



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107073205 A

(43)申请公布日 2017. 08. 18

(21)申请号 201580049408.0

(22)申请日 2015.09.11

(30)优先权数据

14306422.8 2014.09.15 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.03.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/070873 2015.09.11

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/041874 EN 2016.03.24

(71)申请人 赛诺菲

地址 法国巴黎

(72)发明人 M·卡斯珀斯

(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事务
所(特殊普通合伙) 11484

代理人 刘彬

(51)Int.Cl.

A61M 5/142(2006.01)

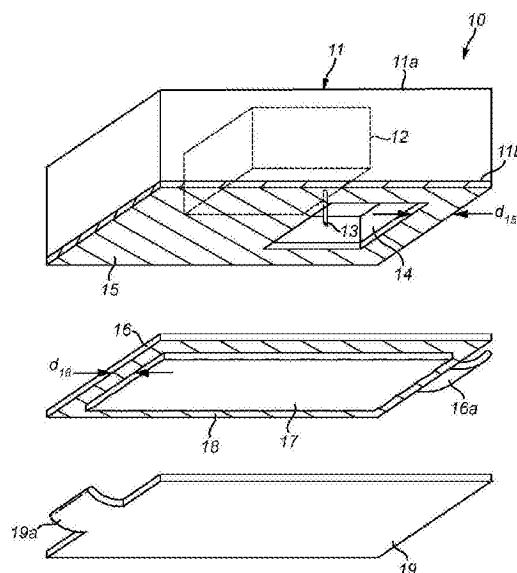
权利要求书2页 说明书12页 附图6页

(54)发明名称

具有消毒垫的药剂输送装置

(57)摘要

一种药剂输送装置(10、30、50、70),其包括壳体(11),该壳体(11)容纳包含注射针(13)的药剂输送机构(12)。壳体(11)包括具有第一附着层(15)的接触表面(11b)。该装置(10、30、50、70)还包括附着到壳体(11)的消毒垫(17、71)。在消毒垫(17、71)附近形成有第二附着层(18)。盖(19、75)通过第二附着层(18)可拆卸地附着在消毒垫(17、71)上并且覆盖消毒垫(17、71)。



1. 一种药剂输送装置(10、30、50、70),其包括:
壳体(11),其容纳包含注射针(13)的药剂输送机构(12),所述壳体(11)包括具有第一附着层(15)的接触表面(11b);
消毒垫(17、71),其附着在所述壳体(11);
第二附着层(18),其形成在所述消毒垫(17、71)附近;和
盖(19、75),其通过所述第二附着层(18)可拆卸地附着在所述消毒垫(17、71)上并且覆盖所述消毒垫(17、71)。
2. 根据权利要求1所述的药剂输送装置(10、30、50、70),其中,所述消毒垫(17、71)布置在基板(16、73)上,并且所述第二附着层(18)形成在所述基板(16、73)上。
3. 根据权利要求2所述的药剂输送装置(10、30、50、70),其中,所述基板(16、73)可拆卸地附着到所述壳体(11)。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的药剂输送装置(10、30、50、70),其中,所述消毒垫(17、71)由可压缩材料形成并且通过所述盖(19、75)被保持在压缩状态下,并且被构造成在卸下所述盖(19、75)时膨胀。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的药剂输送装置(10、30、50、70),其中,所述消毒垫(17、71)包括用消毒剂浸渍的吸收材料。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的药剂输送装置(10、30、50、70),其中,所述消毒垫(17、71)包括染料,当所述消毒垫(17、71)与患者的皮肤摩擦时,所述染料对所述皮肤染色。
7. 根据权利要求3或从属于权利要求3时的权利要求4至6中任一项所述的药剂输送装置(10、50、70),其中,所述基板(16、73)通过所述第一附着层(15)附着到所述壳体(11)的接触表面(11b)。
8. 根据权利要求3或从属于权利要求3时的权利要求4至7中任一项所述的药剂输送装置(10、30、50、70),其中,与所述基板(16、73)附着到所述壳体(11)相比,所述盖(19、75)更弱地附着到所述基板(16、73)。
9. 根据任一前述权利要求所述的药剂输送装置(30、50、70),其还包括布置在所述壳体(11)的表面的干燥垫(37、57、72)。
10. 根据从属于权利要求3时的权利要求9所述的药剂输送装置(30、70),其中,所述基板(16、73)包括第一基板,并且所述药剂输送装置(30、70)还包括干燥垫(37、72),所述干燥垫(37、72)布置在第二基板(36、74)上,并且其中所述第二基板(36、74)可拆卸地附着到所述壳体(11)。
11. 根据权利要求10所述的药剂输送装置(30),其中,所述第二基板(36)插入所述第一基板(16)和所述壳体(11)之间。
12. 根据权利要求11所述的药剂输送装置(30),其中,在所述第二基板(36)上设置有第三附着层(38),并且其中所述第二基板(36)通过所述第一附着层(15)附着到所述壳体(11)的接触表面(11b),并且所述第一基板(16)通过所述第三附着层(38)附着到所述第二基板(36)。
13. 根据权利要求12所述的药剂输送装置(30),其中,所述干燥垫(37)由可压缩材料形成,并且通过所述第一基板(16)被保持在压缩状态下,并且被构造成在卸下所述第一基板(36)时从所述第二基板(36)向外膨胀。

14. 根据权利要求12或13所述的药剂输送装置(30), 其中, 与所述第一基板(16)附着到所述第二基板(36)相比, 所述盖(19)更弱地附着到所述第一基板(16), 并且与所述第二基板(36)附着到所述壳体(11)的接触表面(11b)相比, 所述第一基板(16)更弱地附着到所述第二基板(36)。

具有消毒垫的药剂输送装置

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于将药剂输送给患者的装置。

背景技术

[0002] 存在需要通过注射药剂进行定期治疗的多种疾病。这种注射可以通过使用注射装置进行。用于药剂的输送注射的被视为贴片泵的类型注射或输液泵在本领域中是已知的。越来越受人关注的另一种类型的注射泵是推注射器装置。一些推注射器装置旨在与相对大体积的药剂一起使用,通常为至少1ml并且可能为几ml。注射这种大体积的药剂可能需要几分钟甚至几小时。这种大容量推注射器装置可以称为大体积装置(LVD)。通常,这样的装置由患者自己操作,但是也可以由医务人员操作它们。

[0003] 为了使用诸如LVD的贴片泵或推注射器装置,首先将其支撑在患者皮肤上的合适注射部位上,一旦安装,就由患者或另一个人(用户)启动注射。通常,通过用户操作电开关来实现启动,这使得控制器操作该装置。操作包括首先将针注射到用户体内,然后使药剂注射到用户的组织中。生物药剂正在越来越多地被开发,其包含较高粘度的可注射液体,并且其以比已知的液体药剂更大的体积被给送。用于给送这种生物药剂的LVD可以包括预填充的一次性药剂输送装置,或者替代地,患者或医务人员在使用之前必须将药剂药筒插入其中的一次性药剂输送装置。

[0004] 特别是在需要在之前插入药剂药筒的患者操作的LVD的情况下,从开始到完成的药剂输送过程可能是复杂的多步骤过程,包括收集所有的装置部件,部件的组装以便甚至可以在注射药剂的实际过程开始之前产生准备用于药剂给送和注射部位的消毒的LVD。例如,准备步骤包括供应消毒液体和消毒拭子以施用消毒液体以及可能还有干燥拭子以干燥消毒液体的注射部位。收集所有这些材料并且执行消毒过程让患者记住是耗时且复杂的,这打扰他或她的每日日程安排,并且增加了患者可能不能正确执行药剂给送的风险。

[0005] 对于一个注射部位,在不引起患者不适、疼痛、抑制药代动力学或引起注射部位的渗漏的情况下,在预定量的时间内可以接受的液体药剂的最大体积存在限制。为了避免药剂和患者身体之间的这种相互作用的并发症,这种大体积生物药剂不应该在患者身体上的相同注射部位连续给送两次或更多次。因此,这是药剂给送过程中的另一个因素,患者必须考虑这个因素。

[0006] 因此,本发明的目的是提供一种使用起来容易简便并且有助于降低用户不正确使用方法的风险的药剂输送装置。

发明内容

[0007] 本发明提供了一种药剂输送装置,包括:壳体,其容纳药剂输送机构,该药剂输送机构包含注射针,该壳体包括接触表面,该接触表面具有第一附着层;附着到壳体的消毒垫;第二附着层,其形成在消毒垫附近;以及盖,其通过第二附着层可拆卸地附着在消毒垫上并且覆盖消毒垫。

[0008] 消毒垫可以布置在基板上,并且第二附着层可以形成在基板上。基板可以可拆卸地附着到壳体。这样可以允许用户在使用之后但在使用药剂输送装置来施用药剂之前移除并丢弃消毒垫。这样可以提供改进的可用性,而不需要在药剂输送过程中将可能潮湿的消毒垫保持在壳体上,以及提供卫生益处。

[0009] 消毒垫可以由可压缩材料形成,并且可以通过盖被保持在压缩状态下,并且在拆卸盖时膨胀。这样在移除盖时可以有利的允许垫从基板突出,使得仅消毒垫而不是基板或壳体在患者的皮肤上擦拭。

[0010] 消毒垫可以包括用消毒剂浸渍的吸收材料。

[0011] 消毒垫可以包括染料,当消毒垫摩擦皮肤时,该染料对患者皮肤染色。这样可以有利的指示已经被消过毒的患者皮肤的区域,并且还可以允许患者识别先前的注射部位,以避免连续使用相同的部位。

[0012] 用于浸渍消毒垫的消毒剂可以包括局部麻醉剂。这样可以有利的局部麻醉被消过毒的患者皮肤的区域。这样可有利的减轻原本可能由将针注射到患者皮肤中引起的疼痛或不适。

[0013] 盖可包括盖片。盖和/或基板可以包括拉片,以便于将它们各自从基板和壳体卸下。

[0014] 第二附着层可以围绕消毒垫。这样可以有利的使得盖完全围绕消毒垫密封第二附着层。这样可以有利的在移除盖之前密封消毒垫与周围环境隔离。这样可有利的避免消毒垫变得干燥和/或变得被污染。这样可有利的避免消毒剂从消毒垫泄漏或从消毒垫蒸发或浸出。

[0015] 拉片可以包括视觉标识符,以向患者指示在药剂输送装置的正确操作中每个拉片应当被拉动的顺序。这样的指示符可以包括连续的数字、字母或其他标记、图形或标志。这样可以使得装置更容易被患者使用,并且有助于避免装置的不正确使用。

[0016] 基板可以通过第一附着层附着到壳体的接触表面。该第一附着层可以是用于在使用中将装置固定到患者皮肤的相同附着层。这样可有利的避免需要提供单独的附着层来固定盖以及将装置附着到患者,使得制造更简单并且也更具成本效益。

[0017] 与将基板附着到壳体相比,可以将盖更弱地附着到基板。这样可有利的防止在移除盖时意外地从壳体拉下消毒垫。

[0018] 药剂输送装置还可以包括设置在壳体的表面上的干燥垫。这有利的与装置一体地提供药剂给送过程的另一组件,改善了患者的可用性和简单性。这样可以允许在将装置固定到患者之前从患者的皮肤移除过量的消毒剂。

[0019] 基板可以包括第一基板,并且药剂输送装置还可以包括布置在第二基板上的干燥垫,并且其中第二基板可以可拆卸地附着到壳体。这样可以改善可用性,而不需要在药剂输送过程期间将可能潮湿的干燥垫仍然保持在壳体上,以及提供卫生益处。

[0020] 第二基板可以包括拉片以便于其从壳体卸下。这样可以为患者提供在使用之前从装置中移除干燥垫的易用性。

[0021] 第二基板可以插入第一基板和壳体之间。

[0022] 这样可有效地提供使用多层构造的紧凑的装置设计。此外,干燥垫可以被消毒垫覆盖,使得患者更不可能不正确地或以错误的顺序使用该装置。

[0023] 第三附着层可以设置在第二基板上,并且第二基板可以通过第一附着层附着到壳体的接触表面,并且第一基板可以通过第三附着层附着到第二基板中。

[0024] 干燥垫可以由可压缩材料形成,并且可以由第一基板保持在压缩状态下,并且在卸下第一基板时从第二基板向外膨胀。这样可有利地使干燥垫从基板突出,使得只有干燥垫在患者的皮肤上擦拭,而不是第二基板上的周围的粘合剂。

[0025] 与第一基板附着到第二基板相比,盖可以更弱地附着到第一基板,并且与第二基板附着到壳体的接触表面相比,第一基板可以更弱地附着到第二基板。这样可以有效地防止在移除盖时将干燥垫和消毒垫从壳体拉下,并且当移除消毒垫时可以防止干燥垫从壳体被拉下。这还可以帮助防止患者不正确地使用装置。

[0026] 本发明还提供了一种使用药剂输送装置的方法,该药剂输送装置包括:壳体,该壳体容纳包含注射针的药剂输送机构,该壳体包括接触表面,该接触表面具有第一附着层;附着到壳体的消毒垫;第二附着层,其形成在消毒垫附近;以及盖,其通过第二附着层可拆卸地附着在消毒垫上并且覆盖消毒垫,该方法包括:卸下盖以暴露消毒垫;将消毒垫在患者皮肤上预期的注射部位上擦拭;将装置固定到患者,使得接触表面在消过毒的注射部位抵靠患者的皮肤;以及开始药剂输送过程。

[0027] 本发明还提供了一种药剂输送设备,该药剂输送设备包括药剂输送装置,该药剂输送装置包括:壳体,其容纳药剂输送机构,该药剂输送机构包含注射针;用于输送到患者的药剂的储存器;针插入机构,其用于将针注射到患者体内,该壳体包括接触表面,该接触表面具有用于将装置固定到患者皮肤的第一附着层;消毒垫,其浸渍有消毒剂并且布置在基板上,基板可拆卸地附着到壳体;第二附着层,其形成在基板上;盖板,其通过第二附着层可拆卸地附着到基板并且覆盖消毒垫。

附图说明

[0028] 现在将参照附图仅通过示例的方式描述本发明的实施方式,其中:

[0029] 图1示出本发明第一实施方式的药剂输送装置的侧视图;

[0030] 图2示出图1的药剂输送装置的分解透视图;

[0031] 图3示出沿着图1所示的线X-X的药剂输送装置的横截面;

[0032] 图4示出本发明第二实施方式的药剂输送装置的侧视图;

[0033] 图5示出图4的药剂输送装置的分解透视图;

[0034] 图6示出沿着图4中所示的线Y-Y的药剂输送装置的横截面;

[0035] 图7示出使用图1至图3所示的药剂输送装置的步骤的流程图;

[0036] 图8示出本发明第三实施方式的药剂输送装置的分解透视图;以及

[0037] 图9示出本发明的第四实施方式的药剂输送装置的分解透视图。

具体实施方式

[0038] 图1至图3示出药剂输送装置10,该装置可以是根据本发明的第一实施方式的推注注射器装置(以下简称为“装置10”),其包括用于患者在使用装置10开始药剂给送过程之前对期望的注射部位进行消毒的消毒拭子或消毒垫。装置10包括壳体11,该壳体11容纳药剂输送机构12。为了清楚和简洁起见,省略了药剂输送机构12的多个功能部件,但是药剂输送

机构12包括用于将液体药剂注射到患者体内的针13。液体药剂可以在药剂输送机构12内的储存器(未示出)中提供或在装置10的外部提供。

[0039] 尽管在图中未示出,但是装置的药剂输送机构可以包括以下部件中的一个或多个。配置成控制装置10的操作的控制器。用于将针13插入患者体内从缩回位置到达接合位置的针插入机构。用于驱动针插入机构的针驱动器,例如电动机或弹簧机构。用于为针驱动器供电的能量源。包含要向患者给送的药剂的供应源的药剂储存器。药剂储存器可以例如包括由玻璃形成的药筒或小瓶。柱塞可以设置在药筒内,柱塞驱动器机械地联接到柱塞。柱塞驱动器可以是可控的,以使柱塞沿着药剂药筒移动。由柱塞提供的力使得药剂通过药剂药筒中的药剂输送孔并且沿着药剂输送管被排出到针13,以通过针13的孔排出。电源的形式为给控制器供电的电池。如果这是电驱动装置,则电池还可以为柱塞驱动器提供电功率。电池也可以构成针驱动器的能量源。

[0040] 装置10通常包括壳体上侧11a和下侧11b,并且在使用中,壳体11的下侧11b旨在是在药剂给送过程中抵靠患者皮肤放置的接触表面。壳体11的接触表面或下侧11b包括孔14,针13可以在使用中通过孔14突出。药剂输送机构12的针13可在缩回位置和接合位置之间移动。在缩回位置中,针13布置在装置10的壳体11内,并且在接合位置中,针13从壳体11的下侧11b通过孔14突出,以当将装置10附接到患者时刺穿和注射患者的皮肤。

[0041] 壳体11的下侧11b包括用于在使用期间将壳体11附着到患者皮肤的第一附着层15。在第一附着层15上方的是基板16,其具有消毒拭子垫17,该消毒拭子垫17结合到远离壳体11的基板16的一侧。消毒垫17包括用可包含醇的消毒剂浸渍的吸收材料。消毒垫17不延伸到基板16的边缘,并且围绕基板16的围绕消毒垫17的边缘设置第二附着层18。可移除的盖片19布置在基板16和消毒垫17上并且通过第二附着层18保持在适当位置。

[0042] 第一附着层15的胶和基板16的相邻表面的材料被构造成使得基板16不永久地附着到壳体11的下侧11b,而是可从其移除。类似地,第二附着层18的胶和盖片19的相邻表面的材料被构造成使得盖片19不永久地附着到基板16,而是可从其移除。

[0043] 将参考图7的流程图描述装置10的使用。在步骤S1中,患者将盖片19从基板16卸下以暴露消毒垫17。在步骤S2中,患者然后使用消毒垫17在其皮肤的用作注射部位的区域上擦拭,以在开始药剂给药过程之前对该区域进行消毒。一旦患者已经对注射部位充分消毒,在步骤S3中,他们就从壳体11的下侧11b卸下基板16(连同附接的消毒垫17),以暴露第一附着层15和孔14。患者然后将壳体11附着到其身体的适当部分,其中孔14放置在消过毒的注射部位上方,并且第一附着层15在随后的药剂给送过程期间将壳体11固定到患者。

[0044] 一旦将壳体11附着到患者身体,在步骤S5中,就可开始药剂输送过程,其中药剂输送机构12被致动以将针13移动到接合位置以刺穿患者的皮肤,然后使药剂经由针13给送给患者。药剂输送机构12的致动可以由用户手动地启动,例如通过按压壳体11的上侧11a上的按钮20。

[0045] 应当理解,结合有消毒垫17的本发明的装置10消除了用户为了执行药剂给送过程对装配除了装置10之外的单独的材料和设备的需要,从而使得过程更简单且更快速,并且对患者而言负担更轻。

[0046] 为了让患者尽可能简单和用户友好地使用装置10,盖片19和/或基板16可以包括相应的突出的拉片19a、16a,以便于用户将盖片19从基板16和基板16从壳体11的下侧11b剥

下。可以对拉片19a、16a进行编号或以其他方式不同地标记,以便于患者识别。例如,盖片拉片19a可以用“1”标记,而基板拉片16a可以用“2”标记。或者,可以用字母、符号或不同的颜色来标记拉片19a、16a。此外,为了便于使用,拉片19a、16a优选地围绕装置10的周边间隔开。

[0047] 应当理解,对于装置10的正确使用而言重要的是,当患者拉动盖片19以将其移除时,仅盖片19通过从基板16上的第二附着层18卸下而离开壳体11并且基板16不保持附接到盖片19并且远离附接到盖片19的壳体11的下侧11b。为了确保装置10的正确操作,与第一附着层15将基板16固定到壳体11的下侧11b相比,第二附着层18必须用更弱的力将盖片19固定到基板16。这样可以以多种方式实现。在本发明的第一布置中,第一粘合剂15的总表面积可以大于第二粘合剂18的总表面积。例如,围绕壳体11的下侧11b的周边的第一附着层15的条宽度 d_{15} 可以大于围绕基板16的周边的第二附着层18的条的宽度 d_{18} 。这种布置在图2中示出,其中其可以从第一和第二粘合剂15、18的相应的阴影区域看到。此外,壳体11的下侧11b包括大面积的第一附着层15,该第一附着层15在其整个表面上覆盖,除了由孔14占据的区域。在替代方案中,或另外,第一粘合剂15可以不同于第二粘合剂18,使得第一粘合剂15比第二粘合剂18更强。

[0048] 消毒垫17优选地由可压缩材料制成,并且可以最初以压缩状态布置在基板16上,并且可以通过附着到基板16的盖片19保持在压缩状态。在这种实施方式中,当盖片19卸下时,消毒垫17膨胀以从基板16的表面向外突出。这确保消毒垫17在使用中与患者的皮肤良好接触,并且避免了患者在他们的皮肤摩擦第二附着层18中的任何。

[0049] 在本发明的范围内,用于浸渍消毒垫17的消毒剂可以是液体或凝胶。包含凝胶的消毒剂的优点在于,在装置10的储存期间,该消毒剂将不太容易在基板16和盖片19之间从消毒垫17泄漏,因此装置10可以具有更长的保质期或存储期。

[0050] 在图4至图6中示出本发明的第二实施方式的药剂输送装置30,并且与第一实施方式的类似,因此相同的特征保留相同的附图标记,并且将不再重复其详细描述。

[0051] 第二实施方式的装置30与第一实施方式的装置30的不同之处在于,第二实施方式的装置30包括插入消毒垫17和装置30的壳体11的下侧11b之间的附加干燥层。

[0052] 与消毒垫17结合(bonded)的基板16包括第一基板,并且装置30还包括第二基板36。第二基板36设置在壳体11的下侧11b上的第一附着层15上。干燥垫37结合到第二基板36的远离装置30的一侧。干燥垫37包括干燥吸收材料,其可包括棉绒或纱布。干燥垫37不延伸到第二基板36的边缘,并且围绕着围绕干燥垫37的第二基板36的边缘设置第三附着层38。

[0053] 第一基板16经第二基板36附着到壳体11,并且布置在第二基板36上并且通过第三附着层38被保持在第二基板36上。与本发明的第一实施方式一样,可移除的盖片19布置在第一基板16和消毒垫17上,并且通过第二附着层18保持就位。

[0054] 第一附着层15的胶和第二基板36的相邻表面的材料被构造成使得第二基板36不永久地附着到壳体11的下侧11b,而是可从其移除。类似地,第三附着层38的胶和第一基板16的相邻表面的材料被配置为使得第一基板16不永久地附着到第二基板36,而是可从其移除。此外,第二附着层18的胶和盖片19的相邻表面的材料被配置成使得盖片19不永久地附着到第一基板16,而是可从其移除。

[0055] 在使用装置30的过程中,患者将盖片19从第一基板16剥离以暴露消毒垫17。然后

患者使用消毒垫17擦拭其皮肤的用作注射部位的区域,以在开始药剂给送过程之前对该区域进行消毒。接下来,患者将第一基板16(连同附接的消毒垫17)从第二基板36剥离并且丢弃第一基板16。这暴露干燥垫37,然后患者在他们皮肤的先前消过毒的区域上擦拭,以吸收来自消毒垫17的可能保留在皮肤上的任何过量消毒剂。然后,患者将第二基板36(连同附接的干燥垫37)从远离壳体11的下侧11b剥离并且丢弃第二基板26。这暴露了第一附着层15和孔14。然后患者将壳体11附着到其身体的适当部分,且孔14放置在经消毒并干燥的注射部位上方,并且第一附着层15在随后的药剂给送过程期间将壳体11固定到患者,随后的药剂给送过程可以如上文参考本发明的第一实施方式所述的那样开始。

[0056] 除了结合的消毒垫17的上述优点以外,本发明第二实施方式的装置30另外提供了结合的干燥垫37,允许患者执行附加的准备步骤,而不需要在其中收集除了装置30之外的更多的单独的干燥材料以便执行药剂给送过程,从而使得该过程更简单且更快速,并且对于患者而言负担更轻。允许患者干燥任何过量消毒剂的注射部位也是有利的,因为其可有助于确保用户的皮肤与第一附着层15之间的牢固结合。

[0057] 除了在盖片19和第一基板16上的前述突出的拉片19a、16a之外,第二基板36还可以包括拉片36a,以便于用户从壳体11的下侧11b剥离第二基板36。如前所述,可以对所有拉片19a、16a、36a进行编号或以其它方式不同地标记,以便于患者例如通过数字、字母、符号或不同颜色来识别,并且所有拉片19a、16a、36a优选地围绕装置30的周边间隔开。

[0058] 与本发明的第一实施方式一样,为了确保装置30的正确使用,与第三附着层38将第一基板16固定到第二基板36相比,第二附着层18必须用更弱的力将盖片19固定到第一基板16。类似地,与第一附着层15将第二基板36固定到壳体11的下侧11b相比,第三附着层38必须用更弱的力将第一基板16固定到第二基板36。这一点可以以多种方式实现。在本发明的第一布置中,第一附着层15的总表面积可以大于第三附着层38的总表面积,其本身大于第二附着层18的总表面积。例如,围绕壳体11的下侧11b的周边的第一附着层15的条的宽度 d_{15} 可以大于围绕第二基板36的周边的第三附着层38的条的宽度 d_{38} , d_{38} 又大于围绕第一基板16的周边的第二附着层18的条的宽度 d_{18} 。这种布置在图5中示出,其中这一点可以从第一、第三以及第二附着层15、38、18的各自的阴影面积看出。此外,壳体11的下侧11b包括大面积的第一附着层15,该第一附着层15在其整个表面上覆盖,除了由孔14占据的区域。在替代方案中或另外地,第一、第三和第二附着层15、38、18可以具有不同的粘合剂,使得第一粘合剂15比第三粘合剂38更强,第三粘合剂38又强于第二粘合剂18。

[0059] 干燥垫37优选地由可压缩材料制成,并且可以最初以压缩状态布置在第二基板36上,并且可以通过附着的第一基板16保持在压缩状态下。在这样的实施方式中,在卸下第一基板16时,干燥垫37膨胀以从第二基板36的表面向外突出。这确保干燥垫37在使用中与患者的皮肤良好接触,并且避免患者在他们的皮肤上摩擦任何第三附着层38的任何部位。

[0060] 制造干燥垫37的材料是无菌的,以便不污染使用消毒垫17预先消过毒的注射部位。在装置30的制造期间,干燥垫可以被消毒并且通过第三附着层密封在第一和第二基板16、36之间,以防止干燥垫37在装置30的随后的制造、组装、运输和储存期间的污染。或者或另外,干燥垫37可以用干燥的消毒剂浸渍以维持干燥垫37的无菌性,并且避免使用中注射部位的污染。这样可提供避免患者污染注射部位的额外优点,否则如果用户用纸巾、布或其它材料(其可能不是足够清洁和无菌的)来干燥注射部位,则可能发生污染注射部位。

[0061] 第一和第二实施方式的消毒垫17包括浸渍有消毒剂的吸收材料。然而,本发明不旨在限于消毒垫的这种构造,并且可替代地包括形成在基板上的固体消毒材料层,使得整个垫包括消毒材料。这样的实施方式可以提供简单的并且因此成本有效的制造的优点,因为可以在基板上形成(例如印刷)消毒材料层,而不需要用期望的消毒剂浸渍吸收性载体材料的单独步骤。这样的实施方式还可以提供在延长的时间段保持稳定,提供更长的保质或储存期的优点。

[0062] 在本发明的实施方式中,消毒垫17和/或消毒剂可以包括染色剂以对患者的皮肤染色,以便在视觉上识别已经消过毒的区域。这样可以提供这样的优点,即,患者可以容易地识别已经消过毒的皮肤区域并且确保针对药剂给送过程装置被精确地定位。此外,染料可以用作指示剂,其指示患者皮肤上的哪个区域最后用作注射部位,并且帮助患者避免在连续药剂给送过程中使用相同部位,对于一些药剂来说,使用相同的部位可能是不明智的。所使用的染料可以被配置成在患者皮肤上保持可见持续预定时间段或预定次数的皮肤洗涤,以对应于药剂给送的特定频率。例如,如果所讨论的药剂旨在每周一次给送,则染料可以被设计为将患者的皮肤染色七天或八天。这样,只有最近的注射部位对于患者是可见的,并且避免关于最后使用哪个注射部位的混淆。

[0063] 用于浸渍消毒垫17的消毒剂可以任选地包括局部麻醉剂以局部麻醉被消过毒的皮肤区域。这样可有利地减少原本可能由将针注射到患者皮肤中引起的疼痛或不适。

[0064] 在本发明的第二实施方式中,消毒垫17设置在干燥垫37上,使得干燥垫37插入消毒垫17和壳体11之间。然而,在本发明的范围内,干燥垫可以与消毒垫分开设置。例如,本发明的这种替代的第三实施方式50在图8中示出并且与本发明的第一实施方式的类似。然而,第三实施方式的装置50包括设置在壳体的另一面上的附加干燥垫57,例如如在端面上所示,但是其可以设置在壳体的任何其它面上。在这样的实施方式中,干燥垫57可以布置在基板(未示出)上,或者可以直接设置在壳体上,如图8所示。如果布置在基板上,则干燥垫57可以从壳体卸下。此外,干燥垫可以包括其自己的盖片59,用于在使用之前覆盖干燥垫,这样可以有利的保持干燥垫57的无菌性。盖片59可以包括用于便于移除盖片59的突片(tab) 59a。

[0065] 本发明的又一替代的第四实施方式的装置70可以类似于第一实施方式的装置10,但是消毒垫71和干燥垫72可以并排地设置在壳体的下侧11b上的各个基板73、74上。每个基板73、74可以包括突片73a、74a,以便于将基板73、74从壳体11的下侧11b卸下。每个基板73、74可以包括其自己的盖片75、76。每个盖片75、76可以包括突片75a、76a,以便于将盖片75、76从基板73、74卸下。两个基板都可以包括围绕消毒/干燥垫71、72的附着层18,以在使用之前将盖片75、76保持就位。患者可以首先移除消毒垫71的盖片75,并且使用消毒垫71对注射部位进行消毒,然后从壳体11移除消毒垫基板73。然后患者可以移除干燥垫72的盖片76并且对消过毒的注射部位进行干燥,然后从壳体11移除干燥垫72,留下壳体11在其下侧11b上具有暴露的附着层,用于附着到患者的皮肤以开始药剂给送过程。

[0066] 在第一和第二实施方式中,第一附着层15被设置为将第一或第二基板16、36固定到壳体11,而且随后在使用装置10、30时将壳体11固定到患者的皮肤。为了实现这一点,与将第一或第二基板16、36保持到壳体11相比,第一粘合剂可以更牢固地将壳体附接到患者的皮肤。这样可以通过由可拆卸地粘结到第一附着层的材料(例如,蜡纸或塑料材料)制成

的第一或第二基板16、36来实现。或者,第一或第二基板16、36的背衬(即,远离消毒垫17或干燥垫37的一侧)可以涂覆有可拆卸地结合到第一附着层的材料,例如蜡或塑料涂层。

[0067] 尽管如此,本发明不限于这样的实施方式,其中在壳体11的接触表面/下侧11b上的第一附着层15在使用中将壳体11固定到患者的皮肤,并且还将第一或第二基板16、36可拆卸地附着到壳体11。在本发明的另一示例性实施方式中,壳体的下侧11b可以设置有第一附着层,该第一附着层可以用于将第一或第二基板16、36附着到壳体11,并且还可以包括专用于或主要用于在药剂给送过程期间将壳体11附接到患者皮肤的单独的皮肤附着层。在这样的示例性实施方式中,第一附着层可以围绕壳体11的下侧11b的周边设置成条状,并且皮肤附着层可以作为贴片设置在壳体11的下侧11b上且在第一附着层的周边内。在这样的示例性实施方式中,第一或第二基板16、36的背衬表面可以包括不同的材料区域或不同的涂层,以便以不同的强度附着到第一附着层和皮肤附着层。或者或另外,第一附着层和第二附着层的粘合剂可以是不同的,具有不同的性质。例如,皮肤附着层可以以比它结合到第一或第二基板更强的强度结合到皮肤,和/或第一附着层可以以比它结合到皮肤更强的强度结合到第一和第二基板。在这样的实施方式中,可能有利的是,与盖片附着到第一基板相比,第一基板通过第一附着层或通过第一附着层和皮肤附着层更牢固地附着到壳体。类似地,在包括干燥垫的实施方式中,可能有利的是,与第一基板附着到第二基板相比,第二基板通过第一附着层或通过第一附着层和皮肤附着层更牢固地附着到壳体,并且还使得与盖片附着到第一基板相比,第一基板更牢固地附着到第二基板。

[0068] 应当理解,第一,第二和第三附着层15、18、38,第一和第二基板16、36,消毒垫17,干燥垫37和盖片19的厚度在图1至6中没有按比例示出,而是为了清楚说明而被夸大。

[0069] 壳体11的下侧11b被示出为基本上平面(planar)的接触表面,但是本发明不限于这样的构造,在替代实施方式中,接触表面可以是弯曲的或以其他方式成型的。这样的实施方式可能是有利的,因为其可以使得装置10能够适合其预期将被固定的患者身体(例如,大腿或躯干)的轮廓。

[0070] 尽管第一基板16和第二基板36被示出和描述为覆盖壳体11的下侧11b的整个表面区域,但是本发明并不旨在限于这种构造,并且第一基板16和第二基板36可以或者仅部分地覆盖壳体11的下侧11b。

[0071] 除了上述之外,本发明不限于这样的装置,其中消毒垫和/或干燥垫设置在壳体11的下侧11b上,或者设置在装置的旨在抵靠患者皮肤固定的表面上。该装置可以包括在本发明范围内的装置的任何其它表面(例如,侧面或上面)上的消毒垫和/或干燥垫。

[0072] 本发明的装置10、30、50、70被描述为具有盖片19、59、75、76,以在使用前覆盖消毒垫17、71和/或干燥垫57、72。然而,本发明不限于包括这样的盖片19、59、75、76的装置,并且可以提供覆盖件的其他构造以在使用之前覆盖消毒垫17、71和/或干燥垫37、57、72。该装置可以设置在包装(未示出)中,其中基板和/或壳体表面固定到包装的表面,从而覆盖消毒垫17、71和/或干燥垫37、57、72。由此,包装的表面可以代替盖片用作覆盖层。当患者从包装中取出装置10、30、50、70时,消毒垫17、71和/或干燥垫37、57、72然后暴露以供患者使用。这样可以有利地减少患者的过程的步骤数量,因为不需要单独的盖片移除步骤。这提供了对患者的可用性的益处。它还将减少浪费,因为包装也将用作盖片,而不需要单独的盖片19、59、75、76。

[0073] 在所示出和所描述的本发明的装置10、30、50、70中,消毒垫17、71被描述为浸渍有消毒剂。然而,本发明不限于具有预先浸渍的消毒垫的这种装置,并且在本发明的范围内的替代实施方式中,消毒垫可包括吸收垫,其在使用之前可以由患者用消毒剂浸渍,例如通过浸泡在消毒剂中或浸入消毒剂源中或浸入消毒剂源中。这种消毒剂源可以包括消毒材料的容器,其可以是液体或凝胶或固体消毒剂,其通过被摩擦到消毒材料上而被加载到消毒垫上。这种消毒剂源可以与装置10、30、50、70一起供应,例如一起供应在装置的包装中。或者,容器可形成在装置的盖片上或结合到装置的盖片上。

[0074] 应当理解,本发明的药剂输送装置的发明概念可以适用于LVD。然而,本发明并不旨在限于这种特定类型的药剂输送装置,并且本发明旨在覆盖与患者皮肤接触而起作用的替代类型的药剂输送装置,例如贴片泵和输液泵。

[0075] 本发明的药剂输送装置包括针,针用以刺穿患者的皮肤,作为将药剂通过患者皮肤注射到其身体中的过程的一部分。这种装置包括例如贴片泵和输注装置,其中药剂被输送到患者的组织中。本发明的实施方式特别适合于推注注射,但是注射装置可以替代为基础类型。

[0076] 旨在落入本发明范围内的装置可以包括输送药剂的中空针,或实心针,例如在套管针装置中,其中实心针或封闭器(obturator)刺穿皮肤,并且中空管或插管随后插入穿孔中,药剂随后被输送到患者。在套管针装置中,实心针或封闭器在药剂输送期间不保留在患者的皮肤中。

[0077] 本发明的实施方式的药剂输送机构可以采取任何合适的形式。它可以例如包括电动机和齿轮机构,齿轮机构使针13插入用户体内。或者,它可以是基于机械弹簧的机构。在这种情况下,驱动能量源的针13是预加载的弹簧,针插入机构驱动器可以是弹簧释放机构,其使得来自弹簧的力被传递到针插入机构,从而将针13插入患者体内。

[0078] 用于插入针的插入机构可以采取任何合适的形式。它可以是基于机械弹簧的机构。或者,插入元件机构可以例如包括电动机和齿轮机构,齿轮机构使插入元件插入用户体内。在本发明的替代实施方式中,针插入机构驱动器可以是气体或流体压力操作机构,在这种情况下,针驱动能量源是加压气体的储存器或其中两种或更多种化学品混合在一起的化学系统以产生气体或流体压力。

[0079] 消毒垫17可以包括用合适的消毒剂浸渍的吸收垫。示例性消毒剂包括但不限于异丙醇(isopropanol)、异丙醇(isopropyl alcohol)、作为溶质的异丙醇(例如作为70%溶质的异丙醇)、离子化合物的酊剂(tincture of ionide)、过氧化氢、氯胺T、醇(例如乙醇,1-丙醇)、酚类、氮化合物、氯己定和/或洗涤剂。

[0080] 干燥垫37可以包括干燥吸收材料,其可以包括棉绒或纱布。然而,干燥垫37可以包括任何合适的材料,并且可以包括但不限于纱布海绵、棉花、纤维素、人造丝或其它多孔过滤材料。

[0081] 该装置被配置成皮下输送药剂,但是其可以替代地被配置用于皮内注射,例如使用微针,或者以一些其它方式注射。

[0082] 推注注射器装置可以是称为大体积装置(LVD)的类型。LVD注射装置被配置为分配相对大剂量的药剂,特别是至少1ml,通常高达2.5ml,但可能高达10ml。

[0083] 推注注射器装置被构造成输送大剂量的相应药剂,以在预定时间内使一定体积的

药剂进入患者体内。然而,注射速率可能不是关键的,即,可能不需要严格的控制。然而,对于输送速率可能存在上限(生理),以避免损害输送部位周围的组织。输送大剂量药剂所需的时间可以在几分钟和许多小时之间,这取决于许多因素,包括药剂的量(体积)、药剂的粘度和意图使用注射装置的注射部位的性质。

[0084] 从用户或健康护理专业人士的角度来看,期望注射装置被构造为最低限度地影响患者的生活方式和日程安排,从而为患者注射之间提供关于他或她的疾病的最少提醒。治疗的治疗例程通常是间歇的,即,可以是每周一次注射,每隔一周一次注射或每月一次注射。因此,患者在处理他或她的疾病方面通常没有例行程序,因此在执行所需的注射中具有最少的例行程序/经验。因此,非常期望简化患者对其操作的注射装置的构造。

[0085] 因为其旨在用于推注操作,所以与旨在用于基础操作的注射装置相比,该注射装置的构造是非常不同的。此外,它的使用是完全不同的。例如,基础型胰岛素泵通常是相对昂贵的,因为其包括许多复杂的糖尿病特异性特征,例如可编程输送速率曲线,推注计算器等。此外,经由输注套件到身体的连接在治疗正在进行的同时允许患者在他/她的视野中处理和操纵泵。此外,糖尿病患者设置输注套件、连接和操作泵以及针对像淋浴以使泵不暴露于水的事件等暂时断开泵方面具有例行程序。相比之下,上述的推注注射器装置可以是相对简单且廉价的装置。它们可以被提供为单次使用装置,其不能用药剂进行再填充,这进一步降低了复杂性和成本。

[0086] 本文中使用的术语“药物”(drug)或“药剂”(medicament)意指含有至少一种药学活性化合物的药物配制剂。在一些实施方式中,所述药学活性化合物能够具有多至1500Da的分子量或可以包括肽、蛋白质、多糖、疫苗、DNA分子、RNA分子、酶、抗体或其片段、激素或寡核苷酸,或是上述药学活性化合物的混合物。还考虑了化合物的各种类型或亚型。例如,RNA可以包括RNAi、siRNA或miRNA。在其它实施方式中,所述药学活性化合物对于治疗和/或预防糖尿病或与糖尿病有关的并发症,诸如糖尿病性视网膜病(diabetic retinopathy)、血栓栓塞病症(thromboembolism disorders)诸如深静脉或肺血栓栓塞、急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)、心绞痛、心肌梗死、癌症、黄斑变性(macular degeneration)、炎症、枯草热、动脉粥样硬化和/或类风湿关节炎是会有用的。在一些实施方式中,所述药学活性化合物能够包括至少一种用于治疗/或预防糖尿病或与糖尿病有关的并发症(诸如糖尿病性视网膜病)的肽。所述药学活性化合物还可包括至少一种人胰岛素或人胰岛素类似物或衍生物、胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide, GLP-1)或其类似物或衍生物、或毒蜥外泌肽-3(exedin-3)或毒蜥外泌肽-4(exedin-4)或毒蜥外泌肽-4的类似物或衍生物或其药学可接受盐或溶剂化物。

[0087] 胰岛素类似物可包括例如Gly(A21)、Arg(B31)、Arg(B32)人胰岛素;Lys(B3)、Glu(B29)人胰岛素;Lys(B28)、Pro(B29)人胰岛素;Asp(B28)人胰岛素;人胰岛素,其中B28位的脯氨酸被替换为Asp、Lys、Leu、Val或Ala且其中B29位的赖氨酸可以替换为Pro;Ala(B26)人胰岛素;Des(B28-B30)人胰岛素;Des(B27)人胰岛素;和Des(B30)人胰岛素。

[0088] 胰岛素衍生物可包括例如B29-N-肉豆蔻酰-des(B30)人胰岛素;B29-N-棕榈酰-des(B30)人胰岛素;B29-N-肉豆蔻酰人胰岛素;B29-N-棕榈酰人胰岛素;B28-N-肉豆蔻酰-LysB28ProB29人胰岛素;B28-N-棕榈酰-LysB28ProB29人胰岛素;B30-N-肉豆蔻酰-ThrB29LysB30人胰岛素;B30-N-棕榈酰-ThrB29LysB30人胰岛素;B29-N-(N-棕榈酰- γ -谷

氨酰)-des (B30) 人胰岛素;B29-N-(N-石胆酰- γ -谷氨酰)-des (B30) 人胰岛素;B29-N-(ω -羧基十七酰)-des (B30) 人胰岛素和B29-N-(ω -羧基十七酰) 人胰岛素。

[0089] 毒蜥外泌肽-4可包括例如毒蜥外泌肽-4 (1-39)

[0090] 激素可包括例如垂体激素 (hypophysis hormones) 或下丘脑激素 (hypothalamus hormones) 或调节性活性肽 (regulatory active peptides) 和它们的拮抗剂,诸如促性腺激素 (促滤泡素 (Follitropin)、促黄体激素 (Lutropin)、绒毛膜促性腺激素 (Choriongonadotropin)、绝经促性素 (Menotropin))、生长激素 ((Somatropin))、去氨加压素 (Desmopressin)、特利加压素 (Terlipressin)、戈那瑞林 (Gonadorelin)、曲普瑞林 (Triptorelin)、亮丙瑞林 (Leuprorelin)、布舍瑞林 (Buserelin)、那法瑞林 (Nafarelin) 或戈舍瑞林 (Goserelin)。

[0091] 多糖可包括例如葡糖胺聚糖 (glucosaminoglycane)、透明质酸 (hyaluronic acid)、肝素、低分子量肝素或超低分子量肝素或其衍生物,或前述多糖的硫酸化,例如多硫酸化的形式,和/或其药学可接受的盐。多硫酸化低分子量肝素的药学可接受盐的一个示例是依诺肝素钠 (enoxaparin sodium)。

[0092] 抗体可包括大体球状血浆蛋白质 (~150kDa),也称为免疫球蛋白,其共有一种基础结构。因为它们可具有添加至氨基酸残基的糖链,所以它们也可以被归类为糖蛋白。每个抗体的基础功能单元是免疫球蛋白 (Ig) 单体 (仅含有一个Ig单元);分泌的抗体也可以是具有两个Ig单元的二聚体如IgA、具有四个Ig单元的四聚体如硬骨鱼 (teleost fish) 的IgM、或具有五个Ig单元的五聚体如哺乳动物的IgM。

[0093] Ig单体是“Y”形分子,其可包括四条多肽链组成;两条相同的重链和两条相同的轻链,它们通过半胱氨酸残基之间的二硫键连接。每条重链可长约440个氨基酸;每条轻链可长约220个氨基酸。每条重链和轻链可均含有链内二硫键,链内二硫键稳定它们的折叠。每条链都由称为Ig域的结构域构成。这些域代表性地含有约70-110个氨基酸,并根据它们的大小和功能分类被归入不同的范畴 (例如,可变或V、恒定或C)。它们具有特征性的免疫球蛋白折叠,其中两个 β 片层创建一种“三明治”形状,该形状由保守的半胱氨酸和其它带电荷的氨基酸之间的相互作用而保持在一起。

[0094] 哺乳动物Ig重链有五种类型,表示为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 、和 μ 。存在的重链的类型决定抗体的同种型;这些链分别可以在IgA、IgD、IgE、IgG、和IgM抗体中找到。

[0095] 不同的重链的大小和组成是不同的; α 和 γ 含有大约450个氨基酸, δ 含有大约500个氨基酸,而 μ 和 ϵ 具有大约550个氨基酸。每条重链具有两个区,即恒定区 (CH) 和可变区 (VH)。在一个物种中,恒定区在同一种型的所有抗体中是基本上相同的,但是在不同同种型的抗体中是不同的。重链 γ 、 α 和 δ 具有包含三个串联Ig域的恒定区,和用于增加柔性的绞链区;重链 μ 和 ϵ 具有包含四个免疫球蛋白域的恒定区。重链的可变区在由不同B细胞生成的抗体中是不同的,但其对于由单个B细胞或单个B细胞克隆生成的所有抗体而言是相同的。每条重链的可变区为大约110氨基酸长并包含单个Ig域。

[0096] 在哺乳动物中,有两种类型的免疫球蛋白轻链,表示为 λ 和 κ 。轻链具有两个连续的域:一个恒定域 (CL) 和一个可变域 (VL)。轻链长大约211到217个氨基酸。每个抗体含有两条轻链,它们总是相同的;在哺乳动物中每个抗体仅存在一种类型的轻链,或是 κ 或是 λ 。

[0097] 如上文详述的,虽然所有抗体的大体结构可非常相似,但是给定抗体的独特性质

是由可变(V)区决定的。更具体地说,可变环--其常常在轻链(VL)上和重链(VH)上各有三个--负责结合抗原,即抗原特异性。这些环被称为互补决定区(Complementarity Determining Regions,CDRs)。因为来自VH和VL域的CDR都对抗原结合位点有贡献,所以它通常是重链和轻链的组合,而不是其中单独一个,决定最终的抗原特异性。

[0098] “抗体片段”含有如上定义的至少一个抗原结合片段,并呈现与衍生抗体片段的完整抗体基本上相同的功能和特异性。以木瓜蛋白酶(papain)限制性的蛋白水解消化将Ig原型裂解为三个片段。两个相同的氨基末端片段是抗原结合片段(Fab),每个片段含有一个完整L链和大约一半H链。第三个片段是可结晶片段(Fc),其大小相似但包含的是两条重链的羧基末端的那一半,并具备链间二硫键。Fc含有糖、补体结合位点、和FcR结合位点。限制性的胃蛋白酶(pepsin)消化产生含有两条Fab和铰链区的单一F(ab')₂片段,其包括H-H链间二硫键。F(ab')₂对于抗原结合而言是二价的。F(ab')₂的二硫键可以裂解以获得Fab'。此外,可将重链和轻链的可变区融合到一起以形成单链可变片段(scFv)。

[0099] 药学可接受盐例如酸加成盐和碱性盐。酸加成盐例如HCl或HBr盐。碱性盐例如具有选自碱或碱土的阳离子,例如Na⁺、或K⁺、或Ca²⁺,或铵离子。药学可接受溶剂合物例如水合物。

[0100] 在一些实施方式中,可以注射具有各种粘度的药剂。例如,粘度可以在从约3cP至约50cP的范围内。在其它实施方式中,粘度可以小于约3cP或大于约50cP。注射还可以包括将药剂输送到患者体内的皮下,肌肉内或透皮位置。药剂可以是以液体、凝胶、浆液、悬浮液、颗粒、粉末或其它类型的形式。

[0101] 典型的注射体积可以在从约1mL至约10mL的范围内。注射速率可以是约0.5mL/min,约0.2mL/min或约0.1mL/min。这样的注射分布可以在流速上大致恒定,在持续时间上大致连续,或大致恒定并且大致连续。这些注射也可以在单个给送步骤中发生。这种注射分布可以称为推注射。

[0102] 使用这种药剂起作用的输送装置可以利用针、套管或被构造成将药剂输送给患者的其它注射元件。这种注射元件可以例如具有27G或更小的外部尺寸或直径。此外,注射元件可以是刚性的,挠性的,并且使用一系列的一种或多种材料形成。并且在一些实施方式中,注射元件可以包括两个或更多个部件。例如,刚性套管针可以如前所述结合柔性套管一起操作。最初,套管针和套管可以一起移动以刺穿皮肤。然后,可以缩回套管针,同时套管至少部分地保留在目标组织内。稍后,套管可以单独地缩回到输送装置中。

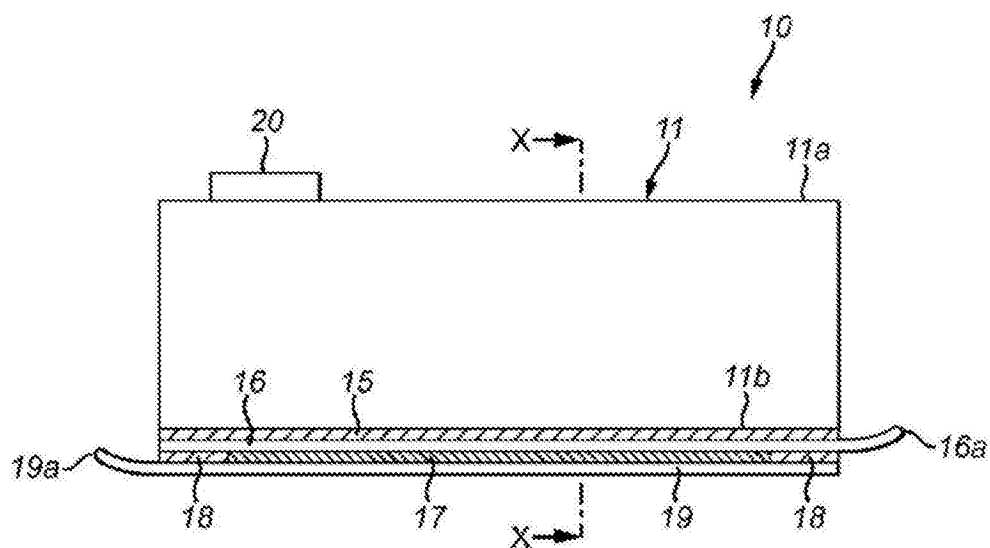


图1

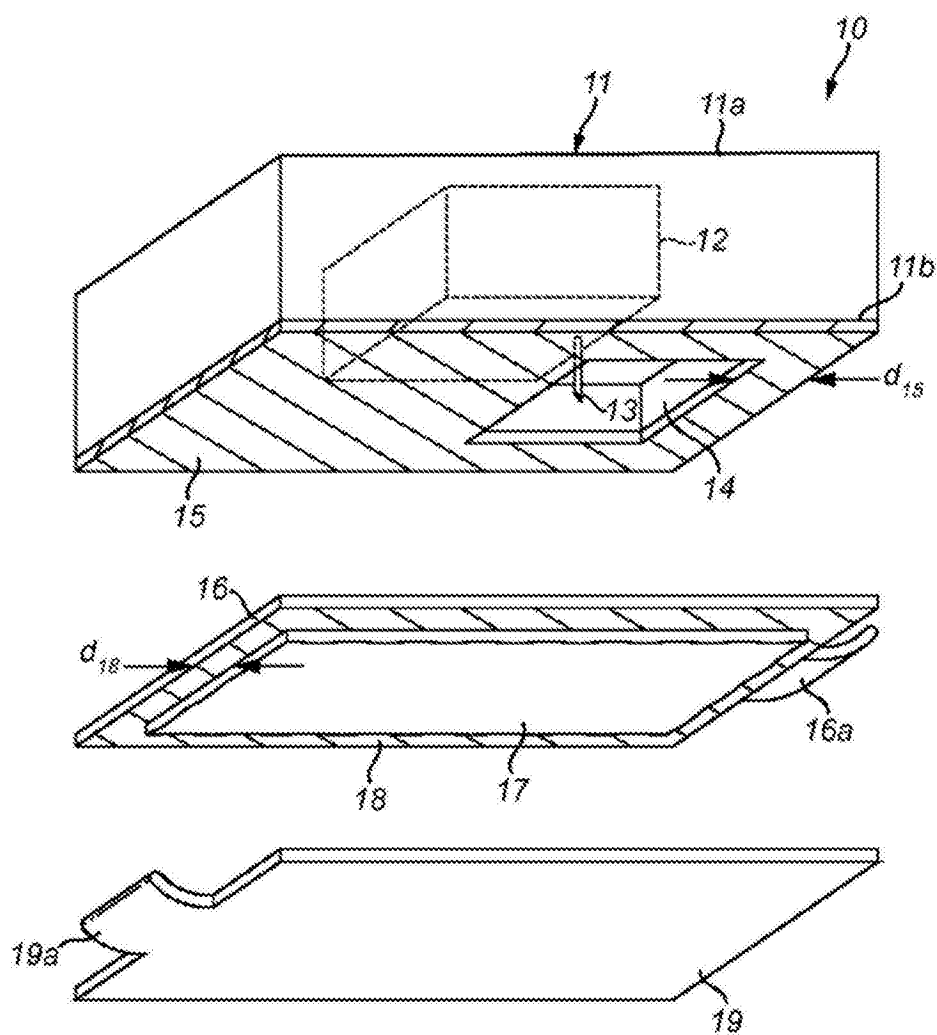


图2

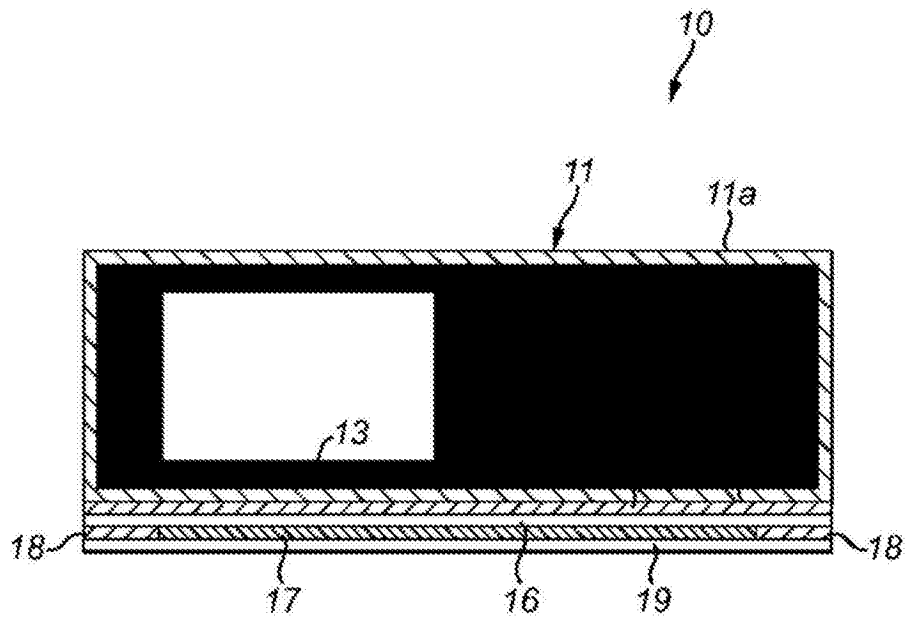


图3

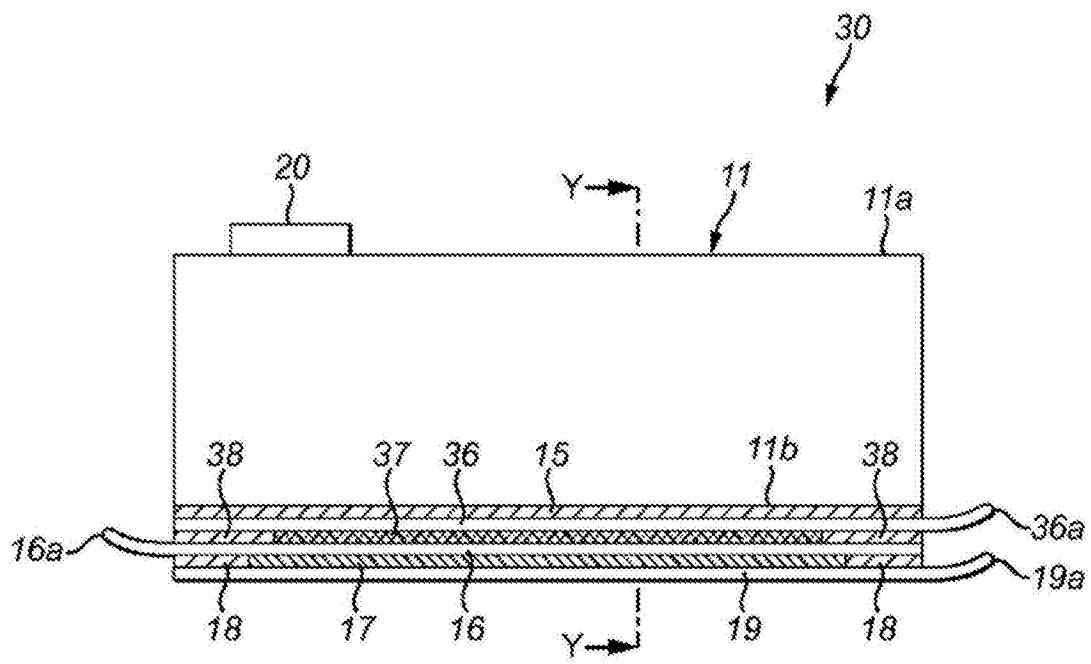


图4

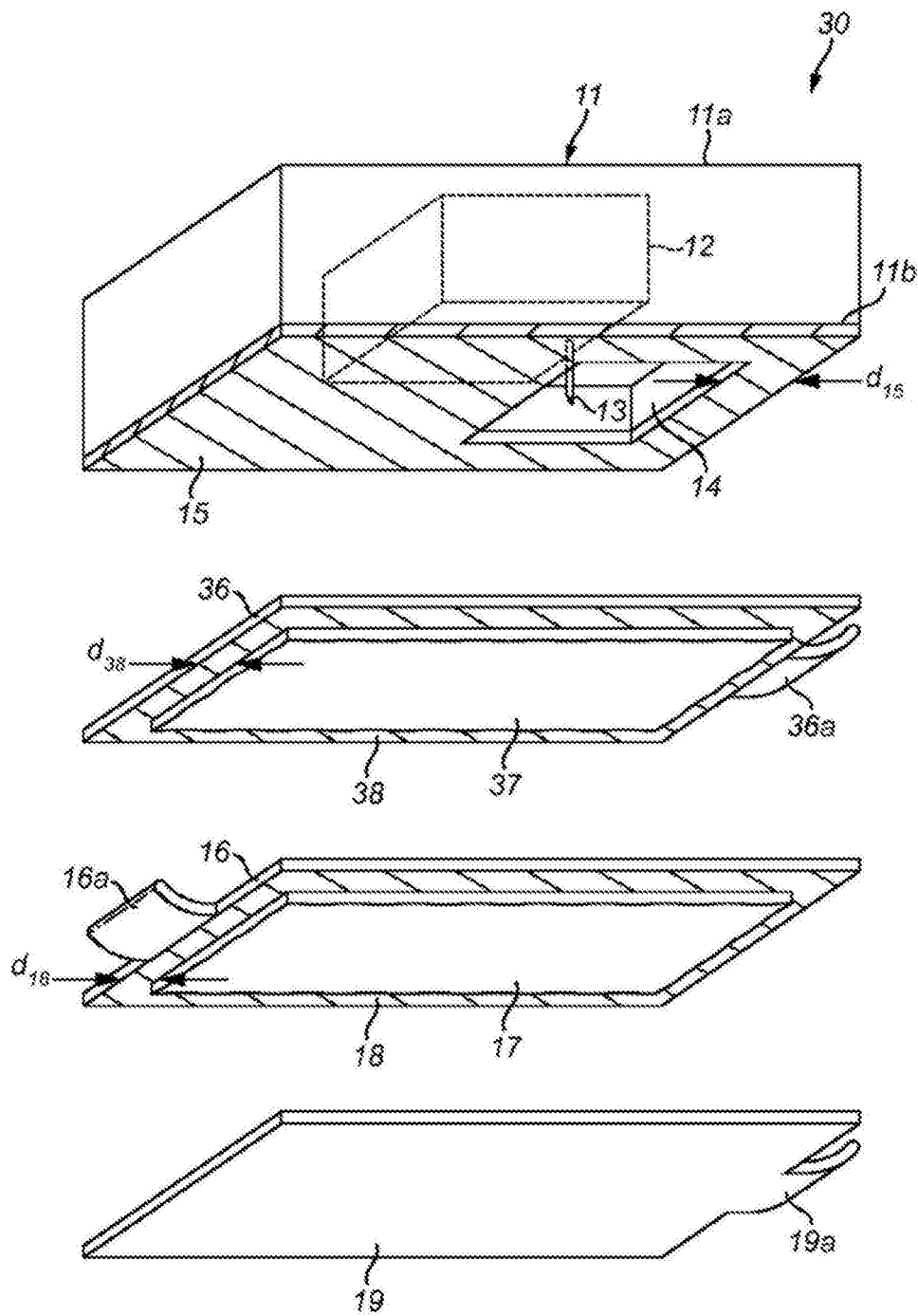


图5

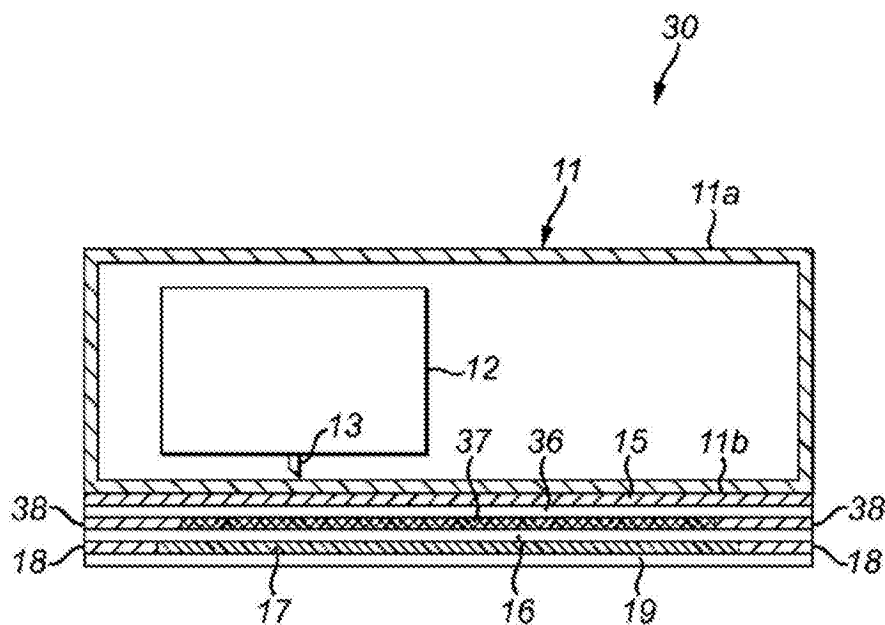


图6

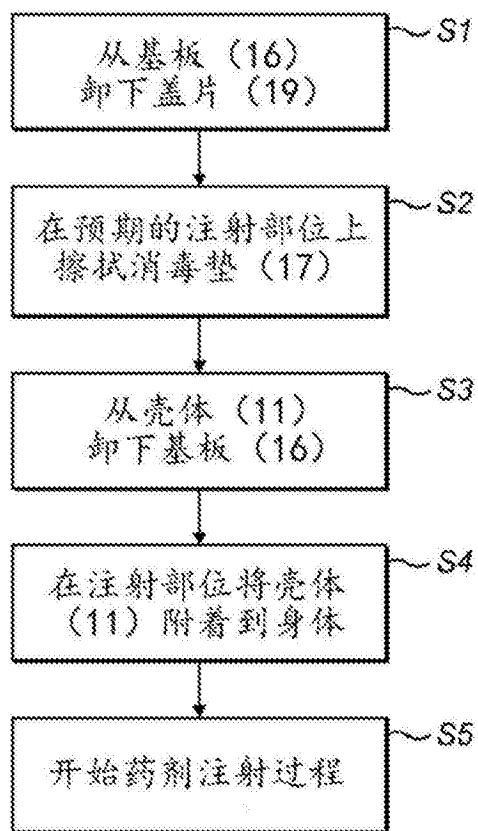


图7

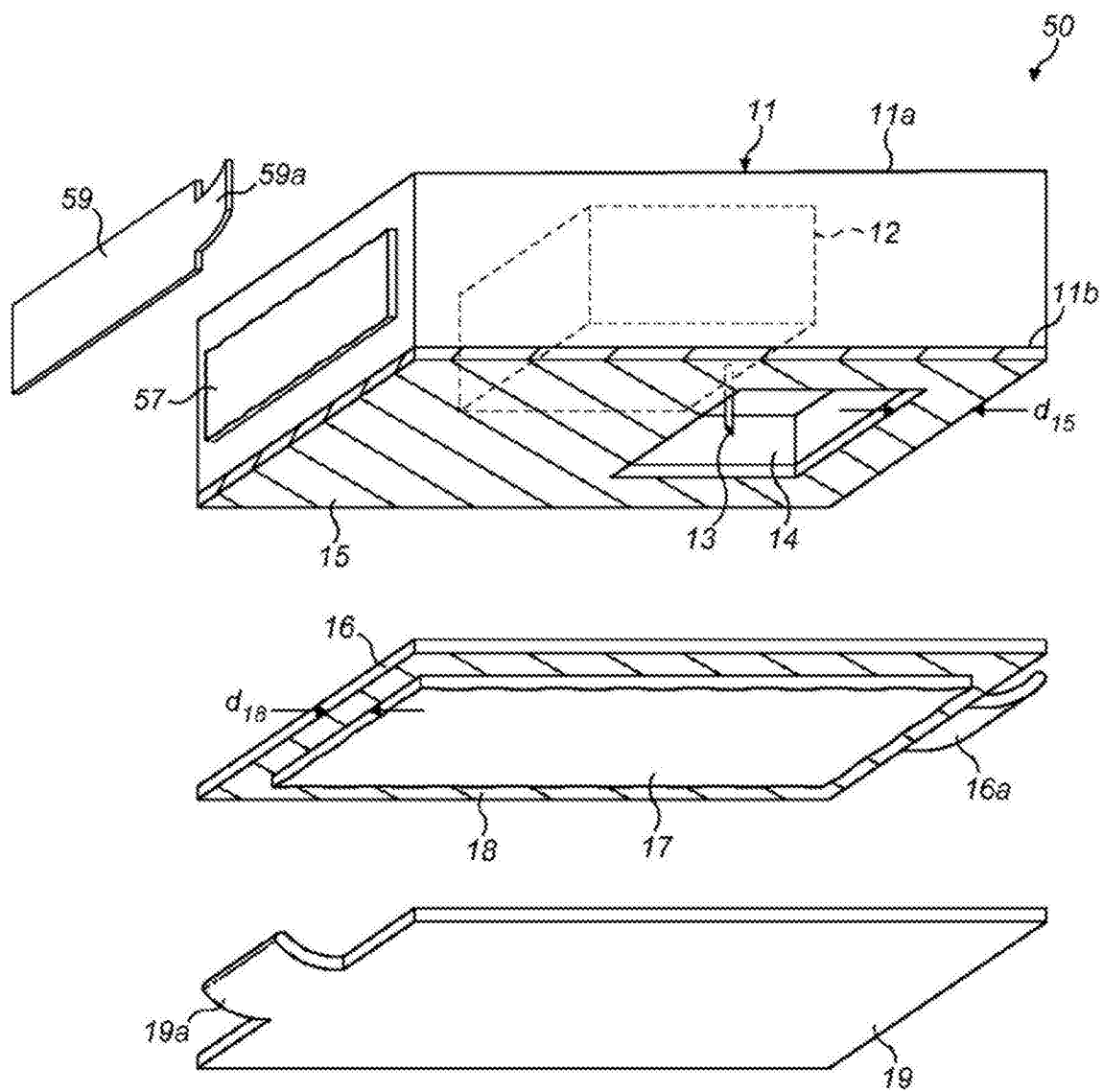


图8

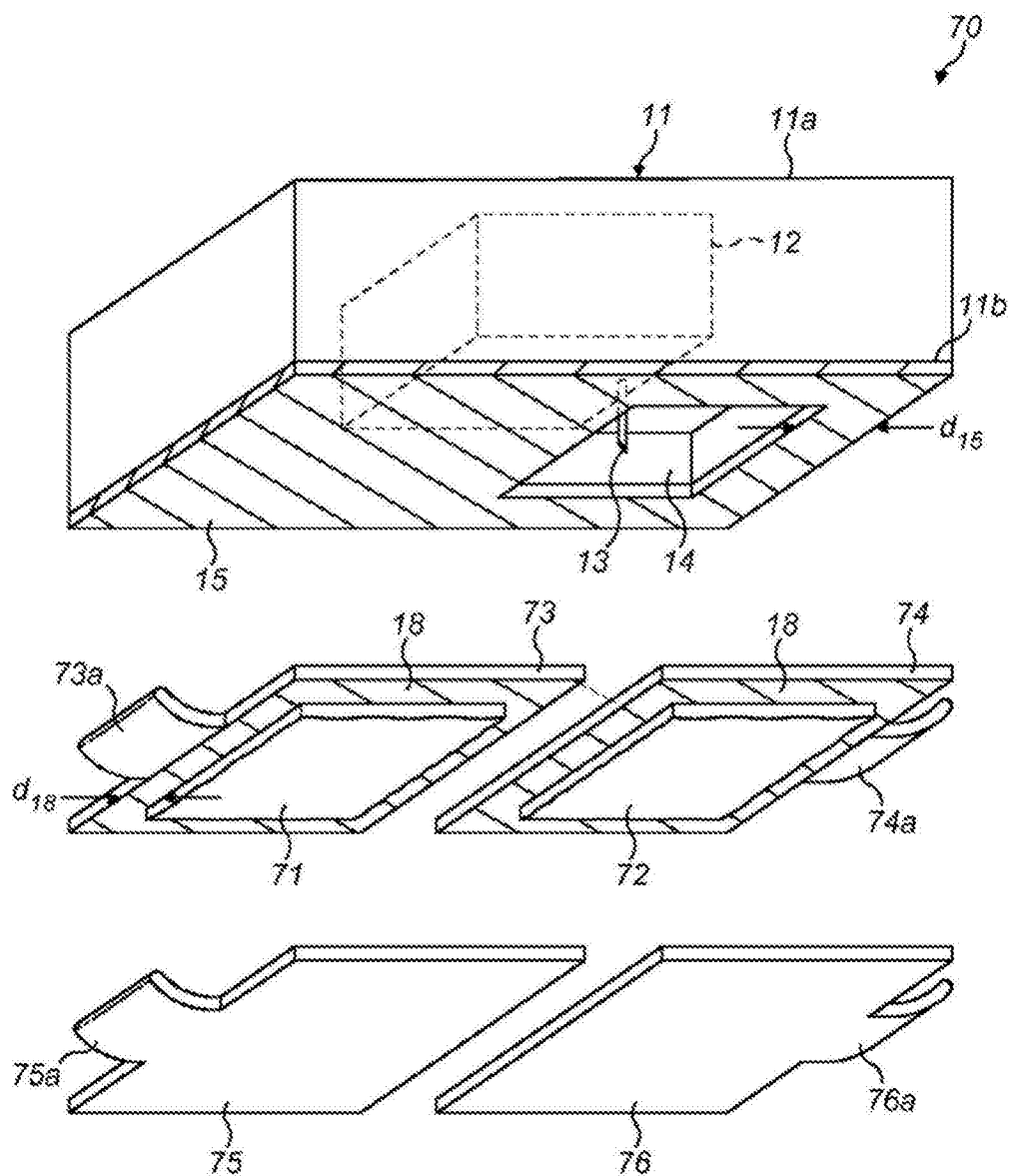


图9