



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118946332 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 12

(21) 申请号 202380030326.6

(22) 申请日 2023.02.02

(30) 优先权数据

63/305,782 2022.02.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2023/050122 2023.02.02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/148739 EN 2023.08.10

(71) 申请人 维弗洛21公司

地址 以色列莫迪因马加比勒特

(72) 发明人 B·哈拉里

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

专利代理师 张全信

(51) Int.Cl.

A61F 2/966 (2006.01)

A61M 25/04 (2006.01)

A61F 2/962 (2006.01)

A61F 2/95 (2006.01)

A61M 25/00 (2006.01)

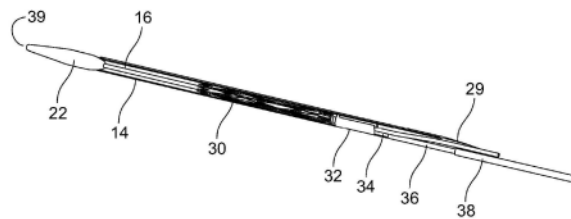
权利要求书2页 说明书7页 附图9页

(54) 发明名称

输送导管及系统

(57) 摘要

一种用于输送支架的导管包括具有围绕导管内管的导管外管的细长导管主体。该细长导管主体具有远端部分,该远端部分比近端相邻部分可选地更有弹性。该导管进一步包括用于将支架保持在导管外管内近端相邻部分处的支架保持器,用于向前推动支架进入远端部分的第一机构,以及用于向后拉动导管外管从而展开支架的第二机构。



1. 一种用于输送支架的导管,其包含:
 - (a) 细长导管主体,其具有围绕导管内管的导管外管;
 - (b) 支架保持器,其用于将支架保持在所述导管外管内的与远端部分近端地相邻的部分处;
 - (c) 第一机构,其用于向前推动所述支架进入所述远端部分;和
 - (d) 第二机构,其用于向后拉动所述导管外管从而展开所述支架。
2. 根据权利要求1所述的导管,其中所述远端部分比所述细长导管主体的与所述远端部分近端地相邻的所述部分更具有弹性。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的导管,其中所述导管内管包括导丝管腔。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的导管,其中所述导丝管腔从所述细长导管主体的远端尖端处的第一开口延伸至所述导管外管的侧壁处的第二开口。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的导管,进一步包含附接在所述细长导管主体的远端的鼻锥。
6. 根据权利要求5所述的导管,其中所述支架被向前推动,抵着所述鼻锥。
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的导管,其中向后拉动所述导管外管从而展开所述支架使其从所述支架保持器上脱离。
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的导管,其中所述远端部分的长度为20-80mm。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的导管,其中所述远端部分具有170-513mPa的弹性。
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的导管,进一步包含用于激活所述第一机构和第二机构的手柄。
11. 一种穿过曲折的血管输送支架的方法,其包含:
 - (a) 推动导管穿过所述曲折的血管,所述导管在与远端部分近端地相邻的部分内携带支架;
 - (b) 向前推动所述支架进入所述远端部分;和
 - (c) 展开所述支架。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述远端部分比所述细长导管主体的与所述远端部分近端地相邻的所述部分更具有弹性。
13. 根据权利要求11或权利要求12所述的方法,其中所述导管包括细长导管主体,其具有围绕导管内管的导管外管。
14. 根据权利要求13所述的方法,其中所述导管内管包括导丝管腔。
15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述导丝管腔从所述细长导管主体的远端尖端处的第一开口延伸至所述导管外管的侧壁处的第二开口。
16. 根据权利要求13至15中任一项所述的方法,其中所述细长导管主体进一步包含附接在其远端的鼻锥。
17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述支架被向前推动,抵着所述鼻锥。
18. 根据权利要求13至17中任一项所述的方法,其中通过向后拉动所述导管外管进行(d)。
19. 根据权利要求11至18中任一项所述的方法,其中所述远端部分的长度为20-80mm。

20. 根据权利要求11至19中任一项所述的方法,其中所述远端部分具有170-513mPa的弹性。

21. 一种支架,其包括具有暴露的丝线末端的管状编织物,其中每个所述末端包括球状突起。

输送导管及系统

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2022年2月2日提交的美国临时专利申请63/305,782号的优先权权益,该申请在此通过引用全文并入。

背景技术

[0003] 本发明涉及一种用于穿过曲折的解剖构造输送设备的导管和能够通过导管输送的支架。本发明的实施方式涉及一种导管,其被配置用于穿过曲折的血管输送如支架的能够展开的设备。

[0004] 微创诊断或治疗程序通常使用导航穿过如血管、尿路管、输卵管、胆管等等管道的导管。

[0005] 血管内导管通过位于可进入部位(例如,股动脉)的插管器插入并推动,并手动地引导其穿过脉管系统到达期望的位置。

[0006] 血管内导管必须足够柔软以在不损伤组织的情况下导航穿过曲折的脉管系统,还必须足够坚硬以提供推动穿过脉管系统所需的可推动性,并且为如支架的内部引导医疗设备提供支持。

[0007] 为了能够导航穿过曲折的解剖构造,导管可具有坚硬的主体部分和较柔软的远端部分。该坚硬的主体部分给予导管足够的可推动性和可扭转性,同时远端部分足够柔软以允许在导丝上追踪并操纵穿过脉管系统中曲折的路径。

[0008] 虽然这种导管可成功地引导穿过曲折的解剖构造以输送疗法,但当携带如支架的能够展开的设备时,这种导管失去了一些可操作性,这是由于在导管的远端部分上携带了支架,因此增加了导管远端部分的刚度。

[0009] 因此,需要一种导管,其可以轻松地操纵穿过曲折的解剖构造而没有以上的限制,并且具有这种导管将是非常有利的。

发明内容

[0010] 根据本发明的一个方面,提供了一种用于输送支架的导管,该导管包含细长导管主体,其具有围绕导管内管的导管外管,该细长导管主体具有比细长导管主体的近端相邻部分更有弹性的远端部分;支架保持器,其用于将支架保持在导管外管内的所述近端相邻部分处;第一机构,其用于向前推动支架进入远端部分;以及第二机构,其用于向后拉动导管外管从而展开支架。

[0011] 根据本发明的实施方式,导管内管包括导丝管腔。

[0012] 根据本发明的实施方式,导丝管腔从细长导管主体的远端尖端处的第一开口延伸至导管外管的侧壁处的第二开口。

[0013] 根据本发明的实施方式,导管进一步包含附接在细长导管主体的远端的鼻锥。

[0014] 根据本发明的实施方式,支架被向前推动,抵着鼻锥。

[0015] 根据本发明的实施方式,向后拉动导管外管从而展开支架使其从支架保持器上脱

离。

[0016] 根据本发明的实施方式,远端部分的长度为20-80mm。

[0017] 根据本发明的实施方式,远端部分具有170-513mPa的弹性。

[0018] 根据本发明的实施方式,导管进一步包含用于激活第一和第二机构的手柄。

[0019] 根据本发明的一个方面,提供了一种穿过曲折的血管输送支架的方法,该方法包含推动导管穿过曲折的血管,该导管具有比近端相邻部分更有弹性的远端部分,该导管在近端相邻部分内携带支架;向前推动支架进入远端部分并展开支架。

[0020] 根据本发明的实施方式,导管包括细长导管主体,其具有围绕导管内管的导管外管。

[0021] 根据本发明的实施方式,导管内管包括导丝管腔。

[0022] 根据本发明的实施方式,导丝管腔从细长导管主体的远端尖端处的第一开口延伸至导管外管的侧壁处的第二开口。

[0023] 根据本发明的实施方式,导管进一步包含附接在细长导管主体的远端的鼻锥。

[0024] 根据本发明的实施方式,支架被向前推动,抵着鼻锥。

[0025] 根据本发明的实施方式,展开支架是通过向后拉动导管外管实现的。

[0026] 根据本发明的实施方式,远端部分的长度为20-80mm。

[0027] 根据本发明的实施方式,远端部分具有170-513mPa的弹性。

[0028] 除非另有限定,本文所使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。虽然可以在本发明的实践或测试中使用相似或等效于这些本文描述的方法和材料,但是下面描述了合适的方法和材料。如果有冲突,以包括限定在内的专利说明书为准。此外,材料、方法和实施例仅是示例性的而不意欲限制。

附图说明

[0029] 本文参考附图仅以实施例的方式描述本发明。现详细地具体参考附图,强调展示的细节是通过实施例的方式并且仅用于示例性讨论本发明的优选实施方式的目的,并且为了提供被认为对本发明的原理和概念方面最有用且最易理解的描述而提出。在这方面,没有试图进行比本发明的基本理解所必需的更详细地展示本发明的结构细节,连同附图所用的描述使本领域的普通技术人员清楚本发明的几种形式可以如何在实践中体现。

[0030] 在附图中:

[0031] 图1A示出了具有标准过丝线配置的本输送导管的实施方式。

[0032] 图1B至图1E示出了由图1A的输送导管携带的支架的推动和展开。

[0033] 图2A至图2C示出了本导管连接到手柄上,其中滑块按钮处于支架预装位置(图2A)和向前展开位置(图2B),以及y形连接器处于后拉位置以拔出支架(图2C)。

[0034] 图2D示出了图2A至图2C中展示的手柄的内部组件。

[0035] 图2E至图2G示出了手柄的第二种实施方式。

[0036] 图3示出了本输送导管的快速交换实施方式的导丝管腔和支架推动机构。

[0037] 图4A至图4D示出了由本输送导管的快速交换实施方式携带的支架的推动和展开。

[0038] 图5示意性地示出了根据本发明的教导构建的并且能够使用本导管系统输送的支架。

[0039] 图6是根据本发明的教导构建的原型支架。

具体实施方式

[0040] 本发明是一种可用于穿过曲折的解剖构造输送能够展开的设备的输送导管。具体而言,本发明可用于将支架输送至曲折的解剖构造处或之后的部位。

[0041] 参考附图和其描述可以更好的理解本发明的原理和操作。

[0042] 在详细地解释本发明的至少一个实施方式前,应当理解的是本发明的应用不限于以下通过实施例所描述或举例说明的细节。本发明能够以其他实施例或以各种方式实践或执行。同样,应当理解的是本文所使用的措辞和术语是为了描述而不应被视为限制。

[0043] 用于在脉管系统中展开如支架的设备的导管通常在导管的远端处或接近远端处携带这种设备。一旦定位到位,支架要么被拔出以自行展开,要么通过球囊膨胀被扩展。

[0044] 虽然在非曲折的脉管系统中操纵这种导管是简单的,但是曲折的脉管系统可引起挑战,这是由于远端安装的支架大幅增加了导管远端部分的刚度,并因此降低了可操作性。

[0045] 在将本发明用于实践时,本发明人设计了一种导管系统,其可以轻松地操纵穿过曲折的血管并且还可以将支架或任何其他能够展开的设备输送至曲折管道处或曲折管道之后的人体管道部位。

[0046] 因此,根据本发明的一个方面,提供了一种用于将如支架的能够展开的设备输送至人体管道内的导管。

[0047] 如本文所用的,短语“能够展开的设备”指任何可以从输送导管的如血管的管腔的解剖位置处展开的设备。实施例包括支架(包括支架移植物)、线圈等等。

[0048] 如本文所用,短语“人体管道”指体内的任何管道或导管。实施例包括血管(例如,动脉、静脉)、尿路管、脊柱、输卵管和胆管等等。

[0049] 本导管包括细长导管主体,其具有围绕导管内管的导管外管。该细长导管主体在近端处与手柄连接,并且在远端处与鼻锥连接。该细长导管主体包括比细长导管主体的近端相邻部分更有弹性的远端部分。这种远端部分的长度可以是20-80mm,同时具有12-170mPa兆帕的弹性模量(比如Pebax 2533或Pebax 5533或任何具有这种硬度的聚合物)。导管主体的弹性/柔性部分便于在不损伤管壁的情况下穿过曲折的管道。

[0050] 包括近端相邻部分的导管主体的其余部分的长度可以是20-2000mm,同时具有170-513mPa的弹性模量(比如Pebax 5533或Pebax 7233或任何具有这种硬度的聚合物)。细长导管主体的外径可以是1.0-8.0mm。

[0051] 导管外管可具有0.8-7.8mm的内径,以及导管内管可具有0.5-2mm的外径和0.3-1.8mm的内径。导管内管可沿着导管主体的长度行进或沿着导管外管的长度行进至开口处(距离外管的远端100-400mm)。导管内管的管腔在标准过丝线配置或快速交换配置中充当导丝管腔。

[0052] 本导管也可包括保持器,其用于在导管外管内以及近端相邻部分处的导管内管周围推动和任选地保持能够展开的设备(例如,支架)。因此,当导管从进入部位推入目标解剖构造时,本导管将支架近端地维持在导管主体的柔性远端部分(在近端相邻部分处)上,并能使支架导航穿过曲折的解剖构造。

[0053] 本导管可进一步包括第一机构,其用于向前推动支架进入远端部分(并且抵着鼻

锥)。这种机构能够从手柄上展开并包括从手柄驱动机构行进至支架保持器的推杆/丝线(在套管内)。

[0054] 本导管可进一步包括第二机构,其用于向后拉动导管外管(倚着导管内管)从而展开支架。这种机构能够从手柄上展开并包括附接在导管外管上的手柄驱动机构。支架的展开(径向扩张)使支架从支架保持器(如果支架接合在其中)上脱离并能使其输送至血管管腔。

[0055] 本导管的快速交换配置需要两个相邻的管腔在外部周围管腔内一个相对另一个移动。此外,导丝管腔与支架保持器在远端同心,以允许装载支架(向前推动)。

[0056] 如本文提到的,本导管特别适合用于输送能够展开的设备穿过曲折的解剖构造。一种这种能够展开的设备是支架,其可以输送通过脑部曲折的血管(例如静脉)以达到扩张狭窄的目的。

[0057] 现在参考附图,图1至图4D示出了导管的几种实施方式(下文指导管10),其适用于将如支架的设备输送至脉管系统的某个位置。

[0058] 图1A至图1E示出了导管10的过丝线配置,而图3和图4A至图4D示出了导管10的快速交换配置。图2A至图2D示出了可以和导管10的快速交换配置一起使用的手柄。

[0059] 导管10包括具有围绕导管内管16的导管外管14的细长导管主体12。导管内管16的管腔充当导线17管腔。细长导管主体12在近端18处与手柄50(图2)连接,并且在远端23处与鼻锥22连接。细长导管主体12可包括比近端相邻部分26更有弹性的远端部分24,尽管本文还设想细长导管主体12全长具有统一弹性的导管10。导管主体12的远端部分24可便于在不损伤管壁的情况下穿过曲折的管道。

[0060] 细长导管主体12被配置用于在导管外管14内以及导管内管16上在近端相邻部分26处携带支架30。支架30可以是自行展开支架或球囊扩展支架,图中展示的是自行展开支架。支架30可以有15-80mm的长度、1-8mm的直径(当装填在外管14内时,图1A),以及在扩展时2-24mm的直径(如图1E所示)。图中展示的支架30的配置是设计用于在脑血管中展开以达到治疗狭隘或狭窄的目的。

[0061] 导管10进一步包括用于向前推动支架的支架保持器32。支架保持器也可通过例如径向突出接合支架,径向突出用于与支架30的近端支杆内形成的孔眼接合。拔出(向后拉动导管外管14,下文将进一步描述)引起的支架30的扩展(图1E)从径向突出中释放孔眼并使支架30从保持器32脱离。

[0062] 保持器32通过丝线/杆34能够在导管内管16上(以及在导管外管14内)移动,该丝线/杆34连接至手柄内的第一机构(下文将参考图2A至图2D进一步描述)。保持器可向前推动,以将支架30移动进远端部分24,并且如果有需要(例如,终止展开或重新定位导管10),保持器被缩回,以向后拉动支架30到近端相邻部分26中。

[0063] 导管外管14连接至手柄内的第二机构,其通过相对于导管内管16向后拉动导管外管14驱动导管30的拔出。导管内管16连接到连接在手柄主体52的中管36上(图2A)。

[0064] 导管10通过丝线导航穿过血管,在近端相邻部分26内携带支架30(图1B)。一旦到位,支架30推动至远端部分24,抵着鼻锥22(图1C,为了清晰,导管外管以剖面图展示),并且导管外管14使用第二手柄机构向后拉动以允许支架30扩展(图1D至图1E)。这种扩展将支架30从保持器32中释放,从而在治疗部位处展开。然后,导管外管14可向前推动以覆盖远端部

分24并且导管10可以从体内移除。

[0065] 图2A至图2D示出了可以与导管10一起使用的手柄(本文指手柄50)。

[0066] 手柄50包括手柄主体52(由两半形成),其容纳了用于推动和缩回支架30的第一机构54,以及用于相对于导管内管16纵向平移导管外管14的第二机构56(Y形连接器56)。Y形连接器56也可包括灌溉端口57。导管外管16连接至中导管管36。管36通过锥体58固定在手柄52上(图2D),导管外管14和保持器32可相对于导管管36移动。

[0067] 图2A示出了初始手柄位置,其中按钮/滑块推动机构54位于近端位置,并且Y形连接器56位于相对手柄52的远端位置。按钮/滑块推动机构54与丝线/杆34连接。

[0068] 为了展开支架30,推动机构54向远端移动(图2B)以将支架30推动至远端部分24。然后支架30通过相对于手柄52(向近端)拉动Y形连接器56被拔出(图2C)。在这个位置,支架30完全拔出并且自由进行自行扩展并从保持器/推动器32中释放。

[0069] 图2E至图2G示出了可与导管10一起使用的手柄100的另一种实施方式。手柄100包括手柄主体102和棘轮状推动机构104(图2E)。图2F至图2G示出了手柄100的内部组件,特别是推动机构104。

[0070] 手柄100包括手柄主体102(由两半形成),其容纳了用于推动和缩回支架30的机构104,以及用于相对于导管内管36纵向平移导管外管14的齿轮机构105,齿轮机构105包括旋钮106、齿轮112和机架111。机构104还包括灌溉端口109。导管外管14与导管管18连接。管36通过冲洗端口108固定至手柄102上(图2F至图2G),同时导管外管18和保持器32可相对导管管36移动。机构104还包括连接至丝线/杆34上的装载推动致动器110以及阻止支架30过早释放的释放按钮107。

[0071] 图2F示出了初始手柄位置,其中相对于手柄102,装载/推动致动器110位于近端位置,并且机架111位于远端位置。致动器110与丝线/杆34连接。

[0072] 为了展开支架30,致动器110向远端移动(图2G)以将支架30推动至远端位置24。然后支架30通过相对于手柄102转动旋钮106(顺时针方向)被拔出。在这个位置,支架30被完全拔出并且自由进行自行扩展并从保持器/推动器32上释放。

[0073] 图3和图4A至图4D示出了导管10的快速交换配置。导管10包括细长导管主体12、导管外管14和导管内管16。导管内管16不(如图1A至图1E所展示的配置的情况)延伸细长导管主体12的长度,而是沿着导管外管14的长度(距离远端23 100-300mm)从鼻锥22延伸至开口29(图4A)。导管内管的管腔21充当导丝管腔,因此,导丝在鼻锥22开口39插入并从开口29出来。

[0074] 与标准配置一样,丝线/杆34将保持器32和其携带的支架30在内管16上平移,从而在导管导航之后将支架30从近端相邻部分26移入远端部分24(图4B),然后支架30展开(图4C至图4D)。

[0075] 导管10的快速交换配置提供了几个优点,其包括:

[0076] (i) 提高可推动性,以帮助穿过病变或狭窄;

[0077] (ii) 由于导丝穿线更快,减少了透视次数;

[0078] (iii) 单个操作者就能够保持丝线的位置;和

[0079] (iv) 导丝更短,设备交换更容易。

[0080] 本发明的导管10可用于脑静脉、脑动脉、肾动脉和静脉、冠状动脉或任何其他合适

的管道。该系统的优点在于它能够穿过曲折的解剖构造。导丝被固定在位置上,并且导管10通过丝线推动,以将导管10的远端部分置于治疗部位处。然后通过向远端推动展开机构54(图2B),在导管14内将支架30推动至远端节段24(图1C,图4B)。然后Y形连接器56向近端拉向手柄主体52(图2C),以向后拉动外管14并拔出支架30,允许支架30扩展。一旦支架30完全暴露,它就从保持器32上释放。然后将导管从血管中拉出。

[0081] 如本文所提到的,输送导管10可用于输送任何支架30。优选的是具有开放式编织结构的支架,因为这种支架具有优越的抗扭结能力,并且可以轻松重新装入。如以下实施例章节的实施例1所描述的,当测试本发明的原型时,本发明人意识到,在装载期间向远端推动时,开放式编织支架会在输送鞘(导管外管14)上卡住。为了克服开放式编织支架这一局限性,本发明人处理了形成支架30编织的丝线31的末端(如图5所示)以形成球状突起33,从而减少了这种卡住的可能性。

[0082] 如本文所用的,术语“大约”指 $\pm 10\%$ 。

[0083] 对于本领域的普通技术人员来说,本发明的额外的目的、优点以及新颖特征在考察以下实施例后将变得明白,然而这些实施例并不意欲限制。

[0084] 实施例

[0085] 现在参考以下实施例,这些实施例和上述说明一起,以非限制的方式示出了本发明。

[0086] 实施例1

[0087] 改良支架

[0088] 使用体外测试模型测试本发明的支架装载机构表明,当在线性导管上进行支架装载时,装载顺滑并且不需要操作者施加更多的力。然而,当导管的远端以相对较小的半径(10-20mm)弯曲时,操作者观察到装载需要更多的力。通过这些实验,本发明人观察到暴露的编织末端(机械切割的)非常锋利并且趋于卡在导管外管的内部软PTFE层上。为了解决这个问题,本发明人利用激光焊接机融化丝线的末端,并且形成球状突起,从而消除先前观察到的卡住现象。

[0089] 实施例2

[0090] 动物研究

[0091] 将本输送导管的原型和现有的输送导管(Cordis Pro-Rx支架系统)用于在猪的内乳静脉中输送支架;对两种支架的输送难易程度和对静脉组织的组织学影响进行了评估。

[0092] 过程

[0093] 将每只动物背躺放置并且以恒定速率输注法静脉施用哈特曼(Hartmann)溶液(1升2次)。将插管器鞘放置入股动脉,用于测量血压和生命体征。在整个过程中,静脉施用肝素以维持250-350秒的活化凝血时间(ACT)。在股静脉中放置适当大小的插管器鞘,并且通过股静脉中的鞘将猪尾/多用途导管通过导丝插入,以及注射不透射线溶液以进行荧光血管造影。

[0094] 将装载支架的现有输送导管(Cordis Pro RX 8x40)通过导丝推动穿过股静脉中的插管器鞘,进入右侧或左侧内乳静脉;然后通过拔出使支架自行扩展。植入前测量并记录所选的植入部位的静脉直径,范围在3-7mm。

[0095] 使用上述过程将本导管用于将图6中展示的新的支架设计(7X50)输送至猪乳腺静

脉。植入前测量并记录所选的植入部位的静脉直径,范围在3-7mm。

[0096] 结果和结论

[0097] 在推动至右侧乳腺静脉的过程中,观察到在丝线上推动的现有导管无法弯曲,并且无法承受小的半径。由于静脉直径小,试图将引导导管推入乳腺静脉以引导导管尖端的尝试也失败了。

[0098] 本导管在同样的丝线上推动并且轻松地导航穿过狭窄的开口进入乳腺静脉。与现有的导管相比,本导管的柔性远端部分展示出优越的可操纵性,并且不需要更大的引导导管就能抵达乳腺静脉。

[0099] 通过本导管输送的支架和通过现有的导管输送的支架在动物体内维持两周,然后送去进行组织病理学检查。新型支架设计展示出与现有的支架相似的组织病理学结果。

[0100] 可以理解的是,为了清晰起见在分开的实施方式的上下文中描述的本发明某些特征也可以在单个实施方式中组合提供。反之,为了简洁起见在单个实施方式中描述的本发明的各种特征也可分别地提供或以任何合适的子组合提供。

[0101] 虽然本发明已结合了其具体的实施方式进行了描述,但是对于本领域的普通技术人员而言,很多的替代、修改和变型是显而易见的。因此,本发明意欲包含落入所附权利要求的精神和广泛范围内的所有这种替代、修改和变型。

[0102] 申请人的意图是,本说明书提及的所有出版物、专利和专利申请均以引用的方式全部纳入本说明书,如同每个单独的出版物、专利或专利申请在引入时特别和独立地注明以引用的方式纳入本说明书一样。此外,在本申请中任何参考文献的引用或确认不应被解释为是承认该参考文献是本发明的现有技术。在使用章节标题的情况下,不应将其解释为是必要的限制。此外,本申请的任何优先权文件均以引用的方式全文并入本申请。

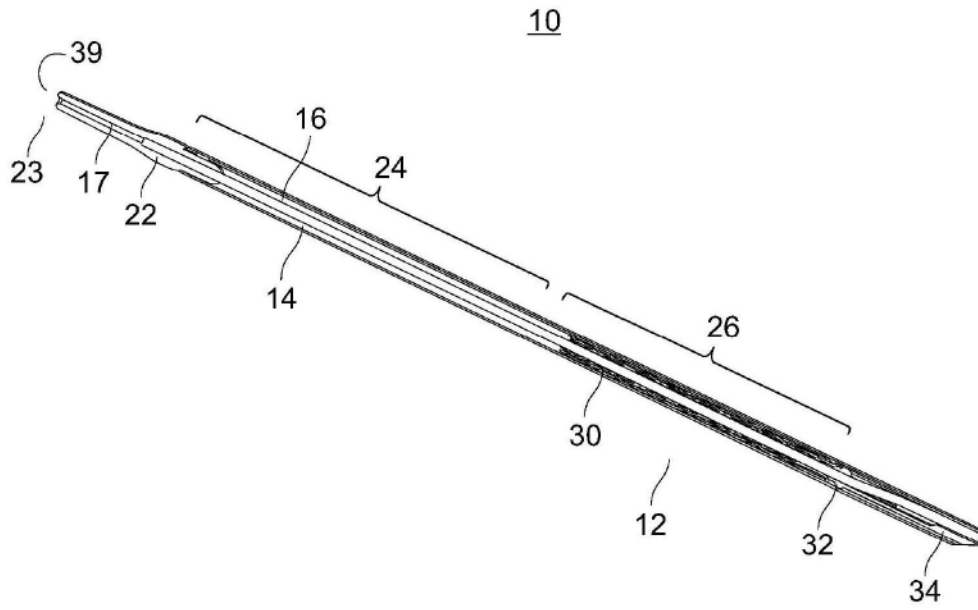


图1A

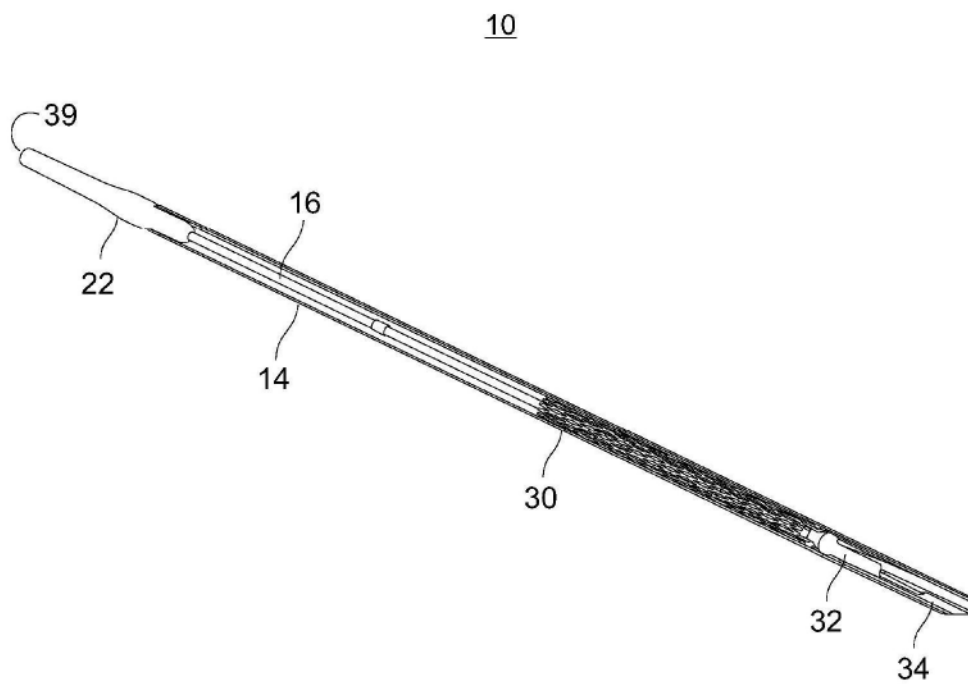


图1B

10

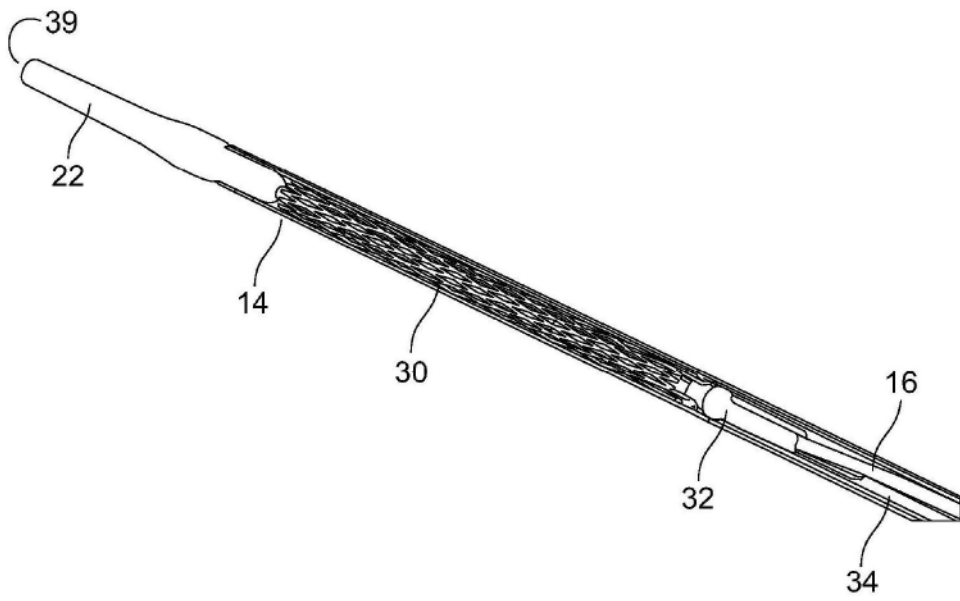


图1C

10

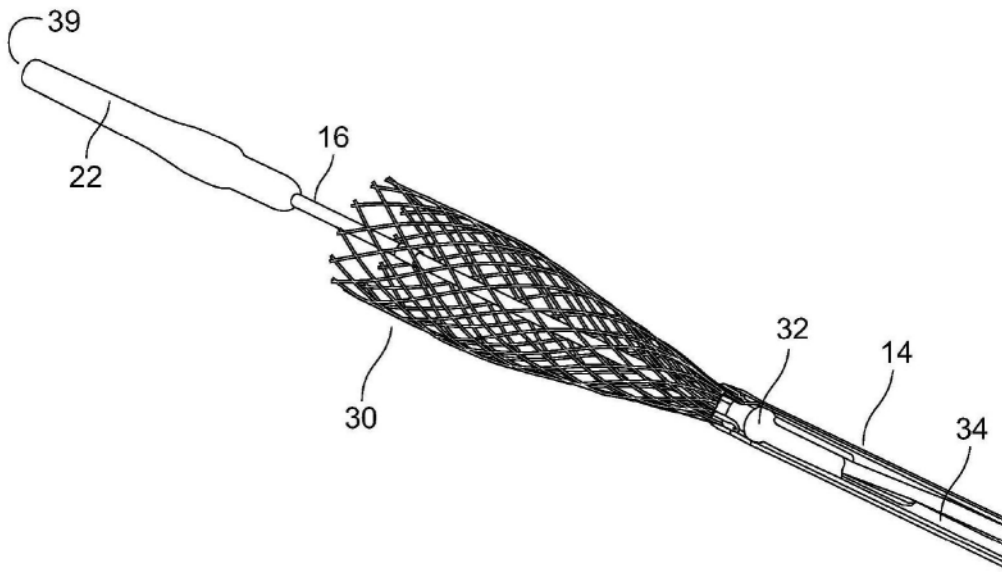


图1D

10

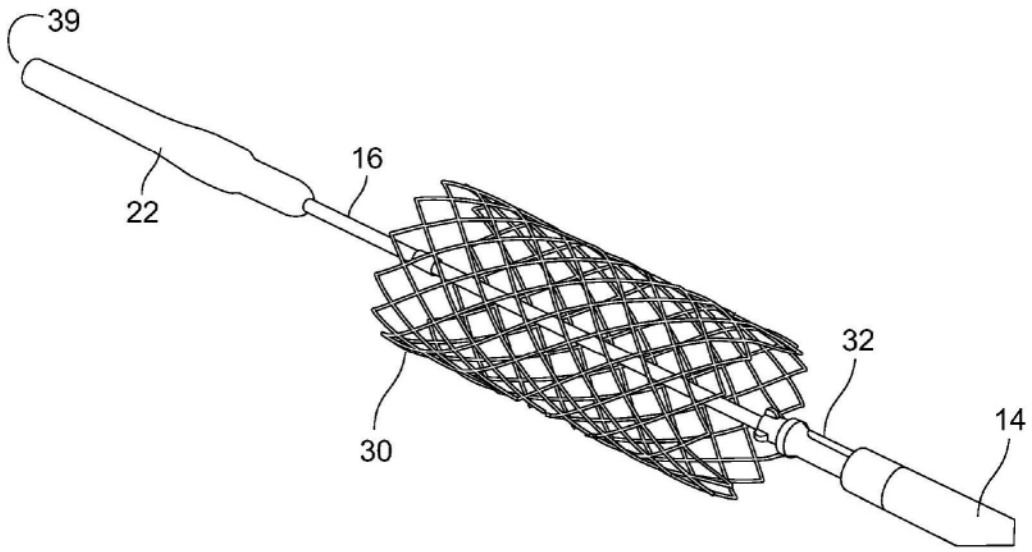


图1E

50

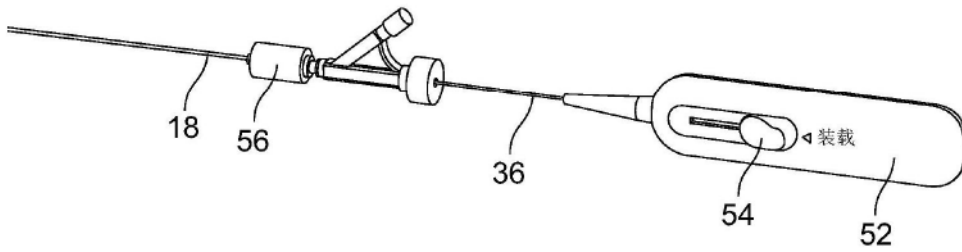


图2A

50

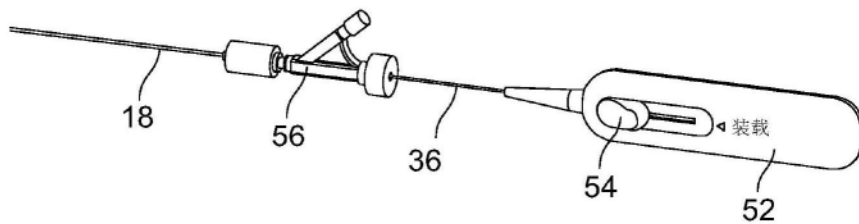


图2B

13

50

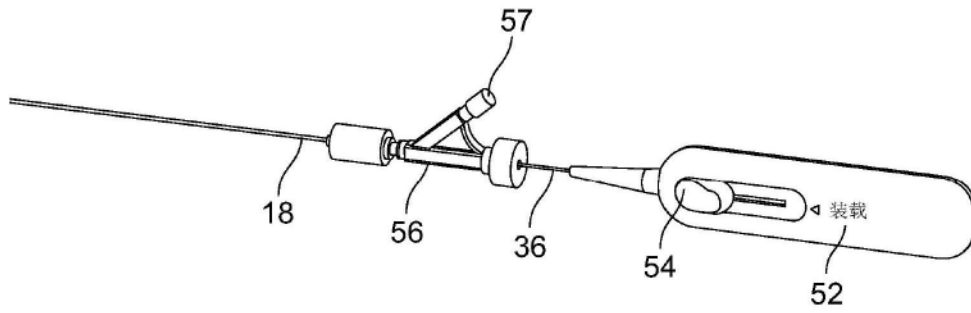


图2C

50

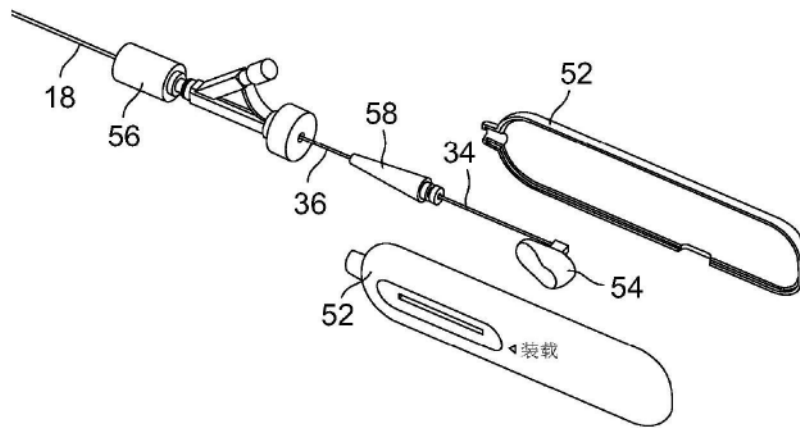


图2D

100

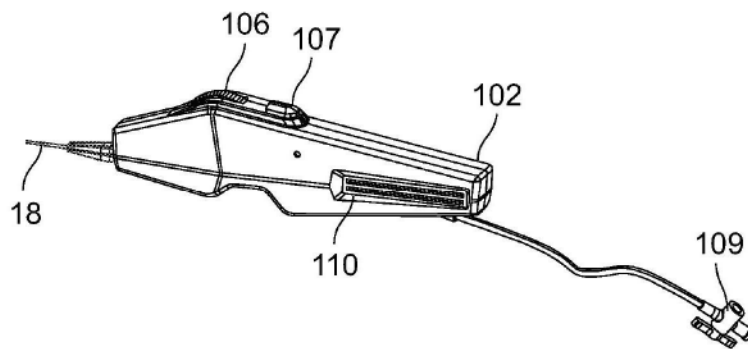


图2E

100

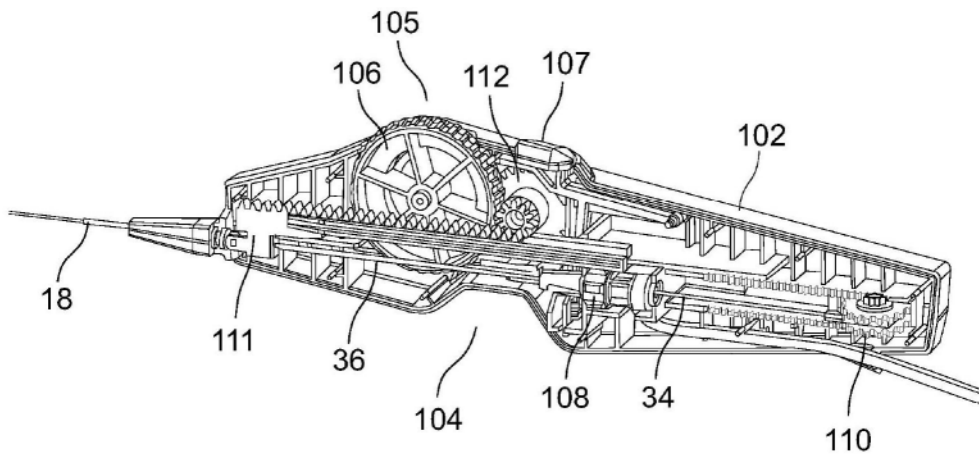


图2F

100

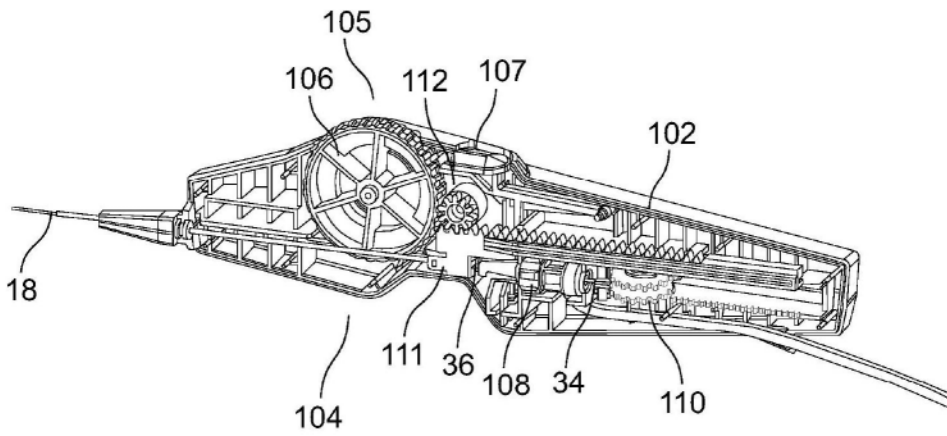


图2G

10

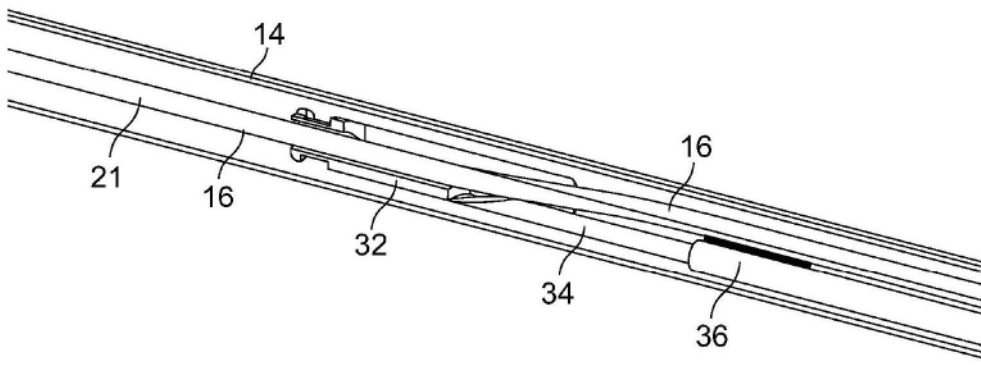


图3

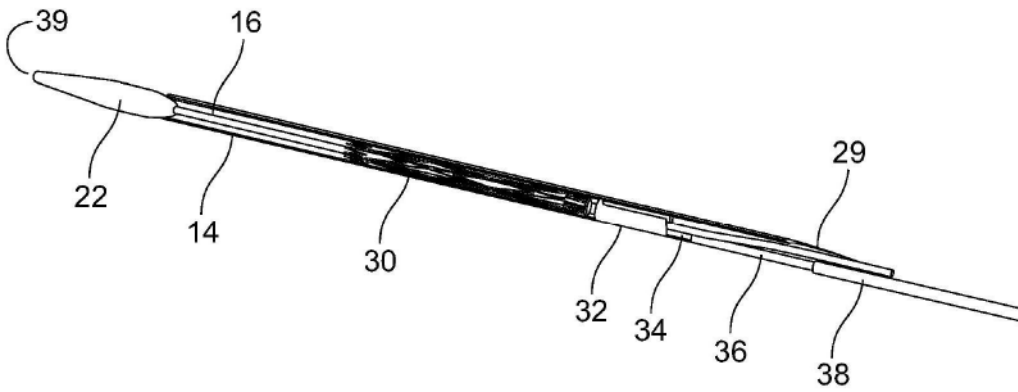


图4A

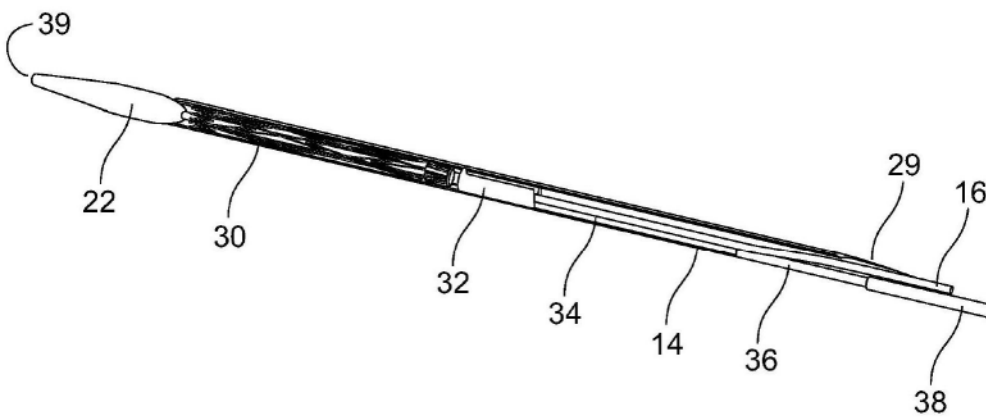


图4B

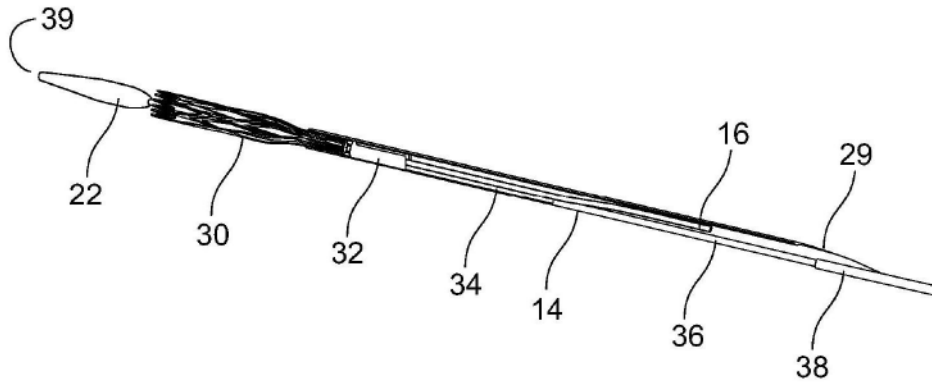


图4C

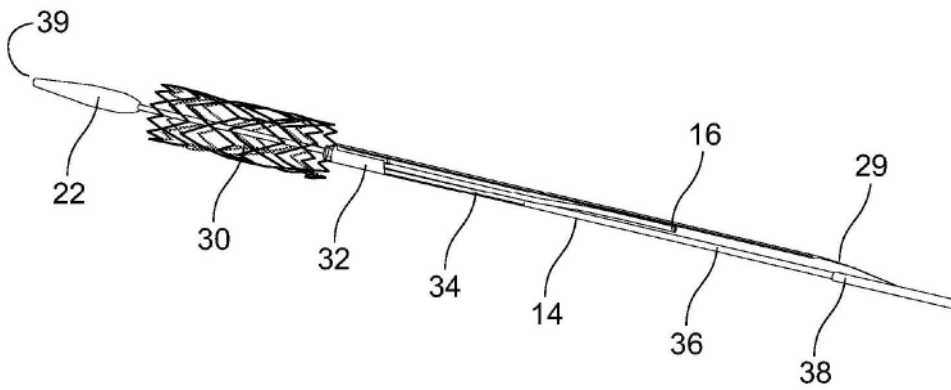


图4D

30

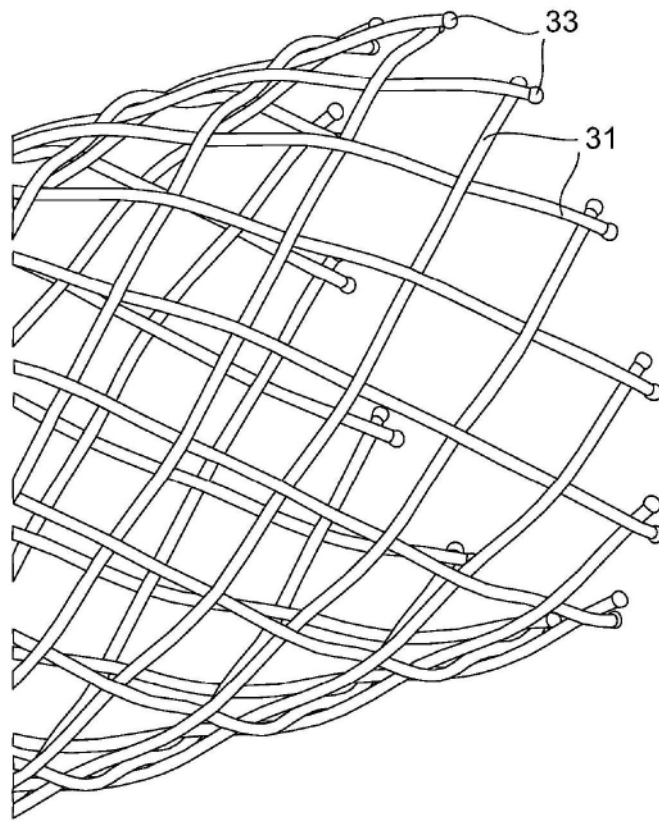


图5

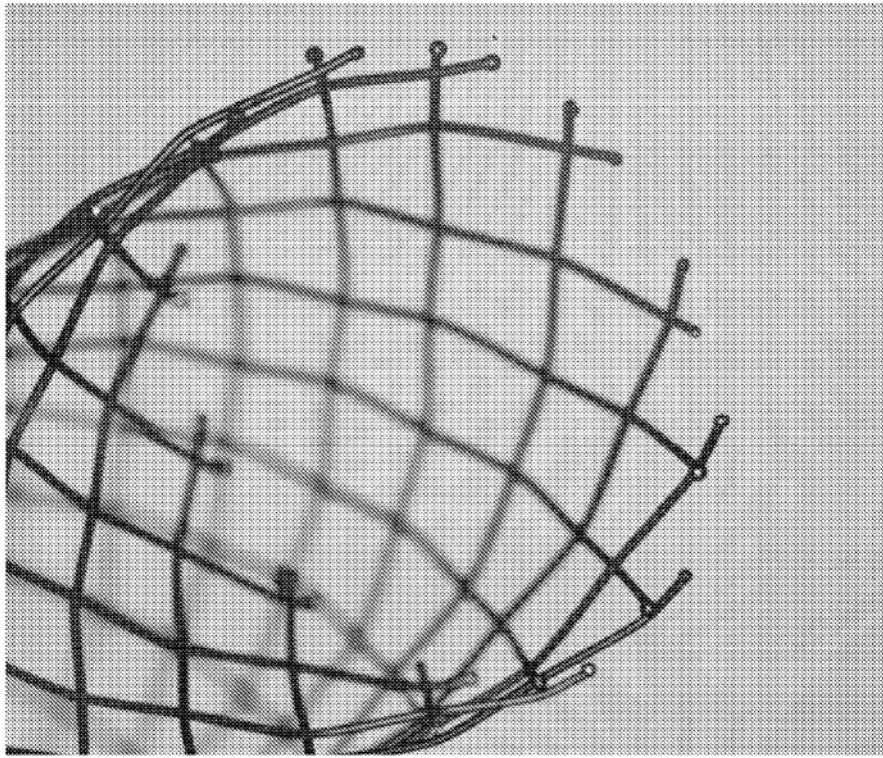


图6