



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105682607 B

(45)授权公告日 2018.06.12

(21)申请号 201480058212.3

(22)申请日 2014.09.17

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105682607 A

(43)申请公布日 2016.06.15

(30)优先权数据
61/878,860 2013.09.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.04.22

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/056081 2014.09.17

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/042139 EN 2015.03.26

(73)专利权人 梅里亚股份有限公司

地址 美国佐治亚

(72)发明人 T·L·普雷斯科特 R·G·沃尔克
G·N·劳克伦 D·A·特罗

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 曾祥生

(51)Int.Cl.

A61D 7/00(2006.01)

A61M 5/20(2006.01)

A61M 5/30(2006.01)

A61M 5/19(2006.01)

A01K 13/00(2006.01)

审查员 陈隽

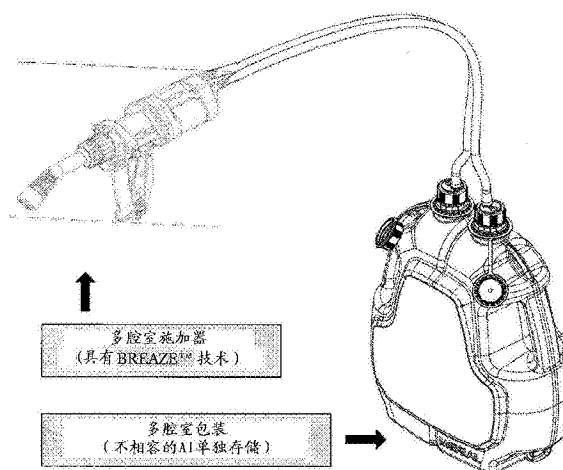
权利要求书3页 说明书25页 附图23页

(54)发明名称

多腔室、多制剂流体递送系统

(57)摘要

本发明公开了一种多腔室、多制剂流体递送系统,其包括与多腔室包装流体连通的多腔室施加器。根据本发明的施加器具有减小的挤压强度要求,并且可用于将包括药物的流体分配至动物,包括牲畜动物。多腔室包装提供单独的用于制剂(包含不相容的活性成分)的存储器,并且适用于多腔室施加器。本申请还公开了利用该系统同时递送多种活性成分的方法(这些活性成分中的至少一些不适于共同配制),从而减少了与向动物施加多种单独制剂相关的时间、经济负担和动物压力。



1. 一种多腔室、多液体递送系统,其包括:

施加器,该施加器具有出口,用于递送至少两种液体;以及

双腔室软管,该双腔室软管联接到施加器,以用于提供与包装的并行流体连通,该包装包括至少两个单独的容器,该包装防止每个容器中的液体在进入施加器之前彼此混合,其中该施加器包括至少两个筒;

每个筒包括:

入口,该入口联接到双腔室软管的一个腔室;

单向阀,该单向阀与入口相邻,用于接纳来自入口的流体,该单向阀包括用于限制相应筒内的压力的压力限制装置;

其中该压力限制装置包括:

第一阀头和第一阀座,其中第一阀头能够通过隔膜的运动而从关闭位置运动到打开位置;和

第二阀头和第二阀座,其中第二阀头连接到第一阀头并且与第一阀头一起运动,使得所述第一阀头两侧的压差基本上等于所述第二阀头两侧的压差;

分配导管,该分配导管与单向阀流体连通;

活塞,该活塞用于使流体移动通过分配导管;

该施加器还包括:

混合腔室,该混合腔室联接到每个筒的各分配导管,以用于混合从每个分配导管接纳的流体,从而产生混合液体,混合腔室还联接到出口;和

致动器,该致动器联接到每个活塞并且用于在力施加到致动器时使每个活塞在相应的筒内运动,每个活塞在运动时通过出口分配来自混合腔室的混合液体,由此施加器提供减小致动该致动器以通过出口分配混合液体所需的力的机械优点。

2. 根据权利要求1所述的系统,其还包括体积控制器,该体积控制器用于调节从双腔室软管接纳的、相应的筒内的流体的体积。

3. 根据权利要求2所述的系统,其中该体积控制器联接到混合腔室。

4. 根据权利要求1所述的系统,其中该单向阀包括盘。

5. 根据权利要求4所述的系统,其中该盘联接到弹簧。

6. 根据权利要求5所述的系统,其中用于限制压力的压力限制装置包括与弹簧和环毂联接的力传递部件以及接合环毂和夹具环的柔性隔膜。

7. 根据权利要求1所述的系统,其中该致动器包括与每个活塞的第一端部联接的第一柄部和与混合腔室联接的第二柄部。

8. 根据权利要求1所述的系统,其中所述两个容器通过紧固装置联接在一起。

9. 根据权利要求8所述的系统,其中该紧固装置包括至少一个托架,所述至少一个托架用于在两个容器联接到双腔室软管时将所述两个容器保持在一起。

10. 一种多腔室、多制剂递送系统,其包括:

施加器,该施加器具有出口,用于递送至少两种液体制剂,该施加器包括至少两个筒;

每个筒包括:

入口;

单向阀,该单向阀与入口相邻,用于接纳来自入口的流体,该单向阀包括用于限制相应

筒内的压力的压力限制装置；

其中该压力限制装置包括：

第一阀头和第一阀座，其中第一阀头能够通过隔膜的运动而从关闭位置运动到打开位置；和

第二阀头和第二阀座，其中第二阀头连接到第一阀头并且与第一阀头一起运动，使得所述第一阀头两侧的压差基本上等于所述第二阀头两侧的压差；

分配导管，该分配导管与单向阀流体连通；

活塞，该活塞用于使流体移动通过分配导管；

该施加器还包括：

混合腔室，该混合腔室联接到每个筒的各分配导管，以用于混合从每个分配导管接纳的流体，从而产生混合制剂液体，混合腔室还联接到出口；和

致动器，该致动器联接到每个活塞并且用于在力施加到致动器时使每个活塞在相应的筒内运动，每个活塞在运动时通过出口分配来自混合腔室的混合制剂液体，由此施加器提供减小致动该致动器以通过出口分配混合制剂液体所需的力的机械优点。

11. 根据权利要求10所述的系统，其还包括双腔室软管，该双腔室软管联接到施加器，以用于提供与包装的并行流体连通。

12. 根据权利要求11所述的系统，其中该包装包括至少两个单独的容器，每个容器包括不同的液体制剂。

13. 根据权利要求12所述的系统，其中所述两个容器通过紧固装置联接在一起。

14. 根据权利要求13所述的系统，其中该紧固装置包括至少一个托架，所述至少一个托架用于在两个容器联接到双腔室软管时将所述两个容器保持在一起。

15. 根据权利要求10所述的系统，其还包括体积控制器，该体积控制器用于调节从双腔室软管接纳的、相应的筒内的流体的体积。

16. 根据权利要求15所述的系统，其中该体积控制器联接到混合腔室。

17. 根据权利要求10所述的系统，其中该单向阀包括盘。

18. 根据权利要求17所述的系统，其中该盘联接到弹簧。

19. 根据权利要求18所述的系统，其中用于限制压力的压力限制装置包括与弹簧和环毂联接的力传递部件以及接合环毂和夹具环的柔性隔膜。

20. 根据权利要求10所述的系统，其中该致动器包括与每个活塞的第一端部联接的第一柄部和与混合腔室联接的第二柄部。

21. 一种多腔室、多制剂递送系统，其包括：

施加器，该施加器具有出口，用于递送至少两种液体制剂，该施加器包括至少两个筒；

每个筒包括：

入口；

单向阀，该单向阀与入口相邻，用于接纳来自入口的流体，该单向阀包括用于限制相应筒内的压力的减压装置；

其中该压力限制装置包括：

第一阀头和第一阀座，其中第一阀头能够通过隔膜的运动而从关闭位置运动到打开位置；和

第二阀头和第二阀座,其中第二阀头连接到第一阀头并且与第一阀头一起运动,使得所述第一阀头两侧的压差基本上等于所述第二阀头两侧的压差;

分配导管,该分配导管与单向阀流体连通;

活塞,该活塞用于使流体移动通过分配导管;

该施加器还包括:

混合腔室,该混合腔室联接到每个筒的各分配导管,以用于混合从每个分配导管接纳的流体,从而产生混合制剂液体,混合腔室还联接到出口;和

致动器,该致动器联接到每个活塞并且用于在力施加到致动器时使每个活塞在相应的筒内运动,每个活塞在运动时通过出口分配来自混合腔室的混合制剂液体,由此施加器提供减小致动该致动器以通过出口分配混合制剂液体所需的力的机械优点。

22. 根据权利要求21所述的系统,其中该单向阀包括盘。

23. 根据权利要求22所述的系统,其中该盘联接到弹簧。

24. 根据权利要求23所述的系统,其中减压装置包括与弹簧和环毂联接的力传递部件以及与环毂和夹具环接合的柔性隔膜。

25. 根据权利要求21所述的系统,其还包括双腔室软管,该双腔室软管联接到施加器,以用于提供与包装的并行流体连通。

26. 根据权利要求25所述的系统,其中该包装包括至少两个单独的容器,每个容器包括不同的液体制剂。

27. 根据权利要求26所述的系统,其中所述两个容器通过紧固装置联接在一起。

28. 根据权利要求27所述的系统,其中该紧固装置包括至少一个托架,所述至少一个托架用于在两个容器联接到双腔室软管时将所述两个容器保持在一起。

29. 根据权利要求27所述的系统,其中该紧固装置包括两个托架,所述两个托架用于将所述两个容器保持在一起。

30. 根据权利要求24所述的系统,其还包括体积控制器,该体积控制器用于调节从双腔室软管接纳的、相应的筒内的流体的体积。

31. 根据权利要求30所述的系统,其中该体积控制器联接到混合腔室。

多腔室、多制剂流体递送系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年9月17日提交的美国临时申请No.61/878,860 的优先权,该临时申请全文以引用方式并入本文。本文中引用的所有其它参考同样以全文引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及多腔室流体递送系统,其包括施加器、连接构件和多腔室包装。具体地,本发明涉及用于根据需要将包括药物和驱虫剂的液体制剂递送至动物的系统。

背景技术

[0004] 针对羊、牛和其它牲畜/生产动物的动物治疗是通过多种方法施加的,包括局部用药或“灌注”施加、口服“灌药”施加、注射和鼻腔输注。这些给药途径中的每一种通常都是从“手枪握把”式分配构件进行分配。在申请人的新西兰专利No.521084中描述了这样的施加器,该专利的内容以引用的方式并入本文。

[0005] 常规的流体施加器结合有两个单向阀(入口和出口)。这样的阀通常利用弹簧进行偏压,使得它们仅仅在阀的上游侧和下游侧之间存在预定的流体压力差时打开。流体不能够回流通过任一阀,原因在于沿该方向的流动将趋于推动阀更加紧密地关闭。当施加器休止时,两个阀关闭。当施加器使用时,意图一次仅仅打开一个阀。在排放行程期间,通过筒内升高的流体压力而推动打开出口阀。在再填充行程期间,通过进入筒(其中现在具有部分真空)中的流体而推动打开入口阀。

[0006] 常规的施加器的问题在于,在活塞的施加行程期间,它们需要较大的力将柄部挤压在一起。这可能使操作者疲劳,尤其是当施加器用来处理大群动物时。响应于这个问题,申请人提出了BREAZE™技术,其完全公开于专利AU2013100370中,该专利的内容全文以引用的方式并入本文。图1-2示出了BREAZE™施加器的某些关键特征,与此前的计量枪装置相比,其需要的用于挤压的力明显较小。

[0007] 尽管BREAZE™技术显著改进了“较难挤压”的现有技术装置,但是有用的是在该技术上构建发展出施加器,该施加器能够递送两种或更多种流体。这样的装置将能够更加有效地递送必须单独地存储的流体(例如不易于共同配制的活性成分物质)。此外,期望的是提供这样的装置,其能够递送甚至更大体积的流体,同时保持初始单腔室、单制剂BREAZE™施加器的低挤压强度要求。最后,为了使这样的装置产生可接受的人体工程学,还极为期望的是颠倒施加器的构造,使得计量腔室/筒位于使用者的手腕上方,而不是施加器的前方。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种多腔室、多制剂流体递送系统(在下文中称为“系统”),其包括与多腔室包装流体连通的多腔室施加器。施加器具有减小的挤压强度要求,并且可用于将包括药物的流体分配至动物,包括牲畜动物。多腔室包装提供单独的用于制剂

(包含不相容的活性成分)的存储器,并且适用于多腔室施加器。

[0009] 本发明的另一个目的在于提供使用该系统以同时递送多种活性成分的方法,这些活性成分中的至少一些不适于共同配制。例如,众所周知的是,大环内酯类驱虫剂对于加酸水解是尤其敏感的,因此将它们与水溶性驱肠虫剂(例如左咪唑)组合是极为困难的。事实上,某些活性成分的共同配制已经证明是极具挑战性的,使得许多驱虫剂/杀虫剂制造商选择将不相容的化合物作为单独的制剂/产品来提供,即使客户非常期望同时进行递送。本发明的同时递送方法提供了该问题的解决方案,提供了财务优势(也就是将施加药物所花的时间减少了一半以上),提供了获得改善的临床效果的方式(例如驱虫剂/杀虫剂活性的速度或持久性),其中活性成分同时递送是实现这样的效果的仅有的或最佳的方式。此外,与单独的/顺序的制剂递送相比,同时的制剂递送对于动物而言压力较小。

[0010] 从以下仅仅以实例的方式给出的详细说明书中,本发明的其它目的将变得明显。

附图说明

[0011] 图1示出了根据本发明的多腔室、多制剂递送系统;

[0012] 图2A为根据本发明的多腔室施加器的压力限制构件和阀构件的横截面侧视图(阀关闭);

[0013] 图2B为压力限制阀构件打开的横截面;

[0014] 图3A示出了根据本发明的施加器(200),其包括在图2A和2B中示出的阀构件和压力限制构件;

[0015] 图3B为施加器的分解图;

[0016] 图3C为施加器的喷嘴的分解图;

[0017] 图3D包括施加器的多个视图:前视图(I);后视图(II);左侧视图(III);俯视图(IV);和仰视图(V);

[0018] 图3E示出了施加器的顶部-底部横截面(截面的位置在左侧视图中标出);

[0019] 图3F示出了施加器的前-后横截面(截面的位置在左侧视图中标出);

[0020] 图4示出了根据本发明的施加器(201)的替代实施例,其中剂量选择器(71)与剂量指示器(70)紧邻,而不是如图3A所示,其中剂量选择器(71)界定中心缸(76);

[0021] 图5为示出了根据本发明的多腔室施加器的操作和流体流动路径的示意图;

[0022] 图6A示出了多腔室包装的实施例,其中两个单独的贮存器“半部”设计成利用容器/贮存器互锁件而被带到一起;

[0023] 图6B示出了通过互锁件连接的两个半部;

[0024] 图7示出了根据本发明的多腔室包装的一个腔室(300)的若干特征;

[0025] 图8示出了多腔室包装在运输/传送(I);使用(II-V);和存储(VI)期间的构造;

[0026] 图9示出了用于多腔室包装的无扭转通气抽出盖;

[0027] 图10显示了处于倒置位置的多腔室包装,示出为具有两个通气抽出盖和合适的软管;

[0028] 图11示出了浸料管组件,其用于使包装处于其竖立位置;

[0029] 图12显示了用于多腔室包装的带具;

[0030] 图13为装备有根据本发明的多腔室、多制剂流体递送系统的人的视图;

- [0031] 图14A为多腔室施加器(203)的前/右/俯视图；
- [0032] 图14B为多腔室施加器(203)的左视图；
- [0033] 图14C为多腔室施加器(203)的俯视图；
- [0034] 图15A为施加器(203)的一部分的分解图，示出了施加器的最前部(即沿喷嘴的方向)；
- [0035] 图15B为施加器(203)的一部分的分解图，示出了从喷嘴的前部到施加器的中部附近；
- [0036] 图15C为施加器(203)的一部分的分解图，示出了从施加器的中部到用于筒的壳体；
- [0037] 图15D为施加器(203)的一部分的分解图，示出了最后侧端部；
- [0038] 图16为施加器(203)的横截面；
- [0039] 图17A为施加器(203)的横截面，示出了“双梯式”剂量调整器；
- [0040] 图17B示出了在图示的双腔室施加器的情况下与两个柱塞接合的剂量调整器；
- [0041] 图18A为根据本发明的喷嘴，其标记有与图18B所示的横截面对应的横截面线；
- [0042] 图18B为喷嘴的横截面，其对应于图18A中的标记；
- [0043] 图19A为可供选择的“开放玫瑰式”喷嘴，其标记有与图19B所示的横截面对应的横截面线；
- [0044] 图19B为可供选择的“开放玫瑰式”喷嘴的横截面，其对应于图 19A中的标记；
- [0045] 图20A为装备有根据本发明的施加器和共同包装(处于竖立位置)的使用者的前视图；
- [0046] 图20B为装备有根据本发明的施加器和共同包装(处于竖立位置)的使用者的右侧视图；
- [0047] 图21A为装备有根据本发明的施加器和共同包装(处于竖立位置)的使用者的后视图；
- [0048] 图21B为装备有根据本发明的施加器和共同包装(处于倒置位置)的使用者的后视图；
- [0049] 图22A为用于共同包装的带具的视图，示出了将与使用的背部接触的表面；
- [0050] 图22B为用于共同包装的带具的视图，示出了从后面看使用者(装备有该带具)时能够看到的表面；
- [0051] 图23A示出了根据本发明的通气盖和防伪造措施。

具体实施方式

[0052] 在整个说明书和权利要求中，对压力的所有参考是表压力，也就是相对于周围环境压力的压力。因此，对零压力的参考指的是周围环境压力。对负压的参考指的是抽吸。对部分真空的参考是低于周围环境压力但大于完全真空的任何压力。

[0053] 对“上游”方向的参考是朝向流体进入施加器的流体流动路径中的方向。对“下游”方向的参考是朝向流体通常流动的方向。

[0054] 在本说明书中对任何现有技术的参考不是也不应当看作是承认或以任何形式建议现有技术形成任何国家的公知常识的一部分。

[0055] 根据本发明的一个方面,提供一种多腔室系统,其包括多腔室施加器和多腔室包装。

[0056] 在一个实施例中,施加器包括:

[0057] 至少两个流体供应入口;

[0058] 至少一个出口;

[0059] 至少两个筒,每个筒具有与流体供应入口流体连通或者选择性地流体连通的筒出口和筒入口;

[0060] 至少两个单向出口阀,每个单向出口阀用于一个筒,单向出口阀与筒出口流体连通并且与出口流体连通;

[0061] 至少两个活塞,每个活塞用于一个筒,活塞能够相对于筒运动并且与筒密封接合;

[0062] 活塞致动构件,其用于使活塞相对于筒运动;

[0063] 至少两个压力限制构件,其用于限制从流体供应入口进入筒的流体的最大压力;

[0064] 用于将来自至少两个筒的流体组合到单个出口中的构件。

[0065] 在具体实施例中,施加器还包括用于选择包含在多腔室活性成分制剂包装中的、从贮存器吸入到每个筒中的流体的体积的构件。

[0066] 在一个实施例中,压力限制构件被构造成使得进入筒的流体具有的压力处于或低于周围环境大气压力。

[0067] 在另一个实施例中,压力限制构件被构造成使得进入筒的流体具有的压力处于或低于打开出口阀所需的压力。

[0068] 在一个实施例中,压力限制构件设置在筒入口处或附近。

[0069] 在一个实施例中,压力限制构件固定在筒的入口或基部处。

[0070] 在具体实施例中,压力限制构件包括隔膜。

[0071] 在一个实施例中,每个隔膜的形状是环形的。每个隔膜的第一侧可以与每个筒中的流体处于流体连通或选择性地流体连通。在这样的实施例中,每个隔膜的每个相对的第二侧暴露于周围环境大气压力。

[0072] 在一个实施例中,隔膜的位移改变将流体供应到筒入口的导管的内部体积。

[0073] 在具体实施例中,施加器设置有单向阀构件,以用于防止流体从每个筒流过其相应的筒入口。

[0074] 在一个实施例中,压力限制构件适于防止流体从筒入口流到流体供应入口。

[0075] 每个筒的对应压力限制构件可以包括第一阀头和第一阀座,其中第一阀头可以通过隔膜的运动而从关闭位置运动到打开位置。在具体实施例中,每个压力限制构件包括第二阀头和第二阀座,其中第二阀头连接到第一阀头并且与第一阀头一起运动。在该实施例中,所述第一阀头两侧的压差基本上等于所述第二阀头两侧的压差。

[0076] 在具体实施例中,所述第一阀头两侧的压差产生沿第一方向的合力,所述第二阀头两侧的压差产生沿第二方向的合力,第二方向与第一方向相反。

[0077] 在一个实施例中,对于每个筒而言,合力基本上相等。

[0078] 在一个实施例中,对于每个筒而言,第二阀头上的合力大于第一阀头上的合力。

[0079] 根据本发明的另一个方面,提供一种多腔室、多制剂递送系统(下文称为“系统”),其包括施加器和具有所需连通性的至少两个流体供应导管以及多腔室、多制剂包装,该包

装包括填充有制剂的多个独立流体贮存器。在具体实施例中，制剂包含不能够组合成单个架藏稳定的制剂的一种或多种活性成分。

[0080] 根据本发明的另一个方面，提供一种参考图2至8中任一个图、如本文所述的多腔室、多制剂递送系统。本发明在广泛意义上还可以说是单独地或共同地包括在本申请的说明书中涉及的或表明的部件、元件和特征结构，包括两个或更多个所述部件、元件和特征结构的任何或全部组合，并且其中在本文中提及的具体整数在本发明相关的领域中具有已知的等同形式，这样的已知等同形式被认为结合在本文中，如同已经单独地列出。从以下借助于可能实施例的例子给出的描述中，本发明的其它方面（在所有其新颖性方面中应当被考虑）将变得明显。

[0081] 现在将参考以下非限制性实例来描述本发明。

[0082] 实例

[0083] 多腔室、多制剂流体递送系统

[0084] 在具体实施例中，本发明提供一种多腔室、多制剂递送系统（下文称为“系统”），基本上如图1所示。

[0085] 在一个实施例中，该系统包括：

[0086] (a) 多腔室施加器，该多腔室施加器用于将多种制剂递送至动物；

[0087] (b) 合适的导管和连通性，该合适的导管和连通性用于将施加器连接到流体包装；以及

[0088] (c) 多腔室包装，该多腔室包装用于单独地容纳和存储制剂。

[0089] 在具体实施例中，施加器基本上如图3和5所示，且如下所述。施加器可以通过导管连接到多腔室包装，这些导管带有彩色编码（或以其它方式进行标记），以减少在连接导管或施加器腔室中组合不相容制剂的机会。

[0090] 多腔室施加器

[0091] 参考图2A、2B、3A-D和5，根据本发明一个实施例的施加器整体上用箭头200表示。在下文中，无论何时本公开参考用于各个附图的数字标记，“a”应当指的是图3A的下部部分中示出的腔室组件中具有的部位，而“b”应当指的是图3A的上部部分中示出的对应“孪生”部位。在没有明确表明的情況下，期望的是，对“a”和“b”筒组件中具有的任何部位的参考，“#”应当理解为指的是“#a/b。”例如，对“导管13”的参考应当理解为等同于参考“导管13a/b”。此外，在阅读本公开时，本领域普通技术人员立即能够形成具有两个(a/b)、三个(a/b/c)、四个(a/b/c/d)、五个(a/b/c/d/e)、六个(a/b/c/d/e/f)或任何更多数量的筒组件的装置，而不需要付出创造性劳动。发明人还期望在流体流与目标患者/动物接触之前，施加器不混合两种或更多种制剂。例如，多腔室施加器可以具有多于一个的出口，包括两个、三个、四个或任何更多数量的出口。这样的构造在两种或更多种制剂不相容而使得在从施加器释放之前这些制剂的混合可能导致分配导管的不可接受的堵塞、腐蚀或其它类型的损坏的情况下将是极为有利的。

[0092] 在图3A所示的实施例中，施加器200具有第一筒(1a)，该第一筒具有出口(2a)。单向出口阀(3a)设置在筒出口(2a)处或附近。筒出口(2a)在使用时与排放流体的施加器出口(4)选择性地流体连通。在其它实施例中（未示出），单向阀(3a)可以与阀构件(12a)一体地形成。相应地，施加器具有第二筒(1b)，该第二筒具有出口(2b)。单向出口阀(3b)设置在筒

出口 (2b) 处或附近。筒出口 (2b) 在使用时与排放流体的施加器出口 (4) 选择性地流体连通。在其它实施例中,单向阀 (3a/b) 位于喷嘴和施加器之间的连接处,位于导管 (75a/b) 的端部处(即图5中的点“X”处)。施加器还可以具有额外的筒,其中“第n”筒 (1x) 具有出口 (2x)。单向出口阀 (3x) 设置在筒出口 (2x) 处或附近。筒出口 (2x) 在使用时与排放流体的施加器出口 (4) 选择性地流体连通,其中“n”是大于3的整数,“x”是小写字母c-z。

[0093] 在具体实施例中,流体一旦已经穿过两个单向阀 (3a/b) 就组合。在另一个实施例中,流体流可以在正好于出口 (4) 处离开施加器 (200) 之前进行组合。

[0094] 活塞或柱塞 (5) 位于对应的筒 (1) 中,并且具有对应的密封构件 (6),例如O形环密封件,以密封地接合筒 (1) 的对应内表面 (7)。

[0095] 在一个实施例中,活塞 (5) 连接到或具有沿着圆柱形筒行进的一体化推杆 (8) 和大致圆柱形头部 (9)。当柄部 (32) 被挤压时,推杆使活塞沿着圆柱形筒 (1) 运动,从而活塞 (5) 的头部和阀构件 (12) 之间的距离减小。当释放柄部 (32) 时,该距离增大。柄部 (32) 的初始挤压使施加器 (200) 准备将流体接纳到其每个腔室/筒 (1) 中。释放柄部 (32) 使得流体通过阀构件 (12) 被吸入到筒 (1) 中。作为另外一种选择,通过按压和释放每个筒柱塞,每个筒可以独立地起动。柄部 (32) 的后续挤压通过使流体穿过单向阀 (3)、穿过筒出口 (2) 而进入分配导管 (75) 来分配流体。两个分配导管 (75a/b) 可以接触 (例如在“Y”连接处),以正好在流体经由出口 (4) 离开施加器 (200) 之前组合流体。作为另外一种选择,导管 (75a/b) 可以保持是独立的,终止成两个单独分配末端,而不是在图5所示的点“X”处组合。

[0096] 流体经由填充导管 (76) 行进到每个施加器筒 (1),该填充导管可移除地附接到入口 (14)。流体从入口 (14) 通过压力限制构件 (10) 和阀构件 (12) 进入筒 (1),如图2A (阀关闭)、2B (阀打开)、3和4所示。在一个实施例中,压力限制构件 (10) 包括与阀构件 (12) 连接的柔性隔膜 (11)。在所示的实施例中,设有单向阀构件 (15a) 以防止从筒 (1) 朝向入口 (14) 的流动。

[0097] 在该实施例中,出口阀 (3) 是通常称为伞阀的类型,选择伞阀是因为其能够在较低的压力下打开,因此降低了施加到柄部 (32) 所需的挤压力。可替代地可以使用结合有弹簧的阀,可以是本领域技术人员已知的任何其它适当的阀。在该实施例中,单向阀 (15a) 是通过销 (52) 保持就位的阀盘。将入口 (14) 连接到筒 (1) 的刚性管材 (77) 包括喷射部件 (53),该喷射部件限定了孔口54,该孔口用于流体流入到压力限制构件 (10) 和阀构件 (12) 中。

[0098] 环形隔膜 (11) 通过夹具环 (58) 被夹持到管材 (77),该夹具环通过一体的夹具 (59) 保持就位。夹具59穿过管材的基部中的孔 (30),在该基部处管材与筒 (1) 的基部接触。这些孔 (30) 还提供隔膜 (11) 的一侧的通气。

[0099] 力传递部件 (55) 具有外环或毂 (18),该外环或毂(在图2A/2B 中)与隔膜 (11) 分隔开间隙空间 (31)。力传递部件 (55) 具有多个轮辐 (20),这些轮辐将外部毂 (18) 连接到承载密封垫圈 (57) 的内部部分 (56)。

[0100] 弹簧 (29) 将力传递部件 (55) 和密封垫圈 (57) 偏压抵靠喷射器 (53),以堵塞孔口 (54)。这样,密封垫圈 (57) 用作阀头 (22),喷射部件 (53) 的端部用作阀座 (24)。多个径向向内延伸的翅片 (60) 限定了用于弹簧 (29) 和力传递部件 (55) 的引导件。当外部边沿 (18) 接触翅片 (60) 时,翅片 (60) 还可以限制力传递部件 (55) 的最大行程。这样,翅片 (60) 可以限制密封垫圈 (57) 从喷射部件 (53) 的打开,由此限制流体 (61) 通过入口导管行进到筒中的流

量。通过限制该流量,限制了在再填充行程的末端处产生的压力脉冲的大小。

[0101] 使用隔膜(11)以在密封垫圈(57)上提供打开力意味着弹簧(29)可以被构造成用以提供较高的关闭力,由此降低当活塞到达再填充行程末端时产生的压力脉冲将进入并穿过筒的可能性。隔膜自身能够偏转(有效地增加入口导管的体积)由此吸收任意少量的压力脉冲使其超过压力限制构件阀头的流体的能力还降低了流体从出口阀泄露的可能性,即使打开出口阀所需的流体压力比现有技术的施加器低。

[0102] 弹簧(29)的力足以克服刚性管材(77)中的流体压力而保持阀(12)关闭,即使将流体供应到流体入口(14)流体贮存器(参见图1和以下多腔室包装的描述)在施加器(200)上方升高有限的距离。

[0103] 当使用者操作致动构件(32)以驱动活塞(5)时,活塞5被向后朝向使用者的身体推,并且使流过单向出口阀(3)的流体移动。然后,多股流体流流过分配导管(75),在分配导管联接部(80)处组合,并且通过出口(4)离开。打开出口阀(3)所需的力使得筒(1)内的压力升高超过大气压力。单向阀(15a)防止该压力将隔膜(11)向后推。在该操作阶段期间,隔膜(11)不会从图2A所示的位置运动。阀(12)仍然通过弹簧(29)保持关闭。在具体实施例中,出口阀(3)被构造成在比常规施加器的出口阀低的压力下打开。这降低了施加行程期间筒内的流体压力,因此降低了柄部(32)上所需的手挤压力。

[0104] 当使用者释放柄部(32)时,偏压构件,例如围绕活塞(5)设置的活塞弹簧(40),将活塞(5)向前拉。这在筒(1)内引起部分真空,该部分真空通过入口(15)和单向阀(15a)连通到隔膜(11)。作用在隔膜(11)的面向后方的一侧上的空气压力将隔膜向前推,以关闭间隙空间(31)。然后,隔膜(11)抵靠力传递部件(55)向前推。当筒(1)中的流体压力足够低时,隔膜(11)产生的力克服弹簧(29)并且使阀头(22)运动离开阀座(24),如图2B所示,由此允许流体流过阀(12)。

[0105] 阀(12)打开的距离取决于(除了其它因素)筒(1)中的压力有多低。阀(12)可以完全打开或者仅仅部分打开。在一些实施例中,隔膜(11)的刚度可以使其像弹簧一样进行作用,增加到弹簧(29)产生的偏压力。

[0106] 图2B示出了组件,其中隔膜(11)偏转,阀(12)完全打开。当活塞(5)缩回且筒(1)通过阀(12)和入口(15)填充有流体时出现这种情况。在筒的再填充行程末端处,活塞(5)接触固定的止挡件。该止挡件通常是可变剂量控制构件(71)的一部分。合适的剂量控制构件是本领域已知的,并且包括申请人的新西兰专利521084中描述的构件,该专利的内容以引用的方式并入本文中。

[0107] 经由刚性管材(77)流入到力限制构件(10)和阀(12)中的流体以及在上游供应管道(76,如图1和5所示)中流动的流体的动量可能趋于保持流体越过阀(12)而运动到筒(1)中,即使弹簧(29)作用在阀头(22)上试图关闭阀(12)。如果出现这种情况,筒(1)内的压力上升,隔膜(11)向后运动,通过作用在隔膜上的弹簧(29)经由力传递部件(55)而被拉回。

[0108] 在筒(1)中的上升压力到达大气压力之前,阀(12)返回到其大致关闭位置。阀(12a)的关闭可能在管材(77)和之前的供应管材(76)中产生压力脉冲(来自“水锤”效应,这是本领域技术人员已知的)。然而,理想的是,尽管压力脉冲引起压力瞬时增大,弹簧(29)的力也足以保持阀(12)基本上关闭。

[0109] 因为压力脉冲不能够通过关闭的阀 (12), 所以避免了在该时间段期间流体从喷嘴排出的问题。因为阀 (12) 在需要时通过隔膜 (11) 打开, 所以弹簧 (29) 可以选择成提供比现有技术施加器所用的偏压力大的偏压力。假设没有泄露, 那么筒 (1) 内的压力保持稍稍低于大气压力。因为流体不再能够通过关闭的阀 (12), 所以隔膜 (11) 可以保持稍稍向前偏转, 以接触力传递部件 (55) (即间隙空间 (31) 关闭)。

[0110] 本领域的技术人员将会理解, 尽管上述实施例的筒 (1) 中的压力在入口行程的末端处低于大气压, 但是其它实施例可以被构造使得该压力在该阶段处于或高于大气压。具体地, 水锤压力脉冲可能大到足以使得小体积的流体穿过阀 (12), 以防止阀完全关闭, 或者甚至稍稍重新打开阀, 而不管弹簧 (29) 的偏压力。该小体积流体的通过将使隔膜向后移动, 重新打开力传递部件 (55) 和隔膜 (11) 之间的间隙。筒内的流体压力可能存在对应的上升。虽然这种压力上升可能通过隔膜的偏转引起的可获取体积的增大而被缓和, 但是在某些情形下, 该压力可能上升到超过大气压力。然而, 只要筒内的压力不是高到足以使出口阀 (3) 打开, 就不会存在不期望的流体排出。因此, 理想的施加器应当具有基本上为零或者为零的不期望流体排出。

[0111] 在本发明的具体实施例中, 流体根据图5中的附图进行流动。流体在典型施加器操作期间的大致流动如下:

[0112] 1、设定剂量, 准备启动施加器-利用剂量选择器 (71) 选择该剂量, 然后拉回柄部, 以使两个柱塞完全延伸 (与剂量设定无关);

[0113] 2、填充双腔室-释放柄部, 两个柱塞 (5) 缩回, 以在剂量腔室/筒 (1) 中产生真空。流体通过BREAZE™双阀进入两个剂量腔室。作为另外一种选择, 柱塞可以利用拇指/手指突出部 (72) 而被独立地压回, 以填充腔室/筒 (1);

[0114] 3、准备使用-柱塞 (5) 完全缩回, 并且两个剂量腔室 (1) 填充至选择的剂量;

[0115] 4、灌注施加-柄部 (32) 被拉回, 流体从剂量腔室首先通过出口阀 (3), 然后排入到分配导管 (75) 中, 最后从出口 (4) 排出。流体流在正好通过出口 (4) 离开之前在联接部 (80) 处组合;

[0116] 5、口服剂量施加-柄部被拉回, 并且两个柱塞完全延伸 (与剂量设定无关)。来自两个剂量腔室的组合的产品已经通过可选的口服递送喷嘴 (这里没有示出, 但是本领域技术人员容易进行这样的增加/改动) 进行分配。

[0117] 通过循环阶段2至4 (用于局部施加) 或阶段2、3和5 (用于口服递送), 来根据需要重复该过程。

[0118] 多腔室包装

[0119] 在具体实施例中, 多腔室包装如图1、6A/6B和7所示。

[0120] 在图6B所示的多腔室包装的实施例中, 两个单独的贮存器“半部”已经设计成利用容器/贮存器互锁件 (306) 而被带到一起。图7所示的实施例是双腔室包装的一半。该腔室可以具有狭槽 (301), 该狭槽用作柄部或背包固定带的附接件。狭槽 (302) 也可以用作作用于带的附接件。该腔室可以装备有行进/运送盖 (304), 该盖可以连接到分配器盖 (305)。

[0121] 在一个实施例中, 腔室可以包括栓系件 (308), 该栓系件将运送盖 (305) 固定到包装颈部 (307)。理想的是, 运送盖 (305) 在栓系件环 (309) 中自由旋转, 以便在不扭转栓系件和/或导管 (76) 的情况下允许两个运送盖被移除或固定到包装。

[0122] 在具体实施例中,每个腔室包括防拆封环,当运送盖从包装移除时,该防拆封环断裂而离开运送盖(305)。

[0123] 包装可以包括5L容器,中空截面承载柄部,四点凸耳(2个顶部+2个底部),以用于利用简单的带系统或根据本发明的共同包装带具将多腔室包装固定到使用者的背部。

[0124] 在一个实施例中,在每个容器基部上提供制造数据,包括型号ID、回收利用标签和日期戳。运送盖可以例如为38mm(每个容器一个),并且包括:防拆封感应箔密封件和栓系件。

[0125] 在一个实施例中,两个注射模制的“H”形夹具将两个或更多个容器/腔室固定在一起。夹具可以被产品标签隐藏,这提供防拆封密封件。

[0126] 在一个实施例中,每个腔室包括感应箔密封件(310),该感应箔密封件在感应密封到包装颈部时提供气密密封和次防拆封。

[0127] 在一个实施例中,可以根据图8中显示的方案使用包装:

[0128] 1. “运输模式”-防拆封运送盖配合到多包装的每个腔室并且在运输模式期间感应密封;

[0129] 2. 移除运送盖使防拆封密封件A破裂

[0130] 3. 现在可以移除箔密封件B。

[0131] 4. 抛弃防拆封环A并移除箔密封件B。现在打开包装。

[0132] 5. 将无扭转通气抽出盖C和递送管D附接到包装。运送盖保持栓系到包装颈部。

[0133] 6. 将运送盖再次附接到包装。如果防拆封环已经破裂/移除,那么之前已经移除过运送盖。

[0134] 在一个实施例中,盖本体提供用于递送管和流体紧密密封与包装的连接。在与盖锁定环分离的情况下,在锁定环用来将无扭转抽出盖固定到包装/从包装移除时,盖本体不经受扭转动作。盖锁定环可以配合在盖本体上,并且与包装颈部螺纹接合,以将无扭转抽出盖固定到包装。

[0135] 在一个实施例中,包装包括抽出盖(无扭转的且通气的),大致如图9所示。各部件包括:

[0136] 1. 递送管,其提供无扭转抽出盖和施加器筒之间的柔性相互连接;

[0137] 2. 盖锁定环,其配合在盖本体上,并且在与包装颈部螺纹接合时将无扭转抽出盖固定到包装以备使用。抽出管连接不经受扭转动作,以便在将无扭转抽出盖固定到包装/从包装移除时允许递送管保持附接到无扭转抽出盖。

[0138] 3. 盖本体,其提供递送管与无扭转抽出盖的连接。该本体可以包括双6.4/9.5mm递送管连接部和锥形密封件,该锥形密封件提供无扭转抽出盖和包装之间的流体密封;

[0139] 4. 空气溢流阀,当产品在施加期间被移除时该空气溢流阀允许共同包装压力(真空)等于大气压;以及

[0140] 5. 可选地,0形环,其可以配合在盖本体的锥形密封件内,以便提供额外的流体密封。

[0141] 在一个实施例中,在竖立位置中使用包装,如图1所示。在另一个实施例中,在倒置位置中使用该包装,如图10所示。为了在竖立位置中使用包装,使用者可以将浸料管组件(图11)插入到无扭转抽出盖的基部中。在使用倒置的包装时,使用者可以移除浸料管组件。

无扭转抽出盖和浸料管组件可以利用施加器供应。

[0142] 在一个实施例中,系统包括用于多腔室包装的带具,大致如图12 所示。背部安装的带具可以包含处于竖立位置或倒置位置的单个或多个腔室包装,以提供最佳的舒适度和使用者便利度。

[0143] 在具体实施例中,带具被设计成用于10L的双共同包装。在其它实施例中,带具可以用于任何其它构造的多腔室包装。

[0144] 带具可以适应竖立的或倒置的包装,并且其对于使用者而言,装载或更换多腔室包装是快速且直观的。最佳附接可以包括施加器钩和用于容纳例如移动电话或其它通信装置的口袋。

[0145] 用于同时递送两种或更多种制剂的方法

[0146] 如上文所述,许多在兽医学上重要的活性成分不易于共同配制,因此必须单独地/顺序地递送。不能够同时递送有效AI对于期望处理大量生产动物(包括牛、绵羊和山羊)而言是沉重的经济负担。由于至少两个重要因素,本发明的系统将递送不相容的活性成分的时间和花费砍掉一多半。第一,单次施加将花费两次施加大约一半的时间。第二,两种单独的AI制剂通常比对应的双制剂廉价,如果这样的AI 组合甚至可获得的话。最后,寄生虫和害虫中的抵抗力的发展使得使用多种类的活性成分成为必需,这几乎确保了畜牧人员必需承担多种制剂施加的花费。

[0147] 因此,在具体实施例中,本发明提供用于同时递送至少两种制剂的方法,所述至少两种制剂包括至少一种活性成分,所述至少一种活性成分不稳定、不可溶或者以其它方式与至少一种其它活性成分不相容。

[0148] 在一个实施例中,本发明提供根据需要向动物同时施用多种活性成分制剂的方法,其包括以下步骤:

[0149] a.将多腔室施加器连接到多腔室包装,多腔室包装中的每个腔室容纳单独的制剂;

[0150] b.将多腔室施加器装载或灌注有单独的制剂;以及

[0151] c.致动施加器,以将制剂分配到动物身上或体内,由此施用活性成分。

[0152] 在一个实施例中,第一制剂包含不能够容易地与第二制剂中具有至少一种活性成分共同配制的至少一种活性成分。

[0153] 在另一个实施例中,不具有已知的、稳定的且有效的活性成分共同制剂。

[0154] 在另一个实施例中,与经由单独的施加而施用一种或多种制剂时获得的效果相比,同时给药提供了较强的或协同增强效应。

[0155] 在方法的实施例中,一种活性成分是氟虫腈,另一种活性成分是双甲脒。作为另外一种选择,一种活性成分可以是内酯类,而另一种活性成分是左咪唑或氟佐隆。本领域技术人员可以想到配制用于兽医和药物应用的活性成分的许多组合。因此,申请人想到,已经抗拒共同配制的活性成分的任何组合可以利用本发明的系统更有效地同时施加(作为单独的制剂)。在方法的具体实施例中,与氟虫腈和双甲脒单独施用相比,氟虫腈和双甲脒同时施用具有增强的协同杀虫效果。

[0156] 在另一个实施例中,增强的效果是延长了对螨虫的功效持续时间、对螨虫的更快速的杀虫功效、降低了杀虫剂抗性的发展、或它们的任何组合。

[0157] 除非上下文中明确需要,否则在整个说明书和权利要求中,词语“包括”、“包含”等是开放式的表达,而不是排他性的或穷举性的表达,也就是说,其指的是“包括但不限于”。

[0158] “动物”指的是哺乳类、鸟类等。动物或本文所用的群体包括哺乳动物和人。动物可以选自包含以下项目的组:马科(例如马)、犬科(例如狗、狼、狐狸、土狼、豺狼)、猫科(例如狮子、老虎、家猫、野猫、其它大猫、以及包括猎豹和山猫的其他猫科动物)、羊(例如绵羊)、牛(例如家牛)、猪(例如家猪)、禽类(例如鸡、鸭、鹅、火鸡、鹌鹑、野鸡、鹦鹉、雀、鹰、乌鸦、鸵鸟、鹈鹕和食火鸡)、灵长类(例如原猴、眼镜猴、猴、长臂猿、类人猿)、雪貂、海豹和鱼。术语“动物”还包括所有发展阶段中的单体动物,包括新生儿、雏形和胎儿阶段。

[0159] 除非另有解释,否则本文中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所理解的相同的意义。单数形式的术语“一”和“该”包括指代复数,除非上下文另有清晰的表示。相似地,词语“或”将包括“和”,除非上下文另有清晰的表示。

[0160] 在前述说明中,已经参考了本发明的特定组成部分或整体,其具有已知的等同形式,这样的等同形式在单独列出的情况下并入到本文中。

[0161] 实例

[0162] 实例1

[0163] 在一个实施例中,施加器包括图3B所示的以及以下的表1中所引用的部件。

[0164] 表1.图3B所示的施加器(200)的组成部件。部件的编号仅仅用于该实施例(即施加器200),除非另外明确地表明。

[0165]

图 3A 数字	数量	说明
1	1	递送管连接器
2	2	O 形环
3	2	入口螺母
4	2	BREAZE™入口组件
5	2	O 形环
6	2	筒螺母
7	4	O 形环
8	2	筒
9	2	O 形环
10	2	毡垫圈
11	2	柱塞
12	2	体积控制器
13	2	齿轮
14	2	柱塞弹簧

[0166]

15	2	柱塞门锁
16	1	出口歧管（后半部）
17	1	出口歧管（前半部）
18	2	出口管
19	1	后柄部
20	1	剂量显示带
21	1	出口支撑件
22	1	盖
23	1	前柄部
24	1	凹形枢转销
25	1	凸形枢转销
26	1	剂量调节器
27	1	出口适配器
28	6	螺杆
29	1	出口管连接器
30	2	衬垫
31	1	喷嘴螺母
32	1	双腔室喷嘴
33	1	出口阀座
34	2	出口阀
35	1	喷嘴末端

[0167] 因此,根据本发明的施加器可以包括以下部件:递送管连接器(1)、O形环(2)、入口螺母(3)、BREAZE™入口组件(4)、O形环(5)、筒螺母(6)、O形环(7)、筒(8)、O形环(9)、毡垫圈(10)、柱塞(11)、体积控制器(12)、齿轮(13)、柱塞弹簧(14)、柱塞门锁(15)、出口歧管(后半部)(16)、出口歧管(前半部)(17)、出口管(18)、后柄部(19)、剂量显示带(20)、出口支撑件(21)、盖(22)、前柄部(23)、凹形枢转销(24)、凸形枢转销(25)、剂量调节器(26)、出口适配器(27)、螺杆(28)、出口管连接器(29)、衬垫(30)、喷嘴螺母(31)、双腔室喷嘴(32)、出口阀座(33)、出口阀(34)、喷嘴顶端(35)。

[0168] 在具体实施例中,所有部件如图3A-E所示地连接。

[0169] 既然已经提出了本发明,发明人想到的是,施加器(200)可以包括所有上述部件(1-35)或它们的任何组合,包括其任何明显的等同形式,前提条件是施加器以与图14A-C和

15A-D所示的施加器大致相同的方式起作用。

[0170] 实例2

[0171] 在一个实施例中,施加器(203)包括图15A-D所示的以及以下的表2中所引用的部件。部件的编号仅仅用于该实施例(即施加器 203),除非另外明确地表明。

[0172] 表2. 例如图14A-C和15A-D所示的施加器(203)的组成部件。

[0173]

图	部件名称	说明
15A-D		
1	前柄部	挤压以进行排出。
2	柱塞接合销	通常,销与对应柱塞轴(29、30)前部附近的 竖直狭槽接合。一次挤压而拉出旋钮以使柱塞 脱离。这允许相对侧进一步装载,而不会不必要地从脱离侧排出流体。当前柄部(1)返回到 其向前位置时,弹簧(3)使得销自动地再次接 合柱塞轴。
3	弹簧	
4	旋钮	
5	后柄部	这是用于施加器的“固定柄部”。在实施过程中, 当挤压柄部时,前柄部和后柄部朝向彼此运动。 后柄部可以比前柄部运动得少。
6	螺纹插入件	这些金属部件通过螺纹连接到塑料后柄部(5) 中,以提供用于系结杆(39)的锚固点。

[0174]

7	壳体	其通过四个螺钉（46）附接到后柄部（5）。其引导柱塞轴（29、30）和体积控制器（11）。其提供用于喷嘴组件的结构支撑件。 壳体（7）也可以与后柄部（5）一体形成为一个模制部件。
8	螺纹插入件	这些金属部件通过螺纹连接到塑料后柄部（5）中，以提供用于螺杆（46）的锚固点。
9	枢转销（凸形）	这些销提供前柄部和后柄部（1、5）之间的枢转点。
10	枢转销（凹形）	
11	体积控制器，或 剂量调节器	在前部处的肋部提供用于转动体积控制器/剂量调节器的抓握部。以 mL 给出剂量大小的文本（未示出）印刷在部件周围（在附图上定位有箭头的地方）。该文本可以通过壳体（7）的前顶部上的小窗口看到。 体积控制器具有缠绕其外表面的两个螺旋梯状物。这些梯状物定位在不同直径处，并且沿轴向稍稍偏移。内部（和稍稍向后的）梯状物与左手柱塞轴（30）上的肋部接合，以限制该柱塞轴能够向前行进多远。外部（和稍稍向前的）梯状物与右手柱塞轴（29）上的肋部接合，以限制该柱塞轴能够向前行进多远。 柱塞轴（29、30）上的肋部沿径向向内延伸不同的长度，以确定哪一个螺旋梯状物与相应的肋部接合。柱塞轴上的这些肋部的轴向位置在

[0175]

		左和右柱塞轴（29、30）之间也是不同的。肋部的位置使得两个柱塞轴（29、30）在处于其抵靠螺旋梯状物的向前位置时具有相同的轴向位置，尽管与体积控制器（11）的相对侧接合。 要注意的是，通常可能必须要挤压柄部（1，5），以便在转动体积控制器（11）以改变剂量设定之前使柱塞轴（29、30）向后运动。
12	筒部件	透明的。这形成用于泵送流体的两个腔室（筒）。一次模制使左手筒和右手筒、用于朝向喷嘴向前运送流体的出口管（在顶部上）、以及用于将组件保持在一起的系结杆（39）的两个引导管一体化。 当筒部件（12）与后柄部（5）接合时，出口管与两个弯管连接器（41）接合。
13	流体入口	这些部件构成 BREAZE™ 阀组件。 在马上描述的 DUAL-BREAZE™ 型式中，流体入口（13）等同于初始技术公开（即单腔室剂量装置）的柱塞轴，但是现在固定就位。其后端部处的软管倒钩可以被去除，并根据需要被替换为卡扣配合连接器。
14	BREAZE™ 阀壳体	
15	隔膜	
16	入口阀	
17	入口阀保持销	
18	夹具环	

[0176]

19	从动件	BREAZE™ 阀壳体 (14) 替代初始单腔室 BREAZE™ 递送装置的柱塞头部。其具有泪滴形凸缘, 该凸缘利用固定的 O 形环密封件 (24) 密封到筒 (12) 中。该泪滴形状允许流体被引导到流体出口管, 该流体出口管与筒 (12) 的顶部一体形成。
20	跨接垫圈	
21	弹簧	
22	喷射器	
23	塞子	堵塞流体入口 (13) 一侧中的孔所需的。
24	O 形环密封件	
25	后盖	保持流体入口 (13)、BREAZE™ 阀组件和筒就位 (利用系结杆 (39))。
26	柱塞头部	在一个实施例中, 柱塞头部 (26) 和柱塞轴 (29、30) 之间的连接可以是自对准的。也就是说, 它们将一起轴向运动, 但是柱塞头部 (26) 将在侧向平面中稍稍自由运动。这将允许其与筒的孔自对准, 而不会有来自柱塞轴的任何侧载荷危及其与筒壁的密封。这样的自对准由本公开所想到, 并且用来容纳制造公差。
27	柱塞 O 形环	将柱塞头部 (26) 密封到筒 (12) 的壁。这是滑动密封件。
28	毡垫圈	浸入到油中, 以便针对每个行程润滑筒 (12) 的孔。
29	柱塞轴 (右手侧)	柱塞轴 (29、30) 在壳体 (7) 内滑动; 每一侧上一个柱塞轴。柱塞轴 (29、30) 的前部附近的竖直凹槽与柱塞接合销 (2) 接合, 使得柱塞轴借助于前柄部 (1) 进行运动。 柱塞轴的处于竖直凹槽的前部中的部分应当比图示的向外伸出得更远。这是用来防止柱塞接
30	柱塞轴 (左手侧)	

[0177]

		合销（2）运动到竖直凹槽的前方，即使当销处于缩回位置中时。柱塞接合销（2）可以缩回，然后沿着柱塞轴（29、30）的侧面向后滑动，但是不滑动到其前方。 两个柱塞轴（29、30）是不同的。与体积控制器（11）接合的向内伸出的肋部沿径向具有不同的长度，并且沿纵向处于不同的位置中。这是用来确保每个都与体积控制器（11）的正确螺旋接合，并且两个柱塞轴（29、30）停止在相同的纵向位置中，而不管与体积控制器（11）的相对侧接合。
31	出口适配器	借助于螺杆（46）将喷嘴组件在结构上连接到壳体（7）。
32	出口管连接器	出口管连接器（32）的背端部接纳两个出口管（45）。前端部借助于一个衬垫（34）密封到喷嘴（33）。
33	喷嘴	喷嘴在其中心下方具有竖直壁，以保持两个流体路径的分离。
34	衬垫（多个位置）	用于密封接头。
35	出口阀座	出口阀座（35）支撑两个伞阀（36）。阀安装表面均处于 45° 的角度，以减小喷嘴的整体尺寸。 阀后方的流体在施加器的左手侧和右手侧之间保持分离。阀的前部中的流体能够进行混合。

[0178]

36	伞阀	柔性硅树脂伞阀。这些伞阀在较低的流体压力下打开，以便使得所需的手挤压力最小化。这些易于打开的阀是获得准许的，原因是BREAZETM阀组件在施加器入口处限制在供应软管中出现的任何过量流体压力。
37	喷嘴玫瑰状物	这基本上是喷头。其具有一圈孔。
38	螺母	将喷嘴（33）保持到出口适配器（31）上。
39	系结杆	这些是从盖（25）通过筒（12）（在两个半部之间）延伸到后柄部（5）中的长螺杆。
40	柄部弹簧	该钢扭转弹簧将前柄部（1）推离后柄部（5）。弹簧圈处于枢转销（9、10）的附近，处于柄部的基部处。 柄部弹簧（40）使柱塞返回到向前位置，使筒再填充有流体以用于下一个循环。
41	弯管适配器	这将流体从与筒（12）的顶部一体形成的出口管运送到靠近施加器中心线的出口管（45）。
42	O 形环密封件（多个位置）	
43	O 形环密封件	
44	O 形环保持器	将 O 形环密封件（43）在弯管适配器（41）中保持就位。这允许筒（12）容易地被移除，以便再次润滑毡垫圈（28）。
45	出口管	这将流体从弯管适配器（41）向前运送到喷嘴（33）附近的出口管连接器（32）。其穿过体积控制器（11）和壳体（7）的内部。

[0179]

46	螺杆 (多个位置)	
----	-----------	--

[0180] 因此,根据本发明的施加器(203)可以包括以下部件:前柄部(1)、柱塞接合销(2)、弹簧(3)、旋钮(4)、后柄部(5)、螺纹插入件(6)、壳体(7)、螺纹插入件(8)、枢转销(凸形)(9)、枢转销(凹形)(10)、体积控制器或剂量调节器(11)、筒部件(12)、流体入口(13)、BREAZE™阀壳体(14)、隔膜(15)、入口阀(16)、入口阀保持销(17)、夹具环(18)、从动件(19)、跨接垫圈(20)、弹簧(21)、喷射器(22)、塞子(23)、O形环密封件(24)、后盖(25)、柱塞头部(26)、柱塞O形环(27)、毡垫圈(28)、柱塞轴(右手侧)(29)、柱塞轴(左手侧)(30)、出口适配器(31)、出口管连接器(32)、喷嘴(33)、衬垫(34)、出口阀座(35)、伞阀(36)、喷嘴玫瑰状物(37)、螺母(38)、系结杆(39)、柄部弹簧(40)、弯管适配器(41)、O形环密封件(42)、O形环密封件(43)、O形环保持器(44)、出口管(45)和螺杆(46)。

[0181] 在具体实施例中,各部件根据图15A-15D进行布置。在具体实施例中,所有部件如图15A-D所示地连接。

[0182] 既然已经提出了本发明,发明人想到的是,施加器(203)可以包括所有上述部件(1-46)或它们的任何组合,包括其任何明显的等同形式,前提条件是施加器以与图14A-C和15A-D所示的施加器大致相同的方式起作用。

[0183] 实例3.防伪造措施

[0184] 在一个实施例中,红色部分(在图23A-B中示出为深灰色)在填充工厂卡扣到瓶上并且不能够容易地移除。可以单独地供应长的浸料管(半刚性的)。如果使用者期望使用倒置的瓶,那么不使用浸料管。针对处于竖立位置的瓶,使用者将浸料管推过红色(在图23A-B中为深灰色)盖中的孔,直到其处于图中所示的位置。没有必要移除红色盖。浸料管一旦已经装配上就不能够移除。红色(深灰色)盖包括单向通气阀。这在流体退出时允许空气进入瓶中。在瓶倒置使用的情况下,该阀防止流体从通气孔泄漏出去。

[0185] 通过防止空气从通气口流出,该阀还使得难以借助于通过流体出口灌注液体来再填充该瓶。在浸料管已经装配上的情况下尤其如此。运送盖(图23A(I)),简单的白色平坦顶部可以用来密封流体出口和通气孔。这可以由终端使用者移除和重新装配。白色抽出盖(例如图23A(IV)),具有软管倒钩和旋转卡圈)可以用来将柔性管材连接到瓶。具体地,该盖具有非常规/不典型的螺纹尺寸,并且不能够容易地装配到其它瓶上。

[0186] 对于图示的设计,白色抽出盖(具有软管倒钩和旋转卡圈)必须在红色盖上正确地取向,以正确地接合流体和空气路径。为了使这种连接更加容易且快速,装配动作可以改为“卡扣配合”或“快速释放”设计。由于已经做出本发明,这些和其它明显的连接构件可以由本领域技术人员常规地工程设计。

[0187] 对于图示的设计,使用者可以移除或去除柔性管材,然后将其附接到某个其它的抽出盖和瓶。为了防止这种情况,柔性管可以具有定制轮廓,并且不能够容易地装配到标准倒钩装配件(没有泄漏空气口)。例如,管在内壁上可以具有沟槽,或其它类似的“防拷贝”措施。白色盖上的连接器可以具有匹配形状,并且可以永久性地连接到管。

[0188] 替代形式的管材轮廓是“双D”,具有背靠背形成的两个D形管。这种形状防止两个

管分离。需要与管的两侧接合的定制连接器。瓶的抽出盖将同样改为与双D管正确地交接。

[0189] 任何类型的定制管材要求施加器处的装配件同样是定制的。为了使防伪措施最佳地起作用,施加器必须配合定制的管材,且仅仅是定制的管材。这种施加器处的定制装配件还可以与“卡扣配合”或“快速释放”连接器设计结合。

[0190] 如果在倒置位置中省略与瓶/共同包装一起使用的浸料管,那么使用者能够沿着红色盖中的流体通道灌注(另一品牌的)替换流体。为了防止这种情况,可以在填充工厂装配浸料管。这种措施将瓶限制为仅仅竖立地使用。竖立使用不太可能导致流体漏出或泄漏,并且可以产生改进的管到施加器的路径。

[0191] 在一个实施例中,通过使施加器具有与筒中心线对准的两个简单孔加上接合快速释放扣件的特征结构,可以实现防伪。永久性地装配到双管上的塑料适配器可以与这些孔接合。除了供应管和适配器之外,难以装配任何其它部件。

[0192] 在严格的防伪实施例中,瓶不能够被容易地再填充,原因是软管轮廓(沟槽或双D)使其难以装配到正常的带有倒钩的装配件。每个端部处的卡扣配合连接器可以仅仅装配到本发明公开的施加器和瓶/共同包装。这在使用上可能存在限制,例如仅能使用竖立瓶、不能冲洗等。在中间防伪实施例中,可以具有本发明公开的防伪措施中的某些但不是全部元件。

[0193] 尽管已经借助于例子并参考本发明的可能实施例描述了本发明,但是应当理解,在不脱离本发明的精神或范围的情况下,可以对本发明进行修改或改进。

[0194] 现在将参考以下带有编号的段落来描述本发明。

[0195] 1、一种多腔室、多制剂递送系统,其包括:

[0196] a. 多腔室施加器,该多腔室施加器用于将多种制剂递送至动物;

[0197] b. 合适的导管和连通性,该合适的导管和连通性用于将施加器连接到流体包装;
以及

[0198] c. 多腔室包装,该多腔室包装用于单独地容纳和存储制剂。

[0199] 2、根据段落1所述的系统,其中施加器包括:

[0200] a. 至少两个流体供应入口;

[0201] b. 至少一个出口;

[0202] c. 至少两个筒,每个筒具有与流体供应入口流体连通或者选择性地流体连通的筒出口和筒入口;

[0203] d. 至少两个单向出口阀,每个单向出口阀用于一个筒,单向出口阀与筒出口流体连通并且与出口流体连通;

[0204] e. 至少两个活塞,每个活塞用于一个筒,活塞能够相对于筒运动并且与筒密封接合;

[0205] f. 活塞致动构件,其用于使活塞相对于筒运动;

[0206] g. 至少两个压力限制构件,其用于限制从流体供应入口进入筒的流体的最大压力;以及可选地

[0207] h. 用于将来自至少两个筒的流体组合到单个出口中的构件。

[0208] 3、根据段落2所述的系统,其中施加器(200)大致如图3所示并且包括:

[0209] a. 第一筒(1a),该第一筒具有出口(2a);

[0210] b. 单向出口阀 (3a), 该单向出口阀定位在筒出口 (2a) 处或附近, 与施加器出口 (4) 选择性地流体连通, 在使用时流体从该施加器出口排出;

[0211] c. 第二筒 (1b), 该第二筒具有出口 (2b);

[0212] d. 单向出口阀 (3b), 该单向出口阀定位在筒出口 (2b) 处或附近, 与在使用时流体从其排出的施加器出口 (4) 选择性地流体连通。

[0213] 4、根据段落1或2所述的系统, 其中流体离开每个施加器筒 (1) 而进入分配导管 (75), 并且其中在作为大致组合流体离开出口 (4) 之前, 分配导管 (75) 在联接部 (80) 处相交大约0.5至大约10.0英寸。

[0214] 5、根据段落1或2所述的系统, 其中流体离开每个施加器筒 (1) 而进入分配导管 (75), 并且其中在流体从施加器分配之前导管不相交。

[0215] 6、根据段落4所述的系统, 其中施加器包括仅仅两个阀构件 (12)。

[0216] 7、根据段落6所述的系统, 其中施加器包括仅仅两个压力限制构件 (10)。

[0217] 8、根据段落7所述的系统, 其中流体从多腔室包装, 流过供应导管 (76), 流过入口 (14), 流过压力限制构件 (10), 流过阀构件 (12), 最终进入筒 (1)。

[0218] 9、根据段落7所述的系统, 其中压力限制构件 (10) 包括与阀构件 (12) 连接的柔性隔膜 (11)。

[0219] 10、根据段落9所述的系统, 其中设有单向阀构件 (15a) 以防止从筒 (1) 朝向入口 (14) 的流动。

[0220] 11、根据段落4或6-9中任一项所述的系统, 其还包括彩色编码的导管, 该导管在对应的彩色编码的盖处将多腔室施加器连接到多腔室包装。

[0221] 12、根据段落1或2所述的系统, 其中施加器 (200) 大致如图 3A-3F或图4所示。

[0222] 13、根据段落12所述的系统, 其包括:

[0223] a. 第一筒 (1a), 该第一筒具有出口 (2a);

[0224] b. 单向出口阀 (3a), 该单向出口阀定位在筒出口 (2a) 处或附近, 与施加器出口 (4) 选择性地流体连通, 在使用时流体从该施加器出口排出;

[0225] c. 第二筒 (1b), 该第二筒具有出口 (2b);

[0226] d. 单向出口阀 (3b), 该单向出口阀定位在筒出口 (2b) 处或附近, 与在使用时流体从其排出的施加器出口 (4) 选择性地流体连通。

[0227] 14、根据段落1或2所述的系统, 其中施加器 (203) 大致如图 14A-14C或15A-15D所示, 并且包括:

[0228] a. 双筒 (12);

[0229] b. 左手柱塞 (30) 和右手柱塞 (29);

[0230] c. 用于独立地致动柱塞的构件;

[0231] d. 前柄部 (1) 和后柄部 (5);

[0232] e. 体积控制器或剂量调节器构件 (11);

[0233] f. 至少两个BREAZETM阀组件, 其中每个BREAZETM阀组件包括流体入口 (13)、BREAZETM阀壳体 (14)、隔膜 (15)、入口阀 (16)、入口阀保持销 (17)、夹具环 (18)、从动件 (19)、跨接垫圈 (20)、弹簧 (21) 和喷射器 (22); 以及

[0234] g. 喷嘴组件。

[0235] 15、根据段落14所述的系统,其中体积控制器包括以下元件:

[0236] a. 肋部,该肋部处于体积控制器(11)的前部处,提供用于转动体积控制器的抓握部;

[0237] b. 两个圆柱形外壳螺旋梯状物,该梯状物缠绕体积控制器并形成体积控制器的外表面;其中这两个梯状物具有不同的直径,并且沿轴向偏移,使得内部(且稍稍向后的)梯状物与左手柱塞轴(30)上的肋部接合,以限制该柱塞轴能够向前行进多远;并且其中外部(且稍稍向前的)梯状物与右手柱塞轴(29)上的肋部接合,以限制该柱塞轴能够向前行进多远。

[0238] 16、根据段落15所述的系统,其中柱塞轴(29、30)上的肋部沿径向向内延伸不同的长度,以确定哪一个螺旋梯状物与相应的肋部接合。

[0239] 17、根据段落16所述的系统,其中柱塞轴上的这些肋部的轴向位置在左、右柱塞轴(29、30)之间是不同的,使得两个柱塞轴(29、30)在处于其抵靠螺旋梯状物的向前位置时具有相同的轴向位置,尽管与体积控制器(11)的相对侧接合。

[0240] 18、根据段落15所述的系统,其中柱塞轴(29、30)与壳体(7)的内侧可滑动地接合,每一侧上一个柱塞轴;并且其中柱塞轴(29、30)的前部附近的竖直凹槽与柱塞接合销(2)接合,使得柱塞轴在前柄部(1)运动或以其它方式被挤压时进行运动。

[0241] 19、根据段落16所述的系统,其中柱塞轴的处于竖直凹槽的前部中的部分向外伸出,以防止柱塞接合销(2)运动到竖直凹槽的前方,即使当销处于缩回位置中时;并且其中柱塞接合销(2)可以缩回,然后沿着柱塞轴(29、30)的侧面向后滑动,但是不滑动到其前方。

[0242] 20、根据段落16所述的系统,其中两个柱塞轴(29、30)是不同的;并且其中柱塞的与体积控制器(11)接合的向内伸出的肋部沿径向具有不同的长度并且沿纵向处于不同的位置中;以确保每个柱塞都与体积控制器(11)上的正确螺旋接合,并且两个柱塞轴(29、30)停止在相同的纵向位置中,而不管与体积控制器(11)的相对侧接合。

[0243] 21、根据前述段落中任一项所述的系统,其还包括:彩色编码的导管,该导管在对应的彩色编码的盖处将多腔室施加器连接到多腔室包装;以及防伪造措施,该防伪造措施基本上如图23A-B所示。

[0244] 22、一种用于根据前述段落中任一项所述的系统的剂量控制器,其包括:

[0245] a. 肋部,该肋部处于体积控制器(11)的前部处,提供用于转动体积控制器的抓握部;

[0246] b. 两个圆柱形外壳螺旋梯状物,该梯状物缠绕体积控制器并形成体积控制器的外表面;其中这两个梯状物具有不同的直径,并且沿轴向偏移,使得内部(且稍稍向后的)梯状物与左手柱塞轴(30)上的肋部接合,以限制该柱塞轴能够向前行进多远;并且其中外部(且稍稍向前的)梯状物与右手柱塞轴(29)上的肋部接合,以限制该柱塞轴能够向前行进多远。

[0247] 23、根据段落22所示的剂量控制器,基本上如图17A-B所示。

[0248] 24、一种用于根据前述段落中任一项所述的系统的多腔室施加器(203),其包括:

[0249] a. 双筒(12);

[0250] b. 左手柱塞(30)和右手柱塞(29);

[0251] c. 用于独立地致动柱塞的构件;

[0252] d. 前柄部(1)和后柄部(5);

[0253] e. 体积控制器或剂量调节器构件(11);

[0254] f. 至少两个BREAZE™阀组件, 其中每个BREAZE™阀组件包括流体入口 (13)、BREAZE™阀壳体 (14)、隔膜 (15)、入口阀 (16)、入口阀保持销 (17)、夹具环 (18)、从动件 (19)、跨接垫圈 (20)、弹簧 (21) 和喷射器 (22); 以及

[0255] g. 喷嘴组件。

[0256] 25、根据段落24所述的施加器 (203), 其包括: 前柄部 (1)、后柄部 (5)、螺纹插入件 (6)、壳体 (7)、螺纹插入件 (8)、体积控制器或剂量调节器 (11)、筒部件 (12)、流体入口 (13)、BREAZE™阀壳体 (14)、隔膜 (24)、入口阀 (16)、入口阀保持销 (17)、夹具环 (18)、柱塞轴 (右手侧) (29)、柱塞轴 (左手侧) (30)、出口适配器 (31)、出口管连接器 (32)、喷嘴 (33)、伞阀 (36)、柄部弹簧 (40)、出口管 (45); 并且其中各部件根据图15A-15D进行布置。

[0257] 26、根据段落25所述的施加器 (203), 其包括: 前柄部 (1)、柱塞接合销 (2)、弹簧 (3)、旋钮 (4)、后柄部 (5)、螺纹插入件 (6)、壳体 (7)、螺纹插入件 (8)、枢转销 (凸形) (9)、枢转销 (凹形) (10)、体积控制器或剂量调节器 (11)、筒部件 (12)、流体入口 (13)、BREAZE™阀壳体 (14)、隔膜 (15)、入口阀 (25)、入口阀保持销 (17)、夹具环 (18)、从动件 (19)、跨接垫圈 (20)、弹簧 (21)、喷射器 (22)、塞子 (23)、O形环密封件 (24)、后盖 (25)、柱塞头部 (26)、柱塞O形环 (27)、毡垫圈 (28)、柱塞轴 (右手侧) (29)、柱塞轴 (左手侧) (30)、出口适配器 (31)、出口管连接器 (32)、喷嘴 (33)、衬垫 (34)、出口阀座 (35)、伞阀 (36)、喷嘴玫瑰状物 (37)、螺母 (38)、系结杆 (39)、柄部弹簧 (40)、弯管适配器 (41)、O形环密封件 (42)、O形环密封件 (43)、O形环保持器 (44)、出口管 (45) 和螺杆 (46); 并且其中各部件根据图15A-15D进行布置。

[0258] 27、根据段落24所述的施加器, 其包括大致如图18A-B所示的分流喷嘴组件。

[0259] 28、根据段落24所述的施加器, 其包括大致如图19A-B所示的玫瑰状喷嘴组件。

[0260] 29、一种用于根据前述段落中任一项所述的系统的多腔室包装, 其包括: 至少两个独立的贮存器, 这些贮存器能够流体地连接到根据段落15所述的施加器。

[0261] 30、根据段落29所述的包装, 基本上如图6A-B、7、8、9、10 或11所示。

[0262] 31、一种用于允许使用者舒适地佩戴和使用根据前述段落中任一项所述的系统的带具, 其中该带具基本上如图12、13、20A-B、21A-B 或22A-B所示。

[0263] 32、一种根据需向动物同时施用多种活性成分制剂的方法, 其包括以下步骤:

[0264] a. 将根据段落15至19中任一项所述的多腔室施加器连接到多腔室包装, 该多腔室包装中的每个腔室容纳单独的制剂;

[0265] b. 将多腔室施加器装载或灌注有单独的制剂; 以及

[0266] c. 致动施加器, 以将制剂分配到动物身上或体内

[0267] 由此施用活性成分。

[0268] 33、根据段落32所述的方法, 其中至少一种制剂含有至少一种活性成分, 所述至少一种活性成分不能够容易地与另一种制剂中具有其它活性成分共同配制。

[0269] 34、根据段落32所述的方法, 其中不具有已知的、稳定的且有效的活性成分共同制剂。

[0270] 35、根据段落32所述的方法, 其中与经由单独的施加而施用一种或多种制剂时获得的效果相比, 同时给药提供了较强的或协同增强的效应。

[0271] 36、根据段落32所述的方法, 其中一种不相容的活性成分是氟虫腈, 另一种不相容的活性成分是双甲脒。

[0272] 37、根据段落32所述的方法,其中与氟虫腈和双甲脒单独施用相比,氟虫腈和双甲脒同时施用具有较强的或协同增强的杀虫效果。

[0273] 38、根据段落37所述的方法,其中增强的效果是延长了对螨虫的功效持续时间。

[0274] 39、根据段落37所述的方法,其中增强的效果是对螨虫的更快速的杀虫功效。

[0275] 40、根据段落37所述的方法,其中增强的效果是降低了杀虫剂抗性的发展。

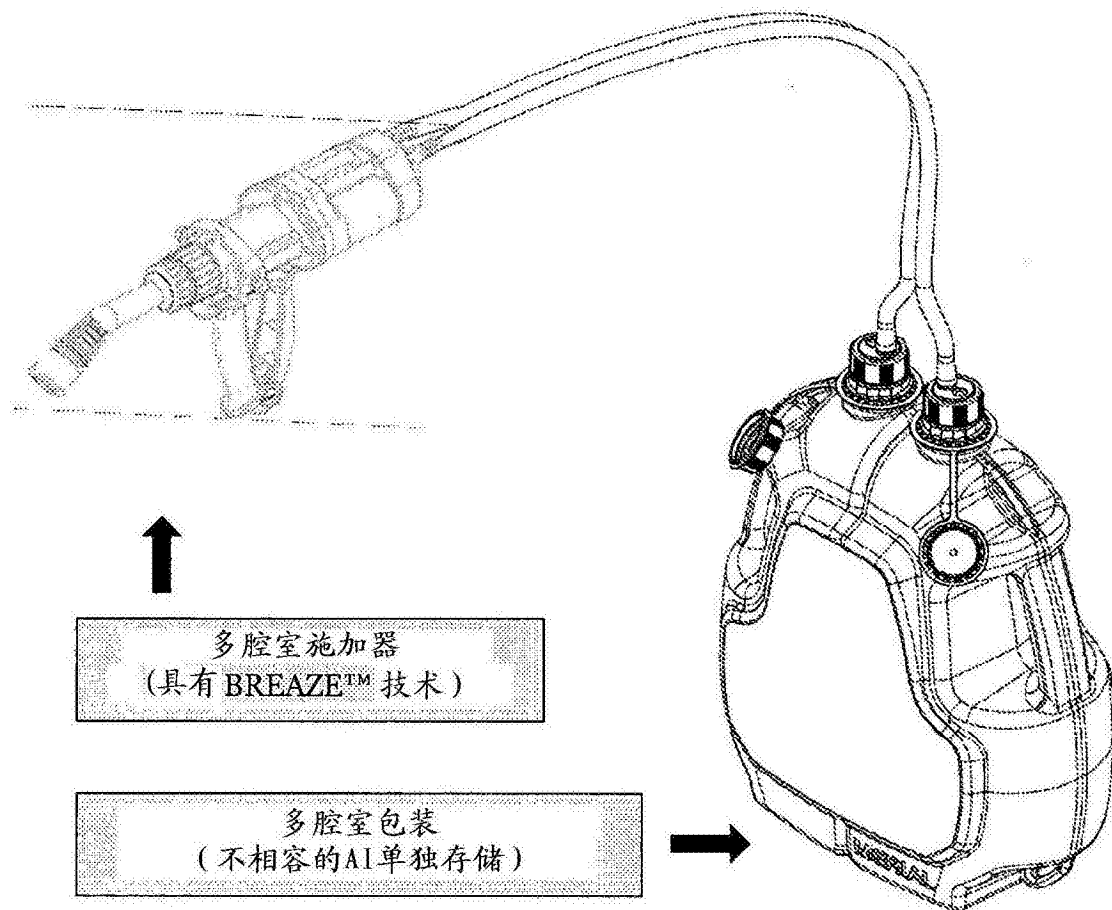


图1

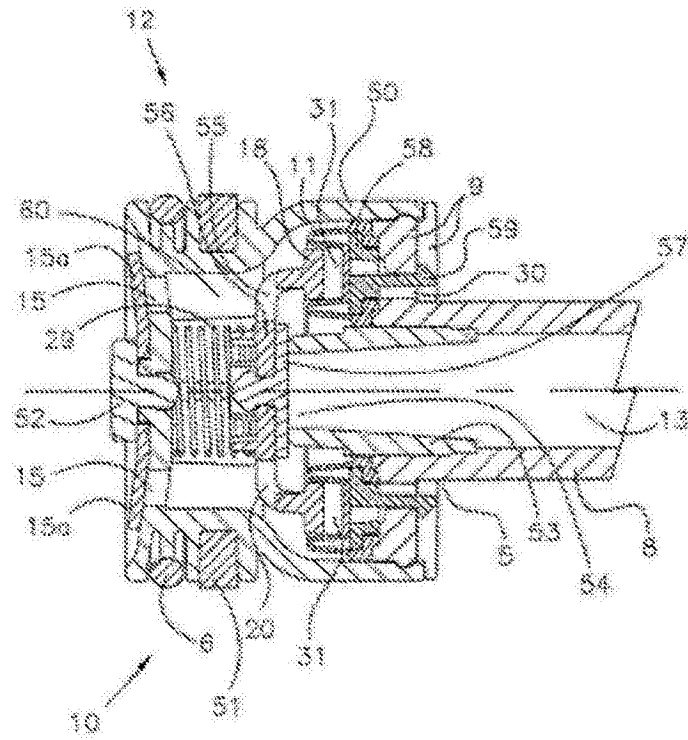


图2A现有技术

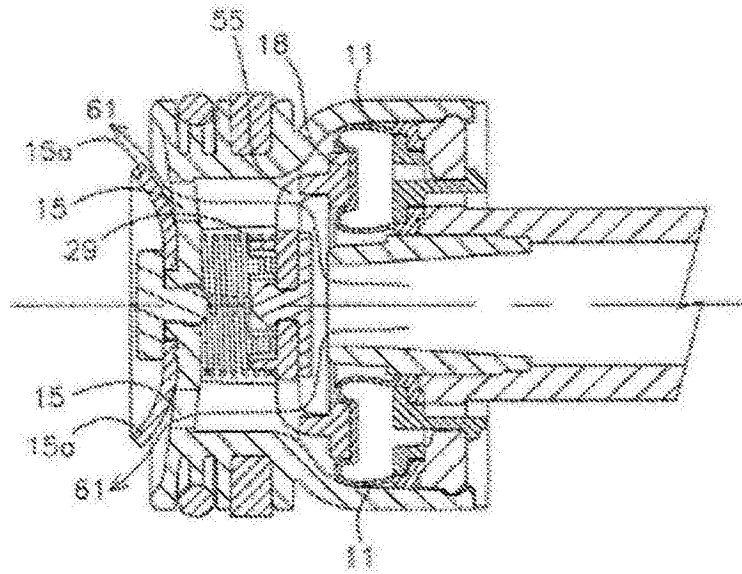


图2B现有技术

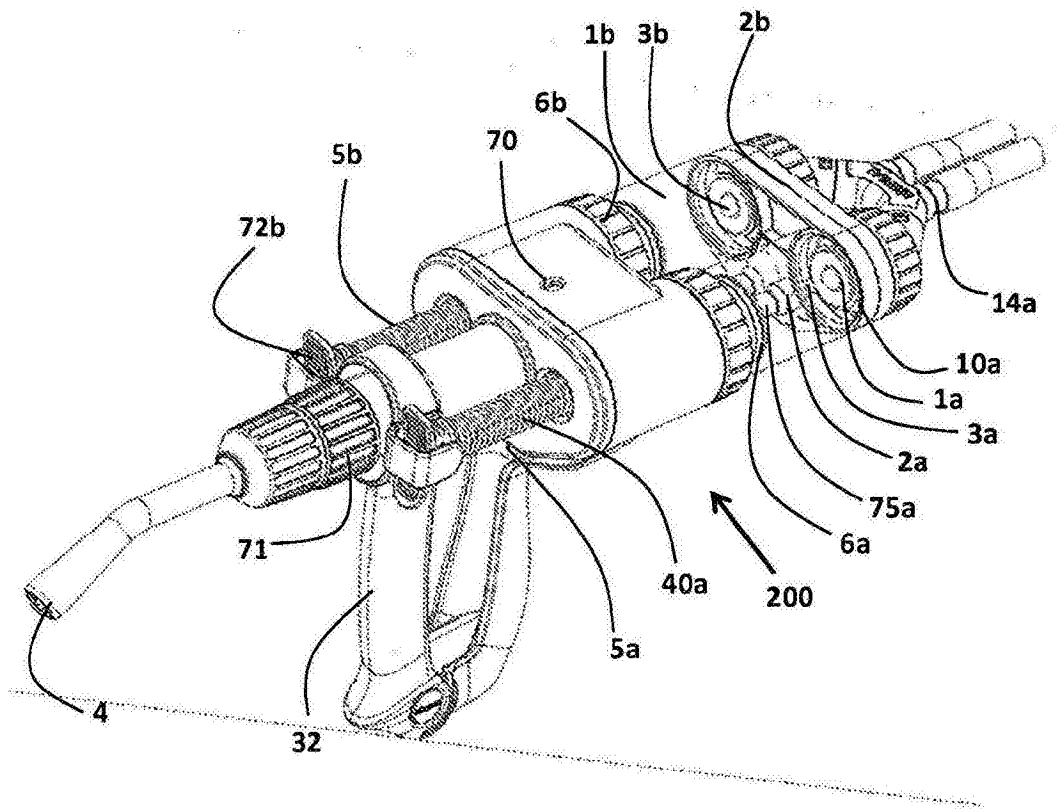


图3A

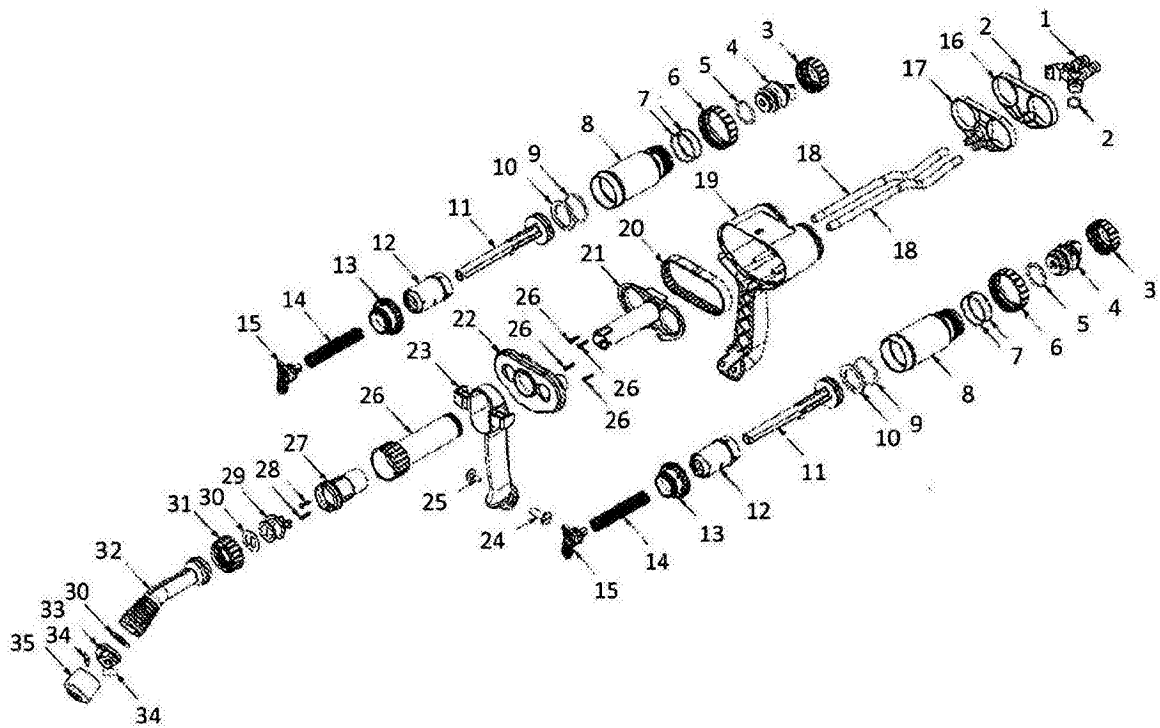


图3B

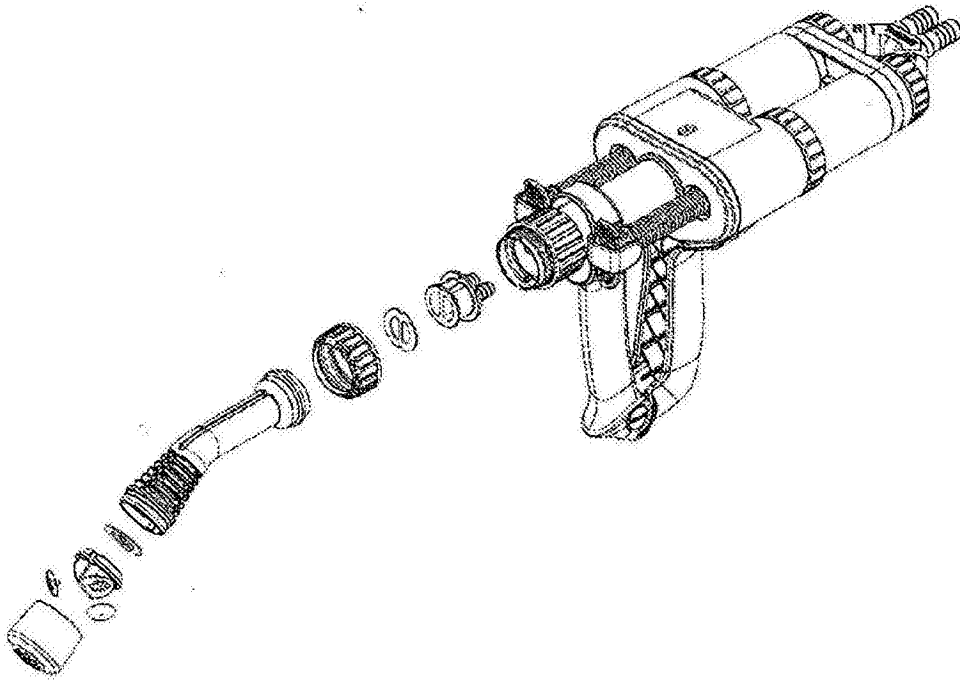


图3C

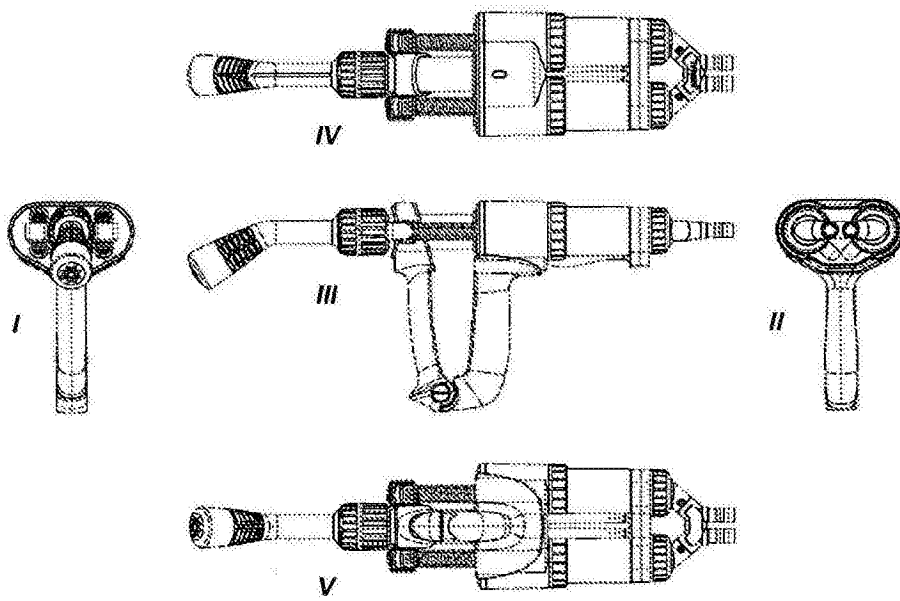


图3D

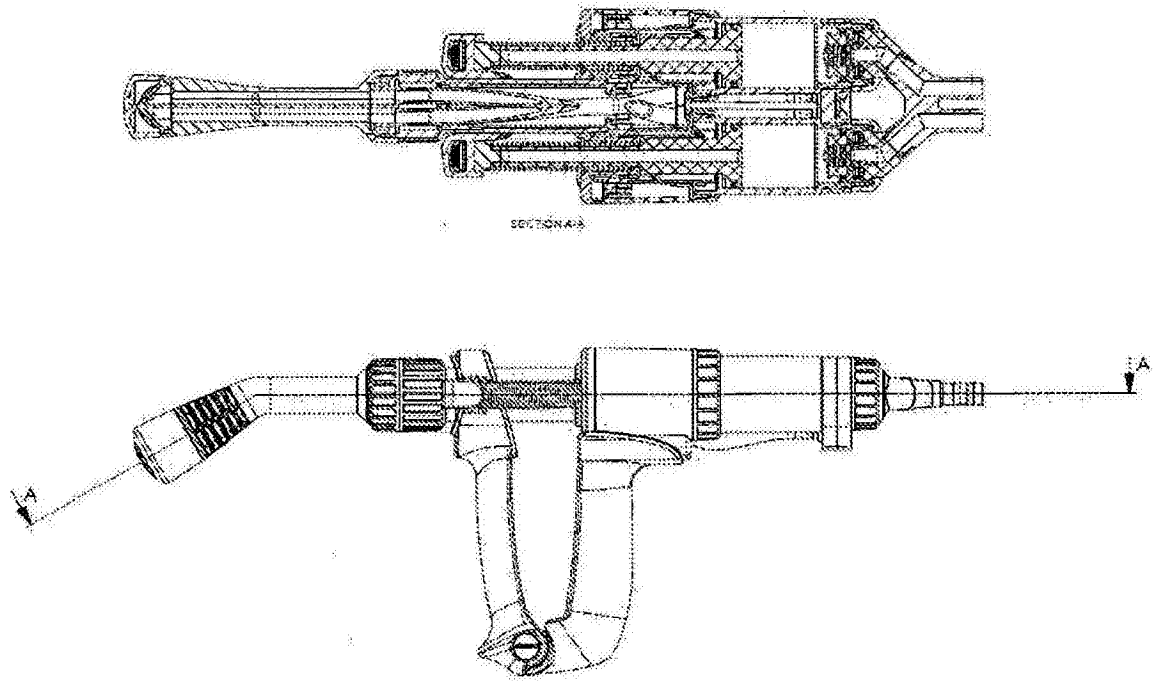


图3E

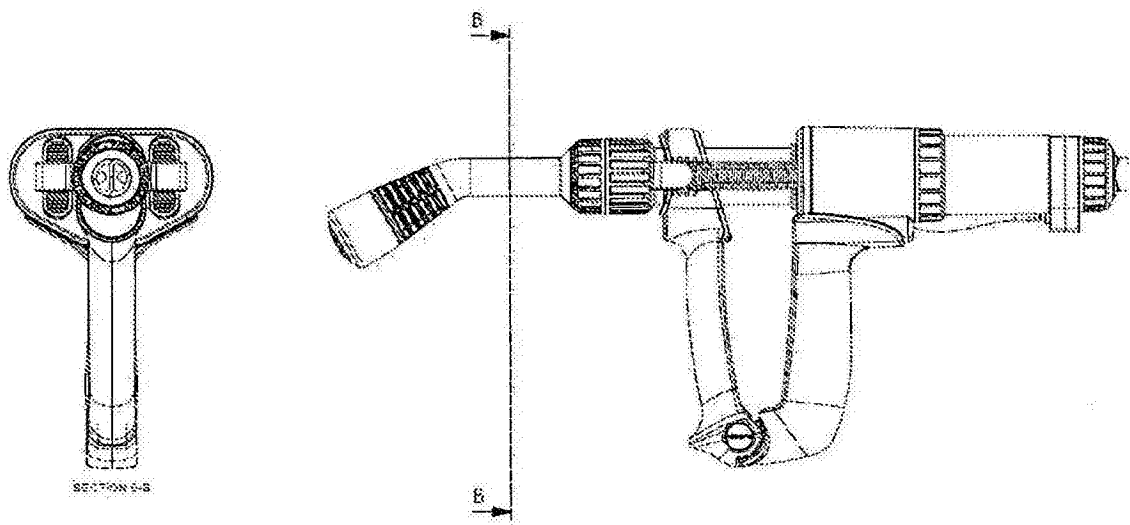


图3F

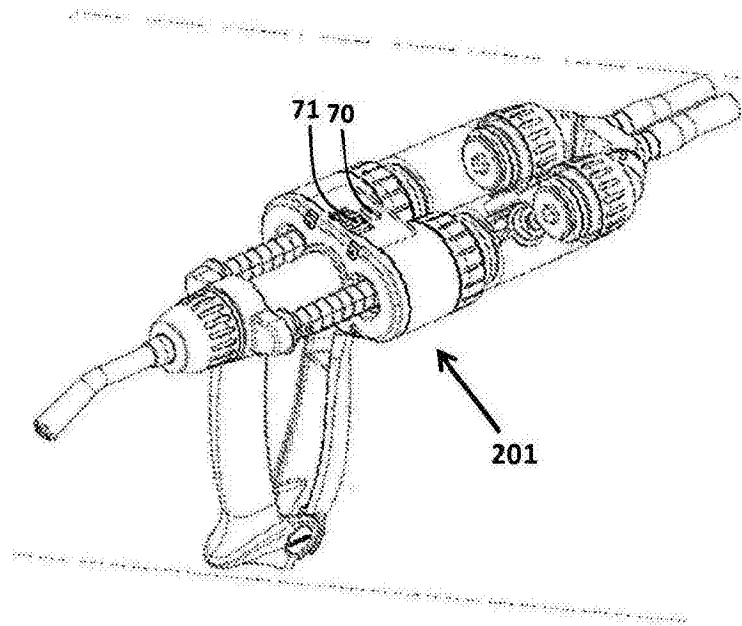


图4

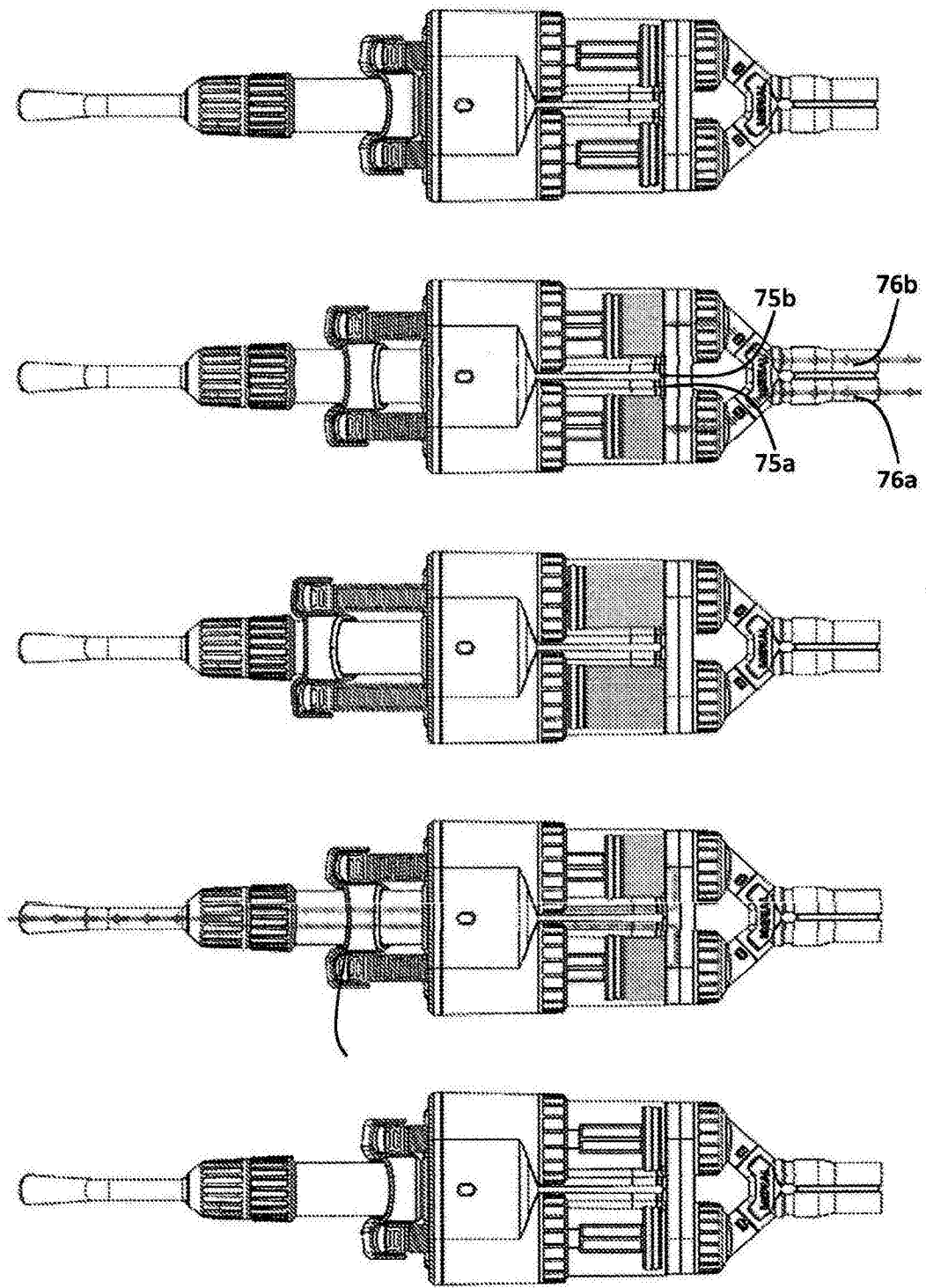


图5

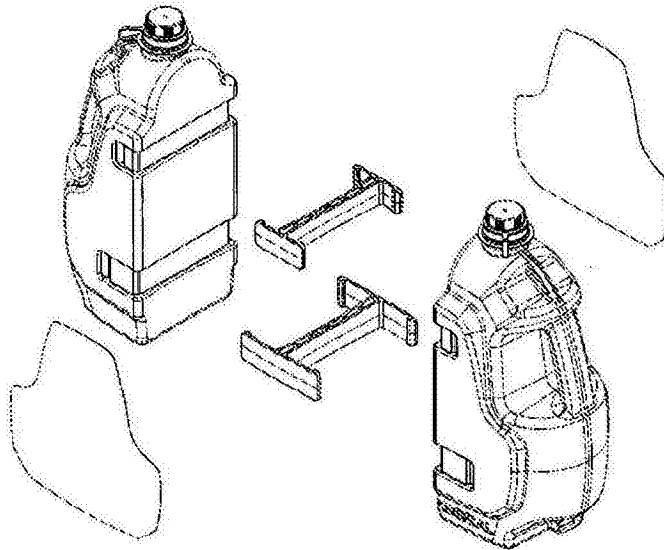


图6A

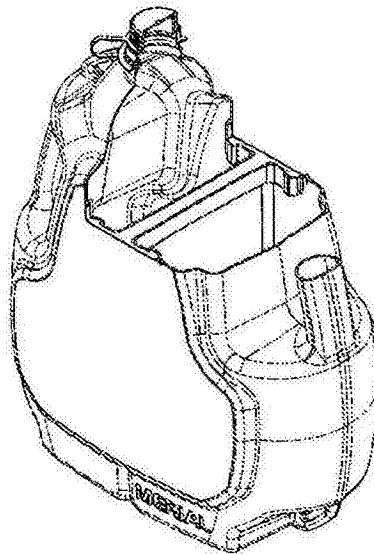


图6B

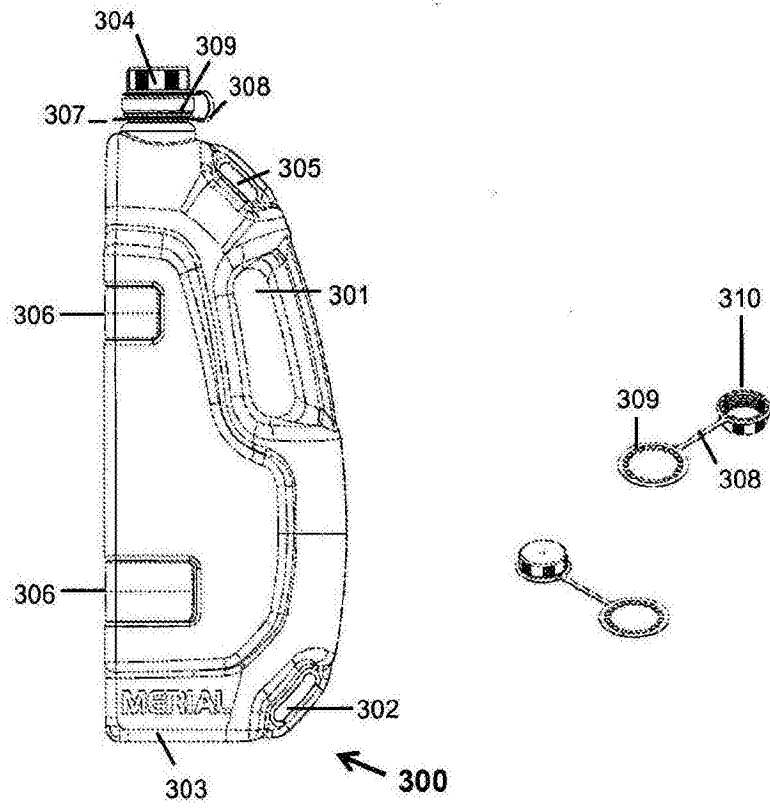


图7

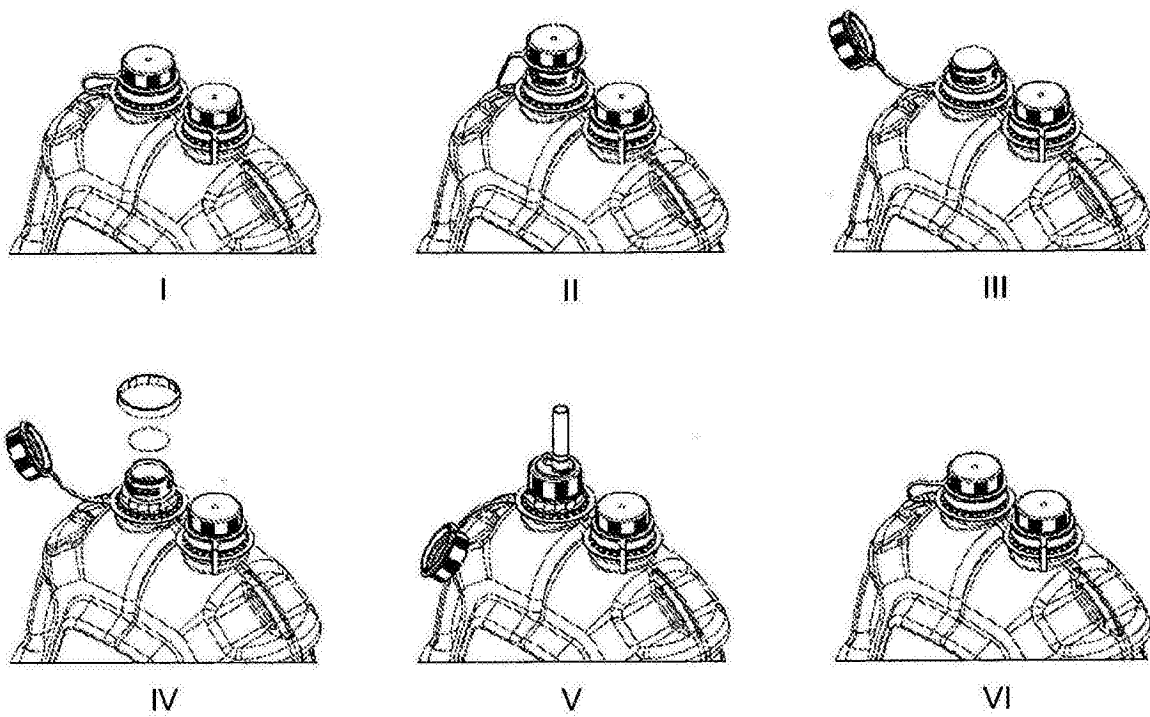


图8

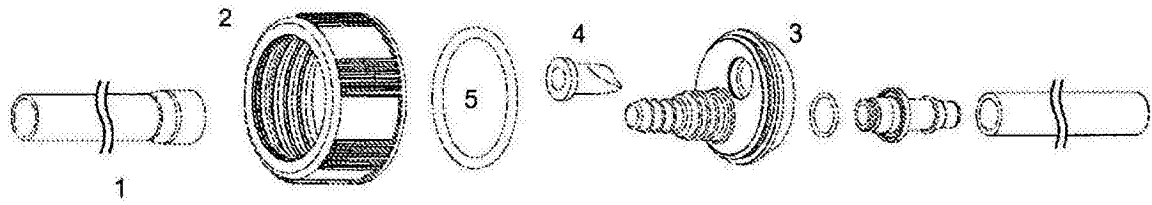


图9

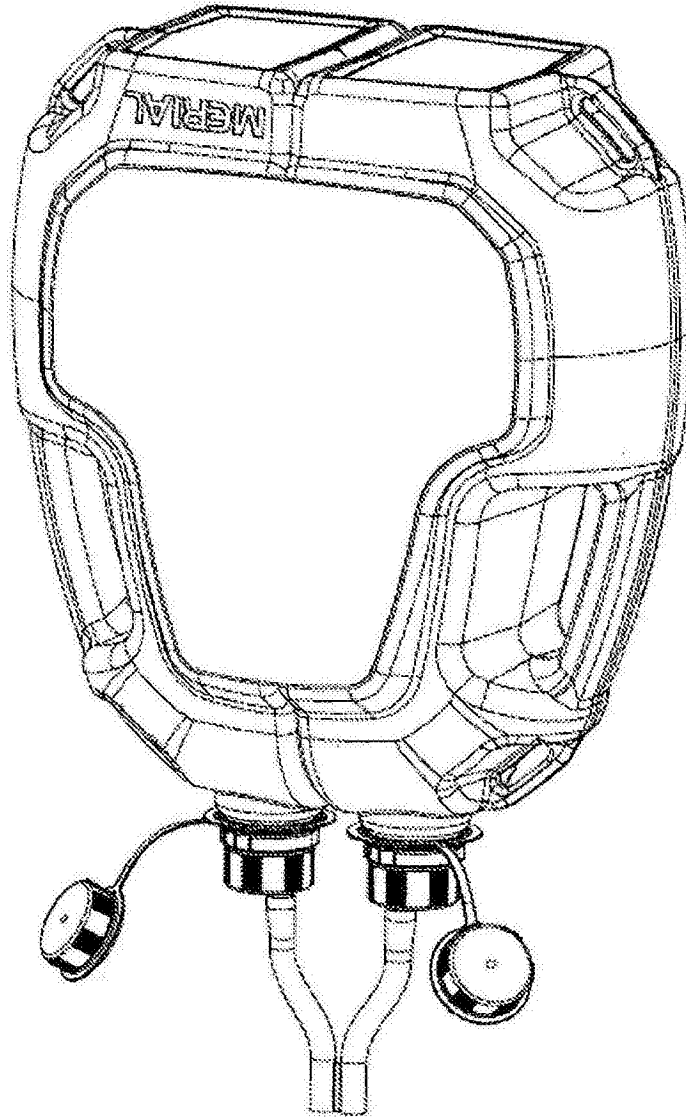


图10

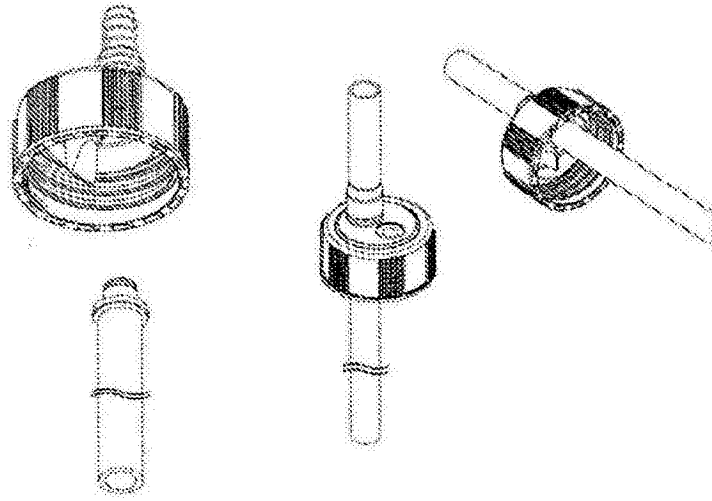


图11

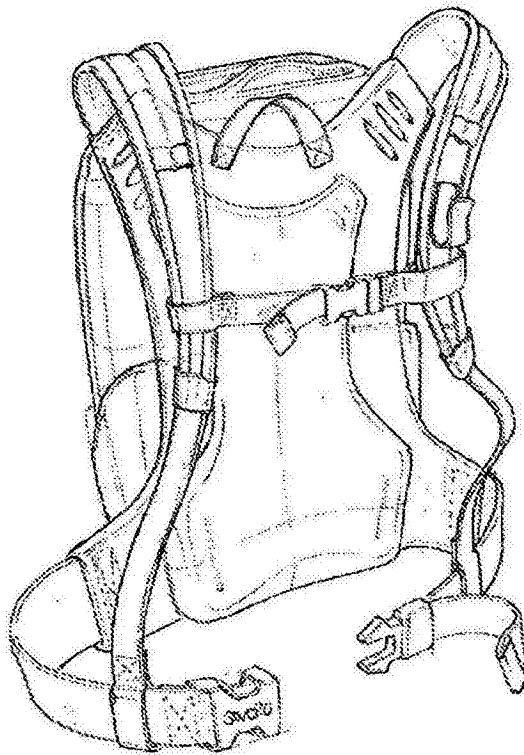


图12

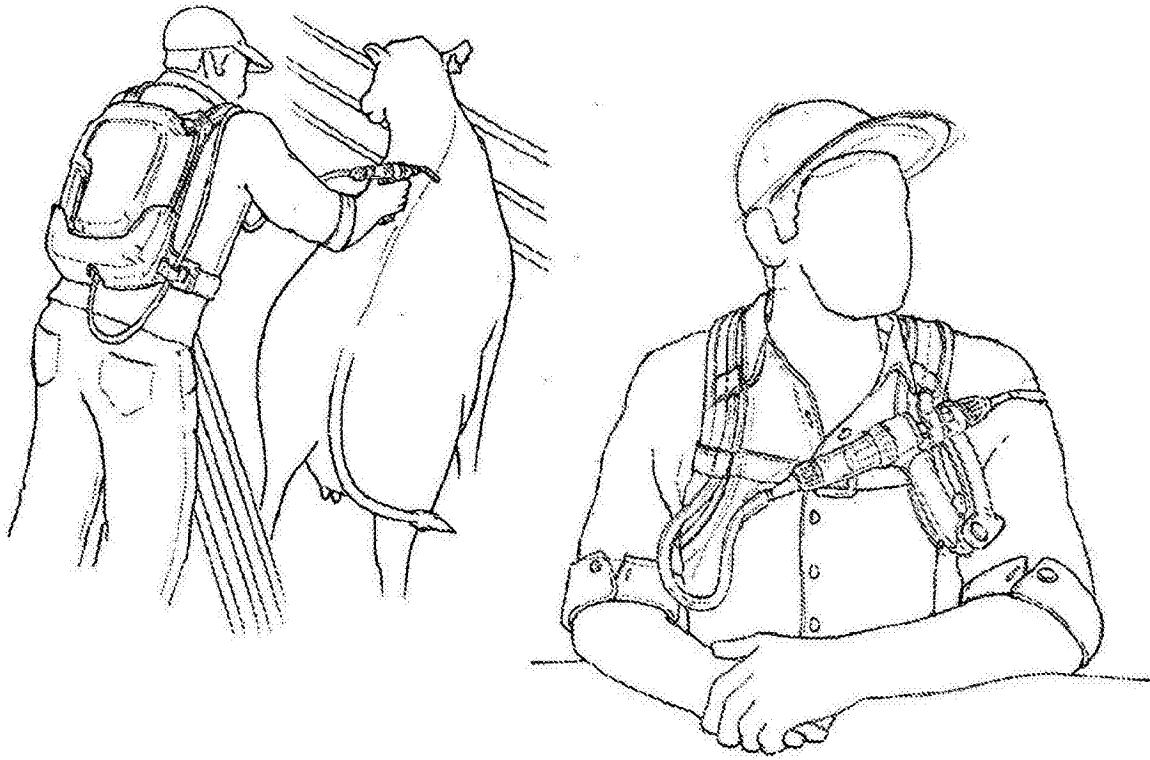


图13

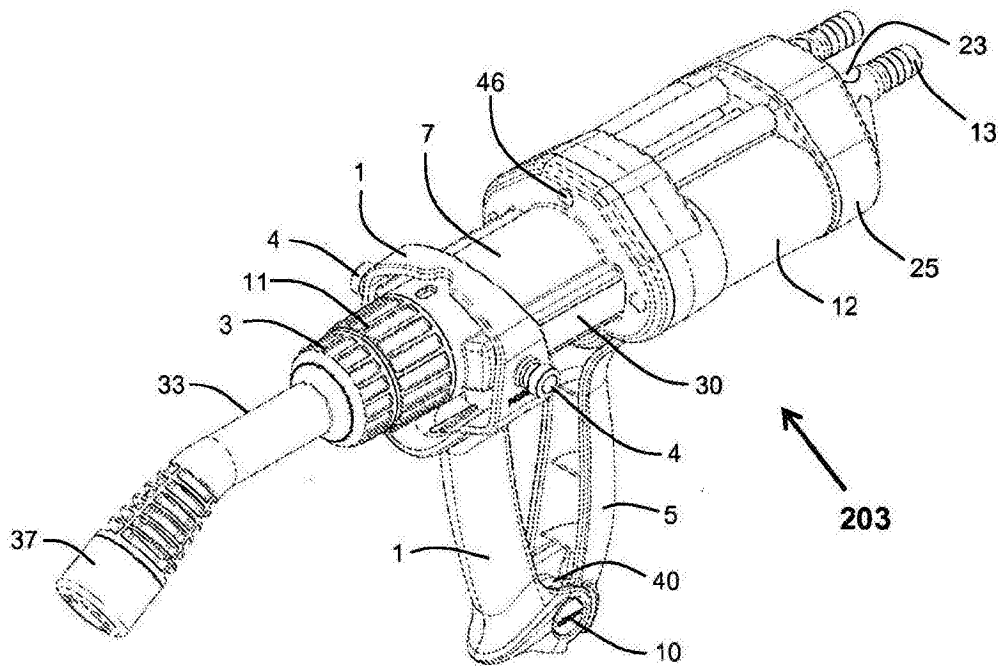


图14A

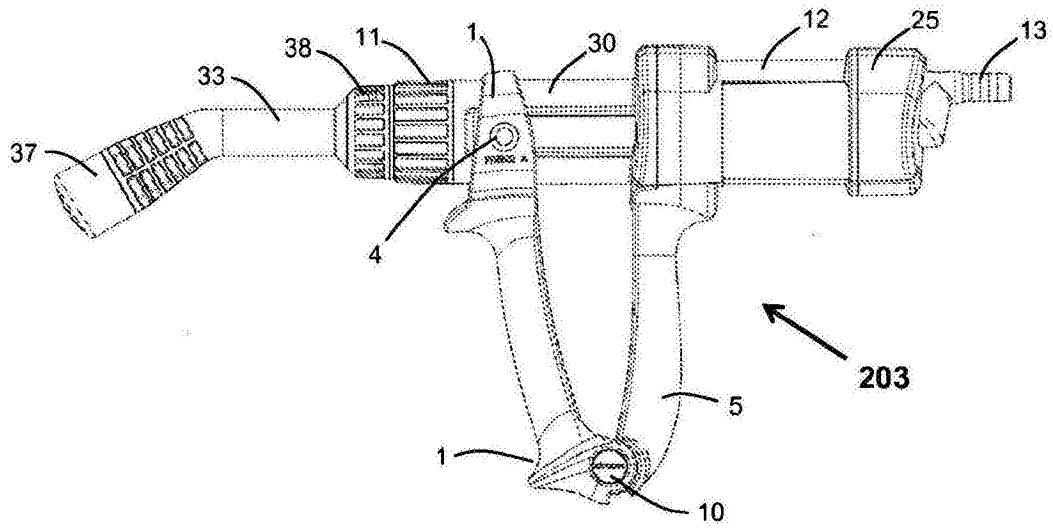


图14B

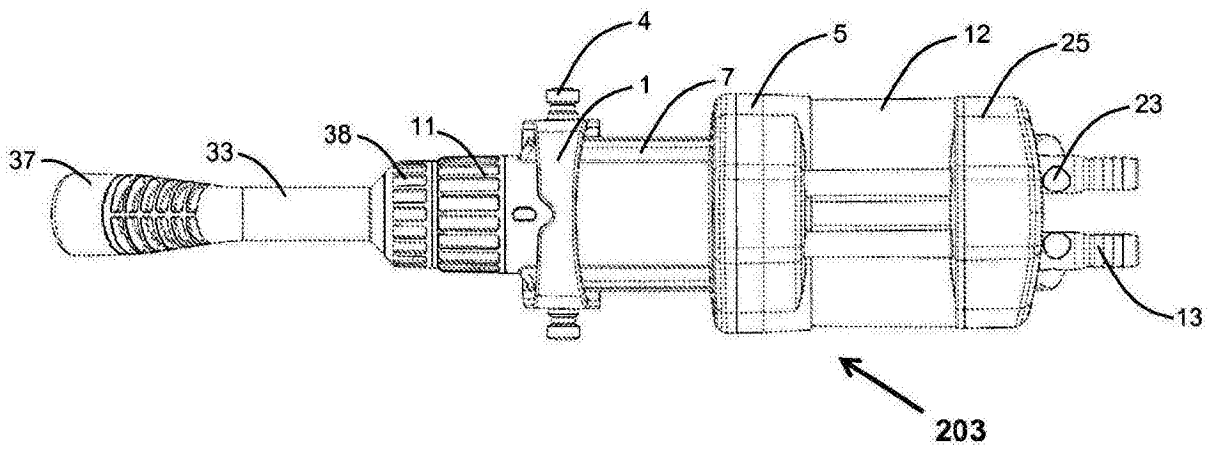


图14C

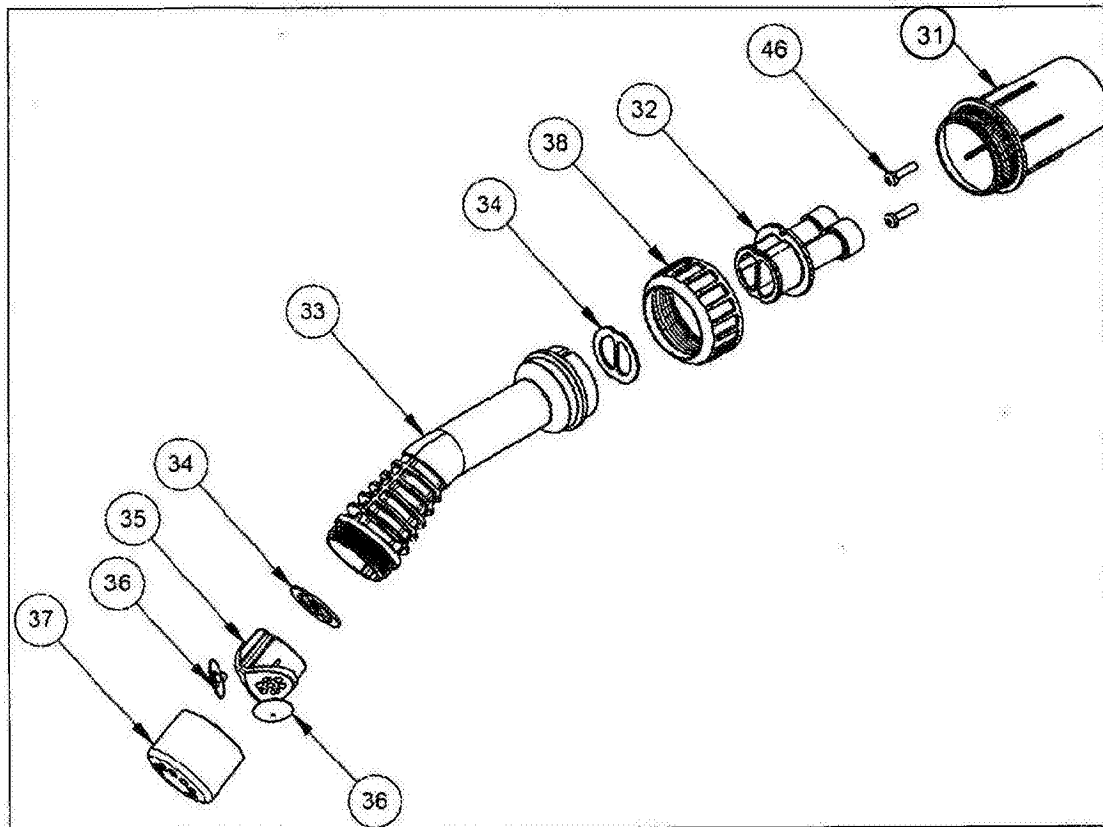


图15A

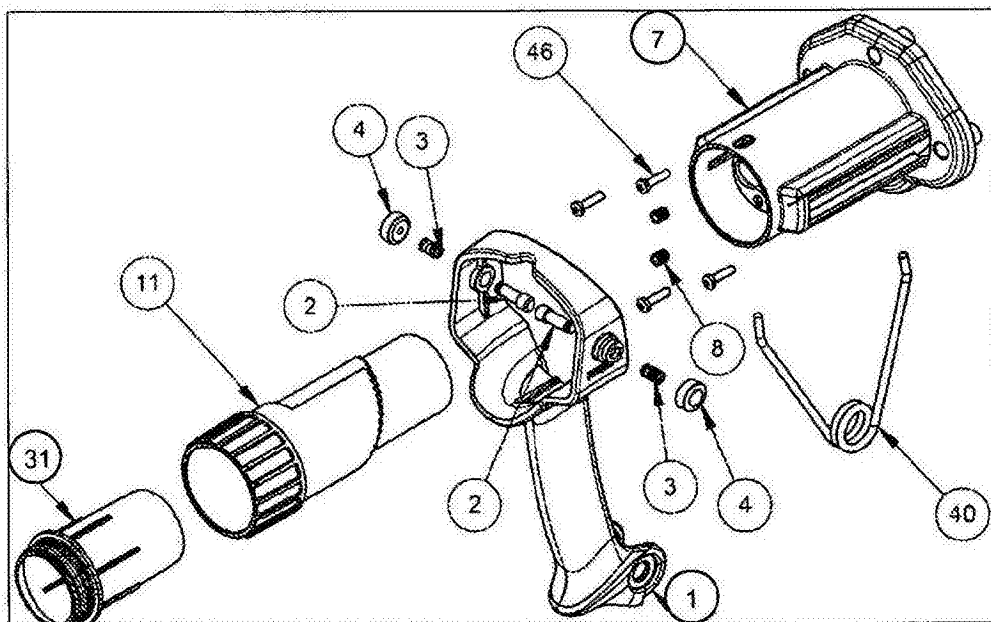


图15B

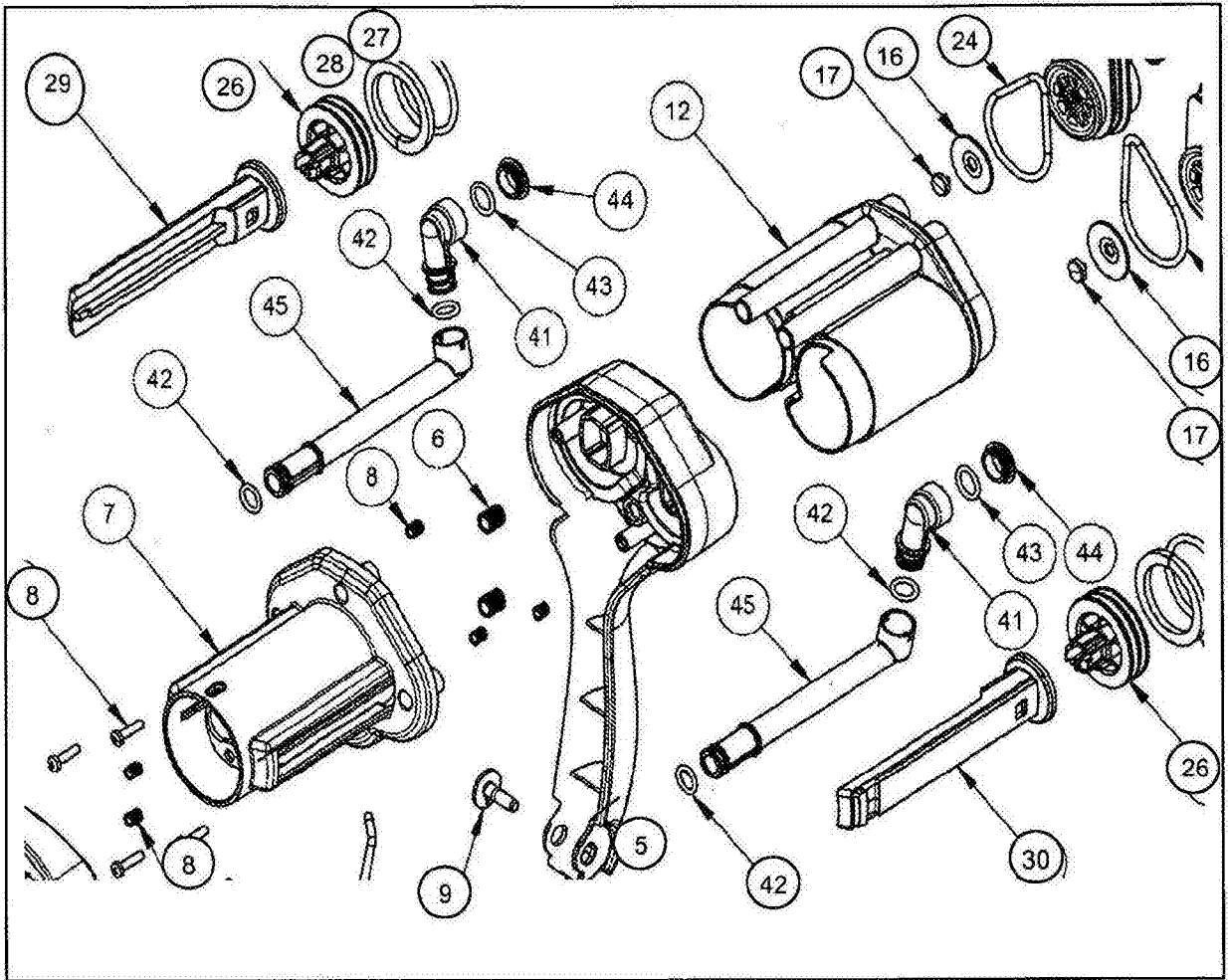


图15C

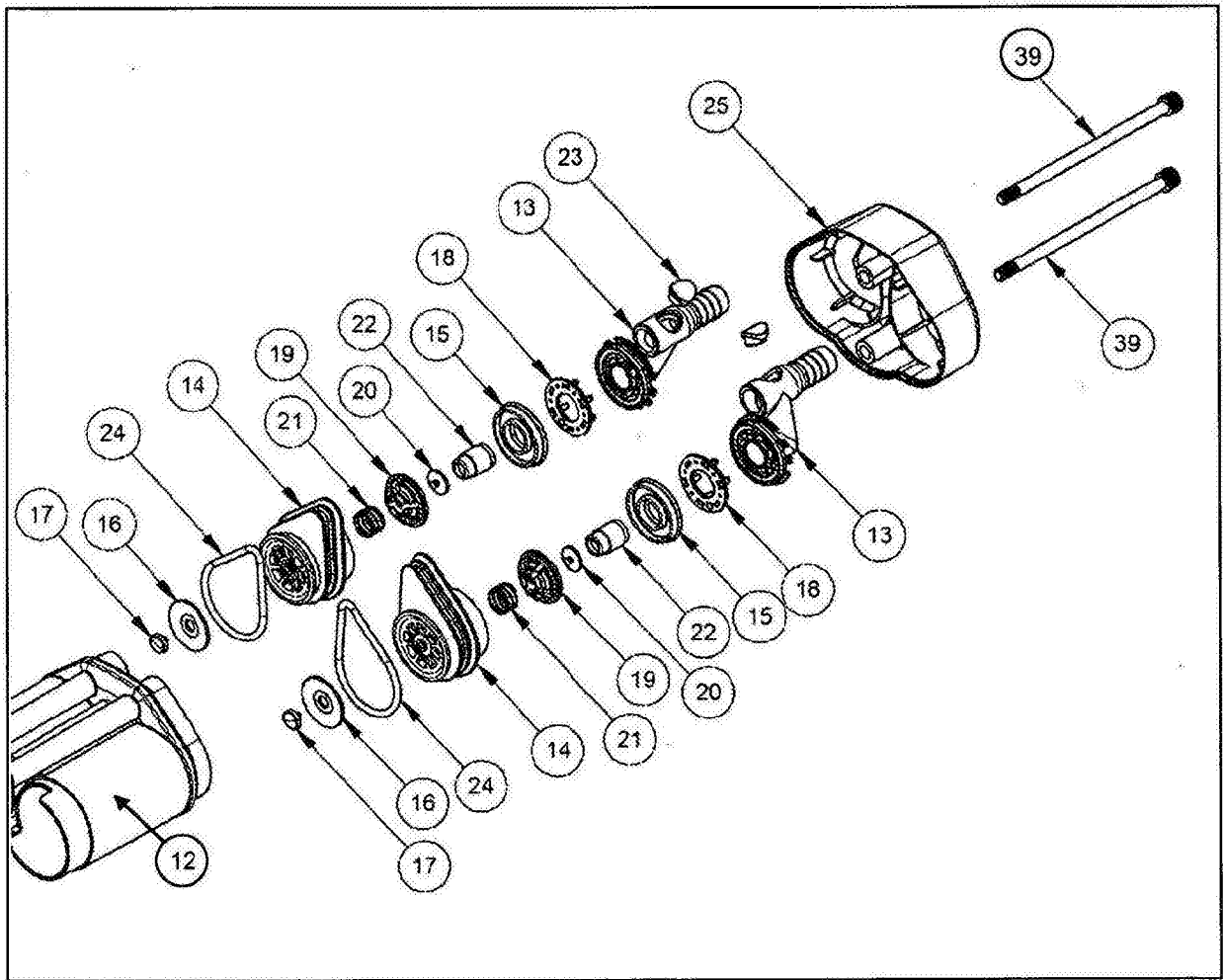


图15D

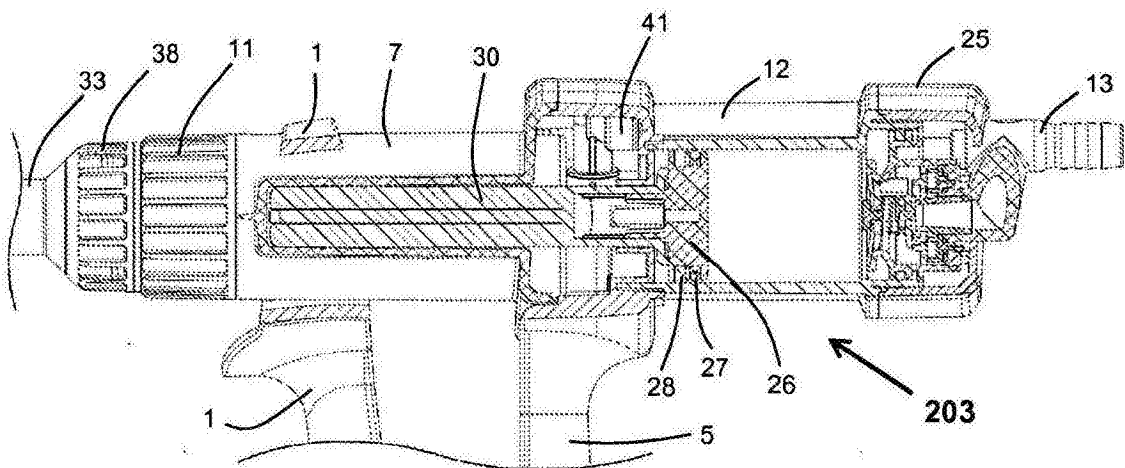


图16

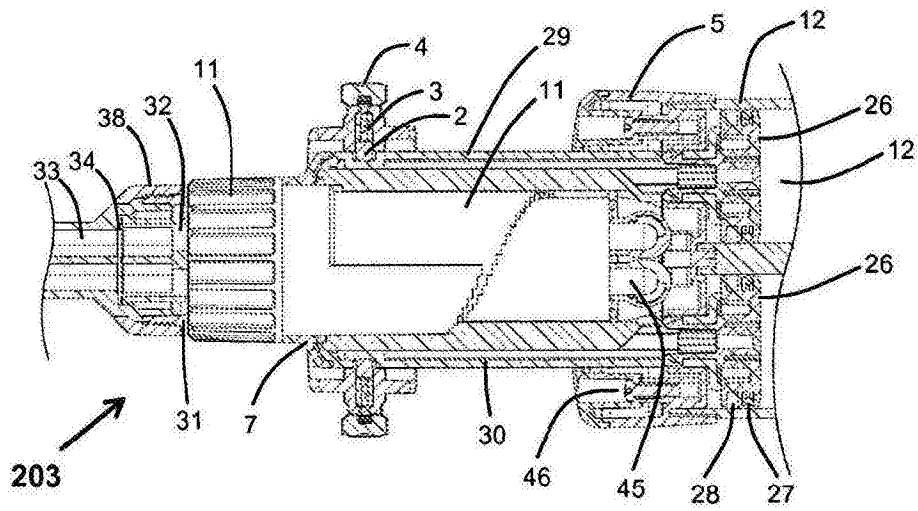


图17A

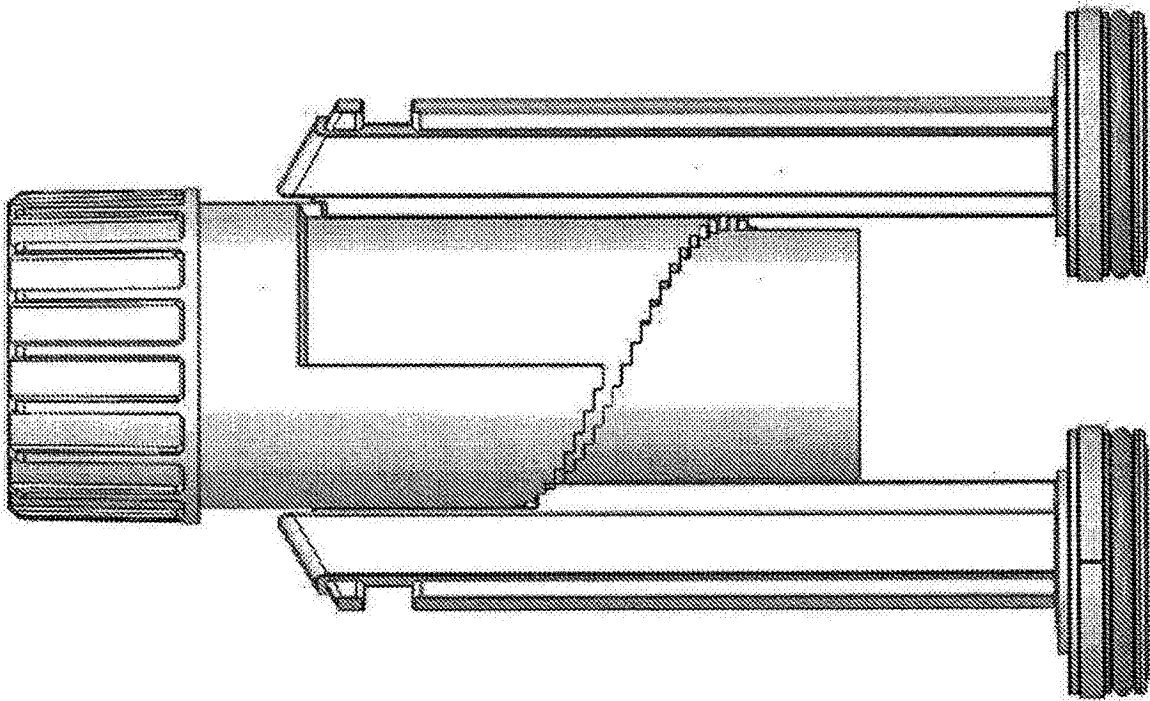


图17B

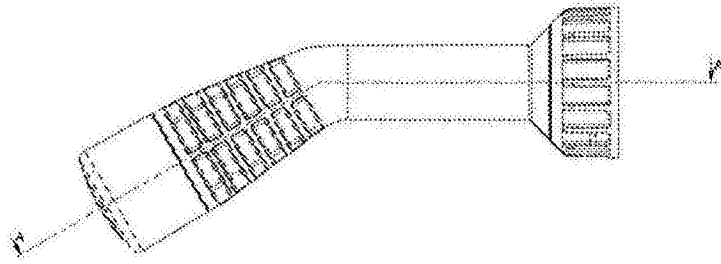


图18A

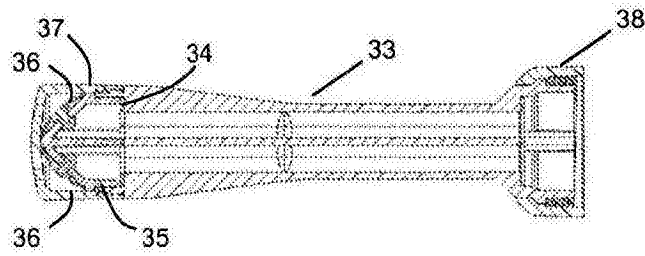


图18B

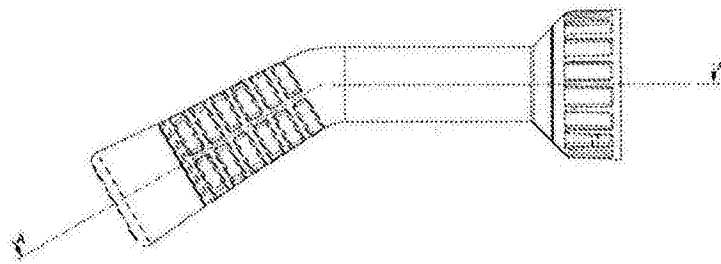


图19A

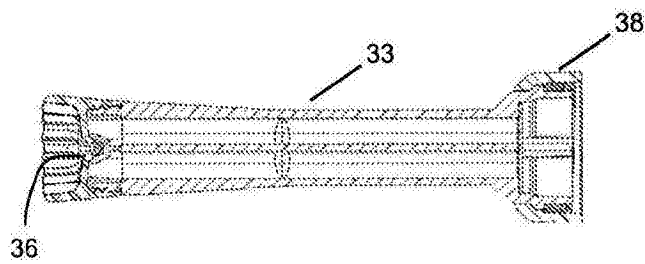


图19B



图20A

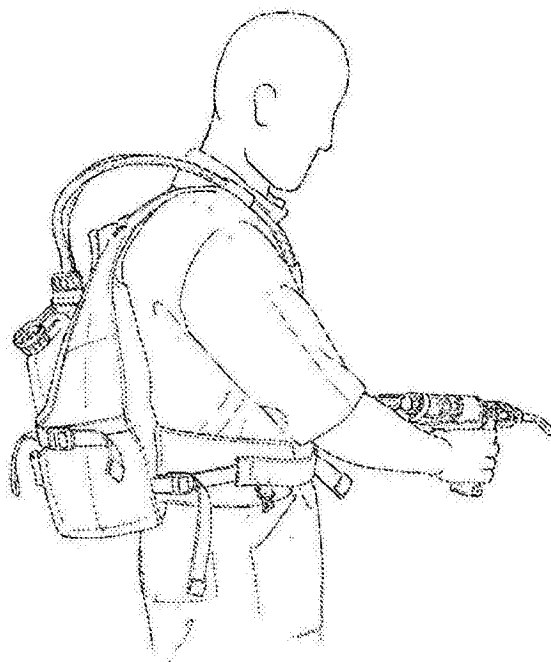


图20B

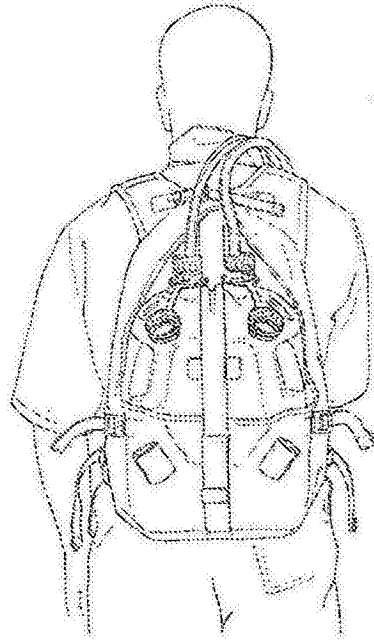


图21A



图21B

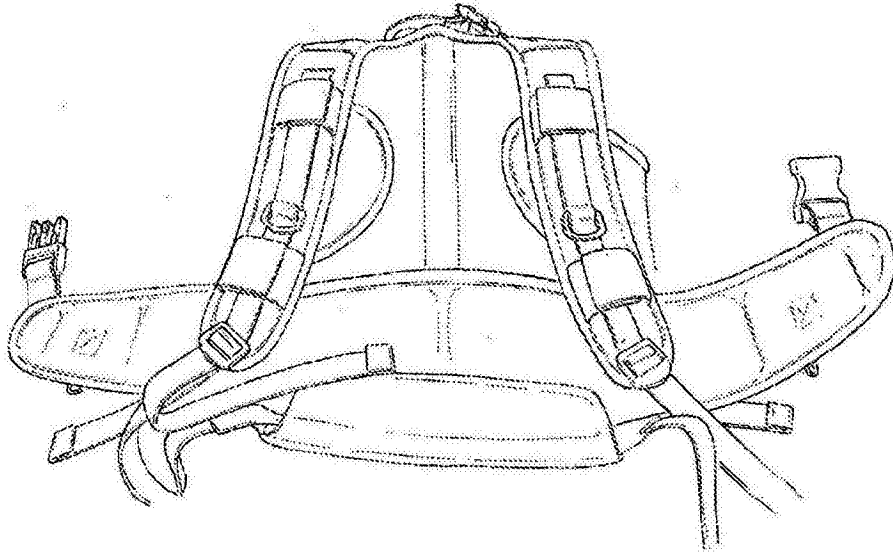


图22A

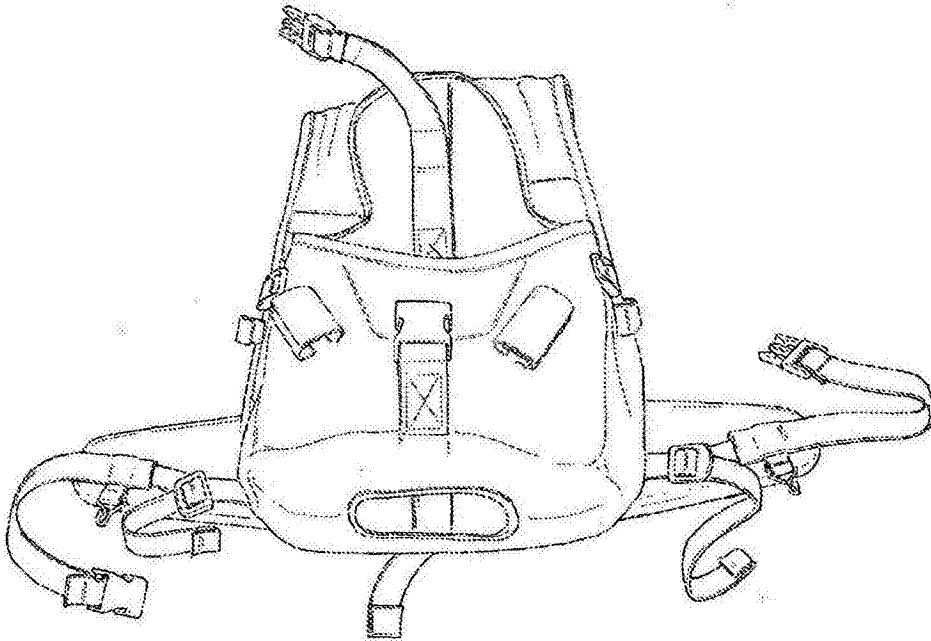


图22B

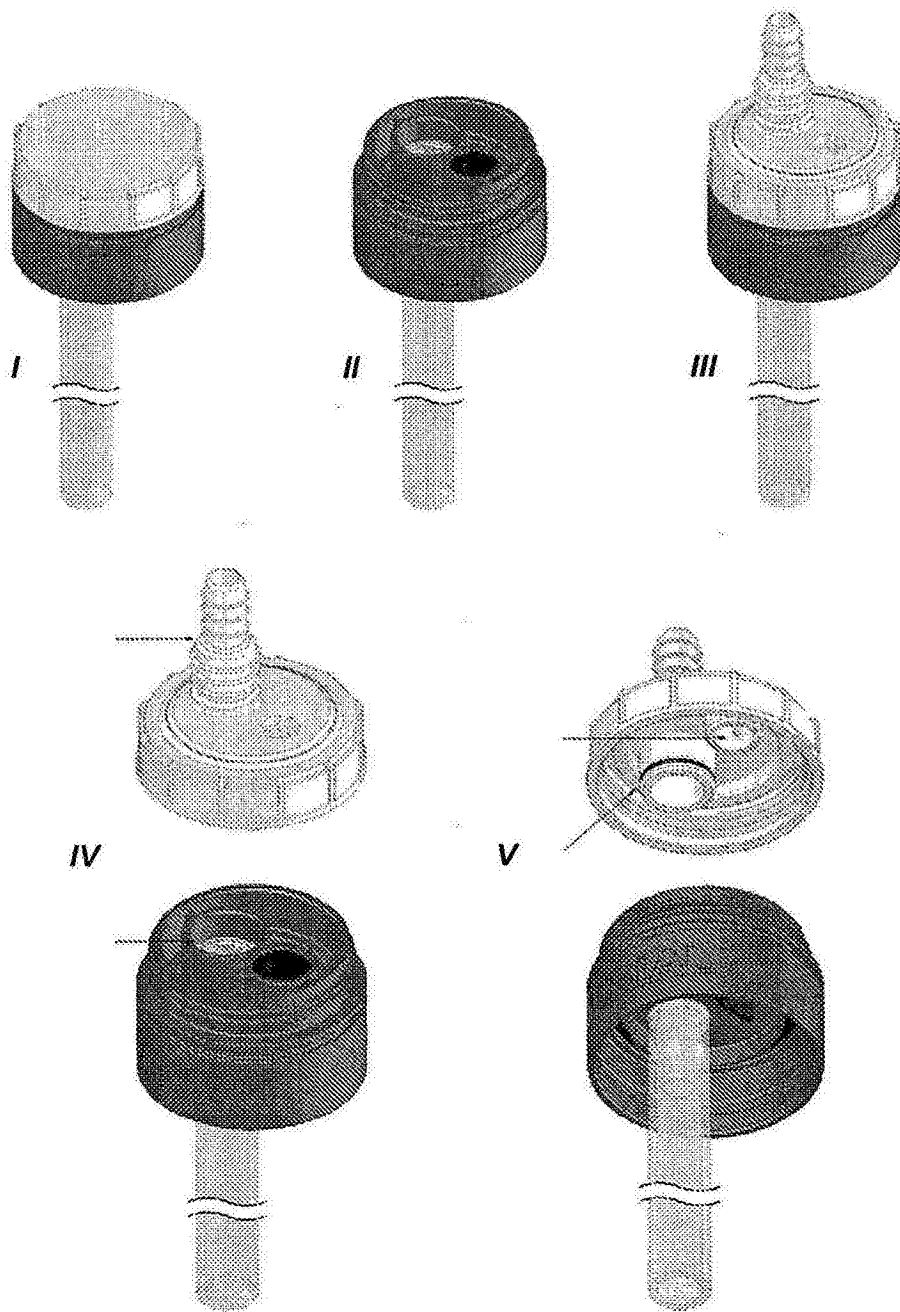


图23A

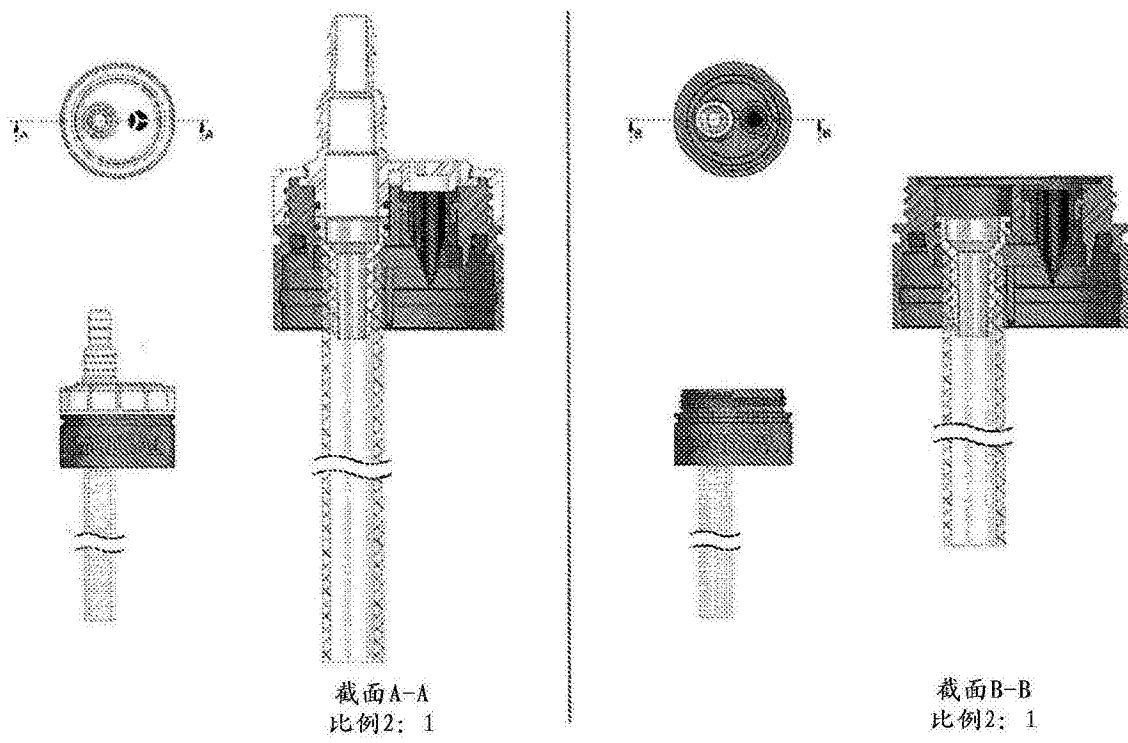


图23B