 是根据本发明一个备选实施方案的自伸展臂 316 的示意图。图 5D 是臂 316 的正视图,图 5E 是侧视图。在本实施例中,所述臂具有弯曲的侧面,以使所述臂能够围绕胶囊体的锥形部分缠绕,然后在释放时沿纵向向外伸展,如上图 3B 所示。臂 316 利用

沿其整个长度的弯曲外形来增加刚性,类似于上图 5C 中显示的外形。臂 316 通常包括合适的压电材料,如下文进一步描述的,但是作为选择可以由金属或塑料材料制成。当由压电材料制成时,所述臂可以包括反馈元件,其使控制器能够以各个臂的共振频率单独调节振动。下文进一步更为详细地描述反馈机构。

[0106] 臂 316 的底部包括一个或多个悬臂延长部。在图 5D 中,显示以 317 和 318 指示的两个延长部。该延长部装配在胶囊体和圆顶中相应的腔(未图示)中,并将所述臂锚固到胶囊体上。通常,面对胶囊体周界的延长部具有圆形端部。当胶囊即将解离时,圆顶被推开并且延长部被释放以从腔中弹出,从而使臂脱离。

[0107] 图 6 是根据本发明又一个实施方案的体内胶囊的纵向截面图。本实施例中包括压电盘的共振器 401 装配在胶囊体中。或者,可以使用任意其它合适的共振器。如以上所解释的,共振器通常以接近所述臂共振频率的频率使伸展臂振动。

[0108] 在许多情况下,每个臂具有稍微不同的共振频率。因此,在一些实施方案中,启动共振器以在期望包括不同的臂共振频率的相对窄频带内产生随机振动。尽管共振器 401 显示为装配在类似于上图 3A 的构造的胶囊内,但是类似的共振器可以装配在任意其它合适的胶囊构造内。

[0109] 图 7A ~ 7C 是根据本发明一个实施方案的自伸展和振动的臂 509 的示意图。图 7A 是臂 509 的正视图,图 7B 是侧视图,图 7C 是顶视图。臂 509 的几何形状类似于上图 5A ~ 5C 的臂 309 的几何形状,尽管可以使用任意其它合适的臂的几何形状。臂 509 包含压电材料(即至少部分由压电材料构成)。

[0110] 为了产生振动,控制器 36 对臂的压电材料施加交流电(AC)。由于压电效应,所述臂根据 AC 电压的频率振动。

[0111] 材料可以包括诸如聚偏氟乙烯(PVDF)的压电聚合物、诸如粗纤维复合材料(macro-fiber composite, MFC)的复合材料或具有压电性能的任意其它合适材料。所述臂可以构建为单压电晶片(uni-morph)、双压电晶片(bi-morph)或本领域已知的任意其它合适的压电元件。压电效应可以使所述臂扭转、弯曲、伸展或以其它方式改变自己的形状。

[0112] 如上所述,臂与臂之间的共振频率可能不同。在一些实施方案中,每个臂可包括反馈压电元件。利用这些元件提供的反馈,控制器 36 以与各个臂的共振频率匹配的不同频率来驱动每个臂。例如,控制器 36 可包括反馈机构,其感测每个臂的反馈元件的振动频率,并调整驱动臂的 AC 电压频率,试图使振动幅度最大化。

[0113] 图 8A 是根据本发明一个实施方案的体内胶囊的横向截面图。图 8A 的横向截面图对应上图 4A 的构造。该图显示两个缠绕在体轮廓 605 内的胶囊体周围的柔性臂 601(有阴影线的)和 602。所述臂在臂基部 606 处连接至胶囊体。锁止/释放机构包括由弹簧(未图示)推出的销 603 和形状记忆合金(SMA)杆 604。当控制器启动杆 604 时,销 603 被释放并与胶囊分离。结果,臂 601 和 602 自由地自伸展。或者,可使用任意其它合适的启动装置来代替 SMA 杆 604,例如螺线管、电动机或压电装置。在备选实施方案中,可以使用在胶囊体的周界缠绕几次的较大量的臂和/或较长的臂。

[0114] 图 8B 是根据本发明另一个实施方案的体内胶囊的横向截面图。图 8B 的横向截面图对应上图 4B 的构造。该图显示缠绕在胶囊体周围并由锁止元件 612 的上部保持在适当部位的两个柔性臂 608 和 609。下图 9B 中更为详细地示出锁止元件。尽管图 9B 显示两个

臂,但是可以使用任意数量的臂。

[0115] 臂 608 包括加厚的基部 610,其在臂伸展后保持原位。释放时,基部使整个臂脱离胶囊体。同样地,臂 609 包括加厚的基部 611。臂不需要一定具有相同的长度。在图 8B 的示例性实施方案中,使用单个锁止机构 612 来固定所有的臂。或者,可以使用两个或多个锁止元件。

[0116] 图 9A 是根据本发明一个实施方案的自取出臂的锁止和释放机构的截面图。该图显示转轴 703,臂 702 围绕转轴 703 相对于胶囊体部件 705 和 706 转动。只显示接近转轴的臂 702 和体 705 的一部分。该机构可用作例如上图 3A 的胶囊中的转轴 103。

[0117] 转轴 703 压缩弹簧 701 并由闩 704 固定。当控制器启动(例如推开)闩 704 时,弹簧 701 将转轴 703 推出胶囊体。结果,臂 702 不再由转轴 703 固定,并在此时与胶囊体 705 分开。可以利用上文描述的任何启动方法来启动闩。

[0118] 图 9B 是根据本发明另一个实施方案的自伸展臂的锁止和释放机构的截面图。中央销 713 的上部将折叠的臂 715 和 717 固定在贴着胶囊体 716 的折叠位置处。销 713 由制动器 714 锁在原位。当制动器在控制器触发后释放销时,弹簧 711 将销向外推并释放臂。控制器可包括形状记忆合金(SMA),其通过电加热、螺线管、压电元件或通过电动机推动来弯曲或改变它的形状。

[0119] 图 10 是根据本发明一个实施方案的体内胶囊的纵向截面图。在本实施例中,胶囊包括储槽 801,其充满将由胶囊局部施用的物质。由控制器控制的电阀门 802 启动和停止流出储槽的物质流。一个或多个薄的柔性管 803 将物质传送到臂 804 的远端,以将物质释放到组织附近。所述管通常嵌在所述臂内。所述阀门可根据预编程的方案,由控制器周期性地打开。或者,阀门可以通过从外部控制台发送合适的指令来按要求打开。

[0120] 在一些实施方案中,储槽被预增压使得在阀门 802 打开时物质自由流动。或者,可以利用自然扩散来释放物质。如上文提到的,作为选择,可以通过用物质浸渍胶囊体和/或臂的外表面来局部释放物质。例如,所述臂可以用出血组织附近释放的止血环酸(Hexacapron)和物质来浸渍。又例如,所述臂可以用尿激酶来浸渍以治疗凝血。额外地或作为选择,所述臂可以用任意其它合适的药物来浸渍以影响目标器官内的反应。

[0121] 图 11A 和 11B 分别显示根据本发明另一个实施方案的体内胶囊 902 的纵向截面图和横向截面图。几种体内胶囊产品是本领域内已知的。一些已知的胶囊装备有摄像机或其它传感器和装置。在一些实施方案中,可以改进已知的胶囊以包括根据本文中描述的实施方案的自伸展臂。用于照相机胶囊的期望操作模式是可以将胶囊锚固在胃肠道内的某个部位,并在感兴趣部位周围稍微向前和向后移动。

[0122] 可由医生基于传送的图像或由胶囊利用合适的图形识别软件自动选择感兴趣部位。基于图形识别软件的指示,胶囊还可以向控制台 14 发送警报。

[0123] 在图 11A 中,胶囊 902 包括臂 904 和 906,其显示为处于紧密压缩位置。与上文描述的一些实施方案不同,在本实施例中,利用压电效应来固定、展开和收缩臂。这样,胶囊 902 不包括锁止机构。在图 11A 中,臂 906 显示为与胶囊体平行,而臂 904 相对于胶囊体倾斜一定角度。在备选实施方案中,臂 906 可沿相反方向或以任意期望的角度倾斜。

[0124] 在图 11B 中,臂(908 所示)显示为处于它们的伸展位置。胶囊控制器对所述臂的压电材料施加合适的电压。结果,所述臂伸展直到它们推压外部组织 914。控制器可通过除

去电压或通过对压电臂施加不同的电压来使所述臂收缩。控制器可以单独控制每个臂,或者作为选择它可以控制所述臂的组或同时控制所有的臂。

[0125] 根据应用,组织可以包括结肠、小肠或体内任何中空器官或管状内脏。图 11A 和 11B 的构造尤其适合于其中所述臂的适度挠曲就足以确保锚固的情况,如图 11B 所示。这种应用可包括例如将胶囊锚固在直径仅稍大于胶囊的小肠内或变窄的或堵塞的血管内。但是,与胶囊 902 类似的胶囊还可以用于直径较大的器官例如结肠中。

[0126] 尽管本文中描述的实施方案主要涉及锚固在胃肠道内并产生用于降低热量摄取的组织刺激的胶囊,但是本发明的原理也可用于其它用途。例如,类似的胶囊可以插入其它腔内器官或系统,例如插入血管或插入尿道内。胶囊和臂的尺寸应该被调整为与感兴趣器官相适合。又例如,可以采用外科手术方式将胶囊穿过狭窄的孔插入并定位在感兴趣的组织内部或附近。可以采用侵入式或非侵入式装置将所述装置插入任意合适的目标器官,例如但不限于中枢神经系统、腹内器官、胸内器官和四肢。在这些情况下,装置可以是胶囊形状的或具有任意其它适合用于特定目标器官的形状。

[0127] 除降低热量摄取外,施加机械的局部组织刺激可用于治疗其它胃肠道病症,例如局部出血或发炎。局部的物质递送还可用于在防止全身效应的同时达到特别高的物质浓度。

[0128] 在一些实施方案中,可以通过检查患者身体排泄出的臂来识别某些医学状况。例如,可以检查沉积在所述臂上的组织残余物。可以针对某些化学反应的发生来检查所述臂,例如与血液的接触和 / 或 pH 值的变化。

[0129] 额外地或作为选择,当胶囊锚固在目标器官内时,可以通过所述臂感测某些医学状况,例如内出血。胶囊可以将这类病症的指标发送到外部接收器。

[0130] 在一些实施方案中,控制伸展臂的运动还可以用于在体内引导胶囊,例如沿着胃肠道引导。引导可以是自动的或由外部控制台控制。通过单独调节每个臂的伸展,可以实现沿胶囊轴的移动。

[0131] 由此将会理解,上述实施方案以举例的方式被引用,并且本发明不限于上文具体显示和描述的内容。相反,本发明的范围同时包括上文所述各种特征的组合和次级组合,以及本领域技术人员在阅读前述说明书后会想到的且现有技术中没有公开的变化和改进。

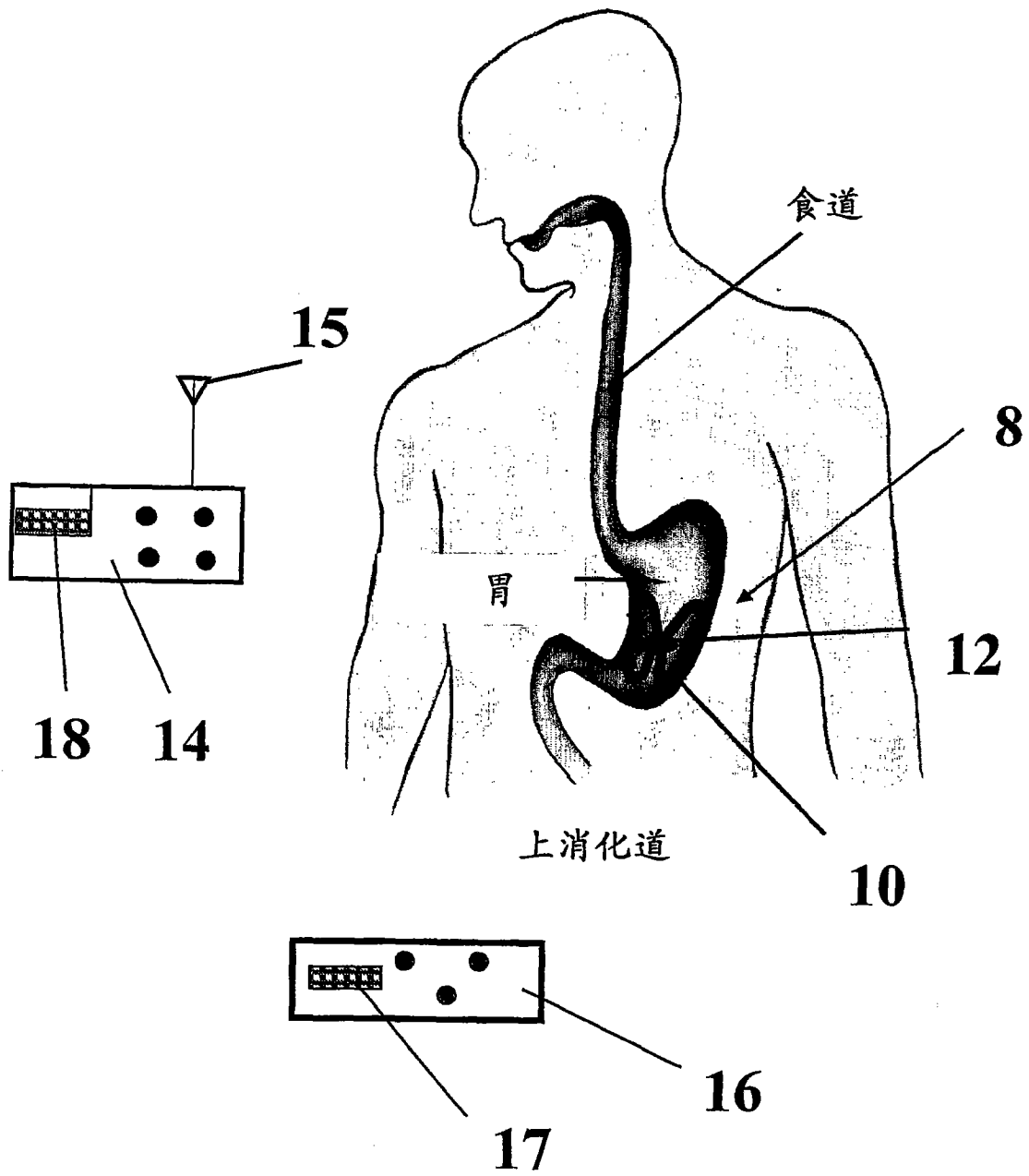


图1

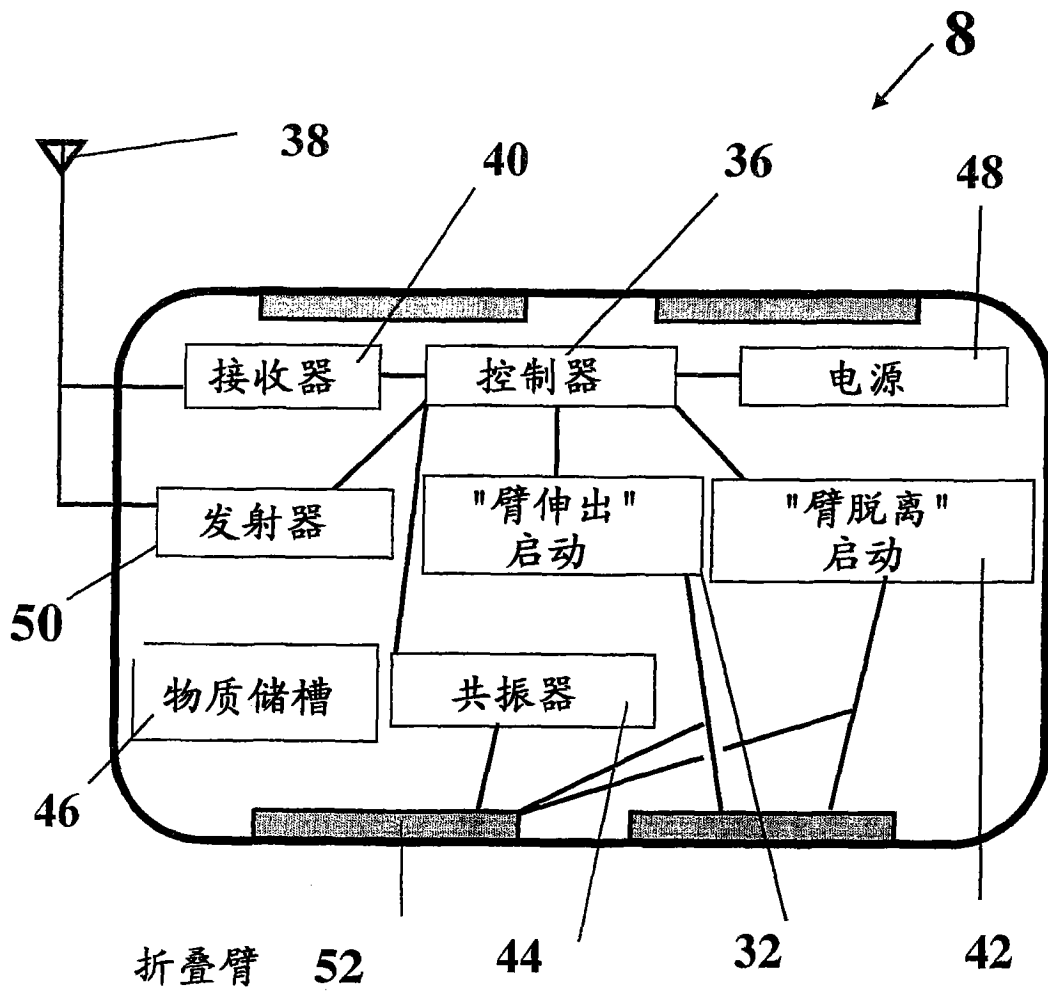


图 2

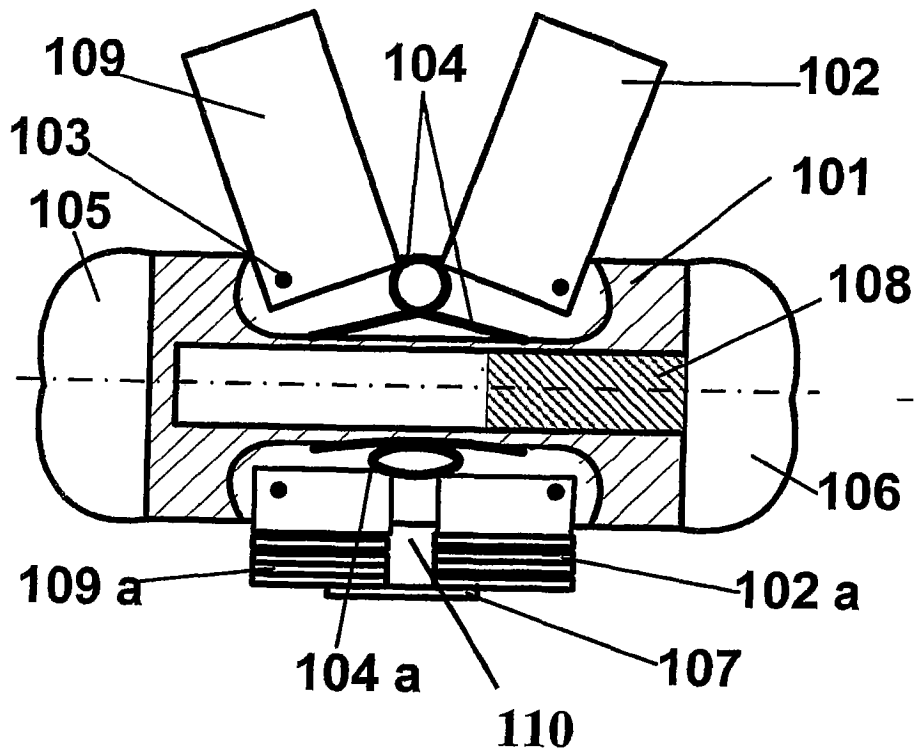


图 3A

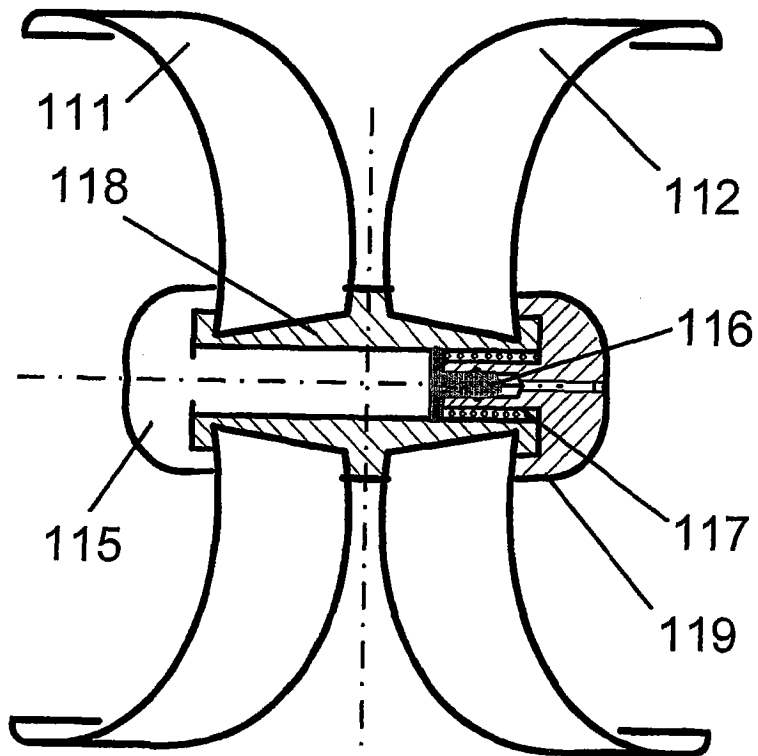


图 3B

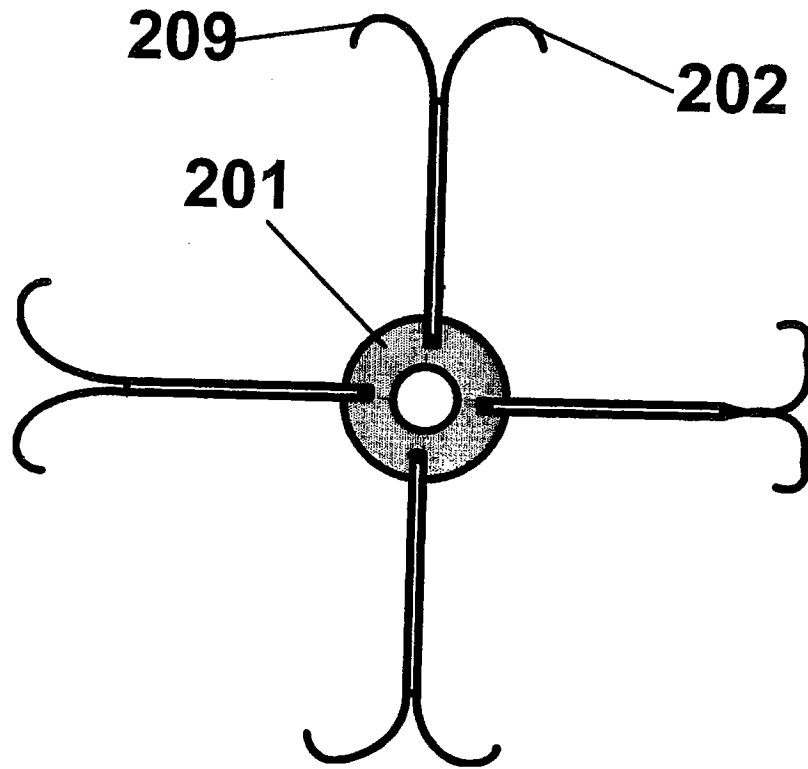


图 4A

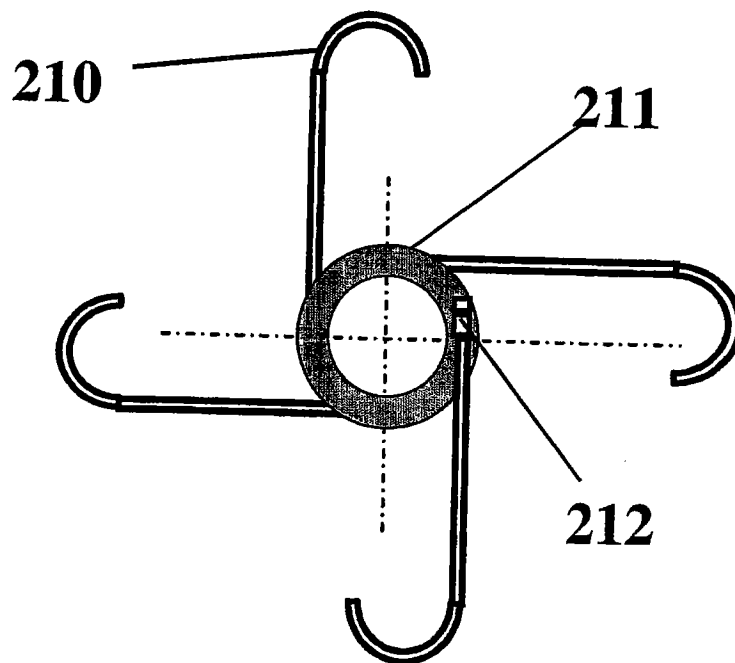


图 4B

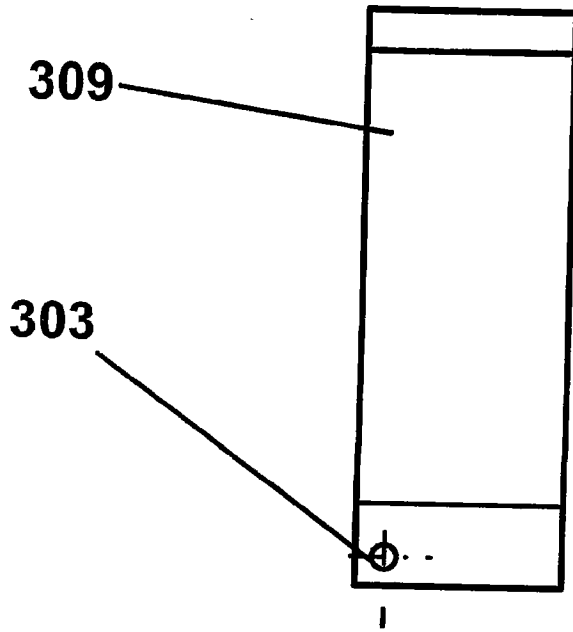


图 5a

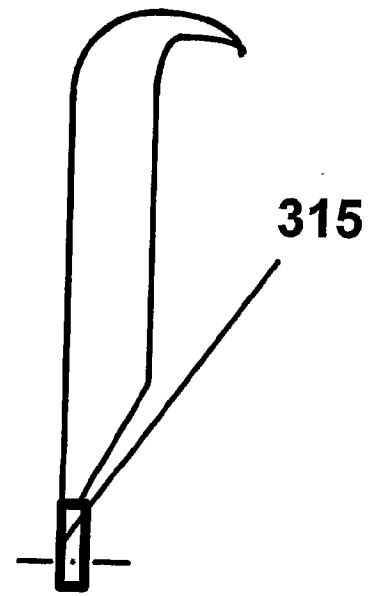


图 5b

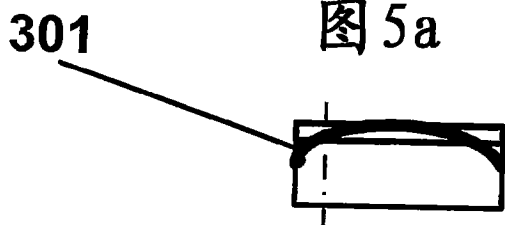


图 5c

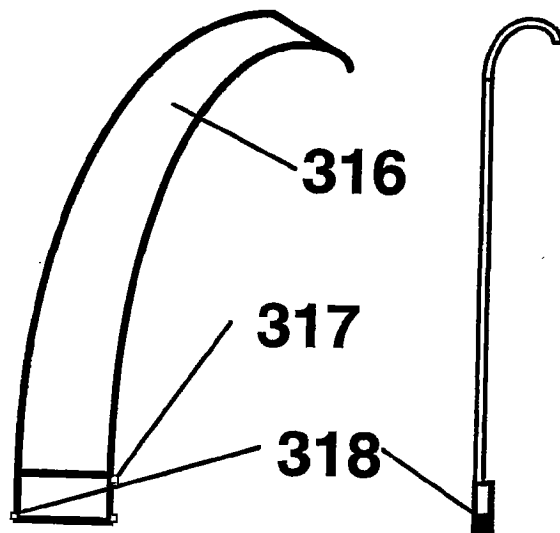


图 5d

图 5e

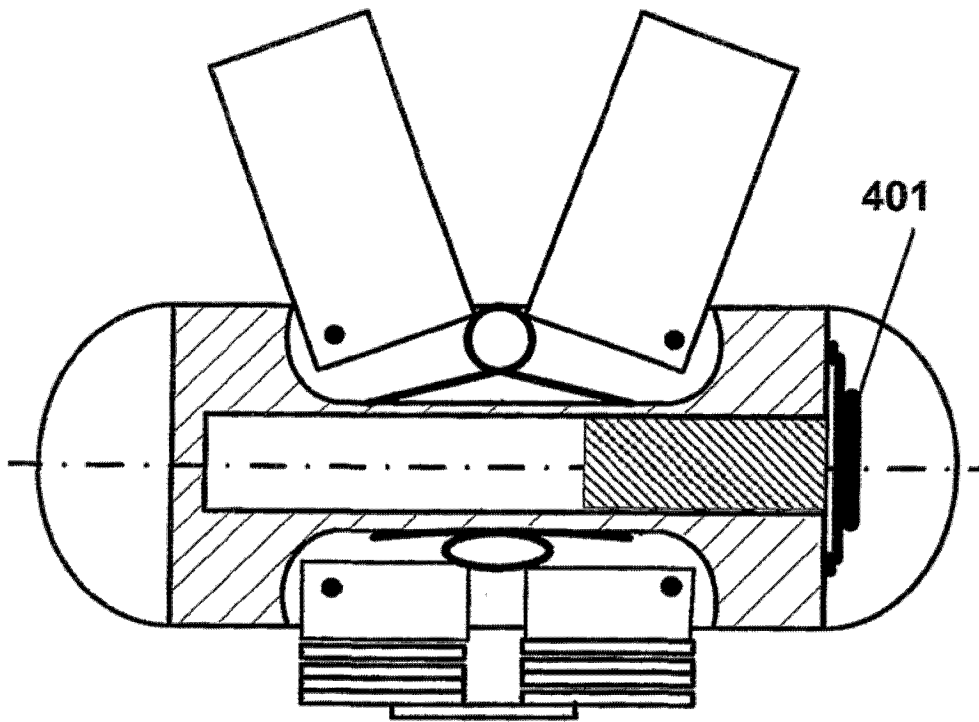


图6

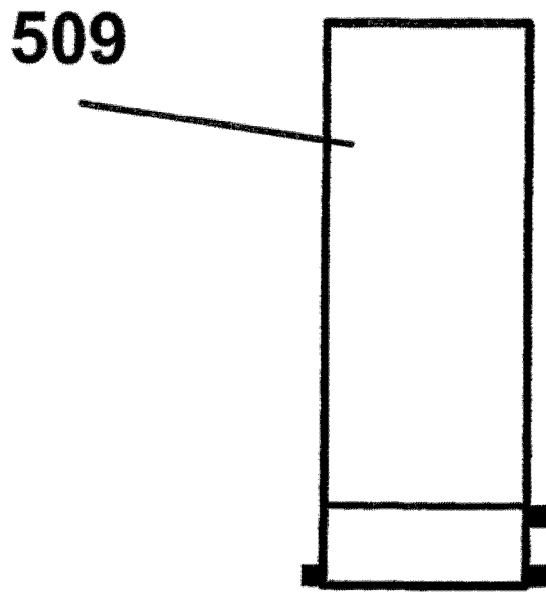


图 7a

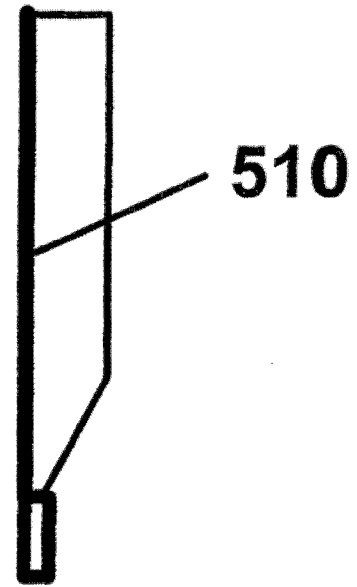


图 7b

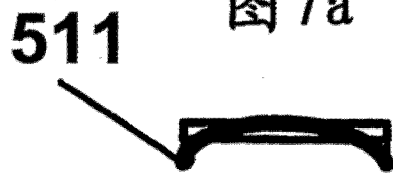


图 7c

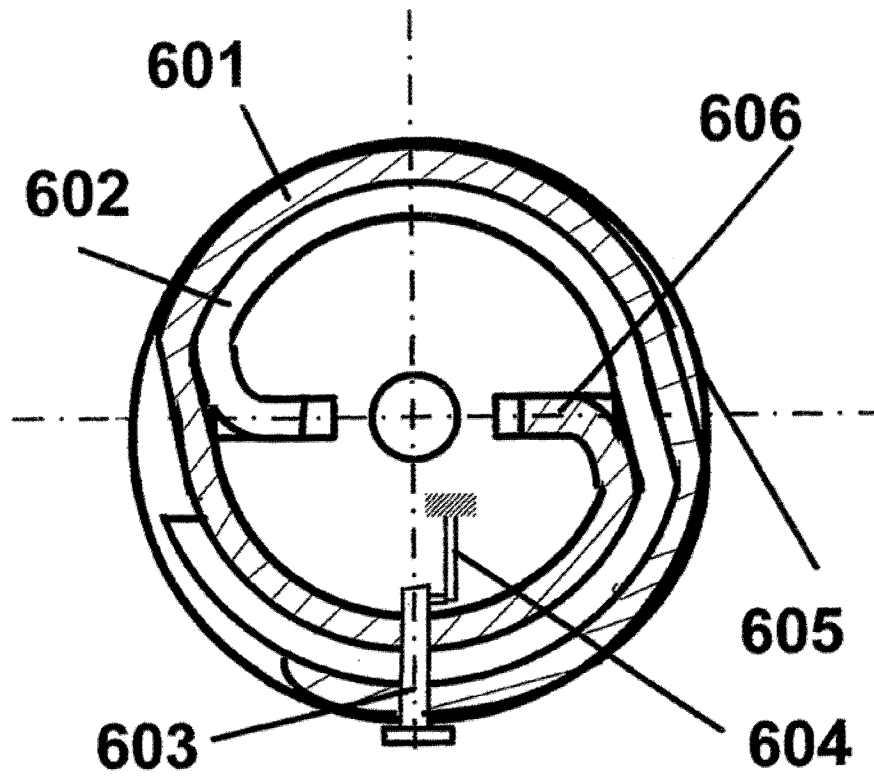


图 8A

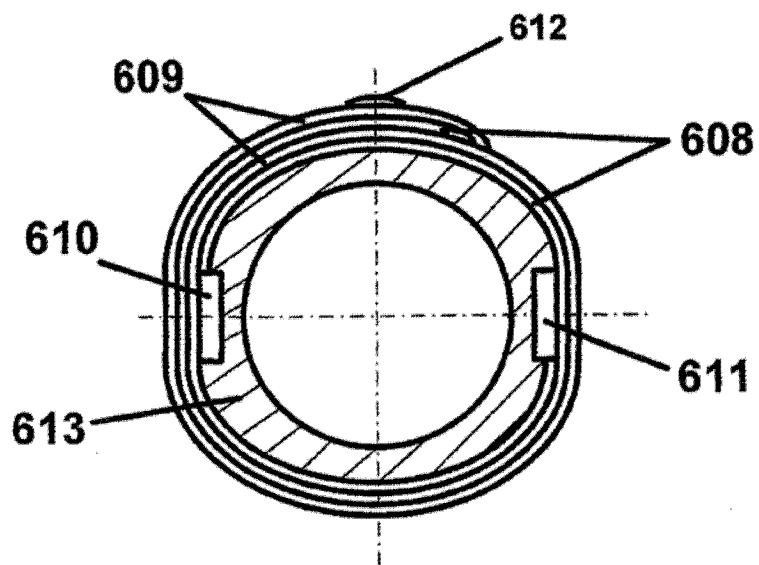


图 8B

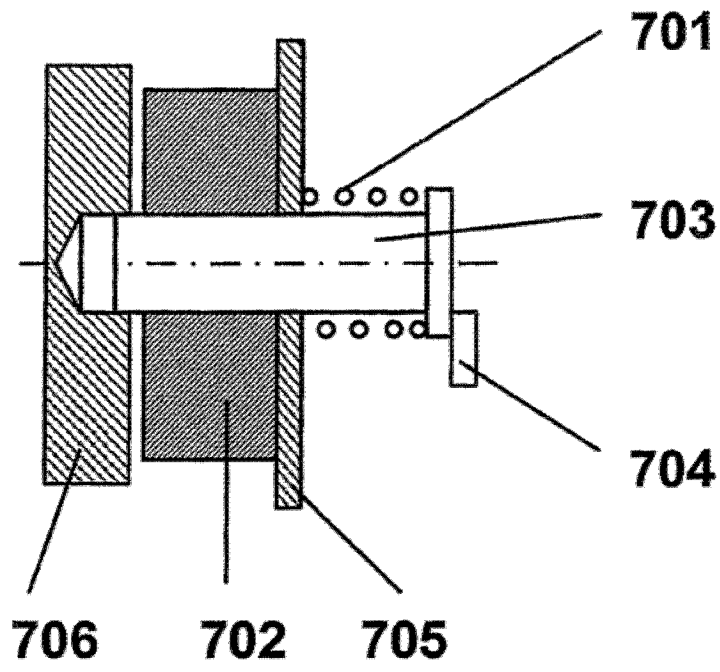


图 9A

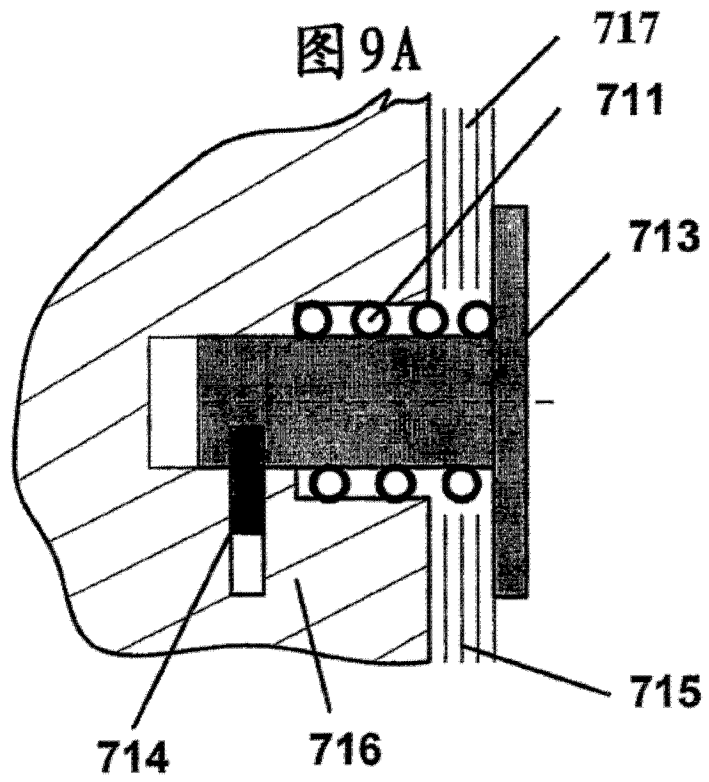


图 9B

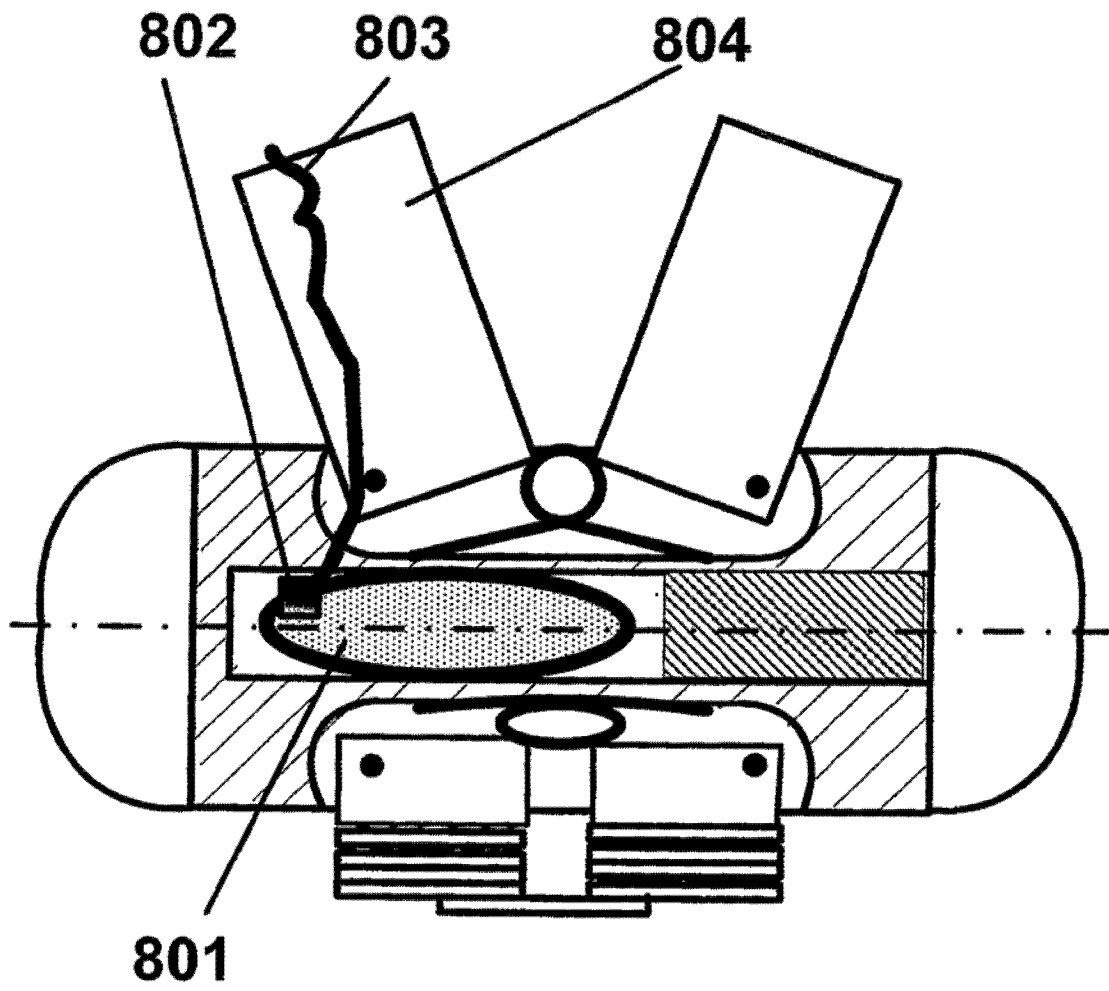


图 10

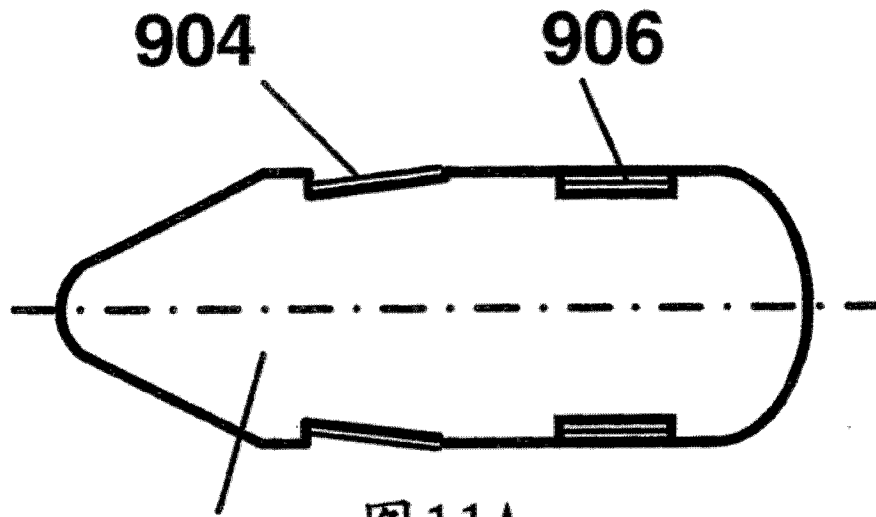


图 11A

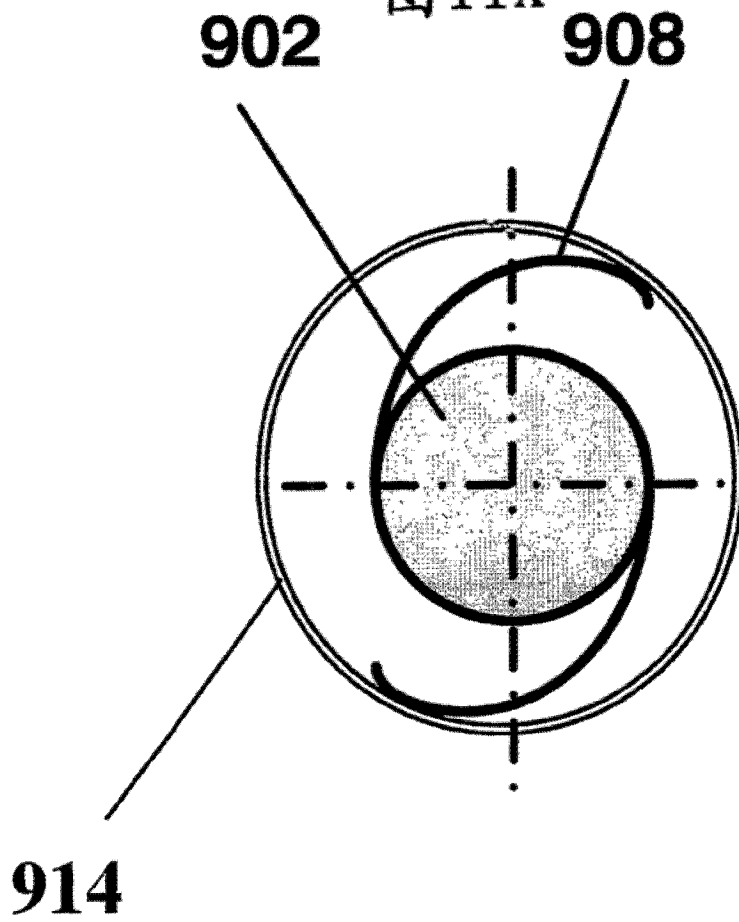


图 11B