



(10) 授权公告号 CN 109862928 B

(45) 授权公告日 2022.06.14

(21) 申请号 201780046833.3

(22) 申请日 2017.07.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109862928 A

(43) 申请公布日 2019.06.07

(30) 优先权数据
62/368797 2016.07.29 US
62/369361 2016.08.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.01.28

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/044286 2017.07.28

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/022955 EN 2018.02.01

(73) 专利权人 亚克安娜治疗学有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 P·阿南德 A·阿祖曼德
M·布罗菲 A·伊斯特
G·R·埃贝尔 德普阿琼·辛格

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 11280
专利代理师 胡强

(51) Int.Cl.
A61M 5/145 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2008009143 A1, 2008.01.24
WO 2016026573 A2, 2016.02.25
US 2009093792 A1, 2009.04.09
CA 2581276 A1, 2006.01.05
CN 103338799 A, 2013.10.02
US 2016213312 A1, 2016.07.28

审查员 林中琳

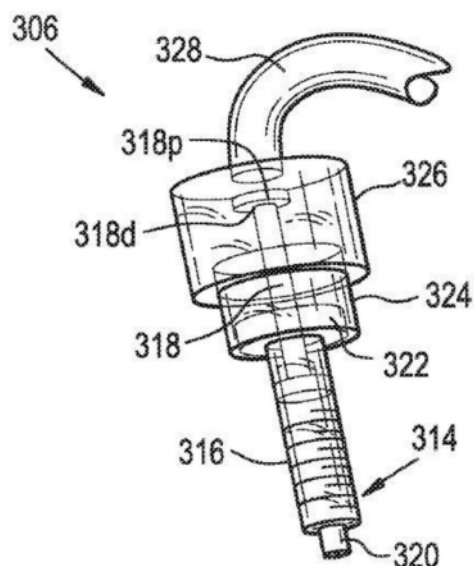
权利要求书2页 说明书13页 附图7页

(54) 发明名称

自动药物递送系统和方法

(57) 摘要

本文公开了自动药物递送系统和相关方法。在一些实施例中,这些系统和减少或消除输注不一致。示例系统可包括注射器致动器,该注射器致动器可通过电动机构、机械机构、气动机构和/或液压机构精确地向患者输注和/或自患者处抽出物质。



1. 一种药物递送系统,包括:

控制器;

药物递送装置;

致动器,其与所述药物递送装置流体连通,所述致动器包括具有内置有药物的流体储存槽;

致动线,其将所述致动器连接至所述控制器,所述致动线被构造为将(i)将流体推出所述药物递送装置的第一致动力和(ii)将流体吸入所述药物递送装置的第二致动力中的至少一个从所述控制器传递至所述致动器;以及

压力传感器,被构造为指示患者的压力,所述压力传感器与所述药物递送装置集成在一起;

其中,所述控制器被构造为:

从所述压力传感器接收数据;和

响应于确定来自压力传感器的数据指示压力大于阈值压力地停止致动器运行。

2. 根据权利要求1所述的系统,其中所述药物递送装置包括针。

3. 根据权利要求1所述的系统,其中所述致动线不包括药物。

4. 根据权利要求1所述的系统,其中所述致动线包括布置在外护套内的柔性线缆,所述线缆能相对于所述外护套轴向平移和/或轴向旋转。

5. 根据权利要求1所述的系统,其中所述控制器远离所述致动器,以使所述控制器被构造为设置在灭菌区以外,而所述致动器被设置在所述灭菌区以内。

6. 根据权利要求1所述的系统,还包括安装至所述致动器并可选择地操作以将信号传递至所述控制器的用户控制器。

7. 根据权利要求1所述的系统,还包括信号线,其被构造为在所述控制器与所述致动器之间传递信息。

8. 根据权利要求7所述的系统,其中所述药物递送系统包括所述传感器,且所述传感器通过所述信号线通信地联接至所述控制器。

9. 根据权利要求1所述的系统,其中所述流体储存槽包括注射器,其中所述第一致动力能有效地使所述注射器的柱塞朝向远侧移动并且所述第二致动力能有效地使所述柱塞朝向近侧移动。

10. 根据权利要求1所述的系统,还包括一个或多个可操作地联接至所述控制器的第二传感器,所述一个或多个第二传感器包括以下内容中的一个或多个:心电图传感器;心率传感器;温度传感器;PH传感器;呼吸率传感器;呼吸量传感器;肺活量传感器;胸部扩张和收缩传感器或压力传感器。

11. 根据权利要求10所述的系统,其中所述控制器被构造为:

从所述一个或多个第二传感器处接收信号;和

对所述信号执行至少一项以下处理:频率检测;相位检测;对其中一个信号去抖动;将其中一个信号从模拟信号转换为数字信号;对其中一个信号滤波。

12. 根据权利要求1所述的系统,其中所述控制器包括:

处理器;和

存储器,其上存储有使所述处理器执行操作的指令,所述操作包括以下内容中的至少

一项:选择多种输注类型中的一个;选择输注速率;选择输注体积;选择输注之间的时间;选择振荡速率;选择输注和抽出比率;选择输注相位定时;选择抽吸类型;选择抽吸速率;选择抽吸之间的时间;选择抽吸体积。

13. 根据权利要求1所述的系统,其中所述致动器包括多个流体储存槽。

14. 根据权利要求13所述的系统,其中所述致动线包括将多个所述流体储存槽中的各个流体储存槽联接至所述控制器的多根致动线。

15. 根据权利要求1所述的系统,还包括构造用于向用户显示信息的显示器。

16. 根据权利要求1所述的系统,还包括构造用于接收用户输入的用户输入模块,所述输入包括以下内容中的至少一项:输注参数、患者信息或治疗方案。

17. 根据权利要求1所述的系统,其中所述致动器还包括阀,所述阀可操作地控制来自所述致动器的流体的流动,构造用于将第一致动力从所述控制器传送至所述致动器的所述致动线包括构造用于将用于打开阀的信号从所述控制器传送至所述致动器的致动线。

18. 根据权利要求1所述的系统,其中所述第一致动力和所述第二致动力被气动地、液压地、机械地或电动地传送。

19. 根据权利要求1所述的系统,其中所述药物递送装置包括导管。

20. 根据权利要求1所述的系统,其中所述压力传感器被构造成指示患者的脑脊液压力。

21. 根据权利要求1所述的系统,其中所述压力传感器在药物递送装置的远侧尖端处与所述药物递送装置集成在一起。

22. 根据权利要求1所述的系统,其中所述控制器还构造成控制所述致动器以根据曲线递送或移除流体,其中曲线将流体的递送和/或移除与由压力传感器测得的患者的压力协调。

自动药物递送系统和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年7月29日提交的美国临时申请编号62/368,797和于2016年8月1日提交的美国临时专利申请编号62/369,361的优先权,其全文被援引纳入本文。

技术领域

[0003] 本文公开了自动药物递送系统和相关方法。

背景技术

[0004] 在许多情况下期望将药物递送给患者。许多现有药物递送技术涉及采用柱塞式注射器手动输注药物。这些技术易于受到使用者变化的影响,导致输注容量、输注压力、输注时间和其它参数的不一致。需要改进的药物递送系统和相关方法。

发明内容

[0005] 本文公开了自动药物递送系统和方法。在一些实施例中,这些系统可降低或消除输注不一致性。示例系统可包括可通过电力的、机械的、气动的和/或液压的机构控制的注射器致动器以精确地将物质输注入患者和/或将物质从患者处吸出。

[0006] 在一些实施例中,药物递送系统可包括药物递送装置;和内置有的注射器的致动器,该注射器与药物递送装置流体连通;其中所述致动器被构造为对注射器施加致动力以将物质从药物递送装置排出;其中所述致动器包括:第一杯;和旋转地连接至所述第一杯的第二杯;其中所述第一杯相对于所述第二杯的旋转对所述注射器施加致动力。

[0007] 该致动器可包括多个布置于其内的注射器。该第一杯可与该第二杯螺纹连接。所述第一杯相对于所述第二杯的沿第一方向的旋转对所述注射器施加将物质从所述药物递送装置排出的致动力。所述第一杯相对于所述第二杯的沿相反的第二方向的旋转对所述注射器施加将物质吸入所述药物递送装置的第二致动力。所述致动器包括被配置为使所述第一杯相对于所述第二杯旋转的电机。所述递送装置包括导管或针。所述注射器的注射筒延伸穿过所述第一杯的中部开口。

[0008] 在一些实施例中,一种注射器致动器可包括:主体;多个注射器,每一个均具有对应的柱塞;可旋转地联接至所述主体的杯;和设置在所述杯内的力耦合器;其中所述杯相对于所述主体的旋转有效地选择所述注射器柱塞中的哪一个可操作联接至所述力耦合器。

[0009] 力耦合器包括流体管路。所述杯的旋转将流体管路与所述注射器柱塞中被选择的一个注射器柱塞流体连通。力耦合器包括螺线管。杯的旋转将所述螺线管与所述注射器柱塞中被选择的一个注射器柱塞对齐。所述主体由多个注射器限定。所述多个注射器被设置在形成于所述主体内的一个或多个空腔内。所述致动器包括被配置为使所述杯相对于所述主体旋转的电机。

[0010] 在一些实施例中,一种注射器致动器可包括:主体,其具有近侧部分、中间部分和远侧部分,并且限定出内置有注射器的空腔;和供能盒,其布置在所述主体内并且可操作地

联接至所述注射器的柱塞,以使所述供能盒可朝向远侧前移所述柱塞。

[0011] 所述供能盒可操作地联接至所述注射器的所述柱塞,以使所述供能盒可使所述柱塞朝向近侧回退。所述供能盒可包括压缩气体容器。所述注射器被抓持在所述主体的所述中间部分与远侧部分之间。所述致动器包括控制系统,所述控制系统被构造为选择性地所述供能盒生成的力引导向所述柱塞。所述供能盒被设置在由所述主体的近侧部分和中间部分限定的空腔内。所述致动器包括排气模块。该排气模块包括消音器和散热片中的至少一个。

[0012] 在一些实施例中,一种药物递送系统可包括:控制器;药物递送装置;与所述药物递送装置流体连通的致动器,所述致动器包括内置有药物的流体储存槽;将所述致动器连接至所述控制器的致动线,所述致动线被构造为将(i)将流体推出所述药物递送装置的第一致动力和(ii)将流体吸入所述药物递送装置的第二致动力中的一个从所述控制器传送至所述致动器。

[0013] 所述药物递送装置包括针和导管中的至少一个。在一些实施例中,所述致动线不包括药物。所述致动线可包括布置在外护套内的柔性线缆,所述线缆能够实现相对于所述外护套轴向平移和轴向旋转中的至少一个。所述控制器被构造为设置在灭菌区以外,同时所述致动器被设置在所述灭菌区以内。该系统可包括安装至所述致动器并且选择性可操作以将信号传送至所述控制器的用户控制器。该系统可包括信号线,其被构造为将信息在所述控制器与所述致动器之间传送。所述药物递送系统可包括通过信号线与所述控制器通信联接的传感器。所述流体储存槽包括注射器。所述第一致动力能够有效地使所述注射器的柱塞朝向远侧移动并且所述第二致动力能够有效地使所述柱塞朝向近侧移动。

附图说明

[0014] 图1为药物递送系统的示意图。

[0015] 图2为递送装置的立体图。

[0016] 图3为注射器致动器的立体图。

[0017] 图4为另一个注射器致动器的立体图。

[0018] 图5为另一个注射器致动器的截面侧视图。

[0019] 图6为另一个注射器致动器的截面侧视图。

[0020] 图7为另一个注射器致动器的截面侧视图。

[0021] 图8A为示出具有流体接头的另一个注射器致动器的立体图。

[0022] 图8B为示出具有针的图8A的注射器致动器的立体图。

[0023] 图9为控制器的示意硬件框图。

[0024] 图10为图9的控制器的功能方框图。

[0025] 图11A为部分位于无菌区内并且部分位于无菌区外的药物递送系统的示意图。

[0026] 图11B为图11A的递送系统的致动线的侧视图。

具体实施方式

[0027] 本文公开了自动药物递送系统以及相关方法。在一些实施例中,这些系统可降低或消除输注的不一致性。示例系统可包括注射器致动器,其可通过电动机构、机械机构、气

动机构和/或液压机构加以控制以精确地向患者输注物质和/或将物质从患者抽出。

[0028] 现在将描述某些实施例,以提供对本文公开的装置和方法的结构、功能、制造和使用的原理的全面理解。在附图中示出了这些实施例的一个或多个示例。本领域的技术人员将会理解,本文具体所述且如图所示的装置和方法是非限制性实施例。结合一个实施例所示出或所述的特征可以与其它实施例的特征组合。

[0029] 本文所用的术语“药物”是指可递送至人或动物受试者的任何功能性试剂,包括激素、干细胞、基因治疗、化学物质、化合物、小分子和大分子、染料、示踪剂(用于成像等)、抗体、病毒、治疗剂、寡核苷酸、反义治疗剂等。

[0030] 在一些实施例中,本文公开的系统和方法可提供自动注射器致动装置。自动注射器致动装置可实现为手持单元,该手持单元可靠近患者定位并且由位于灭菌区内的外科医生或其它用户直接控制。本文公开的系统和方法可为多个注射器或多个腔、药瓶或储存槽的自动致动提供灵活性。本文公开的系统和方法可包括从手持致动器到控制器或控制台的感应和/或反馈。

[0031] 在一些实施例中,本文公开的系统和方法可用于与天然脑脊液(CSF)流配合将药物注射或以其它方式递送至患者的中枢神经系统。例如,该药物可与天然CSF脉冲同相地和/或同频率地多阶段地注射。本文的系统和方法可允许比传统技术的情况更加有效地将药物递送至患者。例如,可递送更少量的药物但是仍然达到目标终点,由此降低递送大量药物的成本和/或可能产生的副作用。

[0032] 在一些实施例中,本文公开的系统和方法可用于其中期望的递送目标不可接近或者无法以微创方式接近但是替代地存在与期望递送位点直接流体连通的更加容易接近且更加安全的注射位点的情形。例如,药物可通过患者脊柱中(例如腰区、胸区、颈区等)的注射位点被递送至患者的鞘内空间并且可通过鞘内空间递送至注射位点颅侧的目标位置(例如大脑或脊柱的更靠近颅侧的区域,比如脊柱的颈区或高胸区)。在其它实施例中,药物可被递送至注射位点尾侧的位置。

[0033] 在一些实施例中,本文公开的系统和方法可包括完全可编程的定制的注射和/或抽吸曲线,其通过实时监测患者的生理参数(如心率、CSF压力、CSF脉率、呼吸率、肺容量、胸部扩张和收缩、胸内压、腹内压等)来同步。这可允许终端用户对每个循环的注射/抽吸剂量、每次微量注射的时长和曲线、微量注射的相对时间(或相位)以及其它参数进行微调。本文公开的系统和方法可包括用于估计药物递送效率以及确保患者安全的实时在线压力传感。

[0034] 在一些实施例中,本文公开的系统和方法能够提供更好的一致性但是很小地改变或者没有改变现有方案或工作流程的药物递送。在一些实施例中,本文公开的系统和方法可提供输注/递送成功的实时确认。在一些实施例中,本文公开的系统和方法可提供可靠的、便携的、即插即用的、一次性的和/或兼容的药物递送平台。在一些实施例中,本文公开的系统和方法可以缓慢的、一致的和/或可定制的(例如用户特定或者患者特定)形式提供例如容积至少为0.5至30毫升的剂量的安全输注。

[0035] 图1是示例药物递送系统100的示意框图。如图所示,该系统100可包括递送装置102(例如导管、针等)、控制器104和泵或致动器106。该系统100还可包括一个或多个传感器108。该致动器106可被构造为经过递送装置102将物质泵送、注射或以其它方式递送入患者

110(例如进入患者的鞘内空间)。该致动器106还可被构造为通过递送装置102将物质从患者处抽吸走或移除。递送或移除的物质可为或者可包括:流体、药物、含药流体、缓冲液、CSF、人工CSF、上述物质的组合等。致动器106可被控制器104控制以根据医疗方案或者曲线递送或移除物质。该曲线可将物质的递送和/或移除与可由传感器108或其它装置测得的患者的生理参数同步或以其它方式协调。示例生理参数可包括心率、CSF压力、CSF脉率、呼吸率、肺容量、胸部扩张和收缩、胸内压、腹内压等。该控制器104可内置于致动器106或者可为系统100的分离部件,例如远程控制台。

[0036] 递送系统100的一个或多个部件以及在一些实施例中递送系统的所有部件可被植入患者。植入递送系统100的一些或所有部件可通过非侵入性的家庭或门诊手术促进慢性或长期的药物递送(例如数天、数周、数月或数年)。

[0037] 递送装置102可为针,比如腰椎穿刺针。该递送装置可为导管,例如鞘内或血管内导管。该递送装置可为包含在致动器106中的注射器的一部分。示例递送装置在于2017年6月20日提交的美国专利编号为9,682,193、题目为“药物递送系统和方法”以及于2016年12月21日提交的美国临时申请编号为62/437,168、题目为“药物递送系统和方法”中公开,每一篇通过援引被整体地纳入本文。该递送装置可为易操纵的和/或能够螺纹连接的导管。该导管可包括单个腔或多个腔,例如1-2个腔。该导管可包括用于操纵导管的导丝或者内置丝。该导管可被构造用于连接至注射器致动器以进行推注递送/急性递送。该导管能够被完全植入并且可包括供注射流体流入(例如通过连接至注射器或注射器致动器的针、通过一次性注射系统等)的端口。该递送装置可被构造为插入和/或将药物递送入受试者的大脑或脊柱的脑脊液(CSF)或者蛛网膜下腔。

[0038] 图2示出了为腰椎穿刺针202形式的示例递送装置102。该针202可用于将药物递送至患者的中枢神经系统、递送至患者的鞘内空间或者递送至患者体内的其它区域或者位点。该针202可在远侧尖端处包括传感器108。该传感器108可被构造为在输注之前、过程中或者之后测量鞘内压力的压力传感器。该传感器108可为各种其它类型的传感器中的任一种,例如下文描述类型的传感器中的任意种。该针202可在近端处包括鲁尔接口或其它连接器或配件212以与针建立流体连通,例如以将针连接至致动器106或者连接至致动器的注射器。

[0039] 致动器106可为内装有一个或多个注射器的注射器致动器。该致动器可被构造为对注射器施加致动力,例如以使物质从注射器中排出或者将物质吸入注射器。该致动力可施加至注射器的可移动柱塞部件。该致动力可在致动器106内被触发或可在例如控制器104内的其它位置处被触发并且与致动器连通。该致动器106可包括泵。该致动器106可包括一个或多个药瓶、储存槽或者流体(例如药物、缓冲液)的容器等。该致动器106可被构造为将药物或者含药流体供给至递送装置102和/或被构造为将流体从递送装置吸出。

[0040] 致动器106可包括一个或多个泵。例如,致动器106可包括多个泵,每个泵均与递送装置102的对应腔连接并且流体连通。该泵也与用于保持流体体积的对应储存槽相关联并且流体连通。在一些实施例中,致动器106可包括联接至电动线性致动器的第一和第二注射器泵,电动线性致动器被构造为响应于从控制器104接收到的控制信号前驱或者回退注射器泵的柱塞。在一些实施例中,致动器106可包括蠕动泵、螺旋泵、齿轮泵、活塞泵、气囊泵等。致动器106的一个或多个部分可被植入患者体内。致动器106可包括各种可植入的或体

外的泵中的任意泵。在一些实施例中,致动器106可包括完全植入的、可编程的泵和含有将采用系统传输的流体的完全植入的储存槽。在一些实施例中,整个致动器106是可植入的,例如以便于慢性治疗方法。

[0041] 致动器106可装有定制或现货注射器,并且可向注射器施加力以使流体从注射器的远端排出和/或将流体吸入注射器的远端。致动器106可包括单个或多个注射器。在多个注射器的例子中,每个注射器可被单独地或者同步地驱动。一个或多个注射器可与致动器106一体成型。致动器106可包括或可被联接至控制器104。例如致动器106可通过有线或者无线连接连接至控制器104。替代地或另外地,致动器106可通过如下文所述的致动线和/或信号线连接至控制器104。致动器106可包括用于CSF抽吸以及药物输注的独立注射器。致动器106可包括既用于CSF抽吸又用于药物输注的单个注射器。

[0042] 致动器106的远端可包括或者可被联接至递送装置102。例如,装载入致动器106的注射器的远端可限定被构造用于插入患者的针或者用于例如通过中间管路连接至递送装置102的流体接头或其它接头。

[0043] 致动器106可为手持装置。该致动器106可包括可由用户致动的控制器。例如,致动器106可包括按钮、触发器或用于提供用户控制的其它元件。在一些实施例中,致动器106可包括可由用户选择性地堵住的狭缝或者调节器,例如以通过采用用户手指堵住不同的量而控制施加至注射器的气压。可允许系统以手动模式运行。

[0044] 该系统可包括用于向用户提供稳定性和工效学的各种特征,例如,致动器106可被称重或者可包括用于相对于患者或用户稳定其位置的支撑。

[0045] 致动器106可包括电位计或者其它传感器以确定致动器的操作元件的位置,例如致动器的一个或多个注射器柱塞的位置或者驱动元件本身的位置。从传感器处得到的位置信息可例如通过控制器的电子显示传送至控制器104和/或至用户。

[0046] 致动器106可包括用于将致动力施加至注射器的各种元件或结构。可施加致动力前驱注射器的柱塞从而使物质从注射器排出。替代地或另外地,可施加致动力回退注射器的柱塞以将物质吸入注射器。该致动力可为线性致动力。该致动力可为旋转致动力。该致动力可以液压地或者气动地生成,例如通过将一定压力的液体或气体引导向注射器柱塞或者可操作地联接其上的部件来生成。致动力可以机械地生成,例如通过杠杆、齿轮、连杆、螺钉等生成。该致动力可电动地或电磁地生成,例如通过螺线管、步进电机等生成。该致动力可采用上述原理的任意组合生成。

[0047] 图3示出了示例致动器306。该致动器306可被用于系统100,例如以受控且一致的方式根据可编程的输注参数比如压力、体积、时间、脉冲输注/抽吸等输注药物。

[0048] 致动器306可与一个或多个注射器314一起使用或者可包括一个或多个注射器314。注射器314可为现货的或者定制的注射器。该注射器314可包括注射筒316、可滑动地布置在注射筒内的柱塞318以及出口端口或管嘴320。出口端口320可形成于注射器的针内,可被构造为附接至针和/或可为流体配件(例如鲁尔接口)或者其它联接器。注射器314的注射筒316可限定凸缘或肩部322。注射器的柱塞318可包括朝向远侧的致动表面318d和朝向近侧的致动表面318p。向朝向远侧的表面318d施力可使柱塞318相对于注射筒316朝向近侧移动以将物质吸入注射器314。向朝向近侧表面318p施力可使柱塞318相对于注射筒316朝向远侧移动以使物质从注射器315排出。

[0049] 致动器306可包括下杯或远侧杯324。该下杯324可包括开口,该开口的尺寸被设计为容置注射器314的注射筒316穿过其中。该开口的尺寸可被设计为防止注射器的肩部322朝远侧穿过开口。相应地,一部分下杯324例如下杯的底板可接触并且抵接于肩部322。该致动器306可包括上杯或者近侧杯326。一部分上杯326可接触并且抵靠注射器314的柱塞318。例如,上杯326的第一接合表面可接触柱塞318的朝向远侧的表面318d,上杯的第二接合表面可接触柱塞的朝向近侧的表面318p。在一些布置中,上杯326仅接触朝向近侧的表面318p。

[0050] 该上杯和下杯326、324可相对于彼此移动以致动注射器。可对致动器306施加力以使上杯326相对于下杯324移动。该力可以本文描述的任意方式形成,包括液压的、气动的、机械的、电动的或者采用它们的组合。例如,下杯324可被螺纹连接至上杯326,或反之亦然。并且可采用液压马达、气动马达或电动机施加旋转力以使一个杯相对于另一个旋转。该上杯和下杯326、324可通过螺纹接口彼此匹配。上杯和下杯326、324朝第一方向的相对旋转可有效地使杯朝向彼此移动以使物质从注射器314排出。上杯和下杯326、324朝相反的第二方向的相对旋转可有效地使杯彼此远离地移动以将物质吸入注射器314。

[0051] 在一些实施例中,下杯324可具有带螺纹的内腔且上杯可采用可旋转地安装在下杯内的螺纹塞来替换。相应地,施加至塞的旋转力可使该塞相对于下杯324进行纵向平移移动,由此下压柱塞318以使材料从注射器314排出和/或提升柱塞以将物质吸入注射器。可通过致动线328向致动器306提供致动力。该致动线328的一端可联接至致动器306,该致动线的另一端可联接至控制器104或者系统100的其它部件。示例致动线在下文进行描述。

[0052] 图4示出了示例致动器406。除了下文所述以及本领域技术人员能易于由本发明理解得出的,致动器406的结构和操作与致动器306相同。该致动器406可包括本文描述的致动器306的任意特征或方面。

[0053] 致动器406可包括紧凑形状因子的定制注射器414。该注射器414的注射筒416和/或柱塞418可直接匹配至致动器406的杯426。例如,注射筒416可被固定至杯426或者与杯426一体成型。如另一个示例,该柱塞418或者围绕其布置的护套可被直接螺纹连接至杯426。在其它布置中,致动器406可例如通过与注射器的柱塞连通的加压流体管路而被气动驱动。

[0054] 如上文所述,本文描述的任意致动器可包括多个注射器。图5示出了示例多通道致动器506。除了下文所述以及本领域技术人员能易于由本发明理解得出的,致动器506的结构和操作与致动器306、406的结构和操作相同。致动器506可包括在本文描述的致动器306、406中的任意特征或方面。

[0055] 致动器506可包括第一和第二注射器514,每个注射器都具有对应的独立控制的柱塞518。施加至柱塞518的致动力可以上文描述的任意方式生成,包括液压的、气动的、机械的、电动的或采用它们的组合。例如,如图所示,柱塞518可被气动控制并且可被联接至对应独立的流体管路528。将具正压的流体(例如空气或二氧化碳)施加至柱塞518可向远侧驱动柱塞以使物质从注射器514排出。将具负压的流体或真空施加至柱塞518可向近侧驱动柱塞以将物质吸入注射器514。注射器514的流体储存槽可如所示紧接致动器506的远侧出口520流体连通,或者可例如通过一个或多个阀比如单向阀彼此隔离。虽然示出了两个注射器514,但是应当理解的是该致动器506可包括任意数量的注射器,例如3个或更多、5个或更

多、10个或更多等。

[0056] 在一些实施例中,一个注射器、储存槽或者多通道致动器中的一个通道可填充药物并且另一个填充缓冲液。该控制器可协调致动单个柱塞以将药物和缓冲液编程地递送至患者。

[0057] 在一些实施例中,一个注射器、储存槽或者多通道致动器中的一个通道可填充第一药物并且另一个填满第二药物。该控制器可协调致动单个柱塞以将第一药物和第二药物编程地递送至患者。

[0058] 在一些实施例中,一个注射器、储存槽或者多通道致动器中的一个通道可用于存储将被递送入患者的物质并且另一个储存槽可用于存储从患者移除的物质。该控制器可协调致动单个柱塞以将物质编程地递送入患者并且从患者处移除物质。

[0059] 多通道致动器可包括用于选择将致动力施加至多个柱塞中的哪一个的特征。例如,致动器可包括可旋转的机械机构,在相对于致动器的主体或者其它部件绕轴线旋转时该机械机构改变与致动力对齐的柱塞或者被施加致动力的柱塞。该轴线可为致动器的纵轴线。该轴线可为致动器的中心纵轴线。

[0060] 图6示出了具有可旋转的选择机械机构的示例多通道致动器606。除了下文所述以及本领域技术人员能易于由本发明理解得出的,致动器606的结构和操作与致动器306、406、506的结构和操作相同。该致动器606可包括本文描述的致动器306、406、506的任意特征或方面。

[0061] 致动器606可包括可旋转杯630。该杯630可旋转地安装至致动器606的主体632,例如以使杯可相对于主体绕致动器606的近侧-远侧轴线或纵轴线旋转。该主体632可由一个或多个注射器614限定或者可包括一个或多个注射器614。该杯630可包括力耦合器634。杯630相对于主体632的旋转可有效地选择哪个注射器614与力耦合器634对齐、接触和/或操作耦合。力耦合器634的结构可根据用于致动注射器614的致动力的性能来改变。该力耦合器634可为或者可包括:气体管路、流体管路、加载或加压气缸、电池、电容器、导电元件、螺线管、弹簧、可伸缩膨胀支柱、活塞、磁体和/或它们的组合。可施加致动力以使注射器柱塞朝向远侧移动、使注射器柱塞朝向近侧移动或者使注射器柱塞朝向远侧和朝向近侧移动。

[0062] 可手动地执行(例如通过手动用户操作)或者在控制器104或者系统100的另一个部件的控制下执行旋转杯632并且由此选择为哪一个注射器614施加致动力。例如,杯632可操作地联接至电磁驱动器、步进电机、齿轮系统或者由控制器104控制的其它驱动元件。该控制器104可被构造为根据预先编程的递送曲线旋转杯632。该控制器104可被构造为响应于用户输入旋转杯632,该用户输入例如为按压致动器606上的按钮或开关或者与在控制器的电子显示屏上显示出的图形用户接口元件交互。

[0063] 图7示出了示例致动器706。除了下文所述以及本领域技术人员能易于由本发明理解得出的,致动器706的结构和操作与致动器306、406、506、606相同。该致动器706可包括本文描述的致动器306、406、506、606的任意特征或方面。

[0064] 致动器706可为不受限的自动输注手柄。该致动器706可包括具有近侧部分706A、中间部分706B和远侧部分706C的主体。

[0065] 主体的远侧部分706C可用作注射器保持器。该远侧部分706C可被构造为使注射器714保持位于致动器706内。该注射器714可包括远侧出口端口720、注射筒716、凸缘或肩部

722以及柱塞或活塞718。该远侧部分706C和中间部分706B可被构造为将注射器714的凸缘722抓持在它们之间以将注射器固定至致动器706。

[0066] 主体的中间部分706B可限定容纳于供能盒738的腔室736。至少一部分腔室736可由主体的近侧部分706A限定。该供能盒738可为用于将致动力提供至注射器714的柱塞718的任意元件或结构。供能盒738可为或者可包括：填充压缩气体例如二氧化碳的容器。该供能盒738可为或者可包括：气体管路、流体管路、加载或加压的气缸、电池、电容器、导电元件、螺线管、弹簧、可伸缩膨胀缝线、活塞、磁体和/或它们的组合。该供能盒738可为机电式的。该供能盒738可包括电机，例如微型电机、微型线性电机、步进电机等。该供能盒738可包括电池、例如可充电的或一次性的高性能电池。该供能盒738可包括用于将电机的旋转转换为柱塞718的线性运动的变速器、齿轮、曲柄或者凸轮。

[0067] 致动器706可包括控制和/或管理系统740。控制系统740可设置在致动器706的中间部分706B内。控制系统740可控制致动器706的运行。该控制系统740可控制何时将致动力施加至柱塞718以及施加力的方向或矢量。例如，控制器740可包括一个或多个流体管路和一个或多个阀。控制系统740可选择性地打开阀以将压缩空气从供能盒738引导至柱塞718上，以停止将气体引导至柱塞上、以向柱塞的朝向近侧表面引导气体、以向柱塞的朝向远侧的表面引导气体等。控制系统740可包括气体活塞748。气体活塞748可被联接至注射器714的柱塞718。例如气体活塞748可被固定至柱塞718以防止在它们之间产生轴向平移，由此允许将单向或双向的力施加至柱塞。气体活塞748可以各种方式朝向近侧返回。例如在弹簧偏置的作用下、通过杠杆、螺栓或者其它施力机构、通过文丘里抽吸装置等或手动地（例如通过将柱塞插入致动器706）通过压缩气体使气体活塞748从供能盒738返回。

[0068] 致动器706可包括排气模块742。该排气模块742可为或者可容纳入主体的近侧部分706A。该排气模块742可包括一个或多个散热片744。该散热片744可为交叉钻孔的或通气的。该散热片744可被构造为消散一些或所有由致动器压缩的气体的膨胀导致的冷却效应。该散热模块可包括一个或多个消音器746。该消音器746可被构造为消散一些或所有的冷却效应和/或降低一些或所有由致动器压缩的气体的膨胀导致的声音。该消音器746可由烧结金属制成。该消音器746可用作最初冷却消散器。致动器706的接触表面可由隔热材料形成或者涂覆有隔热材料。

[0069] 主体的近侧、中间和/或远侧部分706A、706B、706C可选择性地彼此分离。例如，这些部分可通过螺纹接口、回转接口、扣合接口或摩擦配合接口等联接。该远侧部分706C可被移除以允许将注射器714装入致动器706。该近侧部分706A或远侧部分706C可被移除以允许接近控制系统740，例如用于将控制系统740与外部控制器或者控制台104对接。控制系统740可与控制器或控制台104无线对接。该近侧部分706A可被移除以允许供能盒738被替换或再充电。

[0070] 该致动器706可例如通过无线联接器、有线联接器或者直接电气联接器对接至控制器或控制台104以在致动器706和控制器104之间建立功能的和/或电能的连通。该致动器706可与安装的供能盒738对接或不对接。该控制器104可为致动器706的电池再充电，反之亦然。该控制器104可为致动器706下载编程输注参数或曲线或反之亦然。该控制器104可从致动器706处上传输注记录、操作数据、传感器输出信息或其它数据，反之亦然。该控制器104可编程致动器706、上传致动软件等或反之亦然。

[0071] 对接可以在支架或底座中无线地执行,和/或通过连接到医疗级匹配的推/拉式锁定带护罩的插脚缆线连接器,其中把手连接件凹入致动器706的手柄中。可执行对接以上传致动器706运行和检测数据、下载输注编程数据、电池充电、运行功能性诊断检查、执行信息互换、上传案例数据、检查如何输注、下载下一套注入输注曲线/参数等。

[0072] 致动器706可为手持装置。该致动器706可与控制器/控制台104完全分离,例如以使没有管、缆线或其它结构在它们之间延伸。

[0073] 可为致动器706设置各种配件。致动器706可包括用于在使用后持握储气筒的隔热“冷垫”。致动器706可包括能够插入主体远端以在使用后朝向近侧复位气弹簧的复位柱塞。致动器706可包括电力连接对接或者对接站。该致动器706可包括抓取工具以辅助移动筒。致动器可包括支撑臂,该支撑臂用于将致动器安放至桌子、地板、患者或者外科医生或用户或者其它支撑件以便于免持或者减小应变的操作。该支撑臂可被构造为支承多个致动器706。

[0074] 可同时使用多个致动器706以为相同患者注射和/或者抽出物质。多个致动器706可通过预先编程、直接布线、将线缆连接至共用控制台、无线同步和/或客户-服务器或基于云的模型被调节。

[0075] 致动器706可包括一个或多个用户控制器或接口元件。例如致动器706可包括触觉表面开关。致动器706可包括电子显示器。该致动器706可包括一个或多个发光件如LED。该接口元件可向用户传送装置运行参数和状态,例如装置准备、装置运行、脉冲输注模式、慢输注模式、标准输注模式、输注完成、警报灯。致动器706可包括用于密钥重写或参数功能的操作开关。

[0076] 图8A-图8B示出了示例致动器806。除了下文所述以及本领域技术人员能易于由本发明理解得出的,致动器806的结构和操作与致动器306、406、506、606、706相同。该致动器806可包括本文描述的致动器306、406、506、606、706的任意特征或方面。

[0077] 如图8A所示,致动器806可为小型手持注射器致动器。该致动器806可包括主体,该主体限定出尺寸被设计为内置有一个或多个注射器814的空腔。该注射器814可包括如在图8A中示出的远侧流体接头或其它连接件或在图8B中示出的远侧针。该针可包括集成的传感器108,例如压力传感器。该致动器806可包括按钮或者其它控制器850。该控制器850可由用户致动以开始输注、停止输注、或者执行致动器806的某些其它控制。该致动器806通过致动线852和/或信号线854可操作地联接至控制器104,如下文所述。

[0078] 系统100可包括具有处理器和数字显示器或用于明确输注参数的其它用户接口的控制器104。该控制器104可例如通过向致动器106施加致动力或者给予指示来控制系统100的运行。该控制器可操作地连接至致动器106,以使控制器可以自动的方式向致动器施加致动力。

[0079] 控制器104可包括对接站,例如用于向致动器106供给能源,其比如为气室、电池、弹簧等,或者用于为致动器下载数据或从致动器上传数据。

[0080] 图9示出了控制器104的示例实施例的物理部件的方框图。虽然本文示出和描述了示例控制器104,但是应当理解的是这是为了通用性以及便捷。在其它实施例中,控制器104的结构和操作可与本文示出的控制器不同。控制器104可为平板电脑、移动装置、智能手机、笔记本电脑、台式电脑、基于云的电脑、服务器电脑等。控制器104的一个或多个部分可被植

入患者。递送控制软件可在控制器104上执行。该软件可在本地硬件部件(例如台式电脑、智能手机、笔记本电脑等)上执行或者可被远程执行(例如在与控制器通信联接的服务器上或者云端连接的计算机装置上)。

[0081] 所示控制器104包括处理器156,该处理器例如通过执行嵌入式软件、操作系统、装置驱动程序、应用程序等控制控制器104的运行。处理器156可包括任意类型的微处理器或者中央处理单元(CPU),包括可编程的通用或专用处理器和/或各种专有或商业上可用的单处理器或多处理器系统中的任何一种。本文所使用的术语处理器可以指代从内部或外部存储器或寄存器读取和解析程序指令的微处理器、微控制器、ASIC、FPGA、PIC、处理器等。控制器104还包括存储器158,其为处理器156执行的代码或由处理器处理的数据提供临时或永久存储。存储器158可包括只读存储器(ROM)、闪存、一种或多种随机存取存储器(RAM)、和/或存储器技术的组合。控制器104的各个部件可以经由任何一个或多个单独的迹线、物理总线、通信线等互连。

[0082] 控制器104还可以包括接口160,诸如通信接口或I/O接口。通信接口可以使控制器104能够通过网络或通信总线(例如,通用串行总线)与远程装置(例如,其它控制器或计算机系统)通信。I/O接口可以便于一个或多个输入装置、一个或多个输出装置以及控制器104的多个其它部件之间的通信。示例性输入装置包括触摸屏、机械按钮、键盘和指点装置。控制器104还可以包括存储装置162,该存储装置162可以包括用于以非易失性和/或非瞬态方式存储数据的任何传统介质。存储装置162因此可以保持持久状态的数据和/或指令(即,尽管中断到控制器104的电力,该值被保持)。存储装置162可以包括一个或多个硬盘驱动器、闪存驱动器、USB驱动器、光盘驱动器、各种介质盘或卡、和/或其任何组合,并且可以直接连接到控制器104的其它部件或者诸如通过通信接口远程连接到控制器。控制器104还可以包括显示器164,并且可以生成要在其上显示的图像。在一些实施例中,显示器164可以是真空荧光显示器(VFD)、有机发光二极管(OLED)显示器或液晶显示器(LCD)。控制器104还可以包括电源166和适当的调节和调理电路。示例性电源包括诸如聚合物锂离子电池的电池或用于将控制器104耦接到直流或交流电源的适配器(例如,USB适配器或插墙式适配器)。

[0083] 由控制器104执行的各种功能可以在逻辑上被描述为由一个或多个模块执行。应该理解,这种模块可以用硬件、软件或其组合来实现。将进一步理解的是,当以软件实现时,模块可以是单个程序的一部分或者一个或多个单独程序,并且可以在各种上下文中实现(例如,作为嵌入式软件包的一部分、操作系统、装置驱动器、独立应用程序和/或其组合)。另外,体现一个或多个模块的软件可以作为可执行程序存储在一个或多个非暂时性计算机可读存储介质上。本文公开的由特定模块执行的功能也可以由任何其它模块或模块组合来执行,并且控制器可以包括比在此示出和描述的更少或更多的模块。图10是控制器104的一个实施例的模块的示意图。

[0084] 如图10所示,控制器104可以包括被配置成从(多个)传感器108接收信息的传感器输入模块168。传感器输入模块168可以例如经由处理器的通用输入/输出引脚读取并解析从传感器108提供给处理器156的输出信号。传感器输入模块168可以可选地对传感器信号执行各种处理,诸如频率检测、相位检测、去抖动、模数转换、滤波等。

[0085] 控制器104还可以包括递送控制模块170,该递送控制模块170被构造成控制泵或致动器106以输注或抽吸来自患者的流体和/或控制递送装置102(例如螺旋钻、活塞、换能

器、超声系统等)。例如,当发出“输注”指令时,递送控制模块170可以将电力或者致动力供应到泵106,以开始通过递送装置102泵送输注物,或者使电气致动的阀打开,使得在压力下存储的输注物置于与递送装置流体连通并流过其中。在一些实施例中,递送控制模块170可以被配置成当压力传感器指示系统中的压力已经达到预定阈值量时切断泵106的电力或关闭阀或以其它方式移除或者降低供给至致动器的致动力。当发出“抽吸”指令时,递送控制模块170可以使电力或致动力供应到泵106,以开始将流体泵出递送装置102。

[0086] 控制器104可以包括用户输入模块172,该用户输入模块172被构造成接收例如由用户经由接口160提供的一个或多个用户输入。示例性用户输入可以包括输注参数、患者信息、治疗方案等。

[0087] 控制器104还可以包括显示模块174,该显示模块174被构造成在显示器164上向用户显示各种信息,诸如图形或文本用户界面、菜单、按钮、指令和其它界面元素。显示模块174也可以被构造成显示指令、警告、错误、测量值和计算。

[0088] 控制器104可被构造成控制多种输注和/或抽吸参数以实现定制递送。这可以允许基于治疗应用来调节递送。可由控制器104控制的示例性参数包括输注类型、输注速率、输注体积、输注之间的时间、振荡速率、输注和抽出比率、输注相位定时、抽吸类型、抽吸速率、抽吸之间的时间、抽吸体积等。

[0089] 传感器108可以是单个传感器或多个传感器。示例性传感器包括压力传感器、心电图传感器、心率传感器、温度传感器、PH传感器、呼吸率传感器、呼吸量传感器、肺活量传感器、胸部扩张和收缩传感器、胸内压力传感器、腹内压力传感器等。一个或多个传感器108可以植入患者体内。一个或多个传感器108可以安装至、插入或形成在递送装置102中。传感器108也可以远离递送装置102。在一些实施例中,传感器108可以包括设置在递送装置102内或递送装置102上用于测量与递送装置相邻的CSF压力的压力传感器,以及用于测量患者心率的ECG传感器。传感器108可以(经由导线或经由无线连接)连接到控制器104的传感器输入模块168。

[0090] 系统的一个或多个部件可被布置在无菌区内(例如在为患者限定的无菌区内)。该系统可完全布置在无菌区内,或者该系统100的一个或多个部件可被布置在无菌区的外侧。

[0091] 例如如图11A所示,控制器104可远离致动器106和递送装置102布置。该控制器104可被布置在无菌区的外侧,而致动器106和递送装置102可被布置在无菌区内,例如接近患者P。

[0092] 控制器104可通过致动线152联接至致动器106或者其注射器模块。该致动线152可被构造为将控制器104产生的致动力传递至致动器106。换句话说,致动线152可将致动能量和/或力从灭菌区的外侧传递或传送至灭菌区的内侧。如图11B所示,示例致动线152可包括由外护套178支撑的内部致动器线缆、杆或线176。该致动线缆176可具有高的柱强度,以使线缆即使在被弯曲或弯折时也能传递轴向和/或旋转的致动力。外护套178可为柔性的。该外护套178可为编织的。该外护套178可为轴向刚性的。在其它布置中,该致动线152可通过其它机构比如气动的、液压的、机械的、电动的等来传递致动力。在一些实施例中,致动线152不包括任何药物,由此提高了系统的药物容量效率。

[0093] 控制器104可通过信号线154联接至致动器106。该信号线可允许致动器106将开关、按钮、触发器、控制器、传感数据、输注/抽吸曲线、诊断数据或其它指令、信息或信号传

送回控制器104,反之亦然。该信号线154可为导电丝。该信号线154可为无线通信链接。

[0094] 该致动器106可包括可被用户致动的按钮或其它触发控制器150,例如以向控制器104传送信号从而开始输注、停止输注、开始抽吸、停止抽吸、调节输注/抽吸参数等。

[0095] 图11A所示的布置的有利之处在于包含被递送至患者P和/或从患者P处移走的药物或其它物质的管线可被制为短的,无需控制器104和致动器106之间靠近。这可提供药物容量有效性。此种布置还可允许在灭菌区内直接进行致动器106的控制或操作,例如以允许外科医生、患者或其它用户靠近患者以与系统100交互。在一些布置中,致动器106可布置在灭菌区的外侧并且用户控制器150可被布置在灭菌区的内侧。例如用户控制器150可设置在单独的壳体内或者设置在可操作地联接至致动器106的单独部件内。

[0096] 该控制器104可为可再用部件。致动线152、信号线154和/或递送装置102可为可再用的或者可为一次性的。

[0097] 本文的系统和方法可包括于2017年6月20日提交的美国专利编号为9,682,193、题目为“药物递送系统和方法”以及于2016年12月21日提交的美国临时申请编号为62/437,168、题目为“药物递送系统和方法”中公开的任意特征,每一篇专利通过援引被整体地纳入本文。本文的系统和方法可采用脉冲式递送以使输注与患者的生理参数协调,该生理参数比如为自然CSF脉冲、心率、呼吸率或者它们的组合。

[0098] 本文的系统和方法可为半自动的或全自动的。本文的系统可为完全一次性或者部分一次性。本文的系统和方法可被用于治疗任何人类或者动物患者,包括婴儿和儿童。本文的系统和方法可与标准腰椎穿刺或者鞘内注射/输注过程一起使用。输注参数可在现场编程或者可被预编程。输注参数可基于从患者处测得的参数部分或整体地控制。该系统可被直接连接至交流总电源或者其他电源或者安装电池运行,该系统可包括用于控制系统运行的用户输入装置(例如用于开启、停止或以其它方式控制输注的脚踏板)。本文的系统和方法可与腰椎穿刺针或鞘内导管一起使用。本文的系统和方法可被用于输注、抽吸或者它们的组合。

[0099] 可采用本文的系统和方法递送的示例药物包括反义寡核苷酸、腺病毒、基因治疗剂(包括腺相关病毒(AAV)和非腺相关病毒)、基因编辑剂、基因转换剂、溶瘤免疫治疗剂、单克隆和多克隆抗体、立体定向核酸、小分子、甲氨蝶呤、依达拉酮(edavarone-conjugate)、芋螺毒素、阿扑吗啡(abomorphine)、泼尼松龙半琥珀酸钠、卡比多巴左旋多巴、丁苯那嗪、苯二氮卓类(比如安定和咪唑安定、阿法沙龙或其他衍生物)、环磷酰胺、艾度硫酸酯酶(艾杜硫酸酶浓缩溶液(Elaprase))、艾杜糖醛酸酶(拉罗尼酶)、拓扑替康、白消安(buslfan)和/或其组合。

[0100] 本文公开的系统和方法可用于治疗各种疾病或病征,包括帕金森病、弗里德赖希氏共济失调、卡纳万(Canavan)病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、先天性癫痫、癫痫综合征、疼痛、脊髓性肌萎缩症(SMA)、 τ 病变、亨廷顿(Huntington)病、大脑/脊柱/中枢神经系统(CNS)肿瘤、炎症、亨特氏综合征、阿尔茨海默病、脑积水(例如脑积水诊断治疗)、沙费利波综合征、A型沙费利波综合征、B型沙费利波综合征、预显癫痫(epilepsy pre-visualase)、原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)、多发性硬化(MS)、原发进展型MS(PPMS)、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、晚期帕金森病患者的症状波动(motor fluctuation)、急性重复癫痫发作(ARS)、癫痫重积症、酶替代治疗(ERT)和/或癌性脑膜炎。

[0101] 应当注意的是在上文描述或者附图中明确表达或者暗示的方法步骤的任何顺序不应被理解为将公开的方法限制为按上文顺序执行步骤。相反,本文公开的每个方法的各个步骤可以多种序列中的任一种执行。另外,因为所描述的方法仅为实施例,所以包括另外的步骤或者包括更少的步骤的各种其它方法也位于本公开的范围內。

[0102] 本文公开的系统可由各种已知材料中的任一种构成。示例材料包括那些适用于手术或医疗应用的材料,包括金属和聚合物,金属例如为不锈钢、钛、镍、钴-铬或其合金以及它们的组合,聚合物例如为聚醚醚酮、陶瓷、碳纤维等。本文公开的系统的各个部件可为刚性的或者柔性的。该系统的一个或多个部件或部分可由射线不可透的材料制成以便于在荧光检查和其它成像技术下可视化,或者可由射线可透的材料制成以便于不干扰其它结构的可视化。示例透过射线的材料包括碳纤维和高强聚合物。

[0103] 虽然已经通过参考具体实施例描述了本发明,但是应该理解的是,可以在所描述的本发明构思的精神和范围内做出许多改变。因此,意图是本发明不限于所述的实施例。

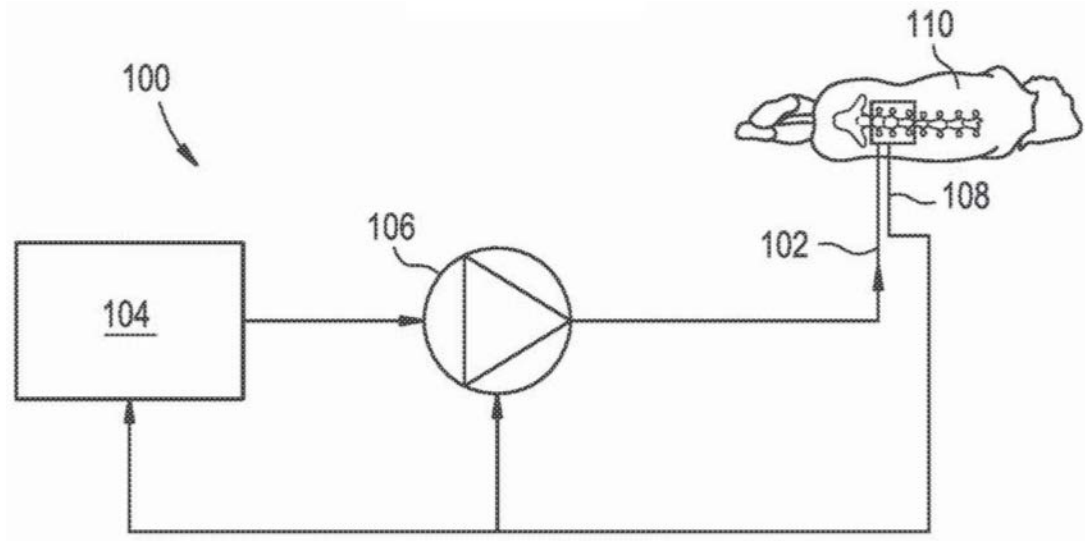


图1

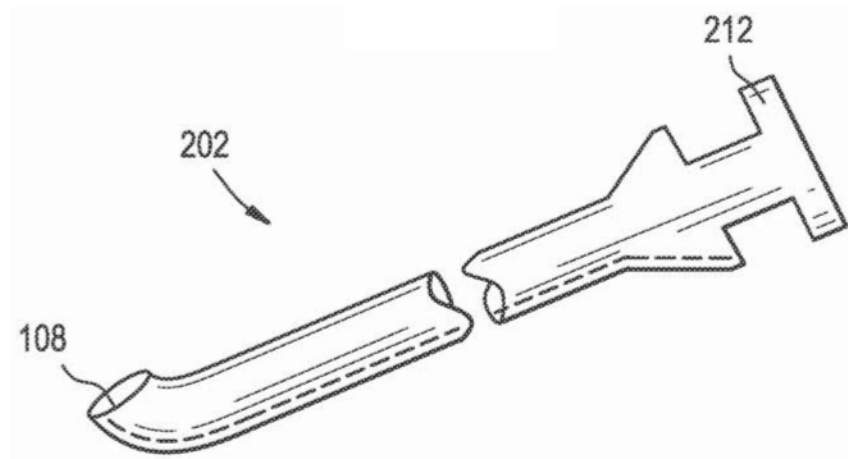


图2

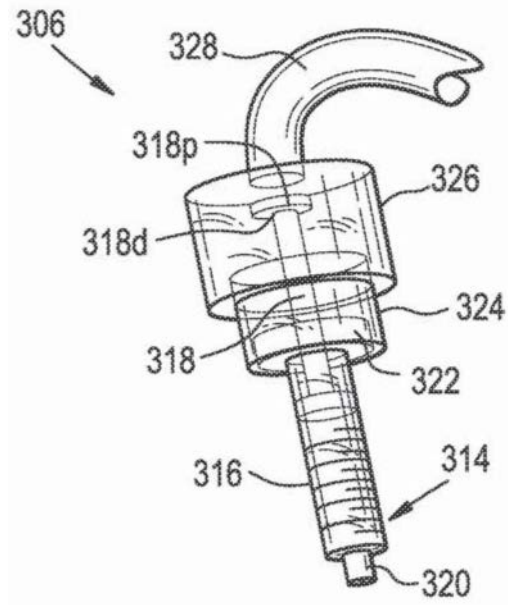


图3

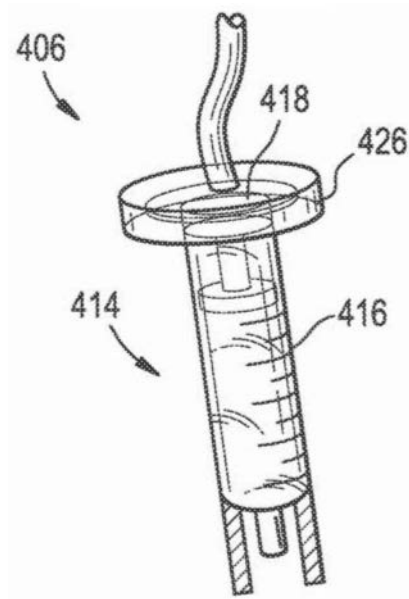


图4

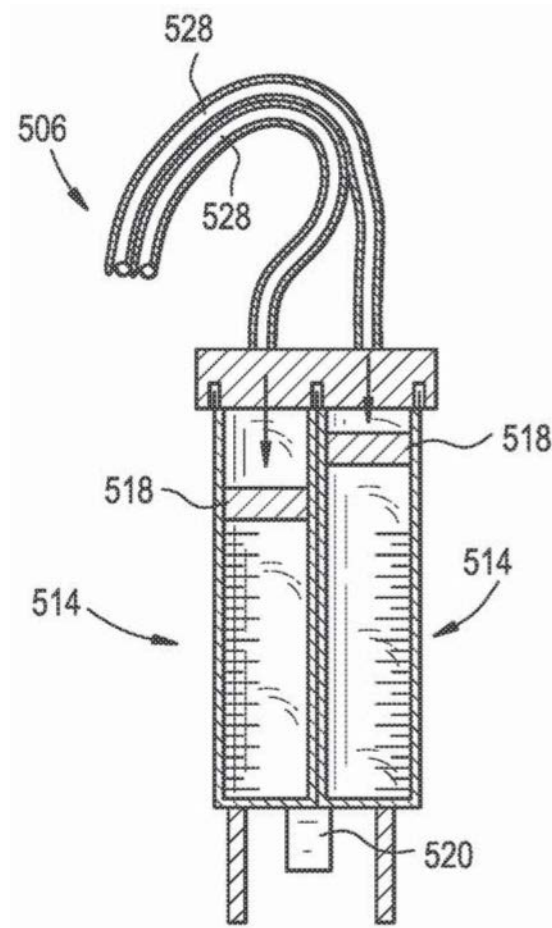


图5

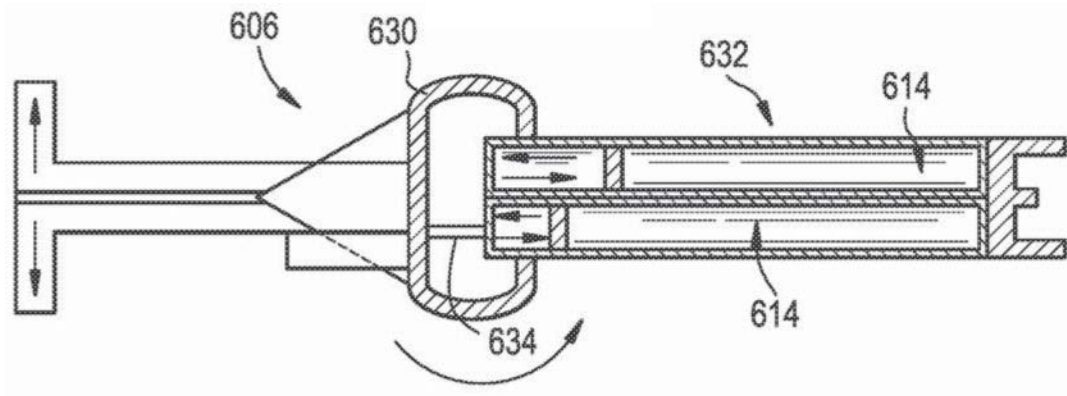


图6

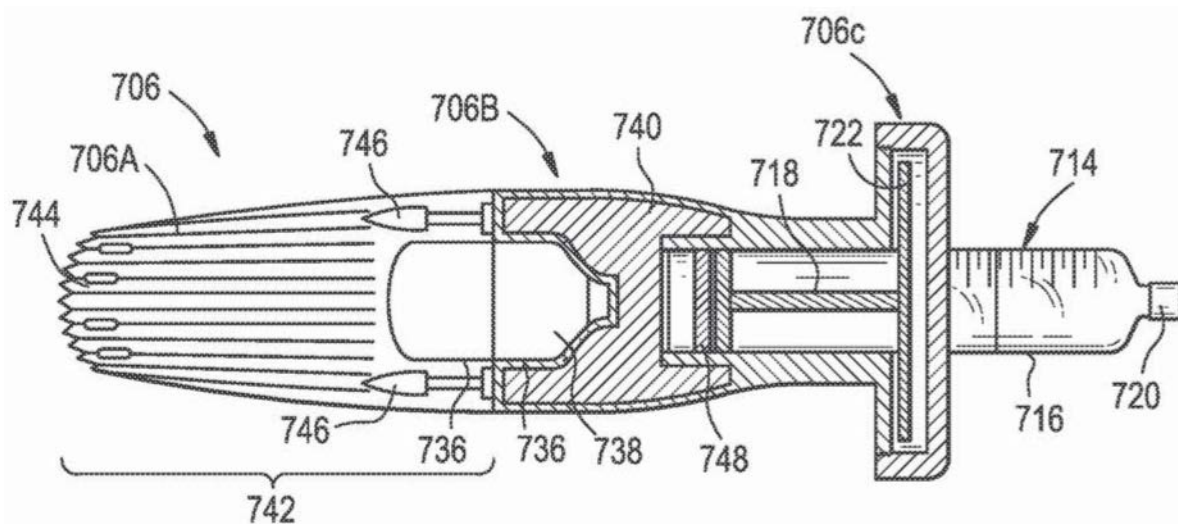


图7

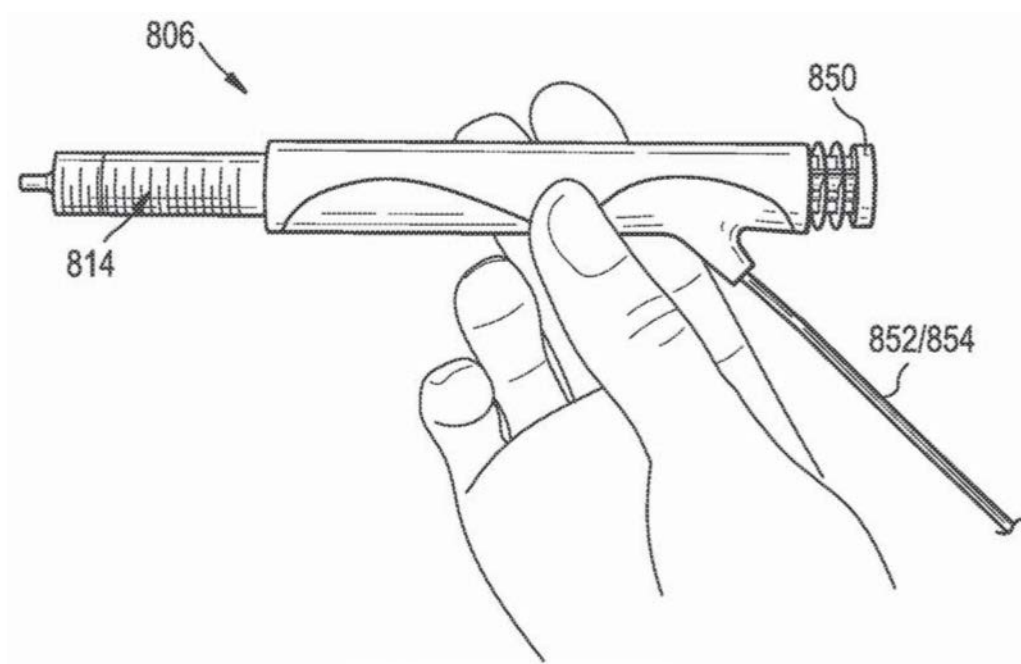


图8A

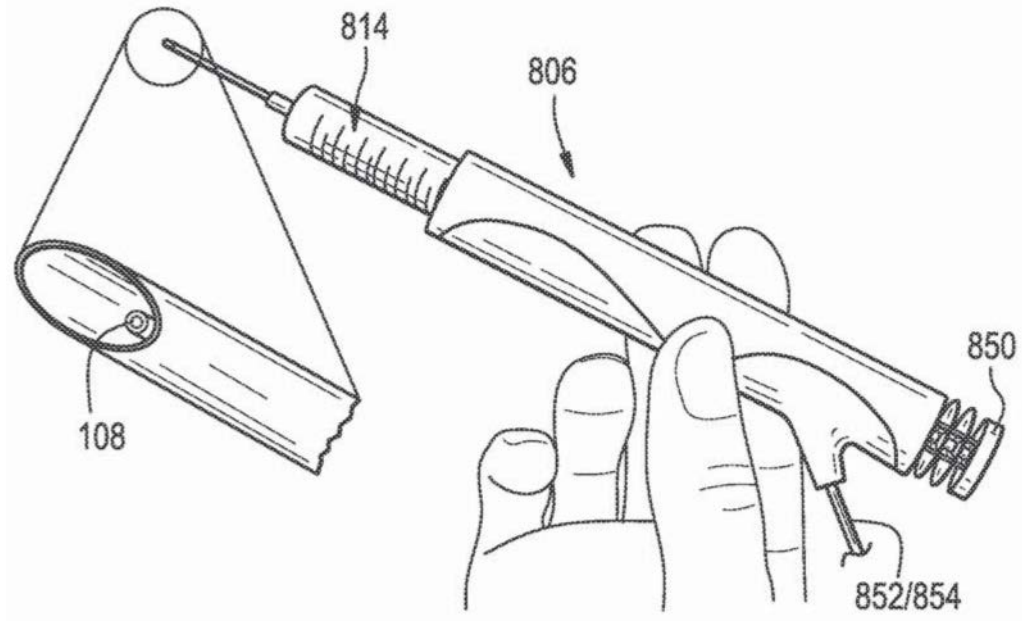


图8B

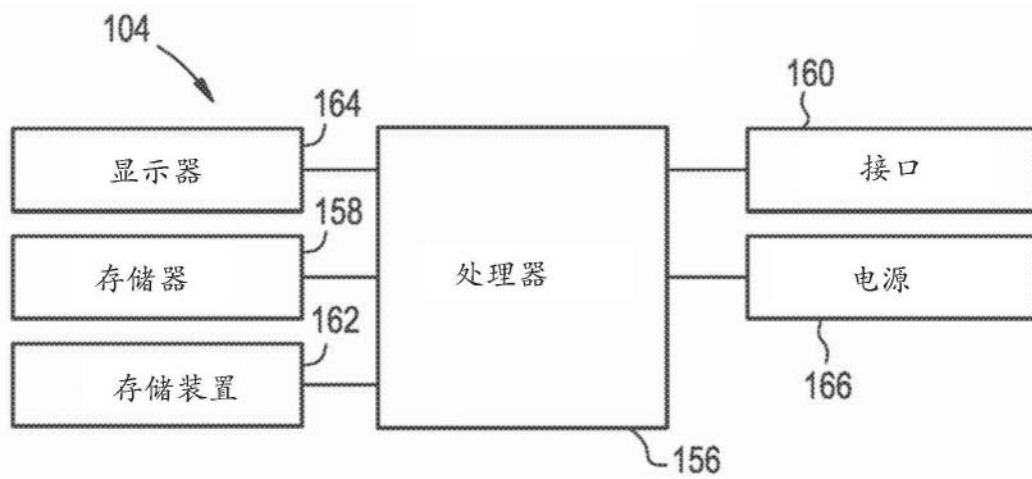


图9

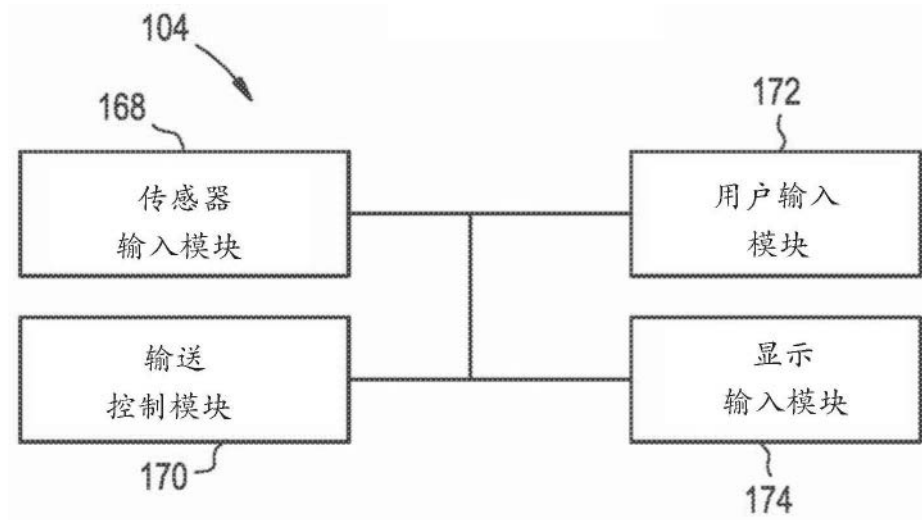


图10

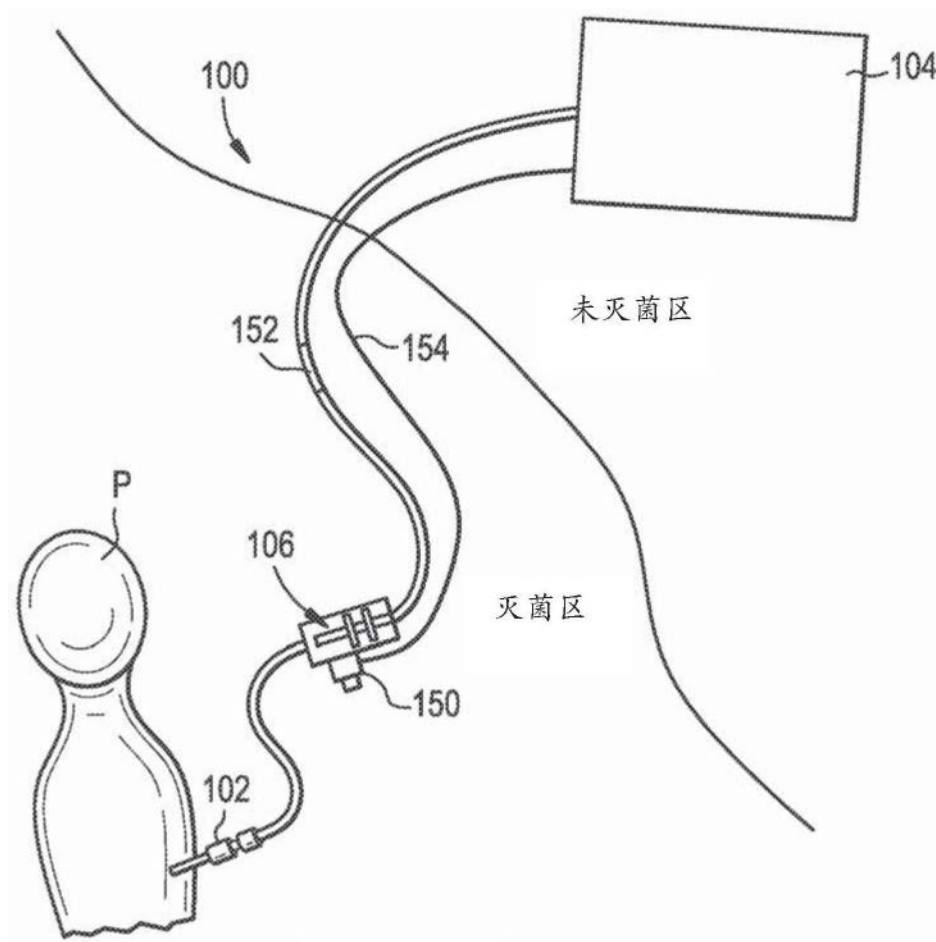


图11A

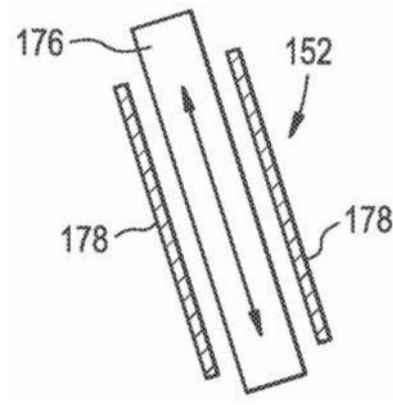


图11B