



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105025963 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 04

(21) 申请号 201480012707. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 03. 10

A61M 5/315(2006. 01)

(30) 优先权数据

13158512. 7 2013. 03. 11 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 09. 07

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/054521 2014. 03. 10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/139910 EN 2014. 09. 18

(71) 申请人 赛诺菲 - 安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

(72) 发明人 D·A·普伦特里 R·F·维奇

(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

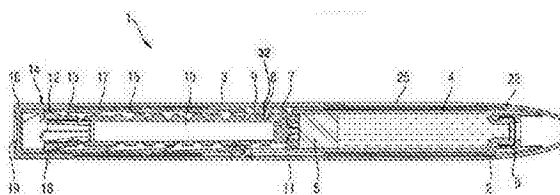
权利要求书1页 说明书12页 附图6页

(54) 发明名称

用于药物输送装置的组件

(57) 摘要

提供了一种用于药物输送装置(1)的组件(30),该组件(30)包括致动器(16),该致动器(16)被构造成沿近侧方向执行设定运动以便设定一定剂量的药物,并且其被构造成沿远侧方向执行分配运动以便分配一定剂量的药物。该组件(30)进一步包括止动机构(40),该止动机构(40)在最大量的药物已经被输送之后起作用,其被构造成在轴向上约束致动器(16)的设定运动,使得剂量的设定被禁止,其中,允许致动器(16)的有限的轴向运动。



1. 一种用于药物输送装置 (1) 的组件 (30), 包括:
  - 致动器 (16), 其被构造成沿近侧方向执行设定运动以便设定一定剂量的药物, 并且其被构造成沿远侧方向执行分配运动以便分配一定剂量的药物,
  - 止动机构 (40), 其在最大量的药物已经被输送之后起作用, 并且其被构造成在轴向上约束致动器 (16) 的设定运动, 使得剂量的设定被禁止, 其中, 允许致动器 (16) 的有限的轴向运动,
  - 活塞杆 (10), 其中, 活塞杆 (10) 包括末次剂量止动件 (37), 并且其中, 止动机构 (40) 包括止动元件 (27), 其中, 当止动元件 (27) 抵靠末次剂量止动件 (37) 时, 致动器 (16) 沿近侧方向的运动被禁止,
  - 驱动构件 (14), 其被构造成在近侧方向上沿着活塞杆 (10) 运动以便设定剂量, 其中, 驱动构件 (14) 被构造成在剂量分配期间朝装置的分配端驱动活塞杆 (10), 其中, 止动元件 (27) 布置在驱动构件 (14) 的内表面处, 其中, 活塞杆 (10) 包括引导特征部 (26), 其中, 引导特征部 (26) 和止动元件 (27) 被构造成相互作用, 使得在剂量设定期间, 活塞杆 (10) 的旋转被禁止, 而在剂量分配期间, 活塞杆 (10) 能够进行旋转。
2. 根据权利要求 1 所述的组件, 其中, 末次剂量止动件 (37) 具有至少部分地围绕止动元件 (27) 的袋状部的形式。
3. 根据前述权利要求中的任一项所述的组件, 其中, 驱动构件 (14) 联接到致动器 (16), 使得驱动构件 (14) 的运动促使致动器 (16) 的运动, 并且反之亦然。
4. 根据前述权利要求中的任一项所述的组件, 其中, 在剂量设定期间, 引导特征部 (26) 和止动元件 (27) 彼此抵靠。
5. 根据前述权利要求中的任一项所述的组件, 其中, 引导特征部 (26) 和止动元件 (27) 被构造成在剂量分配期间运动经过彼此。
6. 根据前述权利要求中的任一项所述的组件, 其中, 引导特征部 (26) 包括多个花键 (28)。
7. 根据权利要求 6 所述的组件, 其中, 引导特征部 (26) 包括三行花键 (28), 所述三行花键环绕活塞杆 (10) 的外周均匀分布。
8. 根据权利要求 6 或 7 中的任一项所述的组件, 其中, 在驱动构件 (14) 的剂量设定运动期间, 止动元件 (27) 处于与引导特征部 (26) 中的至少一个花键 (28) 相接触中。
9. 根据前述权利要求中的任一项所述的组件, 其中, 在剂量的设定和分配期间, 驱动构件 (14) 执行轴向上的、非转向上的运动。
10. 根据前述权利要求中的任一项所述的组件, 其中, 驱动构件 (14) 在剂量分配期间的轴向位移大于活塞杆 (10) 在剂量分配期间的轴向位移。
11. 根据前述权利要求中的任一项所述的组件, 其中, 在剂量设定期间, 活塞杆 (10) 的运动被禁止。
12. 根据前述权利要求中的任一项所述的组件, 其中, 驱动构件 (14) 沿远侧方向朝装置的分配端的运动促使活塞杆 (10) 旋转并且朝装置的远端在轴向上运动。

## 用于药物输送装置的组件

### 技术领域

[0001] 本公开涉及一种用于药物输送装置的组件。特别是，本公开涉及一种笔型药物输送装置。

### 背景技术

[0002] 笔型药物输送装置用于由未受正规医疗培训的人员进行注射。这对于在患有糖尿病等的患者当中进行自我治疗变得越来越普遍。这种自我治疗使得患者能够有效地管控他们的疾病。笔型药物输送装置通常包括壳体，驱动机构位于壳体中。一些种类的药物输送装置还包括将包含药物的药筒接纳于其中的隔室。药筒中的活塞借助于驱动机构移位，使得容纳在其中的药物通过针被分配。

[0003] 在注射之前，借助于剂量设定机构来设定所需剂量的药物。剂量设定机构的常见设计包括多个管或套筒状元件，诸如剂量拨转套筒、剂量指示套筒、驱动套筒或棘轮套筒。这些套筒常常相互套在一起并且相互连接。

[0004] 例如在文件 W02008/058665A1 中描述了一种药物输送装置和一种用于药物输送装置的组件。

### 发明内容

[0005] 本发明的一个目的是提供一种用于药物输送装置的具有改进性质的组件。

[0006] 根据本发明的一个方面，提供了一种用于药物输送装置的组件。该组件包括致动器，致动器被构造成沿近侧方向执行设定运动以便设定一定剂量的药物，且被构造成沿远侧方向执行分配运动以便分配一定剂量的药物。该组件进一步包括止动机构，止动机构在最大量的药物已经被输送之后起作用，其被构造成在轴向上约束致动器的设定运动，使得剂量的设定被禁止，其中，允许致动器的有限的轴向运动。有限的轴向运动可以大于零，但是小于剂量设定运动。

[0007] 最大量可以是装置中可以用的药物的量。例如，最大量可以是药筒所容纳的量。根据一个实施例，在确定数量的分配运动之后，致动器的轴向运动可受到限制。特别是，在可能的末次剂量已经被分配之后，致动器的轴向运动可受到限制。

[0008] 当允许致动器的有限的轴向运动时止动机构禁止剂量设定，其优点在于，例如由于制造公差，即使致动器的有限的运动是可能的，也不可以设定剂量。因此，用户不会分配错误的剂量，例如，不充足的剂量。特别是，禁止用户设定大于装置中当时剩余的药物的剂量。因此，可以提高剂量准确性。此外，向用户提供装置为空的反馈。另外，止动机构可以锁定装置。这一点结合不能被重复使用的一次性药物输送装置是有利的。

[0009] 根据一个实施例，致动器可以是按钮。致动器的设定运动可以是沿近侧方向的平移运动。特别是，用户可以沿近侧方向运动致动器。特别是，可以使致动器沿近侧方向运动，直至它到达机械止动件为止。致动器的分配运动可以是沿远侧方向的运动，例如纯粹轴向的运动。特别是，致动器可以由用户沿远侧方向推动以便分配剂量。致动器相对于主壳体

部分可以是在轴向上可运动且在转向上是固定的。

[0010] 根据一个实施例,组件可以包括主壳体部分,其中致动器可以被构造成朝主壳体部分被按下以便分配一定剂量的药物。特别是,可以朝主壳体部分按下致动器,直至它在分配操作结束时抵靠机械止动件为止。

[0011] 远侧方向可以是朝向装置的分配端的方向。类似地,组件的或任意部件的远端可以是离分配端最近的一端。近侧方向可以是远离装置的分配端的方向。组件的或任意部件的近端可以是离分配端最远的一端。

[0012] 根据一个实施例,组件包括活塞杆。活塞杆可以被构造为导螺杆。在致动器的分配运动期间,活塞杆可以沿远侧方向执行轴向和转向运动。因此,可以分配一定剂量的药物。在剂量设定期间,可以将活塞杆相对于组件的主壳体部分固定。在装置的操作期间,活塞杆可以从开始位置运动至末端位置。当还没有剂量从装置被输送时,活塞杆可以处于开始位置。开始位置可以是活塞杆的最近侧位置。末端位置可以是活塞杆的最远侧位置。通过致动器沿剂量分配方向的运动,可以使活塞杆朝其末端位置运动。当最大量的药物已经被输送时,特别是当末次剂量已经被输送时,活塞杆可以处于末端位置中。

[0013] 根据一个实施例,组件可以包括内壳体。内壳体可以被固定到主壳体。内壳体可以包括开口,其中活塞杆延伸过开口。优选地,活塞杆处于与内壳体螺纹接合。

[0014] 活塞杆可以包括至少一个末次剂量止动件。末次剂量止动件可以被构造为活塞杆的突起。在一个实施例中,末次剂量止动件可以包括相对地布置的两个突起。末次剂量止动件可以被布置在近侧段处或靠近活塞杆的近端。

[0015] 止动机构可以包括至少一个止动元件,该止动元件被构造成与活塞杆的该至少一个末次剂量止动件相互作用。特别是,止动元件可以被构造成抵靠末次剂量止动件。组件可以被构造成使得在最大量的药物已经被分配之后止动元件可以与末次剂量止动件相互作用。当止动元件抵靠末次剂量止动件时,致动器沿近侧方向的运动被禁止。因此,进一步剂量的设定被禁止。

[0016] 当最大量特别是末次剂量的药物已经被输送时,止动元件可以被布置成与末次剂量止动件相隔一定轴向距离。此外,从装置的分配端看,末次剂量止动件可以位于止动元件的正上方。止动元件与末次剂量止动件之间的轴向距离量对应于致动器的可能的受限轴向运动。

[0017] 根据一个实施例,末次剂量止动件被形成为使得当止动元件抵靠末次剂量止动件时,它至少部分地围绕止动元件。因此,可以锁定装置。根据一个实施例,末次剂量止动件可以包括若干插入切面。插入切面可以相对于活塞杆的两个可能的旋转方向提供抵靠。特别是,切面可以相对于装置的纵向轴线倾斜。例如,末次剂量止动件可以包括袋状部的形式。止动元件可以接合到袋状部中。因此,可以禁止止动元件横向地经过末次剂量止动件的运动。例如,末次剂量止动件可以包括圆锥的形式或可以是渐缩的。止动特征部可以相应地形成,使得它装配到末次剂量止动件中。

[0018] 根据一个实施例,组件包括驱动构件。驱动构件可以是套筒构件。驱动构件可以相对于组件的壳体在转向上固定。在剂量设定期间,驱动构件可以相对于活塞杆执行相对轴向运动。驱动构件可以被构造成在近侧方向上沿着活塞杆运动以便设定剂量。剂量可以是固定剂量。特别是,用户不可以调节设定剂量的量。在剂量分配期间,驱动构件可以朝装

置的分配端（即，特别是朝端位置）驱动活塞杆。特别是，驱动构件沿远侧方向的运动可以促使活塞杆旋转并且朝装置的远端在轴向上运动。在剂量的设定和分配期间，可以确定驱动构件的轴向运动量。因此，设定剂量的量是固定的。例如，组件可以包括止动表面，其中，当驱动构件抵靠止动表面时，在一个方向上的进一步轴向运动被禁止。组件的壳体可以包括该止动表面。特别是，在剂量的设定和分配期间，驱动构件可以执行轴向、非转向的运动。驱动构件可以环绕活塞杆同中心地布置。此外，驱动构件在其内表面处可以包括螺纹。因此，驱动构件可以与活塞杆的相应的螺纹螺纹接合。相应的螺纹可以被布置在活塞杆的近端处。

[0019] 当用户推动致动器以便设定剂量时，驱动构件可以沿远侧方向运动并且在活塞杆上施加轴向力。因此，可以促使活塞杆旋转通过内壳体的开口。此外，活塞杆也螺旋地部分向后缩回到驱动构件中。因此，驱动构件在剂量分配期间的轴向位移大于活塞杆在剂量分配期间的轴向位移。因此，可以获得机械效益。通过相应地挑选驱动构件的螺纹与活塞杆的螺纹的节距可以调节机械效益。

[0020] 止动元件可以被布置在驱动构件的内表面处。例如，止动元件可以是驱动构件的在内表面处的突起。根据一个实施例，驱动构件可以包括止动元件，特征是在其内表面处相对地布置的两个突起。驱动构件的两个突起可以与末次剂量止动元件的两个突起相互作用。

[0021] 根据一个实施例，驱动构件可以被联接到致动器，使得驱动构件的运动导致致动器的运动，反之亦然。例如，当用户拉动致动器以便设定一剂量时，驱动构件可以被沿近侧方向拉动。当用户推动致动器以便分配剂量，驱动构件可以沿远侧方向被推动。根据一个实施例，驱动构件和致动器可以形成一个件。

[0022] 根据一个实施例，组件包括引导特征部。特别是，引导特征部可以由活塞杆包含。引导特征部和止动元件可以被构造成相互作用，使得在剂量设定期间，活塞杆的意外旋转被禁止。特别是，当在剂量设定期间通过驱动构件在活塞杆上施加扭矩时，活塞杆的意外旋转可以被禁止。特别是，在剂量设定期间，引导特征部和止动元件可以彼此抵靠。因此，可以提高剂量准确性。在剂量分配期间，活塞杆的旋转可得以进行。

[0023] 根据一个实施例，引导特征部和止动元件被构造成在剂量分配期间运动经过彼此。特别是，在剂量分配期间，活塞杆的旋转可以使得引导元件不抵靠止动元件。止动元件可以相对于活塞杆沿着螺旋形路径运动。

[0024] 根据一个实施例，引导特征部可以包括多个花键。花键可以布置在至少一行中，所述至少一行沿着活塞杆在轴向方向上延伸。根据一个实施例，活塞杆可以包括三行花键。这些行可以环绕活塞杆的外周均匀地分布。

[0025] 在剂量设定期间，止动元件可以抵靠引导特征部的花键中的至少一个。特别是，止动元件可以抵靠两个花键，在轴向方向上，所述两个花键一个布置在另一个上方。两个花键之间的距离可小于止动元件的轴向延伸长度。因此，在剂量设定期间，活塞杆的旋转可以可靠地被禁止。然而，在剂量设定的刚刚开始以及刚刚结束时，止动元件不抵靠花键。

[0026] 根据本发明的进一步的方面，提供了一种药物输送装置。药物输送装置包括如先前所描述的驱动组件。

[0027] 药物输送装置可以是注射装置，特别是笔型装置。药物输送装置可以适合于向用户输送一定剂量的药物。可以通过按下致动器来输送剂量。药物输送装置可以是固定剂量

装置,使得用户不能选择剂量的规格。例如,剂量设定机构可以是推拉机构。药物输送装置可以被构造成用于多剂量应用场合。药物可以借助于针被输送至用户。装置可以在完全装配好随时准备使用的状态下被输送至用户。特别是,装置可以是预填充的。药物输送装置可以是一次性装置。术语“一次性”意味着在可用量的药物已经从输送装置被输送之后药物输送装置不能被重复使用。可替代地,药物输送装置可以是可重复使用的装置。药物输送装置可以被构造成输送液体药物。药物可以是例如胰岛素。

[0028] 本文中使用的术语“药物”(drug)意指含有至少一种药理学活性化合物的药物配制剂,

[0029] 其中在一个实施方案中,所述药理学活性化合物具有多至 1500Da 的分子量并且 / 或者是肽、蛋白质、多糖、疫苗、DNA、RNA、酶、抗体或其片段、激素或寡核苷酸,或是上述药理学活性化合物的混合物,

[0030] 其中在又一个实施方案中,所述药理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 / 或类风湿关节炎是有用的,

[0031] 其中在又一个实施方案中,所述药理学活性化合物包括至少一种用于治疗 and / 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,

[0032] 其中在又一个实施方案中,所述药理学活性化合物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 -3 或毒蜥外泌肽 -4 的类似物或衍生物。

[0033] 胰岛素类似物例如 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。

[0034] 胰岛素衍生物例如 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 - $\gamma$ - 谷氨酰)-des (B30) 人胰岛素 ;B29-N-(N- 石胆酰 - $\gamma$ - 谷氨酰)-des (B30) 人胰岛素 ;B29-N-( $\omega$ - 羧基十七酰)-des (B30) 人胰岛素和 B29-N-( $\omega$ - 羧基十七酰) 人胰岛素。

[0035] 毒蜥外泌肽 -4 意指例如毒蜥外泌肽 -4 (1-39), 其是具有下述序列的肽 :HHis-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>。

[0036] 毒蜥外泌肽 -4 衍生物例如选自下述化合物列表 :

[0037] H-(Lys)4-des Pro36, des Pro37 毒蜥外泌肽 -4 (1-39)-NH<sub>2</sub>,

[0038] H-(Lys)5-des Pro36, des Pro37 毒蜥外泌肽 -4 (1-39)-NH<sub>2</sub>,

[0039] des Pro36 [Asp28] 毒蜥外泌肽 -4 (1-39),

- [0040] des Pro36 [IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0041] des Pro36 [Met (0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0042] des Pro36 [Met (0) 14, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0043] des Pro36 [Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0044] des Pro36 [Trp (02) 25, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0045] des Pro36 [Met (0) 14Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0046] des Pro36 [Met (0) 14Trp (02) 25, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39) ;或
- [0047] des Pro36 [Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0048] des Pro36 [IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0049] des Pro36 [Met (0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0050] des Pro36 [Met (0) 14, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0051] des Pro36 [Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0052] des Pro36 [Trp (02) 25, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0053] des Pro36 [Met (0) 14Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0054] des Pro36 [Met (0) 14Trp (02) 25, IsoAsp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39),
- [0055] 其中 -Lys6-NH<sub>2</sub> 基团可以结合于毒蜥外泌肽 -4 衍生物的 C 端 ;
- [0056] 或下述序列的毒蜥外泌肽 -4 衍生物
- [0057] H-(Lys)6-des Pro36 [Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys6-NH<sub>2</sub>,
- [0058] des Asp28Pro36, Pro37, Pro38 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH<sub>2</sub>,
- [0059] H-(Lys)6-des Pro36, Pro38 [Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH<sub>2</sub>,
- [0060] H-Asn-(Glu)5des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH<sub>2</sub>,
- [0061] des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,
- [0062] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,
- [0063] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,
- [0064] H-(Lys)6-des Pro36 [Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys6-NH<sub>2</sub>,
- [0065] H-des Asp28Pro36, Pro37, Pro38 [Trp (02) 25] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH<sub>2</sub>,
- [0066] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH<sub>2</sub>,
- [0067] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH<sub>2</sub>,
- [0068] des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,
- [0069] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,
- [0070] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,
- [0071] H-(Lys)6-des Pro36 [Met (0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-Lys6-NH<sub>2</sub>,
- [0072] des Met (0) 14Asp28Pro36, Pro37, Pro38 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH<sub>2</sub>,
- [0073] H-(Lys)6-desPro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

[0074] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Asp28] 毒 蜥 外 泌 肽 -4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

[0075] des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,

[0076] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Asp28] 毒 蜥 外 泌 肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,

[0077] H-Asn-(Glu)5des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Asp28] 毒 蜥 外 泌 肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,

[0078] H-Lys6-des Pro36 [Met (0) 14, Trp (02) 25, Asp28] 毒 蜥 外 泌 肽 -4(1-39)-Lys6-NH<sub>2</sub>,

[0079] H-des Asp28Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Trp (02) 25] 毒 蜥 外 泌 肽 -4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

[0080] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

[0081] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-NH<sub>2</sub>,

[0082] des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Trp (02) 25, Asp28] 毒 蜥 外 泌 肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,

[0083] H-(Lys)6-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Trp (02) 25, Asp28] 毒 蜥 外 泌 肽 -4(S1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>,

[0084] H-Asn-(Glu)5-des Pro36, Pro37, Pro38 [Met (0) 14, Trp (02) 25, Asp28] 毒蜥外泌肽 -4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub> ;

[0085] 或前述任一种毒蜥外泌肽 -4 衍生物的药学可接受盐或溶剂合物。

[0086] 激素例如在 Rote Liste, ed. 2008, 第 50 章中列出的垂体激素 (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))、Somatropine (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)、戈舍瑞林 (Goserelin)。

[0087] 多糖例如葡糖胺聚糖 (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实例是依诺肝素钠 (enoxaparin sodium)。

[0088] 抗体是球状血浆蛋白质 (~ 150kDa), 也称为免疫球蛋白, 其共有一种基础结构。因为它们具有添加至氨基酸残基的糖链, 所以它们是糖蛋白。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。

[0089] Ig 单体是“Y”形分子, 其由四条多肽链组成; 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。每条重链长约 440 个氨基酸; 每条轻链长约 220



个氨基酸。每条重链和轻链均含有链内二硫键,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  $\beta$  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。

[0090] 哺乳动物 Ig 重链有五种类型,表示为  $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 、和  $\mu$ 。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。

[0091] 不同的重链的大小和组成是不同的; $\alpha$  和  $\gamma$  含有大约 450 个氨基酸, $\delta$  含有大约 500 个氨基酸,而  $\mu$  和  $\epsilon$  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,恒定区在同一同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  $\gamma$ 、 $\alpha$  和  $\delta$  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  $\mu$  和  $\epsilon$  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。

[0092] 在哺乳动物中,有两种类型的免疫球蛋白轻链,表示为  $\lambda$  和  $\kappa$ 。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  $\kappa$  或是  $\lambda$ 。

[0093] 如上文详述的,虽然所有抗体的大体结构非常相似,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。

[0094] “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 和绞链区的单一 F(ab')<sub>2</sub> 片段,其包括 H-H 链间二硫键。F(ab')<sub>2</sub> 对于抗原结合而言是二价的。F(ab')<sub>2</sub> 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)。

[0095] 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<sup>+</sup>、或 K<sup>+</sup>、或 Ca<sup>2+</sup>、或铵离子 N<sup>+</sup>(R1)(R2)(R3)(R4) 的盐,其中 R1 至 R4 彼此独立地为:氢、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 C2-C6 烯基、任选取代的 C6-C10 芳基、或任选取代的 C6-C10 杂芳基。药学可接受盐的更多实例在“Remington's Pharmaceutical Sciences”17. ed. Alfonso R. Gennaro(Ed.), Mark Publishing Company, Easton, Pa., U. S. A., 1985 中及 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology 中描述。

[0096] 药学可接受溶剂合物例如水合物。

## 附图说明

[0097] 进一步的特征、改进和适宜性从与附图相关的示例性实施例的下列描述变得明显。

[0098] 图 1 示出药物输送装置的截面图，

[0099] 图 2 示出药物输送装置的组件，

[0100] 图 3 和图 4 示出处于不同状态下的止动机构，

[0101] 图 5 以顶视图示出驱动构件，

[0102] 图 6 和图 7 示出驱动构件和活塞杆的截面图，

[0103] 图 8 和图 9 示出处于不同状态下的引导特征部和止动元件，

[0104] 图 10 和图 11 以不同视角示出图 8 和图 9 的状态。

## 具体实施方式

[0105] 图 1 示出药物输送装置 1 的截面图。药物输送装置 1 包括药筒保持部分 2 和主壳体部分 3。药筒保持部分 2 的近端和主壳体 3 的远端通过本领域的技术人员已知的任意合适的手段固定在一起。在该示出的实施例中，药筒保持部分 2 被固定在主壳体部分 3 的远端内。

[0106] 可以从中分配多个剂量的医学产品的药筒 4 设置在药筒保持部分 2 中。活塞 5 保持在药筒 4 的近端中。

[0107] 可移除盖 22 可释放地保持在药筒保持部分 2 的远端上。可移除盖 22 可选地设置有一个或更多个窗口孔隙 25，通过所述一个或更多个窗口孔隙 25 可以观察到药筒 4 内活塞 5 的位置。

[0108] 在示出的实施例中，药筒保持部分 2 的远端设置有远侧螺纹区 6，该远侧螺纹区 6 被设计用于附接适当的针组件（未示出）以使得药剂能够从药筒 4 被分配。

[0109] 在该示出的实施例中，主壳体部分 3 设置有内壳体 7。内壳体 7 被固定，不能相对于主壳体部分 3 在转向上和轴向上运动。作为替换方式，内壳体 7 可以与主壳体部分 3 一体化形成。内壳体 7 设置有圆形开口 8。螺纹 32 布置在内壳体 7 的开口 8 处。特别是，内壳体 7 被构造为活塞杆螺母。在示出的实施例中，圆形开口 8 包括一系列局部螺纹而非全螺纹。

[0110] 第一螺纹 9 形成在活塞杆 10 的远端处。活塞杆 10 具有大致圆形截面。活塞杆 10 的第一螺纹 9 延伸过内壳体 7 的圆形开口 8 的螺纹 32 并且与螺纹 32 螺纹接合。压力脚 11 位于活塞杆 10 的远端处。压力脚 11 被布置成抵靠活塞 5 的近侧面。第二螺纹 12 形成在活塞杆 10 的近端处。在示出的实施例中，第二螺纹 12 包括形成在活塞杆 10 的柔性臂 13 上的一系列局部螺纹而非全螺纹。

[0111] 第一螺纹 9 和第二螺纹 12 相对地布置。

[0112] 在示出的实施例中，第一螺纹 9 设置有多个特征部（参见图 2），所述多个特征部与圆形开口 8 的螺纹 32 相配合以防止活塞杆 10 在剂量设定期间沿近侧方向运动。特别是，活塞杆 10 受到回绕限制。

[0113] 驱动构件 14 延伸环绕活塞杆 10。驱动构件 14 被构造为驱动套筒。驱动构件 14

包括大致圆柱形截面的螺纹部分 15。致动器 16 定位在驱动构件 14 的近端处。螺纹部分 15 和致动器 16 相互固定以防止它们之间的转向和 / 或轴向运动。作为替换方式,驱动构件 14 可以是由一体化螺纹部分 15 和致动器 16 构成的整体部件。在剂量设定期间,驱动构件 14 沿近侧方向运动。特别是,用户可以沿近侧方向将致动器 16 拉出主壳体部分 3。

[0114] 在该示出的实施例中,螺纹部分 15 设置有形成在筒状内表面上的纵向延伸的螺旋形螺纹 17。螺旋形螺纹 17 的近侧的侧面被设计成当分配剂量时维持与活塞杆 10 的第二螺纹 12 相接触,而螺旋形螺纹 17 的远侧的侧面被设计成当设定剂量时允许活塞杆 10 的第二螺纹 12 脱离。以这种方式,螺纹部分 15 的螺旋形螺纹 17 与活塞杆 10 的第二螺纹 12 可释放地相接合。

[0115] 驱动构件 14 具有形成在外表面上的多个特征部,所述多个特征部被设计成在内壳体 3 的导槽内在轴向上运动。这些导槽限定驱动构件 14 相对于壳体部 3 的容许轴向运动的范围。在示出的实施例中,导槽也防止驱动构件 14 相对于主壳体部分 3 的转向运动。

[0116] 致动器 16 具有多个抓持表面 18 和分配面 19。

[0117] 为了增加装置操作的直观性,主壳体部分 3 可以设置有窗口孔隙,通过窗口孔隙,可以观察到设置在驱动构件 14 上的图形状态指示器。

[0118] 现在将描述根据本发明的药物输送装置的操作。

[0119] 为了设定剂量,用户抓持驱动构件 14 的抓持表面 18。用户然后沿着近侧方向拉动驱动构件 14 远离主壳体部分 3。

[0120] 通过内壳体 7 的圆形开口 8 的螺纹 32 与活塞杆 10 的第一螺纹 9 上的螺纹特征部相互作用或通过任意其它合适的手段,防止活塞杆 10 向近侧运动。特别是,活塞杆 10 的第一螺纹 9 和第二螺纹 12 在轴向上且在转向上约束活塞杆 10,只要内壳体 7 和驱动套筒 14 的相对位置被维持的话。在剂量设定期间,随着驱动构件 14 相对于活塞杆 10 沿近侧方向行进,活塞杆 10 的第二螺纹 12 通过驱动构件 14 的螺旋形螺纹 17 的远侧的侧面径向向内地位移。

[0121] 内壳体 7 的或主壳体 3 的引导槽(未示出)将驱动构件 14 的近侧行程限制为对应于驱动构件 14 的螺旋形螺纹 17 的基本上一个螺距的距离。在驱动构件 14 的行进的末尾,活塞杆 10 的第二螺纹 12 在活塞杆 10 的柔性臂 13 的作用下接合螺旋形螺纹 17。通过该作用,驱动构件 14 相对于活塞杆 10 沿近侧方向位移基本上等于驱动构件 14 的螺旋形螺纹 17 的一个节距的距离。第二螺纹 12 在柔性臂 13 提供的力的作用下强制接合驱动构件 14 的螺旋形螺纹 17 的动作,向用户产生可听且可触知反馈,以指示剂量已经被设定。另外,关于剂量设定的视觉反馈可以由设置在驱动构件 14 上的可选图形状态指示器指示,通过主要壳体部分 3 中的可选窗口孔隙可以观察到图形状态指示器。

[0122] 当剂量已经被设定时,用户可以接着通过按压致动器 16 的分配面 19 来分配该剂量。通过该动作,驱动构件 14 相对于主壳体部分 3 沿远侧方向在轴向上运动。由于活塞杆 10 的第二螺纹 12 与驱动构件 14 的螺旋形螺纹 17 被强制接合,所以驱动构件 14 沿远侧方向的轴向运动促使活塞杆 10 相对于内壳体 7 转动。随着活塞杆 10 转动,活塞杆 10 的第一螺纹 9 在内壳体 7 的螺纹圆形开口 8 内转动,促使活塞杆 10 相对于内壳体 7 沿远侧方向在轴向上运动。

[0123] 除了前进之外,活塞杆 10 也螺旋地部分缩回到驱动构件 14 中。因此,驱动构件 14

的轴向位移大于活塞杆 10 的轴向位移。

[0124] 活塞杆 10 的远侧轴向运动促使压力脚 11 顶靠药筒 4 的活塞 5, 促使一定剂量的药剂通过所附接的针被分配。

[0125] 驱动构件 14 的远侧行进受到内壳体 7 的导槽或受到止动表面 (未示出) 的限制。关于剂量分配的视觉反馈可以由设置在驱动构件 14 上的可选图形状态指示器指示, 通过主壳体部分 3 中的可选窗口孔隙可以观察到图形状态指示器。

[0126] 进一步的剂量可以根据需要被输送直至预定的最大剂量数量。

[0127] 在图 2 中以更加详细的视图示出活塞杆 10、驱动构件 14 和内壳体 7。

[0128] 活塞杆 10 的第一螺纹 9 具有平坦部 31。在剂量设定期间, 内壳体 7 的螺纹 32 与平坦部 31 相互作用。内壳体 7 与活塞杆 10 的平坦部 31 的相互作用被构造成在剂量设定期间在轴向上约束活塞杆 10。特别是, 在剂量设定期间, 活塞杆 10 被防止与驱动套筒 14 一起沿近侧方向运动。在一个替代实施例中, 活塞杆 10 的第一螺纹 9 可以具有浅节距, 使得活塞杆 10 与内壳体 7 之间的结合部将是不可超越的。

[0129] 图 3 和图 4 示出组件 30 的止动机构 40。止动机构 40 被构造成在可用量的药物已经从装置被分配之后禁止剂量的设定。特别是, 当药筒 4 为空时, 止动机构 40 禁止剂量的设定。特别是, 止动机构 40 为用户提供装置为空的反馈。例如, 可以从装置 1 输送 15 个剂量的药物。可以禁止第 16 个剂量的设定。

[0130] 止动机构包括止动元件 27。止动元件 27 是驱动构件 14 的一体化的部分。如图 5 中所示, 止动元件 27 被构造为驱动构件 14 的内表面上的突起 29。特别是, 止动元件 27 包括两个突起 29。两个突起 29 相对地布置。止动元件 27 的第二突起 29 与第一突起 29 相对地布置, 第二突起 29 为机构增加径向稳定性。此外, 驱动构件 14 可以是对称的部件。止动元件 27 布置在驱动构件 14 的远侧段处。

[0131] 在图 3 和图 4 中, 为了清晰原因, 除突起 29 之外, 切掉驱动构件 14。

[0132] 借助于止动机构 40, 驱动机构 14 沿近侧方向的轴向运动被约束。特别是, 在末次剂量已经从装置被分配之后, 驱动机构 14 的轴向运动被约束。因此, 致动器 16 的轴向运动也被约束。但是, 驱动构件 14 和致动器 16 的有限的轴向运动仍然是可能的。这种运动可以大于零, 但是小于常规的剂量设定运动。由于制造公差, 有限的轴向运动是可能的。

[0133] 在图 3 中, 组件 30 被示出为处于末次剂量已经被分配时的状态。活塞杆 10 包括末次剂量止动件 37。末次剂量止动件 37 被构造为活塞杆 10 上的突起。在一个实施例中, 末次剂量止动件 37 可以包括两个突起, 这两个突起相对地布置在活塞杆 10 上。

[0134] 当末次剂量已经被分配时, 从组件的分配端看, 末次剂量止动件 37 布置在止动元件 27 上方。此外, 末次剂量止动件 37 布置成与止动元件 27 相隔一定的轴向距离。当用户现在试图通过拉动致动器 16 来设定剂量时, 驱动构件 14 沿近侧方向运动, 止动元件 27 抵靠活塞杆 10 的末次剂量止动件 37, 如图 4 所示。当止动元件 27 抵靠末次剂量止动件 37 时, 驱动构件 14 沿剂量设定方向的进一步的运动是不可能的。末次剂量止动件 37 被形成使得它至少部分地包围止动构件 27。例如, 末次剂量止动件 37 的突起包括袋状部的形式。因此, 在止动元件 27 已经抵靠末次剂量止动件 37 之后, 如果用户强行拉动致动器 16, 则驱动构件 14 和活塞杆 10 的相对转动被禁止。

[0135] 图 6 和图 7 示出驱动构件 14 和活塞杆 10 的截面图。图 6 示出处于当剂量已经被

设定或在设定剂量之前的状态下的活塞杆 10 和驱动构件 14。特别是,驱动构件 14 的螺旋形螺纹 17 与活塞杆 10 的第二螺纹 12 相接合。图 7 示出在剂量设定期间的活塞杆 10 和驱动构件 14。在剂量设定期间,驱动构件 14 的螺旋形螺纹 17 不与活塞杆 10 的第二螺纹 12 相接合。

[0136] 驱动构件 14 包括倾斜表面 33。在剂量设定期间,倾斜表面 33 在活塞杆 10 的柔性臂 13 上滑动,如图 7 中所示。由倾斜表面 33 施加到活塞杆 10 的柔性臂 13 的力引发在活塞杆 10 上的扭矩。

[0137] 在剂量设定期间,为了防止活塞杆 10 旋转,活塞杆 10 包括引导特征部 26。在剂量设定期间,引导特征部 26 被构造成与止动元件 27 相互作用。

[0138] 在图 2 至图 4 中以及在图 8 至图 11 中示出活塞杆 10 的引导特征部 26。引导特征部 26 包括多个花键 28。花键 28 布置成一排,相互间隔一定的距离。特别是,引导特征部 26 包括三行(未示出)花键 28。三行环绕活塞杆 10 的外周均匀地分布。

[0139] 图 8 示出活塞杆 10 的截面和止动元件 27 的一个突起 29。特别是,图 8 示出在剂量设定期间的状态。为了清晰原因,除了突起 29 之外,切掉了驱动构件 14。在剂量设定期间,驱动构件 14 的止动元件 27 抵靠活塞杆 10 的引导特征部 26。因此,禁止活塞杆 10 旋转。驱动构件 14 和引导特征部 26 的抵靠起因于在剂量设定期间在活塞杆 10 上引起的扭矩。施加到活塞杆 10 的扭矩的方向由箭头 35 指示。

[0140] 在一个设定运动期间,止动元件 27 可以经过两个或更多个花键 28。这些花键 28 的轴向距离小于止动元件 27 的轴向延伸长度。因此,在剂量设定期间,止动元件 27 不可以在两个花键 28 之间经过。花键 28 布置成直接与活塞杆 10 的第一螺纹 9 相邻。

[0141] 图 9 示出在已经设定了剂量的状态下图 8 的活塞杆 10 和突起 29。在这种状态下,止动元件 27 不再抵靠引导特征部 26。

[0142] 在剂量分配期间,活塞杆 10 相对于驱动构件 14 旋转。在该旋转期间,止动元件 27 沿着活塞杆 10 执行螺旋形运动。特别是,止动元件 27 的突起 29 运动通过引导特征部的花键特征部 28 之间。止动元件的螺旋形运动由图 3 中的箭头 36 指示。

[0143] 图 10 和图 11 示出在剂量设定期间以及在剂量设定之后的止动元件 27 的第二突起 29 和活塞杆,类似于图 8 和图 9。

[0144] 附图标记

[0145]	1 药物输送装置	2 药筒保持部分
[0146]	3 主壳体部分	4 药筒
[0147]	5 活塞	6 远侧螺纹区
[0148]	7 内部壳体	8 螺纹圆形开口
[0149]	9 第一螺纹	10 活塞杆
[0150]	11 压力脚	12 第二螺纹
[0151]	13 柔性臂	14 驱动构件
[0152]	15 螺纹部分	16 致动器
[0153]	17 螺旋形螺纹	18 抓持表面
[0154]	19 分配面	22 可移除盖
[0155]	25 窗口	26 引导特征部

---

[0156]	27 止动元件	28 花键
[0157]	29 突起	30 组件
[0158]	31 平坦部	32 内壳体的螺纹
[0159]	33 驱动构件的倾斜表面	34 活塞杆的主轴线
[0160]	35 箭头	36 箭头
[0161]	37 活塞杆的末次剂量止动件	40 止动机构

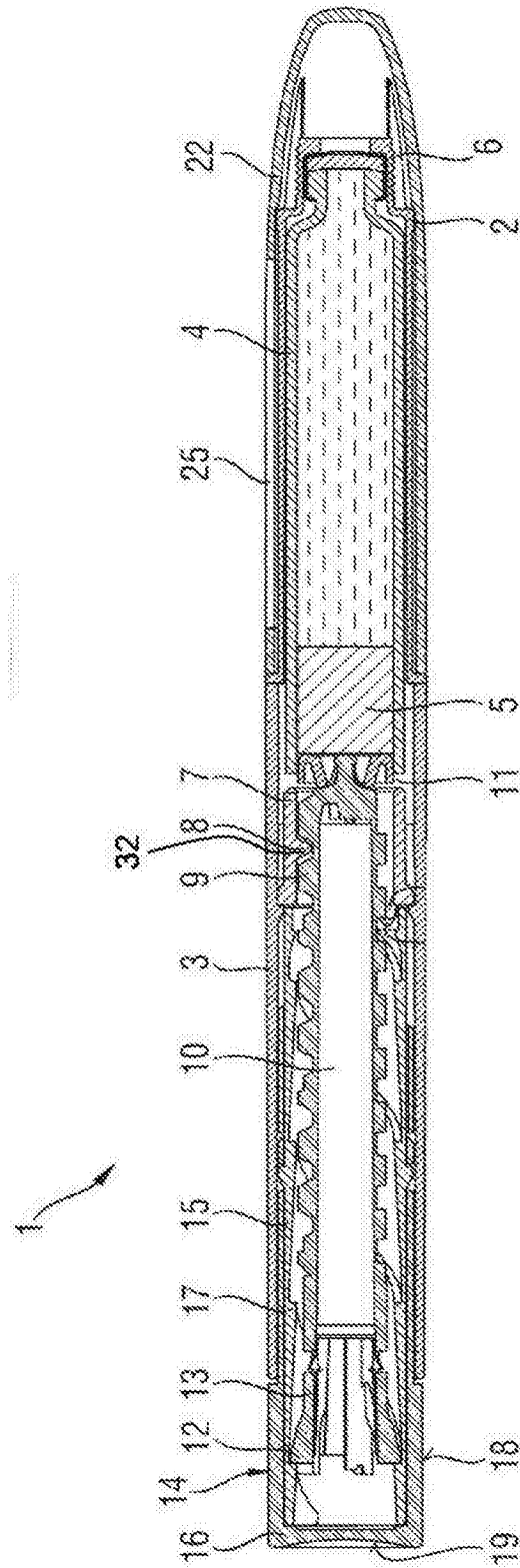


图 1

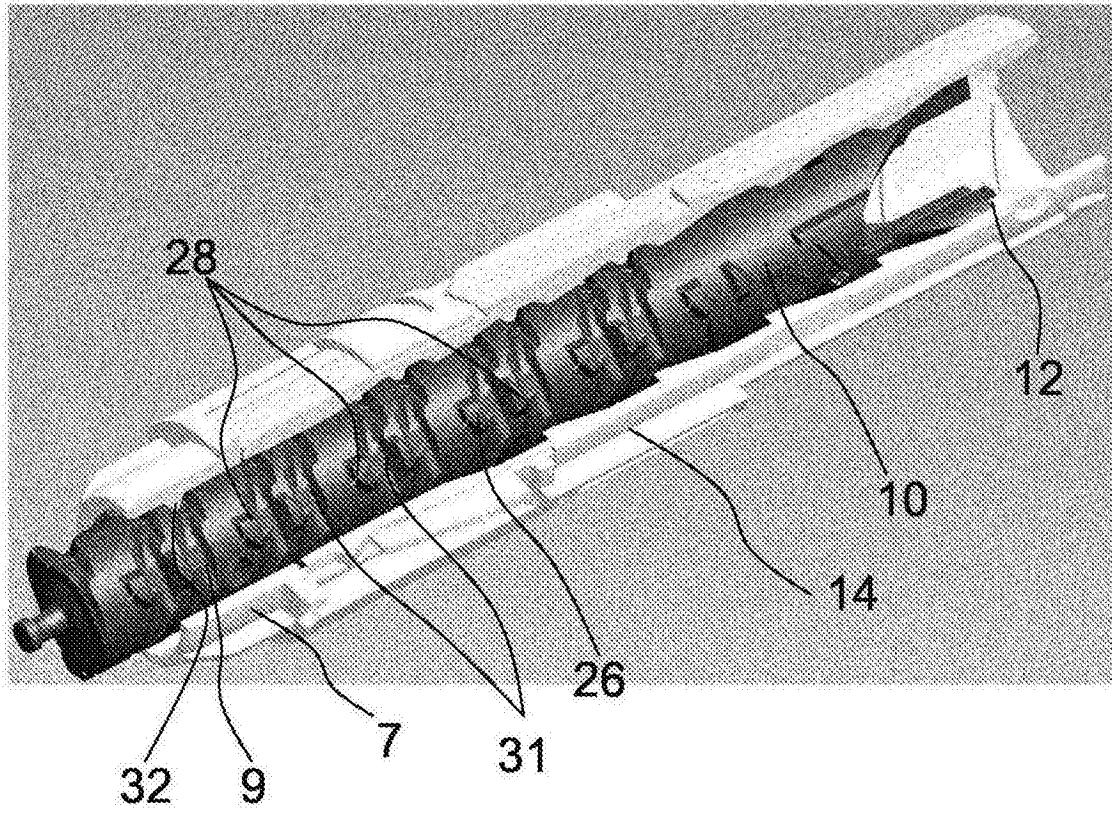


图 2

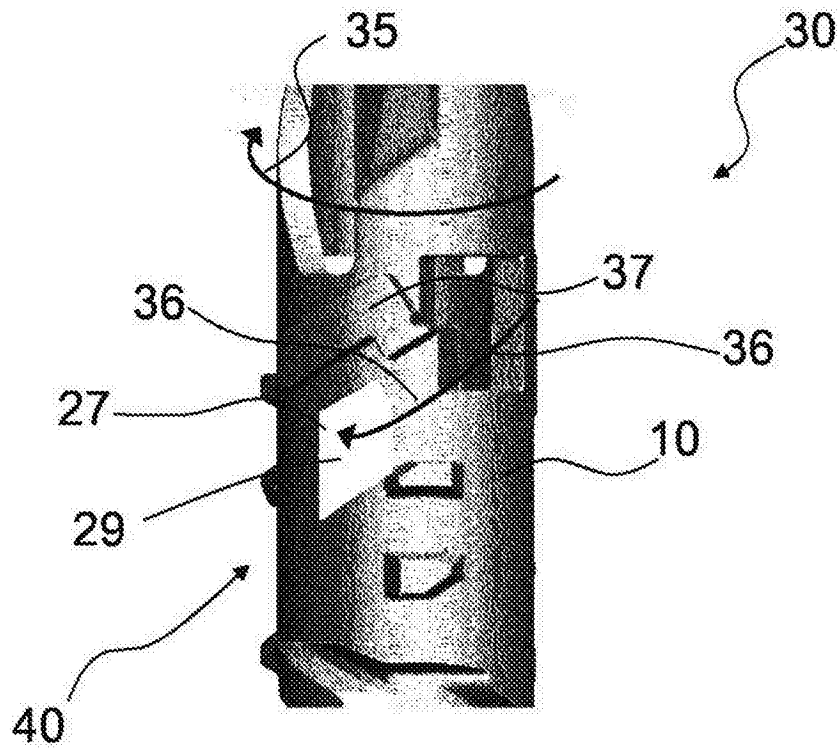


图 3



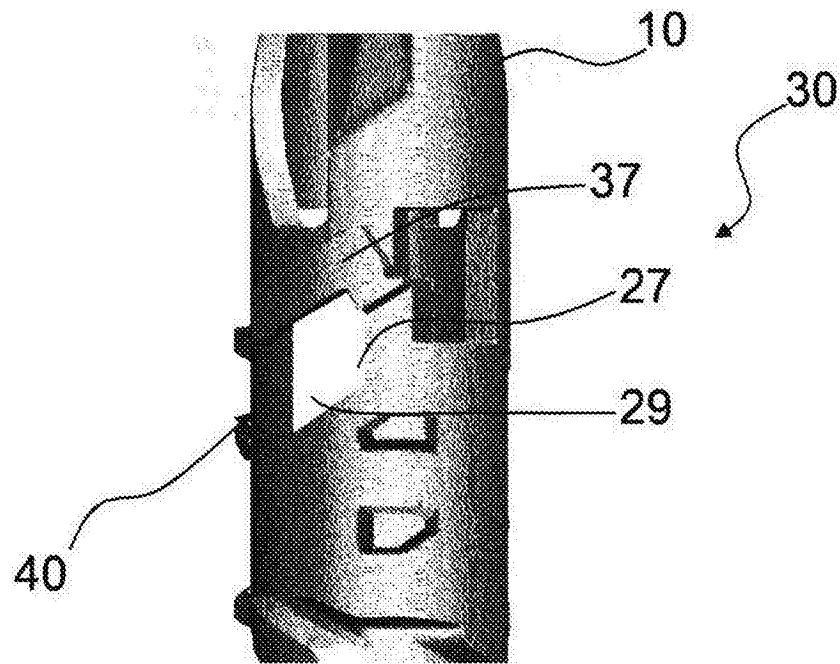


图 4

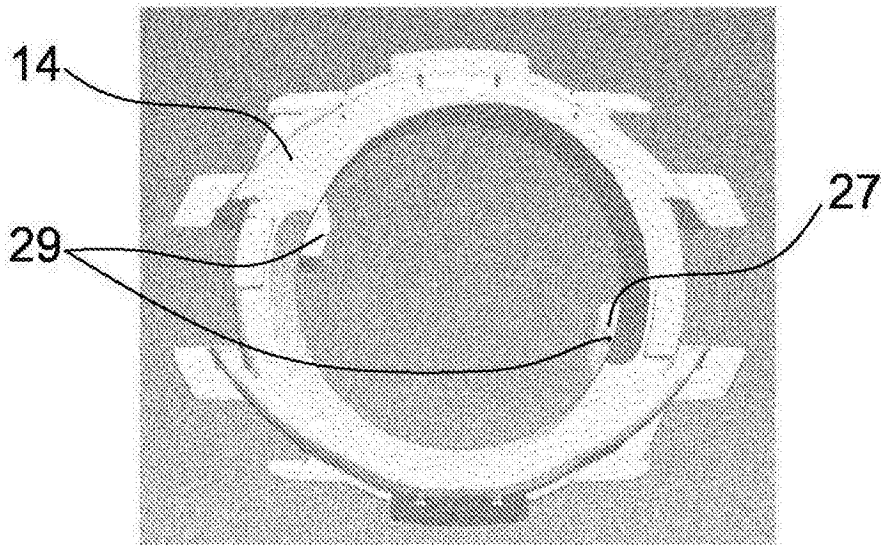


图 5

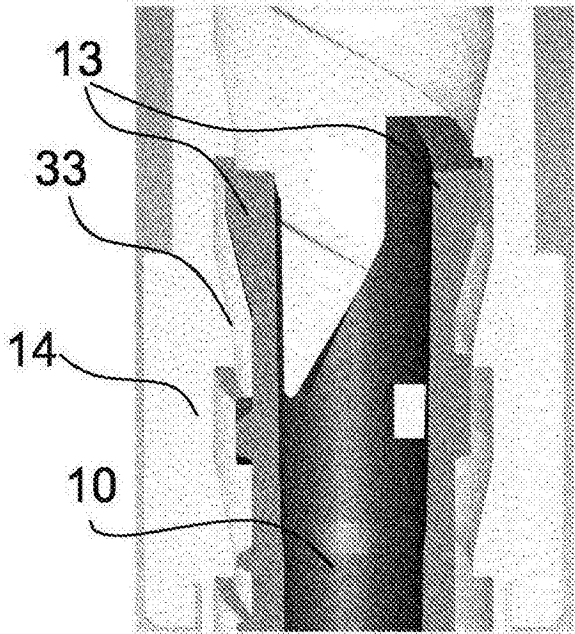


图 6

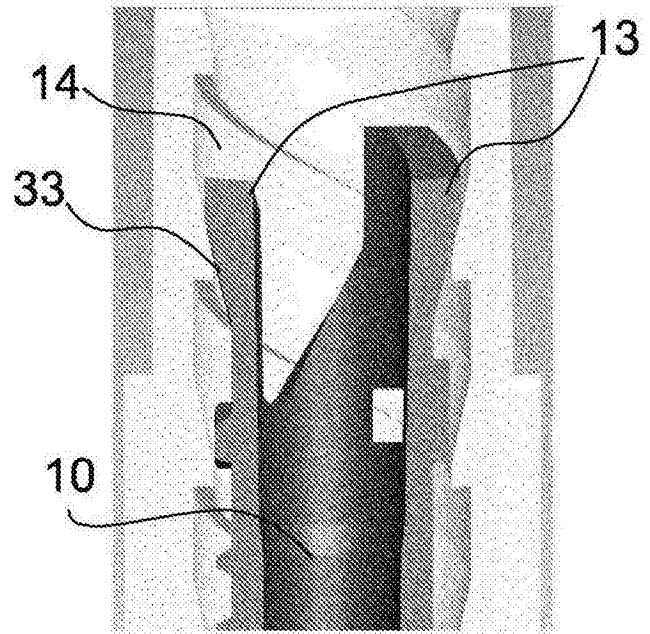


图 7

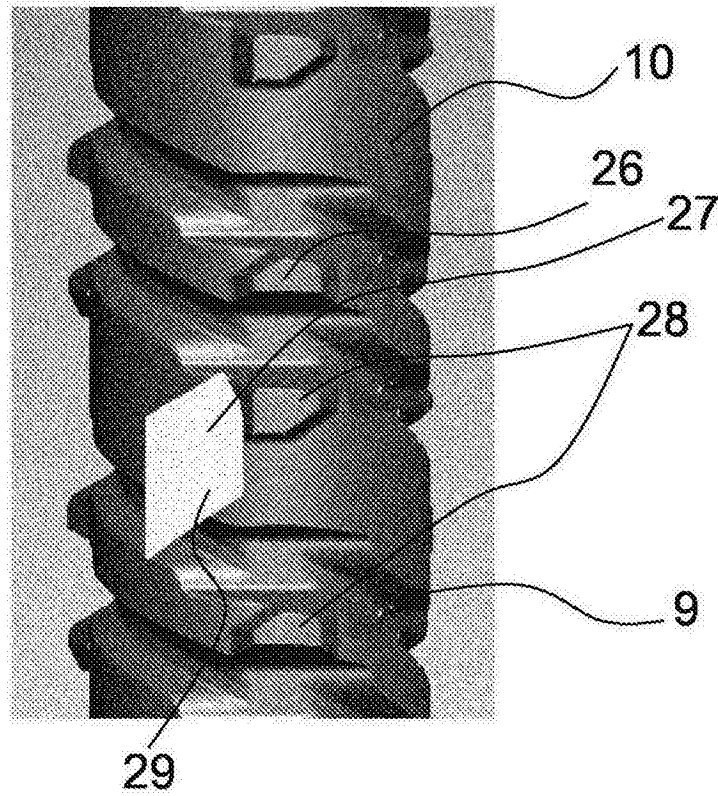


图 8

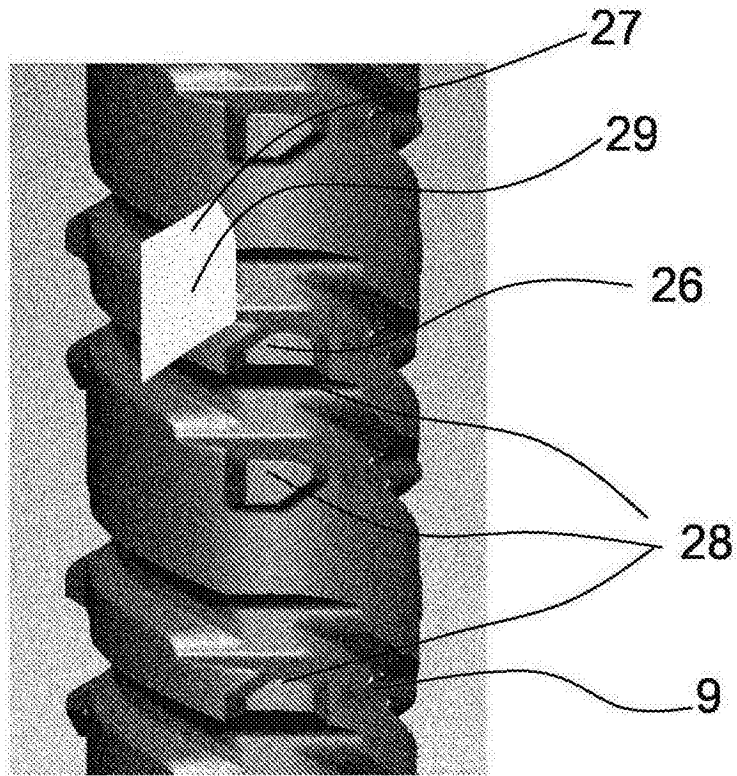


图 9

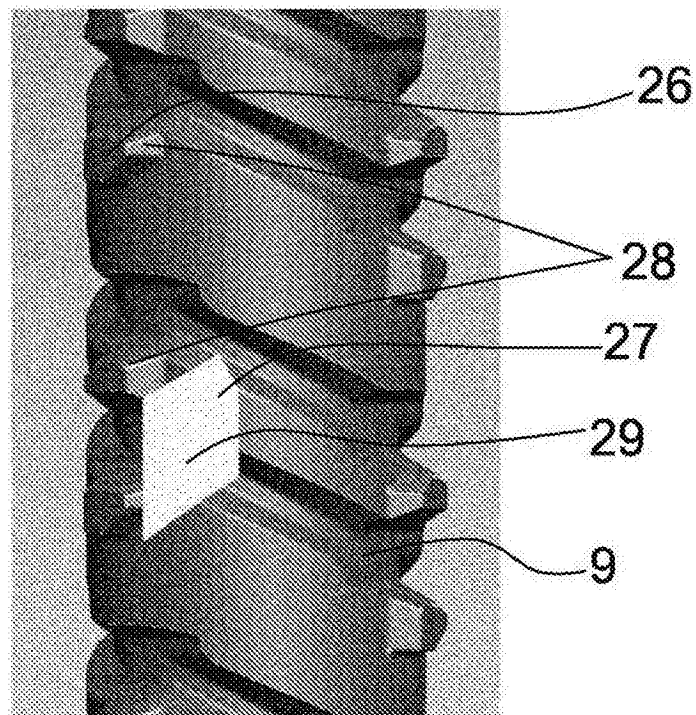


图 10

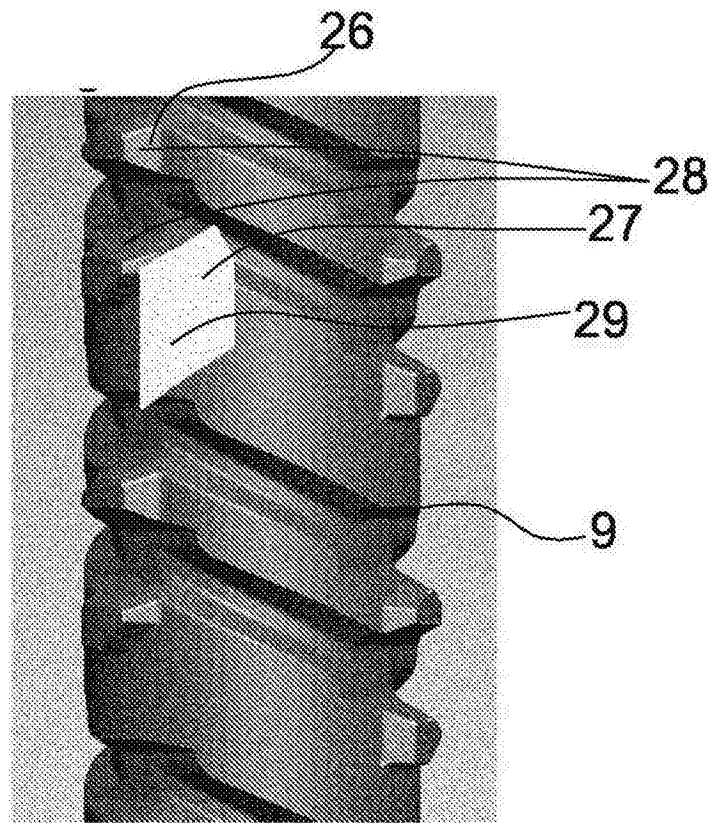


图 11