

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103002934 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 27

(21) 申请号 201180035059. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 05. 27

A61M 5/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/349, 595 2010. 05. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 01. 16

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/038394 2011. 05. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02011/150359 EN 2011. 12. 01

(71) 申请人 双子星医药股份有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 R·M·奥德兰 B·G·斯戴勒

S·R·威尔逊 M·R·威尔逊

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 茅翊恣

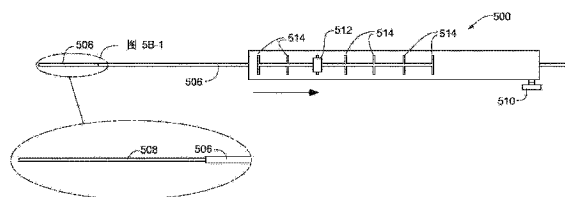
权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 15 页

(54) 发明名称

组织输注装置及方法

(57) 摘要

一种提供将生物活性剂对流增强输送到组织部位的装置和相应的方法。该装置涉及使用半透膜,半透膜通常为一个或多个中空纤维的形式,连同含有将要被输注的生物活性剂的溶液的源和管道。与常规(例如标准针)类型的输送装置相比,中空纤维技术的使用提供了包括传递动力学和分布在内的特征的最佳组合。



1. 一种对组织部位进行输注的装置,所述装置包括:
 - a) 一个或多个中空纤维导管,所述导管适于放置并保持在该所述组织部位内的期望位置,并且在使用后从所述组织移除而不对所述组织造成过度损伤;
 - b) 生物活性剂流路,所述流路适于将生物活性剂从源输送至所述导管,从而输送到所述组织部位;以及
 - c) 控制机构,所述控制机构适于允许生物活性剂受控地输送至所述导管,以预定的方式到达所述组织部位。
2. 如权利要求 1 所述的装置,其特征在于,所述一个或多个中空纤维导管适于使用辅助装置置入并定位在所述组织部位内。
3. 如权利要求 2 所述的装置,其特征在于,所述辅助装置选自由在其输送过程中给所述导管提供合适属性的可拆卸的鞘套、套管针和 / 或管心针构成的组群。
4. 如权利要求 3 所述的装置,其特征在于,所述属性选自由强度、刚度、被转向或以其它方式定位的能力以及通过合适的手段跟踪或定位的能力组成的组群。
5. 如权利要求 4 所述的装置,其特征在于,所述一个或多个导管适于在输注过程中基本上保持在所述组织部位内的适当位置。
6. 如前述任一权利要求所述的装置,其特征在于,所述导管包括远侧和 / 或近侧的锚定机构。
7. 如前述任一权利要求所述的装置,其特征在于,所述生物活性剂流路适于输送生物活性剂,基本上不存在空气或其它吸留物。
8. 如前述任一权利要求所述的装置,其特征在于,所述装置包括首先用合适的溶液预充导管的装置。
9. 如前述任一权利要求所述的装置,其特征在于,所述控制机构允许单手操作所述装置和 / 或一个或多个输送控制器。
10. 如权利要求 9 所述的装置,其特征在于,所述输送控制器选自由位置、流量、定时的控制器和相应检测器构成的组群。
11. 一种用生物活性剂输注组织部位的方法,所述方法包括:
 - a) 提供根据任一前述权利要求所述的装置;
 - b) 以使所述中空纤维部分相对于所述组织定位在期望位置和取向的方式,将所述导管放置并保留在组织部位内;以及
 - c) 以提供属性的最佳和预定组合的方式,启动所述装置以将生物活性剂输送到所述组织中,所述属性选自由传递动力学和分布构成的组群。
12. 如权利要求 11 所述的方法,其特征在于,所述一个或多个中空纤维导管用辅助装置置入并定位在所述组织部位内,所述辅助装置选自由在其输送过程中给所述导管提供合适属性的可移动鞘套、套管针和 / 或管心针构成的组群。
13. 如权利要求 12 所述的方法,其特征在于,所述属性选自由强度、刚度、被转向或以其它方式定位的能力以及通过合适的手段跟踪或定位的能力组成的组群。
14. 如权利要求 13 所述的方法,其特征在于,所述一个或多个导管在输注过程中基本上保持在所述组织部位内的适当位置。
15. 如权利要求 14 所述的方法,其特征在于,所述一个或多个导管通过使用远侧和 / 或

近侧的锚定机构保持在适当位置。

16. 如权利要求 15 所述的方法,其特征在于,在基本上不存在空气或其它吸留物的情况下输注所述生物活性剂。

17. 如权利要求 16 所述的方法,其特征在于,所述一个或多个导管首先预充合适的溶液。

18. 一种用生物活性剂对组织部位进行输注的方法,所述方法包括:

a) 提供包括如下部分的装置:

i) 一个或多个中空纤维导管,所述导管适于被放置并保持在组织部位内的期望位置,并在使用后从所述组织移除而不对所述组织造成过度损伤;

ii) 生物活性剂流路,所述流路适于将生物活性剂从源输送至所述导管,从而输送到所述组织部位;以及

iii) 控制机构,所述控制机构适于允许生物活性剂受控地输送至所述导管,以预定的方式到达所述组织部位,

b) 通过使用分别与所述一个或多个导管相关联的一个或多个锚件,将所述导管放置并保留在组织部位内,使所述中空纤维部分相对于所述组织定位在期望的位置和取向;以及

c) 在导管置入所述组织部位之前、之中或之后用溶液预充所述导管并启动所述装置,以提供属性的最佳和预定组合的方式将生物活性剂输送到所述组织,所述属性选自自由传递动力学和分布构成的组群。

组织输注装置及方法

技术领域

[0001] 一方面,本发明涉及用于例如通过对流增强输送(CED)的组织输注的系统 and 装置。另一方面,本发明涉及包括中空纤维形式的半透膜的导管,所述导管用于给人体输送物质或从人体回收物质。

背景技术

[0002] 据记述,多种生物活性剂已被用于治疗人体器官,经常是通过直接、局部注射到人体器官自身。通常,这类注射足以输送人体必需的剂量,但在许多情况下,这种常规的输送存在各种缺点,包括难以进入各个人体器官和 / 或实现有效或理想的传递动力学和 / 或分布的能力方面的缺陷。

[0003] 例如,随着人口的老齡化,良性前列腺增生症(BPH)将成为经济资源日益增长的负担。手术治疗已得到公认,有 60-80% 的男性患者取得了满意效果。然而,该病症一直与显著的发病率和并发症相伴,因此有相当多的研究工作在发展替代的侵入最小化治疗。通过直接注射来消融前列腺有可能显著降低费用和发病率;有一些药物可用于化学地消融组织。然而,虽然直接注入似乎是解决问题的直接手段,但是化学消融术存在药物注射后沿针道回流和分布不均匀等明显缺点。

[0004] 请参阅申请人的美国专利公布 No. US-2005-0165342、No. US-2010-0106140、No. US-2010-0100061 以及美国专利 No. 6,030,358、No. 6,537,241、No. 6,942,633、No. 6,942,634 和 No. 7,717,871,这些专利的公开内容以引用方式并入本文。

附图说明

[0005] 图 1 示出了使用中空纤维导管和标准注射针的染料分布的预期结果。

[0006] 图 2 示意性地说明间隙渗流和阻抗失配的选项。

[0007] 图 3A-3C 示出了中空纤维进入前列腺的放置步骤。

[0008] 图 4A-4B 提供了根据本发明的优选的输注导管的剖视图。

[0009] 图 5A-5B 提供了根据本发明的优选的针回缩装置的剖视图和俯视图。

[0010] 图 5C-5D 提供了根据本发明的优选的针回缩装置的俯视图和剖视图。

[0011] 图 6A-6E 提供了根据本发明的可选的导管预充方法的剖视图。

[0012] 图 7A-7B 表示根据本发明的优选的远侧顶端锚定机构的剖视图。

[0013] 图 8A-8B 表示根据本发明的优选的近侧锚定机构的剖视图。

[0014] 图 9A-9B 表示根据本发明的优选的提供负压用机构的剖视图。

[0015] 图 10A-10B 表示具有预充管腔的导管的替代实施例。

[0016] 图 11 提供了具有预充管腔的导管的近端的剖视图。

[0017] 图 12 描绘了说明使用具有预充管腔的导管的预充流体的流动的示意图。

[0018] 图 13 表示具有预充管腔的导管的远端的侧剖视图。

[0019] 图 14A-14C 提供了根据本发明的另一个优选的针回缩装置的侧视图和剖视图。

[0020] 图 15A-15D 提供了替代的针回缩装置的视图,包括弯曲的导管端部的使用。

发明内容

[0021] 本发明提供了一种系统,包括通过对流增强输送将生物活性剂直接输注到人体组织部位的装置和相应的方法。该装置适于提供属性的最佳组合,包括临床上相关的输注率和分布以及易操作性,同时也避免或最小化诸如回流、不规则分布模式、不期望的组织切变等不期望的属性。这些和其它效果可以通过各种手段获得或改善,包括在输注期间将导管保持在期望的组织部位的锚定装置,和 / 或通过预充装置来确保输送被优化而不出现空气的不当妨碍,以及允许期望的输注液(将要输注入组织部位的物质)受控地输送到组织部位的方式。

[0022] 在一个优选实施例中,所述装置包括:

[0023] a) 一个或多个中空纤维导管,其适于被放置并保持在组织部位内的期望位置,并且在使用后从组织移除而不对组织造成过度损伤;

[0024] b) 生物活性剂流路,其适于将生物活性剂从源输送到导管,从而输送到组织部位;以及

[0025] c) 控制机构,其适于允许生物活性剂受控地输送到导管,以预定的方式进入组织部位。

[0026] 在又一个优选实施例中,一个或多个中空纤维导管适于使用辅助装置置入并定位在组织部位内,所述辅助装置例如为可移动鞘套、套管针和 / 或管心针,它们在其输送过程中给导管提供合适的属性,例如强度、刚性、被转向或以其它方式定位的能力以及通过适当的手段跟踪或定位的能力。

[0027] 在另一个优选实施例中,一个或多个导管适于在输注过程中基本上保持在组织部位内的适当位置,例如通过使用远端和 / 或近端的锚定机构。

[0028] 在又一个优选实施例中,生物活性剂流路适于在基本上不存在空气或其它吸留物的状态下输送生物活性剂,例如首先用合适的溶液预充导管以更好且更精确地输送。

[0029] 在另一个优选实施例中,所述控制机构允许单手操作装置和 / 或一个或多个输送控制器,例如对于位置、流量、定时(例如,连续地、周期地、间歇地输送)的控制器和相应检测器(例如,吸留物检测)。在又一个优选实施例中,生物活性剂通过任何合适的手段输送,例如通过施加流体静压、使用对流或渗透压力以及类似手段。

[0030] 本发明的方法:

[0031] a) 提供如本文所述的装置,

[0032] b) 以使中空纤维部分相对于组织定位在期望位置和取向的方式,将导管放置并保留在组织部位内,

[0033] c) 以提供属性的最佳和预定组合的方式,启动该装置以将生物活性剂输送到组织中,这些属性选自由传递动力学(例如流速、总量)和分布(例如均匀、对称、预定构形、最小逆流或回流)构成的组群。

具体实施方式

[0034] 申请人已发现:与常规针尖相比,通过使用中空纤维导管使生物活性剂能够以更

佳控制的对流增强输送方式输送,因此,与常规针尖相比同样或更加有效,同时风险或缺点也相应地较少。特别是这样的情况:如当前所提供的,输送导管可以被适当地定位并保持在组织部位,因此,生物活性剂的输注可以通过首先预充导管而得以促进,例如预充适量和适当类型的溶液。

[0035] 本领域技术人员根据本说明书能够了解到:所述装置和方法可适用于各种生物活性剂和含有这类试剂的相应溶液,以及各种患者的生理参数和组织部位,从而以受控和期望的方式输送生物活性剂。

[0036] 本领域技术人员根据本公开能够了解到:用 CED 实现的输注液分布的程度可以取决于许多因素,包括与病人关联的因素(例如,组织的液压传导率、间质性压力、被输注组织的类型)、与生物活性剂溶液本身关联的因素(例如,输注液浓度、分子量、孔隙压力、疏水性等)以及用来输送溶液的装置关联的因素(例如,给药过程中的量和流速以及给药导管的位置、直径、孔隙率和类型)。如本文所用,术语“生物活性剂”是指被输送到组织部位以便提供期望的生物和/或物理化学反应的任何输注液。因此,生物活性剂可以包括输注液,其中所述活性剂以均匀的溶液、乳液或其它合适的形式提供。合适的输注液的实例包括:例如,生物活性药物溶液或其它药物,以及那些自身提供物理-化学反应(如通过输送乙醇或其它合适的试剂进行消融)的溶液。

[0037] 已经在许多组织中研究了直接输注入组织,其中每一组织都趋于是独特的挑战。例如,常规 CED 已被证明对于将药剂输送到脑部是有效的,然而,为了避免回流和切变的问题,输注速度必须非常缓慢。本发明的装置和方法涉及中空纤维技术的应用,以进一步提高 CED。与常规药物输送导管相比,中空纤维输送导管对于输注溶液和/或其组分的流动是足够(例如,完全)多孔的,从而显著增加可以接触输注液的组织的表面积。在一个优选实施例中,例如具有数以百万计的平均直径只有 0.45 微米的微孔的中空纤维可用来形成供流出的生物活性剂进入组织的多个通路。因此,申请人已证明:使用这种中空纤维可以使生物活性剂的输送过程中不希望有的属性(如切变面和回流)最小化或消除,并且因此增加输送到部位的生物活性剂量,以及药剂在部位内的期望定位。

[0038] 本发明的方法和装置可以通过留置导管来输送连续的和/或周期性的(例如,间歇性的)生物活性剂(如药物)的输注,从而使生物活性剂能够以期望的浓度对流分布并且遍及目标组织的期望体积,同时最小化或避免全身毒性反应。

[0039] 来看附图,图 1 说明了前列腺包膜 100 内的染料分布的预期模式。图中示出了由中空纤维导管 104 和引导针 106 的组合产生的在前列腺包膜 100 左侧的染料分布 102。并示出了在前列腺包膜 100 的右侧从标准的单端口注射针 110 产生的预期的染料分布 108。本发明的一些实施例针对消除或至少减轻与标准注射针技术相关联的回流和不对称分布 108。

[0040] 图 2 描绘的示意图 200 示出会在通过输注流入组织的流量超过流入组织的能力时发生的间隙渗流和阻抗失配。在一个理想化的流动状况 202 中,组织 204 中每个细胞被充满了对流液流。在输注速率增大的设置 210 中存在阻抗失配,所有由导管输送的流体不流入组织 204。结果在流体-组织界面 212 处增加的压力产生使组织 204 变形的力(由条 214 表示),这又减小了最接近导管的间隙路径 216 的大小,并进一步增加了对组织流动的阻力。在具有持续输注的环境 220 中,上升的压力能够在组织 204 中产生断裂 222。在这个间质池

中的任何治疗剂只能通过扩散而到达细胞。

[0041] 图 3A-3C 示出了将中空纤维导管 300 置入前列腺 302 并定位于其中的过程的示例。导针套管 304 将经直肠放置进前列腺 302。优选的是,中空纤维导管 300 首先被预充,然后置入针 304 内(例如,在针置入前列腺之前或之后),使导管的远侧尖端紧临针尖之后。已经确认,针-导管组合可被插入前列腺 302 至期望位置,例如使用经直肠超声(TRUS)探针 306。针头 304 将被撤回,留下外露的中空纤维导管 300 于期望位置,以供输注治疗药物之用。输注液将通过中空纤维 300 输注,以在整个前列腺 302 中建立物质 310 的良好分布。

[0042] 注射完成后,优选地通过简单地在导管轴上抽拉而将中空纤维导管 300 取下。申请人已经将相同的导管设计用于人体肌肉单元间,并发现只要沿导管的长度上基本没有与组织接触的凸缘,就不难将中空纤维导管取出,甚至通过肌肉筋膜和皮肤取出。

[0043] 替代地,导管 300 可以用其它的显像模式和方法来放置。比如,术中 MR/CT 和 X 线透视就是另外一些可用来实时看到导管相对于目标组织的位置的显像模式。此外,可与放置前的图像一起使用治疗计划软件,这些图像包括参考标记来指示导管相对于由导管放置前的图像提供的目标组织的位置。在某些情况下,与显像装置分开的导管导引装置用于将导管引导到正确位置。最后,可以使用治疗计划软件来确定最理想的导管放置,提供导管的数量和位置还有优选的输液方案,包括流速和体积。

[0044] 图 4A-4B 给出了根据本发明的优选输注导管 400 的剖视图。如图所示,导管 400 包括 1-3 厘米的中空纤维 402(例如,0.45 微米,0.28×0.36 毫米),其接合于超薄壁不锈钢管或线圈加固的聚酰亚胺管 404。0.006" 不锈钢管心针 406 接合于纤维的前端 408,以提供机械强度。管心针 406 的远侧尖端包括用来增强结合点的球 410。路厄接头 412 设置在导管 400 的近端,以能够连接于流体管线。

[0045] 图 5A-5B 分别提供了根据本发明的优选的针回缩装置 500 的剖视图和俯视图。(图 5C-D、图 14A-C 和图 15A-D 提供了回缩装置的更多示例。)为了便于针回缩,装置 500 可允许单手操作。装置 500 包括设置在适于用手握持的外主体 504 内的可调整内主体 502。可调整内主体 502 与针 506 连接,并允许针 506 相对于外主体 504 和中空纤维导管 508 向近侧和远侧滑动,该中空纤维导管 508 用锁紧螺钉 510 相对外主体固定。在外主体 504 外部,滑动手柄 512 可在两个或更多个锁定位置 514 之间移动,以调整可调整内主体 502 和针 506 的位置。

[0046] 图 5C-5D 分别提供了根据本发明的优选的针回缩装置 550 的俯视图和剖视图,该装置 550 具有提供针 556 的回缩用力的弹簧机构 570。装置 550 包括弹簧加载的内梭套 502,用于回缩针 556 并露出中空纤维导管 558。首先,导管 558(例如文中描述的任何导管,包括图 13 中的示例)被加载,并由 A 部分和锁定螺钉 560 固定于手柄 504。接着,梭套 552(B 部分)被前推,从而压缩弹簧 570 并使针 556 覆盖纤维 558 以用于插入。一旦针 556 置入组织,按钮 572 就被推按,使针 556 回缩进附接于手柄 554 的外鞘套 574。弹簧 570 应具有足够的力来克服组织和 O 形环的阻力。外鞘套 574 帮助保持导管在组织中的位置。两个 O 形环 580 放置在手柄 554 内以提供气密密封并防止流体回流到针和鞘套。路厄接头(图中未示出)将被附连到 A 部分以便于流体管线连接。

[0047] 一般情况下,图 5A-5D 中所示的导管 508、558 在置入组织之前都被预充。然而,这在某些情况下可能不实用,例如在需要可移动管心针甚至在某些使用固定管心针的应用

中。当从图 5A-5B、图 5C-5D、图 14A-14C 和 / 或图 15A-15D 中找到的针和相关联的回缩装置取下图 4 的导管时,可能就是这类情况。在需要长的输注时,这可能是期望的。在此情况中,图 4 的导管主体应是柔性的且可能需要锚定装置(例如,参照图 7-9 所讨论的那样)。能以多种方式实现从回缩装置的取出。一个取出方法涉及在导管上方拉动回缩装置。在这种情况下,需要可移动式接头,使得导管可以在置入前被预充,然后再次钩住输送装置(输液泵或注射器)。这种可移动式装置通常基于压力接头。

[0048] 图 6A-6E 提供了说明根据本发明的可选的导管预充方法的剖视图。在该实例中,导管 600 具有两个管腔,以允许空气去除和预充。图 10-13 提供了一种这样的导管的更详细描述。回到图 6A-6E,阀 602 在导管 600 的近端 604 上打开,并通过中心管腔 608 缓慢注入输注液 606。输注液行进到导管的远端 610 并充注中空纤维 612。中空纤维 612 提供足够的阻力,以使输注液 606 通过在纤维 612 和支撑管 616 之间产生的间隙 614 充注导管 600 的剩余死区。一旦导管被完全预充,就关闭阀 602。现在有了通过中空纤维 612 的流体通路。因此,图示的例子提供了用户友好的预充方法,该方法可以大大减少空气引入导管 600 的机会。如果有气泡被截留在纤维中,它们可以通过输出管腔或间隙去除。此外,不需要中空管心针用于导管的放置。此外,在某些情况下也可以用非中空纤维导管实现预充,例如结合负压进行预充(未作图示)。

[0049] 本发明的导管可用任何合适的装置或相应的机构来固定或锚定在期望的位置。例如对于长输注周期而言,锚定可能是期望的。合适的锚定可以按如下方式实现,例如:通过使用定位在导管的远侧和 / 或近侧部分的环圈或螺旋丝;通过缝合装置或其它这类装置;通过在尖端或其它适合部分设置一个或多个钩(例如与中空纤维部分或导引针关联);通过施加负压;通过使用足以使导管充分保留在组织中的表面特征(例如,纹理);可膨胀或可展开球囊(例如在纤维的尖端或近端);通过纤维周围的可扩张支架;通过使用位于远端的螺旋丝(例如,足以允许导管被有效地拧入组织);以及 / 或者通过使用导引针中(例如,在中空纤维导管部分之外)的锚件。

[0050] 图 7A 和图 7B 是表示根据本发明实施例的优选的远侧尖端锚定机构的剖视图。在本实施例中,导管 700 包括两个附接(例如,接合、熔焊和 / 或钎焊)于中空纤维 706 的尖端 704 和管心针 708 的弹簧型锚件 702。在该情况下,锚件 702 用弹簧钢或形状记忆合金(例如,镍钛合金)管材制成,经切割并成形为期望的形状。如图 7A 中所示,在针头和导管插入过程中锚件 702 缩进在针 710 内。一旦导管 700 定位在期望的组织内,针 710 就回缩并且锚件 702 自动展开而将纤维 706 固定到周围组织内。为了取出导管 700,需要足够的力将锚件 702 从组织中拉出。可替代的是,针 710 可以重新伸过锚件 702 以使它们脱离周围组织。

[0051] 图 8A 和 8B 示出了根据本发明实施例的优选的近侧锚定机构的剖视图。在本实施例中,导管 800 包括两个弹簧型锚件 802,它们附接(例如,结合、熔焊和 / 或钎焊)在中空纤维 806 的近端 804 处。在该情况下,锚件 802 用弹簧钢或形状记忆合金(例如,镍钛合金)管材制成,经切割并成形为期望的形状。如图 8A 中所示,在针头和导管插入过程中锚件 802 缩进在针 810 内。一旦导管 800 定位在期望的组织内,针 810 回缩并且锚件 802 自动展开而将导管 800 和纤维 806 固定到周围组织内。为了取出导管 800,需要足够的力将锚件 802 从组织中拉出。可替代的是,针 810 可以重新伸过锚件 802 以使它们脱离周围组织。

[0052] 图 9A-9B 示出了根据本发明实施例的通过负压提供附连的优选机构的剖视图。在

该情况下,针 910 在其远端包括一个或多个狭孔 912。插入后,针 910 被拉回以露出中空纤维 906 和位于 O 形环密封件 914 的近侧的狭孔 912。O 形环密封件放置在针 910 和导管 900 之间,以防止针狭孔 912 远侧的负压。在针 910 回缩期望量后,真空(负压)被施加到针 / 导管的近端,产生拉动附近组织的力 916,从而固定导管 900。

[0053] 在某些情况下,特别是在为了定位中空纤维而可能使用内部管心针时,一旦拆卸管心针,往往难以在之后预充中空纤维,即使是在施加正压时也是如此。因此,在特别优选的实施例中,本发明的装置提供了一种装置和简单易用的相应的预充方法,理想的是该方法不需要正压(在某些情况下,正压会导致无意中的输注)。这类装置可以包括例如多个管腔,包括用于放置管心针的第一管腔和用于输送预充溶液的一个或多个第二管腔。如上面参照图 6A-6E 所讨论的,可以使用具有两个管腔的导管来执行可选的导管预充方法,以便在放置之前或是放置之后去除空气并进行预充。因此,导管可以被优选地定位成用于避免或最小化中空纤维内的气泡形成,从而避免高的输注压力并使移置入组织的空气最少。

[0054] 图 10A 和图 10B 示出了既有中央(例如,管心针)管腔又有预充管腔的导管主体的备选实施例的横截面。预充管腔可以具有任何期望的截面形状。图 10A 示出了一个实例,其中导管主体 1000 包括管心针管腔 1002 和导管壁内的圆形截面的预充管腔 1004。图 10B 示出了一个实例,其中导管主体 1010 包括管心针管腔 1012 和导管壁内的延伸或扁长截面的预充管腔 1014。转回到图 11,导管 1100 的近端 1101 包括用于中央管腔 1102 的流体连接部和用于预充管腔 1104 的流体连接部,其带有提供连通性的路厄锁 1106,还示出了用来密封预充管腔 1104 和导管 1100 的主体之间的连接部的防漏外壳 1108。任选地且优选地,可以设置阀(未示出)或其它合适的装置,以便一旦完成预充就关闭预充管腔 1104。

[0055] 这个预充方法可以使用多种类型的导管,其中两个如图 12 和图 13 所示。图 12 示出了已取下管心针后的标准端口导管 1200 的远端。预充管腔 1204 的远端 1202 被堵塞,并且在导管尖端的附近形成有孔 1206,以供预充管腔 1204 和管心针管腔 1208 之间的流体连通。在一个特例中,输注液流可以按照箭头方向通过管心针管腔、通过该孔并折返通过预充管腔。

[0056] 图 13 提供了输注导管 1300 的剖视图,该输注导管在远端结合有中空纤维 1302 以分配输注液。中空纤维 1302 通过联结件和粘合剂 1306 联合到导管主体 1304。此外,中空纤维 1302 内放置有支撑管 1308,该支撑管在远端处用堵塞粘合剂 1310 附连到中空纤维。支撑管 1308 也在管心针管腔内用粘接剂或其它结合物 1312 附接到导管主体 1304。如图 12 所示,导管主体 1304 上的预充管腔 1314 的远端被堵塞,并形成有流体连通孔 1316。在支撑管 1308 的远端中还有一个或多个孔 1318,以允许从支撑管内到中空纤维和预充管腔的流体连通。

[0057] 在实践中,流体源(例如 IV 袋或注射器)被附连到预充管腔或管心针管腔,尽管 IV 袋或类似物是优选的,因为预充导管所需的真空较少。真空源被附连到另一管腔并打开阀进行施加。一旦流体已到达真空源,阀即可关闭,该阀优选地附连到附装于真空源的流体连接头。图 12 和图 13 中的箭头示出当预充管腔流体连接是负压 / 真空源时的预充方向。

[0058] 也可以用正压来预充带有中空纤维构造的输注导管,只要预充压力被保持为低于推动流体通过中空纤维所需的流体压力。在该情况中,不需要真空源,注射器可以附连到任一流体连接部以从该注射器用正压力预充输注导管,然后一旦流体已到达另一流体连接部

就将阀关闭。

[0059] 回到图 5A-5B 和图 5C-5D,在某些实施例中提供具有回缩机构的输注导管可能是有用的。图 14A-14C 提供了根据本发明实施例的另一个优选的针回缩装置 1400 的侧视图和剖视图。装置 1400 包括弹簧加载的内梭套 1402,其用来回缩针 1404 并使导管 1410 的中空纤维 1418 露出。首先,导管 1410 (例如,文中描述的任何导管,包括图 13 的示例)被装载并固定到手柄 1412。梭套上的 1402 的移位销(index pin) 1414 被前推,从而压缩弹簧 1416 并允许针 1404 覆盖导管的纤维 1418 以供插入。一旦针 1404 被置入组织内,移位销 1414 沿着手柄 1412 移回,针 1404 缩进附连到手柄 1412 的外鞘套 1420 内。弹簧 1416 应有足够的力来克服组织和 O 形环的阻力。外鞘套 1420 帮助保持导管在组织中的位置。两个 O 形环 1422 放置在手柄 1412 内以形成气密密封,并防止流体通过针和鞘套回流。路厄接头 1424 供流体管路连接之用。

[0060] 图 15A-15D 提供了可替代的针回缩装置 1500 的视图,包括弯曲导管端部的使用。这种装置对于需要弯针进入组织的导管输送(例如,经尿道输送入前列腺)是有效的。从图 15A 所示开始,在导管 1506 和针借助于内窥镜插入时,外鞘套 1502 可在弯针 1504 上方延伸。转到图 15B,握持外鞘套 1502 并同时推动手柄 1508 使弯针 1504 从鞘套内伸出并进入周围组织。图 15C 示出了附加直针 1510 (内有导管)延伸通过弯针 1504 而进入组织。最后,如图 15D 所示,路厄接头 1520 可以被锁定到手柄 1508 并且直针 1510 被缩回以露出导管的远侧尖端(例如,以及中空纤维 1530)。

[0061] 本发明的装置和方法可用来以满足或超过对流所需的方式提供输送,并且又因此实现大量物质的输送。对流的速度往往是关键的能耗变量,而流速密度(如达西定律所定义)则涉及液力传导。液力传导又取决于细胞外空间的尺寸:细胞外空间越大,流体可用的截面积越大,并且对应于等量体积流速的流动速度就越低。因此,如果所有其它因素相同,则流动速度成为间质流体运动的限制性耗能的方面,因此是药物传送要考虑的关键参数。另外,在间隙空间层面上,传质系数、接触时间和扩散系数(舍伍德数)的关系意味着质量传递在流动速度最小时可能为最佳。维持或诱导产生增加的细胞外空间量是一项重要目标,该目标可通过根据本发明的方法和装置的中空纤维技术(HFT)得以实现。

[0062] 与使用常规针头的生物活性剂的直接间质性输注相比,本发明的装置和方法有可能实现各种改进,包括在分布模式、流速和回流方面的改进。

[0063] 流体运动的速度是对流地移动药物通过组织的的耗能性限速步骤。例如,Rosenberg 等人(1980)测定了在白质中向正常脑室的流体运动速度为 10 微升/分。通过比较,Bauman 等人(2004)计算出了在各向同性组织假体中纳米尺度流动的速度为 10 微米/秒。如果流入组织(通过输注)超过组织内的的流动能力,就可能会发生阻抗失配。组织内的对流通通过用表面积乘以流动速度再乘以可用的细胞外体积来确定。

[0064] 鉴于与常规 CED 相关联的的切变和回流的限制,使用 32 号针头的输液率一般仅限于 0.1-0.5 微升/分。(Morrison 等人,1999)使用很慢的输注,Bobo 等人(1994)记录了在大脑中的对流增强间隙输注的益处。他们使用了一种单输送导管,以直至 0.4 微升/分的流速输注人工脑脊髓液。没有试图去除多余流体,因为他们依赖于天然的组织排流机制。缓慢输注导致了遍及大脑半球的均匀分布。

[0065] 本领域技术人员根据本说明书将能够确定适当的传送参数,以实现对于各个具体

患者可能期望的流动和分布。

[0066] 本发明的装置和方法可以用于到任何合适的器官和组织的注射,如前列腺肌肉、肝、乳腺和肺,并且特别优选地是用于那些否则可能会遇到与常规的局部传送关联的进入或分布问题的组织部位。

[0067] 在一个优选实施例中,例如,本发明的装置和方法可以解决以前在为了治疗 BPH 而向前列腺内注射的过程中由于锥形腺小叶的复杂结构遇到的困难。人体内大约有 20-70 个管泡状腺体,汇聚成 16-32 管道,排入尿道前列腺部。考虑到前列腺的实体和导管部分,直接注射进前列腺面临独特的挑战。本发明的装置可以用来将治疗剂输送进实体部分以及腺泡部分,并确实能跨越多个腺小叶进行输送。

[0068] 因此,与常规针注射进入前列腺相关联的一个问题是所有的输注剂被输送到单一位置;如果该位置正好在腺泡内,分布在小叶内将是良好的,特别是在腺泡体积内。然而,能逾越而实体部分或通过肌纤维层进入相邻的小叶将是很少量的输注剂。如果针尖在血管内,则有大量的输注剂可以全身吸收。本发明的装置和方法可用于解决和克服将药物输送到前列腺所涉及的这些和其它的障碍,并由此在取得较好临床结果的道路上迈出了关键一步。

[0069] 使用本装置进行前列腺注射,还可改善惯常担心的回流和不规则分布问题。最有效的收缩前列腺的药剂是苛性剂,而从前列腺出来的输注回流会严重伤害重要的周围结构(如直肠和尿道)。这些结构以及附近结构的坏死会导致显著的终身发病。不规则分布较少涉及安全问题,但是施用正确的剂量却成为难题。不充分的治疗往往需要反复治疗,以取得下尿路症状临床上显著的缓解和生活质量。

[0070] 使用本发明的方法和装置通过对流增强输送(CED)直接输注药物进入前列腺,可以导致大面积组织得到治疗,使输注剂集中在原处。CED 是一种依赖于整体流来建立压力梯度的技术,该技术导致组织中输注液的连续对流和广泛分布。用 CED 实现的药物分布程度取决于许多因素,包括:组织的液压传导率、间质压力、被输注组织的类型、输注液的分子量、施药期间的体积和流速以及施药导管的直径/类型。前列腺治疗面临的独特挑战是:输注剂必须穿越很宽的区域才能输送到实体部分和腺泡部分。

[0071] 本发明致力于消除与常规 CED 相关联的担忧,例如对于给定的针/组织界面区域以超过组织的流体接受能力的速率输送输注剂时可能产生的问题。使用在保持临床上起作用的相关输注速率的同时增加分布体积的输送方法,例如本文所描述的方法,可以给本领域带来显著进步。

[0072] 对一些涉及缝隙流和阻抗失配的分析的模型作了研究。在理想化流动的条件下,每个细胞都预充对流的流体。在输注率增加的情况下存在阻抗失配,并且所有由导管输送的流体不流入组织。流体-组织界面处结果得到的压力上升形成趋于使组织变形的力,这转而使最接近导管的间隙通路的尺寸减小,并进一步增加对组织流的阻力。随着连续的输注,上升的压力会产生组织破裂。在该间质池中的任何治疗剂于是只能通过扩散而到达细胞。

[0073] 由于这些和其它考虑,中空纤维导管可用来解决并预防非对称或其它不规则分布,以及因回流而产生的问题,常规的前列腺注射中往往见到这种情况。

[0074] 本领域技术人员能够理解,可以在目前描述的方式中选择和使用中空纤维,从而

提供各种属性,包括:

- [0075] 1. 低的轴向 / 径向阻力比
- [0076] 2. 分散的压力场
- [0077] 3. 组织相互作用
- [0078] a. 扩展表面积
- [0079] b. 有限的输注力
- [0080] c. 孔连通性
- [0081] 4. 临床适用性和安全性
- [0082] a. 小外径
- [0083] b. 高断裂强度
- [0084] c. 生物相容性材料
- [0085] 5. 大分子的高透过率

[0086] (1) 和 (2) 这两个因素对于输送药物进入前列腺的腺体结构特别有利,而因素 (3) 对于在前列腺的实体组织中使用是重要的。因素 (4) 表明对于所建议治疗的早期临床认可。因素 (5) 意味着可以用中空纤维导管输送大分子。

[0087] 就低的轴向 / 径向阻力比的特征而言,中空纤维导管可以沿导管的长度均匀输送,这在很大程度上是由于它们对于流动的高透壁阻力和相应的低腔内阻力。因此,与多孔导管相比,透壁流出从近端到远端是相当不均匀的。中空纤维已被图示可形成进入测试系统的输注物质(如琼脂糖凝胶)的可再现的筒状分布。中空纤维导管也已在骨骼肌中作了测试,产生了同样的筒状分布。

[0088] 术语“分散的压力场”意指输注压力可以相对均匀地分散在中空纤维的整个表面上的情况,与全部压力和流量都在针尖上的针形成对比。由于对流动的高透壁阻力,流出量发生在中空纤维的整个长度上,即使该纤维的一部分可能处于低阻力区。可被输送入低压区的药物仅比高压区略多。在此属性的评价过程中,组织假体被制备成在中空纤维中点附近的凝胶中具有缝隙。在输注的 10 至 60 分钟输注合适的染料。尽管染料确实填充了空间(类似于腺体内的导管部分),但是组织假体的实体部分也被输注,且同样具有筒状分布。此概念在 0.6% 琼脂糖凝胶的组织假体中得到检验,这是一个对于人脑中的 CED 已牢固确立的模型。在倾注凝胶之前,3 毫米的特氟隆片材被放置在凝胶化之前的中空纤维周围,该片材在染料输注之前被取走。用输液泵(KD Scientific)以 5 微升 / 分的恒定流速将 0.1% 的 Evans Blue 染料注入凝胶并持续 2 小时。因此,可以看出:即使有缝隙,也有染料被输送到凝胶缝隙的近侧和远侧。这是中空纤维所具备的重要安全因素,与全部剂量在针尖处传送的注射针形成对比。如果针尖恰好位于动脉、静脉、导管或组织面,分布将会受到影响。相比之下,横越这些结构的中空纤维导管造成的影响最小。对于前列腺输注,中空纤维的这一特性意味着腺体小叶的腺泡部分和实体部分都被输注了治疗剂。

[0089] 就组织相互作用而言,特别是对延伸表面积而言,流量是速度和横截面积的乘积。因此,大的传输面会产生大的流量。例如,考虑到 27 号针头的开口尖端的表面积,具有相同直径的 4 厘米的中空纤维导管提供了 271 倍的表面积。类似地,关于孔连通性,中空纤维导管的孔隙率基本上复制了组织的孔隙率,所以“阻抗失配”可以最小化或完全避免。由于可以用本发明的装置实现的基本上均匀的间隙渗流,抵达每个细胞的分布可以得到增强。因

此,在组织间隙空间内的孔连通性方面的优点可被用于药物输送。

[0090] 在受限的输注力方面,中空纤维导管的另一个优点是这些纤维所提供的相对小的孔。用常规针施加输液压会在组织上产生力,这转而又会使组织变形,尤其在细胞外空间,并且会增大对流的阻力。由于力是压力与面积的乘积,本发明的小孔尺寸往往可限制组织变形,如果不能完全避免组织变形的话。

[0091] 在针输液与人类尺度的中空纤维导管之间进行了比较。为了显示改善的组织分布和减轻的切变和回流,在 0.6% 琼脂糖凝胶组织假体中将 2 厘米的中空纤维导管与针输注进行了比较。中空纤维导管表现出优于常规针的输注特性。在 5 个试验中,五个针中有四个导致回流或切变面,而没有中空纤维导管导致回流或切变面(Fischer Exact 试验,在 $p < 0.05$ 时有意义)。

[0092] 适用于本发明的中空纤维通常可临床应用且对于这类用途是安全的。特别是,较小的导管宽度往往可限制在插入过程中的组织创伤,却仍然提供相对大的表面积。一个典型的中空纤维导管大约为 27 号针头的尺寸。合适的纤维也提供了足够高的断裂强度,因为它们在破裂前可以耐受高压。优选的中空纤维的名义断裂强度为约 25 磅每平方英寸或更高。

[0093] 优选的中空纤维可以具有任何合适的孔径,例如 45 微米的孔径,其在理论上允许直至 1,000,000Da 的通路。由于大多数的治疗剂可以通过药房使用的 0.2 微米的 IV 流体过滤器,这类试剂有可能使用本发明的装置和方法进行传递。已经进行了广泛研究,以证明诸如染料、化疗药物和抗生素之类的小型药剂的高透过率。染料和碘海醇(iohexol)的组合容易通过中空纤维传递。

[0094] 为了实现在人体上的成功使用,本发明的优选的中空纤维导管应以及时和可靠的方式满足三个总体要求,即:(1)能够定位并保留在目标位置;(2)在组织部位(如前列腺)内的宽广输注液分布;以及(3)无并发症地拆除。对于与经直肠超声(TRUS)配合用于前列腺针输注,已有了足够的临床经验,证明满足前列腺针的放置和拆除性能对于前列腺中空纤维药物导管而言是足够的。因此,与护理用针的标准相比,中空纤维导管的放置和拆除性能将满足这个要求。由于中空纤维导管的放置将在与用于经直肠超声(TRUS)针注射的相同的针规格的结合下完成,导管放置预计与护理用前列腺针的标准相当。

[0095] 本发明的输注导管包括至少一个、可选地为多个半透膜。如本文所用,术语“半透膜”一般是指形成微导管(例如,“中空纤维”)壁的某些或全部的膜,优选地具有实质上敞开的管腔,该管腔具有至少一个可进入管腔内的液体流或流体流的开口端。膜部自身适于允许生物活性剂通过,同时基本上排除细胞或非流体组织通过。这样的通过可用任何合适的手段实现,例如通过由膜自身提供的孔以及通过制备具有合适的化学物理性质(例如,亲水性或疏水性)的膜而以可预见的和期望的方式有效地控制流体及其成分通过。

[0096] 引入元件因此可以包括任何引入元件或元件组,其适合并适于将回收导管定位在组织部位内,并且优选地位于组织部位内。这类元件可以例如以完全或部分圆周覆盖的形式(例如,固定的或可移动的输送鞘套)和/或通过包括一个或多个元件(例如,管心针)而提供,这些元件被设于内部,与半透膜相邻和/或沿其长度设置,并被设计成将足够的属性(例如,刚性、润滑性)赋予整个导管组件或其各部分。

[0097] 导管能够以任何合适的形式和构造提供,例如,作为一个或多个开路 and / 或闭路

的单根纤维、作为多个的开路和 / 或闭路的并排纤维和 / 或作为迂回的纤维环路。在这样的配置中,每个导管的管腔通常包括用于传送输注剂的入口小孔。

[0098] 纤维可使用任何合适的引入元件传送到组织部位,例如,它们可以定位在环绕的设置导管(例如,常规的导管或定制的导引器)内,该导管自身可被取出或允许在使用输送 / 回收导管的过程中保持在适当位置。任选地或附加地,输送 / 回收导管可以伴随一个或多个传送导丝、管心针或鞘套以及它们的组合,例如,适于将半透膜定位在组织部位内。

[0099] 纤维的长度(L)可以为约 3 毫米至约 100 厘米的量级,优选地在约 1 厘米和约 10 厘米之间。半径范围(r)通常用内径(ID)在约 50 微米至 5000 微米、更优选地约 100 微米至约 1000 微米之间的纤维获得。

[0100] 合适的监护仪包括但不限于那些适于定性和 / 或定量地评估各种参数的监护仪,优选地在使用本发明的系统期间和过程中基本上“实时”地进行评估。这类参数可以包括与组织自身关联的生理参数,以及与系统或其组件的功能相关联的性能参数。合适的生理参数的例子包括但不限于组织压力(全压和分压)、血流、水合(含水量)、温度、pH 值、钠和生化参数(例如,肌红蛋白水平)。

[0101] 这类参数可以用任何合适的装置测定,例如,压力可使用常规的液柱技术(例如,隔膜或压力计)或光纤技术测定,而流体(包括血液)流动可使用近红外光谱和激光多普勒技术测定,组织水化可以用各种手段测定,包括放置合适的探针或电极来测定电阻抗。

[0102] 用作本发明的半透膜的合适材料提供属性的最佳组合,例如传质属性、生物相容性、面积体积比、可加工性、疏水性和亲水性、强度、传输速率和孔隙率。文献描述了合适的中空纤维的实例,例如 I. Cabasso 在 Kirk Othmer 简明化学技术百科全书(Kirk Othmer Concise Encyclopedia of Chemical Technology)第 598-599 页的文章“中空纤维膜(Hollow-Fiber Membranes)”。在一个优选实施例中,这类膜以“中空纤维”或“微导管”的形式提供,这些纤维或导管具有由这样的膜材料形成的壁(或壁的部分)。在一些可替代的实施例中,膜能够以任何合适的形式或构造提供,例如,打褶的或有波纹的膜片以及类似的形式,优选地定位在回收导管内和 / 或被回收导管定位。在半透膜以圆周(例如,纤维)以外的形式提供的情况下,水化介质可被输送到膜的主表面,与接触或接近组织液自身的表面相对。

[0103] 中空纤维的尺寸在很大程度上取决于装置的预期用途。在一些优选实施例中,中空纤维将以外径在约 0.1 毫米和约 10 毫米之间的毛细管的形式提供,优选地在约 0.2 毫米和约 3 毫米之间,更优选地在约 0.3 毫米和约 1 毫米之间。这类毛细管纤维优选地还提供了基本上敞开的管腔,管腔由纤维的内径限定,该内径通常为对应外径的 50% 或以上的量级、优选地为 70% 或以上的量级。

[0104] 这类膜优选地还提供适合预期应用的渗透率截止值。用作微透析纤维的中空纤维膜的渗透率通常以千道尔顿(并且其范围可以在约 10kD 的至约 1000kD 之间)计。通过比较,用于超滤的纤维的渗透性通常大得多,因此以微米为单位,而通常的范围从约 0.1 微米(大致对应于上述较高范围的截取点 1000kD)至约 1 微米。因此,适合使用在本发明的系统中的纤维通常提供范围从约 1kD 至约 200 微米的渗透性,优选地从约 10kD 到约 10 微米,更优选地在约 50kD 和约 1 微米之间。

[0105] 渗透性可以用适合的技术测定,例如常规的湿法筛分技术。例如,参见频谱实验室

公司(Spectrum Laboratories, Inc.)的产品信息,该信息描述了膜分子量截留值(MWCO)和孔径均有关系的方式,并且可以被测定。

[0106] 任选且优选地,使用在本发明中的微导管可以具有不同特性的区域,包括变化的孔隙度、刚度等等,例如在顺序且相邻的或适当间隔开的纵向部分之间变化,或以任何其它合适的模式变化。这类变化也能够以例如粒度排除方式用来按预定的方式改善或提供保持或允许不同尺寸的溶质通过的能力。这类变化也可用来提供具有较大刚性或变化结构(例如,有凹槽的)的区域,以便于将它们设置在组织中。这类变型也可以包括添加使植入导管可视化手段(例如,辐射不透明材料)。这类变型也可以用来在组织内的期望部位放置半透膜,例如,以便在两个或多个区域之间形成梯度,或者以便避免在特定组织或其区域中放置半透区域。

[0107] 因此,本发明提供了用于以可控的方式对人体输送流体、特别是将流体输入入体的中空纤维导管系统,该系统提供属性的改进且最佳的组合,包括受控地输送含有生物活性剂的流体,同时使切变面和逆流以及回流和不对称的药剂输注减至最小。本文所述的系统可包括允许单手操作的针回缩机构,并且任选地包括为针的回缩提供力的机构。系统还可以包括用于锚定到组织的机构。本文所描述的系统可以适用于输注器官和组织,例如前列腺肌、肝、乳腺、肺以及对于受控的局部输送遇到类似问题的其它器官。

[0108] 已经完成了犬前列腺模型的药物分布研究。在八只狗中比较了相同直径的微孔导管和针(单端口)。注射了乙醇以减少前列腺的尺寸。获取前列腺,并对因乙醇造成的坏死作了组织学检查。每个前列腺设一根针,并且用相同的输液流速和输血量在前列腺的两侧进行中空纤维注射。坏死分析表明,与使用针相比,微孔导管产生了 64% 的药物分布增幅,并且配对 t 检验的结果显著不同($p=0.001$)。

[0109] 为了研究大分子(>50kDa)的中空纤维输送的效果,我们用编码萤火虫荧光素酶的重组腺病毒(直径~80nm; >120kDa)研究了基因转移效率。中空纤维介导的基因转移和表达比使用正常针来输送相同的剂量/体积时高一个对数以上。以 1 毫升/分输注妥布霉素(1,425Da)时,输液压力不超过 500 毫米汞柱,这以另一种方式表明大分子不会随着时间推移而阻塞中空纤维的孔。卡铂透过率已用生物测定法作了验证(活体细胞培养)。已从人肿瘤回收了分子量高达 250kDa 的蛋白质。

[0110] 已用中空纤维导管将伊文思蓝染料从体外注入犬前列腺。已做了多次试验性研究,研究目的是评价临床上理想的 10 分钟或以下的注射时间的染料分布。采集了 24 毫升的犬前列腺。在犬尿道插入了球囊导管并局部充胀以防止染料从前列腺小管流入尿道。该前列腺被封装在 0.6% 琼脂糖凝胶中使其稳定。Tuohy Borst 止血装置连接于 21 号针,以便于空心针的插拔。两个 1.4 厘米的中空纤维导管被预充了含 0.01% 伊文思蓝染料的盐水,并被置于然后被插入前列腺小叶的两根针中。每个导管的近端被固定并且 Tuohy Borst 止血装置被松开。针头被慢慢地拉回以露出中空纤维。输液压力受到监测。输注之后,前列腺被冷却 1 小时,然后制备 5 毫米切片。这个针-导管装置容易被插入各个小叶。在左叶和右叶各输注了 10 分钟时,压力分别达到 401 和 480 毫米汞柱。每个导管的总输注量为 3.6 毫升。两个中空纤维导管均未见有回流。伊文思蓝染料分布在每个小叶中,仅很少染料进入尿道。

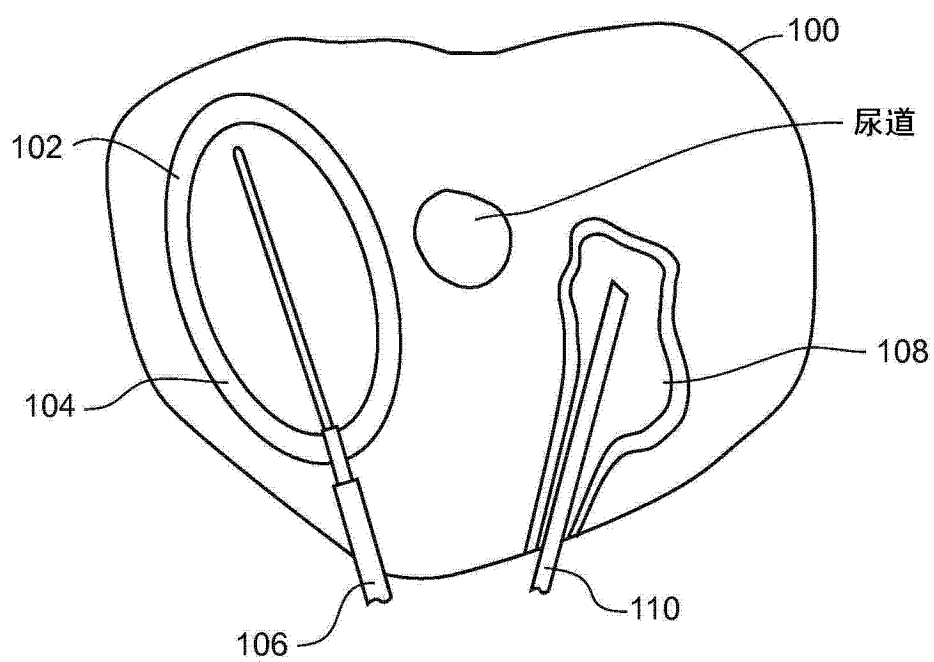


图 1

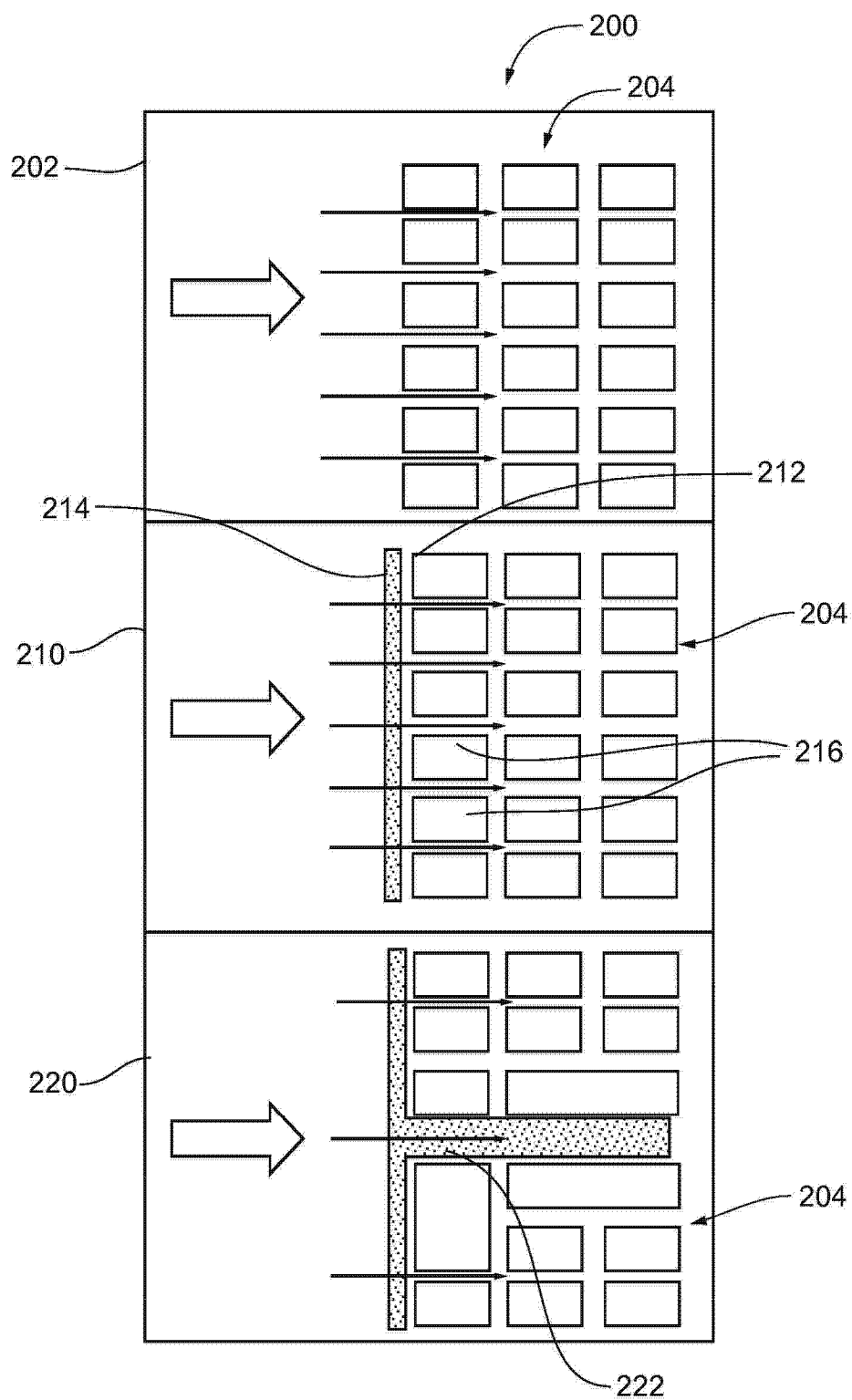


图 2

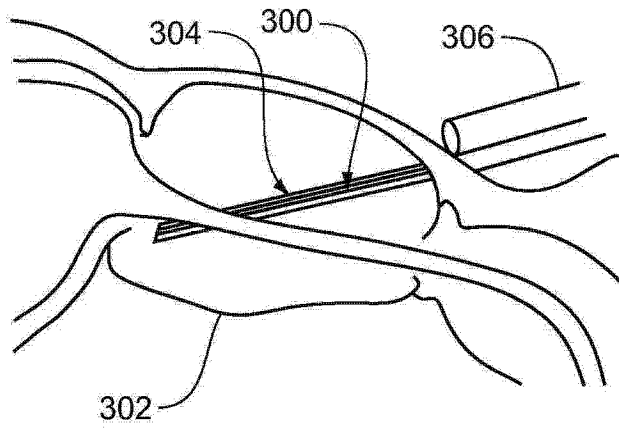


图 3A

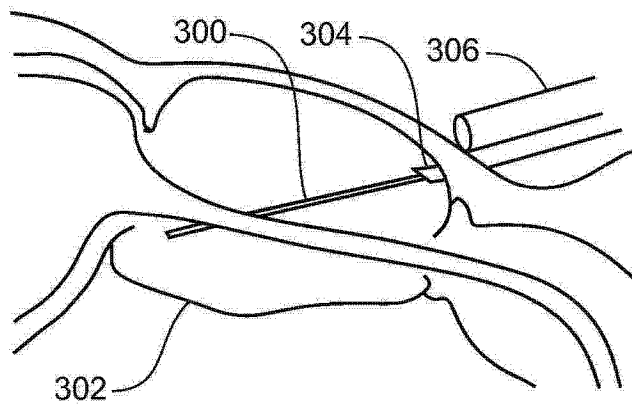


图 3B

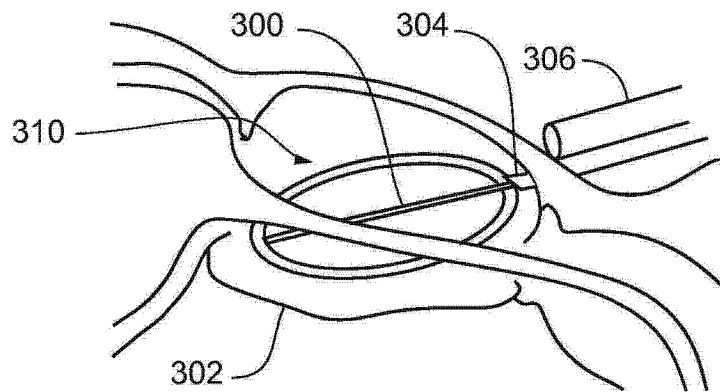


图 3C

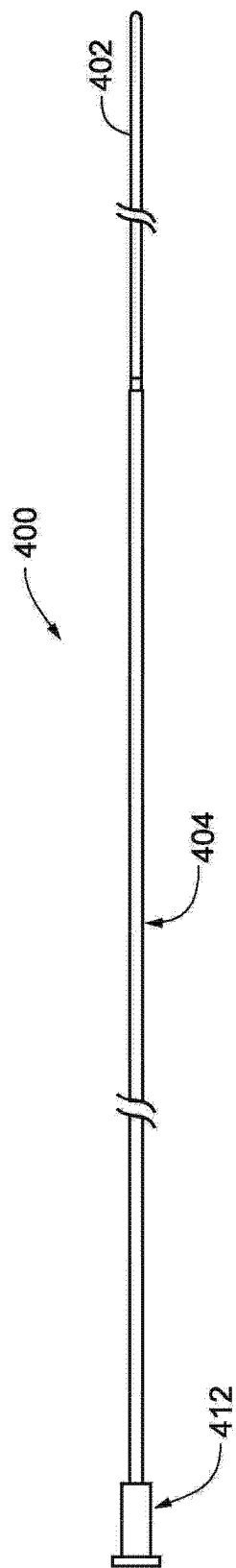


图 4A

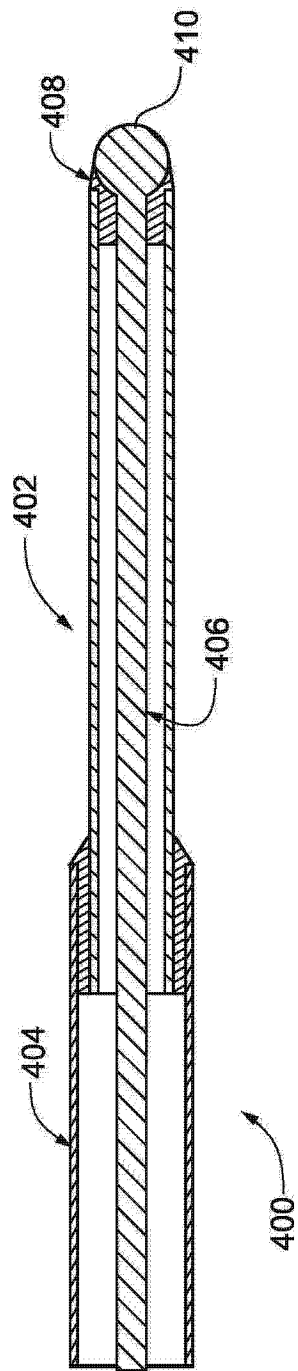


图 4B

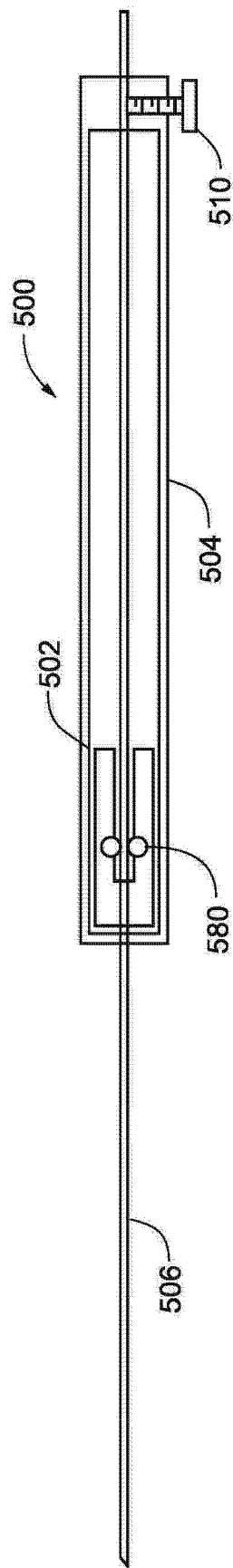


图 5A

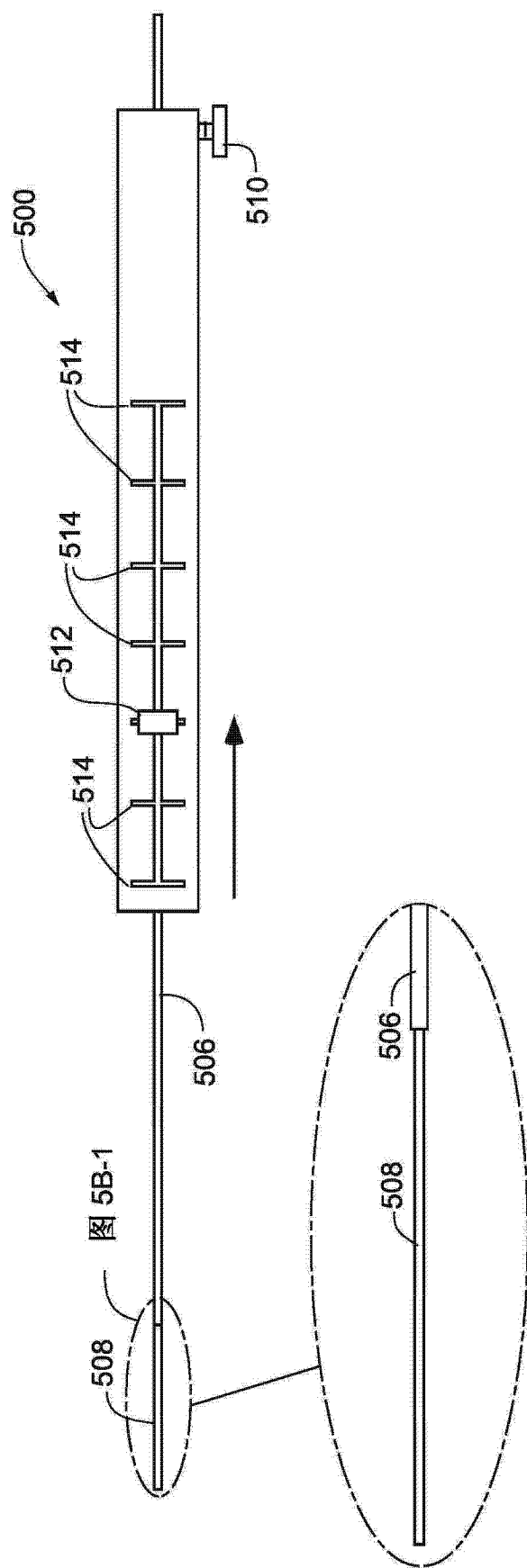


图 5B

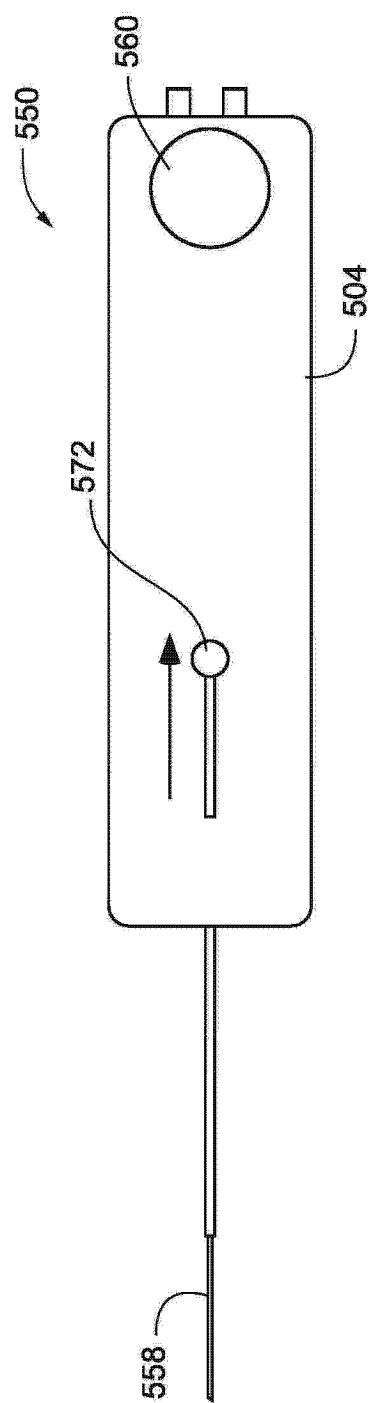


图 5C

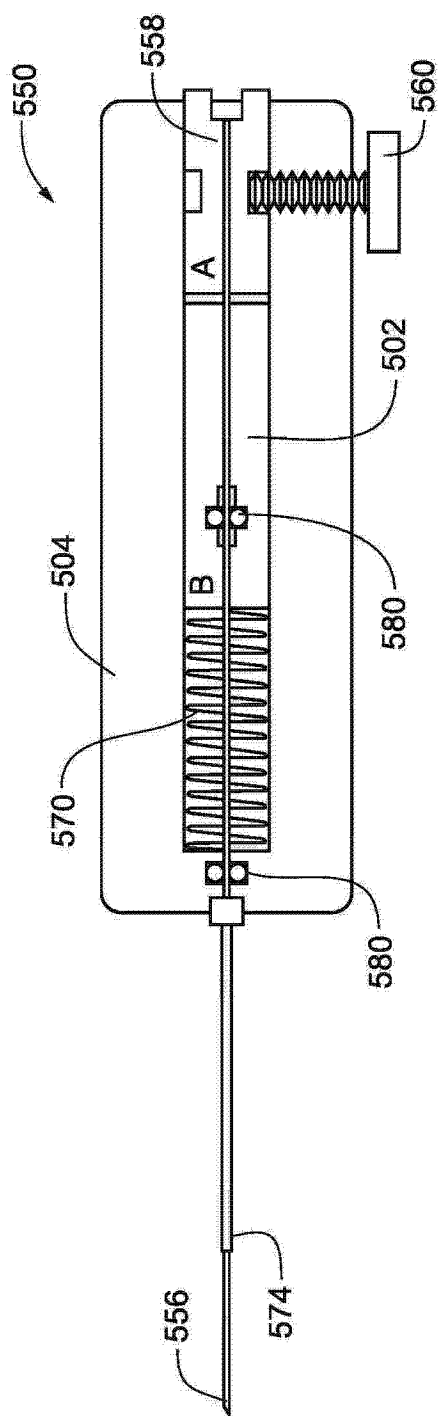


图 5D

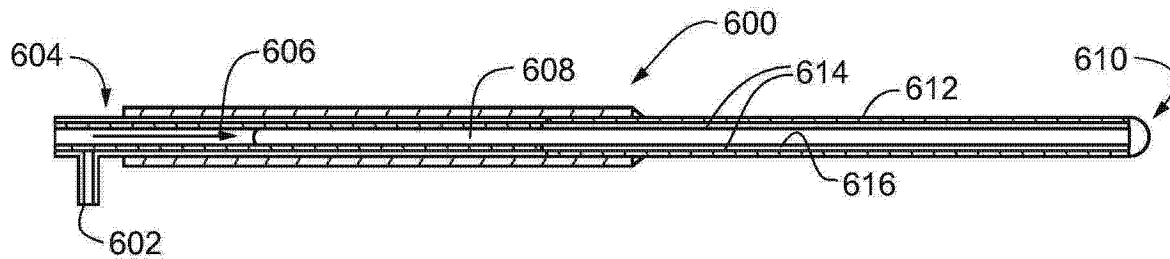


图 6A

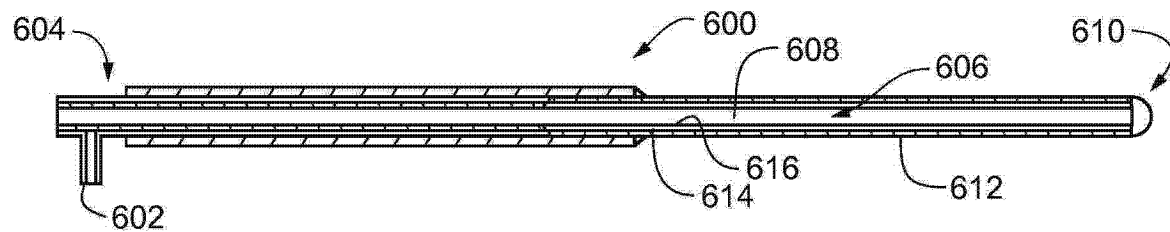


图 6B

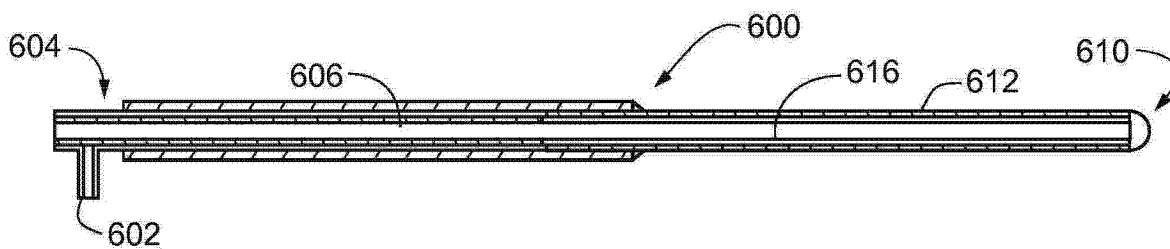


图 6C

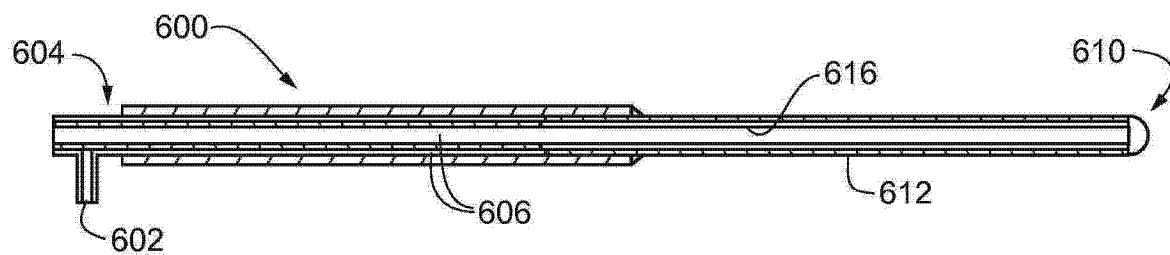


图 6D

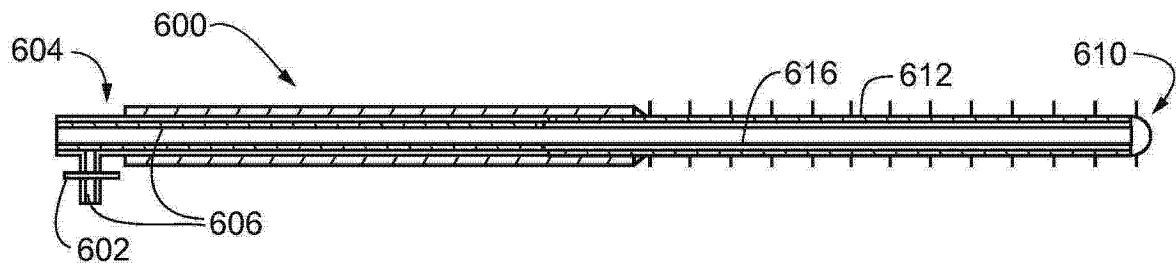


图 6E

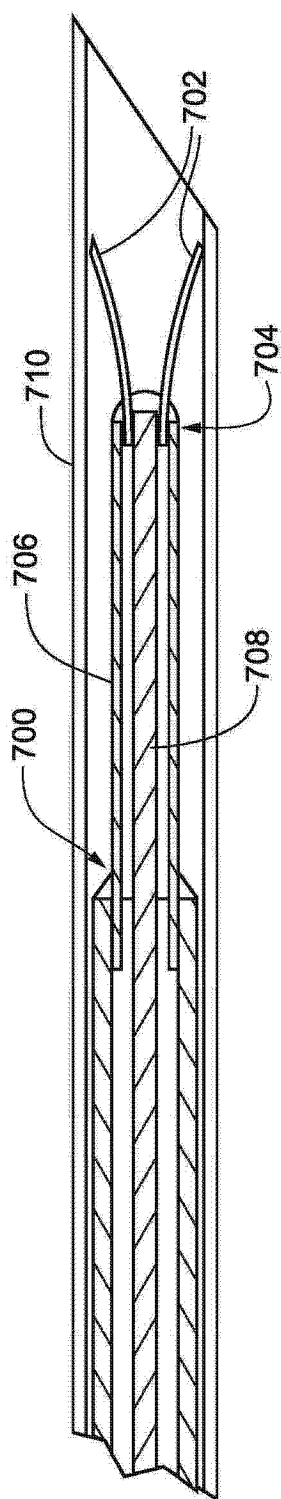


图 7A

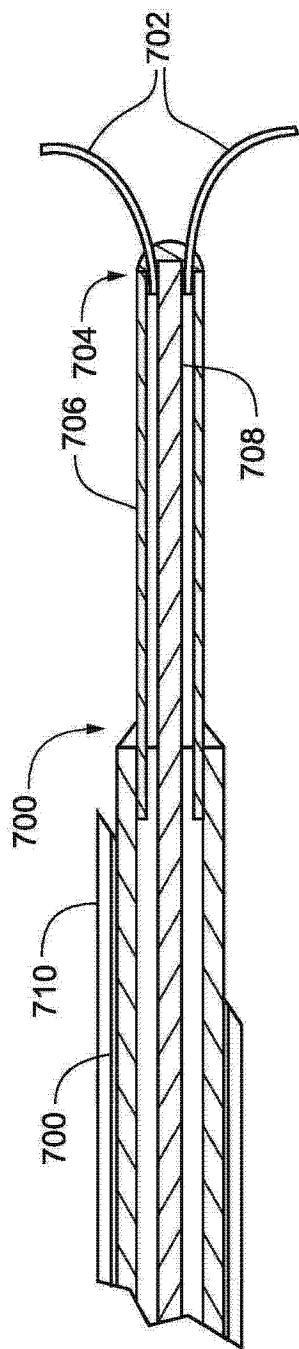


图 7B

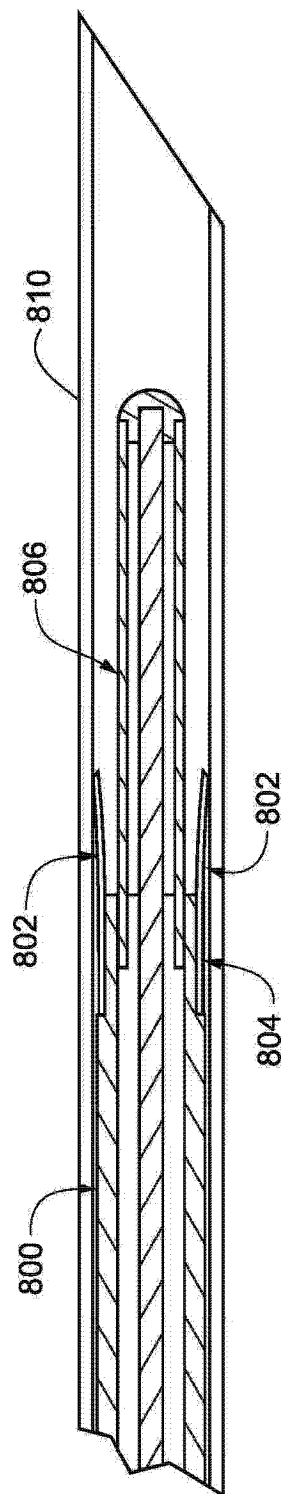


图 8A

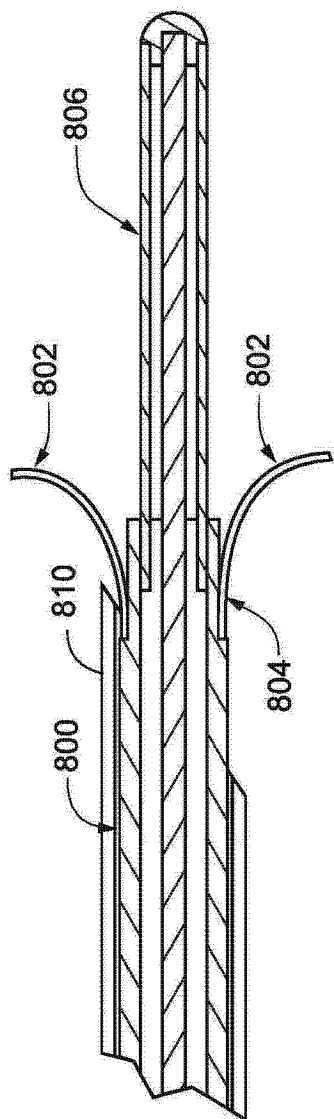


图 8B

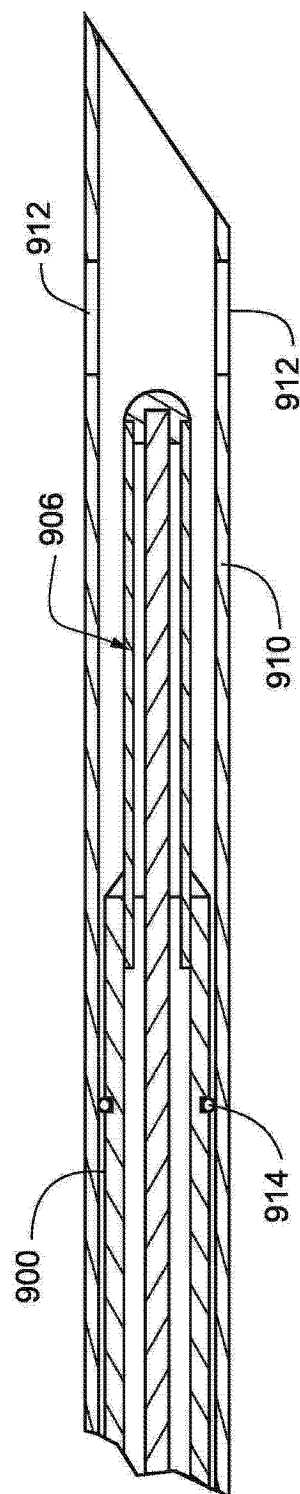


图 9A

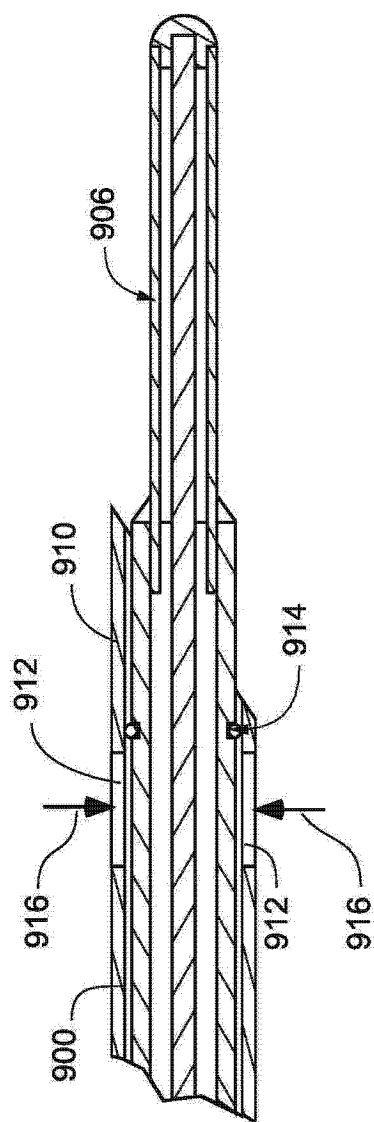


图 9B

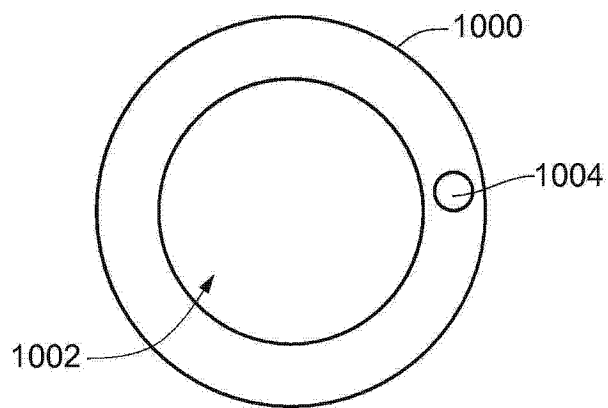


图 10A

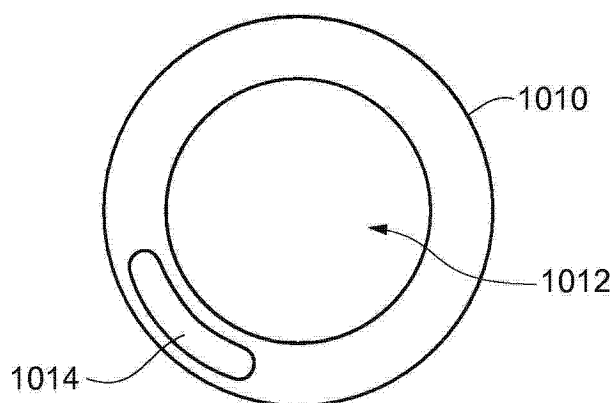


图 10B

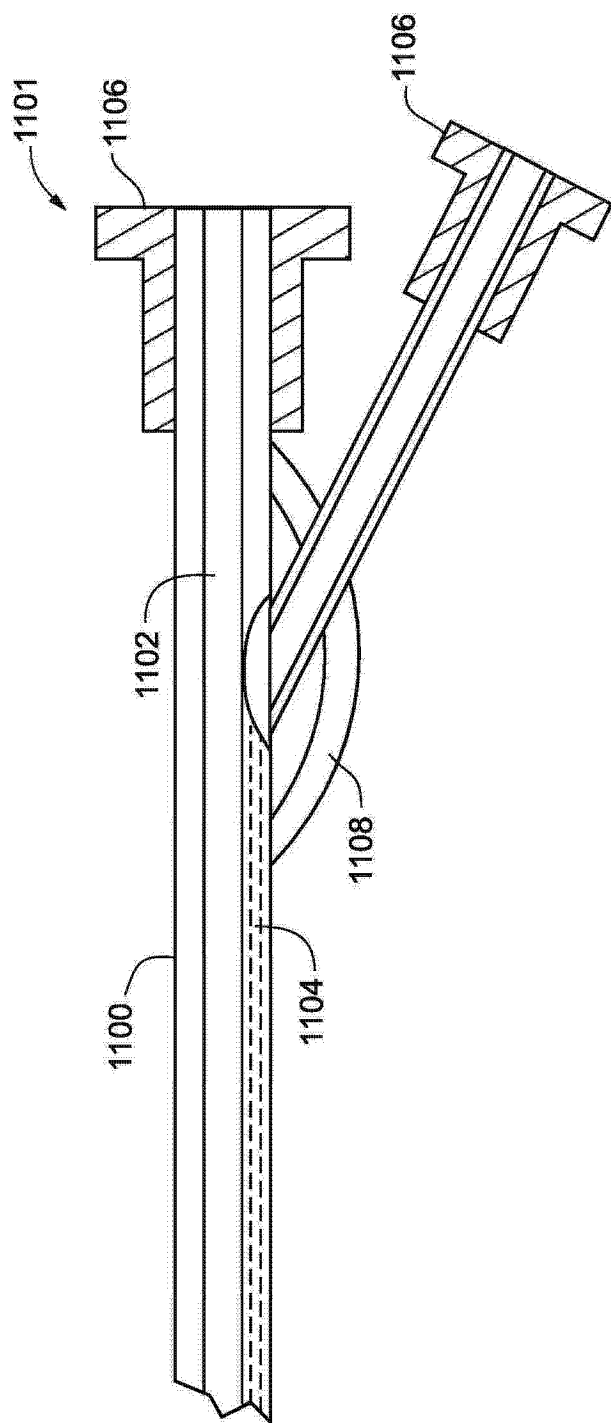


图 11

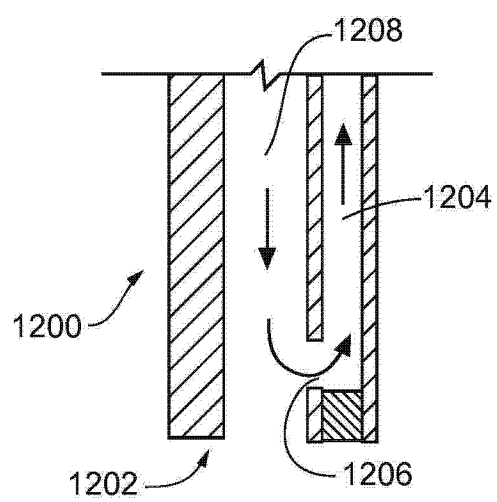


图 12

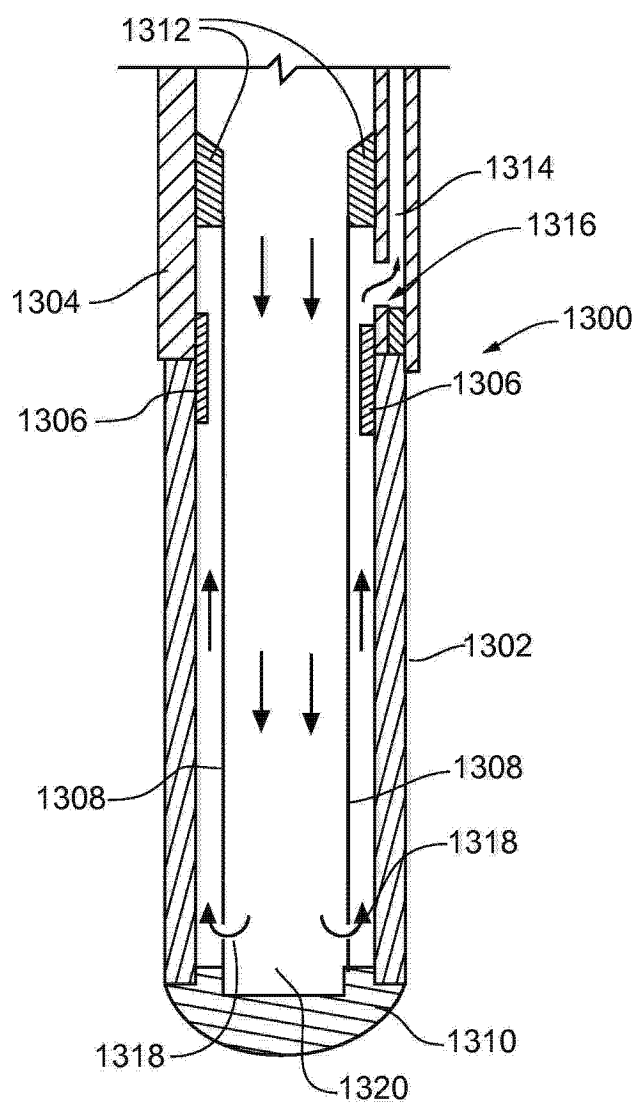


图 13

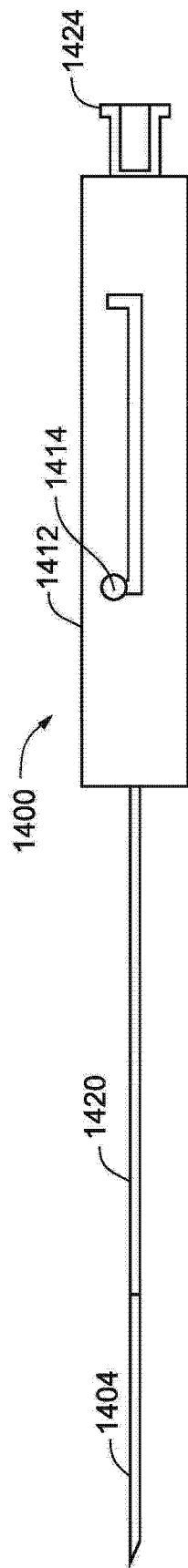


图 14A

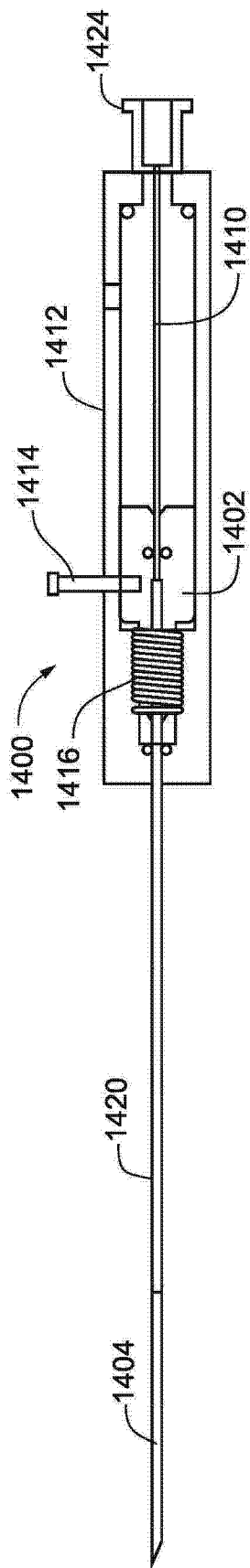


图 14B

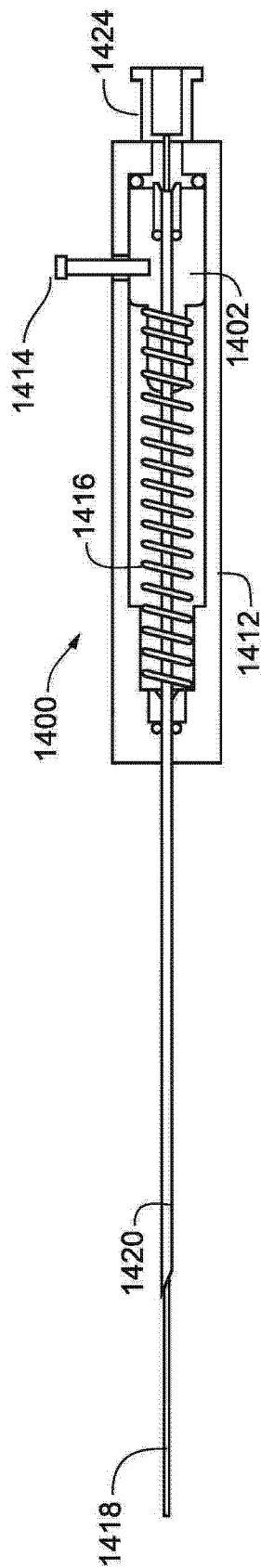


图 14C

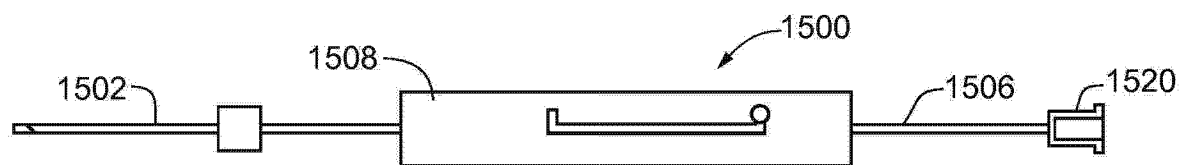


图 15A

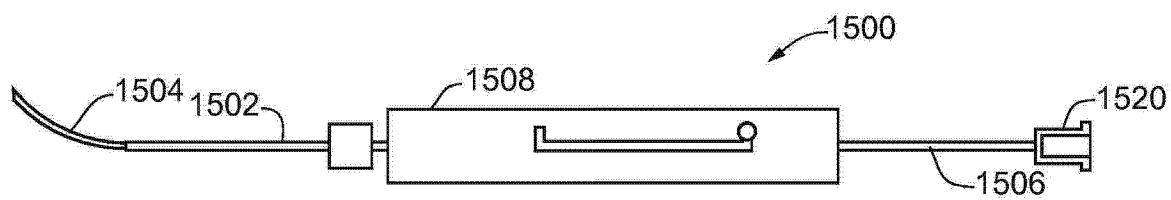


图 15B

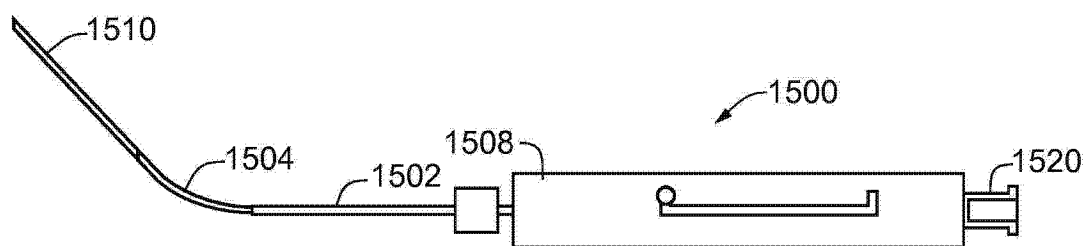


图 15C

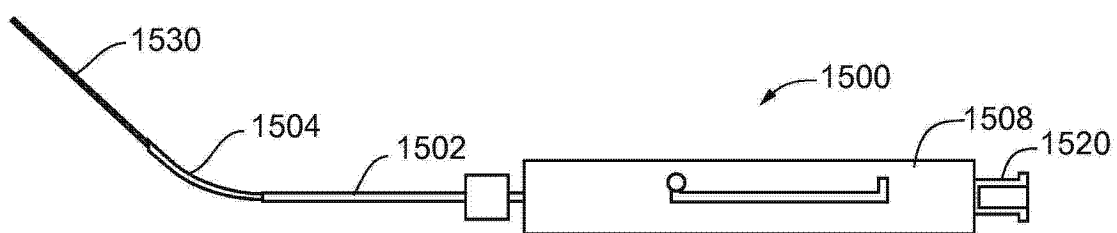


图 15D