



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118632718 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 10

(21) 申请号 202380018889.3

(22) 申请日 2023.01.27

(30) 优先权数据

63/304,270 2022.01.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/061421 2023.01.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/147452 EN 2023.08.03

(71) 申请人 英赛罗公司

地址 美国

(72) 发明人 S·卡姆拉瓦 S·卡尔迪纳利

D·阿里斯

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 顾玉莲

(51) Int.Cl.

A61M 5/142 (2006.01)

A61M 5/145 (2006.01)

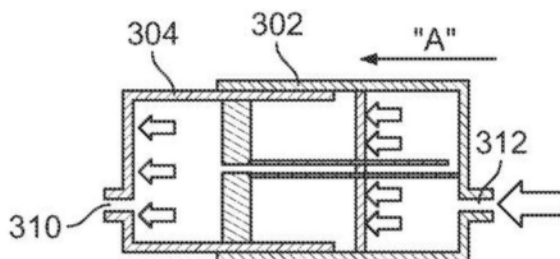
权利要求书2页 说明书13页 附图15页

(54) 发明名称

带有双储存器的正排量泵送机构

(57) 摘要

本文公开了一种用于空间高效泵送机构的双储存器构造,包括外储存器和内储存器,其中,内储存器的线性平移使内储存器移动到外储存器中,并充当外储存器的柱塞来迫使外储存器内容纳的流体通过第一流体端口。设置在内储存器内的静态柱塞使设置在内储存器内的流体受迫通过第二流体端口。还公开了用于使第一储存器线性平移到第二储存器中的各种驱动机构。



1. 一种泵送机构,包括:
外存储器;
内存储器,所述内存储器构造为线性平移到所述外存储器中;
静态柱塞,所述静态柱塞设置在所述内存储器的内部;
中空管,所述中空管支撑所述静态柱塞并在所述内存储器与所述外存储器之间延伸,从而将所述内存储器流体联接到所述外存储器;
一个或多个流体端口,所述一个或多个流体端口在所述内存储器和所述外存储器中的任一者或两者中限定;和
驱动机构,所述驱动机构用于将所述内存储器线性平移到所述外存储器中。
2. 根据权利要求1所述的泵送机构,还包括:
介于所述外存储器的内表面与所述内存储器的外表面之间的流体密封件。
3. 根据权利要求1所述的泵送机构,其中,所述外存储器刚性地附接到位于所述泵送机构外部的结构。
4. 根据权利要求1所述的泵送机构,其中,附接到所述内存储器的部分限定有通孔,并且所述驱动机构包括:
与所述通孔接合的丝杠,使得所述丝杠的线性平移引起所述内存储器线性平移到所述外存储器中。
5. 根据权利要求4所述的泵送机构,其中,所述驱动机构还包括:
与所述丝杠螺纹接合的管螺母,使得所述管螺母的旋转引起所述丝杠的线性平移。
6. 根据权利要求5所述的泵送机构,其中,所述管螺母容纳在所述中空管中,所述中空管刚性地附接到位于所述泵送机构外部的结构并支撑所述静态柱塞。
7. 根据权利要求1所述的泵送机构,其中,所述一个或多个流体端口包括限定在所述外存储器的壁中的第一流体端口和限定在所述内存储器的壁中的第二流体端口。
8. 根据权利要求7所述的泵送机构,其中,所述第一流体端口和第二流体端口在所述泵送机构的外部流体联接。
9. 根据权利要求1所述的泵送机构,所述驱动机构包括:
推动体构件,所述推动体构件限定有具有内螺纹的通孔;和
与所述推动体构件的所述通孔螺纹接合的丝杠;
其中,所述丝杠的旋转引起所述推动体构件的线性平移,使得所述推动体构件将所述内存储器推入到所述外存储器中。
10. 根据权利要求9所述的泵送机构,其中,
在所述推动体构件上限定有配合元件;和
在所述内存储器的外表面上限定有对应的配合元件。
11. 根据权利要求1所述的泵送机构,其中,所述驱动机构包括:
设置在所述外存储器的外表面上的齿条;和
与所述齿条啮合的小齿轮;
其中,所述小齿轮的旋转引起所述外存储器朝向所述内存储器线性平移,从而引起所述内存储器线性平移到所述外存储器中。
12. 根据权利要求11所述的泵送机构,其中,所述驱动机构还包括:

第二齿条,所述第二齿条设置在所述外储存器的与所述齿条相对的外表面上;和
与所述第二齿条啮合的第二小齿轮;

其中,所述小齿轮和所述第二小齿轮的同步旋转引起所述外储存器朝向所述内储存器的线性平移,从而引起所述内储存器线性平移到所述外储存器中。

13. 根据权利要求1所述的泵送机构,所述驱动机构包括:

与所述内储存器成一体设置或附接到所述内储存器的推动体构件,所述推动体构件限定有具有内螺纹的通孔;和

与所述推动体构件的所述通孔螺纹接合的丝杠;

其中,所述丝杠的旋转引起所述推动体元件的线性平移以及所述内储存器到所述外储存器中的线性平移。

14. 根据权利要求13所述的泵送机构,其中,所述内储存器限定有第二通孔,所述第二通孔设置在所述内储存器的与所述通孔相对的外表面上,所述驱动机构还包括:

第二丝杠,所述第二丝杠与所述内储存器的所述第二通孔接合,使得所述丝杠和所述第二丝杠的同步线性平移引起所述内储存器线性平移到所述外储存器中。

15. 根据权利要求13所述的泵送机构,其中,所述驱动机构还包括:

与所述内储存器成一体设置或附接到所述内储存器的第二推动体构件,所述第二推动体构件限定有通孔;和

圆柱形杆,所述圆柱形杆位于所述第二推动体构件的所述通孔中。

16. 根据权利要求1所述的泵送机构,其中,所述内储存器和所述外储存器的横截面形状选自由椭圆形、扁平圆形和带圆角的矩形构成的组。

17. 根据权利要求1所述的泵送机构,还包括:

流体密封件,所述流体密封件设置在所述静态柱塞的周向表面上,以便在所述静态柱塞与所述内储存器的内表面之间形成流体密封。

18. 根据权利要求1所述的泵送机构,还包括:

所述外储存器的内表面与所述内储存器的外表面之间的流体密封件。

19. 根据权利要求1所述的泵送机构,还包括:

所述中空管与所述静态柱塞之间的流体密封件。

带有双储存器的正排量泵送机构

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2022年1月28日提交的美国临时专利申请第63/304270号的权益,其全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 许多传统的自动药物递送系统是众所周知的,包括例如图2所示类型的可穿戴药物递送装置。药物递送装置102可以设计为将任何类型的液体药物递送给用户。在特定实施方式中,药物递送装置102可以是例如由马萨诸塞州阿克顿的银体特公司(Insulet Corporation)制造的OmniPod[®]药物递送装置。药物递送装置102可以是诸如在美国专利第7303549号、美国专利第7137964号或美国专利第6740059号中描述的那些装置之类的药物递送装置,其各自的全部内容通过引用并入本文。

[0004] 药物递送装置102通常包括正排量泵机构。通常,泵机构包括储存液体药物的储存器。储存在储存器中的液体药物可以通过使用驱动柱塞从储存器中排出药物而输送给用户,该驱动柱塞纵向平移穿过储存器以迫使液体药物通过储存器中限定的流体端口。柱塞可以借助于例如在泵送过程中向前推动柱塞的刚性丝杠来纵向平移穿过储存器。当储存器被充填时,丝杠随柱塞一起向后移动。丝杠延伸超过柱塞后部的距离等于柱塞的行程加上一额外量,以允许与驱动机构接合。这导致在缩放该设计时空间效率受到限制。如果柱塞的行程增加,丝杠的长度也必须增加相同的量。

[0005] 在可穿戴型体表装置中,希望泵机构以及整个药物递送装置102保持尽可能小,以最小化对穿戴者的影响。此外,由于这种药物递送装置通常由机载电池供电,因此希望操作该装置所需的功率最小化。

[0006] 因此,将希望用具有更节省空间的泵送机构的正排量泵代替现有技术的泵机构,以使得装置能够更小,这将减轻用户的负担。

[0007] 定义

[0008] 本文所使用的术语“液体药物”应解释为包括能够经由皮下插管由药物递送装置给药的任何液体形式的药物,包括例如胰岛素、GLP-1、普兰林肽、吗啡、血压药物、化疗药物、生育药物等,或GLP-1、普兰林肽和胰岛素中的两种或多种的共制剂。

发明内容

[0009] 提供本概述是为了以简化形式介绍一系列构思,这些构思将在下面的详细描述中进一步描述。本概述既无意于识别所要求保护的主题的关键特征或基本特征,也无意帮助确定所要求保护主题的范围。

[0010] 本文公开的本发明的主要实施方式使用具有较大的外储存器和较小的内储存器的双储存器构造,其中,内储存器的横截面形状略小于外储存器,使得内储存器可以穿过外储存器线性平移,从而充当外储存器的柱塞。两个储存器经由刚性空心杆彼此流体连通,该刚性空心杆设置在内储存器与外储存器之间,并且该刚性空心杆支撑用于内储存器的静态

柱塞,使得当内储存器线性平移到外储存器时,内储存器迫使流体从外储存器经空心杆进入到内储存器中。当内储存器线性平移到外储存器中时,内储存器中的静态柱塞用于迫使流体从内储存器穿过出口流体端口。

[0011] 双储存器构造利用了第二储存器和静态柱塞来使用在药物递送装置的现有技术示例中的丝杠所占用的空间。这使得使用双储存器构造的实施方式比现有技术示例更节省空间。主要实施方式的变型涉及各种将内储存器驱动到外储存器中的方式,并在下面详细讨论。

附图说明

[0012] 在附图中,相同的附图标记通常指代不同视图中的相同部分。在以下描述中,参照以下附图描述本发明的各种实施方式,其中:

[0013] 图1示出了适用于实现本文公开的系统和方法的一个示例性系统的功能框图。

[0014] 图2描绘了将会使用本文公开的本发明的类型的现有技术可穿戴药物递送装置。

[0015] 图3(A-D)是本发明主要实施方式的示意性横截面图,示出了当装置被填充流体以及当分配流体时的外储存器、内储存器、中空连接杆和静态柱塞。

[0016] 图4(A-B)是主要实施方式的第一变型的不透明立体图,其中联接至内储存器的丝杠通过管螺母旋转以将内储存器驱动到外储存器中。

[0017] 图5(A-C)是主要实施方式的第二变型的不透明立体图,其中丝杠与推动体元件螺纹接合,随着丝杠旋转,该推动体元件推压内储存器的后表面而将内储存器驱动到外储存器中。

[0018] 图6(A-B)是主要实施方式的第三变型的不透明立体图,其中丝杠与内储存器螺纹接合,使得丝杠的旋转将内储存器驱动到外储存器中。

[0019] 图7(A-B)是主要实施方式的第四变型的不透明立体图,其中使用齿条与齿轮构造来将外储存器朝内储存器移动以将内储存器驱动到外储存器中。

[0020] 图8(A-B)是主要实施方式的第五变型的不透明立体图,其中两个丝杠与内储存器螺纹接合,使得丝杠的同步旋转将内储存器驱动到外储存器中。

[0021] 图9是第二实施方式的示意性横截面图,其中使用中心丝杠将内储存器驱动到外储存器中,并且其需要两个流体端口。

[0022] 图10(A-B)是本发明第二实施方式的不透明剖视图,其中使用内储存器内的中心丝杠来将内储存器驱动到外储存器中。

[0023] 图11(A-C)示出了具有不同横截面形状的储存器的不同示例性实施方式。

[0024] 图12(A-B)示出了适用于本发明所有实施方式的柱塞的构造的两个可能实施方式。

具体实施方式

[0025] 本公开提出了用于将液体药物从药物递送装置中的液体储存器运到患者接口(如针或插管)的各种系统、部件和方法。本文所描述的实施方式提供了优于传统现有技术系统、部件和方法的一个或多个优点,即,药物递送装置的整体占地面积更小。

[0026] 本发明的各种实施方式包括用于使用药物递送装置(本文有时称为“胰岛素泵

(pod)”)自主地或根据从电子设备接收的无线信号向用户递送药物的系统和方法。在各种实施方式中,电子设备可以是用户设备,包括智能手机、智能手表、智能项链、附接到药物递送装置的模块,或任何其他类型或种类的可以由用户携带或佩戴在用户身上并执行计算药物递送时间和剂量的算法的电子设备。

[0027] 例如,用户设备可以执行“人工胰腺”(AP)算法,该算法计算胰岛素的递送时间和剂量。用户设备还可以与传感器(诸如葡萄糖传感器或连续葡萄糖监测仪(CGM))通信,该传感器收集有关用户身体属性或状况(诸如葡萄糖水平)的数据。传感器可以设置在用户体内或身上,可以是药物递送装置的一部分,也可以是单独的装置。

[0028] 可替代地,药物递送装置可以与传感器通信,以代替传感器来与用户设备之间的通信,或者作为传感器与用户设备之间的通信的补充。通信可以是直接的(例如,在传感器与药物递送装置成一体设置或以其他方式成为药物递送装置的一部分的情况下)或远程/无线的(例如,在传感器设置在与药物递送装置不同的壳体中的情况下)。在这些实施方式中,药物递送装置包含执行计算药物递送时间和剂量的部分或全部算法的计算硬件(例如,处理器、存储器、固件等)。

[0029] 图1示出了适用于实施本文所述系统和方法的一个示例性药物递送系统100的功能框图。药物递送系统100可以实施药物递送算法(和/或提供用于其的功能),诸如人工胰腺(AP)应用,以管理或控制药物或药剂(诸如胰岛素)向用户的自动递送(例如,用以维持血糖正常——血液中葡萄糖的正常水平)。该药物递送系统100可以是自动药物递送系统,其可以包括药物递送装置102(其可以是可穿戴的)、分析物传感器108(其也可以是可穿戴的)和用户设备105。

[0030] 在一个可选示例中,药物递送系统100还可以包括附属设备106,诸如智能手表、个人助理设备等,其可以通过有线或无线通信链路191-193与系统100的其他部件通信。

[0031] 用户设备

[0032] 用户设备105可以是计算设备,诸如智能手机、智能手表、平板电脑、个人糖尿病管理(PDM)设备、专用糖尿病治疗管理设备等。在一个示例中,用户设备105可以包括处理器151、设备存储器153、用户接口158和通信接口154。用户设备105还可以包含模拟和/或数字电路,其可以实现为处理器151,用于基于存储在设备存储器153中的编程代码(诸如用户应用160)执行过程,以管理用户的血糖水平,并用于控制药物、药剂或治疗剂向用户的递送,以及用于提供其他功能(诸如计算碳水化合物补偿剂量、校正追加量剂量等,如下所讨论的)。用户设备105可用于激活、停用、触发针/插管插入、编程、调整设置和/或控制对药物递送装置102和/或分析物传感器103以及可选的智能附属设备106的操作。

[0033] 处理器151还可以构造为执行存储在装置存储器153中的编程代码(诸如用户应用160)。用户应用160可以是计算机应用,其可操作用于基于从分析物传感器103、基于云的服务器111和/或用户设备105或可选的附属设备106接收的信息来递送药物。存储器153还可以存储编程代码,以例如操作用户接口158(例如,触摸屏设备、相机等)、通信接口154等。当执行用户应用160时,处理器151可以构造为实现与膳食摄入、血糖测量等相关的指示和通知。用户接口158可以处于处理器151的控制下,并且构造为呈现图形用户界面,该图形用户界面能够输入用餐通知、调整设置选择等,如本文所述的。

[0034] 在特定示例中,当用户应用160是AP应用时,处理器151还构造为执行由用户应用

160管理的糖尿病治疗计划(其可以存储在存储器中)。除了上述功能之外,当用户应用160是AP应用时,它还可以提供根据糖尿病治疗计划确定碳水化合物补偿剂量、校正追加量剂量以及确定实时基础剂量的功能。此外,作为AP应用,用户应用160提供经由通信接口154向药物递送装置102输出信号以递送所确定的追加量和基础剂量的功能。

[0035] 通信接口154可以包括根据一个或多个射频协议操作的一个或多个收发器。在一个实施方式中,收发器可以包括蜂窝收发器和Bluetooth®收发器。通信接口154可以构造为接收和发送包含由用户应用160可用的信息的信号。

[0036] 用户设备105还可以设置有一个或多个输出装置155,例如其可以是扬声器或振动传感器,以向用户提供各种信号。

[0037] 药物递送装置

[0038] 在各种示例性实施方式中,药物递送装置102可以包括储存器124和驱动机构125,它们可由控制器121控制,执行存储在存储器123中的药物递送算法(MDA)129,该算法可以执行上述AP应用的一些或所有功能,使得对于药物递送装置102而言可以无需用户设备105来执行药物递送和控制。可替代地,控制器121可以用于基于从在用户设备105上执行的用户应用160接收到并经由通信链路194通信至药物递送装置102的信号来控制储存器124和驱动机构125。驱动机构125操作成使柱塞纵向平移通过储存器,从而迫使液体药物经出口流体端口到达针/插管186。

[0039] 在一个替代实施方式中,药物递送装置102还可以包括可选的第二储存器124-2与第二驱动机构125-2,其能够独立递送两种不同的液体药物。例如,储存器124可以填充胰岛素,而储存器124-2可以填充普兰林肽或GLP-1。在一些实施方式中,储存器124、124-2中的每一者可以分别构造有单独的驱动机构125、125-2,其可以在MDA 129的指导下由控制器121单独控制。两个储存器124、124-2都可以连接到共用的针/插管186。

[0040] 药物递送装置102可以可选地构造有用户接口127,该用户接口127提供用于从用户接收输入的装置和用于向用户输出信息的装置。用户接口127可以包括例如发光二极管、药物递送装置102的壳体上的按钮、声音传感器、微型显示器、麦克风、用于检测装置运动或用户手势(例如,轻击装置壳体)的加速计、或任何其他类型的构造为允许用户输入信息和/或允许药物递送装置102输出信息以呈现给用户(例如,报警信号等)的接口装置。

[0041] 药物递送装置102包括患者接口186,用于与用户接合以递送液体药物。例如,患者接口可以是用于将药物递送到用户体内的针或插管(可以皮下、腹腔或静脉注射地进行)。药物递送装置102还包括用于将针/插管186插入到用户体内的机构,该机构可以与药物递送装置102成一体设置或附接到药物递送装置102。在一个实施方式中,插入机构可以包括致动器,该致动器将针/插管186插入用户的皮肤下,然后缩回针,将插管留在原位。致动器可以由用户设备105触发,或者可以是包括弹簧或其他能量存储机构的手动触发机构,其使针/插管186穿透用户的皮肤。

[0042] 在一个实施方式中,药物递送装置102包括通信接口126,其可以是根据一个或多个射频协议(诸如Bluetooth®、Wi-Fi、近场通信、蜂窝等)操作的收发器。例如,控制器121可以经由通信接口126与用户设备105和分析物传感器108通信。

[0043] 在一些实施方式中,药物递送装置102可以设置有一个或多个传感器184。传感器184可以包括一个或多个压力传感器、功率传感器等,它们通信地联接到控制器121并提供

各种信号。例如,压力传感器可以构造为提供在患者接口186与存储器124之间的流体通路中检测到的流体压力的指示。压力传感器可以联接到致动器或与致动器成一体设置,用于将患者接口186插入到用户体内。在一个示例中,控制器121可以操作为基于流体压力的指示来确定药物输注的速率。药物输注的速率可以与输注速率阈值进行比较,且比较结果可用于确定机载胰岛素量(I0B)或每日总胰岛素量(TDI)。在一个实施方式中,分析物传感器108可以与药物递送装置102成一体设置。

[0044] 药物递送装置102还包括电源128,诸如电池、压电装置、能量收集装置等,用于向控制器121、存储器123、驱动机构125和/或药物递送装置102的其他部件供电。

[0045] 药物递送装置102可以构造为进行和执行将多种剂量的药物递送给用户所需的过程,而无需来自用户设备105或可选附属设备106的输入。如更详细地解释的,MDA 129可以操作为用于例如确定要递送的胰岛素量、I0B、剩余胰岛素等,并使控制器121致动驱动机构125以从存储器124递送药物。MDA 129可以将分析物传感器108或从用户应用160接收到的数据作为输入数据。

[0046] 存储器124、124-2可以构造为储存适用于自动递送的药物、药剂或治疗剂,诸如胰岛素、普兰林肽、GLP-1、胰岛素和GLP-1的共制剂、吗啡、血压药物、化疗药物、生育药物等。

[0047] 药物递送装置102可以是可穿戴装置,并且可以在附接位置附接到用户(诸如患者或糖尿病患者)的身体上,并且可以在附接位置或该附接位置附近将任意治疗剂(包括任何药物或药剂,诸如胰岛素等)递送到用户。药物递送装置102的表面可以包括粘合剂,以促进附接到用户的皮肤上。

[0048] 当构造为与外部设备(诸如用户设备105或分析物传感器108)通信时,药物递送装置102可以通过有线或无线链路194从用户设备105或者从分析物传感器108接收信号。药物递送装置102的控制器121可以接收和处理来自各个外部设备的信号,以及根据糖尿病治疗计划或其他药物递送方案向用户递送药物。

[0049] 附属设备

[0050] 可选的附属设备107可以是可穿戴智能设备,例如智能手表(例如Apple watch®)、智能眼镜、智能珠宝、支持全球定位系统的可穿戴设备、可穿戴健身设备、智能服装等。类似于用户设备105,附属设备107也可以构造为执行各种功能,包括控制药物递送装置102。例如,附属设备107可以包括通信接口174、处理器171、用户接口178和存储器173。用户接口178可以是智能附属设备107的触摸屏显示器上呈现的图形用户界面。存储器173可以存储编程代码以操作智能附属设备107的不同功能以及用户应用160的实例,或者具有减少功能的用户应用16的精简版本。在一些情况下,附属设备107还可以包括各种类型的传感器。

[0051] 分析物传感器

[0052] 分析物传感器108可以包括控制器131、存储器132、感测/测量装置133、可选的用户界面137、电源/能量收集电路134和通信接口135。分析物传感器108可以通信地联接到管理装置105的处理器151或药物递送装置102的控制器121。存储器132可以构造为存储信息和编程代码136。

[0053] 分析物传感器108可以构造为检测一种或多种不同的分析物(诸如葡萄糖、乳酸、酮、尿酸、钠、钾、酒精水平等),并输出检测结果(诸如测量值等)。在一个示例性实施方式

中,分析物传感器108可以构造为连续葡萄糖监测仪(CGM),以便以预定的时间间隔(例如每5分钟、每1分钟等)测量血糖值。分析物传感器108的通信接口135可以具有作为收发器操作的电路,用于通过无线链路195将测量的血糖值传送到用户设备105,或者通过无线通信链路108与药物递送装置102通信。虽然本文称为分析物传感器108,但分析物传感器108的感测/测量装置133可以包括一个或多个附加的感测元件,诸如葡萄糖测量元件、心率监测器、压力传感器等。控制器131可以包括分立的专用逻辑和/或部件、专用集成电路、执行软件指令的微控制器或处理器、固件、存储在存储器(诸如存储器132)中的编程指令或其任何组合。

[0054] 类似于药物递送装置102的控制器121,分析物传感器108的控制器131可以操作为执行许多功能。例如,控制器131可以通过编程代码136构造为管理由感测和测量设备133检测到的数据的收集和分析。

[0055] 尽管分析物传感器108在图1中描绘为与药物递送装置102分开,但在各种实施方式中,分析物传感器108和药物递送装置102可以结合到同一单元中。也就是说,在各种示例中,分析物传感器108可以是药物递送装置102的一部分并与其集成在一起,并且包含在与药物递送装置102相同的壳体内或其可附接的壳体内。在这样的一个示例构造中,控制器121能够单独实现正确递送药物所需的功能,而无需来自用户设备105、基于云的服务器111、另一个传感器(未示出)、可选附件设备106等的任何外部输入。

[0056] 基于云的服务器

[0057] 药物递送系统100可以与基于云的服务器111通信或从其接收服务。基于云的服务器111所提供的服务可以包括存储个人或匿名数据的数据存储,诸如血糖测量值、历史IOB或TDI、之前的碳水化合物补偿剂量和其他形式的数据。此外,基于云的服务器111可以处理来自多个用户的匿名数据,以提供与TDI、胰岛素敏感性、IOB等相关的通用信息。将基于云的服务器111联接到系统100的各个设备102、105、106、108的通信链路115可以是蜂窝链路、Wi-Fi链路、Bluetooth® 链路或其它它们的组合。

[0058] 通信链路

[0059] 无线通信链路115和191-196可以是任何类型的使用已知无线通信标准或专有标准操作的无线链路。例如,无线通信链路191-196可以经由相应的通信接口126、135、154和174提供基于Bluetooth®、Zigbee®、Wi-Fi、近场通信标准、蜂窝标准或任何其他无线协议的通信链路。

[0060] 操作示例

[0061] 在一个操作示例中,用户应用160实现了图形用户界面,该界面是与用户交互的主界面并用于启动和停止药物递送装置102、用于手动模式的编程基础和追加量(bolus)计算器设置、以及特定用于自动模式(混合闭环或闭环)的编程设置。

[0062] 用户应用160提供图形用户界面158,该界面允许使用大文本、图形和屏幕指令来提示用户完成设置过程和系统100的使用。其还将用于对用户的自定义基础胰岛素递送曲线进行编程、检查药物递送装置102的状态、启动胰岛素的追加量剂量、更改患者的胰岛素递送曲线、处理系统警报和报警、以及允许用户在自动模式和手动模式之间切换。

[0063] 用户应用160可以构造为在手动模式下操作,在该手动模式下,用户应用160将以编程的基础速率和用户定义的追加量的量递送胰岛素,其中可选择设置临时基础曲线。控

制器121还将具有在手动模式下用作传感器增强泵的能力,使用由分析物传感器108提供的传感器葡萄糖数据来输入追加量计算器。

[0064] 用户应用160可以构造为在自动模式下操作,在该自动模式下,用户应用150支持使用多个目标血糖值。例如,在一个实施方式中,目标血糖值的范围可以从110-150 mg/dL,以10 mg/dL为增量、以5 mg/dL为增量或以其他增量,但优选地以10 mg/dL的增量。用户的体验将反映当前的设置流程,由此医疗服务提供者协助用户对基础速率、葡萄糖目标和追加量计算器设置进行编程。这些又将通知用户应用160胰岛素剂量参数。胰岛素剂量参数将基于每次使用药物递送装置102期间递送的每日总胰岛素(TDI)而随时间调整。用户可以在自动模式下、于不同的持续时间内实施临时低血糖保护模式。在低血糖保护模式下,该算法减少了胰岛素递送,且旨在在预期胰岛素敏感性较高的临时持续时间内使用,诸如在锻炼期间使用。

[0065] 用户应用160(或MDA 129)可以基于过去的葡萄糖测量值和/或预测范围(例如60分钟)内的预测葡萄糖来提供定期胰岛素微追加量。最佳餐后控制可能要求用户以与当前泵治疗相同的方式给予餐前追加量(meal boluses),但用户应用160的正常操作将补偿错过的餐前追加量并缓解长时间高血糖。用户应用160使用控制到目标的策略,该策略试图实现并维持设定的目标葡萄糖值,从而减少长时间高血糖以及低血糖的持续时间。

[0066] 在一些实施方式中,用户设备105和分析物传感器108可以不直接相互通信。代之的是,来自分析物传感器的数据(例如血糖读数)可以经由链路196传送到药物递送装置102,然后经由链路194中继到用户设备105。在一些实施方式中,为了实现分析物传感器108与用户设备105之间的通信,必须将分析物传感器的序列号输入到用户应用160中。

[0067] 用户应用160可以通过使用追加量计算器来提供计算所建议的追加量剂量的能力。提供追加量计算器是为了方便用户基于摄入的碳水化合物、最新的血糖读数(或使用手指棒时的血糖读数)、可编程校正因子、胰岛素与碳水化合物的比率、目标葡萄糖值和机载胰岛素(IOB)来帮助确定所建议的追加量剂量。IOB由用户应用160考虑由算法递送的任何手动追加量和胰岛素来进行估算。

[0068] 实施方式的说明

[0069] 本发明的主要实施方式在图3(A-C)中示意性地示出。图3A示出了处于空构造的双储存器,其中内储存器304已线性平移整个路径而至外储存器302中。外储存器302相对于药物递送装置102的壳体固定,而内储存器304可以使用外部或内部驱动机构线性地移入或移出外储存器402,一些外部或内部驱动机构将在本文稍后讨论。静态柱塞306通过中空管308固定到外储存器302。

[0070] 图3A示出了刚性地附接到外储存器302的后壁的中心部分的中空管308。中空管308在其两端中的任一端限定流体端口314、316,使得外储存器302中的流体可以受迫而通过中空管308进入内储存器304。静态柱塞306设置在内储存器304内,并且用于在内储存器304移动到外储存器302中时迫使流体从内储存器302通过流体端口310。

[0071] 优选地,在内储存器304的外周面周围限定有流体密封件318,以便在内储存器302的外表面与外储存器304的内表面之间形成流体密封,以防止外储存器302内容纳的任何流体泄漏到外部。同样地,静态柱塞306在其外周周围构造有流体密封件,以在柱塞306与内储存器304的内壁之间形成密封,用以将流体容纳在内储存器304中。可以在静态柱塞306与中

空管308之间提供额外的密封件(未示出),以防止内储存器304与外储存器302之间以及中空管308与内储存器304的端壁之间的泄漏,该内储存器的端壁在内储存器304沿方向“B”移动到外储存器304中时充当柱塞。

[0072] 图3B示出了填充双储存器302、304的过程。经限定在外储存器302的端壁中的流体端口312向系统添加流体而导致外储存器402内部的压力增加。因为中空管308将外储存器302与内储存器304流体联接,所以流体经中空管308从外储存器302行进到内储存器304,从而引起内储存器304内的压力增加。注意的是,中空管308延伸穿过静态柱塞306,以允许流体进入内储存器304的密封端。随着储存器继续被填充,两个储存器内积聚的流体压力克服了系统摩擦,并开始使内储存器304沿方向“A”移动,并移出外储存器302,直到其在内部储存器304的端壁接触静态柱塞306时达到图3C所示的完全填充构造。在可替代实施方式中,储存器302、304可以在图3C所示位置的填充之前分离,然后在分离时进行填充。在这种情况下,储存器的填充不会迫使内储存器304沿方向“A”移动。当用户将液体药物插入到储存器302、304中的任一者或两者中时,空气被推出。

[0073] 从图3C所示的完全填充构造开始,此后可以分配容纳在两个储存器中的流体。图3D示出了分配流体的过程。内储存器304通过外部驱动力以受控的方式线性地平移到外储存器302中,该外部驱动力使内储存器304沿方向“B”线性地平移并平移到外储存器302中。本文公开了提供外部驱动力的几个示例驱动机构。迫使内储存器304进入外储存器302,这减小了两个储存器302、304内的可用体积并对所容纳的流体加压。当流体压力超过施加的背压时,流体经限定在内储存器304的壁上的出口流体端口310离开泵机构。当内储存器304的端壁接触外储存器302的端壁时,流体的分配继续进行,直到两个储存器都达到图3A所示的空构造。

[0074] 流体填充端口312和流体出口端口310两者的位置都是灵活的,以便能够位于内储存器304上或位于外储存器302上。可以选择最适合系统要求的选项来实施。例如,在移动的内储存器304上具有流体端口可能会在泵送系统与药物递送装置102的其他子系统的集成方面产生挑战。在各种实施方式中,流体端口310、312中的任一者都可以用作出口流体端口或入口流体端口。在这样的情况下,可能需要在填充储存器期间密封用作出口端口的流体端口,而在流体分配期间密封用作入口端口的流体端口。在一些实施方式中,泵送机构可以仅构造有流体端口310、312中的一个,该流体端口同时用作入口流体端口和出口流体端口。

[0075] 如上所说明的,精确分配流体需要精确控制内储存器304在外储存器302中的运动。在一些实施方式中,可以在驱动机构与该驱动机构所连接的储存器之间设置离合器。这允许驱动机构与储存器脱离接合,以允许用户填充储存器(例如其中,在填充过程中,储存器需要在与分配过程中其运动的相反方向上移动)。一旦填充完成,离合器可以接合以将驱动机构连接到储存器,此后可以通过驱动机构的致动来分配流体。现在将公开具有不同驱动机构的主要实施方式的几个变型。

[0076] 图4(A-B)示出了主要实施方式的第一扩展形式,其中使用丝杠406将内储存器304线性地平移到外储存器302中。如图4A所示,丝杠406附接到内储存器304。可以使用包覆成型、热粘合或粘合剂来确保丝杠406与内储存器304之间的牢固结合。管螺母404是具有与丝杠406螺纹接合的内螺纹接合部的细长管,其与丝杠406的与内储存器304接合的端部相反的端部接合。如图4B所示,通过沿方向“D”旋转管螺母404来进行泵送致动,这使得内储存器

304沿方向“E”线性平移到外储存器302中。因为管螺母404的轴向运动受到限制,所以管螺母404的旋转通过丝杠406与管螺母404之间的螺纹接合而引起丝杠406和内储存器304的轴向运动。

[0077] 图4(A-B)还示出了流体密封件402,其围绕移动柱塞307的外部外周延伸,以在内储存器304的外表面与外储存器302的内表面之间形成流体密封。流体密封件402防止外储存器302中容纳的流体经由外储存器402与内储存器304之间的空间逸出。图4(A-B)示出了柱塞306在其外周周围装配有O形环,以在柱塞306与内储存器304的内表面之间形成流体密封,从而防止包含在内储存器304中的流体逸出。此外,可以在中空管308与移动柱塞307之间设置流体密封件(未示出),以防止内储存器304与外储存器302之间的泄漏。

[0078] 图5(A-C)示出了主要实施方式的第二扩展形式,其中丝杠510经由限定在推动体构件502中的螺纹通孔506与推动体构件502螺纹接合。当丝杠510旋转时,推动体构件502沿着丝杠510轴向移动,但推动体元件502绕丝杠510的轴线的旋转受到限制。图5A示出了其中两个储存器都没有被填充的初始状态。储存器304在初始未填充状态下不与推动体构件502接触。当储存器302、304被填充时,内储存器304沿方向“F”移动,最终与推动体构件502接合,如图5B所示。应当注意的是,储存器304由于储存器302、304的填充而产生的压力沿方向“F”移动,而不是由于丝杠510的作用或推动体构件508的移动而移动。一旦储存器302、304处于填充状态,如图5B所示,丝杠510的动作将导致内储存器304沿方向“E”移动,如图5C所示。

[0079] 丝杠510可以通过任何已知方式旋转。例如,图4(A-B)中所示的管螺母404也可用于该变型;可替代地或附加地,可以使用马达。丝杠510沿方向“D”的旋转导致推动体构件502沿着丝杠510的纵向轴线沿方向“E”的线性平移。在一些实施方式中,推动体构件502可以构造有突出结构504,该突出结构504与限定在内储存器304的端壁的外部上的凹陷508接合。在一些实施方式中,突出结构504的形状可以是半球形的,凹陷508可以是凹形的,反之亦然。在另又一些实施方式中,可以使用推动体构件502与内储存器304的端壁的外部之间的任何其他类型的接合。当推动体构件502通过丝杠510沿方向“D”的旋转而沿方向“E”线性平移时,推动体502与内储存器304的外部端壁接合,并使内储存器304沿方向“E”移动到外储存器302中。与图4(A-B)所示的实施方式相比,该实施方式的一个显著优点是没有施加到内储存器304的离轴载荷。因此,内储存器304始终保持与外储存器302同轴对准。

[0080] 图6(A-B)示出了主要实施方式的第三扩展形式,其中图5(A-B)所示的扩展形式的推动体构件502如附图标记602所示与内储存器304的本体成一体设置。注意的是,在图6A所示的变型中,推动体构件602也与流体端口310成一体设置;然而,如将认识到的,推动体构件602可以与流体端口310分离地限定在内储存器304上。推动体构件602在其中限定了一个包含内螺纹的通孔604。推动体构件602与丝杠510螺纹接合,使得丝杠510在方向“D”上的旋转导致内储存器304在方向“E”上受控地线性平移到外储存器302中。与前面的实施方式一样,丝杠510可以通过图4(A-B)中所示类型的附图标记为404的管螺母或通过任何其他已知方式进行旋转。

[0081] 图7(A-B)示出了主要实施方式的第四扩展形式。在该实施方式中,内储存器304优选地刚性地附接到药物递送装置102的壳体,并且外储存器302线性地进行平移以便在内储存器304上移动,从而使内储存器204线性地平移到外储存器402中。在这种变型中,驱动机

构是齿条与小齿轮构造。外储存器302在其外表面上构造有齿条702。小齿轮704通过任何已知的方式沿方向“F”旋转,以使外储存器302沿方向“F”移动,从而由于外储存器302沿方向“F”的线性运动而使内储存器304线性平移到外储存器302中。

[0082] 尽管图4-6的变型中所示的丝杠/管螺母机构提供了内储存器304的精确受控的轴向位移,并为系统引入了机械优势,但由于丝杠螺纹与管螺母的螺纹之间的离轴载荷引起的额外摩擦,其也会降低系统的能量效率,而这种限制在此变型中不存在。

[0083] 图8(A-B)示出了主要实施方式的第五扩展方式。因为当对系统施加离轴加载时,丝杠的摩擦损失会急剧增加,所以丝杠不是离轴加载的理想机构。为了最小化离轴加载对丝杠的影响,该变型使用两个丝杠802、804。丝杠802、804与图6(A-B)所示类型的推动体构件602螺纹接合,推动体构件602与内储存器304成一体设置并设置在内储存器304的相对两侧。因此,丝杠802、804在方向“D”上的同步旋转引起储存器304在方向“E”上的线性平移,这将内储存器304驱动到外储存器302中。丝杠802、804可以使用附图标记为404的图4(A-B)中所示类型的管螺母或任何其他已知方式进行旋转。使用两个丝杠的变型(未示出)是在一侧使用一个丝杠,在另一侧使用光滑的圆柱形杆,推动体构件602中的一个可以在该圆柱形杆上滑动。以此方式,只需要旋转一个丝杠,同时仍然克服了离轴加载的问题。

[0084] 使用双丝杠不仅通过最小化或消除施加到丝杠/管螺母接口的离轴力矩而提高了系统的能量效率,而且改善了内储存器304与外储存器302之间的对准。使用两个丝杠(或一个丝杠和一个光滑的圆柱形杆)的变型可以应用于上述图4-6所示的本发明的任意变型。关于图7(A-B)所示的实施方式,可以以与双丝杠变型相同的方式使用双齿条与小齿轮机构来实现相同的结果。

[0085] 图9以示意图的形式示出了使用具有中心致动的双储存器构造的本发明的第二实施方式。如关于前面的实施方式和变型所讨论的,侧致动具有缺点,诸如在内储存器304与外储存器302之间产生错位,以及在丝杠/管螺母接口处产生额外的摩擦损失。图9所示的实施方式通过使用中心致动机构克服了这些不足,在该中心致动机构中,丝杠902位于内储存器304的内部并与内储存器204的端壁接触。由此,丝杠902与储存器302、304同轴设置。在这种情况下,加载与内储存器304的期望运动方向对准,并防止储存器302、304之间的错位,进而减少了丝杠902中的摩擦损失。

[0086] 图9是具有中心致动的双储存器实施方式的示意图,其中具有外螺纹的丝杠902与具有内螺纹的管螺母904螺纹接合。柱塞管908刚性地附接到药物递送装置102的壳体,并支撑静态柱塞906。在该实施方式中,外储存器302也刚性地附接到药物递送装置102的壳体,并且管螺母904被限制而不能在轴向方向上移动,但可以绕其纵向轴线在方向“C”上自由旋转。丝杠902由于其与管螺母904的螺纹接合而轴向移动,以由于丝杠902与内储存器304的端壁之间的接合而将内储存器302推入到外储存器302中。在该实施方式中,内储存器304与外储存器302、静态柱塞906与内储存器304、以及内储存器304与柱塞管908之间的接口部通过之前关于其他变型讨论的方式进行流体密封。注意的是,在该实施方式中,内储存器304和外储存器302中的每一者都必须具有单独的流体端口,因为防止了流体在内储存器304与外储存器302之间移动。来自内储存器304和外储存器302的相应流体端口的联接发生在泵送机构外部的、在泵送机构与患者接口之间的任何方便位置。

[0087] 图10(A-B)示出了本发明该实施方式的剖视图。由于丝杠902与管螺母904之间的

螺纹接合,管螺母904的旋转使丝杠902沿方向“E”移动,以在内储存器304的端壁上推动,从而将内储存器304移动到外储存器302中。

[0088] 本文公开的本发明的示例性实施方式已经提出了具有圆形横截面形状的储存器。然而,本发明并不意图限于此。在替代实施方式中,可以使用具有不同横截面形状的储存器,其示例如图11(A-C)所示。尽管在主要实施方式中,储存器可以具有圆形横截面形状,但在不脱离本发明预期范围的情况下,可以实现其他横截面形状(诸如带圆角的矩形(图11A)、扁平圆形(图11B)、椭圆形(图11C)等)。虽然矩形横截面形状可以提供比圆形横截面形状更高的体积效率,但由于角部更为尖锐,矩形横截面形状也增加了密封失效的风险。理想情况下,如图11(A-C)所示,矩形与椭圆形的组合可以是实现合理密封质量和体积效率的优选选择。

[0089] 如关于本文公开的实施方式和变型所述,一些接口部(诸如内储存器304与外储存器302之间的接口部)需要被密封以实现泵送机构的预期性能。在这些情况下,可以使用O形环,如图12A所示,其可以安装在限定形成在柱塞306的周向表面上的凹槽中,并且将保持柱塞306与内储存器304的内表面之间的动态密封。可替代地,如图12B所示,可以使用二次注塑技术将硅橡胶密封元件结合到柱塞306上。二次注塑简化了装配过程。

[0090] 以下示例涉及本文公开的用于实施具有双储存器泵送机构的自动药物递送系统的系统和方法的各种实施方式。

[0091] 示例1是泵送机构的第一实施方式,该泵送机构包括:外储存器和内储存器,该内储存器被构造为线性地移入以及移出另一储存器;设置在内储存器内部的静态柱塞;支撑静态柱塞的中空管,其将内储存器与另一储存器流体联接;一个或多个流体端口;和用于将内储存器线性地平移到外储存器中的驱动机构。

[0092] 示例2是示例1或本文公开的任何其他示例的扩展方式,还包括内储存器与外储存器之间的流体密封件。

[0093] 示例3是示例1或本文公开的任何其他示例的扩展方式,其中,所述另一储存器刚性地附接到泵送机构外部的结构。

[0094] 示例4是示例3或本文公开的任何其他示例的扩展方式,其中,内储存器限定有通孔,并且驱动机构包括丝杠,该丝杠与该通孔接合而使得丝杠的线性平移引起内储存器线性平移到外储存器中。

[0095] 示例5是示例4或本文公开的任何其他示例的扩展方式,其中,驱动机构还包括管螺母,该管螺母与丝杠螺纹接合而使得管螺母的旋转引起丝杠的线性平移。

[0096] 示例6是示例1或本文公开的任何其他示例的扩展方式,其中,内储存器的外表面限定有凹陷,驱动机构包括推动体构件和丝杠,该推动体构件限定具有内螺纹的通孔且其上限定有突起,该丝杠与推动体构件的通孔螺纹接合,其中,丝杠的旋转引起推动体构件的线性平移,以使突起与内储存器上的凹陷接合,从而将内储存器推入到外储存器中。

[0097] 示例7是示例6或本文公开的任何其他示例的扩展方式,其中,突起为半球形,而凹陷为凹形。

[0098] 示例8是示例1或本文公开的任何其他示例的扩展方式,其中,驱动机构包括推动体元件和丝杠,该推动体元件与内储存器成一体设置且限定有具有内螺纹的通孔,该丝杠与通孔螺纹接合而使得丝杠的旋转引起推动体元件的线性平移以及内储存器至外储存器

中的线性平移。

[0099] 示例9是示例1或本文公开的任何其他示例的扩展方式,其中,驱动机构包括设置在外储存器的外表面上的齿条和与齿条啮合的小齿轮,使得小齿轮的旋转引起外储存器朝向储存器端部的线性平移。

[0100] 示例10是示例7或本文公开的任何其他示例的扩展方式,其中,内储存器限定有设置在与所述通孔相对的外表面上的第二通孔,其中,驱动机构还包括与第二通孔接合的第二丝杠,使得所述丝杠和第二丝杠的同步线性平移引起内储存器线性平移至外储存器中。

[0101] 示例11是示例8或本文公开的任何其他示例的扩展方式,其中,驱动机构还包括:与内储存器成一体设置的第二推动体元件,该第二推动体元件限定有具有内螺纹的通孔;以及与第二推动体元件的通孔螺纹接合的第二丝杠,其中,这些丝杠的同步旋转引起内储存器线性平移到外储存器中。

[0102] 示例12是示例9或本文公开的任何其他示例的扩展方式,其中,驱动机构还包括设置在外储存器的与齿条相对的外表面上的第二齿条和与第二齿条啮合的第二小齿轮,使得这些小齿轮的同步旋转引起外储存器朝向内储存器线性平移。

[0103] 示例13是示例1或本文公开的任何其他示例的扩展方式,其中,内储存器和外储存器的横截面形状选自椭圆形、扁平圆形和带圆角的矩形构成的组。

[0104] 示例14是示例1或本文公开的任何其他示例的扩展方式,还包括设置在静态柱塞的周向表面上的流体密封件,以便在柱塞与内储存器的内表面之间形成流体密封。

[0105] 示例15是示例1或本文公开的任何其他示例的扩展方式,还包括外储存器的内表面与内储存器的外表面之间的流体密封件。

[0106] 示例16是示例1或本文公开的任何其他示例的延伸,还包括静态柱塞与中空管之间的流体密封件。

[0107] 示例17是泵送机构的第二实施方式,该泵送机构包括外储存器、构造为线性平移进出外储存器的内储存器、设置在内储存器内部的静态柱塞、与内储存器的纵向轴线同轴地设置在内储存器内部并延伸穿过静态柱塞以接触内储存器的端壁的丝杠、以及与丝杠接合的管螺母,使得管螺母的旋转引起丝杠的线性平移,从而将内储存器推入外储存器中。

[0108] 示例18是示例17或本文公开的任何其他示例的扩展形式,其中,外储存器刚性地附接到位于泵送机构外部的结构。

[0109] 示例19是示例18或本文公开的任何其他示例的扩展形式,还包括包含管螺母的中空管,该中空管刚性地附接到位于泵送机构外部的结构并支撑静态柱塞。

[0110] 示例20是示例19或本文公开的任何其他示例的扩展形式,还包括用于旋转管螺母的驱动机构。

[0111] 示例21是示例20或本文公开的任何其他示例的扩展形式,还包括限定在外储存器的壁中的第一流体端口和限定在内储存器的壁中的第二流体端口。

[0112] 示例22是示例21或本文公开的任何其他示例的扩展形式,其中,第一流体端口和第二流体端口在泵送机构外部流体联接。

[0113] 示例23是示例17或本文公开的任何其他示例的扩展形式,还包括设置在静态柱塞的周向表面上的流体密封件,以便在柱塞与内储存器的内表面之间形成流体密封。

[0114] 示例24是示例17或本文公开的任何其他示例的扩展形式,还包括内储存器与外储

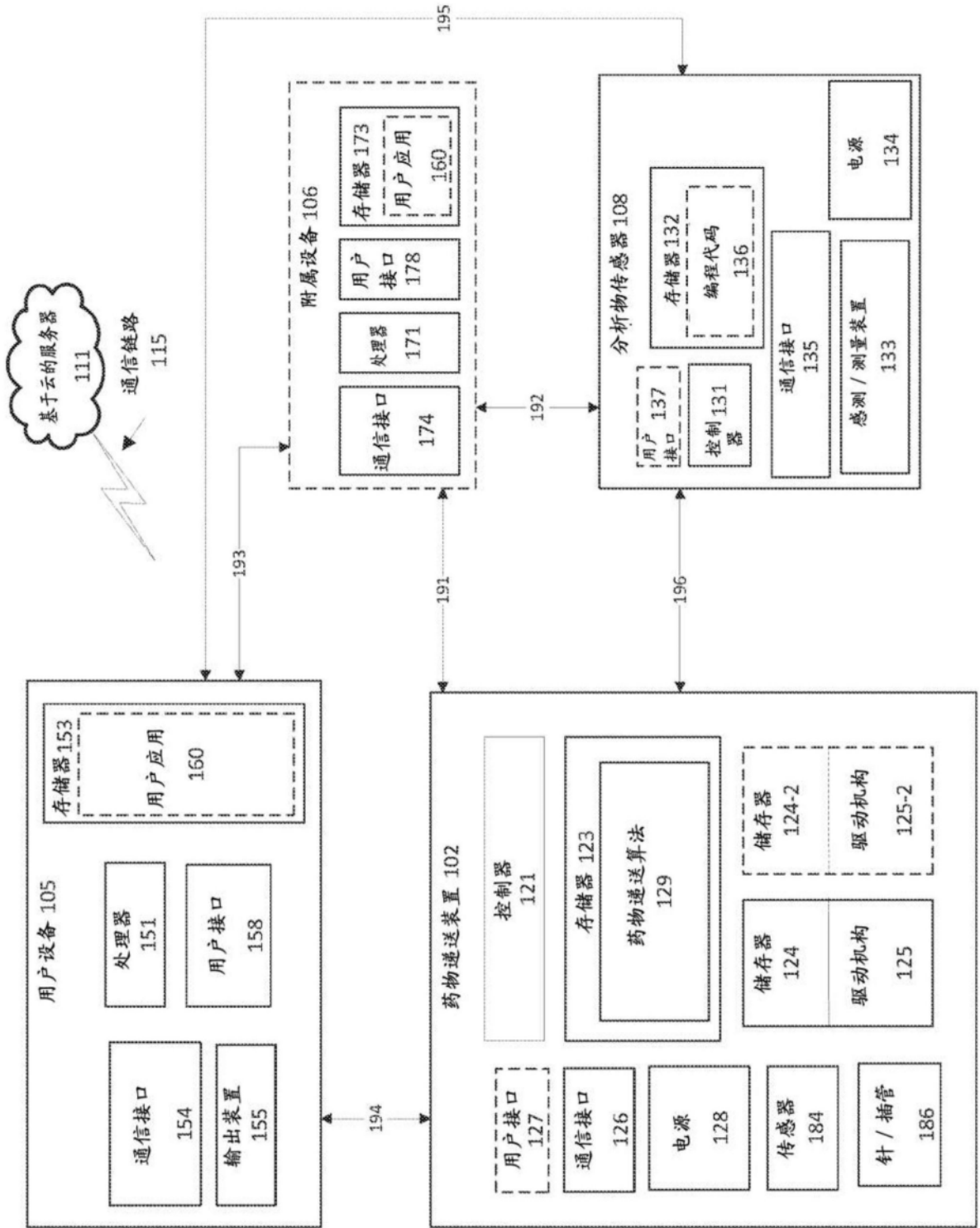
存器之间的流体密封件。

[0115] 示例25是示例17或本文公开的任何其他示例的扩展形式,其中,内储存器和外储存器的横截面形状选自由椭圆形、扁平圆形和带圆角的矩形构成的组。

[0116] 示例26是泵送机构的第三实施方式,该泵送机构包括外储存器、构造为线性平移到外储存器中的内储存器、和用于线性平移内储存器的驱动机构,其中,内储存器一部分用作外储存器内的柱塞,以迫使外储存器所容纳的药物通过第一流体端口。

[0117] 本文所述技术的软件相关实现可以包括但不限于固件、专用软件或任何其他类型的可以由一个或多个处理器执行的计算机可读指令。计算机可读指令可以通过非瞬态计算机可读介质提供。本文所述技术的硬件相关实现可以包括但不限于集成电路(IC)、专用IC(ASIC)、现场可编程阵列(FPGA)和/或可编程逻辑器件(PLD)。在一些示例中,本文所述的技术和/或本文所述的任何系统或组成部件可以用执行存储在一个或多个存储器部件上的计算机可读指令的处理器来实现。

[0118] 对于本发明所属领域的技术人员来说,可以实现本发明的许多修改和适应性变型。本文提供的实现方案(包括各种部件或部件布置的尺寸、形状、额定组成和规格)以及对特定制造工艺的描述应仅被视为示例,并不意味着以任何方式限制本发明。如本领域技术人员将认识到的,可以有落入本发明范围内的本文讨论的实施方式的许多变化。此外,应当理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,本文所述的各种实施方式的特征不是相互排斥的,而是可以以各种组合和排列存在,即使这些组合或排列没有在本文中表达。因此,本文公开的方法和设备不应被视为对本发明的限制,而应作为本发明的说明。本发明的范围由以下权利要求书限定。



100

图1

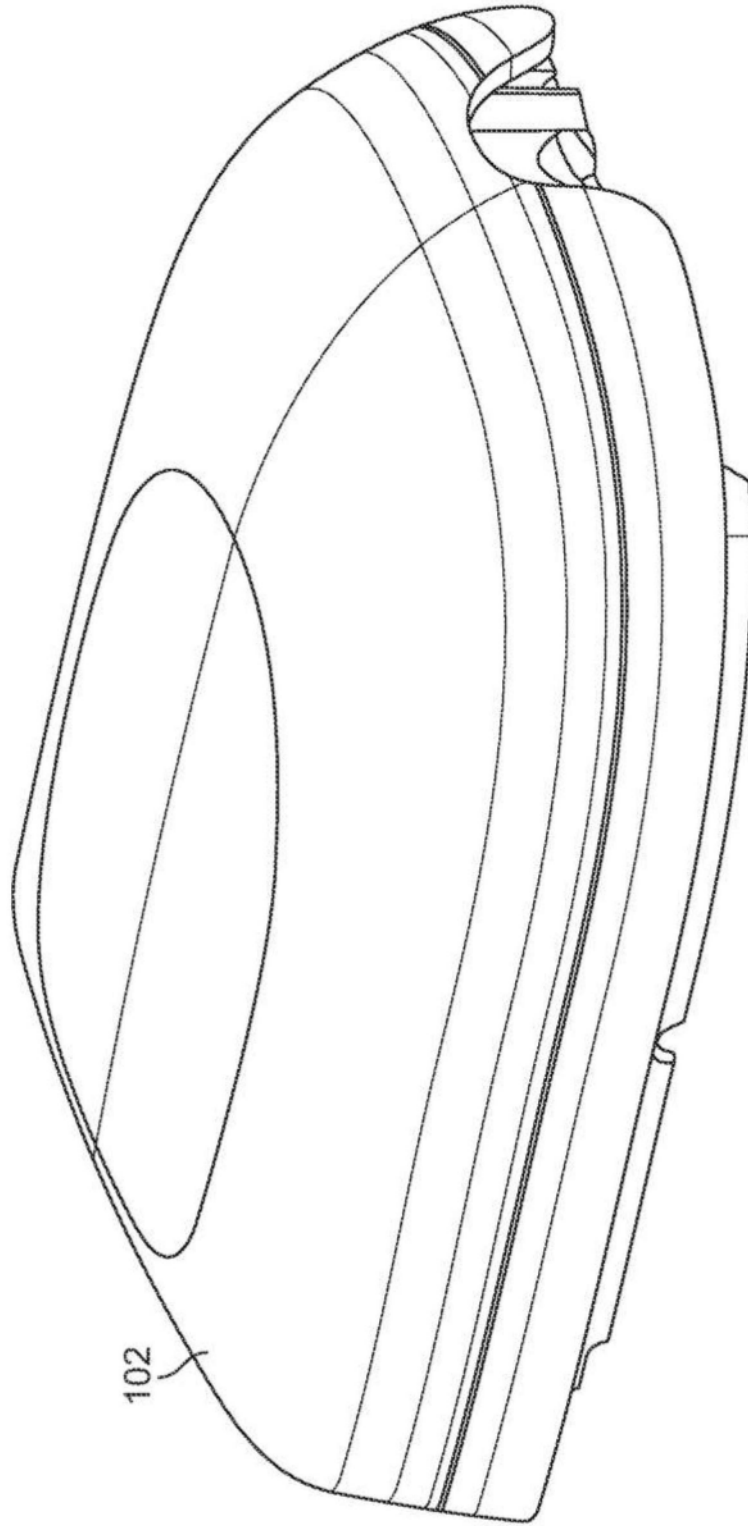


图2

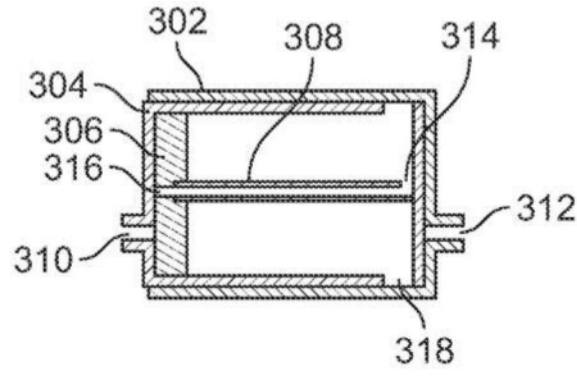


图3A

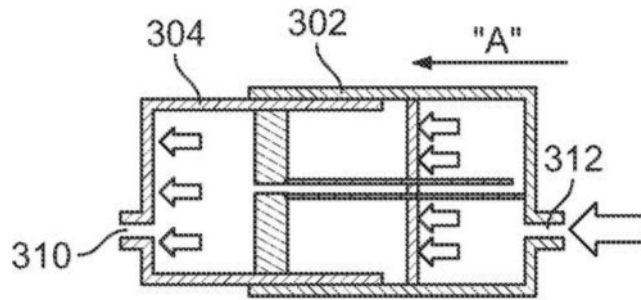


图3B

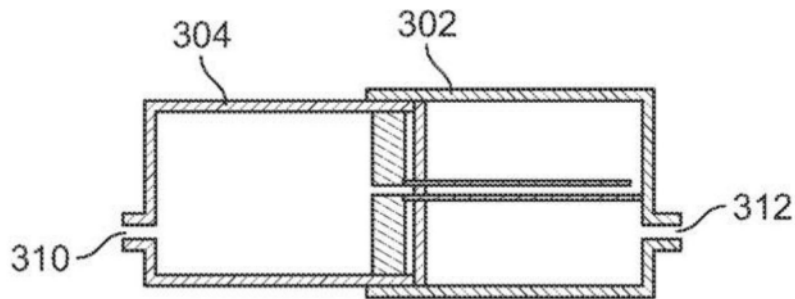


图3C

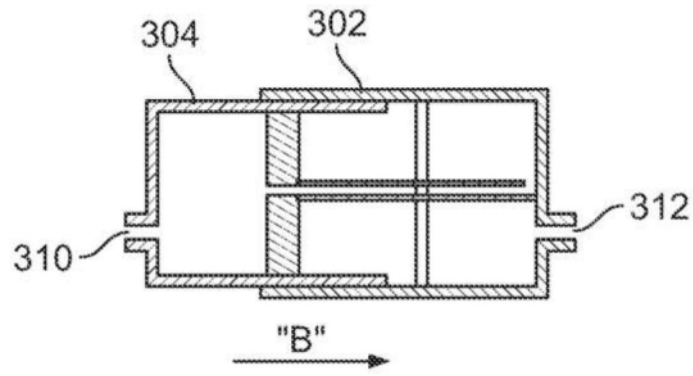


图3D

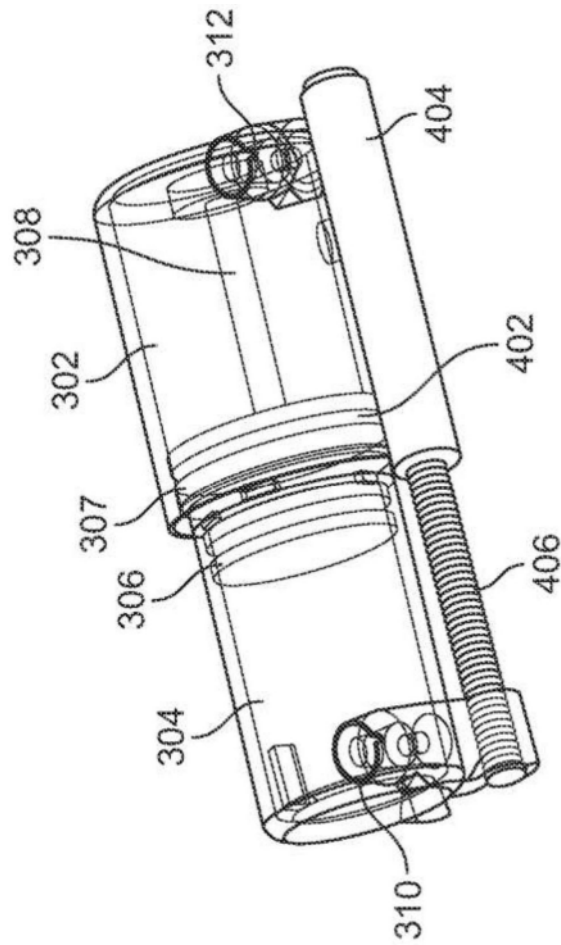


图4A

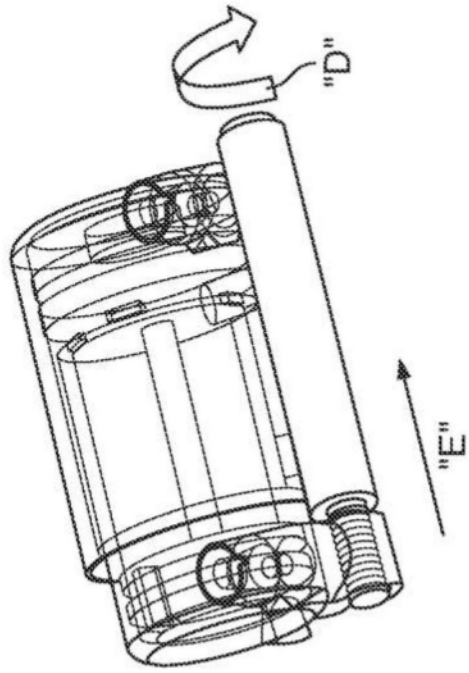


图4B

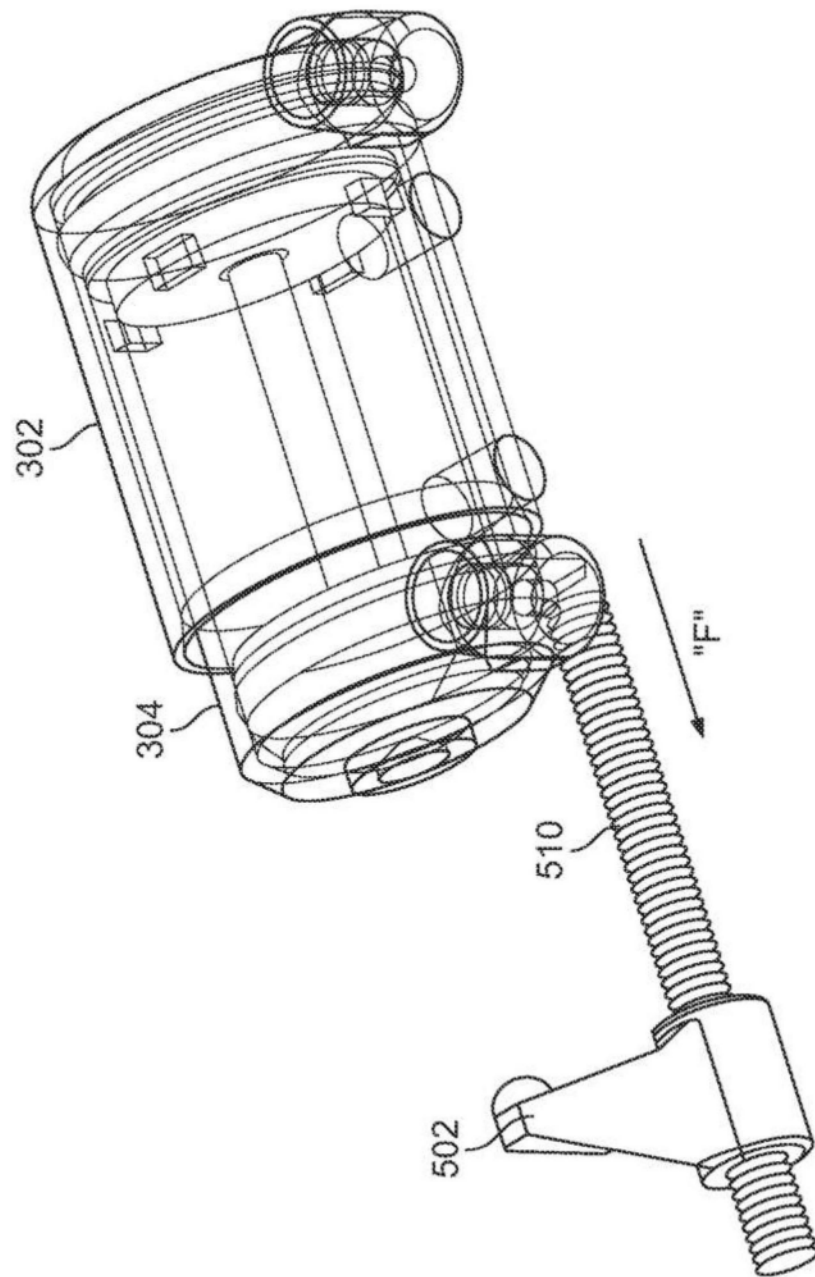


图5A

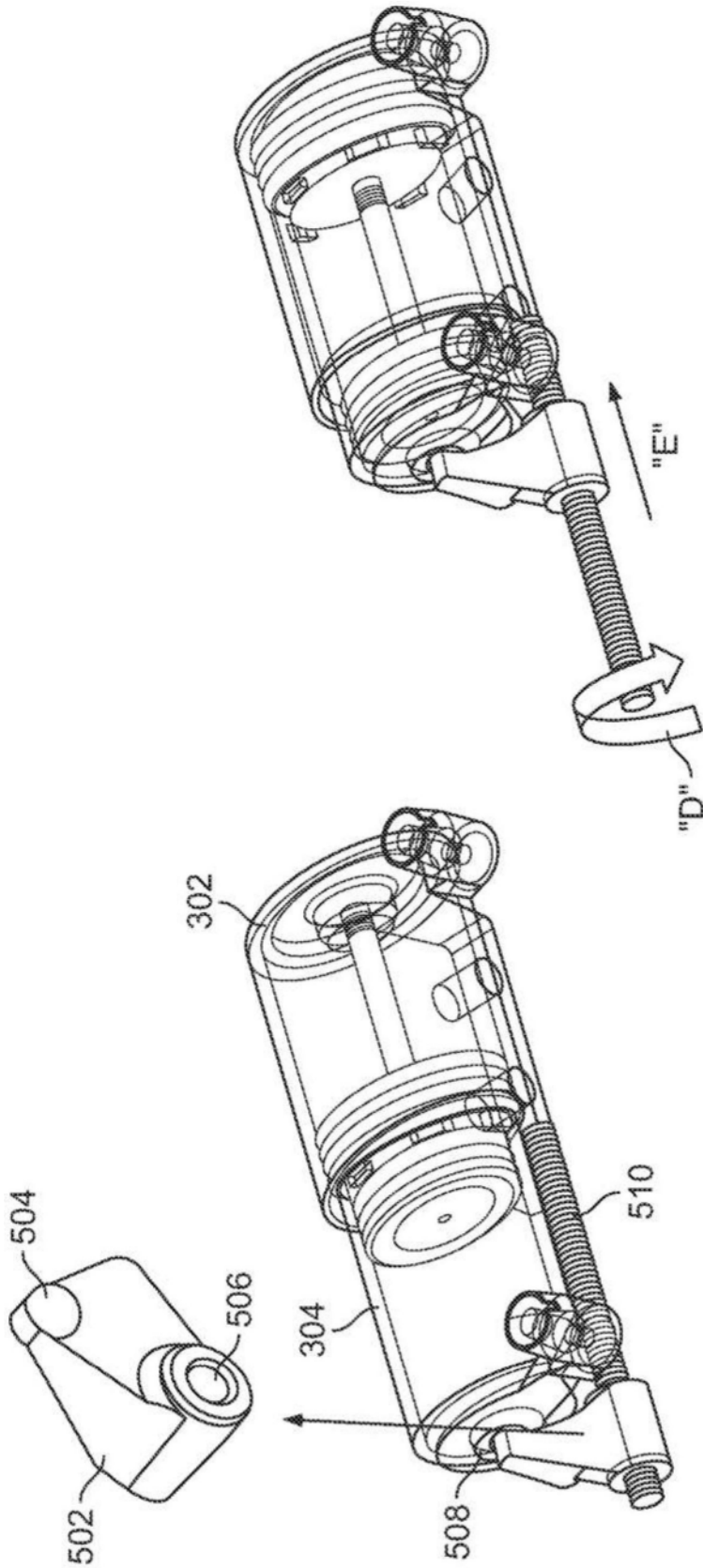


图 5C

图 5B

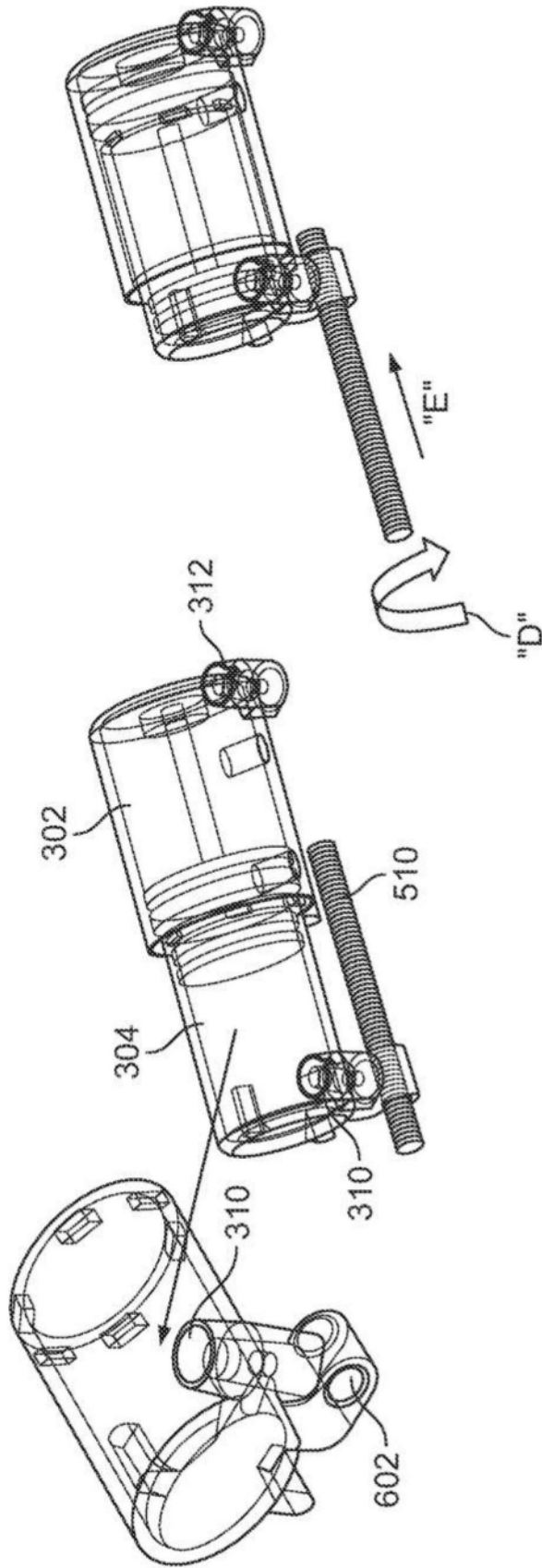


图 6A

图 6B

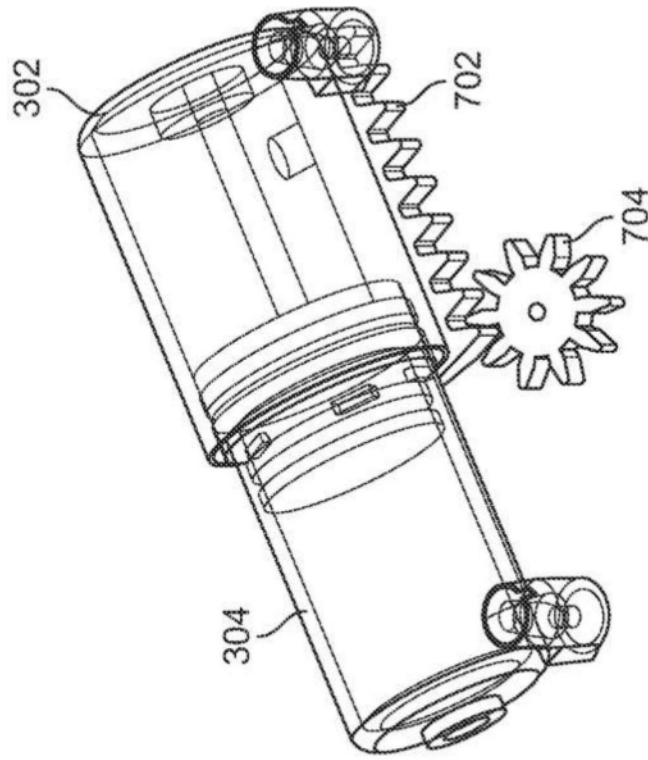


图7A

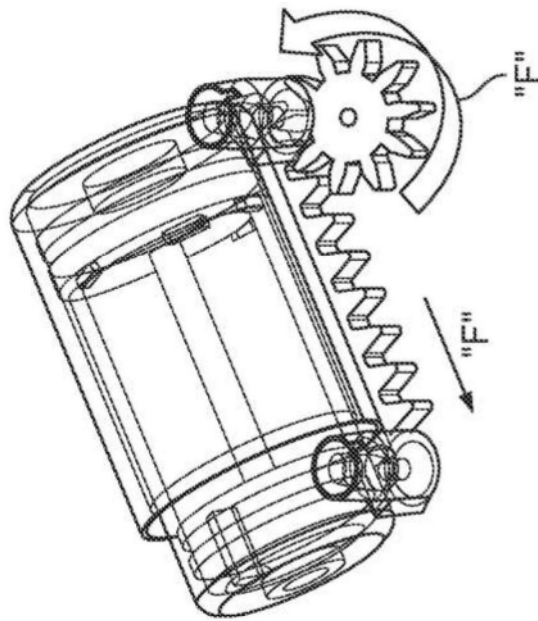


图7B

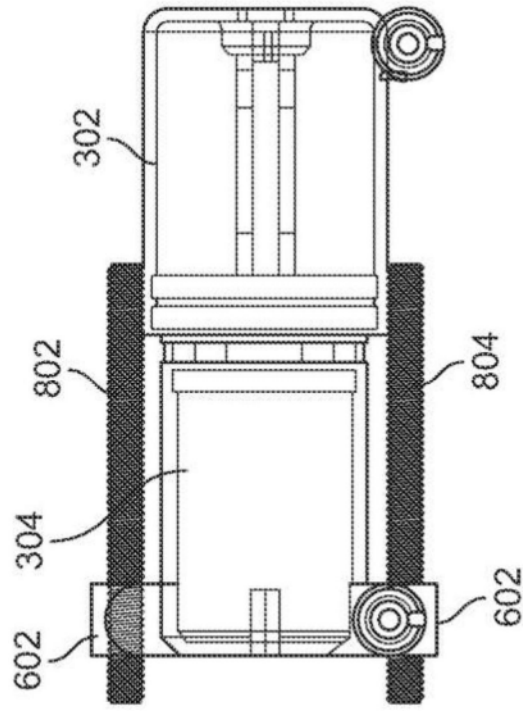


图8A

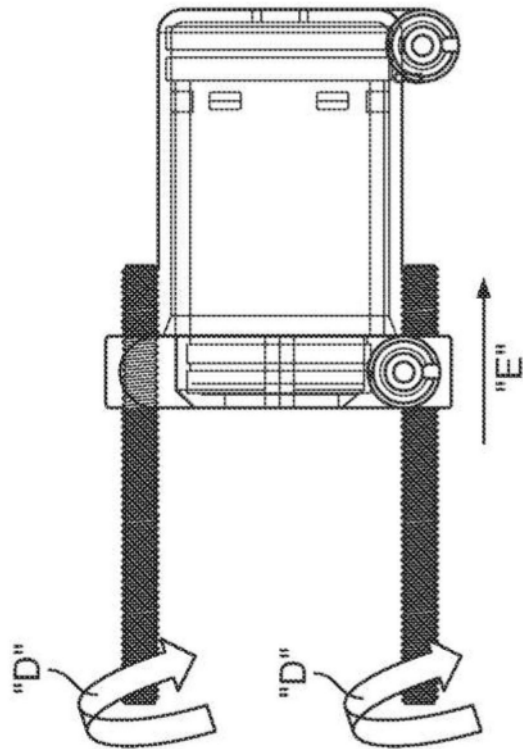


图8B

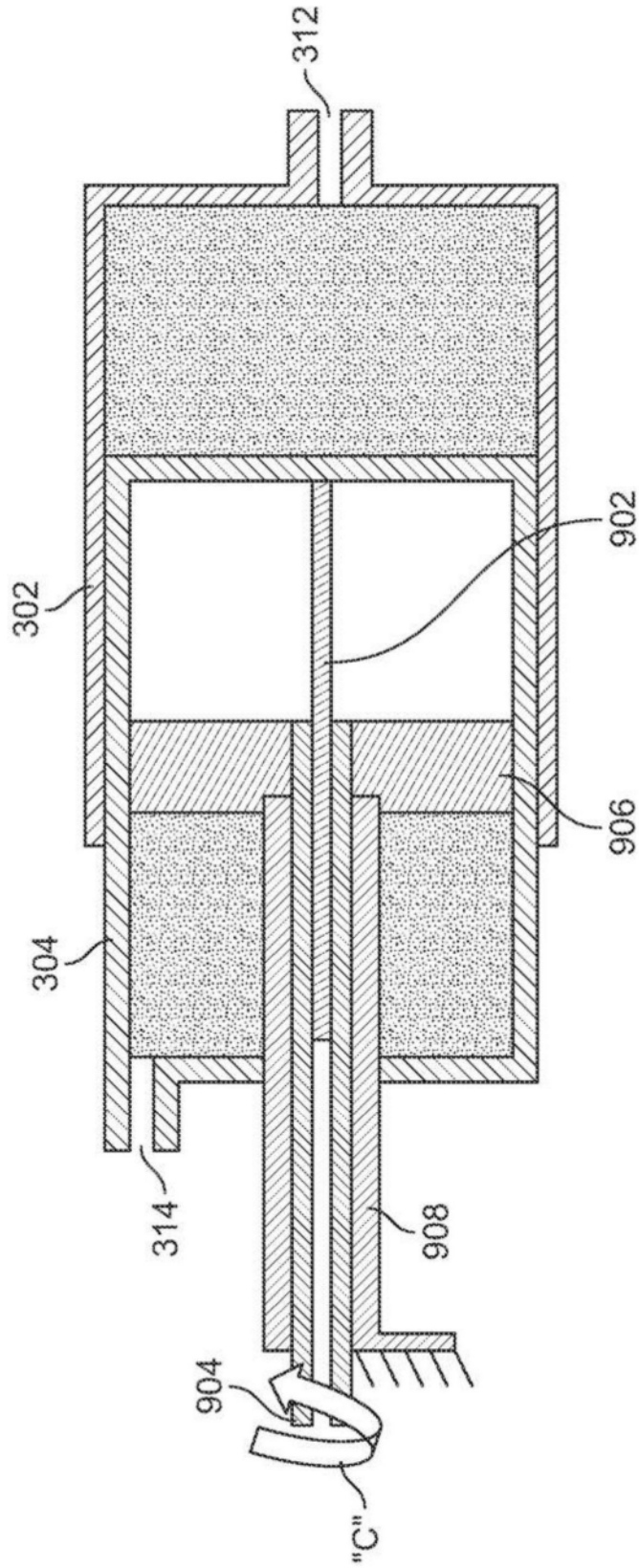


图9

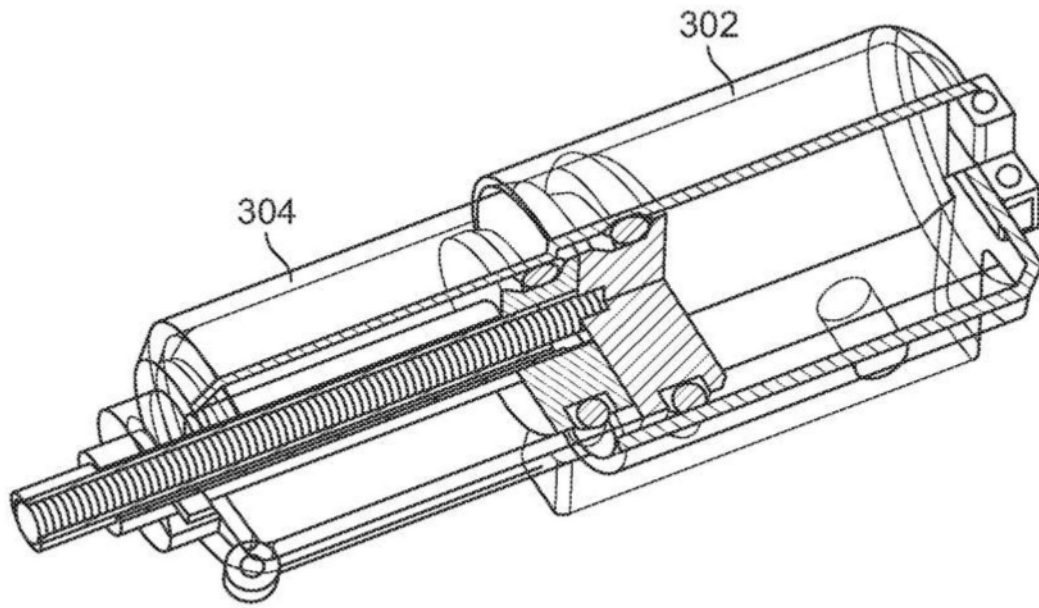


图10A

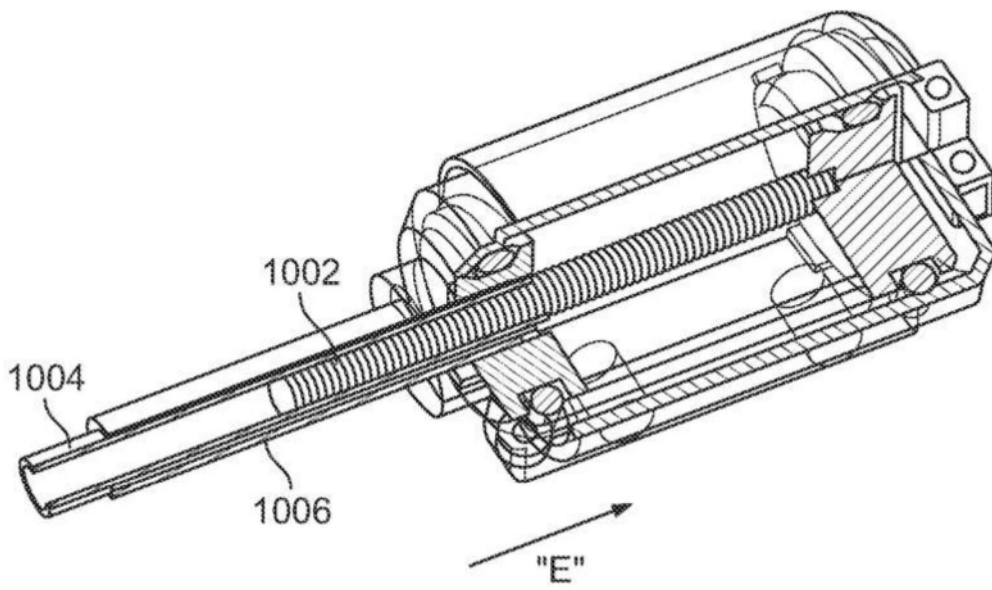


图10B

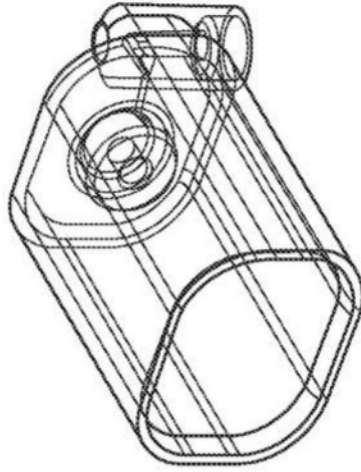


图11A

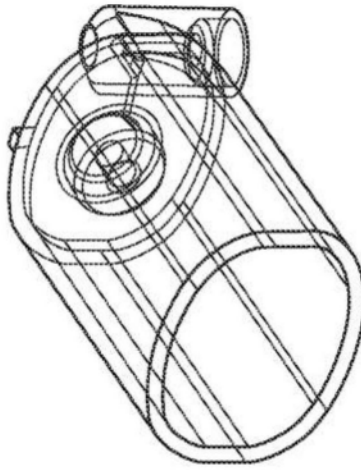


图11B

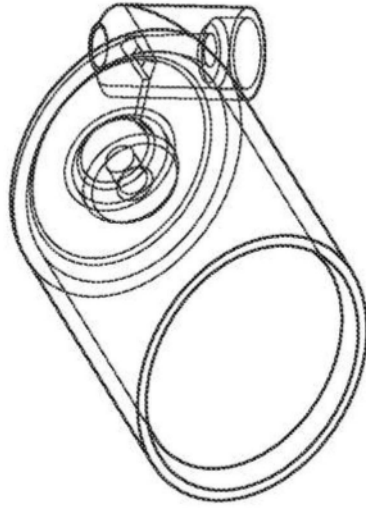


图11C

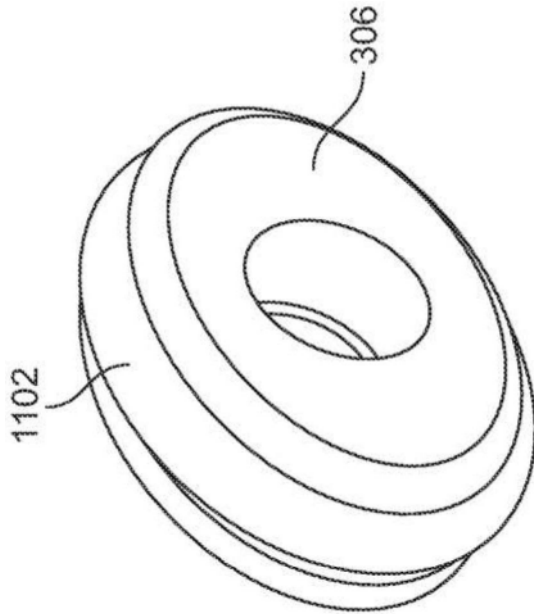


图12A

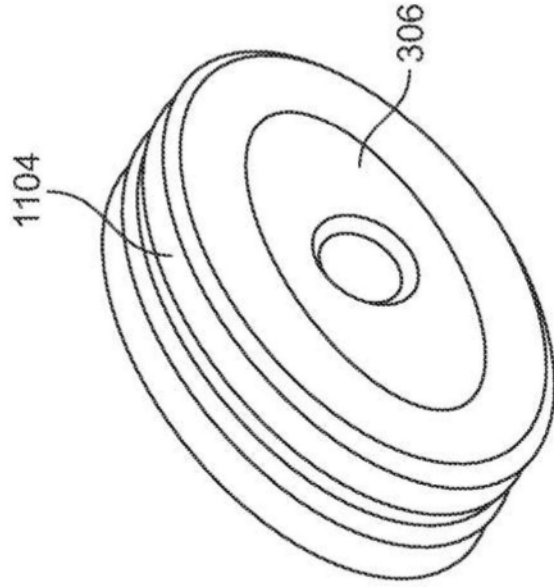


图12B