

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101184989 B

(45) 授权公告日 2012. 06. 06

(21) 申请号 200680018072. 2

G01N 27/416 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 04. 13

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

11/106, 256 2005. 04. 13 US

US 3930493 A, 1976. 01. 06, 说明书第 2 栏第 34 行—第 4 栏第 20 行, 附图 1.

CN 2197014 Y, 1995. 05. 17, 全文.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2007. 11. 23

CN 2287723 Y, 1998. 08. 12, 全文.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2006/014281 2006. 04. 13

US 3930493 A, 1976. 01. 06, 说明书第 2 栏第 34 行—第 4 栏第 20 行, 附图 1.

(87) PCT 申请的公布数据

W02006/110913 EN 2006. 10. 19

Rui M. Barbosa, Luis M. Rosario. Electrochemical studies of zinc in zinc-insulin solution. 《Analyst》. 1996, 第 121 卷 1789 — 1793.

(73) 专利权人 雅培糖尿病护理公司

地址 美国加利福尼亚州

审查员 郑瑜

(72) 发明人 本杰明·M·拉什

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

代理人 章社泉 吴贵明

(51) Int. Cl.

G01N 27/403 (2006. 01)

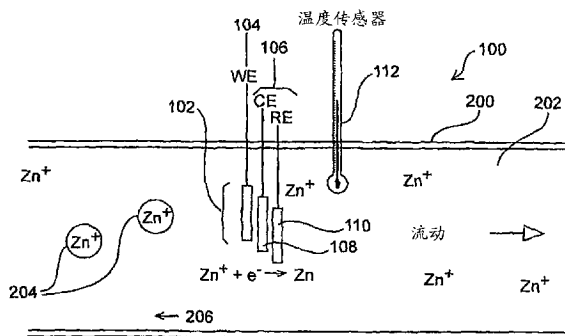
权利要求书 4 页 说明书 17 页 附图 8 页

(54) 发明名称

在评定流体的流动状态中使用的装置和方法

(57) 摘要

本发明提供一种在评定流体的流动状态中使用的装置。该装置包括至少一个足以与流体交流的电化学电池 (102), 该电化学电池包括工作电极 (104) 和至少一个其它电极 (106)。该流体包括足以影响在工作电极 (104) 上的质量转移受限的电化学反应的成分。该装置还包括至少一个可操作地连接到所述至少一个电化学电池 (102) 的微控制器, 用于向工作电极 (104) 提供电流或电势并且用于评定电化学反应。还提供评定流体 (或流动路径中的流体) 的流动状态的方法。本发明的装置和方法可与将流体化的或流体运载的药物或药剂输送给受体相结合地使用。



1. 一种评定流体的流动状态的方法,包括:
提供一流体输送,该流体包括这样的成分,所述成分支持电化学反应以使所述电化学反应是质量转移受限的;
对所述输送的流体路径中的所述电化学反应的速率进行监控;以及
至少部分地基于所监控的电化学反应的速率确定所述流体输送的速率,
其中,所述流体包括药物,并且所述成分相对于所述流体是稀的且包括在所述电化学反应中的反应物,所述反应物为离子型物质。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述流体包括选自下面的材料:胰岛素、抗生素、营养剂、膳食补充剂、健康补充剂、全静脉营养剂、止痛剂、麻醉剂、镇痛剂、激素、激素类药物、基因治疗药物、抗凝血剂、心血管药物、AZT、化疗药物和其任意组合、其任意来源以及上述的任意组合。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述成分足以参与、促进、或干预所述电化学反应。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述成分足以使所述电化学反应的速率与若没有该成分时的电化学反应的速率不同。
5. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述成分相对于所述流体具有从 10^{-7}M 到 10^{-2}M 的浓度。
6. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述药物是胰岛素。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述药物是胰岛素并且所述反应物是离子锌。
8. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述流体输送以连续方式提供。
9. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述流体输送以非连续方式提供。
10. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述流体输送以至少两次脉冲提供。
11. 根据权利要求10所述的方法,其中,所监控的电化学反应的速率与所述至少两次脉冲中的每次相关。
12. 根据权利要求10所述的方法,其中,所监控的电化学反应的速率与以预定间隔隔开的所述至少两次脉冲相关。
13. 根据权利要求1所述的方法,其中,所监控的电化学反应的速率包括电流、电势、电荷、电阻或其任意组合。
14. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括至少部分地基于所监控的电化学反应校准所述流体输送的速率。
15. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括至少部分地基于所监控的电化学反应控制所述流体输送的速率。
16. 根据权利要求15所述的方法,其中,所述控制是自动的。
17. 根据权利要求1所述的方法,其中,进一步包括获得所述流体的温度。
18. 根据权利要求17所述的方法,进一步包括至少部分地基于所述温度控制所述流体输送的速率。
19. 根据权利要求18所述的方法,其中,所述控制是自动的。
20. 一种评定流体的流动状态的方法,包括:
提供一流体输送,该流体包括这样的成分,所述成分支持电化学反应以使所述电化学反应

反应是质量转移受限的；

对所述输送的流体路径中的所述电化学反应的速率进行监控；以及至少部分地基于所监控的电化学反应速率确定所述流体输送的速率，

其中，所述流体包括在电化学反应中的反应物并且所述成分足以干预所述反应物的转移，且所述流体包括药物并且所述反应物为离子型物质。

21. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，所述药物是胰岛素并且所述反应物是离子锌。

22. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，所述电化学反应是促进的电化学反应，所述流体包括在所述促进的电化学反应中的反应物。

23. 根据权利要求 22 所述的方法，其中，所述药物是胰岛素并且所述反应物是离子锌。

24. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，所述成分相对于所述流体是稀的。

25. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，所述流体包括选自下面的材料：胰岛素、抗生素、营养剂、膳食补充剂、健康补充剂、全静脉营养剂、止痛剂、麻醉剂、镇痛剂、激素、激素类药物、基因治疗药物、抗凝血剂、心血管药物、AZT、化疗药物和其任意组合、其任意来源以及上述的任意组合。

26. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，所述成分相对于所述流体具有从 10^{-7}M 到 10^{-2}M 的浓度。

27. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，所述药物是胰岛素。

28. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，所述流体输送以连续方式提供。

29. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，所述流体输送以非连续方式提供。

30. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，所述流体输送以至少两次脉冲提供。

31. 根据权利要求 30 所述的方法，其中，所监控的电化学反应的速率与所述至少两次脉冲中的每次相关。

32. 根据权利要求 30 所述的方法，其中，所监控的电化学反应的速率与以预定间隔隔开的所述至少两次脉冲相关。

33. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，所监控的电化学反应的速率包括电流、电势、电荷、电阻或其任意组合。

34. 根据权利要求 20 所述的方法，进一步包括至少部分地基于所监控的电化学反应校准所述流体输送的速率。

35. 根据权利要求 20 所述的方法，进一步包括至少部分地基于所监控的电化学反应控制所述流体输送的速率。

36. 根据权利要求 35 所述的方法，其中，所述控制是自动的。

37. 根据权利要求 20 所述的方法，其中，进一步包括获得所述流体的温度。

38. 根据权利要求 37 所述的方法，进一步包括至少部分地基于所述温度控制所述流体输送的速率。

39. 根据权利要求 38 所述的方法，其中，所述控制是自动的。

40. 一种用于评定流体的流动状态的装置，包括：

至少一个微控制器；以及

存储器，包含指令，当所述至少一个微控制器执行所述指令时，使得所述至少一个微控制器提供一流体输送、对所述输送的流体路径中的电化学反应的速率进行监控以及至少部

分地基于所监控的电化学反应的速率确定所述流体输送的速率,所述流体包括一成分,所述成分支持所述电化学反应以使得所述电化学反应是质量转移受限的,其中,所述流体包括药物,所述成分相对于所述流体是稀的且包括在所述电化学反应中的反应物,所述反应物为离子型物质。

41. 根据权利要求 40 所述的装置,其中,所述流体包括选自下面的材料:胰岛素、抗生素、营养剂、膳食补充剂、健康补充剂、全静脉营养剂、止痛剂、麻醉剂、镇痛剂、激素、激素类药物、基因治疗药物、抗凝血剂、心血管药物、AZT、化疗药物和其任意组合、其任意来源以及上述的任意组合。

42. 根据权利要求 40 所述的装置,其中,所述成分足以参与、促进、或干预所述电化学反应。

43. 根据权利要求 40 所述的装置,其中,所述成分足以使所述电化学反应的速率与若没有该成分时的电化学反应的速率不同。

44. 根据权利要求 40 所述的装置,其中,所述成分相对于所述流体具有从 10^{-7}M 到 10^{-2}M 的浓度。

45. 根据权利要求 40 所述的装置,其中,所述药物是胰岛素。

46. 根据权利要求 40 所述的装置,其中,所述药物是胰岛素并且所述反应物是离子锌。

47. 根据权利要求 40 所述的装置,进一步包括路径。

48. 根据权利要求 47 所述的装置,进一步包括与所述路径交流的流体源。

49. 根据权利要求 48 所述的装置,其中,所述流体源包括泵。

50. 根据权利要求 40 所述的装置,其中,所述流体输送以连续方式提供。

51. 根据权利要求 40 所述的装置,其中,所述流体输送以非连续方式提供。

52. 根据权利要求 40 所述的装置,其中,所述流体输送以至少两次脉冲提供。

53. 根据权利要求 52 所述的装置,其中,所监控的电化学反应的速率与所述至少两次脉冲中的每次相关。

54. 根据权利要求 52 所述的装置,其中,所监控的电化学反应的速率与以预定间隔隔开的所述至少两次脉冲相关。

55. 根据权利要求 40 所述的装置,其中,所监控的电化学反应的速率包括电流、电势、电荷、电阻或其任意组合。

56. 根据权利要求 40 所述的装置,其中,所述至少一个微控制器被构造为至少部分地基于所监控的电化学反应控制所述流体的输送。

57. 根据权利要求 40 所述的装置,进一步包括被构造为确定所述流体的温度的装置。

58. 根据权利要求 57 所述的装置,其中,所述至少一个微控制器被构造为至少部分地基于所述温度控制所述流体的输送速率。

59. 根据权利要求 40 所述的装置,进一步包括用于所述至少一个微控制器、所述存储器和流体源的壳体。

60. 根据权利要求 40 所述的装置,进一步包括壳体,所述壳体用于所述至少一个微控制器、所述存储器和流体源并用于被构造为将所述流体输送到所述壳体外的一位置的装置的至少一部分。

61. 根据权利要求 60 所述的装置,其中,所述壳体被构造为用于穿戴在皮肤表面。

62. 一种用于评价流体的流动状态的装置,所述装置包括:至少一个微控制器;以及存储器,包含指令,当所述至少一个微控制器执行所述指令时,使得所述至少一个微控制器提供一流体输送、对所述输送的流体路径中的电化学反应的速率进行监控以及至少部分地基于所监控的电化学反应的速率确定所述流体输送的速率,所述流体包括一成分,所述成分支持所述电化学反应以使得所述电化学反应是质量转移受限的,其中,所述流体包括在电化学反应中的反应物并且所述成分足以干预所述反应物的转移,而且所述流体包括药物并且所述反应物为离子型物质。

63. 根据权利要求 62 所述的装置,其中,所述药物是胰岛素并且所述反应物是离子锌。

64. 根据权利要求 62 所述的装置,其中,所述流体包括选自下面的材料:胰岛素、抗生素、营养剂、膳食补充剂、健康补充剂、全静脉营养剂、止痛剂、麻醉剂、镇痛剂、激素、激素类药物、基因治疗药物、抗凝血剂、心血管药物、AZT、化疗药物和其任意组合、其任意来源以及上述的任意组合。

65. 根据权利要求 62 所述的装置,其中,所述成分相对于所述流体具有从 10^{-7}M 到 10^{-2}M 的浓度。

66. 根据权利要求 62 所述的装置,其中,所述药物是胰岛素。

67. 根据权利要求 62 所述的装置,其中,所述流体输送以连续方式提供。

68. 根据权利要求 62 所述的装置,其中,所述流体输送以非连续方式提供。

69. 根据权利要求 62 所述的装置,其中,所述流体输送以至少两次脉冲提供。

70. 根据权利要求 69 所述的装置,其中,所监控的电化学反应的速率与所述至少两次脉冲中的每次相关。

71. 根据权利要求 69 所述的装置,其中,所监控的电化学反应的速率与以预定间隔隔开的所述至少两次脉冲相关。

72. 根据权利要求 62 所述的装置,其中,所监控的电化学反应的速率包括电流、电势、电荷、电阻或其任意组合。

73. 根据权利要求 62 所述的装置,进一步包括至少部分地基于所监控的电化学反应校准所述流体输送的速率。

74. 根据权利要求 62 所述的装置,进一步包括至少部分地基于所监控的电化学反应控制所述流体输送的速率。

75. 根据权利要求 74 所述的装置,其中,所述控制是自动的。

76. 根据权利要求 62 所述的装置,其中,进一步包括获得所述流体的温度。

77. 根据权利要求 76 所述的装置,进一步包括至少部分地基于所述温度控制所述流体输送的速率。

78. 根据权利要求 77 所述的装置,其中,所述控制是自动的。

79. 根据权利要求 62 所述的装置,进一步包括路径。

80. 根据权利要求 79 所述的装置,进一步包括与所述路径交流的流体源。

81. 根据权利要求 80 所述的装置,其中,所述流体源包括泵。

在评定流体的流动状态中使用的装置和方法

技术领域

[0001] 本发明主要涉及用于评定流体的流动的装置和方法。该装置和方法可与流体输送装置、系统和方法结合使用。仅作为举例,该装置和方法可与用于精确输送药或药物例如胰岛素的小容量、一次性医疗装置、及相关的系统和方法结合使用。

背景技术

[0002] 已经开发出各种各样的流体输送装置用于多种应用场合,例如输送药剂或药物。作为举例,已经开发出可以非常高的精度将流体化的或流体携带的药物输送给受体的自动输注装置(举例来说,请参见 Christopher V. Reggiardo 等人一并提交的上述美国专利申请公开 No. 2004/0115067A1 和上述美国申请 No. --/---, ---)。如果这些装置不能以可接受的或预期的速率向受体输送药物,后果可能很小或者很大,甚至是致命的。因此,在自动药物输注装置中通常装有某些验证药物以可接受或预期的速率正被输送或已被输送的装置。

[0003] 药物输送验证装置可允许检测不充分和/或过量的药物输送或流体流动。用于测量流体流动的传统装置或方法包括热线测风法、产生和检测加热脉冲、注射和检测示踪成分、以及电磁流动测量,例如通过使含离子液体经过回路并且检测相关的流动。

[0004] 也已经开发出用于专用设备等的其它用来测量流体流动的装置。例如,在便携式胰岛素泵中已经装入用于检测在药物输送路径中压力的增大的装置,例如,该压力的增大由路径中的阻塞引起。这些包括压力传感器的装置可检测来自胰岛素泵的不充分流体流动,例如由输送管路中或导管中的阻塞引起的不充分流动,但是不能检测来自泵的过量流体流动。压力传感器增加了这种便携式胰岛素泵的成本和复杂性。

[0005] 已经公开了检测来自流体输送装置、例如药物输送装置的不充分流体流动的另一方法(参见美国专利 No. 6, 692, 457)。根据该方法,在流动路径中流体流有过弹性的腔室,例如囊状结构或气泡。例如,如果在气泡下游的一个点流动路径被阻塞,则流动路径中的压力就升高,从而使气泡膨胀并且膨胀的气泡的表面触发传感器以指示阻塞状态。

[0006] 也已经公开了监控来自药物输送装置的流体输送的速率的一些方法。(参见美国专利 No. 6, 582, 393 和美国专利申请公开 No. 2004/0019321 A1。)根据一种这样的方法,少量的流体通过加热元件、例如激光器加热,并且在下流由加热传感器、例如另一激光器检测流体的这种加热的量的存在,并且确定和评价流体流动的速率。根据另一种这样的方法,流动的流体受到磁场的作用,从而使流体中的离子产生定向电流,该定向电流随后被检测到并与容积流速联系起来。随后可相应地对流速进行补偿调整。

[0007] 也已经开发出用于测量流体流动的装置用于与药物输送无关的应用场合。作为举例,用于测量与热液系统、例如海底上的热液系统或稀释的热液系统相关的非常慢地流动的装置已经在 http://gore.ocean.washington.edu/research/slow_flow_meter.html 中有所描述。在海水的情况下,海水流体进入管状装置并且通过电化学反应 $2\text{Cl}^- \rightarrow \text{Cl}_2 + 2\text{e}^-$ 在装置内的电极对的箔电极上产生氯气的“喷吹 (puff)”,该喷吹被限制在装置内,在该装置内通过两个沿管状装置以离开箔电极固定距离设置的感测电极检测。喷

吹沿装置行进已知距离所需要的时间提供了一种对海水流速的测量。

[0008] 用于测量运动流体不同参数的装置也已被开发出来用于不同的用途。作为举例,已经开发出旋转盘式电极作为当浸入到液体中时产生非常规律的并且可再现的液体流动曲线的装置。如果液体含有可在电极上反应的稀释物质种类,则反应的速率将取决于与旋转盘式电极相关的旋转的速度。这种现象可用于确定稀释物质种类在液体中的浓度。(例如,参见 A. J. Bard and L. R. Faulkner, *Electrochemical Methods*, 2nd Ed., John Wiley (2001)。)

[0009] 对流体流动测量装置和相关的系统、装置和方法的进一步开发是值得的。

发明内容

[0010] 根据本发明的一个方面,提供用于评定、测量和 / 或监控介质的流动的技术。介质的流动可以是相对不受限制的或自然的,如水在水体内的流动,例如海水或海洋水在海(洋)体内的流动;或者可以是在一个流动路径中,例如胰岛素从胰岛素泵通过输送通道的流动。电化学电池(electrochemical cell)浸入到该介质中并且用于评定、测量和 / 或监控介质的流动的状态。根据本发明的一个方面,该电池用于评定、测量和 / 或监控与该介质相关的电化学反应的速率。根据本发明的一个方面,提供用于执行该技术的装置。该装置可以是简单的、经济的、定性和 / 或定量的装置。

[0011] 根据本发明的一个方面,该技术基于质量转移受限的反应的概念。进行化学反应的速率由两件事情中的至少一件确定,即反应的内部动力学或反应物变得可用于反应的速率。后者的例子包括非均匀反应,例如在催化反应相界或反应相界进行的非均匀反应。作为举例,在适当的工作电极(如金工作电极)以适当的电势进行的在水中的亚铁离子氧化成高铁离子($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{e}^-$)的氧化反应是这样的反应。此外,作为举例,在适当的工作电极(如金工作电极)以适当的电势进行的在水中的高铁离子还原成亚铁离子($\text{Fe}^{3+} + \text{e}^- \rightarrow \text{Fe}^{2+}$)的还原反应是这样的反应。在氧化反应或者还原反应中,如果反应物可无限制地容易获得,则反应将以由反应的内部反应动力学所确定的速率进行。然而,如果反应物不容易获得,如在反应物的浓度足够低以致反应物扩散到工作电极表面的速率低于反应物在工作电极表面反应的速率的情况下,则反应的速率将由反应物的转移速率确定,而不是由反应的内部反应动力学确定。由此,增大反应物的质量转移的速率(例如通过水的运动(如,通过水的受力流动或循环))将增大这种反应的速率。相应地,质量转移受限的反应的速率可用作对流体流动的状况或状态的指示。

[0012] 根据本发明的方面,质量转移受限的反应的速率,例如刚才描述的氧化反应或还原反应,用作测量或监控在反应周围的流体流动的状态。根据本发明的另一方面,提供用于根据刚才描述的原理评定、测量和 / 或监控流体的流动的装置和方法。根据本发明的再一方面,提供用于评定、测量和 / 或监控药物或药剂(如胰岛素)的流动的装置和方法,例如通过自动注入泵泵送通过流动通道。根据本发明的再一方面,用于评定流体的流动状态的装置和方法可用于提供关于众多流动状态和参数的任意一种的信息,可用于指示或提供与所希望的或预期的流动状态的偏差的通知,可用在反馈回路(例如自动反馈回路)中以控制、调整或维持流动状态等。

[0013] 在此,将进一步描述本发明的这些和不同的其它方面、特征和实施例。

附图说明

[0014] 在此,参照附图对本发明的不同方面、特征和实施例进行详细说明,下面简要说明这些附图。所述附图是示例性的且并不一定按比例绘制。附图示出了本发明的不同方面或特征并且可完整地或部分地示出了本发明的一个或多个实施例或例子。用在一副附图中来指示特定元件或特征的参考标号、字母和 / 或符号可用在另一附图中指示类似的元件或特征。

[0015] 图 1 是根据本发明的实施例的装置的示意图。

[0016] 图 2 是根据本发明的实施例的装置的示意图。

[0017] 图 3 是与根据本发明的实施例的装置的例子相关的电流 (安培) 与时间 (秒) 关系的图示。

[0018] 图 4 是与根据本发明的实施例的装置的例子相关的电流脉冲的标准积分与脉冲次数的关系的图示。

[0019] 图 5 是与根据本发明的实施例的装置的例子相关的电流 (安培) 与时间 (秒) 的关系的图示。

[0020] 图 6A 是根据本发明的实施例的装置的示意图。图 6B 和图 6C 中的每一个分别是根据本发明的实施例的方法以流程图的形式示意图。

[0021] 图 7 是根据本发明的实施例的系统的示意图。

具体实施方式

[0022] 在此,在本发明的描述中,应当理解,以单数出现的词包括其复数对应物,以复数出现的词包括其单数对应物,除非有明示或暗示理解或有其它说明。此外,应当理解,对于在此描述的任意给定成分、为该成分列出的任意可能的选择物或替代物通常可单独使用或与另一个结合使用,除非有明示或暗示理解或有其它说明。另外,应当理解,这些选择物或替代物的任意列表仅是示例性的,而不是限定性的,除非有明示或暗示理解或其它说明。再次,应当理解,在此给出的与本发明相关的任意数字或数值是大约的,并且任意数值范围包括限定该范围的最小值和最大值,除非有明示或暗示理解或其它说明。

[0023] 下面总体描述的不同术语以便于理解本发明。应当理解,这些不同术语的相应描述适用于这些不同术语的相应的语言或语法变形或形式。还应当理解,当术语以非通常或者更特定的方式使用时,下面任意术语的总描述不可应用或不可完全应用。还应当理解,本发明并不局限于在此使用的用于描述具体实施例的术语或对这些术语的说明。还应当理解,本发明并不局限于在此描述的本发明的实施例或在此描述的本发明的应用,可以照此改变。

[0024] 术语“电流分析”通常指确定或测量电流的强度并且包括稳态电流分析、计时电流分析和科特雷尔型 (Cottrell-type) 确定或测量。

[0025] 术语“浓度”通常可指一种信号,该信号指示一种成分在介质中的浓度,如电流信号或电压信号,例如,更典型地表示一种成分在介质中的浓度表示,举例来说,如每单位体积的介质的成分的质量,和 / 或类似指示。

[0026] 术语“控制”通常指任意类型的控制,包括可以自动控制的状态或状况的维持以及

状态或状况的调整。在本发明的不同实施例中，提供了一种微控制器，该微控制器足以基于多种参数中的任一参数控制流体的输送或控制流体输送装置，这些参数例如为电流、电势、电荷、电阻、电化学反应的速率、流体流速、流体温度等和 / 或类似参数。该微控制器可足以以自动化方式、例如通过反馈回路控制这种输送。

[0027] 术语“电量分析”通常指确定在完成或接近完成材料的电解的过程中经过或将要通过的电荷，这些电荷或者直接到电极上或者通过至少一种电子转移介质。通过测量在部分完成或接近完成材料的电解的过程中通过的电荷，或者更通常的，通过在经过期间内衰减电流相关的电解过程中的多次测量，来确定电荷。衰减电流由电解引起的电解性物质型的浓度的下降产生。

[0028] “对应电极 (counter electrode, 对电极)”通常指至少一个与工作电极成对的电极，电化学电流通过该对应电极。通常，对应电极是完成电化学电池或电路的导体。通过工作电极流入导电性溶液的电流通过对应电极离开溶液。术语“对应电极”包括也用作参考电极 (例如，对应 / 参考电极) 的对应电极，除非本说明书规定“对应电极”不包括对应 / 参考电极。

[0029] 术语“电流”通常指可与本发明结合使用的一种类型的测量值。应当理解，尽管经常讨论电流作为在此使用的一种类型的测量值，但是电流、电势或电压、电荷或者电阻可以在此单独使用或以任意适当的组合作为一种类型的测量值使用。

[0030] 术语“电活性”通常指在溶液中物质种类，该物质种类可参与电化学反应或可被吸附到工作电极上。

[0031] 术语“电化学电池”通常指可在上面进行电化学反应的电池。在恒电势模式下，这种电池的工作电极可被控制或保持在一定的电势或电压上并且可产生可被测量的电流。在恒电流模式下，这种电池的工作电极可被控制或保持在一定的电流上并且产生可被测量的电压。在再一种模式中，与这种电池或简单地与电池对 (即，一对电极，两者都不是参考电极，从而使在该对电极上的电化学反应可不受控制或限制) 相关的电流、电压、电荷和 / 或电阻可被测量，例如，可被用于确定电化学反应是否在工作电极上进行。与电化学电池相结合地，可定量地或定性地使用这些模式中的任意一种。与一对电极相结合地，通常定性地使用后一种模式。

[0032] 术语“电解”通常指或者直接在电极上或者通过至少一种电子转移介质 (例如氧化还原介质和 / 或酶) 电氧化或电还原化合物。例如，通过电子转移介质和 / 或酶进行电解的例子在美国专利 USNo. 6, 676, 816、6, 605, 200 和 6, 605, 201 和美国专利申请 US No. 10/251, 513、10/819, 498 和 11/007, 617 中给出。

[0033] 术语“流动路径”通常指流体可在其中流动的任意路径、模式、方向、路线、方式等。仅作为举例，流动路径可以是自然的或非自然的、引入的、相对不受限制的或相对受限制的，两者之间的任意、类似结构，或者路径的任意组合。术语“流动路径”包括流体在流体的体内的流动路径，例如水、海洋水或海水在流体的体内的流动，而不管是通过自然流的自然流动，还是通过流体的人工运动或搅动的人工引入的流动，或者流体在流动通道中的流动路径，例如从流体源的输送通道，该流体源可以是自然供给、重力供给、泵供给和 / 或类似供给，仅作为举例。

[0034] 术语“流体”通常指可支持在流体内的电化学电池上的电化学反应的任意介质。

在大多数情况下,术语“介质”通常指液体介质。该介质应当是充分离子导电以支持在电化学电池上的电化学反应。例如,当电化学反应物稀释的时候,如在胰岛素制剂中的稀释的离子锌,流体可含有惰性离子型或足以支持在电化学电池上的电化学反应的支持电解的成分。支持电解质是为这样的目的加入到溶液中的电解质,该目的例如是唯一的或最重要的目的,例如,增加溶液的导电性并且该电解质不参与电化学反应。这种支持电解质可被称作“惰性”的电解质、“协助”电解质或“稳定”电解质。仅作为举例,氯化钠和钾是支持电解质的例子。仅作为举例,支持电解质可以相对于溶液以约 0.1M 到约 1.0M 的量存在,并且可以使用任意适当的支持电解质或支持电解质的组合。

[0035] “可植入的”装置通常指完全植入身体内的完全可植入的装置和 / 或至少部分植入身体内的至少部分可植入的装置。至少部分可植入的感测装置的例子是穿过皮肤的感测装置,有时称作“皮下感测装置”,该装置与位于身体外的部分和从身体外穿透皮肤并由此进入身体内部的部分相关联。仅作为举例,感测装置可以是连续的或在活的有机体内的分析物感测装置,该感测装置可用来感测在身体内或身体的一部分内的分析物,例如葡萄糖。

[0036] 术语“测量”,如在“测量浓度”中,在此以其通常的意义使用并且通常指获得指示的行为,该指示例如为信号,该信号可与值(例如浓度)相关,并且指确定值(例如浓度)的行为。术语“监控”,如在“监控浓度”中,是指在整个时间内注意多余一个的测量值的行为,该监控可在系统的、规律的、基本连续的和 / 或正在进行的基础上进行。术语“评定”包括术语“测量”和“监控”。如刚才描述的,在此可总地使用术语“评定”、“测量”和“监控”,例如它们可替换、可选择或可互换或更具体地使用。

[0037] 术语“测量值”可通常指表示分析物在介质中的浓度的信号,如电流信号或电压信号,例如,更通常地指示分析物在介质中的浓度,例如,每单位体积介质的分析物的质量等。术语“值”在此有时可用作包括术语“测量值”的术语。

[0038] 术语“患者”通常指活的动物,并且由此包括活的哺乳动物和活的人类。术语“受体”在此有时可用作包括术语“患者”和 / 或术语“使用者”的术语。

[0039] “参考电极”通常指至少一个用作参考的电极,工作电极电势相对于该参考电极被评定或测量。参考电极可以是并且理想的是非极性的,或者即使电流流过该电极,该电极也具有恒定并且已知的电极电势。术语“参考电极”包括还用作对应电极(即对应 / 参考电极)的参考电极,除非说明书规定“参考电极”不包括对应 / 参考电极。

[0040] 术语“工作电极”通常指至少一个这样的电极,即材料在该电极上被电氧化或被电还原。通常,在恒电势的模式下,工作电极是这样的电极,即在该电极上控制电势并且测量电流;在恒电流模式下,工作电极是这样的电极,即在该电极上控制电流并且测量电势或电压。

[0041] 根据本发明,提供在评定流体的流动状态中使用的装置和方法。如图 1 中所示,装置 100 包括电化学电池 102,该电化学电池包括工作电极 (WE) 104 和至少一个其它电极 106。该至少一个其它电极 106 可以包括(未示出的)对应 / 参考电极,如先前所指出的,该对应 / 参考电极可由术语“对应电极”或“参考电极”包括,或者如图 1 中所示,包括对应电极 (CE) 108 和参考电极 (RE) 110。相互独立地,工作电极 104 和对应电极 108 中的每个都包括这样的材料,该材料为电导体并且可以从由碳、金、银、铂、铜、导电聚合物或其任意组合构成的组中选出,仅作为举例。仅作为举例,参考电极 110 可以是任意下列类型的电极,

即 Ag/AgCl 电极、Hg/HgO 电极、Hg/Hg₂SO₄ 电极、Hg/Hg₂Cl₂ 电极、标准氢电极和可逆氢电极。电化学电池的每个电极都可由任意适当的材料或材料的任意适当的组合组成。通常,用于电化学电池 102 的任何适当的电极都可以使用,并且可以根据将在电化学电池 102 上进行的电化学反应的特性和可能影响电化学反应的任何条件对适当的电极进行任意选择。

[0042] 电化学电池 102 足以满足与流体 202 交流。仅作为举例,当流体在流动路径 200 中时,电化学电池 102 足以满足与流体路径 200 交流,以致于当充足的流体 202 在流动路径 200 中时,电池 102 与该流体交流。装置 100 可以与流动路径 200 和 / 或与该流体(未示出的)来源无关。仅作为举例,该装置可适应于与存在的流动路径一起使用,例如,与流体的源头连通或具有其自身的流体供给的流体输送装置或泵的出口,或与流体的源头连通或具有其自身的流体供给的自然的流动路径,例如血管。这种适应可以包括使电化学电池进入与已存在的流动路径交流,例如将电化学电池引入到流动路径中,优选地以基本避免流体从在电池元件附近的流动路径泄漏的方式。可选地,该装置自身可包括流动路径和 / 或流体源。

[0043] 根据本发明的装置 100 可包括一个电化学电池 102,如上所述和如图 1 和图 2 中示出的;或者包括两个或多个电化学电池(未示出)。多个电化学电池可以位于相对于流动路径 200 基本相同的附近,或者相对于流动路径 200 在不同的位置。多个电化学电池可以用于多余的评定、测量和 / 或监控流体 202 在流动路径 200 中的流动状态。

[0044] 根据本发明的实施例,装置 100 可以与现有的流体源和现有的流体输送装置或泵一起使用,如上所述并且参考图 2 将会明白。根据本发明的另一实施例,装置 600 可以包括流体源 300(例如流体容器 300)和流体输送装置 400(例如泵 400),例如通过导管 350 连通,如在图 2 中示出的。如图 2 中所示,流体输送装置或泵 400 与流动路径 200 连通,用于输送到达那里的流体 202。在这种情况下,流动路径 200 与流体输送装置或泵 400 的出口 402 连通。

[0045] 泵 400 可以是一个足以满足以连续方式或者非连续方式、例如以两次或多次脉冲或两次或多次周期性离散脉冲输送流体的泵。应当理解,合适的泵参数可根据待泵送的流体和该流体的应用变化。仅作为举例,在将包括药物、药剂、营养剂、膳食补充剂或健康补充剂、任何这些物质源、这些物质的任意组合和 / 或类似物的流体输送给受体的情况下,这些参数可根据药物、药剂、营养剂或补充剂等、受体的特性、药物、药剂、营养剂或补充剂等将表现的状态的特性和 / 或类似因素变化,所有这些因素可以非常不同。应意识到,通过流体可以将各种各样的药物或药剂输送给受体,例如,抗生素、营养流体、膳食补充剂、健康补充剂、全静脉营养(TPN)、止痛剂、麻醉剂、镇痛剂(例如吗啡)、激素、激素类药物、基因治疗药物、抗凝血剂、心血管药物、AZT、化疗药物、其任意来源和其任意组合,仅作为举例。

[0046] 仅作为举例,泵 400 可以包括足以满足小量输送流体的微型泵,例如从大约 1 至大约 10,000 微升(μ L)/天,或者从大约 100 至大约 1000 μ L/天或平均大约 400 μ L/天,这适合于将胰岛素输送给糖尿病患者。泵 400 可以包括足以满足以周期脉冲输送流体的微型泵,例如从大约 0.1 至大约 10 μ L/脉冲,或者从大约 0.5 至大约 1 μ L/脉冲,这适合于将胰岛素输送给糖尿病患者。适当的脉冲周期和重复频率基于用途而非常不同。作为举例,可以以从大约每秒快速多剂量团块到大约每 10 分钟慢的基础速率的速率输送流体,这适合于将胰岛素输送给糖尿病患者。

[0047] 优选地,当待输送的流体是用于受体的药物或药剂、例如用于糖尿病受体的胰岛素时,泵是微型泵。通常,本发明的装置可由相对小容量的电池或其它电源运行(例如,请参见图7),例如具有大约几周的使用寿命的非常小的357型氧化银电池,因为该装置的能量消耗是非常低的。仅作为举例,在与微型泵一起使用的本发明的装置中(例如,请参见图7),其能量消耗相对于微型泵的能量消耗而言可以是相对较小的、微不足道的或者可忽略的,特别是在佩戴在受体身上的小的微型泵的情况下,例如通过贴片(patch)设置在受体的皮肤上,并且向受体输送药物或药剂。

[0048] 流体202足以支持在与该流体交流的电化学电池102的工作电极104上的电化学反应。该流体包括足以进行电化学反应以至于质量转移受限制的成分204(图1)。在电化学电池102的上游,如总地以箭头206表示的(图1和图2),流体和该成分可以是必需的,或者流体可以包括该成分和不含该成分的取代物。仅作为举例,在该上游点,流体可包括包含导电成分、例如离子锌(Zn^{+})的胰岛素制剂,或者例如,该流体可以包括导电成分和取代物、例如胰岛素制剂,该取代物不含导电成分。

[0049] 流体202的成分204可以足以参与、促进或干预在工作电极104上的电化学反应,在这里,参与包括反应,促进包括催化,干预包括禁止和抑制。该成分可以足以使在工作电极104上的电化学反应的速率与若没有该成分时应有的速率不同。流体的该成分在浓度上可以是相对稀的,例如从大约 $10^{-7}M$ 至大约 $10^{-2}M$,仅作为举例,例如,这可以是在胰岛素制剂中的锌离子的电活性成分的情况。

[0050] 仅作为举例,流体202的成分204可以是电活性的。这种电活性成分可以包括离子型物质、金属型物质、金属氧化物型物质、有机型物质、氧、水、其任意来源和其任意组合。作为举例,这种电活性成分可以包括来自标准电极电势的完整表格的任意适当材料,例如各种各样的金属、金属离子、金属氧化物的任意一种,以及其任意组合。(例如,参见A. J. Bard and L. R. Faulkner, *Electrochemical Methods*, 2nd Ed., John Wiley (2001), Appendix C.) 进一步作为举例,这种电活性成分可以包括任意适当的有机材料或化合物,例如,可以使用与包括葡萄糖氧化酶的工作电极结合使用的葡萄糖。包括电活性成分204的流体202的例子是包括(非电活性的)药物胰岛素和电活性成分(例如,离子型物质,如离子锌)的胰岛素制剂。电活性成分可以参与在电化学电池102的工作电极104上的电化学反应。该电活性成分可以是相对于流体充分稀释的,以至于电化学反应是质量转移受限的。

[0051] 此外,仅作为举例,流体202的成分204可以包括气体、如空气,它可以是至少一种气泡的形式,例如空气泡,它通过干预电化学反应物朝向工作电极104的运送来干预电化学反应。例如,如上所述,流体、如上面描述的胰岛素制剂可以包括参与在工作电极上的电化学反应的离子型物质、例如离子锌,并且流体的空气泡成分可以干预离子型物质向工作电极的运送。此外,仅作为举例,流体可以包括适用于在工作电极104上的电化学反应(例如电解以产生 H_2 和 O_2)的电活性成分、例如水,并且可进一步包括阻止在工作电极上的电化学反应的成分,以至于使电化学反应变得质量转移受限。

[0052] 更进一步,仅作为举例,所讨论的在工作电极104上的电化学反应可以是促进的电化学反应。例如,流体可以包括在工作电极104上的电化学反应中的参与物和足以促进所讨论的电化学反应并且足以影响该电化学反应以至于该电化学反应质量转移受限的成分。这种情况可以以包括药物、例如胰岛素制剂的流体作为例子,该胰岛素制剂包括胰岛素

和反应物离子型（如上所述，例如离子锌），并且包括促进反应物在工作电极上的反应的成分。在这种情况下，该成分相对于流体充分地稀释，从而使所讨论的电化学反应为质量转移受限的。例如，促进的电化学反应的速率受到流体的促进成分的稀释浓度的影响。

[0053] 流体 202 和成分 204 应当彼此具有适当的相容性。仅作为举例，药用胰岛素制剂与其离子锌成分通常彼此相容，从而使该制剂相对稳定。应当理解，当流体输送到与活的受体连通或者位于活的受体内的流动路径时，该流体和该成分应当彼此具有适当的相容性，并且当活的受体的生命将相对不可妥协（uncompromised）时，该流体和该成分与活的受体具有适当的生物相容性。还应当理解，装置或该装置的任何构件或该装置的任何改进与流体和该流体的成分应当彼此相容。仅作为举例，当流体是胰岛素时，该胰岛素可倾向于从溶液中出来而吸附到某些表面上，在电化学电池中的电极的表面应当被选择以最小化或基本避免这种吸附。应当进一步理解，当该装置与活的受体的流动路径相关时，如果活的生命将相对不可妥协时，则与活的受体密切接触的装置或该装置的任何构件或该装置的任何改进都应当与活的受体具有适当的生物相容性。还应当理解，当电化学反应在活的受体或与该活的受体密切接触地进行时，如果活的生命应相对不可妥协，则电化学反应的任意产物应当与活的受体具有适当的生物相容性。更进一步，应当理解，电化学反应的任何产物与流体以及流体的成分彼此应当具有适当的相容性。

[0054] 流动路径中的流体的温度可被用来提供关于流体的流动状态的附加信息。由此，如图 1 所示，本发明的装置可以包括温度传感器 112，该温度传感器足以满足与流动路径 200 中的流体 202 交流。流动路径中的流体的温度可以影响流体的成分 204 向电化学电池的质量转移。在某些情况下，温度对这种质量转移的影响可以相当小，这可以是不同药物输送应用的情况，例如含有离子锌的胰岛素制剂的输送。在这些情况下，可以不需要或不想要关于温度的信息。在其它情况下，温度的影响可以是较显著或重大的，从而获得有关流体的温度的信息可能是所希望的或必须的。当获得温度信息时，可用它来校准或控制流体输送装置或泵。仅作为举例，温度读值可由微控制器（在此进一步描述）接收，并且用于相应地通过例如经验或理论为基础的算法校正流体的流动状态的数据。仅作为举例，该算法可用于校正从电化学电池 102 接收的电流或电压数据，其方式是，对于与基线温度的每度温度偏差进行一定水平或百分率的校正。

[0055] 流体输送装置或泵可不需要校准。仅作为举例，可以非常切实可行地确定来自流体输送装置的流体的流动与从本发明的装置中获得的、该流动的特性指示之间的关系，无需校准。在某些情况下，例如当刚才描述的关系不能切实地或充分地确定时，可能值得或需要校准流体输送装置或泵。仅作为举例，流体输送装置或泵的制造和 / 或性能可能不充分可靠或一致而不可切实地避免每个制造的装置的校准。例如，流体输送装置或泵的校准可以包括获得与流体输送装置相关的流体输送的指示，如流自流体输送装置的流体的体积或流速，并且基本同时地，获得流体的流动特性的指示，如电流或电压。可通过使用 Benjamin M. Rush 的、名称为“Fluid Delivery Device with Autocalibration”的美国专利申请 No. ... / ... 中的装置或方法获得与流体输送装置相关的流体输送的指示。如在此描述的，可使用本发明的装置或方法获得流体的流动特性的指示。通过监控，例如通过分别使用第一和第二种上述装置，可获得随时间变化的两种指示。

[0056] 所获得的信息，如上所述，如温度、流体体积或流速、电流、电压和 / 或类似参数，

可提供给本发明的装置的微处理器,用来校准流体输送装置和 / 或控制流体输送装置。仅作为举例,与流体的成分相关的反应速率(这可能与获得的电流或电压有关)或者与已知量的流体的成分相关的反应速率(这可能与获得的体积相关)可用来有或无温度补偿地适当地评定流体的流动状态,用来校准和 / 或控制流体输送装置。流体输送装置的校准可包括根据存储在微处理器(在此将进一步描述)中的算法或者类似算法进行校准。流体输送装置的控制可包括例如通过显示信息或警报来提供流体输送装置适当或不适当的指示(这可以基于可存储在微处理器(在此将进一步描述)中预确定的极限集合或预确定的范围进行),从而使该信息或警报的接受者可调整流体输送装置或来自该流体输送装置的流体的流动或者通过反馈回路自动调整流体输送装置或来自该流体输送装置的流体的流动。一个适当的微处理器或多个微处理器可处理所有的上述任务。在输送药物的情况下,可使用多余的微处理器,例如,这可能是值得的或安全所需的。

[0057] 现在描述本发明的一个具体实施例。根据该实施例,来自流体输送泵的流体被输送到受体。如在图 2 中所示,装置 600 包括电化学电池 102,该电化学电池设置在流体流动路径中的至少一个部位,它包括工作电极 (WE) 104、对应电极 (CE) 108 和参考电极 (RE) 102。该至少一个部位可以包括相对靠近流体离开泵的点的部位和 / 或相对靠近流体进入受体的身体的点的部位。在该实施例中,电化学电池 102 是微电化学电池,其中工作电极 104 的工作面积大约是 0.1mm^2 或更小。

[0058] 还是如图 2 中所示,装置 600 包括至少一个微控制器 500,该微控制器可操作地连接到至少一个电池 102,用来向该电池的工作电极 104 提供足以在此进行电化学反应的电流或电势,并且用来接收关于电化学反应的信息,例如电化学反应的速率。这样一种微控制器 500 可与一个电池或多个电池 102 结合使用。此外,多于一个的微控制器 500 可与一个电池或多个电池 102 结合使用。更进一步地,微控制器 500 和电池 102 可以彼此相联,另一个微控制器 500 和另一个电池 102 可以彼此相联,等等依此类推。通常,可以采用至少一个微控制器 500 和至少一个电化学电池 102 的任意适当的结合。如前所述,微控制器 500 也可以可操作地连接到温度传感器 112 用于接收关于流体 202 的温度的信息。

[0059] 装置 600 的至少一个微控制器 500 足以满足向工作电极 104 提供电势,并且足以满足接收与电化学电池 102 有关的电化学反应的信息。仅作为举例,工作电极电势可以是任意适当的电势,并且可以是选自适合于预期的具体电化学反应和 / 或适合于预期的具体参考电极的各种电势的任意一种。作为举例,微控制器 500 可以足以满足提供与电化学反应相关联的电流或电荷的指示或者电化学反应速率变化的评定。仅作为举例,当流体 202 以至少两次脉冲输送到流动路径 200 时,装置 600 的至少一个微控制器 500 足以满足向工作电极 104 提供电流或电势以助于电化学反应,并且足以满足评定与至少两次脉冲的每次和 / 或与以预定间隔(例如,每几分钟)的至少两次脉冲相关的电化学反应。微控制器 500 可以可操作地与显示装置、记录装置、打印装置、和 / 或任何足以满足交流关于电化学反应和 / 或温度的信息的装置相连。微控制器 500 可以可操作地与泵 400 连接用于反馈控制,例如用来调整泵送参数,如流动体积、流速、脉冲频率或脉冲持续时间,仅作为举例,这样的调整基于与流体 202 在流动路径 200 中的流动状态和 / 或温度相关的信息。

[0060] 在装置 600 的该实施例应用的例子中,在流动路径中的流体是包含稀释的离子锌成分、即离子锌的胰岛素制剂。药用胰岛素制剂通常含有离子锌(例如,来自 ZnCl),该离子

锌正好适用于在电化学电池上的电化学反应 ($Zn^{+} + e^{-} \rightarrow Zn$)。在该例子中,通过流动路径以相继的剂量输送胰岛素制剂,在剂量之间不存在流动。当输送一剂胰岛素制剂并且该胰岛素制剂的离子锌成分首先到达电化学电池时,在电化学电池上的电化学反应的速率(可以作为电流来测量)最初与流体中的离子锌的体积(最大)浓度有关。此后,在电化学电池上的电化学反应的速率(例如,通过电流反映)将开始变小,因为在电化学电池附近中的离子锌被消耗,从而使离子锌必须从上游的较远点和更远点扩散到电化学电池。当输送新的一剂胰岛素制剂并且其离子锌成分首先到达电化学电池时,(例如,由电流反映的)反应速率将返回到与流体中的离子锌的体积浓度相关的速率。上述反应速率或者电流信号的减小和返回可能发生地非常迅速。

[0061] 本发明的上述装置的功能模块根据上述例子构造和测试。流动路径由内径(ID)为 0.0625 英寸的特氟隆(Teflon)管的一段构造。电化学电池包括都为丝网印刷到塑料膜上的碳对应电极和 Ag/AgCl 参考电极,以及直径为 0.010 英寸的金丝工作电极。通过在特氟隆管的侧壁钻一个小孔,将这些电极插入到该特氟隆管中并且用环氧树脂将这些电极密封就位。药用胰岛素制剂(来自 Eli Lilly(Indianapolis, Indiana) 的 Humalog U100),含有浓度为 0.0003M 的离子锌,以脉冲方式通过流动路径输送,脉冲体积为大约 $2 \mu L$ 并且脉冲周期为 235 秒。电极电势被保持在相对于 Ag/AgCl 参考电极为 $-0.6V$,以试图降低在金工作电极表面上 Zn^{+} 离子变成 Zn 金属。

[0062] 如在图 3 中所示的,在通过流动通道脉冲地输送胰岛素制剂期间,记录与在电化学电池上的电化学反应相关的电流。输自泵的流体的每次脉冲与大振幅的显著电流脉冲相一致,如由图 3 中示出的电流峰值表示。可定性和/或定量地评定所获得的数据。作为举例,可以查看与示于图 3 中的每次电流脉冲相关的曲线下的面积或每次电流脉冲的积分,并且可以评定在如图 3 中的情况下该面积或积分在定性的基础上是否看似相同或基本相同。进一步作为举例,如图 4 中所示,可以确定示于图 3 中的每次电流脉冲的积分,并且可以评定在如图 4 中的情况下该积分在定性的基础上是否相同或基本相同。可以使用任意适当的装置或方法来评定该数据,如人工、机器、自动和/或其它方式。

[0063] 刚才描述的功能模块也如上所述的被测试,不同之处在于,胰岛素制剂的脉冲输送不受限制并且随后通过在相对于电化学电池的端部上游处压特氟隆管而受到部分限制。如图 5 中所示,输自泵的流体的每次脉冲以这样的方式对应于明显的电流脉冲。对应于来自未受限制的管的流体的脉冲的第一峰值具有非常大的振幅,而对应于来自受限制的管的流体的脉冲的第二峰值具有相对减小的振幅。也可以进行涉及在不同的点(不管是相对于电化学电池的上游或下游)压特氟隆管的测试,并且希望这些测试给出与受限位置无关的相似结果。此外,尽管未对此进行测试,但应当相信,如果上述实施例中的泵出现故障以至于输送胰岛素的连续流,则将产生对应于示于图 3 的电流脉冲的峰值振幅的电流值的连续电流值。以这种方式,本发明的装置可用于以定性和/或定量的方式检测来自泵、如胰岛素泵的不充分流体流动,和/或检测来自泵的充分流体流动。

[0064] 描述在此的任意装置和方法可用于评定、测量和/或监控任意流体的流动,该流体包括或已添加有电化学反应的成分,例如,稀释的电化学反应的成分。任何这样的装置和方法可用于评定、测量和/或监控任何强度和任何流动特性的流动,如一种类型的流动,连续的或非连续的流动,例如非连续流动的例子是脉冲流动,流动的方向,与流动相关的或影

响流动的电流或力等,以及其任意组合。仅作为举例,任何这样的装置和方法都可用于评定、测量和 / 或监控脉冲流动以确定流体的每次脉冲是否具有适当的体积,例如,流体的这样的每次脉冲是否具有基本相同的体积。任何这样的装置和方法都可用于评定、测量和 / 或监控对流体的希望的或预期的输送的阻碍,例如通过气泡、如空气泡进行,该阻碍干预这样的输送(例如,该气泡置换流体,从而使流体的输送小于无气泡时应该被输送的量)。这种气泡的存在可显著影响与电化学电池相关的指示,如电流,如显著降低电流或降低到零。这可能对评定这样的气泡是否存在于流体输送装置的或来自流体输送装置的流动路径中

[0065] 任何这样的装置和方法特别适用于小规模流动,例如液体药物从自动便携式药物输送装置向受体的流动。仅作为举例,这样的药物输送装置和方法的例子以及与该装置和方法相关的流动包括 Christopher V. Reggiardo 等人的美国专利申请 No. 10/683, 659 和美国申请 No.../.... 中的装置和方法,该装置可根据 Benjamin M. Rush 的美国专利申请 No.../..... 的装置和方法校准。此外,任何这样的装置和方法可与自动便携式药物输送装置结合使用,该自动便携式药物输送装置又可以与可植入的装置有关,例如在受体、如糖尿病受体内用于感测分析物如葡萄糖的可植入的感测装置。这种可置入的装置以及相关的方法的例子,包括一些美国专利和美国专利申请中的装置和方法,如:1998年4月30日申请的 Say 等人的 6, 175, 752 ;2000年9月22日申请的 Heller 等人的 6, 329, 161 ;2001年1月2日申请的 Heller 等人的 6, 560, 471 ;2000年7月24日申请的 Bonnacaze 等人的 6, 579, 690 ;2000年6月16日申请的 Say 等人的 6, 654, 625 ;2001年11月29日申请的 Heller 等人的 6, 514, 718 ;2000年11月14日申请的 Mao 等人的 6, 605, 200 ;2000年11月14日申请的 Mao 等人的 6, 605, 201 ;2002年5月14日申请的 Mao 等人的 10/146, 518 ;2004年4月6日申请的 Feldman 等人的 10/819, 498 和 2004年12月7日申请的 Feldman 等人的 11/007, 617 ;它们中每一个都整体引用在此作为参考。

[0066] 描述在此的任何装置和方法都可用于以定性和 / 或定量的方式评定、测量和 / 或监控任何流体的流动,该流体包括或已添加有稀释的电化学反应的成分。仅作为举例,在定性评定中,通常对电流信号的存在或不存在或者电流信号的振幅的观测可用于评定流动状态。仅作为举例,在定量或半定量评定中,电流信号的存在或不存在或者电流信号的振幅或者电流峰值的积分或它们的一部分,可用于评定流动状态。仅作为举例,可通过任何适当的措施、如电流分析或电量分析获得对电流信号或产生的电荷(如与电解有关产生的电荷)的评定。

[0067] 通过本发明的装置和方法中的任意一种获得的流动状态的评定可用作通过任意适当的措施或方法调整流体在流动路径中的流动或调整在流动路径中产生流体的流动的装置(如泵)的基础。这样的调整可包括在美国专利 No. 6, 582, 393 和美国专利申请公开 No. 2004/0019321 A1 中公开的那些调整中的任何一种。仅作为举例,当在流动路径中的流体以脉冲方式、如通常相同体积的流体的离散周期脉冲输送,并且流动状态的评定示出脉冲体积比正常体积大 5% 时,脉冲周期可以减小 5% 以重新建立所预期的整个流动状态或者输送速率,或者一些其它流体输送或脉冲参数可被控制或改变以获得所希望的结果。进一步作为举例,当在流动路径中的流体以连续方式输送时,如通过重力或通过来自流体源如容器或囊(其通过控制装置如阀的打开或闭合或调整来控制)的压力以连续流动方式,

并且流动状态的评定示出流动体积或速率比正常体积小 5% 时,控制装置可被调整以便增大流动体积或流速来获得适当的或所希望的结果。

[0068] 本发明的装置的微控制器可包括用于实现其任何预期目的的适当元件和构件。这些元件或构件的例子包括下列组成部分的任意一个或多个:电子电路、元件部分、存储介质、信号或数据处理元件、运算元件、软件元件、逻辑装置、有线或无线通信元件、用于在元件或构件之间可操作地连通的装置等。这种预期目的的例子包括下列目的的任何个或多个:向工作电极提供电势或电流,从电化学电池获得信息,从流体输送装置获得信息,从温度传感器获得信息,获得针对校准和/或控制流体输送装置的信息,评定或处理任何获得的或内部的信息,与电化学电池或另一个装置(例如,流体输送装置、显示装置、警报或通知装置(传感的或其它的)和/或校准装置(例如自动校准装置))交流,通过反馈回路、如自动反馈回路交流,并且校准和/或控制另一装置,例如流体输送装置。微控制器可构造成包括在此描述的任何适当的元件,或者用于以常规的方式实现在此描述的任何目的的任何适当的元件。仅作为举例,微控制器可据此交流的任何装置可配有互补元件,例如任何适当的交流元件、构件或装置,如有线的或无线的交流元件,这可以以常规的方式提供或实现。

[0069] 本发明的任何装置或方法可适合于或适应后而适合于与在电化学电池上的连续或间歇的电化学反应结合使用。仅作为举例,该电池的工作电极可被偏置,以便在流体流动的预期脉冲之前开始在电化学电池上的电化学反应并且在流体流动的脉冲之后的某一时刻终止电化学反应。进一步作为举例,可以与流体流动的每次脉冲相结合地评定、测量和/或监控在电化学电池上的电化学反应,或者与以某一规律的间隔(例如,每一小时或每第一百次脉冲)的流体流动的一次或多次脉冲相结合地评定、测量和/或监控在电化学电池上的电化学反应,这可能在以下方面有用,例如,优化或减小与本发明的泵或装置相关的电池和/或其它电源(未示出)的消耗,优化或延长本发明的装置的电极的寿命,使流体的成分的消耗最小化,和/或使一种或多种反应产物的产出最小化。

[0070] 如前所述,本发明的任何装置或方法可与流体输送装置如泵相结合使用。如现在描述的,根据优选实施例,本发明的装置或方法可与具有自动校准和/或控制能力的流体输送装置或泵相结合使用。有关这种流体输送装置的结构或操作的信息可在同时申请的 Benjamin M. Rush 的美国专利申请 No. /..... 中找到。

[0071] 在图 6A 中示出可包括流体输送装置 700 或与流体输送装置 700 相结合使用的装置 1000 的示意图,并且描述这种流体输送装置 700 的操作的流程图在图 6B 中示出。流体输送装置 700 可以是用于从其出口向流动路径 202 输送流体的任意适当的类型,例如流体泵。在某些情况下,可优选使用由形状记忆致动器驱动的流体泵,例如,当成本是激励因素时,或当该装置与这样的用途结合使用时,如医疗应用,在这样的用途中出于某些原因装置可被丢弃或相对频繁的更换。有关这种流体输送装置的结构或操作的信息可在同时申请的 Christopher V. Reggiardo 等人的美国专利申请 No. 10/683, 659 和美国申请 No. /..... 中找到。流体输送装置 700 可包括用于设定一个或多个操作参数的用户界面(未示出)或与该用户界面相结合使用,这些参数例如为流体输送速率、流体输送装置的启动或停止等,和其任意组合。

[0072] 根据优选实施例,流体输送装置具有自动校准和/或控制能力,如现在结合示于图 6A 中的装置 1000 来进行描述。装置 1000 包括至少两个传感器,即上游传感器 800 和下

游传感器 802, 它们与流动路径 200 交流。这种交流可以与如前所述的与电化学电池 102 相关的交流类似。每个传感器包括一对导电电极。这种电极可由适用于具体用途的材料制成。仅作为举例, 如果待输送的流体是胰岛素溶液, 则可以使用金或镀金电极。在该对电极之间通过的电流和 / 或电压, 和 / 或与该电极对有关的电荷和 / 或电阻可以指示流体的存在, 该流体具有在电极上的至少一些导电性的措施 (例如, 含有离子锌的胰岛素制剂)。由此, 电流、电压、电荷和 / 或电阻的指示, 例如, 零电流、电压、电荷和 / 或电阻相对于来自电极对的一定量的电流、电压、电荷和 / 或电阻可被检测出并且用于指示流体在电极上存在或不存在。根据电极对电路中的电的连续性的存在或不存在, 刚才描述的任何电极对通常用于提供流体存在或不存在的定性测量。

[0073] 应当理解, 如果需要定量措施, 则电极对的任何一个都可以用作电化学电池的一部分, 尽管这可能比希望简单地指示流体存在或不存在所希望或必须的更复杂。此外, 应当理解, 流动监控电极可用作电流感测电极, 并且电流感测电极可用作流动监控电极。

[0074] 两个传感器之间的流动路径的或校准区域 708 的容积是已知的或可确定的。仅作为举例, 如果两个传感器之间的距离 704 和流动路径 200 的直径 706 是已知的, 则两个传感器之间的流动路径的或校准区域 708 的容积可被确定或已知。应当理解, 仅作为举例, 当流动路径 200 可能如图 6A 中所示为圆柱形时, 与校准区域 708 相关的容积可以刚才描述的方式确定或已知, 流动路径 200 可以是任何几何 (规则的或不规则的) 形状或构造, 从而使与校准区域 708 有关的容积可以其它方式已知或确定。最好是, 校准区域 708 的容积远大于在流动路径中待输送的流体的体积。仅作为举例, 如果待输送的流体是胰岛素溶液, 则校准区域 708 的容积优选远大于胰岛素溶液的单次剂量的体积, 以有助于在检测或测量流速或电流中良好的分辨率和准确性。

[0075] 两个传感器 800 和 802 以及流体输送装置 700 连接到控制单元 900。控制单元 900 包括驱动电路 902 和逻辑单元 904, 该逻辑单元优选是微控制器或微处理器的形式, 例如先前结合图 2 所描述的。控制单元 900 可用于流体输送装置 700 和其操作的总控制。控制单元 900 还可用于初始化和控制对流体输送装置 700 的校准。

[0076] 仅作为举例, 对流体输送装置 700 的控制 1100 可如在图 6B 中所示的那样进行。这一控制步骤 1100 可在任何时间进行。仅作为举例, 这一步骤 1100 可与充注流体输送装置 700 一起进行。控制 1100 包括在 A 点检测 1102 流体的到达, 该点对应于上游传感器 800 的位置。检测 1102 可以通过如上所述的控制单元 900 进行。与该检测 1102 相关地, 流动流可被允许行进到上游传感器 800 或者可在到达上游传感器 800 之前被打断。仅作为举例, 可通过将气泡引入到流动流中而打断流动。控制 1100 还包括在 B 点检测 1104 流体的到达, 该点对应于下游传感器 802 的位置。检测 1104 可通过如上所述的控制单元 900 进行。

[0077] 控制 1100 还包括确定 1106 或测量流体从 A 点流动到 B 点所需要的时间。确定 1106 可通过如上所述的控制单元 900 进行。如前所述, 流动路径在校准区域 808 中的容积是已知的或可确定的。有关该容积的数据可以通过用户界面 (未示出) 输入和 / 或存储在控制单元 900 的存储器中。控制 1100 还包括根据这些时间和容积参数确定 1108 或计算与流体相关的流速, 如容积流速。确定 1108 可以通过如上所述的控制单元 900 进行。

[0078] 控制 1100 可包括根据流体流速调整 1110 流体输送装置 700 或来自该流体输送装置的流体流动, 或者不希望或不需这样的调整时不调整流体输送装置 700。调整 1110

可包括（如果并且当可能适当的情况下）以任何适当的方式（例如通过用户界面（未示出））向可能随后调整泵的使用者提供流体流速，或者以任何适当的方式自动地调整泵，例如通过自动反馈回路。可在任何适当的时间进行对流体输送装置 700 的控制 1100，例如在从装置 700 开始流体输送之前或开始之时，或者在从装置 700 进行流体输送的期间的任何时间。关于控制流体输送装置的进一步信息可在同时申请的 Benjamin M. Rush 的美国专利申请 No. / 中找到。

[0079] 仅作为举例，可如在图 6C 中所示的那样进行流体输送装置 700 的校准 1200。可在任何时间进行这一校准步骤 1200。校准 1200 包括确定 1202 流体流速，如容积流速，该确定可如参考图 6B 的先前描述那样进行。确定 1202 可以通过如上所述的控制单元 900 进行。校准 1200 可包括确定 1204 适当的或所希望的流体输送量（例如，体积或剂量体积）或者适当的或所希望的流体输送速率。这种体积或速率可以是已知的。关于该体积或速率的数据可通过用户界面（未示出）输入和 / 或存储在控制单元 900 中的存储器中。确定 1204 可通过如上所述的控制单元 900 进行。

[0080] 校准 1200 还包括根据这种确定的流体流速确定 1206 校准因数。该校准因数可以并且优选地包括待输送的所希望或正常的量或体积的流体（例如剂量体积）和已输送的流体的实际体积的比率。确定 1206 可通过如上所述的控制单元 900 进行。校准 1200 还包括与流体输送装置 700 的操作相结合地应用 1208 校准因数，例如与从流体输送装置输送适当的或所希望量或体积的流体，例如一剂。校准因数的应用 1208 可以通过如上所述的控制单元 900 进行。

[0081] 如果希望或需要，校准因数可与对流体输送装置 700 的调整相结合地应用 1208，所述调整可以如针对图 6B 的先前描述那样进行。校准 1200 可包括根据确定的流体流速和 / 或校准因数调整流体输送装置 700，或者如果不希望或不需要这样的调整则不调整流体输送装置 700。调整可包括（如果并且当可能合适的情况下）以任何适当的方式向可能随后调整流体输送装置的使用者提供确定的流体流速和 / 或校准因数，或者以任何适当的方式自动地调整流体输送装置，例如通过自动反馈回路。可在任何适当的时间进行对流体输送装置 700 的校准 1200，例如在从装置 700 开始流体输送之前或开始之时，或者在从装置 700 进行流体输送的期间的任何时间。关于校准流体输送装置的进一步信息可在同时申请的 Benjamin M. Rush 的美国专利申请 No. / 中找到。优选地，也还如图 6C 所示，不管对装置是否进行实际调整，从流体输送装置 700 输送 1300 适当的或所希望量或体积的流体，例如一剂。

[0082] 根据本发明，提供用于评定流体的流动状态的装置和方法。该装置和方法从或多或少分散的学科中获得，仅作为举例，例如这样的学科：电化学、微流体、质量转移、动力学、流体泵送、流体流动、脉冲流动、泵的监控和流动测量。尽管这些学科中的每一学科都有其自己的细微差别和复杂性，但是本发明的装置和方法可以是非常简单和经济并且可提供流体的流动状态的有用的定性和 / 或定量评定。

[0083] 根据优选实施例，本发明的装置和方法在将药物或药剂输送到受体时可以具有有用的应用，例如自动将这种药物或药剂输送到受体，并且更具体地，以可选择的反馈控制（例如自动反馈控制）精确地自动将这种药物或药剂输送到受体。应当能想到，本发明可与分析物感测装置（例如，可植入的分析物感测装置）相结合地使用，并且可与相关的药物输

送装置相结合地使用,该药物输送装置设置在可由受体穿戴的贴片中,例如可固定到受体的皮肤上的粘性贴片。仅作为举例,本发明可与在2005年3月21日由Benjamin Rush等人申请的名称为“Method and Apparatus for Providing Integrated Infusion Device and Monitoring System”的美国临时专利申请No. /..... 中公开的装置和方法中的任何一种相结合地使用,其整体包括在此作为参考。此外,仅作为举例,如在此描述的,分析物感测装置可包括葡萄糖感测装置,药物输送装置可包括胰岛素输送装置,受体可受糖尿病的痛苦,该装置和方法可与药物输送装置的流动通道、受体的自然流动通道或者适当的流动通道相关。更进一步地,仅作为举例,本发明可与与in vivo FreeStyle® Navigator™的葡萄糖监控装置(Abbott Diabetes Care,曾用名TheraSense, Inc. of Alameda, California)相关的装置和方法的任何一种相结合地使用,尽管现在不能商业获得,但该葡萄糖监控装置现在正在临床试验,并且基于一些上述美国专利和专利申请或与它们相关,即美国专利No. 6, 175, 752 ;6, 329, 161 ;6, 560, 471 ;6, 579, 690 ;6, 654, 625 ;6, 514, 718 ;6, 605, 200 ;6, 605, 201 ;美国专利申请No. 10/146, 518 ;10/819, 498 和 11/007, 617。

[0084] 根据本发明的优选实施例,提供如在图7中所示的系统1400。该系统1400包括可用在受体的身体(未示出)的一部分上的贴片1500。贴片1500可以任何适当的方式附设或附加在受体的身体的该部分上,例如,通过粘着在受体的皮肤上的粘合剂,仅作为举例。该贴片可包括可重复使用的部分1600(以实线外框示出)和可以是一次性的另一部分1700(以虚线示出)。贴片1500可容纳多个部件,例如,示于图7中的任意部件和其任意组合。

[0085] 部分1600包括电池1602和控制器1604,如先前的任意相同的描述。部分1600还可包括用于交流信息的收发器1606,其可以是适用于如通过信号(例如由弧线表示)与远程单元1800或该远程单元的收发器1802交流的有线收发器(未示出)或无线收发器。部分1700包括流体容器1702(如胰岛素容器)、流体输送装置1704(如泵)、校准装置1706(其可以是先前描述的校准装置)、输液装置1708、流体测量或监控装置1710(其可以是如同先前描述的装置)和连续的分析物感测装置1712,如先前描述的连续的血液葡萄糖监控装置。输液装置通常指将流体输送装置连接到受体的皮下组织的装置,其可包括一条导管,该导管在一端具有luer连接器(卡式连接器)或锁,用于连接到流体输送装置,并且在另一端具有针或柔韧的塑料管用于插入皮下组织,仅作为举例,该导管的至少一部分可与贴片相关联、例如粘性贴片将至少插针或插管固定就位。输液装置通常是周期性更换的一次性装置,如每三四天。

[0086] 应当理解,如图7中所示,贴片1500的任意两个部件之间的实线表示用于可操作地连通这些部件的任意适当的方法或装置。此外,应当理解,如图7中所示,在贴片1500的任意两个部件之间或来自贴片1500的输液装置1708的具有灰或阴影内部的双实线,表示用于分别在这些部件之间或来自输液装置的可操作的流体连通的任意适当的方法或装置。

[0087] 如上所述,远程单元1800可与贴片1500相结合地使用。这个远程单元可以是远程的、手持的或容易携带的单元。远程单元1800包括用于交流信息的收发器1802,该收发器可以是适用于如通过信号(例如由弧线表示)与贴片1500或该贴片的收发器1606交流的有线收发器(未示出)或无线收发器。远程单元1800还可以包括用户界面1804,该用户界面用于从使用者接收信息,用于从使用者向流体输装置1704交流信息(如流动参数(速

度、脉冲、持续时间等)指令或调整),和/或用于向使用者传达信息。该远程单元还包括用于存储数据(例如,接收自贴片 1500 的任意数据和/或接收自用户界面 1804 的任意数据)的数据存储装置。在远程单元 1800 的部件之间的任意适当的可操作连接都是可以使用的。

[0088] 系统 1400 可用于向受体输送流体,用于与该输送相关地校准,用于与该输送相关地控制,用于与该输送相关地交流信息,用于根据来自连续的分析物感测装置的信息的流体输送,基于来自连续的分析物感测装置的信息地自动流体输送、自动流体输送控制、自动流体输送校准、自动反馈流体输送,和/或类似功能,这应当能从在此的描述中明白。优选地,微控制器 1604 足以有助于或进行任意或所有这些不同的功能。系统 1400 可以便利的方式用于任何这样的用途,仅作为举例,在这些用途中系统 1400 可以是小的、紧凑的、部分一次性的、部分可重复使用的,能耗相对低的、在交流中相对方便的,例如无线交流,和/或类似特性。

[0089] 根据本发明的另一实施例,可使用瞬时双电层充电电流来测量或监控流体流动。作为说明,当将电极浸入到电解液中时,作为由电极引起地对离子的电环境干扰的结果,来自电解液的离子的聚集自发地形成在电极表面上。离子的聚集由直接吸收到电极表面上的一层离子构成,而离子在电解液中的扩散分布刚好脱离电极的表面。因此,离子的聚集已知为双电层。当初始形成双电层时,瞬时电流将流过电极,因为电极中的移动电荷适应电解液的新的电环境。离子在双电层中的布置是电极的电势的函数,并且如果电极的电势或电流分别改变该布置也改变。如果电极的电势改变,则离子在该双层中的、与电势相关的结构也将产生瞬时电流。此外,靠近电极的电解液的流动可干扰在离子的扩散层中的离子,由于离子的扩散层被重新排列,所以这将产生瞬时电流。这种瞬时电流的测量可用作流体流动的测量和/或监控。双电层可与众多电化学现象中的任意现象相关,例如双电层充电、电化学电容、电泳和电渗。

[0090] 针对本发明的方法,在此公开了一种评定流体的流动状态的方法。这种方法包括:提供足以支持在电化学电池的工作电极上的电化学反应的流体,其中,该流体包括足以影响电化学反应以致使电化学反应是质量转移受限的成分。这种方法进一步包括:提供至少一个电化学电池,该电化学电池包括工作电极和至少一个与流体交流的其它电极,并且获得所述电化学反应的速率的指示。如前所述,该方法可包括调整流体流动的参数,例如,这可以考虑所获得的指示进行。

[0091] 还提供了评定流体的流动状态的另一种方法,这种方法包括:提供用于上述流体的流动路径和/或流体源,该流体源与这种流动路径交流以向该流动路径输送流体。在该方法中,可连续地或非连续地(如以至少两次脉冲)提供流体。在后一种情况下,这种方法可包括:获得与至少一个电化学电池相关并且与至少两次脉冲(以预定间隔)中的每次相关的电化学反应的速率的指示。如前所述,该指示可与与电化学反应相关联的电流、电势、电荷或其任意组合相关。该方法可进一步包括反馈控制流体源,在此如前所述,例如基于所获得的指示反馈控制。

[0092] 在此已经描述了不同的装置、系统和方法。应当理解,使用或应用方法自然想到与在此描述的任意装置或系统相结合,用于执行该方法的装置或系统自然想到与在此描述的任意方法相结合。

[0093] 值得的是,本发明的装置和方法的一种具有许多有用的医疗用途,以及广泛地其它涉及流体的流动的有用用途。仅作为举例,影响流动评定、测量和 / 或本发明的监控装置的性能的任意不同方面可被评定、测量和 / 或监控,其前提情况是,这些性能的其他方面是已知的和 / 或恒定的。仅作为举例,这些方面包括反应物浓度、温度、流体粘度和层流速度分布。

[0094] 在参阅说明书的基础上,针对本发明可能应用的不同修改、程序、以及众多结构对本领域的技术人员是显而易见的。在此已经确定了不同的参考文献、公开出版物、临时和 / 或非临时美国或外国专利申请和 / 或美国或外国专利,它们中的每一个都全文引用在此作为参考。在此已经说明或描述了本发明的有关理解、相信、理论、潜在的假设和 / 或工作或预期的例子的不同方面和 / 或特征,尽管应当理解本发明不局限于任何具体的理解、相信、理论、潜在的假设和 / 或工作或预期的例子。尽管在此已针对不同实施例和具体的例子说明了本发明的不同方面和特征,但是应当理解本发明有权在所附的权利要求的整个范围内受到保护。

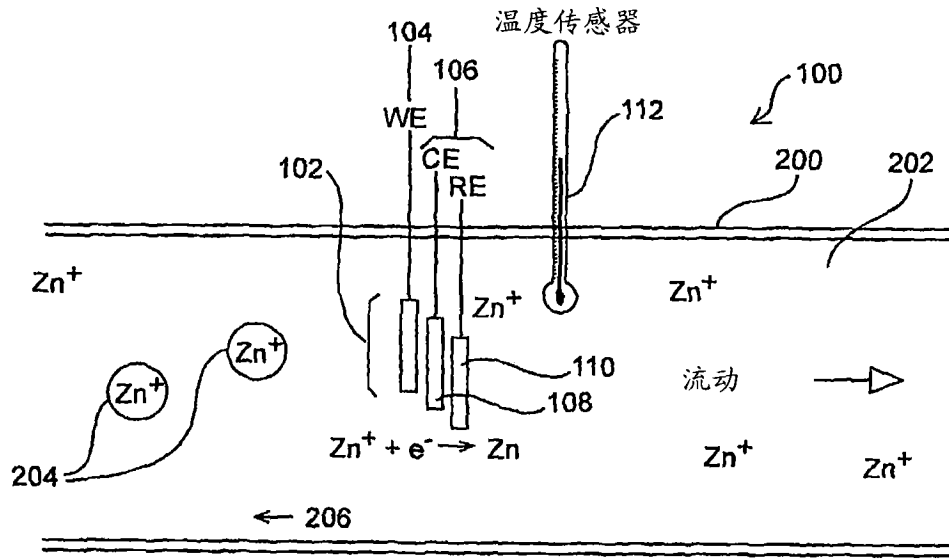


图 1

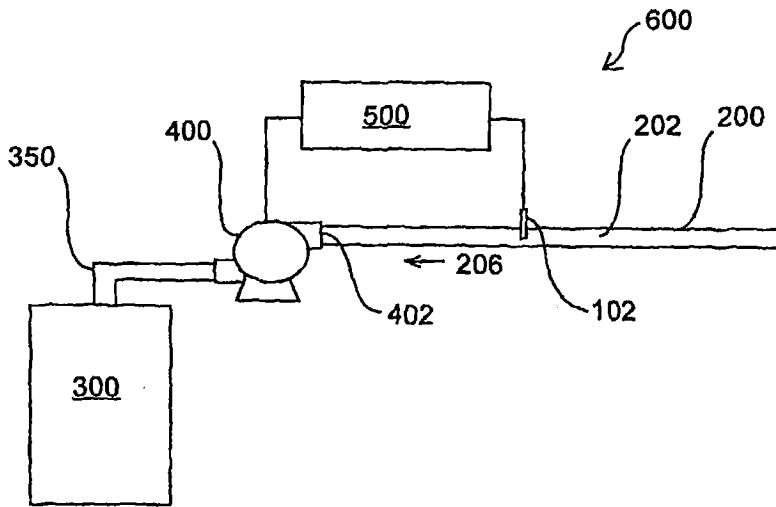


图 2

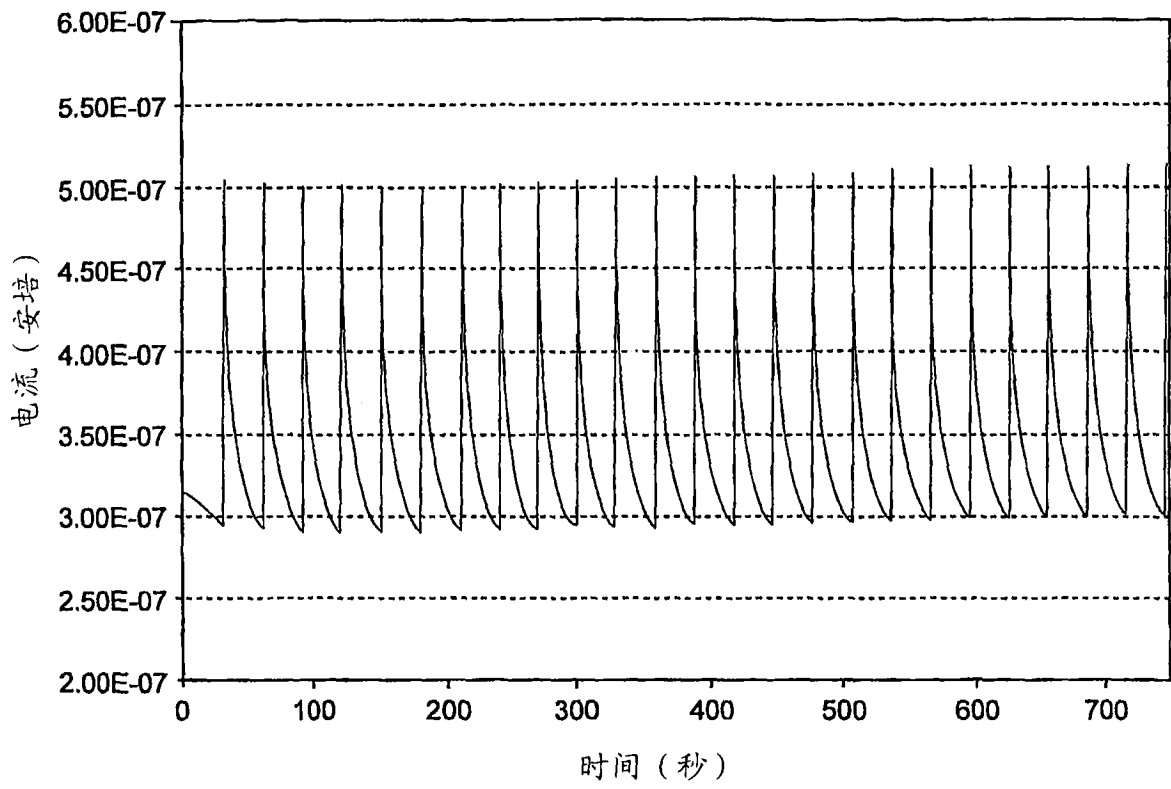


图 3

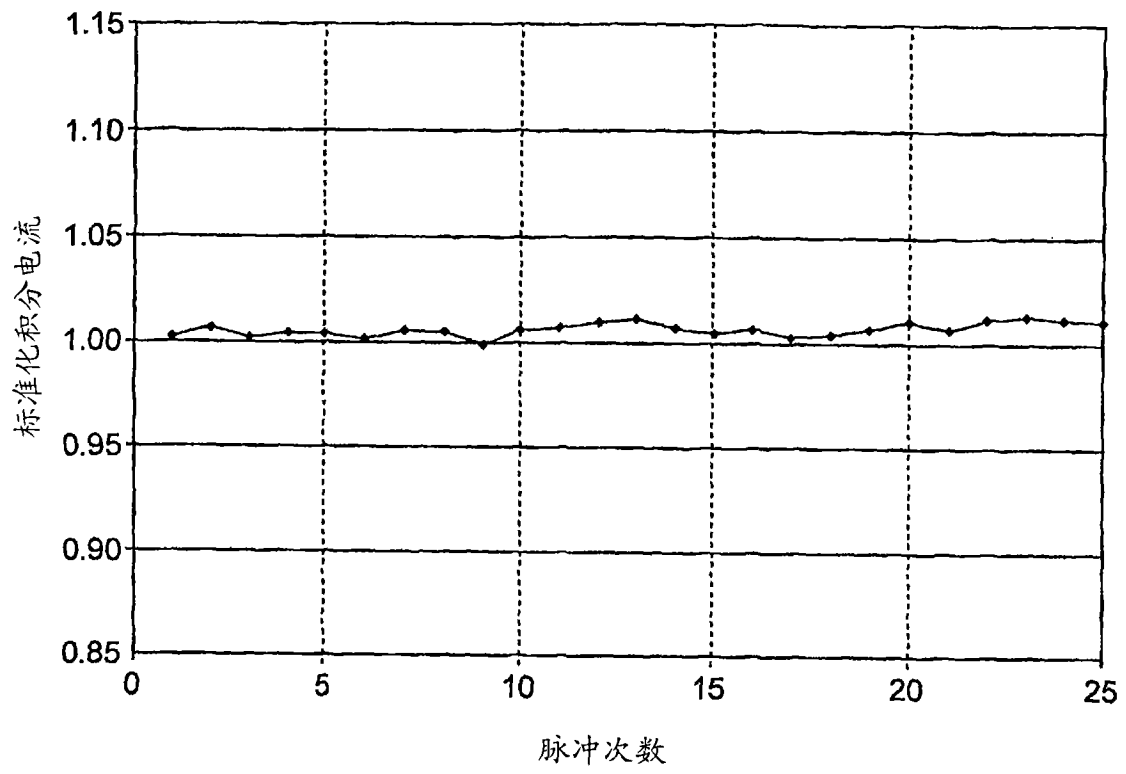


图 4

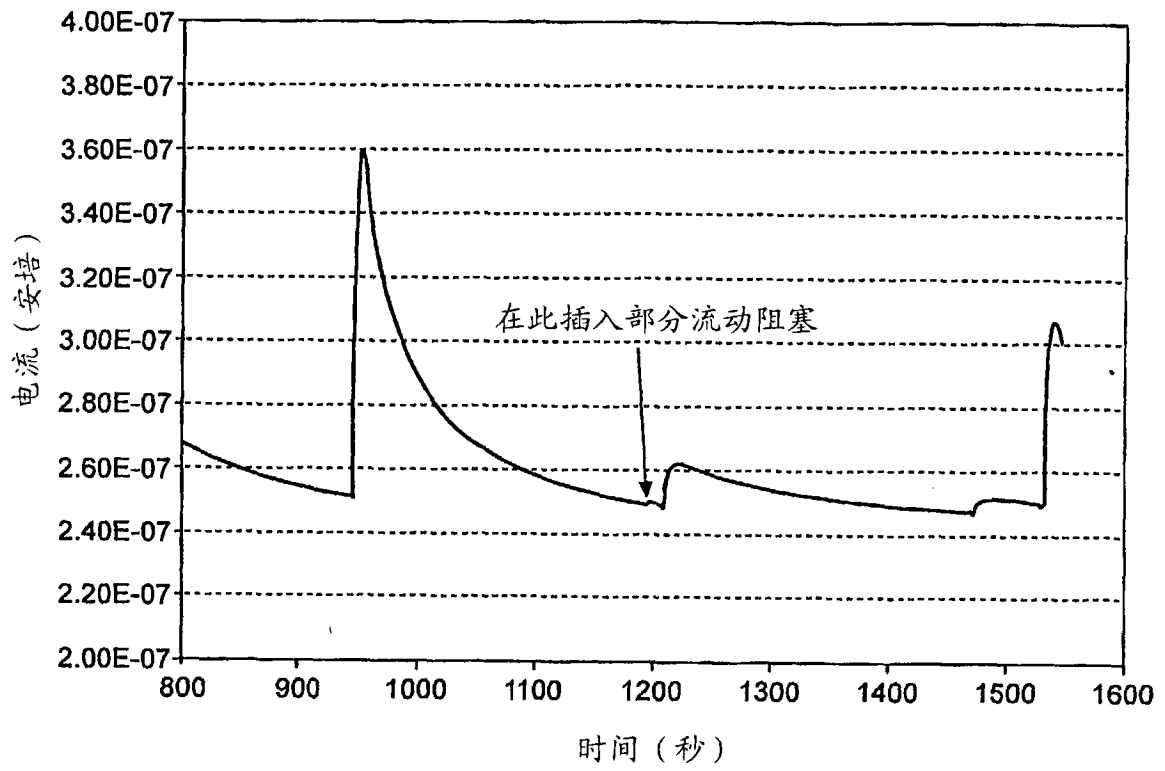


图 5

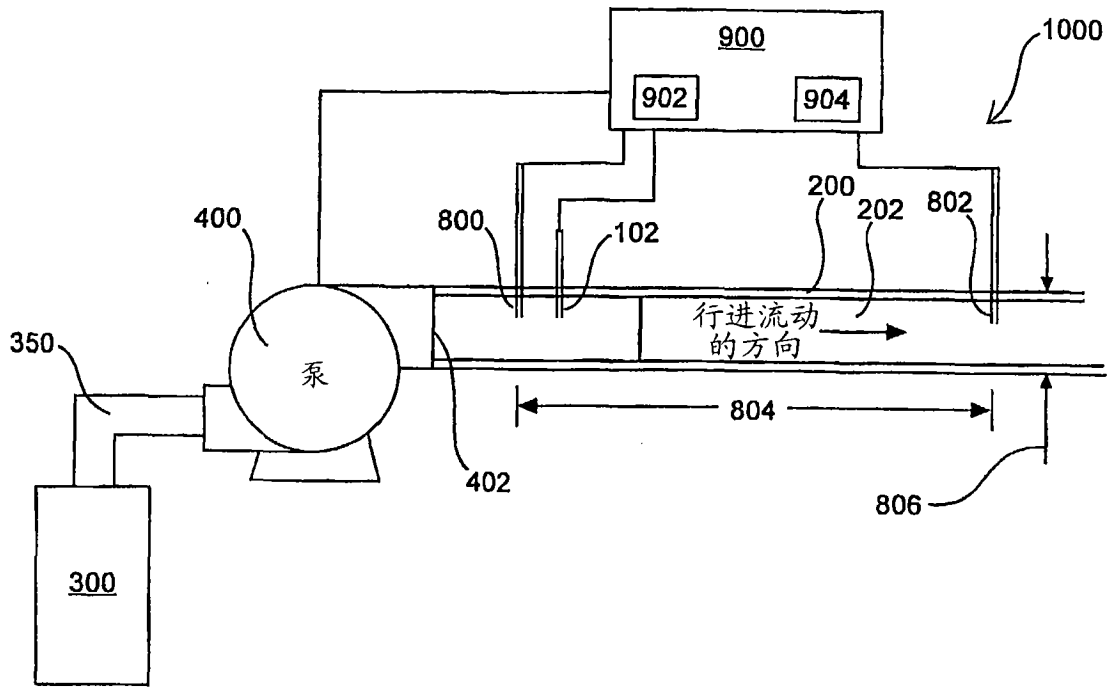


图 6A

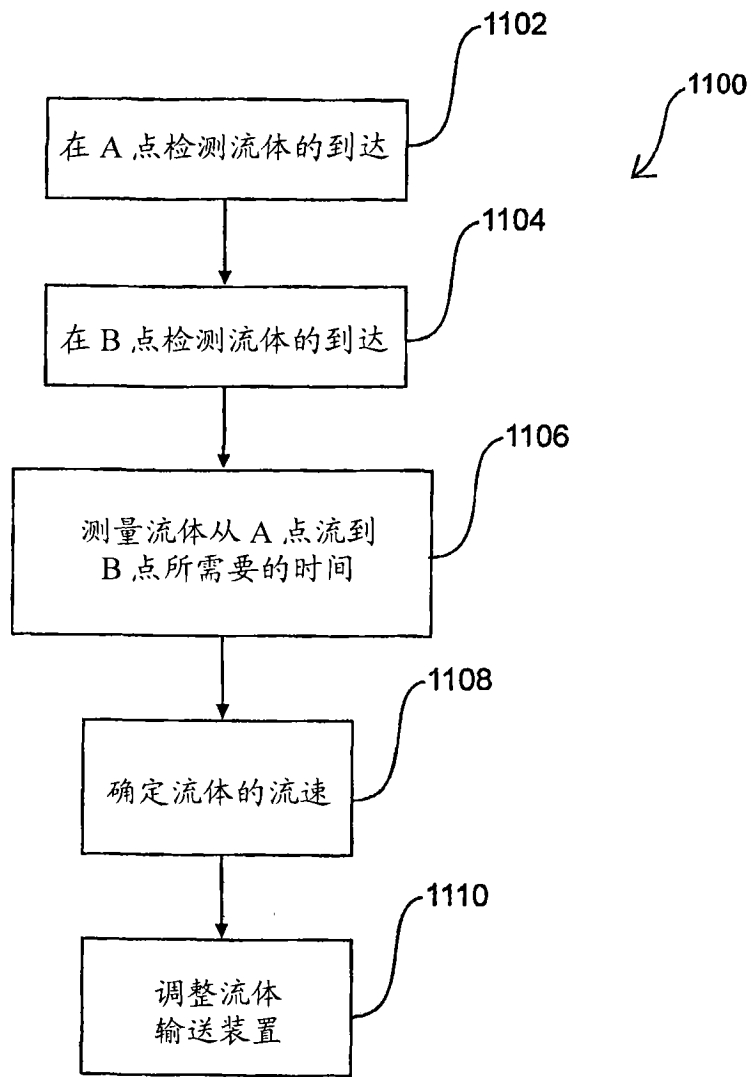


图 6B

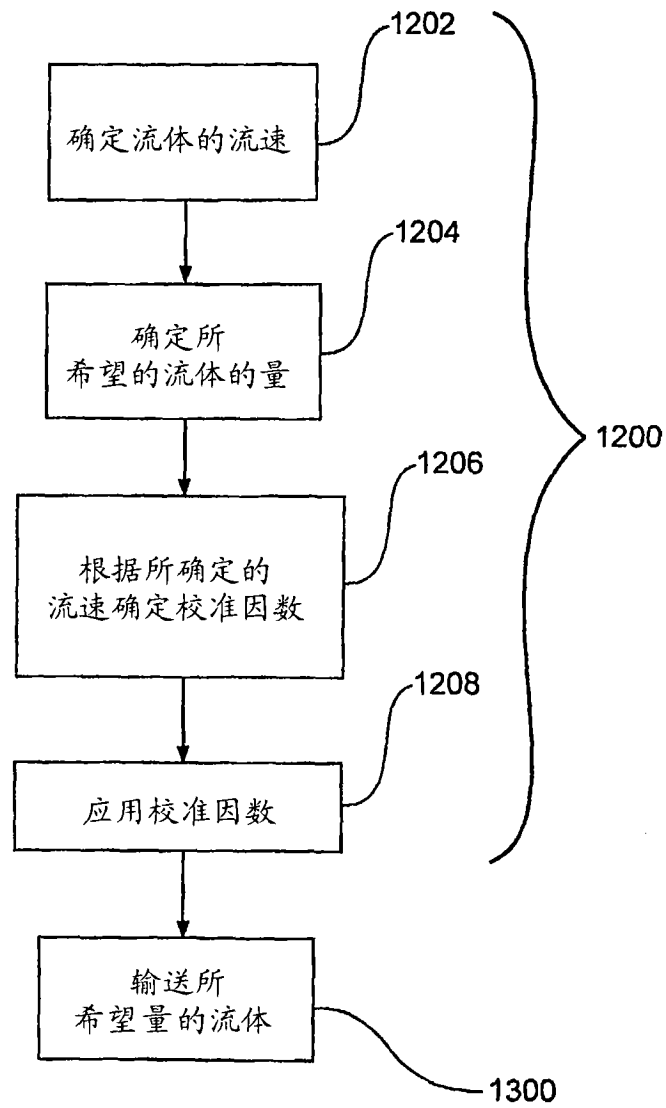


图 6C

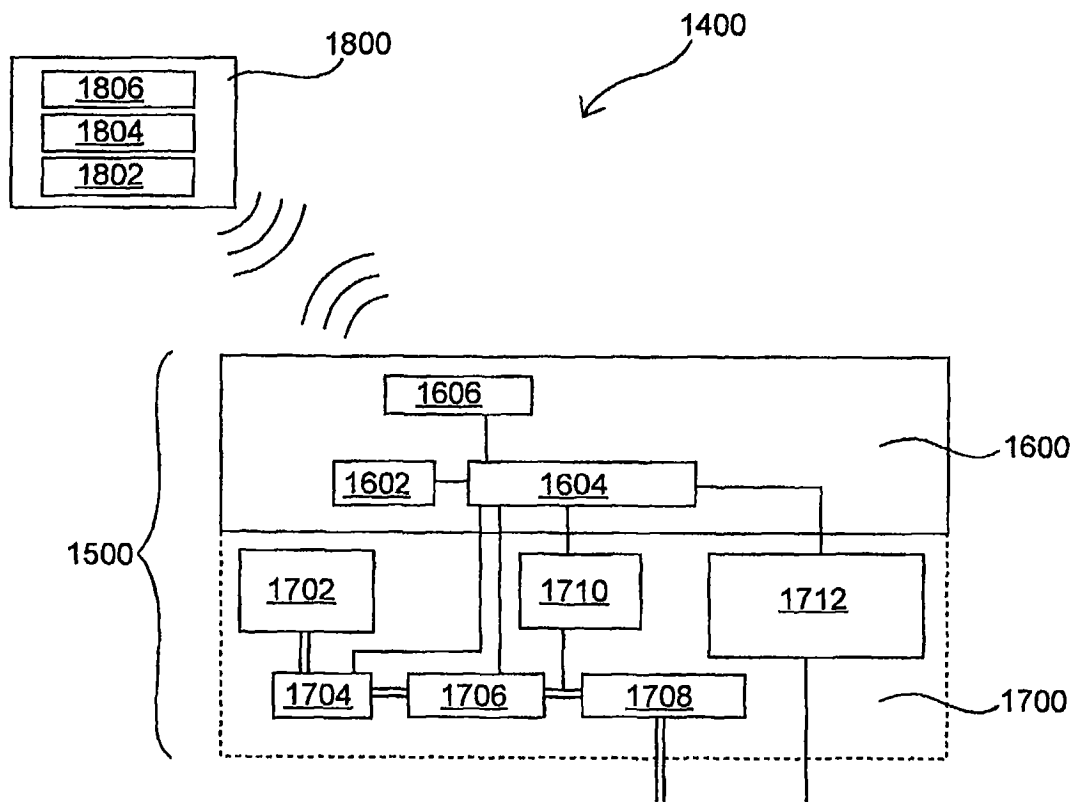


图 7