



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109124746 B

(45) 授权公告日 2021.11.05

(21) 申请号 201810915708.8

(22) 申请日 2014.05.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109124746 A

(43) 申请公布日 2019.01.04

(30) 优先权数据
1309766.2 2013.05.31 GB

(62) 分案原申请数据
201480039485.3 2014.05.30

(73) 专利权人 拉布曼自动化有限公司
地址 英国北约克郡
专利权人 泰恩河畔纽卡斯尔大学

(72) 发明人 罗伯特·霍格森 艾莉森·默多克

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 李慧慧 郑霞

(51) Int.Cl.
A61B 17/435 (2006.01)

(56) 对比文件

US 6673008 B1, 2004.01.06
US 4563172 A, 1986.01.07
JP H04329965 A, 1992.11.18
US 5505716 A, 1996.04.09
EP 0489403 A2, 1992.06.10
US 4781706 A, 1988.11.01
US 2008154095 A1, 2008.06.26
US 2014038283 A1, 2014.02.06
US 5223151 A, 1993.06.29
US 2004092791 A1, 2004.05.13
US 5273527 A, 1993.12.28
US 5042979 A, 1991.08.27
US 5514119 A, 1996.05.07
WO 2004108011 A1, 2004.12.16
US 5505716 A, 1996.04.09
US 5505716 A, 1996.04.09
CN 1313058 C, 2007.05.02
CN 201046152 Y, 2008.04.16

审查员 武瑞青

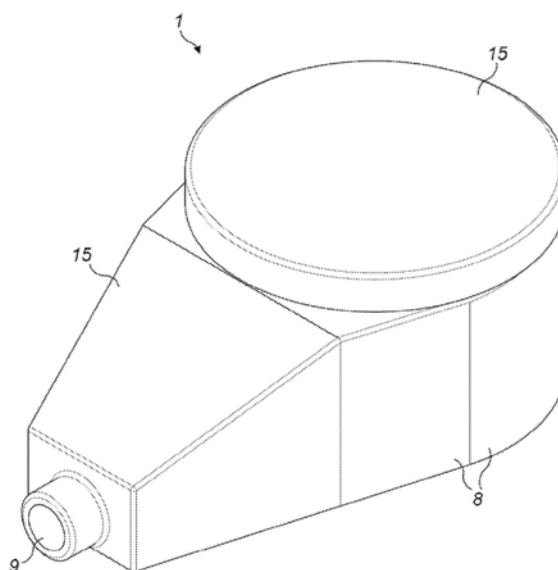
权利要求书7页 说明书22页 附图18页

(54) 发明名称

IVF卵收集室

(57) 摘要

本申请涉及IVF卵收集室。本申请涉及在体外受精 (IVF) 过程中用于卵的收集、检查和选择的卵室。使用中的所述卵室提供有效关闭的和流体填充的系统,其最小化所获得的卵所暴露于的环境的改变,从而最大化生存力。所述卵室包括:能够制成气密的容器,所述容器包括至少一个侧壁、顶壁和底壁,所述顶壁的至少一部分是透明的,并且所述底壁的至少一部分是可透光的;具有可密封端口的第一入口;具有可密封端口的第一出口;具有在所述第一入口和所述第一出口之间的在容器内设置的适于卵收集的孔大小的滤器,并且所述滤器配置为将所述容器分成第一内室和第二内室。



1. 一种卵室, 所述卵室包括: 容器, 所述容器能够被制成气密的, 所述容器包括至少一个侧壁、平面的顶壁和平面的底壁, 所述平面的顶壁的至少一部分是透明的, 并且所述平面的底壁的至少一部分是可透光的; 第一入口, 所述第一入口能够被密封; 第一出口, 所述第一出口能够被密封; 滤器, 所述滤器在所述第一入口和所述第一出口之间在所述容器内设置, 具有适合于卵收集的孔大小, 并且所述滤器配置为将所述容器平分成第一卵收集内室和第二内室, 其中所述滤器以与所述平面的底壁成 45° 和 90° 之间的角度延伸。

2. 根据权利要求1所述的卵室, 其中所述第一入口或所述第一出口是自密封的, 或所述卵室设置有附接到所述第一入口或所述第一出口中的一者或更多者的可拆卸的管子。

3. 根据权利要求2所述的卵室, 其中所述第一入口或所述第一出口是自密封的, 且所述卵室设置有附接到所述第一入口或所述第一出口中的一者或更多者的可拆卸的管子。

4. 根据权利要求2所述的卵室, 其中所述可拆卸的管子连接针和卵室第一入口, 并且贮存器和卵室第一出口被隔绝以最小化热损耗。

5. 根据权利要求1-4中的任一项所述的卵室, 其中所述滤器设置在所述平面的顶壁和所述平面的底壁之间, 或所述滤器垂直于所述平面的底壁延伸, 或所述滤器以与所述平面的底壁成 70° 和 90° 之间的角度延伸。

6. 根据权利要求1-4中的任一项所述的卵室, 其中所述滤器具有足够小以使人卵不能通过的孔大小, 或所述滤器具有足够大以使血细胞能够通过的孔大小。

7. 根据权利要求1-4中的任一项所述的卵室, 其中所述滤器具有 $20\mu\text{m}$ - $100\mu\text{m}$ 之间的孔大小, 以允许除卵母细胞之外的血细胞通过。

8. 根据权利要求1-4中的任一项所述的卵室, 其中所述滤器具有 $40\mu\text{m}$ 和 $80\mu\text{m}$ 之间的孔大小, 以允许除卵母细胞之外的血细胞通过。

9. 根据权利要求1-4中的任一项所述的卵室, 其中所述滤器具有 $40\mu\text{m}$ 和 $60\mu\text{m}$ 之间的孔大小, 以允许除卵母细胞之外的血细胞通过。

10. 根据权利要求5所述的卵室, 其中所述滤器具有 $20\mu\text{m}$ - $100\mu\text{m}$ 之间的孔大小, 以允许除卵母细胞之外的血细胞通过。

11. 根据权利要求5所述的卵室, 其中所述滤器具有 $40\mu\text{m}$ 和 $80\mu\text{m}$ 之间的孔大小, 以允许除卵母细胞之外的血细胞通过。

12. 根据权利要求5所述的卵室, 其中所述滤器具有 $40\mu\text{m}$ 和 $60\mu\text{m}$ 之间的孔大小, 以允许除卵母细胞之外的血细胞通过。

13. 根据权利要求1-4和10中的任一项所述的卵室, 其中所述滤器具有在上端处的唇缘, 以阻止卵粘附。

14. 根据权利要求5所述的卵室, 其中所述滤器具有在上端处的唇缘, 以阻止卵粘附。

15. 根据权利要求1-4、10和14中的任一项所述的卵室, 其中所述平面的底壁是完全半透明的, 或所述平面的底壁是完全透明的, 或所述平面的顶壁是完全透明的。

16. 根据权利要求1-4、10和14中的任一项所述的卵室, 其中所述第一入口定位在与所述第一卵收集内室相关联的侧壁上; 或

其中, 所述第一入口被定位成, 当所述卵室处于收集方向时, 所述第一入口在所述卵室上的最高处; 或

其中所述第一出口定位在与所述第二内室相关联的侧壁上; 或

其中,所述第一出口被定位成,当所述卵室处于收集方向时,所述第一出口在所述卵室上的最低处。

17.根据权利要求1-4、10和14中的任一项所述的卵室,其中所述侧壁在从所述第一卵收集内室到所述第二内室的方向一起成锥形;或

其中在所述第一卵收集内室中在所述平面的底壁与所述侧壁相遇的地方,存在斜面。

18.根据权利要求1-4、10和14中的任一项所述的卵室,其中所述卵室还包括:适于检测是否任何空气被抽吸到所述第一卵收集内室中的空气传感器;或

其中所述卵室还包括空气出口端口,或

其中所述第一卵收集内室的底壁能够设置有可视标记。

19.根据权利要求18所述的卵室,其中所述卵室还包括:适于检测是否任何空气被抽吸到所述第一卵收集内室中的空气传感器,且所述卵室还包括空气出口端口。

20.根据权利要求1所述的卵室,其中流动引导装置定位在所述第一卵收集内室中,所述流动引导装置是挡板。

21.根据权利要求20所述的卵室,其中所述挡板附接到所述平面的顶壁,或

其中所述挡板与所述平面的顶壁成一体,并且在观看配置中从盖即所述平面的顶壁的下表面向下突出到所述卵室中。

22.根据权利要求20-21中任一项所述的卵室,其中所述挡板定位在所述第一入口端口和所述滤器之间,或其中所述挡板是线性的,或其中所述挡板是V形的,或其中在所述挡板和所述平面的底壁之间存在1-5mm的间隔。

23.根据权利要求22所述的卵室,其中当所述挡板是线性的时,所述挡板与所述卵室的附接部分成 90° - 95° ,或

所述挡板的每端和所述侧壁之间存在1mm至3mm的间隔,或所述挡板的宽度在1mm和5mm之间。

24.根据权利要求23所述的卵室,其中在所述挡板和所述平面的底壁之间存在1-5mm的间隔。

25.根据权利要求1-4、10、14、19-21和23-24中的任一项所述的卵室,其中两个内部平面相遇处的拐角具有 $>0.05\text{mm}$ 且 $<10\text{mm}$ 的半径。

26.根据权利要求1-4、10、14、19-21和23-24中的任一项所述的卵室,所述卵室包括能够移除的盖或进入点。

27.根据权利要求26所述的卵室,其中所述盖是能够移除的螺纹型盖,或

所述盖是摩擦推入配合盖,或

所述盖是热可密封盖,或

其中所述盖是定位配合盖,所述定位配合盖被机械地推动,并且被保持到垫圈上,压缩所述垫圈以形成密封。

28.根据权利要求1-4、10、14、19-21、23-24和27中的任一项所述的卵室,其中所述容器将具有查看单元是否已经被篡改、使用或打开的可视化或机械化的机构。

29.根据权利要求26所述的卵室,其中所述容器将具有查看单元是否已经被篡改、使用或打开的可视化或机械化的机构。

30.根据权利要求1-4、10、14、19-21、23-24、27和29中的任一项所述的卵室,其中滤器

覆盖了在所述卵室的内侧上的出口端口。

31. 根据权利要求28所述的卵室,其中滤器覆盖了在所述卵室的内侧上的出口端口。

32. 根据权利要求1-4、10、14、19-21、23-24、27、29和31中的任一项所述的卵室,为了易于存储,所述卵室是可堆叠的。

33. 一种卵收集系统,所述卵收集系统包括泵站和如权利要求1-32中任一项所述的卵室;所述卵室经由所述第一入口端口连接至第一管和针,并且还经由出口端口连接至第二管;所述泵站包括与无菌液体贮存器和所述第一管相关联的第一灌液泵,和与所述第二管相关联并且适于将流体从所述针经由所述卵室抽出至出口管的第二抽吸泵。

34. 根据权利要求33所述的卵收集系统,其中所述第二管与废物贮存器相关联。

35. 根据权利要求33或34所述的卵收集系统,其中所述第一灌液泵是蠕动泵,或所述第二抽吸泵是真空泵;或
所述第一灌液泵和所述第二抽吸泵两者均为蠕动泵。

36. 根据权利要求33或34所述的卵收集系统,其中所述卵室被接纳在加热壳体内。

37. 根据权利要求36所述的卵收集系统,其中所述加热壳体的至少一部分允许所述卵室被观看,或所述加热壳体适于将所述卵室保持在收集方向。

38. 一种用于IVF卵收集的流体泵系统,包括:

第一流体泵,所述第一流体泵具有第一入口端口和第一出口端口,所述第一入口端口经由第一流体连接部可操作地联接至第一贮存器,所述第一出口端口经由第二流体连接部可操作地联接至抽取端口且经由第三流体连接部可操作地联接至第二贮存器,其中所述抽取端口和所述第二贮存器经由第四流体连接部来连接,其中所述第二贮存器是根据权利要求1至32中任一项所述的卵室;

第二流体泵,所述第二流体泵具有第二入口端口和第二出口端口,所述第二出口端口经由第五流体连接部可操作地联接至第三贮存器,且所述第二入口端口经由第六流体连接部可操作地联接至所述第二贮存器;

多个换向阀,所述多个换向阀适合于建立所述第一流体泵、所述抽取端口、所述第一贮存器、所述第二贮存器、所述第三贮存器和所述第二流体泵中的任一个之间的选择性流体连通,和

控制器,所述控制器适于选择性致动所述多个换向阀中的任一个。

39. 根据权利要求38所述的流体泵系统,其中所述第一流体泵和所述第二流体泵是蠕动泵。

40. 根据权利要求38和39中的任一项所述的流体泵系统,其中第一换向阀和第二换向阀可操作地联接在所述第二流体连接部内,所述第一换向阀和第三换向阀可操作地联接在所述第三流体连接部内,所述第二换向阀和所述第三换向阀可操作地联接在所述第四流体连接部内,并且至少第四换向阀可操作地联接在所述第六流体连接部内;或

其中所述第二出口端口经由第七流体连接部可操作地联接至所述第二贮存器,所述第七流体连接部与所述第六流体连接部平行。

41. 根据权利要求40所述的流体泵系统,其中第一换向阀和第二换向阀可操作地联接在所述第二流体连接部内,所述第一换向阀和第三换向阀可操作地联接在所述第三流体连接部内,所述第二换向阀和所述第三换向阀可操作地联接在所述第四流体连接部内,并且

至少第四换向阀可操作地联接在所述第六流体连接部内,并且所述第二出口端口经由第七流体连接部可操作地联接至所述第二贮存器,所述第七流体连接部与所述第六流体连接部平行。

42. 根据权利要求40所述的流体泵系统,其中所述第二出口端口经由第七流体连接部可操作地联接至所述第二贮存器,所述第七流体连接部与所述第六流体连接部平行,并且第五换向阀可操作地联接在所述第七流体连接部内。

43. 根据权利要求41所述的流体泵系统,其中第五换向阀可操作地联接在所述第七流体连接部内。

44. 根据权利要求38-39和41-43中任一项所述的流体泵系统,其中所述控制器适于执行致动所述多个换向阀和/或所述第一流体泵和/或所述第二流体泵中的任一者或任何组合的至少一个预定序列。

45. 根据权利要求44所述的流体泵系统,其中所述预定序列是通过至少一个外部致动器可触发的。

46. 根据权利要求45所述的流体泵系统,其中所述至少一个外部致动器是脚踏板开关。

47. 根据权利要求38-39、41-43和45-46中任一项所述的流体泵系统,其中所述抽取端口是可联接至回收针的,所述回收针适于抽取卵泡流体;或

其中由所述第一流体泵和所述第二流体泵提供的流体流动速率是选择性可调节的;或其中所述控制器还包括用户界面,所述用户界面适于将命令输入至所述控制器。

48. 根据权利要求47所述的流体泵系统,其中所述用户界面还适于显示所述流体泵系统的操作模式和/或所述流体泵系统内的至少一个预定物理特性。

49. 根据权利要求38-39、41-43、45-46和48中任一项所述的流体泵系统,其中所述第一贮存器、所述第二贮存器和所述第三贮存器中的任一个或所有可操作地联接至可调节热源,所述可调节热源是由所述控制器可控制的,或

其中所述流体连接部中的任一个由挠性管子形成;或

其中所述多个换向阀中的任一个是夹管阀,所述夹管阀适于由所述控制器致动。

50. 一种卵室,所述卵室包括:容器,所述容器能够被制成气密的,所述容器包括至少一个侧壁、平面的顶壁和平面的底壁,所述平面的顶壁的至少一部分是透明的,并且所述平面的底壁的至少一部分是可透光的;第一入口,所述第一入口能够被密封;第一出口,所述第一出口能够被密封;滤器,所述滤器在所述第一入口和所述第一出口之间在所述容器内设置,具有适合于卵收集的孔大小,并且所述滤器配置为将所述容器分成第一卵收集内室和第二内室,其中流动引导装置或流动限制装置定位在所述第一卵收集内室中,其中所述滤器具有 $20\mu\text{m}$ 和 $100\mu\text{m}$ 之间的孔大小,以允许除卵母细胞之外的血细胞通过,其中所述滤器以与所述平面的底壁成 45° 和 90° 之间的角度延伸。

51. 根据权利要求50所述的卵室,其中所述滤器具有 $40\mu\text{m}$ 和 $80\mu\text{m}$ 之间的孔大小,以允许除卵母细胞之外的血细胞通过。

52. 根据权利要求50所述的卵室,其中所述滤器具有 $40\mu\text{m}$ 和 $60\mu\text{m}$ 之间的孔大小,以允许除卵母细胞之外的血细胞通过。

53. 根据权利要求50所述的卵室,其中所述第一入口或所述第一出口是自密封的,或所述卵室设置有附接到所述第一入口或所述第一出口中的一者或多者的可拆卸的管子。

54. 根据权利要求53所述的卵室,其中所述可拆卸的管子连接针和卵室第一入口,并且贮存器和卵室第一出口被隔绝以最小化热损耗。

55. 根据权利要求50-54中的任一项所述的卵室,其中所述滤器设置在所述顶壁和所述底壁之间,或所述滤器垂直于所述底壁延伸,或所述滤器以与所述底壁成 70° 和 90° 之间的角度延伸。

56. 根据权利要求50-54中的任一项所述的卵室,其中所述滤器具有足够小以使人卵不能通过的孔大小,或其中所述滤器具有足够大以使血细胞能够通过的孔大小。

57. 根据权利要求50-54中的任一项所述的卵室,其中所述滤器具有在上端处的唇缘,以阻止卵粘附。

58. 根据权利要求50-54中的任一项所述的卵室,其中所述底壁是完全半透明的,或所述底壁是完全透明的,或所述顶壁是完全透明的。

59. 根据权利要求50-54中的任一项所述的卵室,其中所述第一入口定位在与所述第一卵收集内室相关联的侧壁上;或

其中,所述第一入口被定位成,当所述卵室处于收集方向时,所述第一入口在所述卵室上的最高处;或

所述第一出口定位在与所述第二内室相关联的侧壁上;或

其中,所述第一出口被定位成,当所述卵室处于收集方向时,所述第一出口在所述卵室上的最低处。

60. 根据权利要求50-54中的任一项所述的卵室,其中所述侧壁在从所述第一卵收集内室到所述第二内室的方向一起成锥形,或

其中在所述第一卵收集内室中在所述底壁与所述侧壁相遇的地方,存在斜面。

61. 根据权利要求50-54中的任一项所述的卵室,其中所述卵室还包括:适于检测是否任何空气被抽吸到所述第一卵收集内室中的空气传感器,或

其中所述卵室还包括空气出口端口;或

其中所述第一卵收集内室的底壁能够设置有可视标记。

62. 根据权利要求50所述的卵室,其中所述流动引导装置是挡板。

63. 根据权利要求62所述的卵室,其中所述挡板附接到所述顶壁,或

其中所述挡板与所述顶壁成一整体,并且在观看配置中从盖即所述顶壁的下表面向下突出到所述卵室中;或

其中所述挡板定位在第一入口端口和所述滤器之间;或

其中所述挡板是线性的。

64. 根据权利要求63所述的卵室,其中所述挡板是线性的且所述挡板与所述卵室的附接部分成 90° - 95° 。

65. 根据权利要求62-64中任一项所述的卵室,其中在所述挡板和所述底壁之间存在1-5mm的间隔。

66. 根据权利要求64所述的卵室,其中在所述挡板的每端和所述侧壁之间存在1mm至3mm的间隔,或所述挡板的宽度在1mm和5mm之间。

67. 根据权利要求50-54、62-64和66中的任一项所述的卵室,其中两个内部平面相遇处的拐角具有 $>0.05\text{mm}$ 且 $<10\text{mm}$ 的半径。

68. 根据权利要求50-54、62-64和66中的任一项所述的卵室,所述卵室包括能够移除的盖或进入点。

69. 根据权利要求68所述的卵室,其中所述盖是能够移除的螺纹型盖,或

所述盖是摩擦推入配合盖,或

所述盖是热可密封盖,或

所述盖是定位配合盖,所述定位配合盖被机械地推动,并且被保持到垫圈上,压缩所述垫圈以形成密封。

70. 根据权利要求50-54、62-64、66和69中的任一项所述的卵室,其中所述容器将具有查看单元是否已经被篡改、使用或打开的可视化或机械化的机构;或

其中滤器覆盖了在所述卵室的内侧上的出口端口;或

为了易于存储,所述卵室是可堆叠的。

71. 一种卵收集系统,其包括泵站和如权利要求50至70中任一项所述的卵室;所述卵室经由所述第一入口端口连接至第一管和针,并且还经由出口端口连接至第二管;所述泵站包括与无菌液体贮存器和所述第一管相关联的第一灌液泵,和与所述第二管相关联并且适于将流体从所述针经由所述卵室抽出至出口管的第二抽吸泵。

72. 根据权利要求71所述的卵收集系统,其中所述第二管与废物贮存器相关联。

73. 根据权利要求71或72所述的卵收集系统,其中所述灌液泵是蠕动泵,或

所述抽吸泵是真空泵,或

所述灌液泵和所述抽吸泵两者均为蠕动泵。

74. 根据权利要求71至72中任一项所述的卵收集系统,其中所述卵室被接纳在加热壳体内。

75. 根据权利要求74所述的卵收集系统,其中所述加热壳体的至少一部分允许所述卵室被观看,或

所述加热壳体适于将所述卵室保持在收集方向。

76. 一种用于IVF卵收集的流体泵系统,包括:

第一流体泵,所述第一流体泵具有第一入口端口和第一出口端口,所述第一入口端口经由第一流体连接部可操作地联接至第一贮存器,所述第一出口端口经由第二流体连接部可操作地联接至抽取端口且经由第三流体连接部可操作地联接至第二贮存器,其中所述抽取端口和所述第二贮存器经由第四流体连接部来连接,其中所述第二贮存器是根据权利要求50至70中任一项所述的卵室;

第二流体泵,所述第二流体泵具有第二入口端口和第二出口端口,所述第二出口端口经由第五流体连接部可操作地联接至第三贮存器,且所述第二入口端口经由第六流体连接部可操作地联接至所述第二贮存器;

多个换向阀,所述多个换向阀适合于建立所述第一流体泵、所述抽取端口、所述第一贮存器、所述第二贮存器、所述第三贮存器和所述第二流体泵中的任一个之间的选择性流体连通,和

控制器,所述控制器适于选择性致动所述多个换向阀中的任一个。

77. 根据权利要求76所述的流体泵系统,其中所述第一流体泵和所述第二流体泵是蠕动泵,或

其中所述控制器适于执行致动所述多个换向阀和/或所述第一流体泵和/或所述第二流体泵中的任一者或任何组合的至少一个预定序列;

其中所述抽取端口是可联接至回收针的,所述回收针适于抽取卵泡流体;或

其中由所述第一流体泵和所述第二流体泵提供的流体流动速率是选择性可调节的;或

其中所述控制器还包括用户界面,所述用户界面适于将命令输入至所述控制器;或

其中所述第一贮存器、所述第二贮存器和所述第三贮存器中的任一个或所有可操作地联接至可调节热源,所述可调节热源是由所述控制器可控制的。

78. 根据权利要求76和77中的任一项所述的流体泵系统,其中第一换向阀和第二换向阀可操作地联接在所述第二流体连接部内,所述第一换向阀和第三换向阀可操作地联接在所述第三流体连接部内,所述第二换向阀和所述第三换向阀可操作地联接在所述第四流体连接部内,并且至少第四换向阀可操作地联接在所述第六流体连接部内;或

其中所述第二出口端口经由第七流体连接部可操作地联接至所述第二贮存器,所述第七流体连接部与所述第六流体连接部平行。

79. 根据权利要求78所述的流体泵系统,其中所述第二出口端口经由第七流体连接部可操作地联接至所述第二贮存器,所述第七流体连接部与所述第六流体连接部平行,且第五换向阀可操作地联接在所述第七流体连接部内。

80. 根据权利要求77所述的流体泵系统,其中所述预定序列是通过至少一个外部致动器可触发的。

81. 根据权利要求80所述的流体泵系统,其中所述至少一个致动器是脚踏板开关。

82. 根据权利要求77所述的流体泵系统,其中所述用户界面还适于显示所述流体泵系统的操作模式和/或所述流体泵系统内的至少一个预定物理特性。

83. 根据权利要求76-77和79-82中任一项所述的流体泵系统,其中所述流体连接部中的任一个由挠性管子形成,或

其中所述多个换向阀中的任一个是夹管阀,所述夹管阀适于由所述控制器致动。

IVF卵收集室

[0001] 本申请是申请日为2014年5月30日,申请号为201480039485.3,发明名称为“IVF卵收集室”的申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及在体外受精(IVF)过程中用于卵的收集、检查和选择的卵室,以及其流体泵系统。使用中的卵室提供有效关闭的和流体填充的系统,其最小化所获得的卵所暴露于的环境的改变,从而最大化生存力。所述流体泵系统提供允许卵的有效和安全收回的独特和有利的半自动化系统。

背景技术

[0003] 体外受精(IVF)是卵子(ovum)或卵(egg)在身体外部或其中卵子或卵被自然发现的生物体或动物的外部受精的过程。为了兽医目的或商业目的,这种技术用于人类能育性治疗且其变型用于其他动物。在人类中,IVF主要用作不育的治疗,但是它也在携带基因突变但并非不育(例如植入前基因诊断)的夫妻上施用。IVF涉及将一个或多个卵子(卵)从女性卵巢中取出,然后为了使卵受精发生,在实验室环境中将所述卵子和精子在适当的流体中组合。然后,将一个或多个受精卵转移回到女性子宫中。通常,为了尝试最大化成功怀孕的机会,该过程包括许多附加步骤,例如卵巢过度刺激和特异性培养和选择性技术。然而,可以理解的是,仍然存在该过程的降低发生成功怀孕的机会的方面,其中的一些在卵子或卵收集期间发生。具体地,本领域技术人员应当理解的是,将卵子或卵暴露于诸如温度的变化(Wang等人,2001),溶解氧气和pH值的变化(Wilding等人,1998;Daya等人,1988;Cockburn等人,1973)的环境的或生理变化中或暴露于挥发性有机化合物(VOC)中(Legro等人,2010)可能对卵的生存能力是不利的。

[0004] 过去5年,在英国经历IVF治疗的患者的数量已经每年增长约6.5%,在2010年执行了57652例治疗。尽管经验在增长,但是每个治疗的新生儿的数量还是保持相对较低,仅为25.2%。证据表明这主要是由于胚胎质量;通常被认为是固有的不可克服的人类问题。然而,我们在开发和利用用于受精和培育胚胎的封闭的控制系统的经验表明新生儿的数量可以提高(从19.8%至32.8%的增长的植入率)(Hyslop等人,2012)。

[0005] 卵质量是结果的主要决定因素(Scott M.Nelson,Debbie A.Lawlor Predicting Live Birth,Preterm Deliver和Low Birth Weight in Infants Born from In Vitro Fertilisation:A Prospective Study of 144,018Treatment Cycles)。卵的发展潜能可以被培养环境(例如温度、pH值和空气中的有毒因子)非常容易地破坏。当目前的IVF过程将卵/胚胎暴露至外部环境时,该目前的IVF过程不提供最佳的环境条件。尽管如此,它们仍然作为仅有的实践选择而被广泛接受。

[0006] 用于在IVF过程中获得人的卵子或卵的当前技术的发展状况包含在卵泡中经由在超声引导下穿过阴道顶部的针抽吸流体。这个现有技术收集装置的图如图3所示。当流体通过针被抽吸时,从卵泡壁拉动卵母细胞-卵丘复合体。抽吸是通过吸入经由脚踏板控制的。

针时经由管子连接至塞子(如图3所示),其可以插入试管的顶部中。在卵收回期间,通常收集多达10个试管的卵泡流体。当一个试管被装满时,去除塞子,并且转移至另一个空试管,并且所述装满的试管是用顶盖密封的并且放在热块上。此收集过程通常是在具有在镇静状态下的患者的手术室中进行。含有卵的卵泡流体从临床医生传递到在IVF实验室的胚胎学家(通常经由封闭的小室传递),在IVF实验室胚胎学家处理卵。在IVF实验室中,这涉及将管传递到层流护罩或II类护罩或隔离器中。将帽从试管移除并且将内含物倾注到放置在加热的显微镜载物台上的培养容器中。然后将皿搅拌/旋动且通过显微镜观看以识别卵。用移液管拾取卵,放置在介质中以“漂洗”它们,并且然后置于含有油下培养介质的培养容器中。然后在严格控制的环境条件下,将具有卵的培养容器保持在专门的IVF培养箱中。

[0007] 对于用于收回卵的当前过程,存在几个限制。首先,当卵从患者的37℃环境中被移除、沿针和管子行进并被收集在试管中时,发生热损失。在该过程中存储试管的热块达不到一致的温度。当在该过程期间使用多个试管并且塞子被简单地从试管转移到试管时,空气进入试管。当使用相同的塞子时,还可以导致交叉污染和热损失(图5)。当卵由胚胎学家进行处理时,即当将卵泡流体从试管转移到培养容器时、当冲洗培养皿以定位卵时、在胚胎学家识别卵所花费的时间期间和在将卵转移至油下培养池的过程期间,发生进一步的热损失。

[0008] 从卵泡到培养皿的温度下降为2℃-3℃。这部分地由于冷却相关的显著蒸发(图6)。众所周知,温度对维持卵的随后被分离(即用于卵的生存力)和受精的能力是重要的。

[0009] 其次,由于收集囊是试管,因此卵泡流体位于用空气封顶的试管中。当一个试管被填满时,将塞子去除,从而将卵泡流体暴露在空气中,并引入了污染、暴露于挥发性有机化合物以及随着CO₂平衡于大气而在pH值方面波动的风险。

[0010] 第三,由胚胎学家识别卵通常由血细胞的存在和在卵泡流体中的血凝块而受阻。这可增加卵暴露于环境的时间。其也可将卵捕集在血块中使得卵不可被识别。

[0011] 最后,在临床医生和胚胎学家的工作的时候,目前的过程约束物理接近性和距离。由临床医生和胚胎学家执行的任务是独立的并且有顺序的。女性被带入手术室中,由胚胎学家检查她的身份并且该过程被进行。胚胎学家将需要可变的时间来处理所收集的卵泡流体,并且这通常需要长于可操作过程的时间。为了确保没有卵的错误识别,下一个女性不能被带入手术室中,直到所有的前述女性的卵泡流体被检查完毕,并卵被放置在培养箱中。因此,在患者之间暂时存在时间延迟,这是由于尽管操作时间为<10分钟,但是患者之间的时间延迟是30分钟,从而影响工作人员的效率。

[0012] 卵泡流体必须立即转移到实验室,需要设施之间的紧密的物理连接,限制了设施的设计和灵活性。为了降低上述卵生存力的风险,胚胎学家必须可供在收回卵的过程之后立即隔离卵,并且胚胎学家的实验室通常与诊所邻近或邻接。存在将允许在收集之后使所收集的卵贮存长达几个小时而没有损害的系统是有利的,使得胚胎学家的工作可独立于临床计划表而进行。

[0013] IVF领域由主体调控,其实施守则要求诊所具有有效的见证系统来在临床/实验室过程中识别和跟踪配子和胚胎的运动以及防止错配。尽管电子见证在一些生育中心变得常见,但是它很少在手术室中使用,这是由于每位患者必须使用几个试管。卵室允许每位病人只有一个皿被标记,且因此使电子见证在手术室中更加可行,从而降低误识别样品的风险。

[0014] 在一些环境中,能够以物理方式分离工作的临床部分的位置并且实施工作的胚胎学家部分是有利的。例子将是,将需要在离胚胎实验室一定距离的手术室中的女性是否要求更复杂的麻醉过程。在“运输IVF”的实践中经常这样做。在这些情况下,卵可以在试管中保留一个多小时。允许卵贮存在不破坏发展潜力的环境中的系统将是有利的。

发明内容

[0015] 本发明旨在消除或缓解与现有技术相关的局限或问题中的一个或多个。

[0016] 本申请提供如下内容:

[0017] 1). 一种卵室,其包括:容器,其能够被制成气密的,所述容器包括至少一个侧壁、顶壁和底壁,所述顶壁的至少一部分是透明的,并且所述底壁的至少一部分是可透光的;第一入口,其能够被密封;第一出口,其能够被密封;滤器,其在所述第一入口和所述第一出口之间在所述容器内设置,具有适合于卵收集的孔大小,并且所述滤器配置为将所述容器分成第一内室和第二内室。

[0018] 2). 根据项目1)所述的卵室,其中所述第一入口或所述第一出口是自密封的。

[0019] 3). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其设置有附接到所述第一入口或所述第一出口中的一者或多者的可拆卸的管子。

[0020] 4). 根据项目3)所述的卵室,其中所述可拆卸的管子连接针和所述卵室,并且贮存器和所述卵室被隔绝以最小化热损耗。

[0021] 5). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述滤器设置在所述顶壁和所述底壁之间。

[0022] 6). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述滤器垂直于所述底壁延伸。

[0023] 7). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述滤器以与所述底壁成 25° 和 90° 之间的角度延伸。

[0024] 8). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述滤器具有足够小以使人卵不能通过的孔大小。

[0025] 9). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述滤器具有足够大以使血细胞能够通过的孔大小。

[0026] 10). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述滤器具有 $20\mu\text{m}$ - $100\mu\text{m}$ 之间的孔大小,优选具有 $40\mu\text{m}$ 和 $80\mu\text{m}$ 之间的范围的孔大小,以允许除卵母细胞之外的血细胞通过。

[0027] 11). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述滤器具有 $40\mu\text{m}$ 和 $60\mu\text{m}$ 之间或更小的孔大小。

[0028] 12). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述滤器具有在上端处的唇缘,以阻止卵粘附。

[0029] 13). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述底壁是完全半透明的。

[0030] 14). 根据项目1)至12)中任一项所述的卵室,其中所述底壁是完全透明的。

[0031] 15). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述顶壁是完全透明的。

[0032] 16). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述第一入口定位在与所述第一内室相关联的侧壁上。

[0033] 17). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中,所述第一入口被定位成,当所述

卵室处于“收集方向”时,所述第一入口在所述卵室上的最高处。

[0034] 18). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述第一出口定位在与所述第二内室相关联的侧壁上。

[0035] 19). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中,所述第一出口被定位成,当所述卵室处于“收集方向”时,所述第一出口在所述卵室上的最低处。

[0036] 20). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述侧壁在从所述第一内室到所述第二内室的方向一起成锥形。

[0037] 21). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中在所述第一内室中在所述底壁与所述侧壁相遇的地方,存在斜面。

[0038] 22). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述卵室还包括:适于检测是否任何空气被抽吸到所述第一内室中的空气传感器。

[0039] 23). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述卵室还包括空气出口端口。

[0040] 24). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中上部的室的底壁能够设置有可视标记。

[0041] 25). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中流动引导装置或流动限制装置定位在上部的室中。

[0042] 26). 根据项目25)所述的卵室,其中所述流动引导装置是挡板。

[0043] 27). 根据项目26)所述的卵室,其中所述挡板附接到所述顶壁。

[0044] 28). 根据项目26)或27)所述的卵室,其中挡板与所述顶壁成一整体,并且在观看配置中从盖即,所述顶壁的下表面向下突出到所述卵室中。

[0045] 29). 根据项目26)至28)中任一项所述的卵室,其中所述挡板定位在所述第一入口和所述滤器之间。

[0046] 30). 根据项目26)至29)中任一项所述的卵室,其中所述挡板是线性的。

[0047] 31). 根据项目30)所述的卵室,其中所述挡板与所述卵室的附接部分成 90° - 95° 。

[0048] 32). 根据项目26)至31)中任一项所述的卵室,其中在所述挡板和所述底壁之间存在1-5mm的间隔。

[0049] 33). 根据项目30)至32)中任一项所述的卵室,其中在所述挡板的每端和所述侧壁之间存在1mm至3mm的间隔。

[0050] 34). 根据项目30)至33)中任一项所述的卵室,其中所述挡板的宽度在1mm和5mm之间。

[0051] 35). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中两个内部平面相遇处的拐角具有 $>0.05\text{mm}$ 且 $<10\text{mm}$ 的半径。

[0052] 36). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其包括能够移除的盖或进入点。

[0053] 37). 根据项目36)所述的卵室,其中所述盖是能够移除的螺纹型盖。

[0054] 38). 根据项目36)所述的卵室,其中所述盖是摩擦推入配合盖。

[0055] 39). 根据项目36)所述的卵室,其中所述盖是热可密封盖。

[0056] 40). 根据项目36)所述的卵室,其中所述盖是定位配合盖,所述定位配合盖被机械地推动,并且被保持到垫圈上,压缩所述垫圈以形成密封。

[0057] 41). 根据前述项目中的任一项所述的卵室,其中所述容器将具有查看单元是否已

经被篡改、使用或打开的可视化或机械化的机构。

[0058] 42). 根据前述项目中的任一项所述的卵室, 其中滤器覆盖了在所述卵室的内侧上的出口端口。

[0059] 43). 根据前述项目中的任一项所述的卵室, 为了易于存储, 所述卵室是可堆叠的。

[0060] 44). 一种使用项目1) 至43) 中任一项所述的卵室来收集来自动物的卵或卵子的方法, 包括以下步骤:

[0061] 获得卵室, 所述卵室具有经由第一入口端口连接至所述卵室的第一管和经由出口端口连接的第二管, 所述第一管与针相关联;

[0062] 通过用液体填充所述卵室、所述第一管、所述第二管和所述针来装填所述卵室;

[0063] 将卵泡流体经过所述针抽吸到所述卵室中, 使得所述液体和所述卵泡流体经过设置在所述卵室内的滤器被抽出, 从而将卵保留在所述卵室的第一内室中。

[0064] 45). 一种卵收集系统, 其包括泵站和如前述项目中任一项所述的卵室; 所述卵室经由所述第一入口端口连接至第一管和针, 并且还经由出口端口连接至第二管; 所述泵站包括与无菌液体贮存器和所述第一管相关联的第一灌液泵, 和与所述第二管相关联并且适于将流体从所述针经由所述卵室抽出至出口管的第二抽吸泵。

[0065] 46). 根据项目45) 所述的卵收集系统, 其中所述第二管与废物贮存器相关联。

[0066] 47). 根据项目45) 或46) 所述的卵收集系统, 其中所述第一灌液泵是蠕动泵。

[0067] 48). 根据项目45) 至47) 中任一项所述的卵收集系统, 其中所述第一灌液泵和所述第二抽吸泵两者均为蠕动泵。

[0068] 49). 根据项目45) 至47) 中任一项所述的卵收集系统, 其中所述第二抽吸泵是真空泵。

[0069] 50). 根据项目45) 至49) 中任一项所述的卵收集系统, 其中所述卵室被接纳在加热壳体内。

[0070] 51). 根据项目50) 所述的卵收集系统, 其中所述加热壳体的至少一部分允许所述卵室被观看。

[0071] 52). 根据项目50) 至51) 中任一项所述的卵收集系统, 其中所述加热壳体适于将所述卵室保持在“收集方向”。

[0072] 53). 一种用于IVF卵收集的流体泵系统, 包括:

[0073] 第一流体泵, 其具有第一入口端口和第一出口端口, 所述第一入口端口经由第一流体连接部可操作地联接至第一贮存器, 所述第一出口端口经由第二流体连接部可操作地联接至抽取端口且经由第三流体连接部可操作地联接至第二贮存器, 其中所述抽取端口和所述第二贮存器经由第四流体连接部来连接;

[0074] 第二流体泵, 其具有第二入口端口和第二出口端口, 所述第二出口端口经由第五流体连接部可操作地联接至第三贮存器, 且所述第二入口端口经由第六流体连接部可操作地联接至所述第二贮存器;

[0075] 多个换向阀, 所述多个换向阀适合于建立所述第一流体泵、所述抽取端口、所述第一贮存器、所述第二贮存器、所述第三贮存器和所述第二流体泵中的任一个之间的选择性流体连通, 和

[0076] 控制器, 其适于选择性致动所述多个换向阀中的任一个。

[0077] 54). 根据项目53)所述的流体泵系统,其中所述第一流体泵和所述第二流体泵是蠕动泵。

[0078] 55). 根据项目53)和54)中的任一项所述的流体泵系统,其中第一换向阀和第二换向阀可操作地联接在所述第二流体连接部内,所述第一换向阀和第三换向阀可操作地联接在所述第三流体连接部内,所述第二换向阀和所述第三换向阀可操作地联接在所述第四流体连接部内,并且至少第四换向阀可操作地联接在所述第六流体连接部内。

[0079] 56). 根据项目53)至55)中任一项所述的流体泵系统,其中所述第二出口端口经由第七流体连接部可操作地联接至所述第二贮存器,所述第七流体连接部与所述第六流体连接部平行。

[0080] 57). 根据项目56)所述的流体泵系统,其中第五换向阀可操作地联接在所述第七流体连接部内。

[0081] 58). 根据项目53)至57)中任一项所述的流体泵系统,其中所述控制器适于执行致动所述多个换向阀和/或所述第一流体泵和/或所述第二流体泵中的任一者或任何组合的至少一个预定序列。

[0082] 59). 根据项目58)所述的流体泵系统,其中所述预定序列是通过至少一个外部致动器可触发的。

[0083] 60). 根据项目59)所述的流体泵系统,其中所述至少一个外部致动器是脚踏板开关。

[0084] 61). 根据项目53)至60)中任一项所述的流体泵系统,其中所述抽取端口是可联接至回收针的,所述回收针适于抽取卵泡流体。

[0085] 62). 根据项目53)至61)中任一项所述的流体泵系统,其中由所述第一流体泵和所述第二流体泵提供的流体流动速率是选择性可调节的。

[0086] 63). 根据项目53)至62)中任一项所述的流体泵系统,其中所述控制器还包括用户界面,所述用户界面适于将命令输入至所述控制器。

[0087] 64). 根据项目63)所述的流体泵系统,其中所述用户界面还适于显示所述流体泵系统的操作模式和/或所述流体泵系统内的至少一个预定物理特性。

[0088] 65). 根据项目53)至64)中任一项所述的流体泵系统,其中所述第一贮存器、所述第二贮存器和所述第三贮存器中的任一个或所有可操作地联接至可调节热源,所述可调节热源是由所述控制器可控制的。

[0089] 66). 根据项目53)至65)中任一项所述的流体泵系统,其中所述流体连接部中的任一个由挠性管子形成。

[0090] 67). 根据项目53)至66)中任一项所述的流体泵系统,其中所述多个换向阀中的任一个是夹管阀,所述夹管阀适于由所述控制器致动。

[0091] 68). 根据项目53)至67)中任一项所述的流体泵系统,其中所述第二贮存器是根据项目1至43中任一项所述的卵室。

[0092] 根据本发明,提供一种卵室,其包括:可制成气密的容器,所述容器包括至少一个侧壁、顶壁和底壁,所述顶壁的至少一部分是透明的,并且所述底壁的至少一部分是可透光的;可被密封的第一入口;可被密封的第一出口;具有在所述第一入口和所述第一出口之间的在容器内设置的适于卵收集的孔大小的滤器,并且所述滤器配置为将所述容器分成第一

内室和第二内室。

[0093] 所述入口或出口可提供为可密封端口。

[0094] 所述入口和出口可以在可密封端口处是可密封的,或可以例如通过附接的管子的密封来在室的上游或下游被密封。管子的密封可以例如通过附接到入口或出口的热密封管子来实现。

[0095] 在优选的实施方案中,所述可密封的端口是自密封的。

[0096] 在可选择的实施方案中,通过闭塞附接到容器的管使所述容器被制成气密的。闭塞可以通过插入塞子或通过机械地夹住管子(例如使用管夹)或通过如上述热密封管子来获得。

[0097] 有利地,由于卵室本身是单个封闭单元,因此这允许卵室提前用例如缓冲介质或盐水的流体填充,并且允许卵收集过程在密封环境中进行。这最小化了对可能影响卵子生存力的生理条件的改变。尤其是,卵一直保留在封闭流体环境中。这确保了气体浓度尤其是 CO_2 和 O_2 的稳定性,因而使能够保持稳定的pH值。封闭流体也最小化了污染和/或暴露在挥发性有机化合物(VOC)的风险。这还允许卵收集过程在卵泡和每个卵巢之间是连续的,去除了每个过程使用多个收集室的需要。如果合适,所有的卵泡流体可用缓冲介质或适当的替代形式来替换。在室被打开和卵被转移至培养介质之前,在显微镜下,透过室,卵可以对胚胎学家是可见的,以用于最初的识别。封闭的系统还使卵能够保留在生理条件下,同时在卵收集过程中训练工作人员。

[0098] 任选地,卵室设置有可拆卸的管子,该管子附接到可密封的端口中的一者或多者。

[0099] 任选地,所述可拆卸的管子连接所述针和所述室,并且为了最小化热损耗,所述贮存器和所述室被隔绝。

[0100] 如果管被附接至可密封端口中的一者或多者,所述端口将打开以允许从卵室进入和流出。一旦将管去除,则所述端口优选关闭或被关闭以保持密封的气密室。

[0101] 优选地,所述滤器是平面的。

[0102] 优选地,所述滤器设置在顶壁和底壁之间。

[0103] 优选地,所述滤器垂直于底壁延伸。

[0104] 任选地,所述滤器以与底壁成 25° 和 90° 之间的角度延伸。可选择地,所述滤器以与底壁成 45° 和 90° 之间的角度延伸。

[0105] 优选地,所述滤器以与壁成 80° 的角度延伸。

[0106] 通过以这种方式提供在顶壁和底壁之间延伸的平面滤器,这确保当卵被收集时,卵室可以保持在“收集方向”,在“收集方向”上,滤器在大体上水平面上,并且顶壁和底壁保持在大体上竖直的平面中。这使重力辅助将血和其他流体碎片经过滤器抽出到第二室中同时将卵保留在第一室中。然后所述室可以被旋转大体上 90° 的角度至“检查方向”,在“检查方向”上,滤器现在在大体上竖直的平面中,并且顶壁和底壁在大体上水平的平面中,基本上形成密封的加盖端口。在这个“检查方向”中,重力将再次对卵起作用,使得其离开滤器落至底壁的内表面上。

[0107] 优选地,滤器具有足够小以使人卵不可通过的孔大小。

[0108] 优选地,滤器具有足够大以使血细胞可以通过的孔大小。

[0109] 这将包括具有 $1\text{-}18\text{cm}^2$ 之间的滤器,具有 4cm^2 和 10cm^2 之间的优选的范围。为了使除

卵母细胞之外的细胞通过,所述滤器将具有20-100 μm 之间的孔大小,具有40 μm 和80 μm 之间的优选的范围。在优选的实施方案中,所述滤器将具有40 μm 和60 μm 之间或更小的孔大小。所述滤器将由无毒材料制成,所述无毒材料优选为尼龙,并且将使用精子毒性测试和/或胚胎分析来检测。

[0110] 在一个实施方案中,所述滤器与基部成一角度(观看模式)。在这个实施方案中,所述滤器可具有在上端处的唇缘,以阻止卵粘附。

[0111] 在一个实施方案中,所述滤器是平面的。所述平面滤器促进卵移动至基部(在观看模式中)。所述平面滤器还阻止卵和血块在倾斜滤器的最低点处聚集。

[0112] 所述滤器可具有在上端处的唇缘,以阻止卵粘附。

[0113] 优选地,所述底壁是大体上平面的。

[0114] 优选地,所述顶壁是大体上平面的。

[0115] 任选地,所述底壁是完全半透明的。

[0116] 任选地,所述底壁是完全透明的。

[0117] 优选地,所述顶壁是完全透明的。

[0118] 有利地,透明的顶壁和半透明或透明的底壁意味着卵室可以被用作在显微镜上的密封单元,并且胚胎学家不需要打开容器和改变其中的生理平衡来检查内含物。

[0119] 优选地,所述第一入口定位在与第一内室相关联的侧壁上。

[0120] 可选择地,所述第一入口可以定位在与第一内室相关联的顶壁(或盖)上。

[0121] 优选地,当所述室处于“收集方向”时,所述第一入口被定位成使得其在卵室上的最高处。

[0122] 优选地,所述第一出口定位在与第二内室相关联的侧壁上。

[0123] 优选地,当所述卵室处于“收集方向”时,所述第一出口被定位成使得其在卵室上的最低处。

[0124] 优选地,所述侧壁可在从所述第一内室到所述第二内室的方向平行延伸。可选择地,所述侧壁可在从所述第一内室到所述第二内室的方向一起成锥形。

[0125] 优选地,所述第一内室中在所述底壁接触所述侧壁的地方,存在斜面。任选地,所述斜面是辐射状斜面。

[0126] 任选地,所述卵室还包括:适于检测是否任何空气被抽吸到所述第一内室中的空气传感器。

[0127] 应当指出的是,在所述室中可视检测空气也是可能的。

[0128] 优选地,所述卵室还包括空气出口端口。

[0129] 优选地,当所述卵室处于“收集方向”时,所述空气出口端口被定位成使得其朝向卵室的最高部分定位。

[0130] 在卵收集期间,空气可以被抽吸到第一内室中是可能的。有利地,在‘收集方向’上收集过程中这应该是可视的。有利地,这可以使用空气传感器检测,或可以视觉上被确定。所收集的空气可以经由空气出口端口被除去。

[0131] 优选地,所述上部室的底壁可以设置有可视标记。优选地,所述视觉标记是网格。

[0132] 在底壁上提供视觉标记的优点是,当检查期间卵位于底壁上时;这可以使胚胎学家不需要去除盖子或打开密封卵室而更容易和更快地在转移之前识别卵。底壁将理想地将

具有与IVF培养容器的厚度(0.1mm和3mm之间)类似的厚度,这将允许胚胎学家将卵母细胞转移到另一容器中而不必须改变显微镜焦距。

[0133] 优选地,流动引导装置(或流动限制装置)定位在上部室中。

[0134] 该装置的功能是当流体进入卵室时降低流体湍流。这是为了降低卵的物理应力和为了促进血细胞直接移动至下部室中。该装置的功能也是降低流体在滤器上的压力。这降低了卵可变得被捕集在滤器中的风险。该装置的功能此外是减少从室中冲洗所有的血细胞可能需要的流体的量。功能是减少在室中的总流量,使得当胚胎学家去除顶壁时,流体的表面水平面将低于侧壁的高度(在“显微镜方向”上)。功能是当盖子被升起时充当流体的液滴的收集点,使得其落回到室中。功能是降低卵将被吸回空气出口端口中的风险。

[0135] 优选地,所述流动引导装置是挡板。优选地,所述挡板附接到顶壁。更优选地,所述挡板与顶壁成一体,并且在观看配置中从盖(顶壁的下表面)向下突出到室中。可选择地,其可以附接到底壁或侧壁,或与底壁或侧壁成一体,或任一组合。优选地,当室被打开以移除卵时,其与顶壁一起被移除。

[0136] 优选地,所述挡板定位在入口端口和滤器之间。

[0137] 任选地,所述挡板是线性的,并且在“收集方向”中在水平位置。优选地,它与室的附接部分成 90° - 95° 。可选择地,所述挡板没有在“收集方向”中在水平位置。

[0138] 优选地,所述挡板是“V”型的,使得所述V的底部是收集方向的最低点。

[0139] 优选地,在挡板和底壁之间存在约1-5mm的间隔。

[0140] 优选地,在线性挡板的每端和侧壁之间存在0.5-3mm的间隔。

[0141] 有利地,所述线性挡板的宽度可以为1mm和8mm之间。优选地,所述线性挡板的宽度可以为5mm。

[0142] 优选地,在“收集方向”上,其位于室的上部中的入口端口附近。

[0143] 可选择地,在“收集方向”上,其位于上部室的底部中。

[0144] 所述挡板可以是弯曲的或成角度的。

[0145] 当流体进入室时,降低流率的可选择选项是在它进入室之前,变化(增加)管子的直径。这可以在入口端口前或后,或整合到端口开口中。另外的可选择方案将是增加入口和挡板之间的距离,然而这在某种程度上是较不优选地,因为其可导致需要更多的试剂。

[0146] 挡板将由无毒材料制成,优选地为聚苯乙烯或玻璃,并且理想地当在显微镜下观看时,将不会引起卵的主要闭塞。

[0147] 挡板的存在将从中心腔清除血细胞所需要的流体体积从 $>200\text{ml}$ 减少至 $<60\text{ml}$ 。

[0148] 优选地,两个内部平面接触处的所有拐角将具有 $>0.05\text{mm}$ 且 $<10\text{mm}$ 的半径。这是为了阻止卵和其他卵泡流体在90度拐角中聚集。

[0149] 因此,此操作员可以收回卵,容器需要可去除的盖或进入点。

[0150] 一个选项是具有可被去除的螺纹型盖。

[0151] 另一选项是具有摩擦推入配合盖。

[0152] 另一选项是具有定位配合盖,所述定位配合盖可机械地被推动到垫圈上并且保持在合适位置,压缩所述垫圈以形成密封。

[0153] 另一选项是具有热可密封盖。这可以与螺纹盖或摩擦推入配合盖组合。

[0154] 在盖和室的连接点处的倒圆边缘确保卵不被困在连接点附近(即直角趋于是问

题)。

[0155] 有利地,所述盖可以具有2mm和10mm之间的厚度。

[0156] 所述盖可具有唇缘以覆盖滤器的上5-25%,以避免卵被困在滤器的这个区域中。

[0157] 优选地,所述容器将具有查看单元是否被篡改、使用或打开的可视化或机械化的机构。

[0158] 任选地,这将在是在单元的可以被分离的部分之间架接的粘合的耳片。所述耳片将在开始去除盖时被撕掉。

[0159] 任选地,其可以是热压到室上的耳片。

[0160] 可选择地,其可以是在单元的可以被分离的部分之间桥接的易破部分。

[0161] 任选地,可以提供用于打开盖的独特的工具。所述独特的工具允许用最小的溢出风险来去除盖。

[0162] 优选地,从容器中去掉滞留空气所需要的任一可选端口将包括具有20-100 μ m孔大小的滤器。这是为了允许空气和血细胞而不是卵子流出室。

[0163] 有利地,滤器覆盖在室的内侧上的出口端口。

[0164] 优选地,滤器将在端口开口与室壁相遇的最里面上。任选地,滤器可以被设置回滤器出口的线中。有利地,为了易于存储,所述容器是可以是可堆叠的。

[0165] 根据本发明的第二个方面,提供一种包括第一个方面的卵室和泵站的卵收集系统;所述卵室经由所述第一进气端口连接至第一管和针,并且还经由所述出口端口连接至第二管;所述泵站包括与无菌液体贮存器和所述第一管相关联的第一灌液泵,和与所述第二管相关联并且适于将流体从所述针经由所述卵室抽出至所述出口管的第二抽吸泵。

[0166] 优选地,所述第二管与废物贮存器相关联。

[0167] 优选地,所述灌液泵是蠕动泵。

[0168] 更优选地,所述灌液泵和所述抽吸泵两者均为蠕动泵。

[0169] 任选地,所述抽吸泵可以是真空泵。

[0170] 优选地,所述卵室被接纳在加热壳体内。

[0171] 最优选地,所述加热壳体的至少一部分允许卵室被观看。

[0172] 最优选地,所述加热壳体适于将卵室保持在“收集方向”。

[0173] 根据本发明的第三个方面,提供一种使用第一个方面所述的卵收集室来收集来自动物的卵或卵子的方法,包括以下步骤:

[0174] 获得卵室,所述卵室具有经由所述第一入口端口连接至所述卵室的第一管和经由所述出口端口连接的第二管,所述第一管与针相关联;

[0175] 通过用液体填充所述卵室、所述第一管、所述第二管和所述针来装填卵室;

[0176] 将卵泡流体经过所述针抽吸到所述卵室中,使得所述流体经过设置在所述卵室内的滤器被抽出,从而将卵保留在所述卵室的第一内室中。

[0177] 根据本发明的第四个方面,提供一种用于IVF卵收集的流体泵系统,其包括:

[0178] 具有第一入口端口和第一出口端口的第一流体泵,所述第一入口端口经由第一流体连接部可操作地联接至第一贮存器,所述第一出口端口经由第二流体连接部可操作地联接至抽取端口且经由第三流体连接部可操作地联接至第二贮存器,其中所述抽取端口和所述第二贮存器经由第四流体连接部来连接;

[0179] 具有第二入口端口和第二出口端口的第二流体泵,所述第二出口端口经由第五流体连接部可操作地联接至第三贮存器,且所述第二入口端口经由第六流体连接部可操作地联接至所述第二贮存器;

[0180] 多个换向阀,所述多个换向阀适于建立所述第一流体泵、所述抽取端口、所述第一贮存器、所述第二贮存器、所述第三贮存器和所述第二流体泵中的任一个之间的选择性流体连通,和

[0181] 适于选择性致动所述多个换向阀中的任一个的控制器。

[0182] 这提供的优点是,流体泵系统可以被全部装填(即填充有流体)、冲洗、排气(除去空气),并被操作以例如由预编程的控制器来控制地完全自动地收集卵或通过手动触发控制器中的所需的操作模式来至少半自动地收集卵。提供一种更改善的、更有效的和高度重复的卵收集过程,该过程最小化了提取过程中破坏所收集的卵的风险。

[0183] 优选地,所述第一流体泵和所述第二流体泵可以是蠕动泵。

[0184] 有利地,第一换向阀和第二换向阀可以可操作地联接在所述第二流体连接部内,所述第一换向阀和第三换向阀可以可操作地联接在所述第三流体连接部内,所述第二换向阀和所述第三换向阀可以可操作地联接在所述第四流体连接部内,并且至少第四换向阀可以可操作地联接在所述第六流体连接部内。甚至更优选地,所述第二出口端口可经由第七流体连接部可操作地联接至所述第二贮存器,所述第七流体连接部与所述第六流体连接部平行。

[0185] 优选地,第五换向阀可以可操作地联接在所述第七流体连接部内。

[0186] 有利地,所述控制器可以适于执行致动所述多个换向阀和/或所述第一泵和/或所述第二流体泵中的任一者或任何组合的至少一个预定序列。

[0187] 任选地,所述预定序列可以通过至少一个外部致动器可触发的。优选地,所述至少一个致动器是脚踏板开关。优选地,所述抽取端口是可联接至回收针的,所述回收针适于抽取卵泡流体。

[0188] 有利地,由所述第一流体泵和所述第二流体泵提供的流体流动速率是可以选择性可调节的。

[0189] 优选地,所述控制器还可包括用户界面,所述用户界面适于将命令输入至所述控制器。甚至更优选地,所述用户界面还可以适于显示所述流体泵系统的操作模式和/或所述流体泵系统内的至少一个预定物理特性。

[0190] 有利地,所述第一贮存器、第二贮存器和第三贮存器中的任一个或所有可以可操作地联接至可调节的热源,所述热源是由所述控制器可控制的。

[0191] 优选地,所述第一流体连接部至第七流体连接部中的任一个可以由挠性管子形成。

[0192] 优选地,所述多个换向阀中的任一个可以是夹管阀,所述夹管阀适于由所述控制器致动。

[0193] 优选地,所述第二贮存器可以根据本发明第一个方面所述的卵室。

附图说明

[0194] 为了提供本发明的更好的理解,现将参考以下附图描述非限制性实施方案,其中:

- [0195] 图1是根据本发明的卵室的透视图;和
- [0196] 图2A示出了在收集方向(A)和检查方向(B)中的卵室改变的剖视图;和
- [0197] 图2B是在收集方向(A)和检查方向(B)中的卵室的另一实施方案的剖视图;和
- [0198] 图3示出了使用试管和塞子的现有技术系统的图;和
- [0199] 图4示出显示装填系统/冲洗系统的示意图;和
- [0200] 图5是示出在卵母细胞收集期间温度改变的效应的图。介质被抽吸到常规的卵母细胞收集室中(常规的)或抽吸到CHUMP1的原型中(CHUMP1)。以1分钟间歇记录温度。使用常规系统,温度损失更大,回收时间也如此($n=7$; $P<0.001$)。据信这是源自使用常规系统增加的蒸发量;和
- [0201] 图6展示在标准的卵母细胞收集过程中所发生的冷却和封闭的系统的潜在的好处。发明人使用常规系统使用在生理起始温度处的介质实施6个模拟卵母细胞的抽吸。在打开的试管中在5分钟的时间段内测量抽吸介质的温度。在(A)中观看到显著的冷却(蓝线)。然后,发明人用油覆盖介质,并且显示没有发生这种冷却。这确认了冷却是由蒸发引起的;和
- [0202] 图7A-7G是示出在使用中的卵收集系统的系统图。(A)步骤1:将收集容器加载到加热块中。盐水和废物袋需要被引导穿过两个蠕动泵(peristaltic pump),并且然后经由鲁尔锁(luer lock)附接到收集容器。附接卵母细胞回收针。(B)步骤2:用加热的盐溶液填充收集容器经由脚踏开关来激活盐水泵。一旦容器充满,接下来泵流体也将装填回收针。(C)步骤3:一旦所述针位于正确的位置,废物泵可以被激活。这提供了收获胚胎的吸力。(D)步骤4:将在卵泡流体中无用的碎片经由废物泵从收集容器样品中除去。(E)步骤5:一旦完成收集,残留在回收针中的任何卵泡流体均经过管道被抽出,确保所有的胚胎都在收集容器中。(F)步骤6:将足够热的盐溶液泵送到该容器中以排出任何截留的空气。(G)步骤7:加热区域的包含该收集容器的段可以被移除以用于传输到附近的加热站。这将是“有动力的”,而将包含足够的潜热以围绕空间传输收集容器或将收集容器传输至培养箱;和
- [0203] 图8是根据本发明的卵室的第一设计的平面图;和
- [0204] 图9是根据本发明的卵室的第二优选设计;和
- [0205] 图10是示出室装配过程的流程图;和
- [0206] 图11是根据本发明的第三个实施方案的流体泵系统的简化示意图;和
- [0207] 图12A-12D是(A)在“填充室”序列期间,(B)在“冲洗”序列期间,(C)在“去除空气”序列期间,(D)在“收集卵”序列期间的系统的图示,其中涂黑的系统部件表示有效系统部件;和
- [0208] 图13示出由控制器执行的简化高级主处理流程图;和
- [0209] 图14A-14E是(A)控制器用户界面,和在不同序列:(B)“收集卵”,(C)冲洗,(D)“高压”和(E)“在高压下收集卵”中的控制器用户界面的说明性示例;和
- [0210] 图15是(a)从顶部,(b)透视图,(c)从侧部和(d)从前部所观看的流体泵系统的说明性示例设计。

具体实施方式

- [0211] 卵室1通常在图1中描述。卵室1是具有大体上平面的顶壁2和大体上平面的底壁3

的封闭容器的形式。该容器还具有适当数量的侧壁8以形成多面体(应理解的是,壁中的一个或多个可以是弯曲的,而不是平面的)。室的包括顶壁2的上部是从室1的下部可分离的或可拆卸的,但是,在正常使用中在卵收集和检查期间,卵室1的上部和下部用液密且大体上气密的密封件组合。

[0212] 卵室1可以通过例如注射成型、旋转成型、挤出、真空成型、压缩成型或者通过三维印刷来形成。

[0213] 在一个实施方案中,室1是由热固材料的热软化制成的。热软化塑料的例子包括丙烯腈-丁二烯-苯乙烯、聚酰胺(尼龙)、醋酸盐(或者纤维素)、丙烯酸、聚甲基丙烯酸甲酯、聚丙烯、聚苯乙烯、低密度或高密度聚乙烯、聚氯乙烯、uPVC。热固性塑料的例子包括聚酯树脂、环氧树脂和聚碳酸酯。在优选的实施方案中,该室是由聚苯乙烯制成的,然而,在另一个实施方案中,该卵室是由玻璃制成,优选由纯化玻璃制成。

[0214] 室1可以用诸如纳米金刚石的物质涂覆。在优选的实施方案中,上部室的至少内部部分被涂覆。

[0215] 卵室1包含滤器4,所述滤器4将容器分成第一室5(卵收集室)和第二室6。滤器4在顶壁2和底壁3之间延伸,有效地平分容器。在这个实施方案中,滤器4是平面的并且从底壁3大体上垂直地延伸。在可选择的实施方案中,滤器可以是弯曲的,然而,这不是优选的,因为血块和卵可在相同的地方收集,使卵更难在血块中被识别。滤器4可以以另一种角度,例如以与底壁3成大于 25° 的角度,理想地以与底壁3成 25° 和 90° 之间的角度,并且优选地以与底壁3成 70° 的角度。可选择地,角度可在 45° 至 90° 之间。滤器的孔大小被选择,以允许血液和其他杂物通过,但不允许卵子通过。在一个实施方案中,滤器具有60至64微米的孔大小。由于血细胞是8-10微米,因此滤器可大于10微米,但小到足以截留卵子。优选的是,孔大小小于将被用于例如胚胎收集装置的孔大小。

[0216] 第一室5具有定位在侧壁上的入口端口7。优选的是,该入口被定位成使得当卵室1被定向成用于收集使得第一室在第二室的上方且滤器4是大体上上水平的时,入口在最高点处。可以看出的是,当在这个方向时,与第二室6相关联的侧壁朝向彼此成锥形,以促进流体朝着位于第二室6的侧壁上的出口端口9流动。当定向成用于收集时,侧壁被成形以形成漏斗。

[0217] 优选地,在“收集方向”中,出口端口将处于最低位置,以允许重力辅助所有血细胞进入出口管中的去除。任选地,端口可在侧壁上的不同位置处或在顶壁上。

[0218] 优选地,第二室的尺寸应该小,以减小冲洗该室以清除血细胞所需要的流体的体积。

[0219] 流动引导装置定位在第一室中。在优选的实施方案中,这种装置是挡板的形式,其可以是直线的或弯曲的,当所述装置进入室时,所述装置起到降低流体湍流的作用。这是为了降低卵的物理应力和促进血细胞直接移动至下部室中。在另一个实施方案中,流体引导装置附连到室的底部(在观看模式中)。还可存在在除去盖时降低流体水平面以减少流体溢出的风险的机构。这可以例如通过将流体引导装置并入到盖中,使得挡板连同盖一起从室移除从而降低流体水平面来实现。

[0220] 在底壁3接触滤器4处,表面略呈锥形以提供光滑的斜面11。当卵室1定位在观看方向时,这促进任何卵从滤器4中离开。这使所收集的任何卵更易被看到且更不可能被隐藏在

第一室的阴影的角落中。

[0221] 入口端口7和出口端口9可以是自密封端口。当该端口关闭时,卵室1是关闭的、流体密封的和气密的容器。该端口适合在隔离器或2类护罩内使用。

[0222] 在一个实施方案中,所述自密封端口是鲁尔式或扭转连接(twist-to-connect)接头。

[0223] 期望的是,该端口是医用级并允许一只手断开部(one hand disconnect)。更优选地,该端口可设置有可听断开部(点击),其将提醒使用者该断开已经发生。该端口应是无泄漏的防溢阀,其包括防止意外断开的机构。端口应允许所连接的管转动,因为这防止扭结。还优选的是,该端口具有弹性体密封件。室的端口和其他元件应该是伽马射线消毒的。

[0224] 理想地,端口应允许无隙流动路径,该流动路径可提供更好的流动,并消除了停滞流动区。

[0225] 适当的自密封端口的例子包括SMC聚碳酸酯系列耦接头(Colder Products Company),其是扭转连接的耦接头,其提供了对鲁尔式连接可靠的和更牢固的替代。当连接时,其还允许管子自由地旋转。另一个例子是SRC小口径连接器(Colder Products Company),其消除了与鲁尔配件误连接的可能性。NS4 ABS系列耦接头(Colder Products Company)以紧凑的尺寸和医疗级材料的防溢阀为特征。

[0226] 可选择地,不是自密封端口而是封管机(诸如CompoSeal® Universal (Fresenius Kabi))可用于密封与室的入口和出口相关联的管,以提供气密室。在所示实施方案中,空气出口端口10也与第一室相关联。再一次,这被包括在侧壁上,并允许在使用期间可进入系统的任何空气被轻易除去。在第一室中还可以存在传感器,其在空气被检测出时关闭系统并阻止更多的空气进入系统。

[0227] 容器的顶壁2是透明的,以允许视觉检查容器的内含物而不用打开容器。在所示的实施方案中,大体上上整个顶壁是透明的,这是优选的,因为其使所述第一室5和第二室6被观察。然而,应当理解的是,可选择方案是仅顶壁2的一部分是透明的,条件是其允许第一室5(其是卵收集室)的视觉检查。

[0228] 容器的底壁3在所描绘的实施方案中也是透明的。这保证了如果卵室1被放置在光学显微镜上以用于其内含物的视觉检查,光将能够通过底壁3进入。此外,应当理解的是,可选择方案是该底壁3的一部分是透明的,条件是其允许第一室5(其是卵收集室)的视觉检查。

[0229] 其中,室1包括透明和/或半透明的材料,所述材料优选是无热源的和无毒的。更优选地,所述材料通过内毒素、精子毒性和胚胎毒性检测。优选地,在体外细菌内毒素检测中,所述材料实现了<0.25EU/ml,优选<0.03EU/ml的结果。示例测试包括胶凝法、动态比浊法和显色方法(定量)。所述材料也将优选通过精子毒性测定法,诸如精子活力测定法(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10875871>)和/或干细胞毒性测定。所述材料还优选通过胚胎毒性分析。示例的测定包括胚胎干细胞测试(EST)、斑马鱼胚胎毒性测试(ZZET)和鼠植入后全胚胎培养(WEC)。优选地,这样的测定的结果将是通过96小时>80%的扩大的胚细胞。

[0230] 室1应满足USP VI级测试要求,并可以根据医疗设备所需的标准进行灭菌。

[0231] 在未示出但由发明人设想的实施方案中,底壁可设置有网格标记或其它可见指示,其将有助于观看和定位在第一室内的卵。

[0232] 卵室1的尺寸被选择为类似于临床医生和胚胎学家已经使用的设备,例如与胚胎学家当前使用的典型的培养皿或收集容器类似的尺寸。尺寸还被选择以允许卵室1适于在显微镜下观看。

[0233] 卵室将在 $2-16\text{cm}^2$ 之间,优选在 $4-10\text{cm}^2$ 之间。

[0234] 卵室将由无毒塑料(如聚苯乙烯)或玻璃制成。

[0235] 卵室1优选与包括泵的自动收集系统是可集成的。所述系统如图7中所示。卵室1配置为附接到管子,该管子经由端口将室1附接到卵收集针、冲洗流体贮存器和废物收集单元。卵室配置为安装在温度控制系统内。在一个实施方案中,温度控制系统包括加热块,该加热块配置为在仅一个方向接收卵室。另一个实施方案中,管子和泵被收纳在被温度控制的壳体系统中。自动收集系统包括在正确的配置中将管连接到泵的机构,如编号的或用颜色编码的夹子,或不同长度的管子。这种机构减少或防止当将设备连接到自动收集系统时的操作者错误。

[0236] 卵室1的使用如下;

[0237] 卵室1设置有附接到入口端口7的管子12。管子12的远端(即远离容器的端)被附接到收集针13。卵室还设置有附接到出口端口的第二管14。该第二管14在其远端处与废物贮存器相关联。第二管14还与抽吸泵相关联,所述抽吸泵适于将流体从卵室1经过管抽出到废物贮存器。这种泵可通过脚踏板来致动。在所有情况下,所述管子保持在切实可行的前提下尽可能短。

[0238] 卵室1连同管子12和针13一起都通过填有加热的无菌液体例如盐溶液来装填。在针和入口端口7之间的管子12设有三通分接头17(图4中所示),使得管子12也可以连接到热的无菌液体贮存器18以及针13和卵室1的入口端口7。夹管阀可以用于根据需要打开或关闭流体流选项。蠕动泵可被致动以将无菌液体从无菌液体贮存器经过管子12推动到卵室1和针13两者中。

[0239] 卵室1完全充满流体。还优选的是,卵室1被保持在加热板上或在加热壳体内,以保持室1处于身体温度或接近于身体温度。所述加热板或壳体可以与泵相关联,所述泵用于作为较大泵单元的一部分经过系统抽出液体。优选的是,流体被加热到 $36.8\pm 0.4^{\circ}\text{C}$, 37°C 。

[0240] 在卵收集过程中,当滤器4在卵室内大体上上水平时,卵室保持在“收集方向”。当抽吸卵泡流体并试图从卵室1内的任何血液或碎片中分离卵或卵子时,这促进了重力效应。

[0241] 卵收集通常是针对在镇静状态下的患者的日过程。在超声引导下,针13通过患者的阴道的顶端进入卵巢。卵泡流体和相关的卵子通过经过系统抽出流体而被抽吸。蠕动泵用于将装填流体经过系统抽出至废物贮存器中,其抽拉包括任何卵子的卵泡流体经过针13和管子12经过入口端口7进入卵室1中。流体经过入口端口被抽出到容器中,并进入第一室5中,且然后进一步经过滤器4被抽出到第二室6中。挡板显示经过挡板长度扩展的流体流动。然后,其以降低的速度作为“帘”流在挡板之上流动。卵和血细胞在挡板之上经过并且朝向滤器落下。由于在 $10-100\mu\text{m}$ 之间优选在 $20-60\mu\text{m}$ 之间的滤器4的孔大小被选择以小于卵子/卵的大小,因此卵被保留在第一室5中,而卵泡流体、血细胞和其它较小尺寸的碎片经过滤器4进入第二室6中,并且最终被从出口端口9抽出至废物贮存器中。该孔大小使这种分离主要发生在重力作用下,因此需要经过过滤器的最小的抽吸压力。这导致了卵在干净的流体环境中被截留在第一室5中。以这种方式从存在于卵泡流体中的血液中分离卵以防止血凝

块的形成是非常重要的。

[0242] 值得注意的是,因为所有的卵被收集在单个容器中,同时卵泡流体经过系统最终被抽出到废物贮存器中,所以这降低了胚胎学家必须查找以鉴定和选择适当的卵子/卵的流体的量。

[0243] 密封的室被保持在培养箱中,直到胚胎学家准备检查并打开它。

[0244] 在抽吸后,如果卵尚未经过入口端口7抽出,则卵可能位于管子12内。在收集结束时,临床医生能够使用灌液泵,以保证所有的卵泡流体已被推入卵室1中,并且没有卵或卵子被无意留在管子12中。

[0245] 如果考虑卵从女性体内取出之后被截留在针中,则该针可以插入到例如盐水的灭菌加热流体中,并且被冲洗。

[0246] 在未示出的实施方案中,卵室还设置有空气传感器,其检测在抽吸过程中空气是否进入第一室。在卵泡的抽吸过程中,存在空气可进入系统的风险,这可影响卵或卵子被保持在其中的卵泡流体或液体的pH值,或者在更显著的情况下,可导致卵干燥。当室定向成收集时,传感器将定位在第一室的顶部处。随后,空气出口端口10可被打开以除去任何空气,以最小化围绕所收集的卵的生理条件的改变(例如pH值的改变)且防止卵干燥。空气出口端口10也可以在不存在传感器的情况下使用。

[0247] 在收集过程中如果针变堵塞,冲洗针也是可能的。在针和入口端口7之间的管子12可以设有三通分接头17(图4中所示)。针和入口端口7之间的流动可以例如使用夹管阀在点A处被封闭,并且在无菌液体贮存器和针之间的流动可以例如在点B处被打开。泵(优选为蠕动泵)用于将无菌液体从无菌液体贮存器经过针推出,驱逐可能阻止针孔或相关联的管子的任何东西。一旦冲洗完成,在无菌液体贮存器和针之间的流动可被再次关闭,并且在针和入口端口10之间的流动可以被再次打开。在冲洗过程中,与抽吸相关联的抽吸泵通常会停止。

[0248] 然后可从与针13相关联的管子12和此外第二管14中分离并断开卵室1。由于端口7、9、10是可密封的(优选是自密封的)和无滴漏的,因此这导致室成为用于收集的卵的密封环境。贯穿收集过程,卵室1被保持在热块上以保证卵室1和其内含物都保持在体温37℃,或保持在胚胎学家所希望的温度(在某些情况下,胚胎学家喜欢将卵保持在稍微高于或低于体温的温度)。室可被保留在恒温,例如体温,并如果需要,卵子/卵可以被保持在室中一段时间。

[0249] 一旦卵被收集,下一个阶段是胚胎学家检查和选择最可行的卵/卵子,以备在过程中进一步使用。如图2中最佳所示,卵室1通过从“收集方向”至“检查方向”约90°角被移动/重新定向,所述“收集方向”中滤器4在卵室内大体上上水平的面中,所述“检查方向”中底壁3现在是下表面并且滤器4在大体上上竖直的平面上。方向的这种改变允许胚胎学家将仍然密封的卵室1放置到显微镜上,卵室现在检查方向以用于观看。有利地,该方向也使卵室1方便存放和移动。底壁3是透明的,且允许光进入室,当使用具有较低定位光源的显微镜时(即光源被定位在卵室1的下方),这是非常有用的。存在的任何卵/卵子被保持在第一室5中,并当卵室1处于观看方向时,其将被搁在卵室的底面上,该底面现在是底壁3的内表面。通过在底壁3与滤器4接触和/或底壁3与一个或多个侧壁8接触的地方提供倾斜表面11或半径边缘,卵/卵子被促进远离第一室的边缘,尤其远离滤器,当卵室1处于收集方向时,滤器是卵/

卵子将最有可能已定位的地方。由于顶壁2也是透明的,因此胚胎学家可以观看卵室1的内含物而无需将其打开或启封该单元。室的方向还保证了滤器不会阻碍胚胎学家的观看。底壁可以设置有标记或指示,例如网格图形,以协助胚胎学家定位卵或卵子。至此,卵/卵子将被保持在大体上密封的流体(且更优选地液体)环境中,具有温度或pH值的最小化的改变或未改变和最小化的空气进入或没有空气进入。

[0250] 应当理解的是,虽然在这个实施方案中整个顶壁是透明的,但是可选择的实施方案可以使仅顶壁的窗口部分是透明的,提供足够的尺寸以允许胚胎学家观看第一室的内含物。还能够可视化第二室的内含物存在一些好处,因为在收集过程中医生通常会希望看到是否显著量的血液被从卵泡中抽拉。容器的任何剩余的壁或部分可任选地也是透明或半透明的,以允许从任何角度观看抽吸流体。

[0251] 一旦胚胎学家已检查卵,并确定看起来最可行的那些,然后他们可以去除卵室1的盖部15,所述盖部15包括顶壁2的至少一部分,并且在图1所述的实施方案中,所述盖部15包括顶壁2的全部。盖部可以设置有突起部19,其可以由使用者握持以有利于去除盖部15。优选地,为了避免阻碍对室内的观察,突起部19被定位到盖部15的一侧。在一个实施方案中,盖通过扭转(旋转)除去,而在其他实施方案中,盖部15可以简单地从基部16提升离开。优选地,需要小于20度的旋转以除去盖子,更优选地小于10度。所述盖子可以是圆形或非圆形的。直到此时,盖部15已用液密和气密封件密封至卵室1的基部16。这已保证在抽吸后卵室已经是完全气密的和流体密封的,以防止生理和环境的变化,诸如改变pH值和温度或进入空气或氧气或与污染物接触。优选的是,这是热密封件、防篡改带或硅密封件,其一旦破坏则不可再密封。这将确保卵室是单次使用的和防篡改的。在一个实施方案中,使用保持环17将盖15密封至基部16。所述保持环优选单次使用,其适合于当盖15从基部16移除时被破坏。保持环17可具有加耳片部分18,其从室向外延伸以当需要时有利于将保持环17从室移除。因为卵室1可设置有患者标识符,因此单次使用的室还使更容易跟踪患者。患者标识符可以是永久识别符。随着盖部15被移除,胚胎学家可以使用已知的技术用移液管取走所选择的卵。然后,所收集的卵或卵子可以进一步使用。

[0252] 盖的一个实施方案是压缩配合盖。这里,提供工具以除去该盖。在一个实施方案中,工具是钥匙,当其被插入到盖中并被旋转时,其能够使所述盖被移除。在一个实施方案中,工具的接收区域(锁孔)位于盖的包含流动指引装置的区域中。

[0253] 参考图8和9,公开了两种略有不同的卵室的设计。在公开了优选的设计的图9中,上部室5的侧部是直的而不是如图8中所示的设计中是锥形的。并且,挡板形成V形,并附接到盖15的下侧,并且盖15的形状匹配上部室5的形状(即平坦的底部、平行侧部变成弯曲的拱形)。盖15的下侧也可以是加厚的,以便突出到室5中并移置室5中的液体使得当盖15被除去时存在更少的溢出风险。盖15的厚度可以朝着滤器4减少,即有角度的,使整个滤器4是可见的。此外,盖15可以由聚苯乙烯环形密封件(未示出)覆盖,为了移除盖15,所述密封件应该被移除。

[0254] 加固耳片也可以位于在上部室5的外侧壁上的某位置处,优选地在卵收集模式中的顶端处。工具可以搁在加固耳片上以破坏密封件,使密封件撬开。一旦被破坏,密封环可被剥离。密封环可以是刚性的(和脆性的),以便完整无损地脱落。当加固耳片在室的最高点处时(在收集模式),空气出口可优选位于室的最上部分处、加固耳片下方(在观看模式中)。

[0255] 此外,盖15的上表面可包括耳片,其作为手柄以移除盖15。耳片可优选地被定位以便不遮挡观看室5,例如,在挡板的直接上方(观看模式)。其也可位于上部室5的在挡板上方的区域中(在收集模式中),优选在中心的左侧或右侧。

[0256] 卵室的优势

[0257] 当与现有技术相比时,卵室具有许多优点;

[0258] ●随时控制卵的温度(增加的细胞生存力)

[0259] ●卵一直保持在封闭的流体环境中,实现了维持稳定的pH值和最小化污染和/或暴露于挥发性有机化合物(VOC)的风险

[0260] ●卵收集过程是连续的,即没有必要从一个试管转移到另一个试管。所有的卵被收集在一个封闭室中。(更少的劳动密集,最小化污染的风险,防止热量损失)

[0261] ●卵在室内被自动清洁(从卵泡流体中的血液分离),并且卵在干净的流体中被呈现给胚胎学家,因此可以轻易被识别。(节约胚胎学家的时间,更少的冷却,减少污染的风险)。

[0262] ●当胚胎学家准备挑出卵并且将他们放置在油下培养介质中时,在胚胎实验室中室只被打开一次(理想地在隔离器中)(最小化污染的风险)。

[0263] ●在收回之后,卵可保持在培养箱中的封闭的气密室中。因此,卵收集的临床过程和卵的识别的胚胎学过程变得独立。这更有效地利用临床时间和胚胎学家的时间,并允许实验室和诊所位置的灵活性。

[0264] ●室可用于用缓冲介质(或盐水)代替卵泡流体,为卵提供渗透性和pH稳定的环境。

[0265] 从临床医生的角度看,该系统以与现有系统大致相同的方式运行,即可以使用现有的针和管子收集,室可以是透明的,并且在新系统中抽吸流体可以是可见的,就像它在现有系统中一样。

[0266] 从胚胎学家的观点来看,使用现有的设备(显微镜,护罩等),并且该皿具有与已经使用的皿类似的尺寸。在一些实施方案中,卵可能位于与现有方法的基部不同的基部上,但在显微镜下会看起来相同,并且将容易识别。

[0267] 该皿可在尺寸/形状上与卵母细胞的选择和清洁过程中使用的当前培养皿相似,并且足够大以提供最佳滤器区域。

[0268] 此外,卵室可以应用于兽医IVF市场。由于兽医IVF经常在控制不良的环境中进行,因此卵室的优点将是极为期望的。

[0269] 卵室的制造

[0270] 在优选的制造方法中,卵室由下列部件制成;

[0271] ■第一内室-注射成型的聚苯乙烯

[0272] ■第二内室-注射成型的聚苯乙烯

[0273] ■盖-注射成型的聚苯乙烯

[0274] ■保持环-注射成型的聚苯乙烯

[0275] ■空气出口连接器-机加工或注射成型的聚苯乙烯

[0276] ■入口和出口连接器-注射成型的聚苯乙烯

[0277] ■主过滤网-60μM 尼龙网

[0278] ■空气出口过滤网-60 μ M 尼龙网

[0279] ■垫圈-硅密封材料

[0280] 第一内室、第二内室、盖和保持环是由BASF所提供的聚苯乙烯Luran HD-20制成的。第一内室的目的是卵收集过程期间收集卵母细胞。一旦完成收集过程,第一内室还为胚胎学家提供了容器来选择和清洁卵母细胞。第一内室是在装配过程中的第一部件。所有其他部件与该室相匹配,第二内室(或鼻室)定位到前部中,垫圈、盖和保持环被容纳在顶部中,并且空气和入口连接器定位到后壁上的端口中。

[0281] 第一内室具有以下特点;

[0282] ■用于在显微镜下使用的光学透明基部;

[0283] ■围绕室顶部的牺牲焊接珠;

[0284] ■邻近侧壁的顶部的垫圈壳体唇缘;

[0285] ■与盖和垫圈部件的滑动/定位配合;

[0286] ■与第二内室/鼻部件上的滤器凸起的推入配合;

[0287] ■与空气和入口连接部的推入配合;

[0288] ■围绕前部的光滑表面以当与第二内室/鼻部件焊接时给予良好的接触。

[0289] 该第二内腔的通道从第一内室流过至出口连接部。其通过凸起挤出部与主室相接,所述凸起挤出部具有到主室中的推入配合。所述凸起挤出部提供了将主滤网安装上的焊接表面。一旦被推入主室中,则超声焊接用于将两者密封在一起。

[0290] 第二个内室具有以下主要特征:

[0291] ■为滤网提供焊接表面的成角度凸起和与第一内室的位置配合;

[0292] ■围绕第二内室/鼻室的入口以与滤网焊接的牺牲焊接珠;

[0293] ■围绕凸起挤出部的基部以与第一室焊接的牺牲焊接珠;

[0294] ■与出口连接器的推入配合;

[0295] ■围绕出口连接器孔允许访问焊接超声发生器(welding sonitrode)的平的接触区域。

[0296] 该盖被插入主室的顶部中以夹住垫圈并且制成密封装置。接近盖后部的是挡板。这用于降低在流动中的湍流和帮助穿过滤网分布。挡板具有与室的中心的微小的角度,当盖被移除时,其充当用于‘滴捕(drip catching)’的通道。该盖是突出深入到主室中的特别厚截面的部件。这个突起减少了主室的液体体积,一旦盖被移除则留下了期望的工作体积的流体。来自于盖的顶部的耳片突起提供了允许使用者从主室提升盖的拾取点。

[0297] 盖部件具有以下主要特征:

[0298] ■与主室的位置配合;

[0299] ■光滑、平整的表面抛光以夹住垫圈,形成密封;

[0300] ■光学透明的,以允许使用者观看该室的内含物;

[0301] ■在挡板的底部和室基部之间至少1mm的间隙。

[0302] 保持环必须提供与主室顶部的保持焊接部以夹住硅胶垫圈,并产生密封装置。该环具有围绕其边缘的定位脊部,该脊部将环定位在主室上,将环与牺牲焊接珠对准。

[0303] 保持环具有以下主要特征:

[0304] ■与主室的滑动配合;

[0305] ■结构完整性以压缩硅胶垫圈。

[0306] 空气出口连接器优选由聚苯乙烯Rexolite 1422加工而成。这可以由聚苯乙烯Luran HD-20注射成型。

[0307] 空气出口连接器必须有两个牺牲焊接珠，一个用于焊接滤网，且第二个用于将连接器焊接到第一内室中。这个空气出口连接器提供与管子部件的接口，所述管子部件将泵、阀和针连接到室。管子定位在阳性管子连接器上并被迫在阳性管子连接器上以进行密封。

[0308] 空气出口连接器具有以下主要特征：

[0309] ■与IVF行业中所使用的标准管子材料密封的管子连接器(有倒钩的或微型鲁尔滑动接头)；

[0310] ■与1mmID和2mmOD的管子密封的管子连接器；

[0311] ■与第一内室的推入配合；

[0312] ■将滤网焊接在连接器上的牺牲焊接珠；

[0313] ■将连接器焊接到第一内室中的牺牲焊接珠。

[0314] 入口/出口连接器必须具有牺牲焊接珠以用于将连接器焊接到第一内室(入口)中和第二内室(出口)中。该入口/出口连接器提供与管子部件的接口，所述管子部件将泵、阀和针连接至室。管子定位在阳性管子连接器上并被迫在阳性管子连接器上以进行密封。

[0315] 入口/出口连接器具有以下主要特征：

[0316] ■与IVF行业中所使用的标准管子材料密封的管子连接器(有倒钩的或微型鲁尔滑动接头)；

[0317] ■与1mmID和2mmOD的管子密封的管子连接器；

[0318] ■与主室和鼻室的推入配合；

[0319] ■将连接器焊接到第一内室和第二内室中的牺牲焊接珠。

[0320] 入口/出口连接器优选由聚苯乙烯Rexolite 1422加工而成。这些可以单独地或作为第一内室和鼻室的一部分由聚苯乙烯Luran HD-20注射成型。

[0321] 空气出口滤网由Millipore公司供应的具有60μm孔大小的尼龙网制成。空气出口滤网提供1.13mm²的过滤面积。将滤器焊接到空气入口连接器上，然后将空气入口连接器焊接到主室中以创建密封。这个滤器充当故障保护，以防止卵通过空气出口溢出。

[0322] 空气出口滤网具有以下主要特征：

[0323] ■由尼龙制成；

[0324] ■60μm过滤孔大小。

[0325] 硅胶垫圈由医用级硅胶制成，并安装在盖部件的突起部分之上。当盖被插入到主室中时，垫圈被夹住。然后，当保持环被焊接在适当的位置时，然后压缩垫圈并在主室上产生密封。

[0326] 硅胶垫圈具有以下主要特征：

[0327] ■与盖部件的突起部分的位置配合；

[0328] ■0.5-1mm厚以提供所需的压缩来产生密封。

[0329] 部件被分批地在注射成型或CNC机器上制成。每个注射成型部件具有其自身的单个的模具，所述模具被装配到模制机器中。BASF公司供给的散装颗粒形式的聚苯乙烯Luran HD-20被馈送至机器的输入料斗中。然后，模制参数应用于各个部件并且该过程自动运行，

完成的部件从机器中逐出,并且在单独打包之前被收集在散装容器中。然后运行一组加工程序来制造每个CNC加工的部件,然后将完成的部件收集、超声洗涤和打包。随后每个单独的部件进入组装区并且被组装,如图10中所示。

[0330] 部件的超声焊接用于装配室。这否定了当使部件结合时任何使用有害溶剂的需要。根据焊接所需的几何形状,标准超声焊接机和一系列超声波发生器一起使用。

[0331] 制造过程尽可能在最小为7级的洁净室环境中实施。

[0332] 流体泵系统

[0333] 参照图7和图11至15描述适合IVF卵收集的流体泵系统100。图11示出了图7A-7G所描述的卵收集系统的流体泵系统的优选实施方案的示意图。流体泵系统100的优选实施方案包括第一蠕动泵102、第二蠕动泵104、加热的盐水贮存器106、废物贮存器108、具有加热台的卵收集室110、抽取端口112,该抽取端口112可联接到例如针114和控制器(示意图中未示出)。

[0334] 流体泵系统100可以包含可移除的容器(室壳体)以容纳室。与流体泵系统100大部分接触的室壳体的后侧可以由铝制成;这是为了使热量从在泵上的加热台热传导至室。室壳体的前部可以具有由透明的有机玻璃材料制成的盖,以便允许操作员在视觉上检查至室中的流体的收集。将室插入室壳体内,并且将有机玻璃盖关闭。室壳体滑入流体泵系统100的两个唇缘中以用于操作的目的。

[0335] 第一蠕动泵102的入口端口116经由第一管子118流体连接至加热的盐水贮存器106,并且出口端口120经由第二管子124流体连接至流体接合部122。抽取端口112(和针114)经由第三管子126流体连接至流体接合部122,并且流体接合部122被进一步经由第四管子130流体连接至卵收集室110的入口端口128。第二蠕动泵104的出口端口132经由第五管子134流体连接至废物贮存器108。第二蠕动泵104的入口端口136经由第六管子140流体连接至卵收集室110的第一出口端口138和经由第七管子144流体连接至卵收集室110的第二出口端口142。

[0336] 第一可致动换向阀202可操作地联接至第二管子124,第二可致动换向阀204可操作地联接至第四管子130,第三可致动换向阀206可操作地联接至第三管子126,第四可致动换向阀208可操作地联接至第七管子144,且第五可致动换向阀210可操作地联接至第六管子140。

[0337] 控制器(未示出)可操作地联接至至少可致动换向阀202、204、206、208和210,并联接至第一蠕动泵102和第二蠕动泵104。控制器(未示出)也可以可操作地联接至卵收集室110的任何可控加热器(未示出)和加热的盐水贮存器106。此外,控制器(未示出)也可以可操作地联接至集成在流体泵系统100内的任何传感器。所述传感器可适于确定流体泵系统100内的物理性质,诸如,例如,流体流率、流体温度和/或环境温度。

[0338] 控制器可以被编程以运行确定序列的换向阀202至210,致动和操作第一蠕动流体泵102和第二蠕动流体泵104。例如,控制器(未示出)可以配置为首先运行“填充室”序列,如图12A中所示。这里,第三换向阀206和第四换向阀208被致动(即关闭),以便形成从加热盐水贮存器106经过卵收集室110经由第六管子140和第二蠕动泵104至废物贮存器108的流体路径。泵102和泵104二者被激活以将流体从加热的盐水贮存器106移动到卵收集室110中,并直到废物贮存器108,在这个过程中用加热的盐水流体填充卵收集室110。

[0339] 在“填充室”序列之后,控制器运行“冲洗”序列,如图12B中所示。在此序列中,第二换向阀204、第四换向阀208和第五换向阀210被关闭,形成从加热的盐水贮存器至抽取端口112和针114的流体路径。第一蠕动泵102被激活,以将盐水流体冲洗出抽取端口112和针114。至卵收集室110的流体连接部被堵住。

[0340] 在该系统被冲洗之后,控制器可以在“冲洗”序列之后自动地或一旦通过例如外部致动器(例如脚踏板)手动触发时运行“去除空气”序列触发。如图12C所示,第三换向阀206和第四换向阀208被关闭,形成从加热的盐水贮存器106经过卵收集室110并进入第六管子140中的流体路径。第一蠕动泵102被激活以将待添加的受控量的盐水流体添加到卵收集室,以便除去可在“填充室”序列过程中已截留在卵收集室110中的任何残余的空气。

[0341] 现在流体泵系统被‘装填’,并且“收集卵”序列是由控制器自动启动,或由外部致动器(未示出),诸如,例如脚踏板手动触发时启动。如图12D中所示,第一换向阀202和第五换向阀210被关闭,形成从抽取端口112和针114到卵收集室110中的流体路径,和从卵收集室110经由第二蠕动泵104到废物贮存器108中的流体路径。第二蠕动泵104被激活,使得将流体从针经过卵收集室而移动。所提取的任何卵将被捕获在卵收集室110中。多余的流体被移入废物贮存器108中。如前面所讨论的,卵收集室配置为不容许任何卵被移入废物贮存器108中。

[0342] 由控制器可执行的“高压”功能允许例如用泵102、泵104操作在较高的流速下运行的“冲洗”序列和“收集卵”序列。然而,两个泵102、104中的每一个泵操作的速度可以是可调节至任何合适的速度的。

[0343] 现在参考图13,高级主流程示意图示出了通过控制器(未示出)可执行的流体泵系统100的命令和序列结构。一旦系统100通电,就执行自动初始化序列,其中控制器建立与所有致动器(即换向阀、泵)和传感器(如果可用的话)以及用户接口和控制器的控制硬件的通信。

[0344] 控制器的典型用户界面300在图14A-14E中示出。用户界面可以是触摸屏,其允许用户访问所有的操作模式。在最初通电之后,诸如图14A中所示的屏幕布局可以显示给用户。在这种状态下,控制器的处理器执行等待循环直到用户选择功能。如图14A所示的用户界面还提供了关于在加热的盐水贮存器106和卵收集室110中测量的当前温度的信息。

[0345] 图14B-14E示出在不同序列的用户界面显示器。每个序列可通过外部致动器(例如,脚踏板)启动,或者,可选择地,该序列可以由预编程的控制器自动地执行。优选地,用户界面是‘锁定的’直到每个序列完成。

[0346] 此外,不同的背景色可以用于指示流体泵系统100的当前操作状态。例如,在最初序列过程中,屏幕背景可以是蓝色,在“收集卵”序列过程中,屏幕背景可以是绿色,在“冲洗”序列过程中,屏幕背景可以是橙色,且“高压”序列可以由红色屏幕背景指示。

[0347] 图15描述不同视图的流体泵系统100的设计的示例,即(a)俯视图,(b)透视图,(c)侧视图和(d)前视图。在该实施方案中,流体泵系统100经由可动臂402联接至桌面400。前面板404包括卵收集室110、盐水贮存器106和用户界面显示器300。

[0348] 本领域技术人员应理解,上述实施方案仅通过示例被描述而非具有任何限制性意义,并且各种改变和修改是可能的,而不脱离所附的权利要求所界定的本发明的范围。

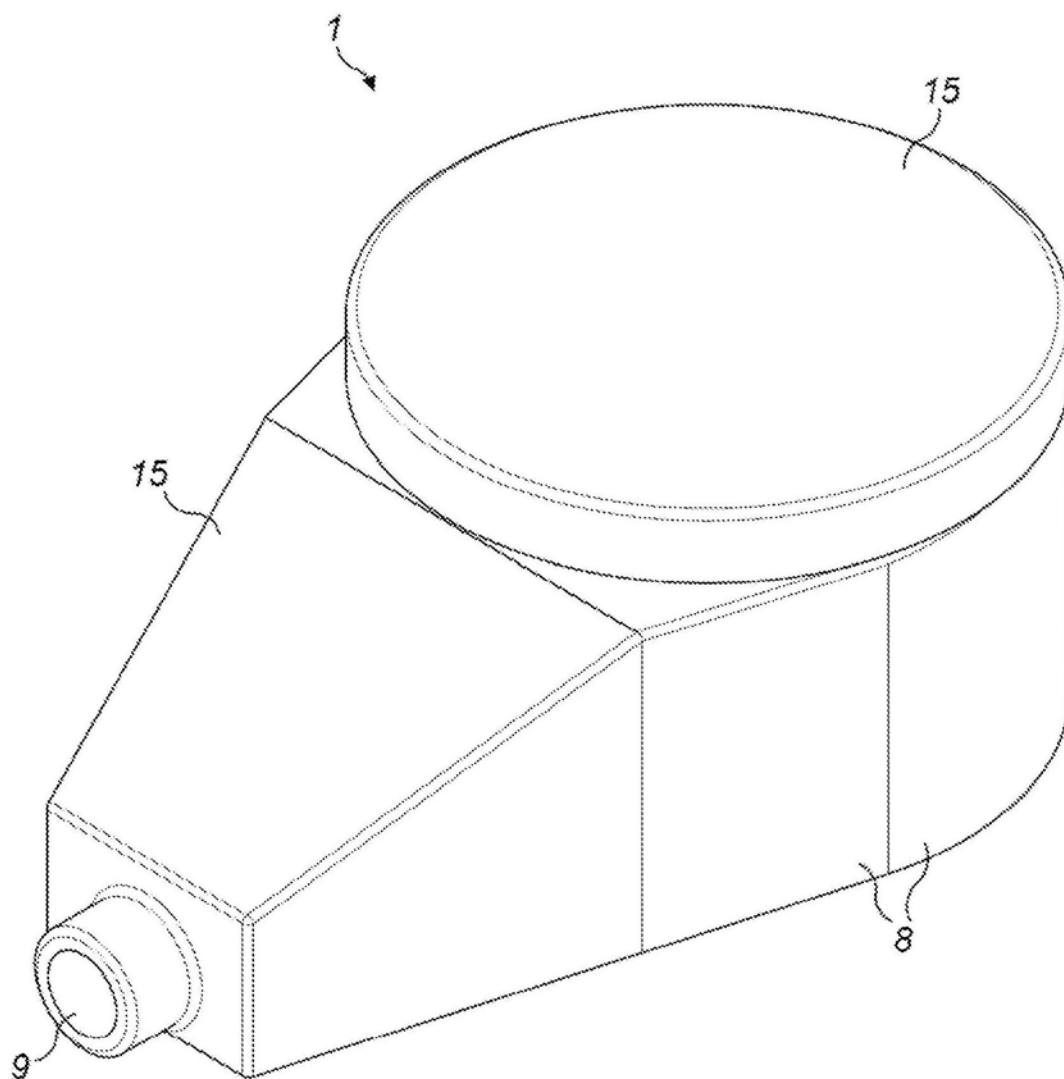


图1

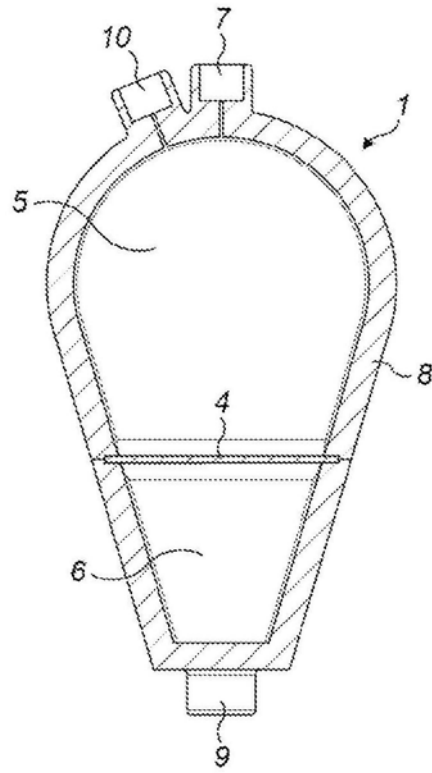


图2A

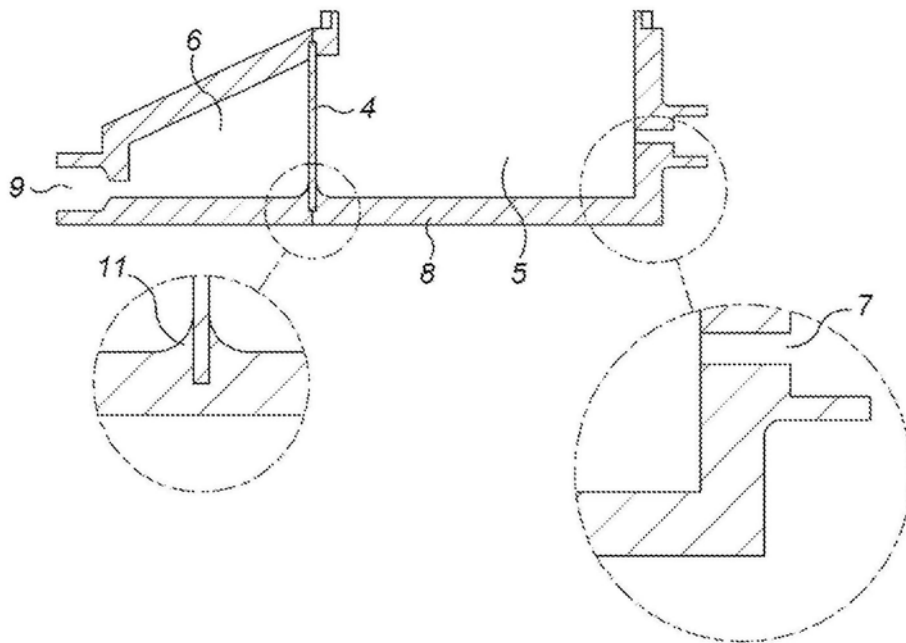


图2B

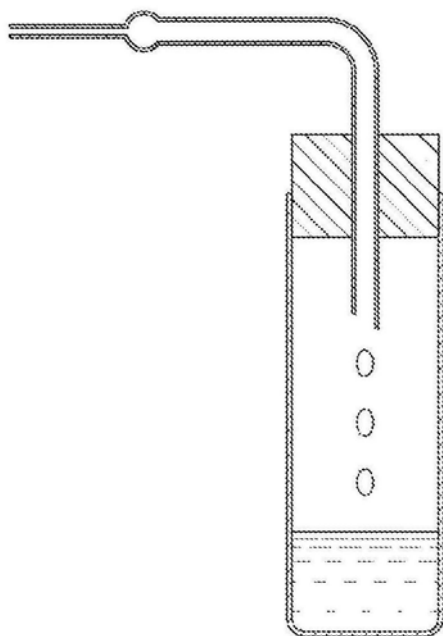


图3

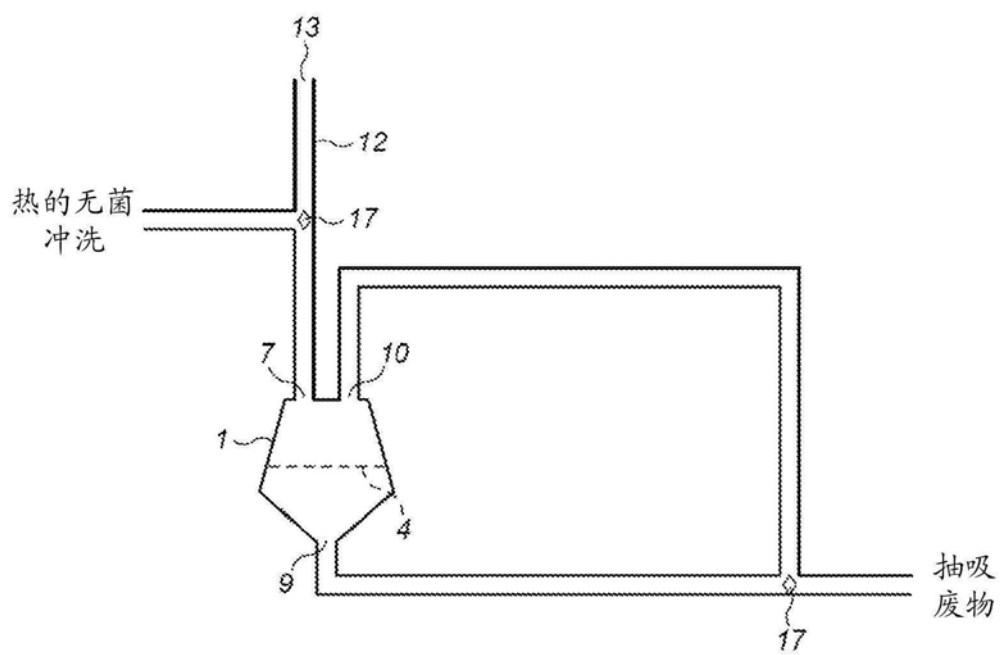


图4

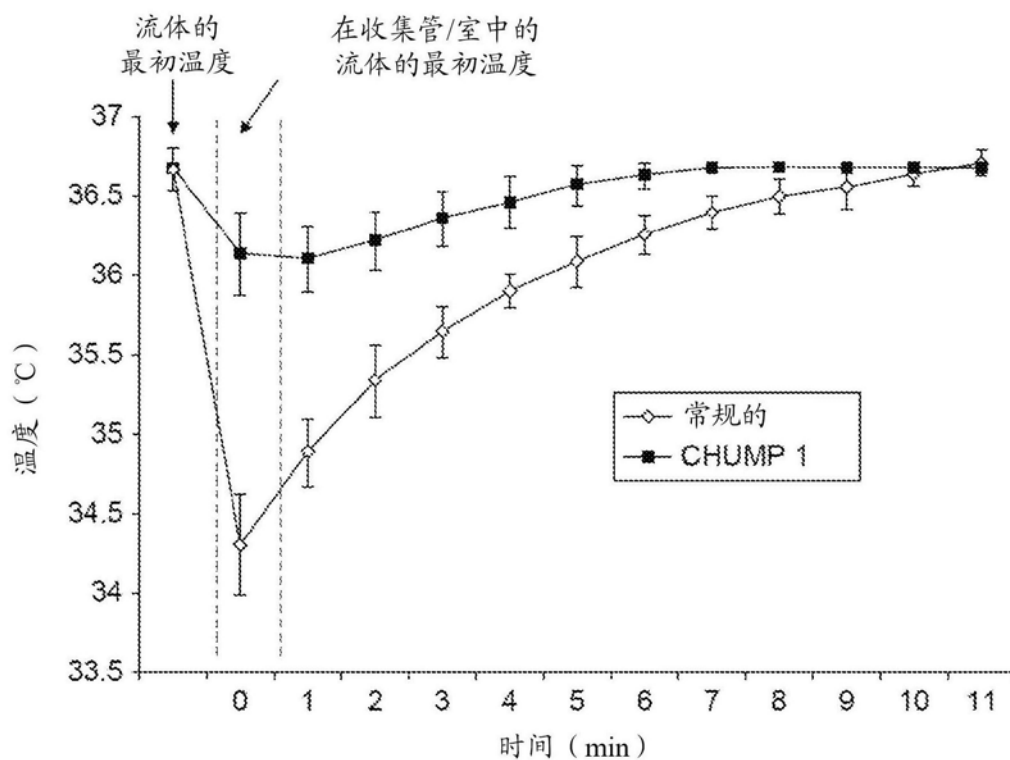


图5

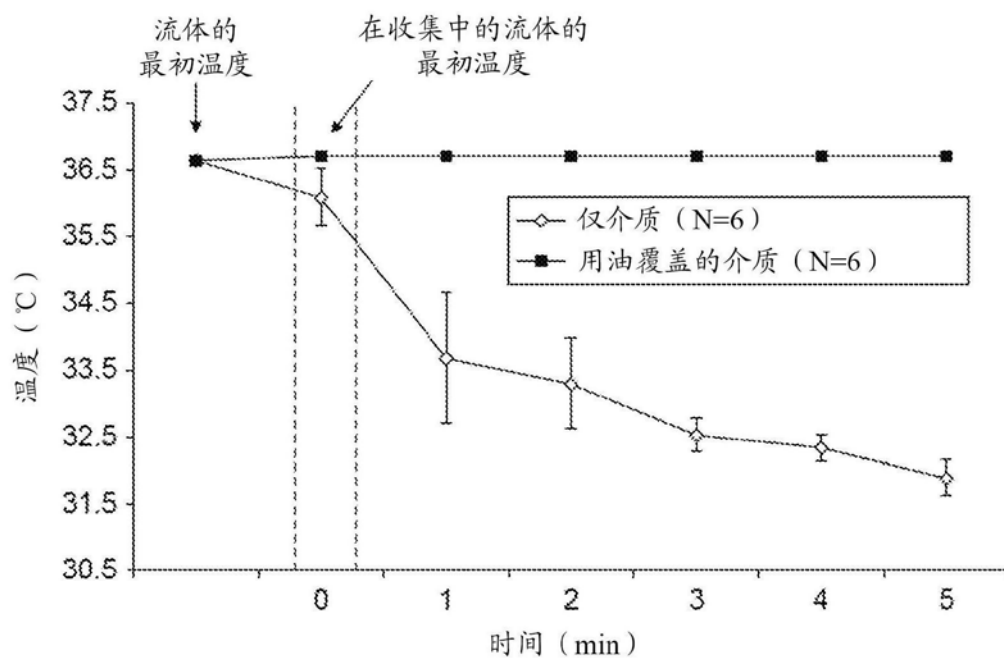


图6

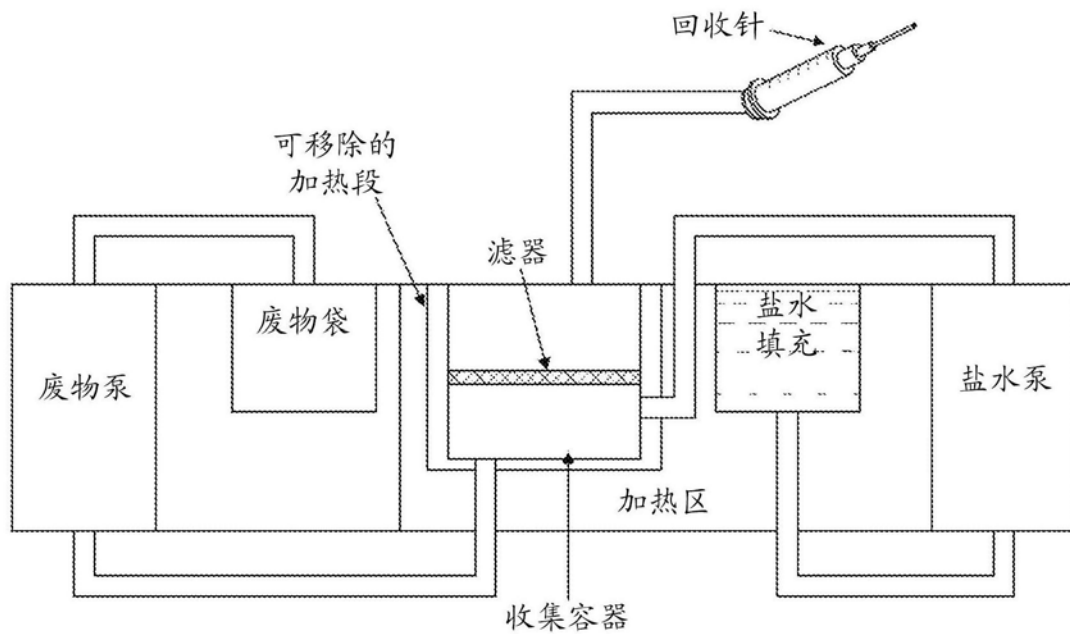


图7A

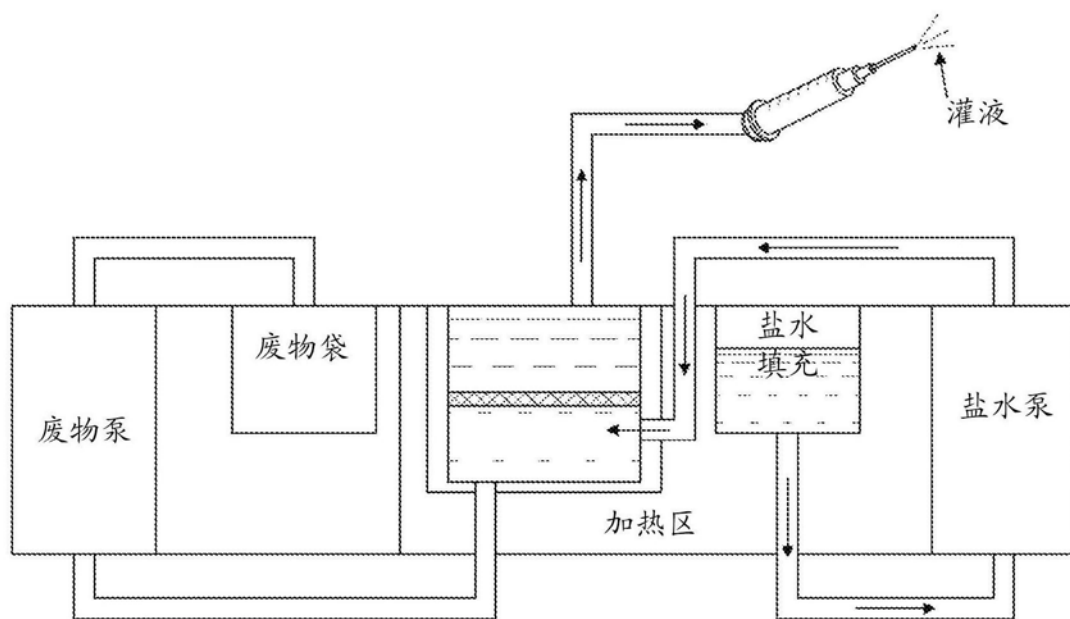


图7B

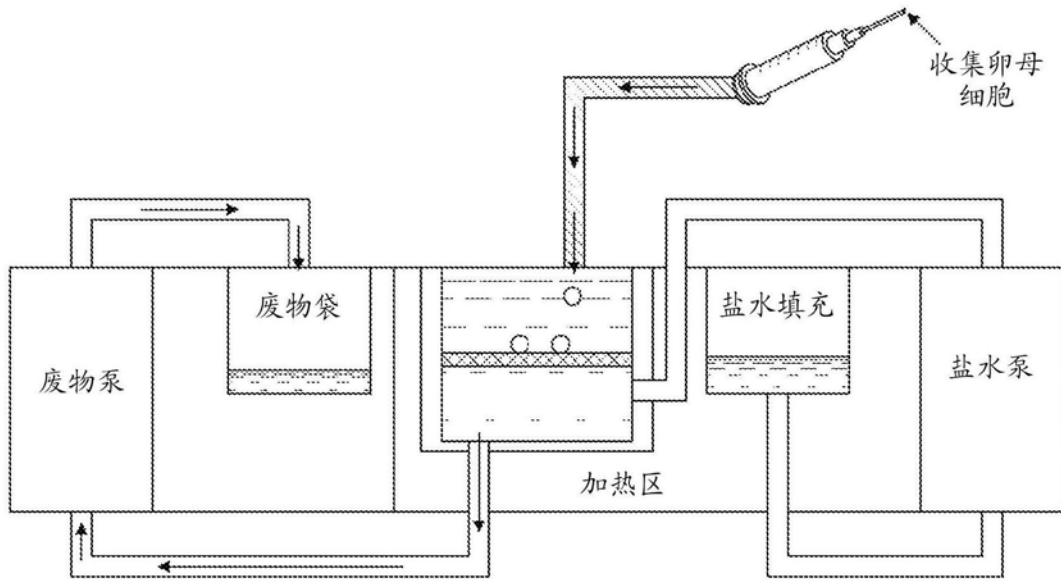


图7C

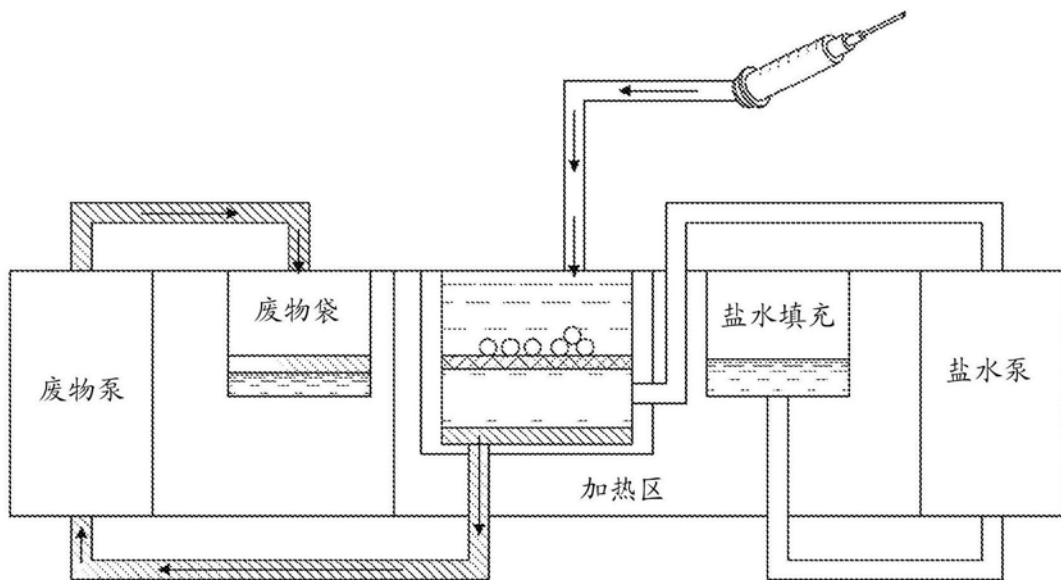


图7D

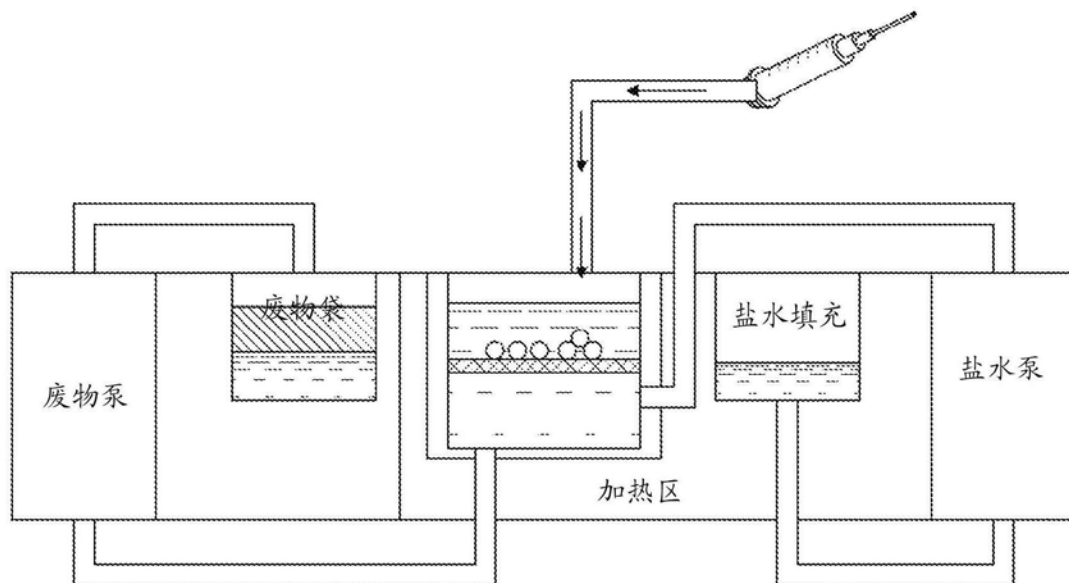


图7E

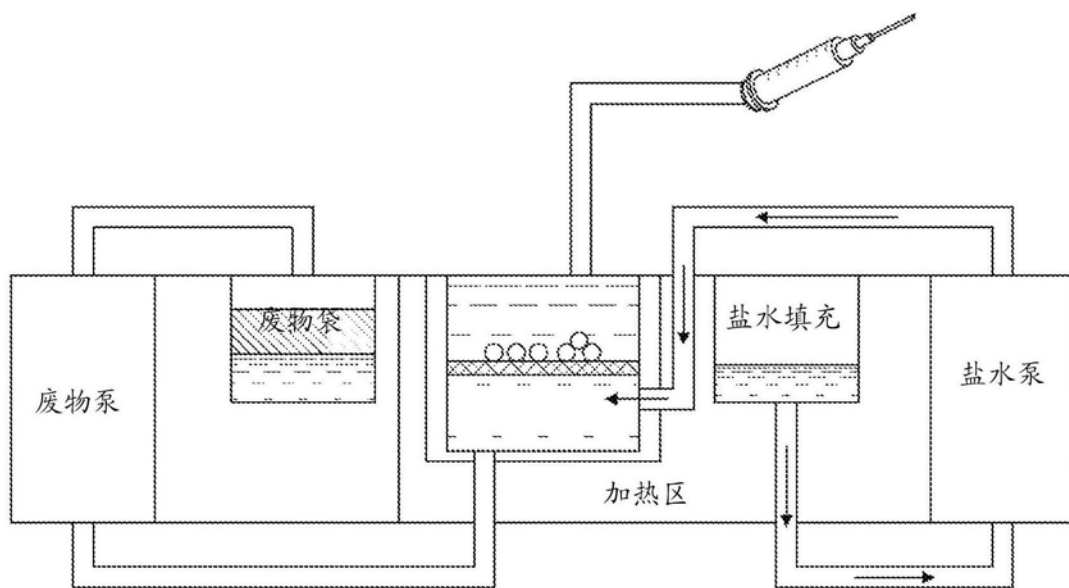


图7F

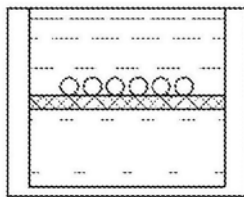


图7G

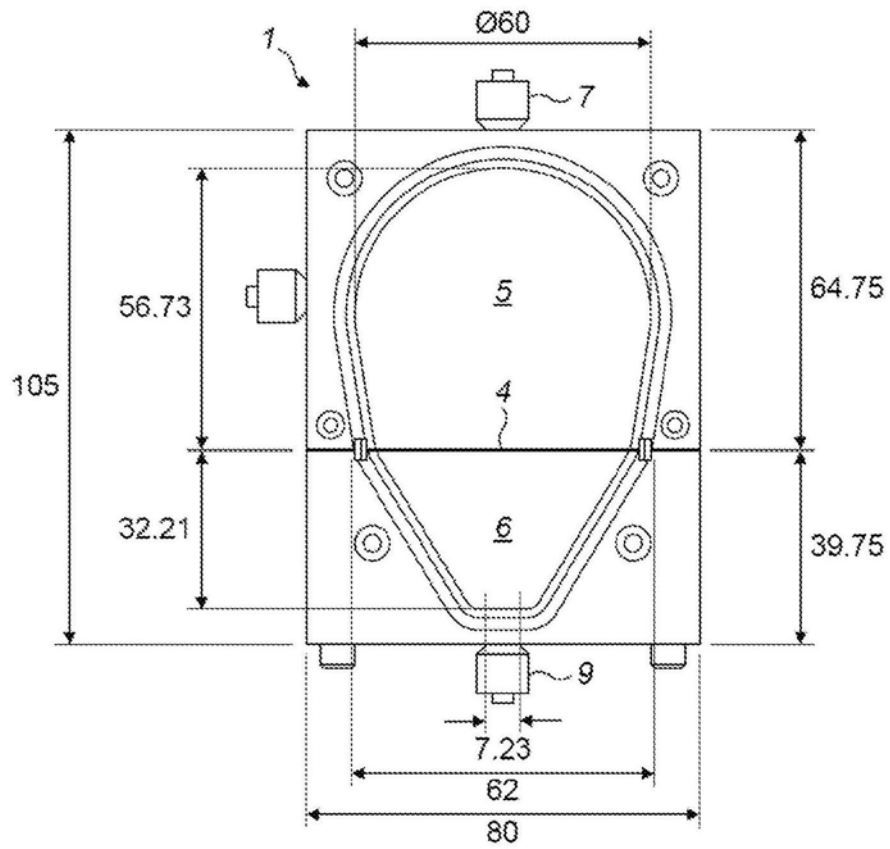


图8

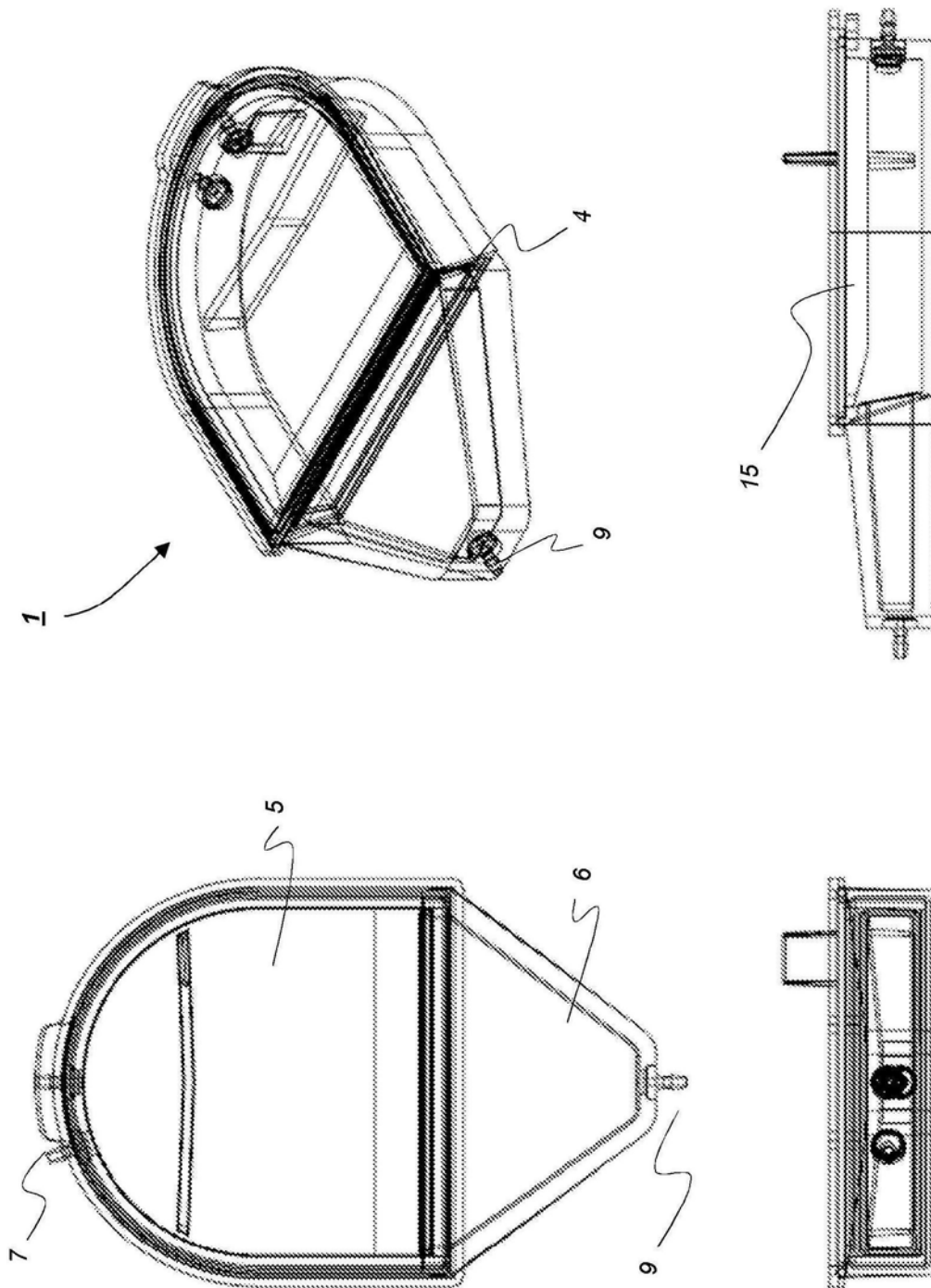


图9

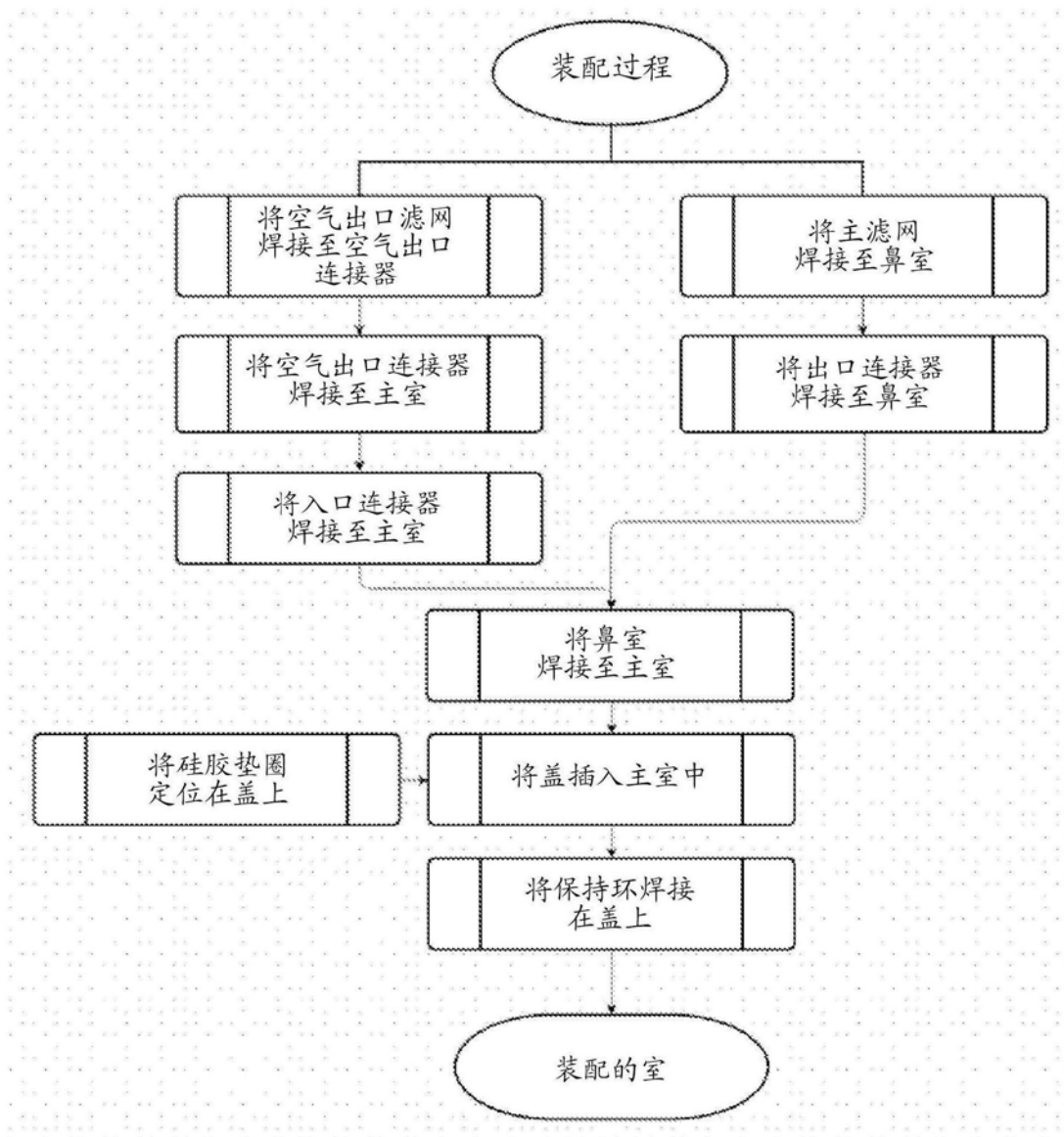


图10

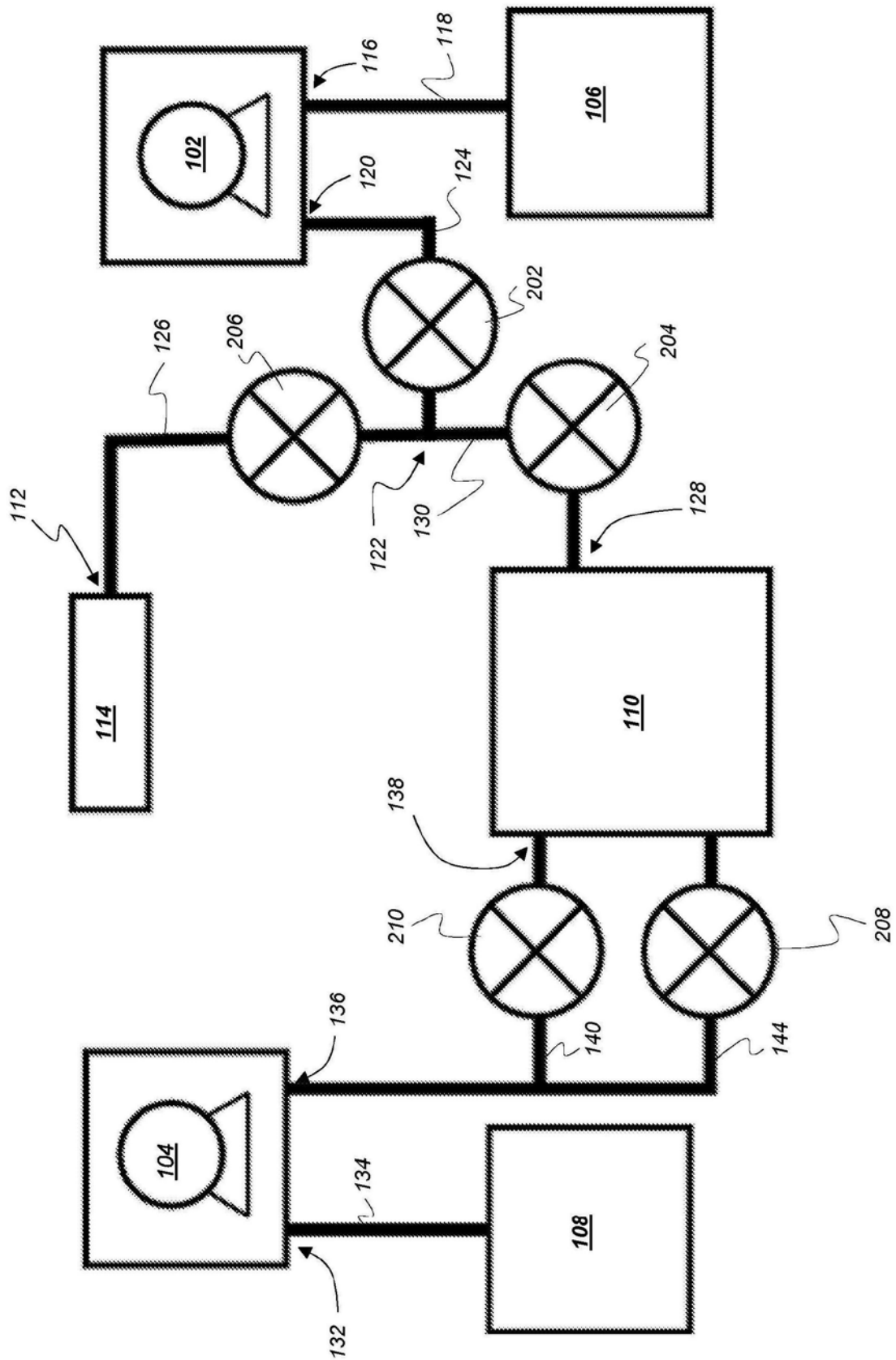


图11

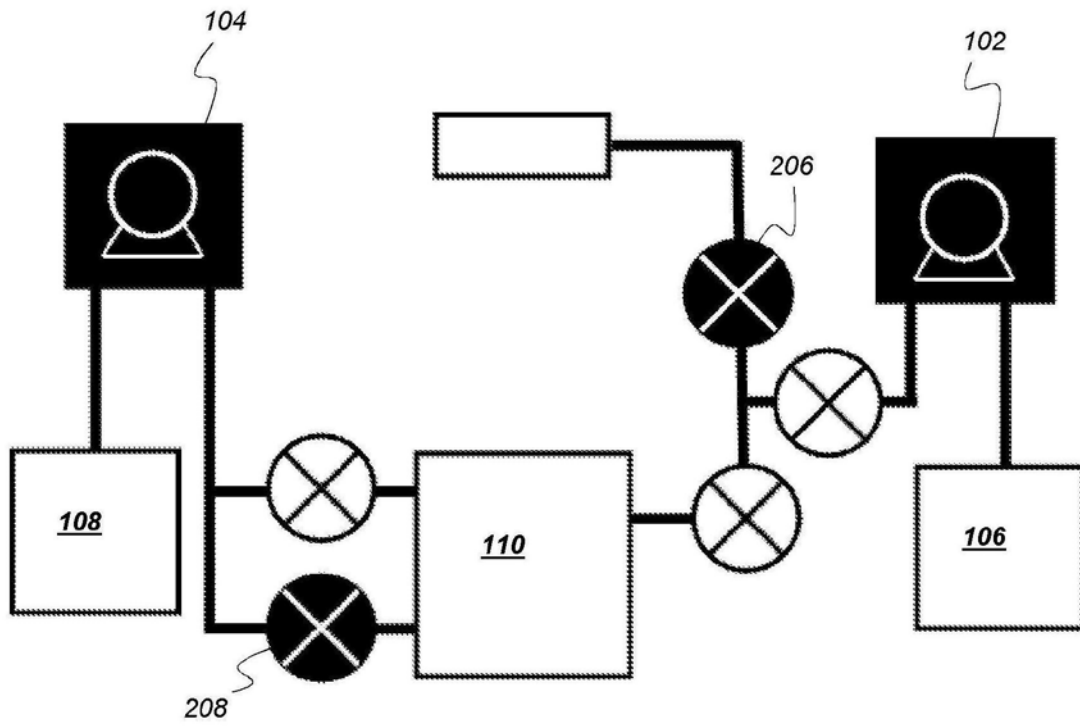


图12A

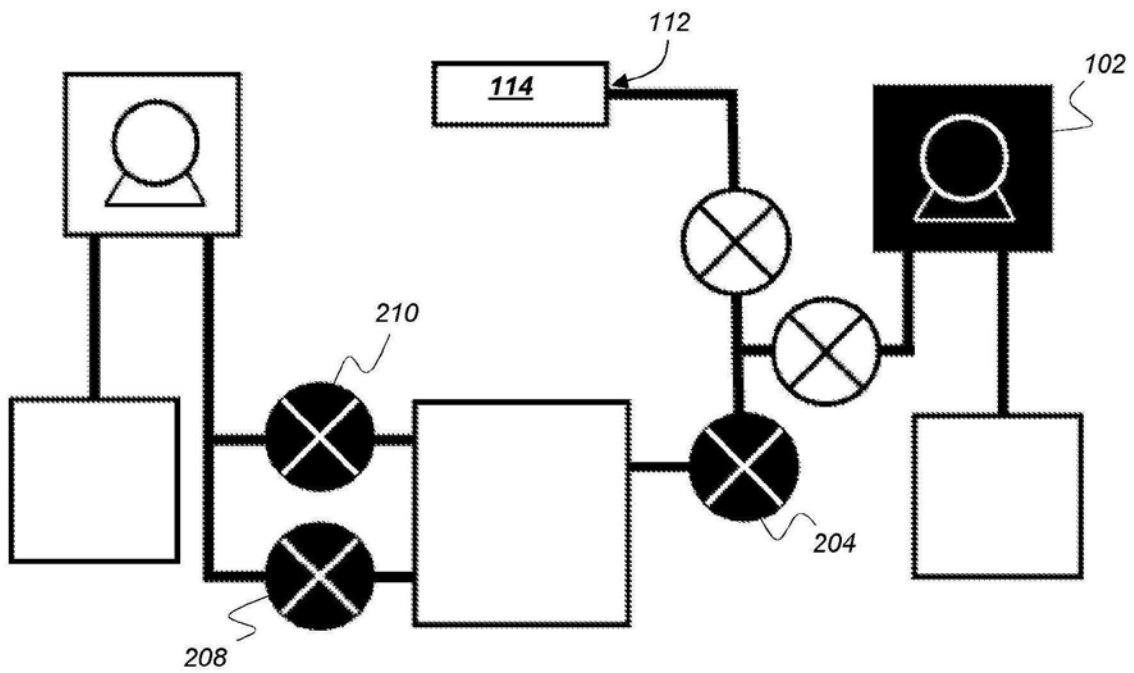


图12B

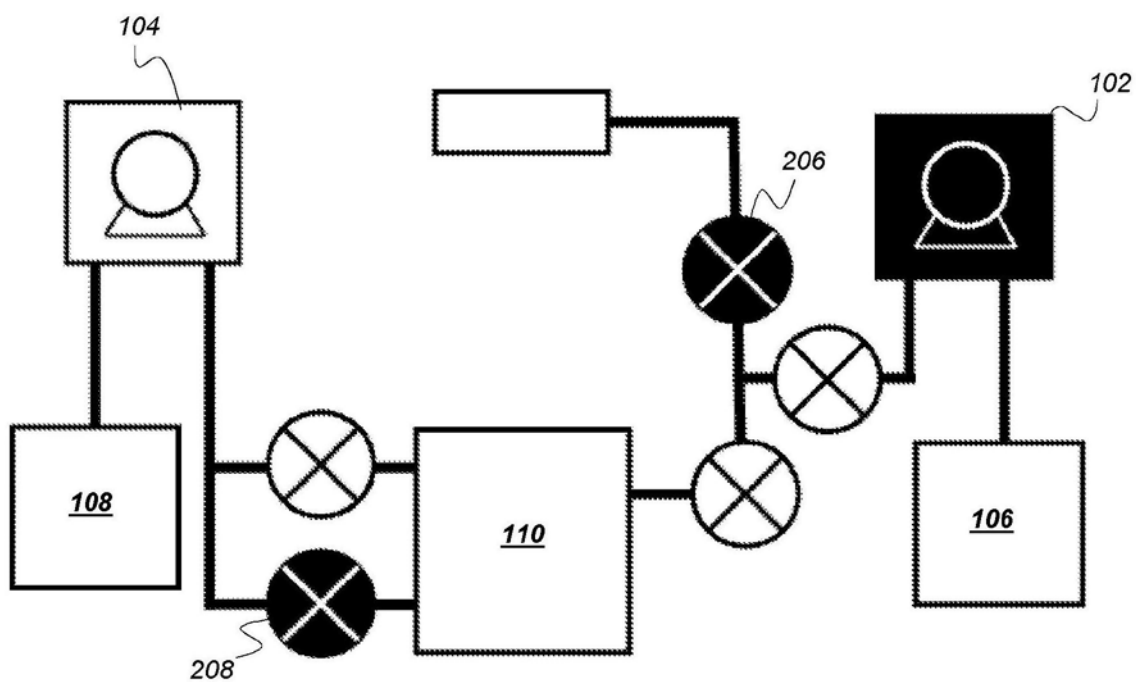


图12C

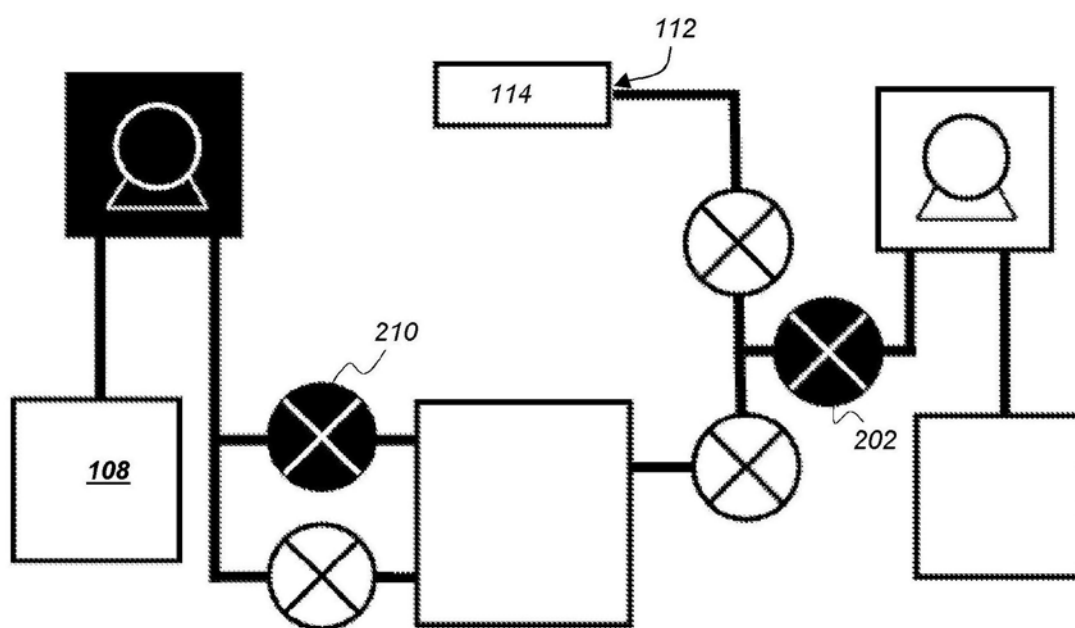


图12D

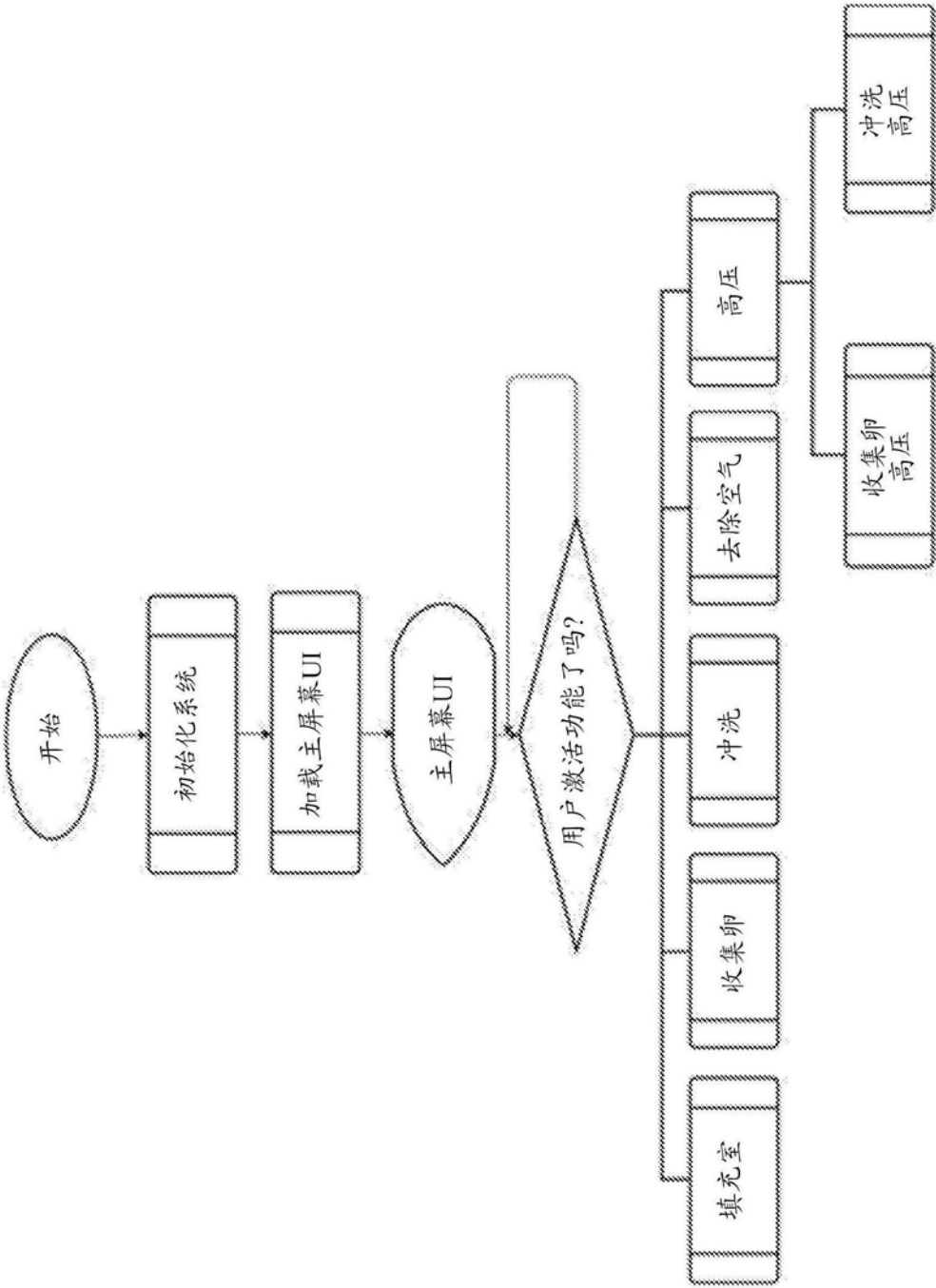


图13

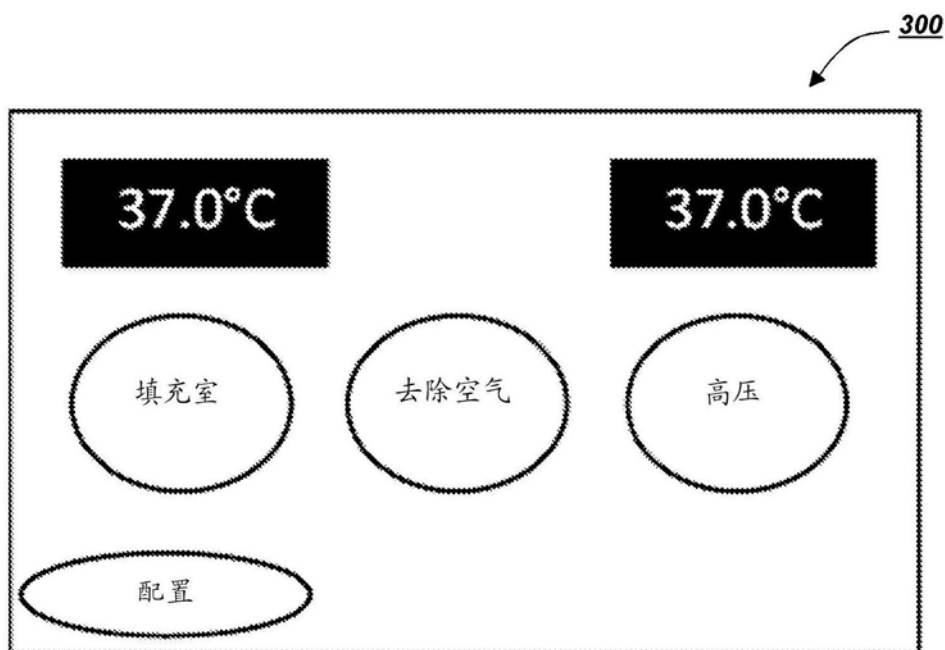


图14A

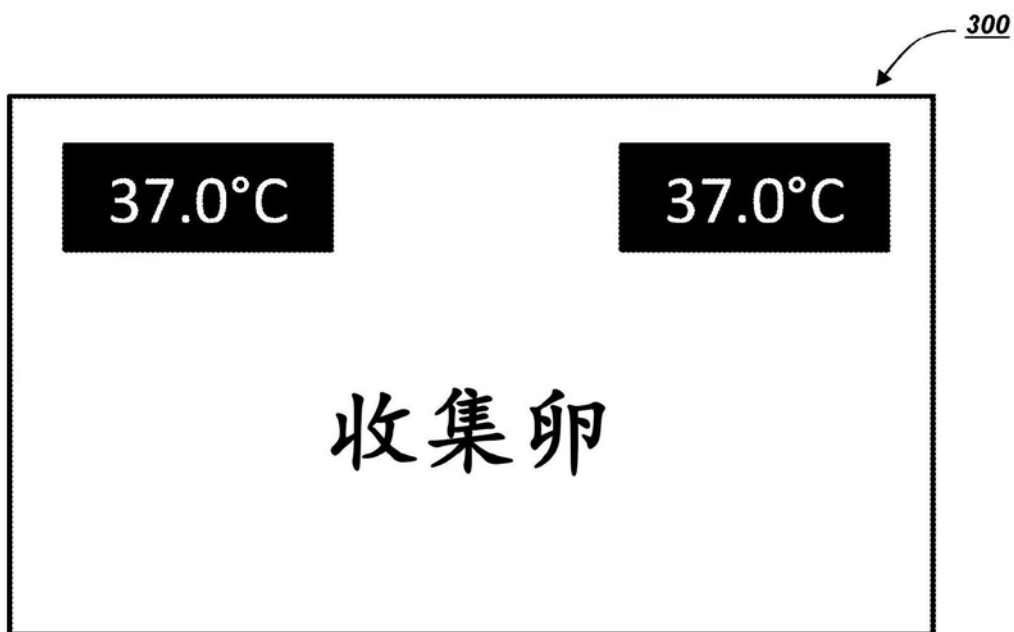


图14B

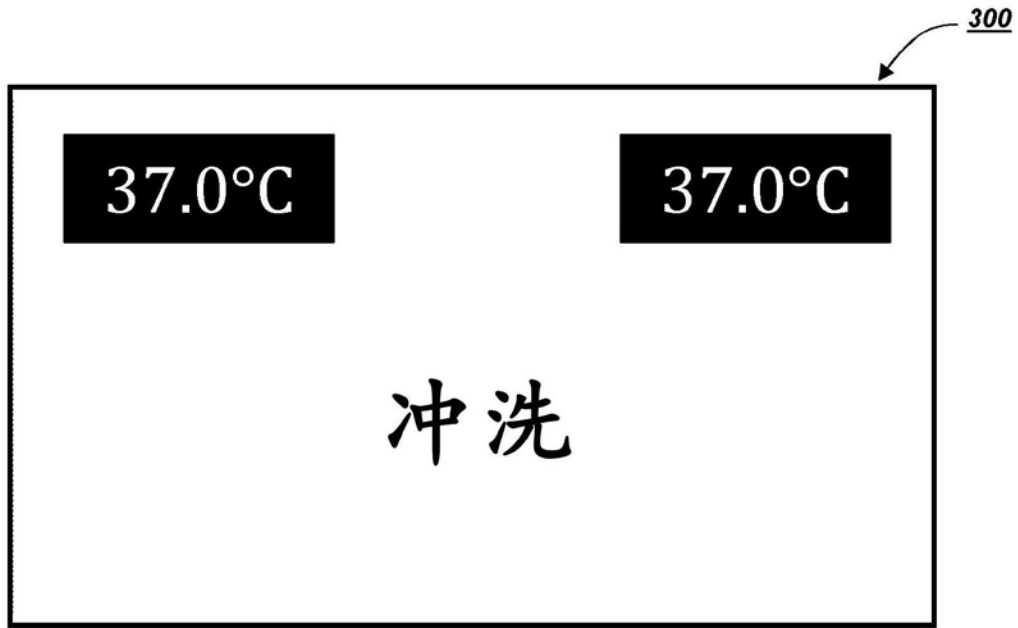


图14C

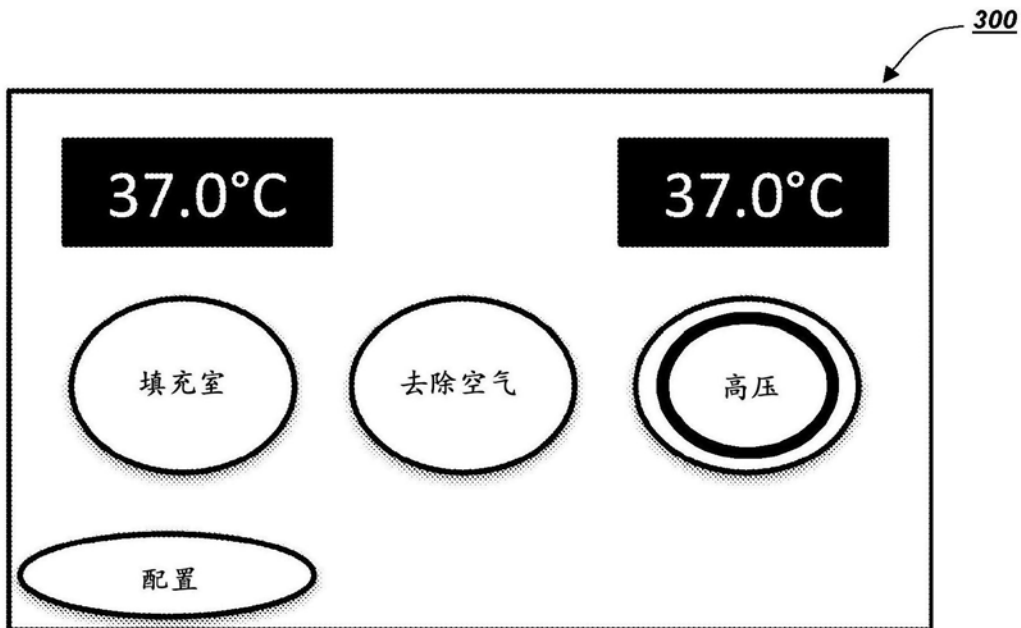


图14D

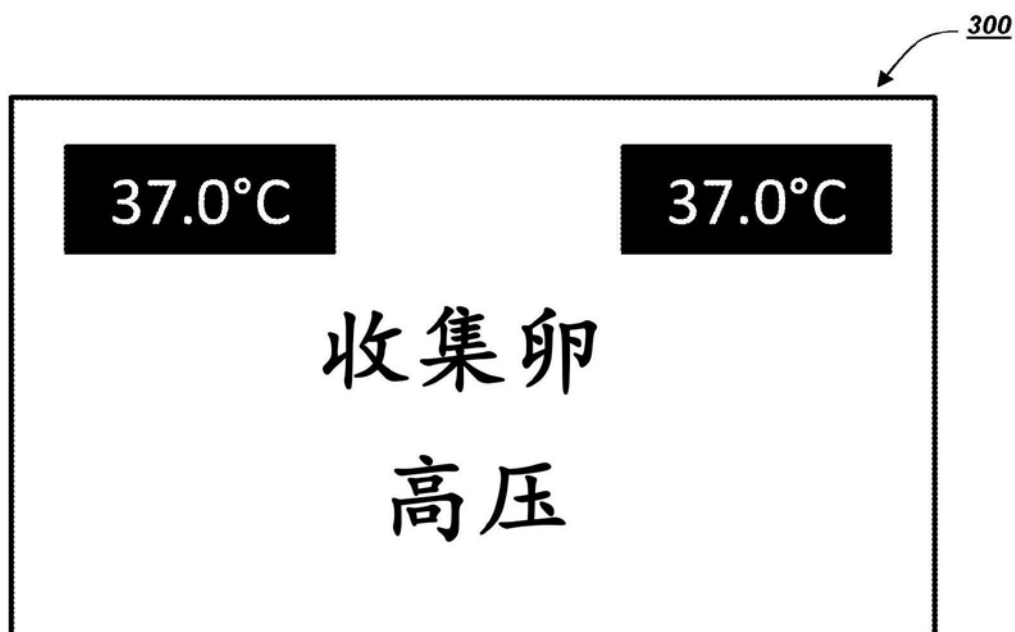


图14E

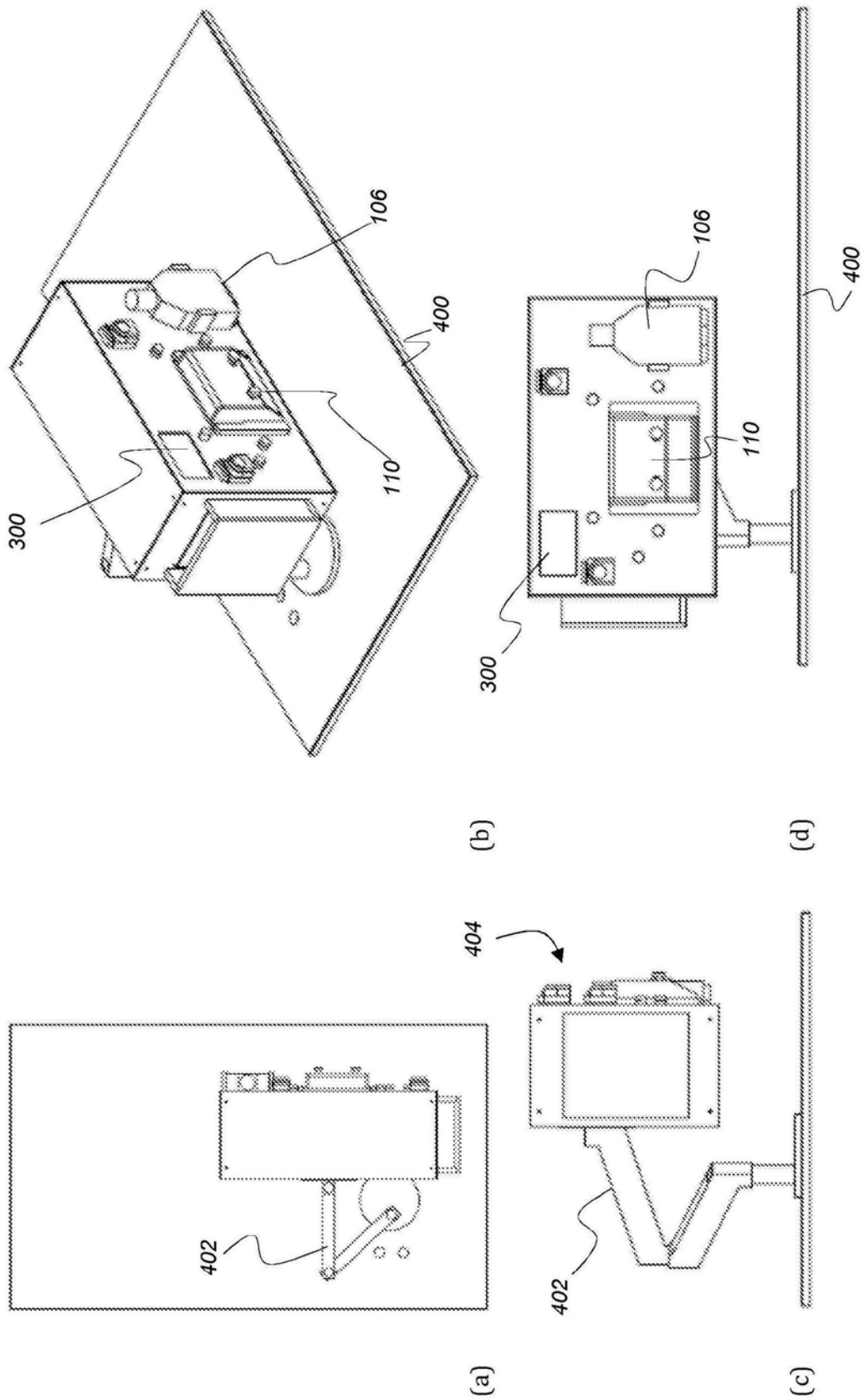


图15