



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102170916 A

(43) 申请公布日 2011. 08. 31

(21) 申请号 200980139018. 7

代理人 焦丽雅

(22) 申请日 2009. 08. 28

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61L 15/16 (2006. 01)

61/136, 320 2008. 08. 28 US

A61L 15/44 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 04. 01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/004908 2009. 08. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02010/024928 EN 2010. 03. 04

(71) 申请人 泰科保健集团有限合伙公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 R·F·维塔里斯 H·A·帕特尔

E·D·芬克 S·A·马利根

B·多德 S·奥尔 C·B·沙

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

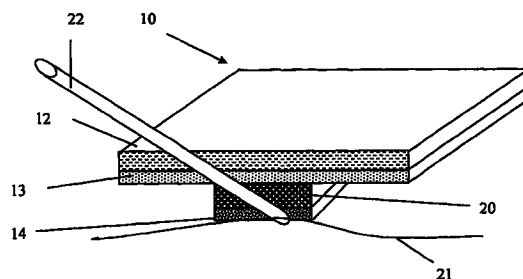
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 4 页

(54) 发明名称

环境活化的组合物, 制品与方法

(57) 摘要

制品 (10) 包括膜层 (12); 在膜层的至少一面上的至少一层粘合剂 (13), 含至少一种抗微生物剂的贴片或条带 (14), 该贴片或条带置于与至少一层粘合剂相同的膜层侧上; 和可剥离地固定到与贴片或条带相对的膜层一侧上的相对非挠性的片材 (16)。或者制品 (10') 包括膜层 (28); 胶原层 (24); 和含 PHMB 的可生物降解的水凝胶层 (26); 其中在膜层和胶原层之间布置含 PHMB 的可生物降解的水凝胶层。还公开了含有这些制品的伤口敷料 (10, 10')。



1. 一种制品,它包括:  
膜层;  
在该膜层的至少一面上的至少一层粘合剂;  
含至少一种抗微生物剂的贴片或条带,该贴片或条带布置在与所述至少一层粘合剂相同的膜层一侧上;和  
可剥离地附着到与贴片或条带相对的膜层一侧上的相对非挠性片材。
2. 权利要求 1 的制品,其中相对非挠性片材基本上透明。
3. 权利要求 3 的制品,其中非挠性片材包括在其内形成的窗口。
4. 权利要求 1 的制品,进一步包括置于制品周围上的支撑垫。
5. 权利要求 1 的制品,进一步包括置于贴片或条带至少一面上的至少一层泡沫层。
6. 权利要求 5 的制品,其中泡沫层布置在贴片或条带和所述至少一层粘合剂之间,或者在泡沫层和所述至少一层粘合剂之间。
7. 权利要求 1 的制品,其中膜层包括聚酯聚氨酯,聚醚聚氨酯,聚烯烃,EVA,PVC 或茂金属,和其中膜层的厚度为约 0.0005 英寸 - 约 0.0015 英寸。
8. 权利要求 1 的制品,其中至少一种抗微生物剂包括:聚合的双胍,阳离子季铵化合物,聚合的季铵化合物,聚季铵盐,阳离子抗微生物肽,或其组合,其中贴片或条带包括:天然纤维,合成纤维,泡沫,天然聚合物,合成聚合物,或其组合,其中贴片或条带提供有释放至少一种抗微生物剂的活化机构,该活化机构包括湿气,溶解或崩解赋形剂,pH,酶,巨噬细胞,离子强度,湿气,和温度;和其中粘合剂包括丙烯酸类,PIB 橡胶或硅酮。
9. 权利要求 1 的制品,其中贴片或条带包括多层。
10. 权利要求 9 的制品,其中构造贴片或条带按序释放活性成分。
11. 权利要求 1 的制品,其中贴片或条带包括聚环氧乙烷,藻酸盐(酯),羧甲基纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,交联的丙烯酸,胶原或透明质酸;和其中贴片或条带进一步包括生成一氧化氮的化合物或螯合剂。
12. 权利要求 1 的制品,其中相对非挠性的片材包括乙烯乙酸乙烯酯。
13. 权利要求 1 的制品,其中在贴片或条带与膜层之间不存在粘合剂。
14. 一种伤口敷料,它包括权利要求 1 的制品。
15. 一种制品,它包括:  
膜层;  
胶原层;和  
含 PHMB 的可生物降解的水凝胶层;  
其中在膜层和胶原层之间布置含 PHMB 的可生物降解的水凝胶层。
16. 一种伤口敷料,它包括权利要求 15 的制品。

## 环境活化的组合物, 制品与方法

### 发明领域

[0001] 本发明涉及抗微生物组合物, 制品和方法。

[0002] 发明背景

[0003] 在其中提到或讨论文献、学位论文或知识信息 (item of knowledge) 的本说明书中, 这一种提到或讨论不是承认该文献、学位论文或知识信息或其任何结合在优先权日时, 公众可获知, 公众公知, 是普通技术知识的一部分, 或者在其他情况下, 根据合适的法律规定, 构成现有技术; 或者已知与尝试解决本说明书所涉及的任何问题有关。

[0004] 提出了各种抗微生物组合物, 制品和方法。然而, 这种伤口组合物和方法具有各种缺陷和缺点。

[0005] 薄膜敷料用于宽范围的应用中。在它们的各种结构中, 它们用于皮肤的撕裂、IV 或导尿管固定敷料附着和外科手术位点上。然而, 许多常规薄膜敷料对防止位点感染不起作用。一些薄膜敷料正在进入市场, 宣称提供对微生物繁殖和感染的阻止。各自不同地接近该课题。一种可商购的产物掺混碘附到粘合剂内。另一产品为吸附剂圆盘形式, 所述浸渍有葡萄糖酸洗必太的吸附剂圆盘用薄膜敷料保持就位。再一产品提供其中离子银掺混到粘合剂与薄膜内的敷料。

[0006] 然而, 本领域仍需要在减少和 / 或防止形成不想要的微生物有机物方面的有效性增加, 安全并提供伤口护理控制效率改进的组合物、装置和方法。

[0007] 尽管讨论了常规技术的一些方面有助于理解本发明的公开内容, 但申请人决不否认这些技术方面, 且认为要求保护的发明可包括此处讨论的一个或更多个常规技术性方面。

[0008] 定义

[0009] 除非另有说明, 此处所使用的术语“微生物有机物”或“微生物”用于指代微小的有机物, 其中包括真菌, 细菌和 / 或病毒有机物。因此, 此处所使用的术语“抗微生物剂”是指杀灭或在其他情况下抑制这种真菌、细菌和 / 或病毒有机物生长的组合物或试剂。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明可解决以上讨论的现有技术中的一个或更多个问题和缺陷。然而, 认为本发明被证明可用于解决其他问题和缺陷, 或者在许多技术领域提供优势和优点。因此, 要求保护的发明不应当必然解释为限制到解决此处讨论的任何特定问题或缺陷上。

[0012] 本发明可任选地具有一个或更多个以下的优势或优点: (i) 显示出提高的抗微生物性能的组合物、层压体和方法; (ii) 对人类给药来说有效且安全以及可容易获得的组合物、层压体和方法; 和 (iii) 能更加有效地进行伤口护理管理的组合物、层压体和方法。

[0013] 本发明也可任选地具有一个或更多个下述特征、优势和 / 或优点。

[0014] 组合物或伤口敷料的目的在于在整个包扎区域上对特定区域具有抗微生物活性。

[0015] 可程序释放的抗微生物剂。当使用多层时, 具有起始爆发接着持续释放的曲线将有益地减少起始的细菌负载, 然后提供连续保护。

[0016] 凝胶形成作用将控制管线泄漏并在 IV 或导尿管插入区域内提供无痛除去。

[0017] 构造敷料,以便允许单独一人递送。

[0018] 使用 PHMB 的组合物、制品或方法。PHMB 对正常的皮肤菌群无害,因此没有干扰上皮形成。PHMB 用作日常预防药是足够成本低廉的。PHMB 在超过 60 年的常见使用中不具有已知的抗性;这允许它用于每一伤口上且不具有大的抗性危险。

[0019] 透明敷料,因此临床医师能看到伤口/出口(exit)位点。市场上的其他产品在视觉上阻断了该位点,因此为了彻底观察到该位点,要求更换敷料。条带和敷料的透明性质将减少敷料的更换,因为位点/伤口可容易观察到。

[0020] 一种敷料,它包括基于伤口内的湿气溶解的薄膜。该薄膜可以透气,从而允许伤口在愈合过程中的透气性。可配制该薄膜,以便当润湿时,它将粘附到皮肤和伤口上,且不需要额外的粘合剂,从而使得敷料的更换对患者皮肤的创伤较少。

[0021] 在伤口位点处控制微生物水平优化可生物降解的含胶原的敷料的影响。

[0022] 根据一个方面,本发明提供一种制品,它包括薄膜层;在薄膜层的至少一侧上的至少一层粘合剂;含至少一种抗微生物剂的贴片(patch)或条带,该贴片或条带分布在与至少一层粘合剂相同的薄膜侧;和可剥离地固定到与贴片或条带相对的薄膜侧上的相对非挠性的片材。

[0023] 根据额外的方面,本发明提供一种制品,它包括:薄膜层;胶原层;和含 PHMB 的可生物降解的水凝胶层;其中含 PHMB 的可生物降解的水凝胶层置于薄膜层和胶原层之间。

[0024] 根据额外的方面,本发明提供由任何一种以上提及的制品形成的伤口敷料。

[0025] 附图简述

[0026] 图 1 是根据本发明原理形成的层压体/敷料的截面示意图。

[0027] 图 2 是本发明层压体/敷料组件的一个实施方案的截面示意图。

[0028] 图 3 是本发明的层压体/敷料的替代实施方案的截面示意图。

[0029] 图 4 是图 3 的层压体/敷料的替代实施方案的顶视图。

[0030] 图 5 是根据本发明进一步的实施方案形成的层压体/敷料的顶视图。

[0031] 图 6 是根据本发明额外的实施方案形成的层压体/敷料的截面示意图。

[0032] 图 7 是根据本发明再一实施方案形成的层压体/敷料的截面示意图。

[0033] 图 8 是图 7 的层压体/敷料的改性方案或替代实施方案的截面示意图。

[0034] 图 9 是根据本发明形成的层压体/敷料的再一实施方案的截面示意图。

[0035] 详细说明

[0036] 根据一实施方案,本发明可提供组合物、方法或新型薄膜层压体或伤口敷料的形式,它们将提供抗微生物剂的靶向释放。

[0037] 可使用任何合适的薄膜材料。该薄膜可由任何数量的亲水或疏水材料或在其他情况下将提供充足贴合性(conformability)和适合于打算最终用途的湿气渗透率(MVTR)的聚合物制成。有用的可能的聚合物的实例是:聚酯聚氨酯,聚醚聚氨酯,聚烯烃,EVA,PVC 和茂金属。薄膜和/或整个层压体或敷料可以基本上透明,其程度至少使得允许视觉检查在其下方的皮肤表面。薄膜和/或敷料可具有任何合适的几何形状和/或尺寸。例如,薄膜敷料可包括薄(0.0005 英寸-0.0015 英寸)的挠性薄膜。

[0038] 类似地,可使用任何合适的抗微生物剂。例如,聚合的双胍,例如 PHMB,PEHMB 或其衍生物可用作抗微生物剂。或者,一些金属,或含这些金属,例如银、金、铜或锌的化合物可

用作抗微生物剂。另外认为抗微生物处理可以是许多试剂,例如银、PHMB、CHG、EDTA 或其他合适的抗微生物剂的组合,以便实现协同效应。

[0039] 根据一些实施方案,抗微生物剂可包括阳离子表面活性剂或阳离子季铵化合物。这些化合物的非限定性实例包括:氯化苄烷铵,氯化苄乙铵;溴化十四烷基三甲基铵;氯化十六烷基吡啶;安索氯芬铵;醋酸克菌定;地喹氯铵;溴化度米芬;醋酸氨月甲喹;氯化甲苄乙氧铵;氯甲十四烷基吡啶;ortaphnum chloride;创必龙;西他氯铵;氯化杜法铵;溴化四乙铵;氯化二癸基二甲铵;溴化四乙铵;氯化二甲基二烯丙基铵;对三烷基氨基乙基苯乙烯单体;和三烷基(对乙烯基苄基)氯化铵。

[0040] 根据进一步的实施方案,抗微生物剂可包括阳离子表面活性剂或聚合的季铵化合物。这些化合物的非限定性实例包括:聚(氯化二烯丙基二甲铵);聚(3-氯-2-羟丙基)甲基丙烯酰氧基乙基三甲基氯化铵;聚(丙烯酰胺-甲基丙烯酰氧基乙基三甲基溴化铵);聚(丙烯酸丁酯-甲基丙烯酰氧基乙基三甲基溴化铵);聚(1-甲基-4-乙烯基溴化吡啶);聚(1-甲基-2-乙烯基溴化吡啶);和聚(甲基丙烯酰氧基乙基三乙基溴化铵)。

[0041] 根据额外的替代实施方案,抗微生物剂可包括聚季铵盐(polyquaternium)。聚季铵盐是强调在聚合物内存在季铵中心而使用的新字。聚季铵盐荷正电,一些具有抗微生物性能。目前存在至少 37 种聚季铵盐牌号的不同的已知聚合物。定期地鉴定新的聚季铵盐。不同的聚合物的通过在措辞“聚季铵盐”之后紧跟的数值来鉴别。因此,本发明考虑可能使用任何目前已知的聚季铵盐 -1 到聚季铵盐 -37 的物质,以及目前没有牌号,落在以上所述的宽的定义或分类内的将来的聚季铵盐。

[0042] 根据进一步的实施方案,抗微生物剂可包括阳离子抗微生物肽,例如 e- 聚 -1- 赖氨酸,爪蟾抗菌肽,蛾血素,皮抑菌肽,培西加南,艾塞加南,Oniganan 和防卫素。

[0043] 根据额外的替代方案,抗微生物剂可包括两性表面活性剂,例如包括烷基甜菜碱,十二烷基甜菜碱,椰油两性氨基乙酸盐(cocoamphoglycinate) 和椰油酰胺基丙基甜菜碱。

[0044] 根据进一步的实施方案,抗微生物剂可包括溴基化合物,例如聚(4-乙烯基-N-烷基溴化吡啶);和聚(4-乙烯基-N-己基溴化吡啶)。

[0045] 如图 1 所示,根据进一步的实施方案,组合物,方法或层压体或敷料 10 除了包括至少一种前述膜层 12 以外,可包括含有任何合适抗微生物剂,例如以上所述的那些的至少一个贴片或条带 14。

[0046] 可由任何合适的材料或材料的组合形成贴片或条带 14。例如,贴片或条带可包括编织和/或非编织纤维。合适的纤维可包括天然纤维,合成纤维,或其组合。因此,可由金属,陶瓷,聚合物或天然材料形成合适的纤维。非限定性实例包括棉、纤维素、聚酯、聚乙烯、聚丙烯、PTFE、尼龙、芳族聚酰胺纤维、Kevlar、壳聚糖、藻酸盐(酯)、聚(对苯二甲酸乙二酯)(PET)、丙烯酸树脂、氟烃、变性聚丙烯腈纤维、聚酯、橡胶、偏氯纶树脂、斯潘德克斯弹力纤维、维纳尔、维尼昂、人造丝、醋酯纤维、三醋酯纤维、蛋白质、亚麻、大麻、黄麻、苧麻、蕉麻(manila)、木棉、羊毛或蚕丝。

[0047] 纤维可具有任何合适的尺寸,例如从 5nm 到 5mm 的有效直径,和比表面积可以从 0.001 变化到 1000m<sup>2</sup>/g。纤维的截面可以是三角形,圆形,原纤化(fibrillated)或 4DG™(商购于 Fiber Innovation Technology, Inc., Johnson City, TN;还参见 Heather L. Paul 等人,“Comparison of Thermal Insulation Performance of Fibrous Materials for the

Advanced Space Suit”, Journal of Biomechanical Engineering, Volume 125, 2003 年 10 月, 第 639-647 页; 全部内容在此通过参考引入); 或任何其他形状。

[0048] 可按照任何合适的方式组合纤维, 例如编织、非编织、针织、毡缩 (felt) 或编织纤维。纤维可以是连续纤维或纤维束, 短切纤维, 湿法成网 / 纸张、熔喷、急骤纺丝原纤化胶带、纺粘、针刺、梳理、复合结构、热粘结、化学粘结、水力缠结、气流成网、干法成网、高蓬松度、超声粘结、缝编或粉末粘合剂粘结。

[0049] 贴片或条带 14 可包括泡沫。这一泡沫可由聚氨酯、烯烃、PVC、聚丙烯、聚乙烯、EVA、ESI、或其他聚合物组成。泡沫可以是珠状气体形成的泡沫或通过任何其他合适的方法形成的泡沫。该泡沫可以是具有 5-200 个孔 / 英寸 (ppi) 的开孔或闭孔。可通过热、碱或其他网状方式, 形成闭孔泡沫。该泡沫的密度可以是 1 变化到 5lb/ft<sup>3</sup>。

[0050] 贴片或条带 14 也可包括聚合物膜。这一膜可由许多合成、人造或天然聚合物组成。该膜可以打孔或原纤化。

[0051] 可基于环境条件来活化含抗微生物剂的贴片或条带 14。活化包括至少部分释放抗微生物剂。已知活化模式是湿气。目前在透气性条带、个人产品和药物中使用湿气反应性膜技术。其他可能的活化机理包括快速溶解或崩解在条带内的赋形剂; pH; 酶; 巨噬细胞; 离子强度; 湿气; 和温度。可配制具有各种水平灵敏度、厚度和 / 或各种抗微生物剂浓度的含抗微生物剂的贴片或条带 14。因此, 贴片或条带 14 可提供有不同的抗微生物剂洗脱率。

[0052] 根据替代的实施方案, 至少一层膜层可提供有印刷或其他标记 (未示出), 以鉴定产品, 活性成分, 货架期, 预期的抗微生物寿命等。

[0053] 根据额外的替代实施方案, 层压体 / 敷料 10 可在其至少一面上提供有至少一层粘合剂 13。含抗微生物剂的贴片或条带 14 可策略地放置在薄膜敷料 10 的粘合剂侧上。通过打算的最终用途或应用, 决定精确的位置。可通过本领域技术人员已知的许多技术中的任何一种, 施加粘合剂 13 和 / 或贴片或条带 14。可使用任何合适的粘合剂材料。取决于应用, 可使用丙烯酸类树脂, PIB 橡胶和硅酮粘合剂。可任选地通过保护性可剥离纸或塑料片材 (未示出) 覆盖粘合剂 13。

[0054] 根据进一步的替代实施方案, 至少一种贴片或条带 14 可按照任何已知的方式 (未示出) 用抗微生物剂涂布的硅酮片材或者用抗微生物剂处理的非编织织物或层压体薄膜替代, 或者进行补充 (complimented)。

[0055] 如图 2 所示, 含抗微生物剂的贴片或条带 14 可包括多层 (14a, 14b, 14c, 14d), 一层或更多层可具有不同的抗微生物剂洗脱率和 / 或不同的活性成分和 / 或不同的抗微生物剂。对伤口愈合有益的合适的活性成分的非限定性实例包括止痛药, 维生素, 生长因子, 止血剂, 和抗微生物剂等。一种可能的多层组合可提供活性成分, 例如抗微生物剂、止痛药、生长因子等的按序释放。

[0056] 除了提供目标的抗微生物释放以外, 也可采用吸收剂凝胶形成材料, 例如, 但不限于, 聚环氧乙烷, 藻酸盐 (酯), 羧甲基纤维素 (CMC), 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP), 和交联的丙烯酸类树脂一起配制贴片或条带 14。也可采用影响伤口愈合过程的生物材料配制贴片或条带 14。实例包括交联的胶原和透明质酸。贴片或条带 14 也可含有一旦活化则生成抗微生物剂和 / 或影响伤口愈合过程的材料。实例包括氧化氮 (nitric oxide) 生成化合物。还将预见条带的配制可包括螯合剂以提高抗微生物剂的性能。合适的螯合剂包括,

但不限于 EDTA。

[0057] 例如如图 3 所示,根据进一步的替代实施方案,层压体 / 敷料 10 可提供有充足刚度的任选片材 16,以促进完全的层压体 / 敷料 10 的“单手 (one handed)”施加。

[0058] 可由具有所需劲度的任何合适的材料形成片材 16。例如,可由聚合物形成片材 16。合适的聚合物的一种非限定性实例是乙烯乙酸乙烯酯。

[0059] 根据所示的实施方案,将片材 16 附着到膜 12 的与粘合剂 13 相对的一面上。可使用任何合适的技术附着片材 16 到膜 12 上。例如,在美国专利 No. 4600001 中阐述了一种合适的技术,其全部内容在此通过参考引入。因此,片材 16 可以是基本上透明和 / 或可剥离地附着到膜 12 上。

[0060] 对于非导尿管应用来说,可除去片材 16 的中心区域 17,提供加强的挠性和改进的清澈度,使得通过层压体 / 敷料 10 看到伤口 (图 4)。对于一些应用,例如 P1CC 线,中线,中心静脉导管,和渗析导管来说,被除去的中心部分可以缩减并位于敷料的一侧上,以便在敷料内开窗 (未示出)。观察窗和 / 或开窗的定位和大小可根据最终用途而变化。类似地,层压体 / 敷料 10 可包括通过所有层的冲切部分,以便有助于插入导管或 IV 装置。

[0061] 例如如图 5 所示,层压体 / 敷料 10 可在薄膜敷料与粘合剂的边缘上方紧固的敷料四周进一步提供泡沫、凝胶或织物类型支撑垫 18。该垫子将防止皮肤受导管 / IV 装置的刺激。而且,条带或额外的粘合剂片可将导管固定到膜上而不是皮肤上 (未示出)。

[0062] 根据本发明的额外实施方案,可构造层压体 / 敷料 10,以便在膜 12 和贴片或条带 14 之间不存在粘合剂 13。图 6 中示出了这一实施方案的一个实例。在更换敷料的情况下,这一构造允许对受伤区域的创伤最小。

[0063] 根据本发明原理形成的层压体 / 敷料 10 也可包括一片泡沫 20,或者对于不同目的来说,例如对于导管 22 的出口和吸收来说,可提供另一吸收剂材料,以增加缓冲,如图 7 所示。贴片或条带 14 可位于皮肤侧 21 (图 7) 或膜 12 侧 (图 8),其中它将充当微生物的阻挡层。

[0064] 如上所述,层压体 / 敷料除了含有一种或更多种抗微生物剂以外,还可含有其他伤口愈合剂。例如,层压体 / 敷料 10 可含有可生物降解的胶原和 PHMB,以控制在其内的微生物水平,防止伤口感染。如图 9 所示,根据一个例举的实施方案,根据本发明原理形成的层压体 / 敷料 10 可包括夹在为了控制伤口内微生物水平的含 PHMB 的可生物降解水凝胶 26 和为了控制外部污染的外部膜层 28 之间的胶原层 24。可由任何合适的材料形成外部膜层。例如,可由与膜层 12 相关的以上所述的相同材料形成膜层 28。

[0065] 伤口敷料当然可包括额外的活性成分或试剂,例如治疗剂、特殊感觉剂 (organoleptic agent),生长因子,止痛药,组织支架剂、止血剂、蛋白质抑制剂,胶原,酶,抗血栓剂,麻醉药,消炎药,抗癌剂,血管舒张物质,伤口愈合剂,血管生成剂,血管抑制 (angiostatic) 剂,免疫促进剂,皮肤封闭剂,诱导定向细菌生长的试剂,赋予杀菌或抑菌活性的试剂,使微生物的新陈代谢作用和 / 或生物膜形成去稳定或破坏的电子转移试剂,其组合和类似物。可通过各种方式,例如电场或信号、温度、时间、压力、湿气、光 (例如,紫外光)、超声能、超声、其组合和类似方式,触发活性试剂的释放。

[0066] 表达在本说明书中所使用的各成分、组成、反应条件等等用量的任何数值应当理解为在所有情况下用术语“约”修饰。尽管列出了数值范围和参数,但此处列出的主题的宽

范围是近似值,所列出的数值尽可能精确地表示。然而,任何数值可固有地包含一定的误差或不确定性,这根据它们各自的测量技术中发现的标准偏差看出。此处引证的特征无一应当解释为援引 35U. S. C. § 112,6,除非明确地使用术语“方式 (means)”。

[0067] 尽管结合本发明的优选实施方案描述了本发明,但本领域的技术人员要理解,可在没有脱离本发明的精神和范围的情况下,做出没有具体地描述的增加,删除,改性和替代。



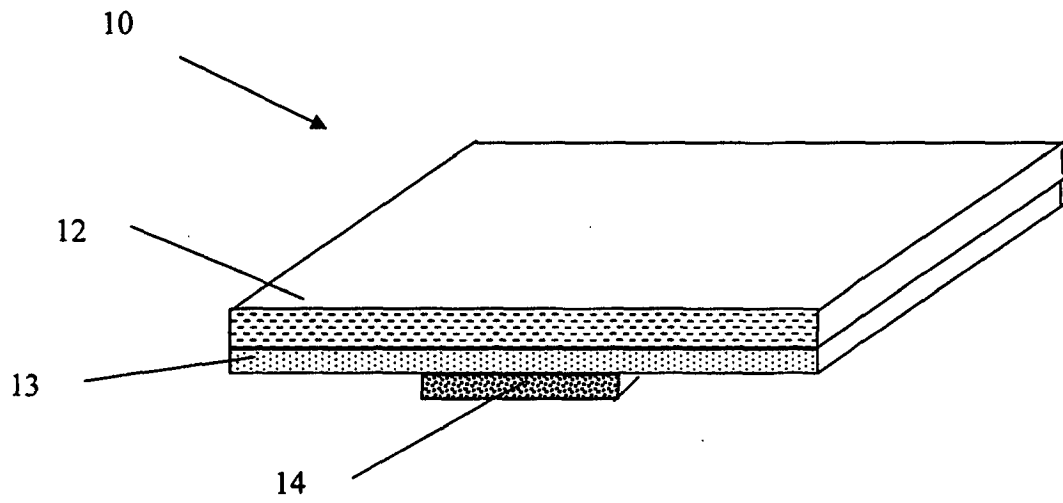


图 1

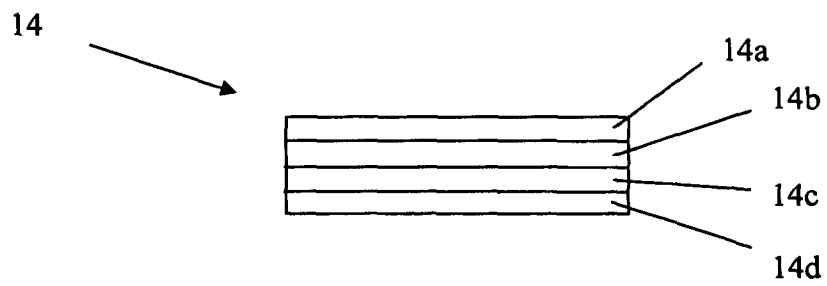


图 2

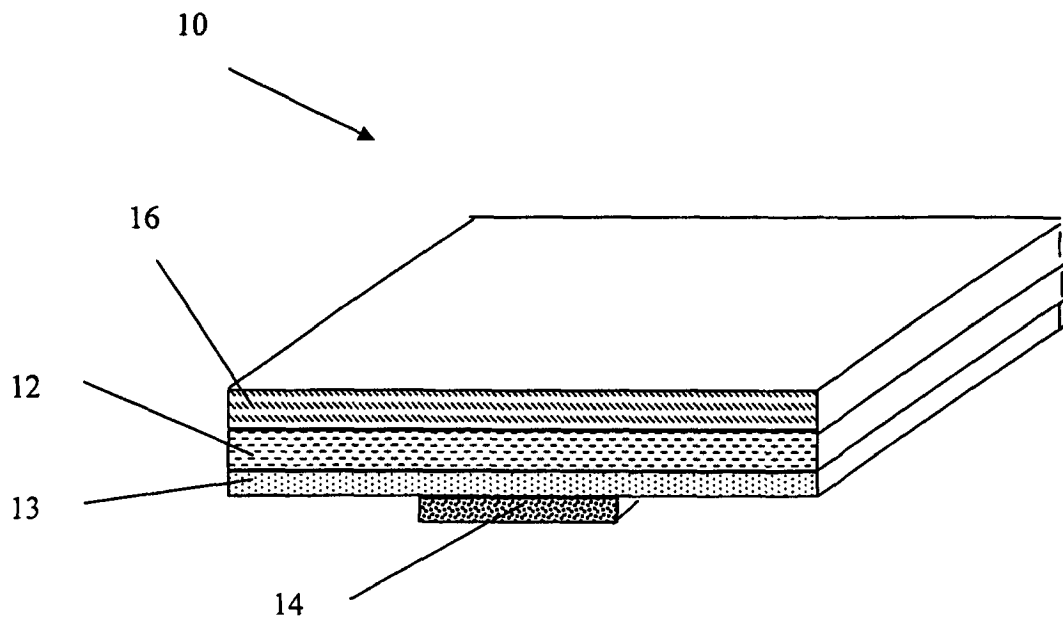


图 3

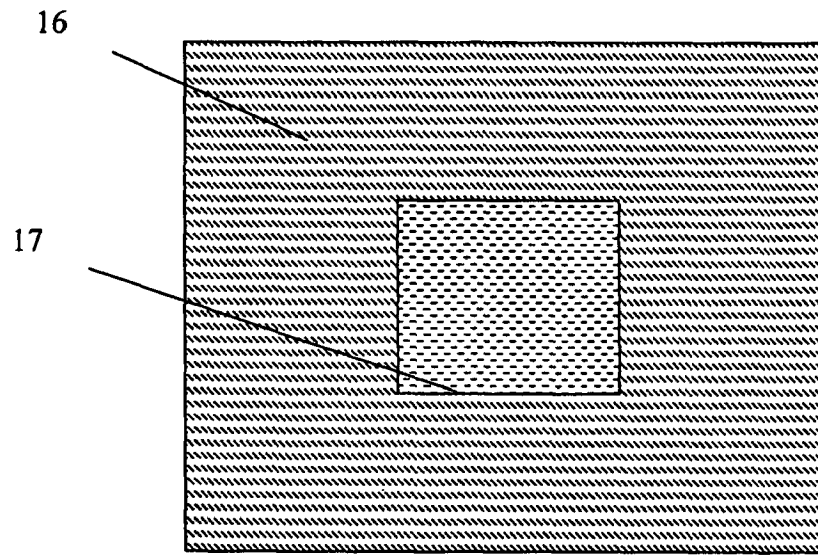


图 4

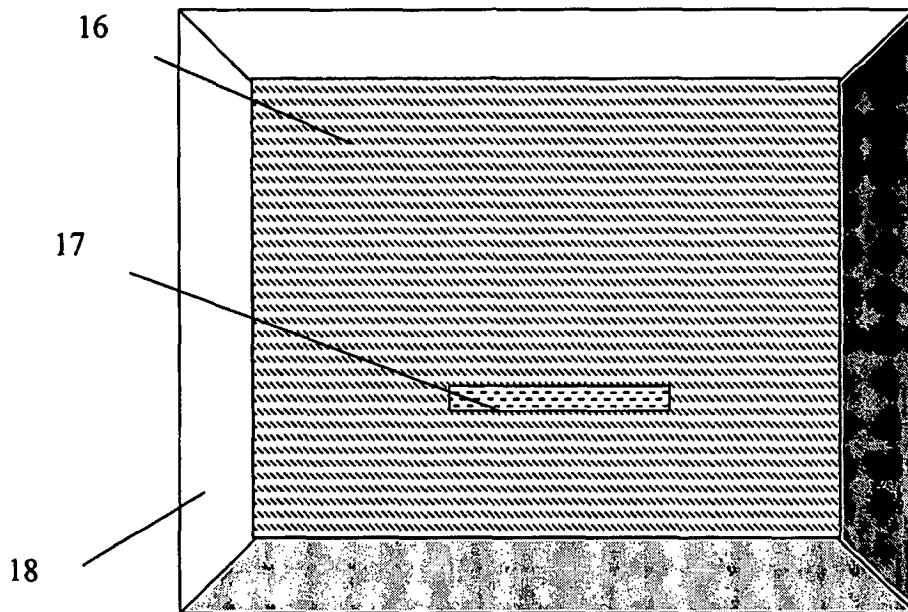


图 5

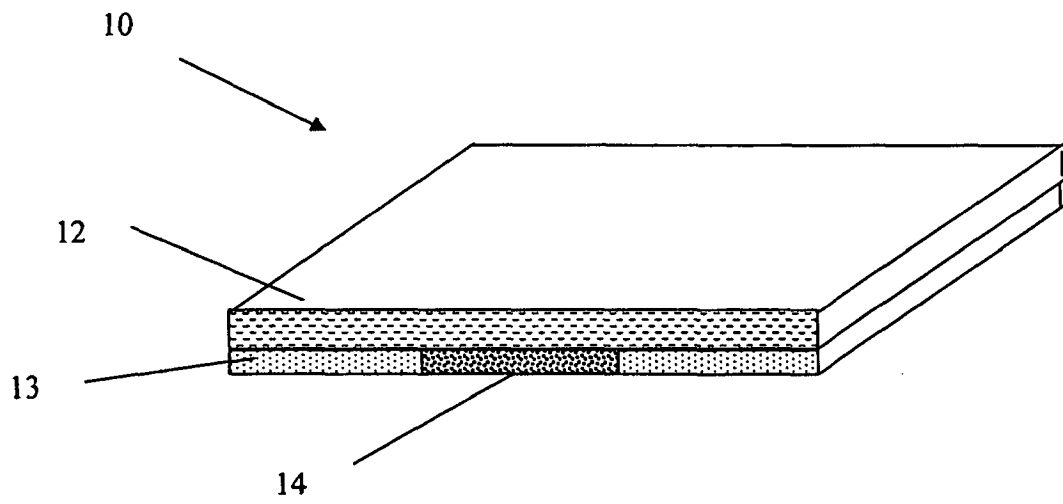


图6

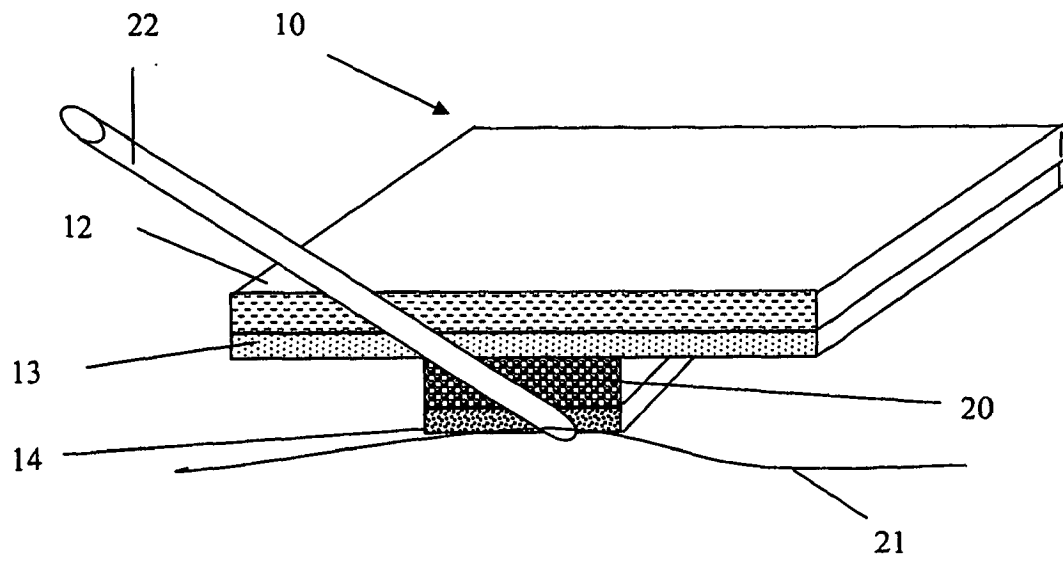


图7

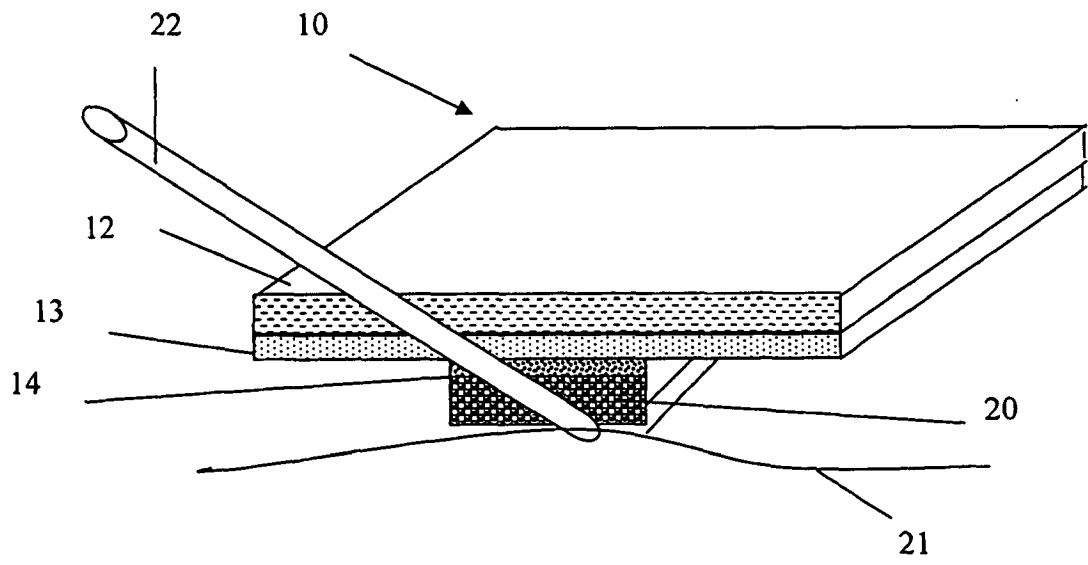


图 8

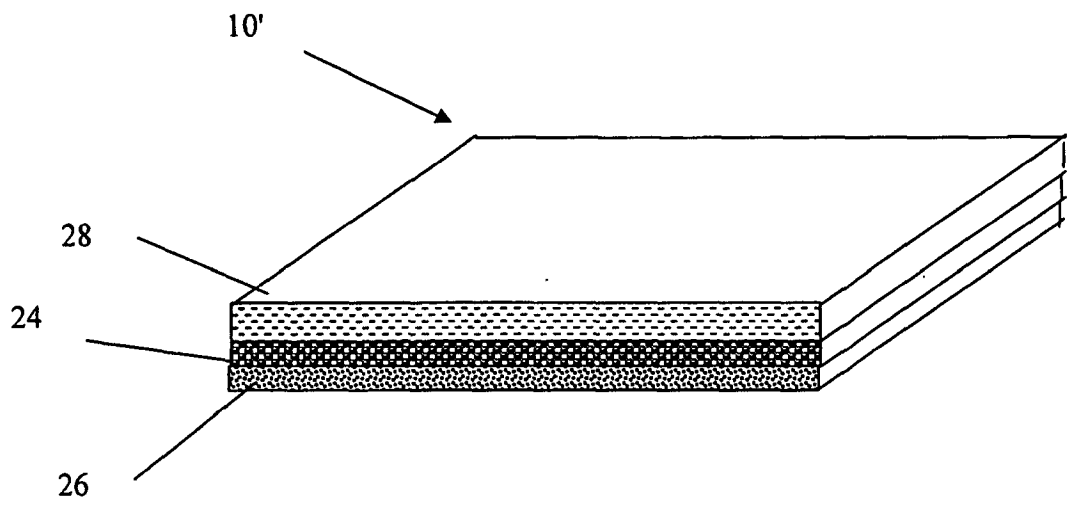


图 9