

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780033877.9

[51] Int. Cl.

A61B 5/00 (2006.01)

G06F 19/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

[43] 公开日 2009年8月26日

[11] 公开号 CN 101516255A

[22] 申请日 2007.9.4

[21] 申请号 200780033877.9

[30] 优先权

[32] 2006.9.13 [33] EP [31] 06120569.6

[86] 国际申请 PCT/IB2007/053553 2007.9.4

[87] 国际公布 WO2008/032238 英 2008.3.20

[85] 进入国家阶段日期 2009.3.12

[71] 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

[72] 发明人 H·C·克里金森

V·P·约尔丹诺夫 G·朗戈埃斯

M·P·B·范布吕根

P·A·J·阿克曼斯

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 王 英

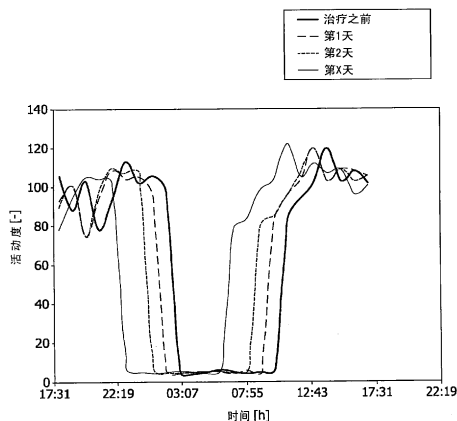
权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 5 页

[54] 发明名称

用于自动调整褪黑素的剂量和/或递送褪黑素的装置

[57] 摘要

本发明涉及一种用于褪黑素治疗的装置，该装置涉及根据对患者或者装置使用者的身体参数的测量而调节日剂量的调节机构。



1、一种用于自动调整褪黑素的剂量和/或递送褪黑素的装置，包括

- a) 测量机构，其在至少 ≥ 1 个测量周期内测量患者的至少一个身体参数；
- b) 调节机构，其根据所述测量机构的测量数据调节和/或改变褪黑素的剂量；
- c) 递送装置，其用于向需要治疗的人和/或所述装置的使用者递送褪黑素。

2、根据权利要求1所述的装置，其中，所述至少一个身体参数包括体温、核心体温、皮肤表面温度、活动度、褪黑素水平、皮质醇水平、心率、呼吸频率。

3、根据权利要求1或2所述的装置，其中，将褪黑素的日剂量设置为前一剂量 $+\Delta$ 褪黑素 $[\Delta m]$ ，

其中，前一剂量是前一天的日剂量，其中，根据所述测量机构的数据每隔一时段，至少每14天，优选至少每周，但是最优选每天（或者针对下一时段）改变和/或设置 Δm 。

4、根据权利要求1到3中的任何一项所述的装置，其中， Δm 为 $\leq 50\mu\text{g}/\text{天}$ ，优选 $\leq 40\mu\text{g}/\text{天}$ 。

5、根据权利要求1到4中的任何一项所述的装置，其中，将 Δm 设置为

$$\Delta m \geq [\Delta m_{\max} * (\text{比率} - a) / (1 - a)] * 0.8 \text{ 并且 } \leq [\Delta m_{\max \text{ 褪黑素}} * (\text{比率} - a) / (1 - a)] * 1.2$$

其中， Δm_{\max} 是褪黑素的最大剂量变化，

比率是夜间和日间活动度之间的实际比率，而

a是所期望的夜间和日间活动度之间的比率。

6、根据权利要求1到5中的任何一项所述的装置，其中，当在至少一

个测量周期内，优选在至少 5 个测量周期内所述比率和 a 的差别 ≤ 0.1 （即， $|\text{比率}-a|\leq 0.1$ ），优选 ≤ 0.05 时，降低所递送的褪黑素的量，降低的量优选为每天 \leq 前一天的剂量的 20%并且每天 \geq 前一天的剂量的 5%，直到 m（褪黑素剂量） $\leq 2.5\mu\text{g}/\text{天}$ ，优选 $\leq 1.0\mu\text{g}/\text{天}$ 为止。

7、根据权利要求 1 到 6 中的任何一项所述的装置，其中，所述褪黑素的递送是按照药物递送分布曲线发生的。

8、根据权利要求 1 到 7 中的任何一项所述的装置，其中，所述调节机构能够将需要治疗的人和/或所述装置的使用者提供的信息考虑在内。

9、一种用于实现药物的控制释放的方法，包括如下步骤：

- a) 在至少 ≥ 1 个测量周期内测量患者的至少一个身体参数；
- b) 根据所述测量机构的测量数据调节和/或改变褪黑素的剂量；
- c) 将褪黑素递送给需要治疗的人和/或所述装置的使用者。

10、一种结合了根据权利要求 1 到 8 中的任何一项所述的装置和/或根据权利要求 9 所述的方法的系统，其用于一项或多项下述应用当中：

- 用于对褪黑素进行自动调整和/或递送的医学装置；
- 时差治疗装置。

用于自动调整褪黑素的剂量和/或递送褪黑素的装置

本发明属于用于自动调整褪黑素的剂量和/或递送褪黑素的装置的领域。

褪黑素（N-乙酰基-5-甲氧基色胺）是一种由松果体合成并分泌的激素。所述激素在成年人体内的确切功能尚未得到认定。在健康的年轻成人体内，褪黑素的分泌在夜间睡眠期间表现为一个宽脉冲，其分泌总量为大约每晚25-30 μg ，在凌晨两点左右将产生大约70pg/ml的峰值血浆浓度。褪黑素被分泌到血流当中，同时也可能被分泌到脑脊液（CSF）内。终末血浆消除半衰期大约为45分钟；分布体积大约为40升；褪黑素的代谢清除率大约为1升/分钟。

褪黑素周期与活动/休息（睡眠）周期的关系并不清楚，但是人们相信褪黑素至少部分组织着正常的睡眠模式。

目前，已经存在通过向人体提供褪黑素来治疗航空旅行之后产生的与时区的变化相关的“时差”现象的做法（Arendt 等人（1987）*Ergonomics* 30: 1379-1393；美国专利 No. 4600723 和 No. 4665086）。也存在向患有帕金森病（Anton-Tay 等人（1971）*Life Sciences* 10: 841-850）、癫痫症（Anton-Tay 等人，同上）或季节性情感障碍（Wirz-Justice 等人（1990），*J. Psychiat. Res.* 24（2）: 129-137）的患者提供褪黑素的做法。人们曾经尝试将褪黑素用作丧失了同步的盲人的睡眠—清醒组织剂（Arendt 等人（1988）*Lancet* pp 772-773；Folkard 等人（1990）*Neuroscience Lett.* 113: 193-198；Sack 等人（1987），“Temporal Disorder in Human Oscillatory Systems”，Eds. L. Rensing 等人，Springer-Verlag, Heidelberg, 第219-224页；Sack 和 Lewy（1988）*Am. Psychiatric Assoc.* 141 Ann. Meeting, Montreal, Quebec）。曾经获得了改进的睡眠周期定时。口服褪黑素曾经被提供给失眠症患者（Waldhouser 等人（1990）*Psychopharmacology* 100: 222-226；Arendt 等人（1991）*Lancet* 337: 1121-1124）。褪黑素降低了开始入睡之前的清醒时间，降低了睡眠潜

伏期和醒的次数。整个睡眠效率得到了提高，并且改善了第二天的情绪、内驱力、警惕性和反应时间。大部分已发布的研究都与这样一种假设一致，即，褪黑素具有温和的镇静和催眠特性，其可以是人体内的天然的促睡眠和组织睡眠的信号。此外，有报导指出褪黑素能够降低青光眼的眼内压，抑制乳腺癌（美国专利 No. 4855305；Barch 等人（1991）Cancer 67: 1681-1684），有效地治疗经前期抑郁（美国专利 No. 4945103；Parry 等人（1990）Arch. Gen. Psychiatry 47: 1139-1146；Yen 等人（1990）Arch. Gen. Psych. 47: 1139-1146），用于影响人的避孕（PCT 申请 WO 90/14084），以及避免婴儿猝死综合征（Wurtman 等人（1990）Forensic Science Interntl. 45: 171-180）。

但是，特别地由于褪黑素还是一种内源性的化合物，因而事实表明取得最佳的剂量往往是很困难的，因而经常发生剂量不足和/或过剂量的问题。这至少部分原因在于触发人体内的褪黑素的合成代谢和分解代谢的昼夜节律。

因此，本发明的目的在于提供一种用于自动调整褪黑素的剂量和/或递送褪黑素的装置，其适用于大多数能够对变化，尤其是生物机能随着时间的变化做出响应的应用。

这一目的是通过根据本发明的权利要求 1 所述的装置而实现的。相应地，提供了一种用于自动调整褪黑素的剂量和/或递送褪黑素的装置，包括

- a) 测量机构，其在至少 ≥ 1 个测量周期内测量患者的至少一个身体参数；
- b) 调节机构，其根据所述测量机构的测量数据调节和/或改变褪黑素的剂量；
- c) 递送装置，其用于向需要治疗的人和/或所述装置的使用者递送褪黑素。

术语“调节和/或改变”具体是指和/或包括为了达到所期望的睡眠模式和/或间隔而调节和/或改变褪黑素的剂量。

通过这样做，能够针对本发明的范围内的大多数应用实现下述优点的至少其中之一：

- 对于处于本发明的范围内的各种各样的应用而言，不需要执行任何

必须在开始治疗之前进行分析的较长时间的初始测量。对于本发明的范围内的各种各样的应用而言，这样能够加速治疗进程，从而提供更早的开始；

- 对于本发明的范围内的各种各样的应用而言，所能够注意到的副作用更少；

- 对于本发明的范围内的各种各样的应用而言，可以提高治疗剂量，以提高疗效；

- 对于本发明的范围内的各种各样的应用而言，根据患者的内源性的激素产物自动调整药物量；

- 对于本发明的范围内的各种各样的应用而言，所述药物量逐渐收敛于所期望的结果（即，睡眠间隔）。

根据本发明的优选实施例，所述至少一个身体参数包括体温、核心体温、皮肤表面温度、活动度、褪黑素水平、皮质醇水平、心率、呼吸频率。

根据本发明的优选实施例，所述调节机构调节和/或改变褪黑素的剂量，从而达到选定的日间/夜间活动度比率。对于本发明的范围内的各种各样的应用而言，在大多数情况下，这一比率被证明大约是 100:5 到 100:20。

根据本发明的优选实施例，所述装置还包括标准化机构，其用于从所述测量机构测量的数据当中生成至少一条标准化曲线。

术语“标准化曲线”具体是指和/或包括根据从测量周期导出的数据，可以通过下述等式计算所述标准化曲线：

$$Z = (X - \text{平均}(X)) / \text{标准偏差} * 100\%$$

其中 X（也可写为 X_i ）是身体参数，平均(X)是 X_i 在规定时期内的数学平均。应当注意，通常 X 既可以具有正值，也可以具有负值。

但是，对于本发明的范围内的各种各样的应用而言，在第一身体参数包括活动度的情况下，按照下述说明计算所述标准化曲线：

取得平均日间活动度，取得实际的平均（例如，在 10 到 30 分钟的间隔内测得的）活动度，并用所述实际平均活动度除以所述平均日间活动度。

根据本发明的优选实施例，将褪黑素的日剂量和/或某一时段内的褪黑素剂量设置为

$$\text{前一剂量} + \Delta \text{褪黑素} [\Delta m],$$

其中，所述前一剂量是前一天的日剂量或前一时段的剂量，其中，根

据所述测量机构的数据每隔一时段，至少每 14 天，优选至少每周，但是最优选每天（或者针对下一时段）改变和/或设置所述 Δm 。

应当注意，术语“根据……改变和/或设置”并不代表仅基于所述测量机构改变 Δm ；但是，根据所述优选实施例，在改变和/或设置 Δm 时要将所述测量机构的数据考虑在内。

根据本发明的优选实施例， Δm 为 $\leq 50\mu\text{g}/\text{天}$ ，优选 $\leq 40\mu\text{g}/\text{天}$ 。经证明其最适合本发明的范围内的各种各样的应用。

根据本发明的优选实施例， $|\Delta m| \geq$ 最大剂量变化 Δm_{max} 的 0%并且 \leq 最大剂量变化 Δm_{max} 的 80%。经证明，对于本发明的范围内的各种各样的应用而言，这样做能够避免由过高的 Δm 引起的“过剂量”。

根据本发明的优选实施例，将 Δm 设为

$$\Delta m \geq [\Delta m_{\text{max}} * (\text{比率} - a) / (1 - a)] * 0.8 \text{ 并且 } \leq [\Delta m_{\text{max}} * (\text{比率} - a) / (1 - a)] * 1.2$$

其中， Δm_{max} 是褪黑素的最大剂量变化（优选 $\leq 50\mu\text{g}/\text{天}$ ，更优选 $\leq 40\mu\text{g}/\text{天}$ ），

比率是夜间和日间活动度之间的实际比率，而

a 是所期望的夜间和日间活动度之间的比率（ ≤ 0.25 ，对应于 100:25 的日间活动度/夜间活动度，但是优选 ≤ 0.10 ）。

根据本发明的优选实施例，当在至少一个测量周期内，优选在至少 5 个测量周期内所述比率和 a 的差别 ≤ 0.1 （即 $|\text{比率} - a| \leq 0.1$ ），优选 ≤ 0.05 时，降低所递送的褪黑素的量。对于本发明的范围内的各种各样的应用而言，这样做有可能使调节平滑，从而达到预选的比率，并且在（例如）睡眠时相延迟综合征的治疗当中限制在内源性产物起作用的时候进行褪黑素的递送。

根据本发明的优选实施例，所述的褪黑素的日减少为每天 \leq 前一天的剂量的 20%并且每天 \geq 前一天的剂量的 5%，直到 m （褪黑素剂量） $\leq 2.5\mu\text{g}/\text{天}$ ，优选 $\leq 1.0\mu\text{g}/\text{天}$ 为止。经证明在本发明的各种各样的应用的范围内，这一范围是最为有效的，同时能够降低复发的概率。

根据本发明的另一实施例，在逐渐降低褪黑素日剂量的同时，仍然采用所述测量机构，而且一旦 $|\text{比率} - a|$ 不再 ≤ 0.1 ，所述调节机构就会启动。

根据本发明的优选实施例，当褪黑素剂量落到 $2.5\mu\text{g}/\text{天}$ 以下，优选落到

1.0 μ g/天以下时，就将所述剂量设为零。

根据本发明的实施例，所述装置还包括用于存储有关褪黑素日剂量、分布曲线和/或活动度的数据的存储机构。经证明其对于本发明的范围内的各种各样的应用是有利的。根据本发明的实施例，所存储的数据只能由使用者读取，根据本发明的另一实施例，所存储的数据能够被使用者和/或诸如医生的其他人读取。

根据本发明的实施例，在剂量给药量超过某一预置的阈值和/或褪黑素疗效低于某一其他阈值时，采用所述存储数据停止褪黑素的递送。

根据本发明的实施例，可以采用所存储的数据提供这样的信息，即，在装置缓慢降低了褪黑素的日递送量之后，已经停止了对褪黑素的递送。

根据本发明的优选实施例，所述褪黑素的递送是按照药物递送分布曲线发生的。经证明，对于本发明的范围内的各种各样的应用而言，这样做能够避免或者至少减少由人体内的褪黑素的分解代谢机制带来的问题和/或效率低下。

根据本发明的优选实施例，所述药物递送分布曲线包括提高递送阶段，其中，所递送的褪黑素的量的提高幅度为每小时 \geq 褪黑素日总剂量的 1%，并且 \leq 褪黑素日总剂量的 12%，优选每小时是褪黑素日总剂量的 5%，并且 \leq 褪黑素日总剂量的 10%。

根据本发明的优选实施例，所述药物递送分布曲线包括 1 小时内的褪黑素最大递送 \geq 褪黑素日总剂量的 10%，并且 \leq 褪黑素日总剂量的 30%。根据本发明的优选实施例，所述药物递送分布曲线包括递送降低阶段，其中，所递送的褪黑素的量的降低幅度为每小时 \geq 褪黑素日总剂量的 1%，并且 \leq 褪黑素日总剂量的 12%，优选为每小时是褪黑素日总剂量的 5%并且 \leq 褪黑素日总剂量的 10%。

根据本发明的优选实施例，所述调节机构能够将需要治疗的人和/或所述装置的使用者提供的信息考虑在内。这样的信息可以包括但不限于使用者对其自身的睡眠模式的判断、所期望的睡眠间隔和/或关心需要治疗的人的状态的医生的信息。

根据本发明的优选实施例，所述装置包括用于输入来自需要治疗的人和/或所述装置的使用者的数据的输入机构。这些输入机构可以包括但不限

于按钮或按键、用于与（例如）医院或医生的诊所内的计算机通信的接口和/或用于无线通信的机构。

根据本发明的优选实施例，所述递送装置包括药膏（patch）或类似于药膏的构造。经证明，其对于各种各样的应用都很有利，尤其是对患 DSPS 或其他有更多地具有暂时性质的综合征的使用者和/或患者而言。

根据本发明的不同的优选实施例，所述递送装置包括植入物或者类似于植入物的构造。经证明，其对于各种各样的应用都很有利，尤其是对患有慢性睡眠障碍，例如，与阿尔茨海默症有关的慢性睡眠障碍的使用者和/或患者而言。

本发明还涉及一种用于实现药物的控制释放的方法，其包括的步骤：

- a) 在至少 ≥ 1 个测量周期内测量患者的至少一个身体参数；
- b) 根据所述测量机构的测量数据调节和/或改变褪黑素的剂量；
- c) 将褪黑素递送给需要治疗的人和/或所述装置的使用者。

可以将根据本发明的装置和/或方法用于各种各样的系统和/或应用当中，其中的一者或多者列举如下：

- 用于对褪黑素进行自动调整和/或递送的医学装置；
- 时差治疗装置。

前述部件以及所要求保护的部件和在所描述的实施例中根据本发明所要采用的部件相对于其尺寸、形状、材料选择和技术概念不受任何特殊的例外的影响，因而能够在不受任何限制的情况下应用相关领域内已知的选择标准。

附图说明

通过从属权利要求、附图以及下文中对按照示范性的方式示出了根据本发明的褪黑素治疗的一个例子（即，剂量变化）的相应附图、表格和实例的说明公开了本发明的目的的附加细节、特征、特性和优点。

图 1 示出了四条相对于时间的活动度曲线图，其分别示出了在褪黑素治疗之前的那一天、褪黑素治疗的第 1 天和第 2 天的活动度以及所期望的理想化活动度曲线（“第 x 天”）；

图 2 示出了三条相对于时间的活动度曲线图，其分别示出了褪黑素治

疗之前的那一天的活动度（与图 3 中相同）、褪黑素治疗的第 3 天的活动度以及所期望的理想化活动度曲线（“第 x 天”，与图 1 中相同）；

图 3 示出了三条相对于时钟时间的褪黑素递送曲线图，其分别示出了褪黑素治疗的第 1 天到第 3 天的三条药物递送分布曲线；

图 4 示出了在手表内实现的根据本发明的第一实施例的递送装置的示意性局部剪切侧视图；

图 5 示出了大约沿图 4 的 II-II 线获得的图 4 所示的装置的顶视图；

图 6 示出了根据本发明的第一实施例的方法的实现的流程图。

图 1 示出了四条相对于时间的活动度曲线图，其分别示出了在褪黑素治疗之前的那一天、褪黑素治疗的第 1 天和第 2 天的活动度以及所期望的理想化活动度曲线（“第 x 天”），根据本发明的一个实施例，借助所述曲线图改变褪黑素的日剂量。应当指出，图 1 和图 2 中的数据点已经在每小时进行平均了（因而，每小时给出一个数据点）。

所期望的睡眠时期被设定为从 23:00 到 7:00，但是，在治疗之前，活动度曲线明显发生了偏移，其活动大约持续到 3:00，并且在大约 11:00 又升高（所采用的这一数据来自于患有睡眠时相延迟综合征（DSPS）的人）。

图 2 还示出了第 3 天的活动度曲线。明显可以看出，在治疗的第三天基本上已经很好地近似出所期望的理想化曲线（第 x 天）。

在下文的表 I 中给出了图 1 和图 2 的数据。

表 I: 标准化的平均每小时的活动度

时钟时间	治疗之前	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 X 天
18:00	106	90	93	74	78
19:00	88	101	100	96	95
20:00	103	75	74	107	105
21:00	78	97	95	108	104
22:00	93	110	108	106	103
23:00	113	104	107	12	7
00:00	102	105	108	5	5
01:00	106	96	6	4	4

02:00	99	5	5	5	5
03:00	5	5	4	6	5
04:00	4	4	5	5	5
05:00	5	6	6	4	4
06:00	6	5	5	5	6
07:00	5	4	4	76	78
08:00	4	6	5	85	83
09:00	5	5	80	96	98
10:00	6	81	85	105	104
11:00	83	96	96	122	122
12:00	94	104	108	105	105
13:00	102	120	120	111	112
14:00	120	103	103	108	107
15:00	103	109	109	107	109
16:00	108	103	108	94	96
17:00	102	106	106	100	101

初始褪黑素剂量（即，第1天的剂量）为20 μg 。采用下述公式：

$$\Delta m \geq [\Delta m_{\max} * (\text{比率} - a) / (1 - a)]$$

将 Δm_{\max} 设为40 $\mu\text{g}/\text{天}$ 。

经计算，第2天的 Δm 为19 μg ，第3天的 Δm 为13 μg 。因此，第2天的日总剂量为39 μg ，第3天的日总剂量为52 μg 。

图3示出了第1天到第3天褪黑素剂量的药物递送分布曲线。如上所述，这一递送分布曲线包括（褪黑素日总剂量的）1-12%的提高，直到在一个小时内提供了日剂量的大约15%为止；然后，每小时使每小时剂量降低1-12%。

在下述表II中给出了图3的数据。

表II：褪黑素药物递送分布曲线（ $\mu\text{g}/\text{小时}$ ）

时钟时间	第1天	第2天	第3天
------	-----	-----	-----

17:00	0	0	1.49
18:00	0.58	1.12	1.5
19:00	0.58	1.13	2.41
20:00	0.93	1.81	3.3
21:00	1.27	2.49	4.1
22:00	1.58	3.09	4.48
23:00	1.73	3.38	5.14
00:00	1.98	3.88	6.82
01:00	2.63	5.14	7.95
02:00	3.07	6	2.94
03:00	1.14	2.22	3.2
04:00	1.23	2.41	2.55
05:00	0.98	1.92	2.02
06:00	0.78	1.52	1.08
07:00	0.42	0.82	0.28
08:00	0.11	0.21	0.86
09:00	0	0.65	0.86
10:00	0	0.65	0.86
11:00	0	0.65	0
12:00	0	0	0
13:00	0	0	0
14:00	0	0	0
15:00	0	0	0
16:00	0	0	0

请注意，第3天的递送开始时间比第1天和第2天递送开始时间早1个小时。

图4示出了在手表10内实现的根据本发明的第一实施例的递送装置1的示意性局部剪切侧视图。通过正视图示出了表壳10的上部，通过剪切视图示出了下部（即，由附图标记40-60表示的部分）。

所述装置（除了表壳 10 外，表壳 10 还包括用于所述装置的传感器和计算单元）1 包括药物贮存器 40，可以通过几个可控的阀门 50 将褪黑素从所述药物贮存器 40 递送至使用者和/或需要治疗的人的皮肤 100。此外，装置 1 还配备有位于药物贮存器 40 附近的防滑材料 60，以确保药物贮存器 40 和皮肤 100 之间的接触。

应当指出，如果不采用阀门 50，也可以采用其他机构来递送褪黑素。根据本发明的一个实施例（附图中未示出），所述装置采用电泳提供褪黑素的有源递送。

图 5 示出了大约沿图 4 的 II-II 线近似的图 4 所示的装置的顶视图。从图 5 可以看出，表壳 10 配备有几个输入机构 20a、20b（这里具有按钮的形式），以设置（例如）所期望的睡眠间隔。

图 6 示出了根据本发明的第一实施例的方法的实现的流程图。

从图 6 中可以看出，首先递送褪黑素（表达为框“按照规定的剂量和定时递送褪黑素”），并测量活动度（“测量活动度”）。活动度的测量可以发生在褪黑素的递送时 y 以及在递送之后（由“反向箭头”指示）。

接下来，通过比较机构比较夜间和日间活动度。这一比较机构还将夜间和日间活动度之间的期望比率和/或所需要的睡眠间隔的可能设置考虑在内。

在不调整褪黑素剂量的情况下（流程图中的“否”路径），继续保持褪黑素的剂量和定时不变。

在必须调整褪黑素的剂量的情况下，考虑褪黑素剂量的最大剂量以及初始的褪黑素剂量的可能设置计算褪黑素剂量和/或定时的变化。

根据这一变化（ Δm ）计算新的褪黑素剂量和定时。

上述实施例中的具体元件和特征的组合只是示范性的；显然可以设想采用本申请以及通过引用而并入的专利/申请中的其他教导与这些教导进行交换和替换。如本领域技术人员将认识到的那样，在不脱离要求保护的本发明的精神和范围的情况下，本领域普通技术人员能够想到文中描述的内容的变更、修改和其他实现。相应地，上述说明只是为了举例，而并非意在做出限制。本发明的范围由权利要求及其等同要件界定。此外，在说明书和权利要求中采用的附图标记不限定所要求保护的本发明的范围。

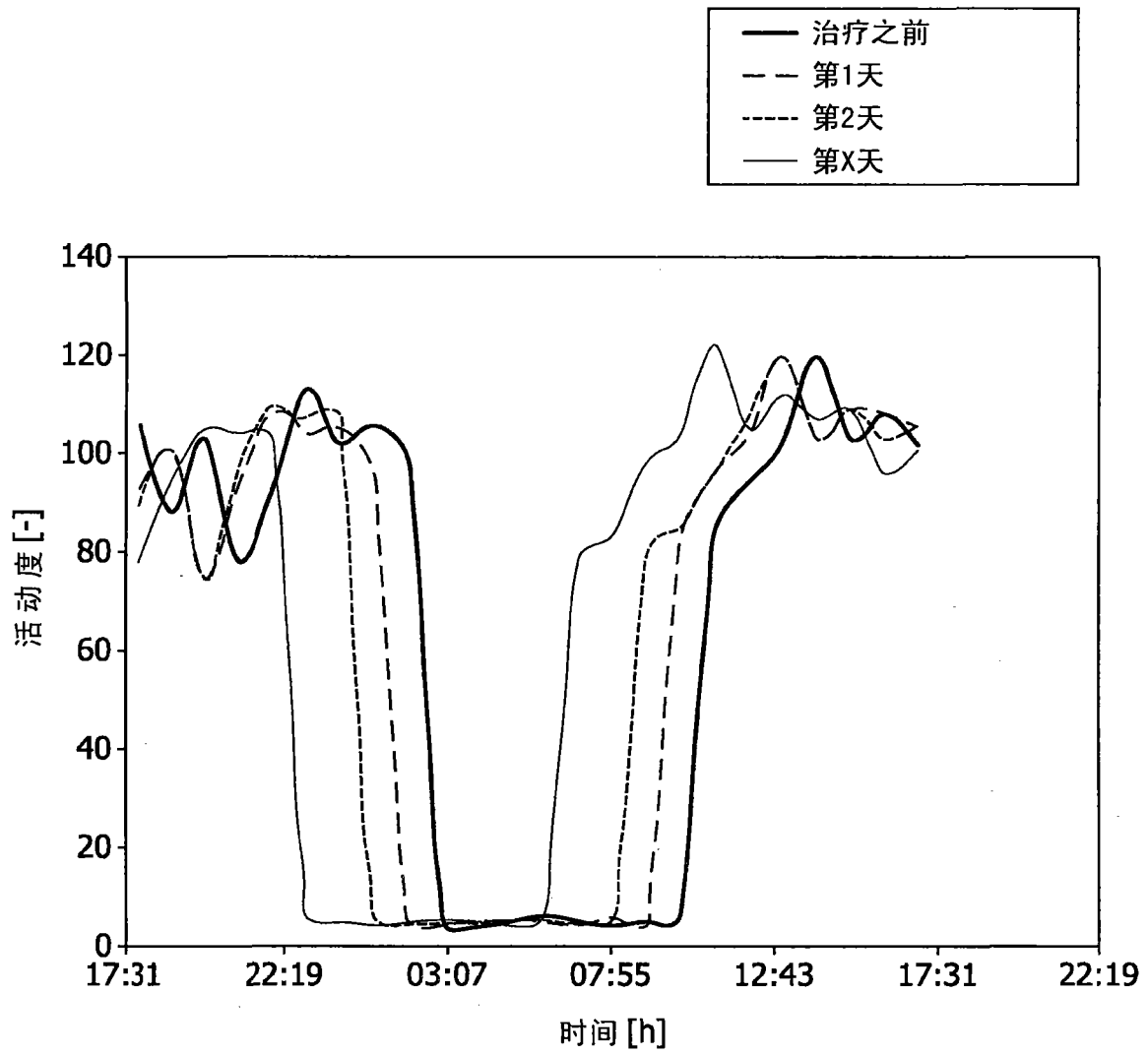


图1

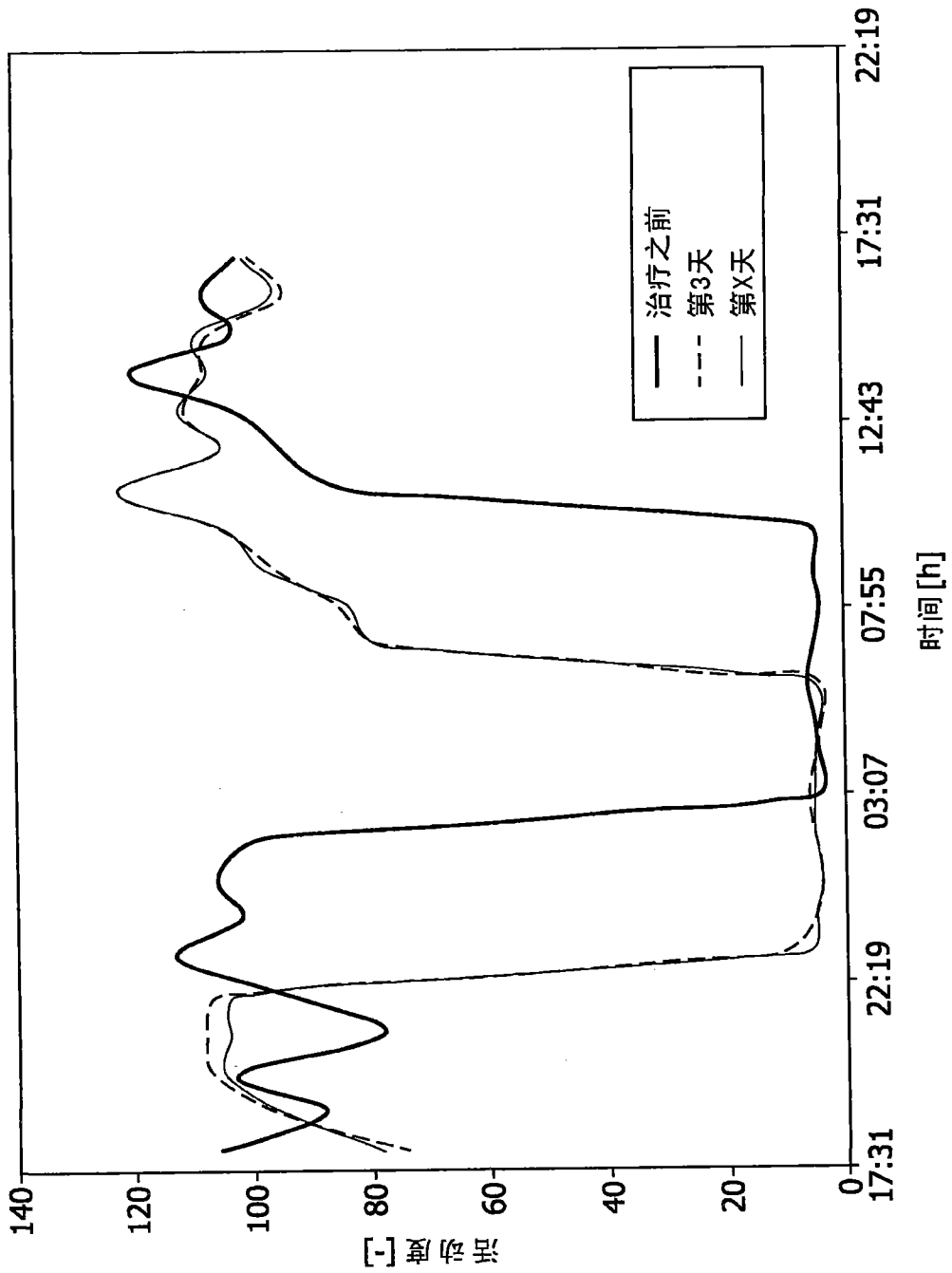


图2

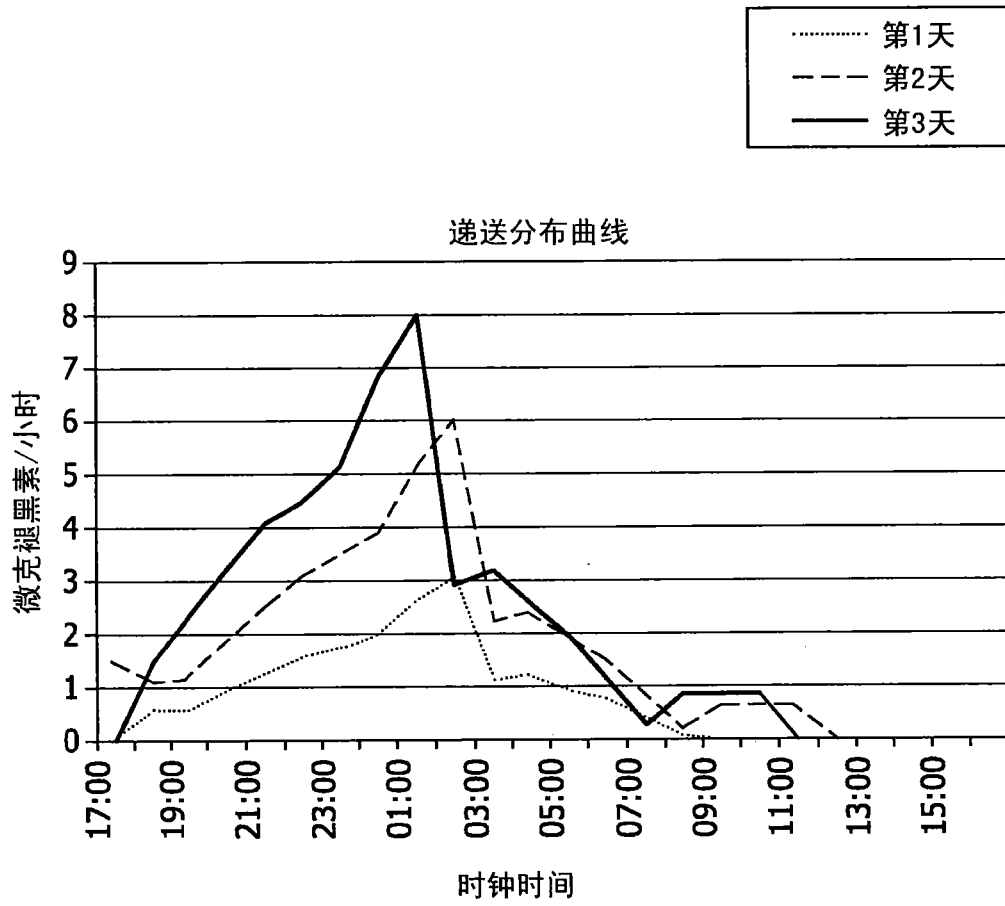


图3

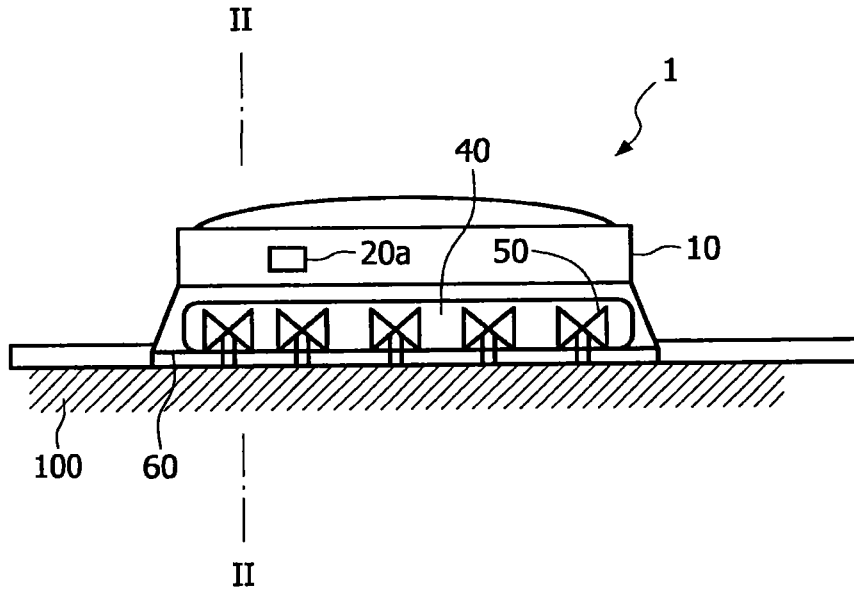


图4

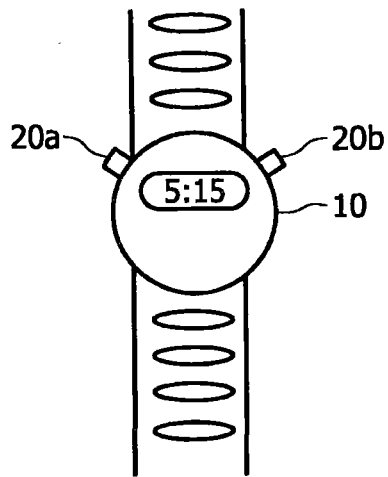


图5

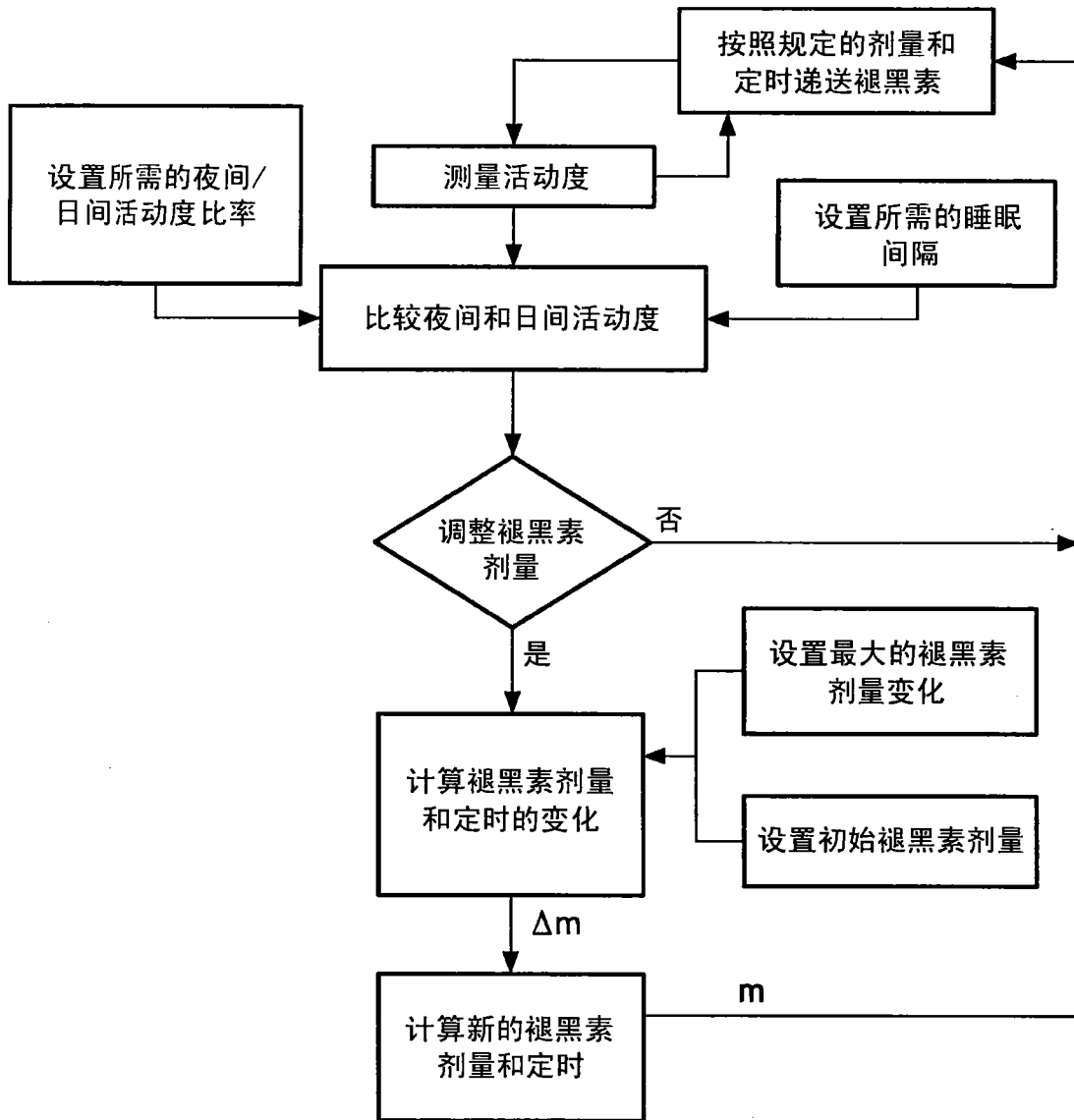


图6