(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111032198 A
(43)申请公布日 2020.04.17

(21)申请号 201880058120.3

(22)申请日 2018.09.04

(30)优先权数据
17290112.6 2017.09.06 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.03.06

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/073681 2018.09.04

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/048405 EN 2019.03.14

(71)申请人 默克专利股份公司
地址 德国达姆施塔特

(72)发明人 P.里瓦特 M.阿劳尔特 V.沙尔

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 吴超 王丽辉

(51)Int.Cl.
B01D 63/08(2006.01)
B01L 3/00(2006.01)
C12M 3/06(2006.01)
C12Q 1/24(2006.01)
G01N 1/40(2006.01)

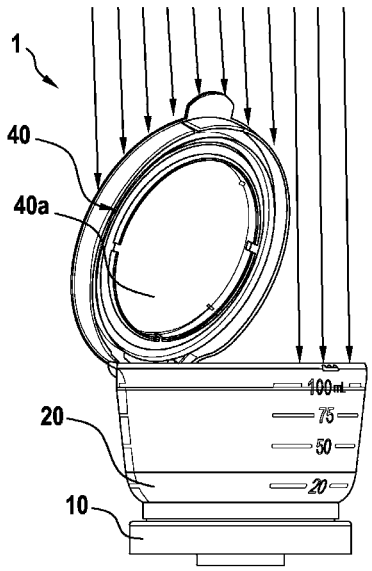
权利要求书3页 说明书13页 附图13页

(54)发明名称

用于微生物测试的过滤组件和方法

(57)摘要

本发明涉及一种用于微生物测试的过滤组件和一种为此目使用该过滤组件的方法。过滤组件(1)包括:保持滤膜(11)的环状膜支撑件(10);圆柱形贮器(20),所述圆柱形贮器的相对轴向端部具有开口,并且一个轴向开口能够可移除地且液密地附接到膜支撑件(10),以在膜支撑件(10)的一个轴向侧上限定邻近于滤膜(11)的样本容积;以及盖装置(40),其能够可移除地且液密地附接到所述贮器(20)的另一个轴向开口以封闭所述开口。此外,盖装置(40)能够可移除地且液密地附接到膜支撑件(10),以便将膜支撑件(10)的一个轴向侧与环境密封隔离。



CN 111032198 A

1.一种用于微生物测试的过滤组件(1),包括:

环状膜支撑件(10),其保持滤膜(11);

圆柱形贮器(20),其相对的轴向端部具有开口,并且一个轴向开口能够可移除地且液密地附接到膜支撑件(10),以在所述膜支撑件(10)的一个轴向侧上限定邻近于所述滤膜(11)的样本容积;以及

盖装置(40),其能够可移除地且液密地附接到所述贮器(20)的另一轴向开口以封闭所述开口,其中,所述盖装置(40)能够可移除地且液密地附接到所述膜支撑件(10)以便将所述膜支撑件(10)的所述一个轴向侧与环境密封隔离。

2.根据权利要求1所述的过滤组件(1),其中,所述盖装置(40)具有用于支撑盖部分(40a)以便允许以预定运动选择性地打开所述盖装置(40)的铰链(41)。

3.根据权利要求2所述的过滤组件(1),其中,所述铰链(41)被包括在所述盖装置(40)中。

4.根据权利要求2所述的过滤组件(1),其中,所述铰链(41)的一部分设置在所述贮器(20)上和/或所述膜支撑件(10)上,并且所述铰链(41)的另一部分设置在所述盖装置(40)上。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的过滤组件(1),其中,所述盖装置(40)形成为以便提供所述盖部分(40a)的至少三个限定位置,所述至少三个限定位置包括:所述盖部分(40a)密封所述开口的位置;所述开口是可接近的并且所述盖部分(40a)优选地受机械止挡件限制的位置;以及所述盖部分封闭所述开口但允许限定的通气进入所述开口中的位置。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的过滤组件(1),还包括:

排放构件(30),所述排放构件能够可移除地且液密地附接到所述膜支撑件(10),以在所述膜支撑件(10)的相对轴向侧上限定邻近于所述滤膜(11)的排放通道空间,

其中,所述排放构件(30)通过摩擦和/或形状锁定接合、优选地通过卡扣配合接合能够可移除地附接到所述膜支撑件(10),

其中,所述排放构件(30)被接收在包围所述膜支撑件(10)的相对轴向侧的裙部(35)中,

其中,所述排放构件(30)包括:

收集表面(30a),所述收集表面面向所述膜(11)以用于收集已经穿过形成在所述膜支撑件(10)上的所述膜(11)的流体,其中,所述收集表面优选地是凹形的,其中,当所述排放构件(30)附接到所述膜支撑件(10)时,所述收集表面的顶点与所述膜(11)间隔开,

一个或多个径向流动通道(31),其形成在所述收集表面(30a)上,

排出端口(33),其将在所述收集面(30a)上收集的流体排出到与所述收集面相对的一侧;以及

通气开口(32),其从与所述收集表面(30a)相对的一侧穿透所述排放构件(30)到所述收集表面(30a)的一侧,以允许环境空气被供应到所述收集表面(30a),优选地经由圆形空气凹槽(34),所述圆形空气凹槽形成在所述排放构件(30)的面向所述膜(11)的表面上并包围所述收集表面并且与所述排放构件的径向流动通道(31)连通。

7.根据权利要求6所述的过滤组件(1),其中,所述排放构件(30)的所述收集表面(30a)具有比保持在所述膜支撑件(10)中的所述膜(11)更小的半径并且与所述膜(11)的外圆周

间隔开。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的过滤组件(1),其中,所述贮器(20)通过摩擦和/或形状锁定接合、优选地通过卡扣配合连接而能够可移除地附接到所述膜支撑件(10)。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的过滤组件(1),其中,垂直于所述贮器(20)的轴向方向的、限定所述贮器(20)的所述样本容积(12)的横截面面积至少在邻近于所述贮器(20)的待附接到所述膜支撑件(10)的所述开口的部分中朝向所述贮器(20)的另一开口逐渐增大。

10.根据权利要求9所述的过滤组件(1),其中,所述贮器(20)具有唇部部分(21),所述唇部部分具有在所述贮器(20)的待附接到所述膜支撑件(10)的所述开口处径向向内突出的尖锐末端。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的过滤组件(1),还包括:

培养基盒(50),其被构造成保持营养培养基(51),其中,所述培养基盒(50)在所述膜支撑件(10)的另一侧处优选地通过摩擦和/或形状锁定接合能够可移除地并且气密地附接到所述膜支撑件(10),使得所述膜(11)能够与所述营养培养基(51)接触。

12.根据权利要求11所述的过滤组件(1),其中,营养培养基(51)、优选地琼脂营养物被设置在所述培养基盒(50)内,以便在中心部分中具有向上的凸起,并且以便在所述培养基盒被附接到所述膜支撑件(10)时优先地与所述膜(11)的中心部分接触。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的过滤组件(1),其中,所述过滤组件(1)被构造成使得另一个膜支撑件(10)和/或替代地另一个培养基盒(50)和/或替代地所述过滤组件(1)的其他部分能够堆叠到所述盖装置(40)上,以便彼此堆放。

14.一种使用根据权利要求11、12或13所述的过滤组件(1)来过滤流体的方法,包括以下步骤:

制备所述过滤组件,所述过滤组件具有所述贮器(20)的附接到所述膜支撑件(10)的所述一个轴向侧的所述一个开口、附接到所述贮器(20)的所述另一个开口的所述盖装置(40)、以及附接到所述膜支撑件(10)的所述另一个轴向侧的所述排放构件(30),

将具有所述排放构件(30)的所述膜支撑件(10)的另一侧安装在抽吸装置上,

将一定量的待过滤流体填充到所述贮器(20)的所述样本容积中,

将盖部分移动到以便允许限定的通气的位置中,

操作所述抽吸装置,直到期望量的流体已经穿过膜(11)为止,

从所述排放构件(30)移除所述膜支撑件(10),

将所述膜支撑件(10)附接到所述培养基盒(50),使得所述膜(11)与所述营养培养基(51)接触,

从所述膜支撑件(10)移除所述贮器(20)并且从所述贮器(20)移除所述盖装置(40),

将所述盖装置(40)重新附接到所述膜支撑件(10)的开口,以及

将所述盖装置(40)的所述盖部分(40a)移动到以便允许限定的通气或以便密封所述膜支撑件(10)的开口的位置中。

15.根据权利要求14所述的过滤流体的方法,还包括在操作所述抽吸装置的步骤期间的以下步骤:

将所述盖装置(40)移动到其密封所述贮器(20)的另一开口的位置中,以及

允许环境空气进入所述膜(11)和所述排放构件(30)的所述收集表面(30a)之间的空间中以干燥所述膜(11)。

用于微生物测试的过滤组件和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于微生物测试的过滤组件和一种为此目的使用该过滤组件的方法。

背景技术

[0002] 过滤组件是已知的，并且经常用于微生物测试，包括例如与制药、生物制药、生物技术、医院、食品和饮料工业中的制造过程的控制或最终产品测试有关的无菌和生物负荷测试，而且还用于诊断、保健和研究，以及与颗粒和生物元素的其它测试任务有关。

[0003] 在这种测试期间，待测试的流体通常穿过能够捕获感兴趣的微生物的过滤元件，例如滤膜。在过滤过程完成之后，使促进微生物生长的营养液与过滤元件上被捕获的微生物接触，以便例如借助于培养箱支持微生物的生长，直到获得可分析的微生物菌落尺寸。

[0004] 背景

常规过滤组件被布置成使待测试的流体通过过滤元件，同时在过滤组件的过滤元件的下游侧上施加低于环境的压力或真空，即负压。

[0005] 在US 2004/0063169 A1中公开的过滤组件包括：圆柱形贮器，其在其轴向端部处具有两个开口；基部，具有用于支撑过滤元件的过滤器支撑件和排放表面，以及用于已经通过与基部一体形成的过滤元件的流体的流体端口；以及盖，其能够在贮器的顶部轴向端部处可移除地附接到开口，以封闭并液密地密封开口。所述贮器的下开口能够可移除地液密地附接到所述基部，使得所述样本流体穿过所述过滤元件，在所述排放表面处被收集并从所述流体端口流出。过滤元件被可移除地支撑或永久地固定到基部。过滤器支撑表面的形状可以是盘形的、拱形的或波状的。在完成过滤过程之后，将贮器从基部分离，并且然后将过滤元件从基部手动移除并转移到培养皿中，以便在营养液中培养被捕获在过滤元件上的微生物。在替代模式中，过滤元件留在基部的顶部上，并且营养液被施加到在过滤之前已经被放置在过滤元件的下方的吸收垫上。

[0006] US 2010/0028933 A1中公开的过滤组件包括漏斗形贮器，该漏斗形贮器在其两个轴向端部处具有开口，其中贮器的具有下开口的下端能够可移除地附接到基部，以使下开口的边沿与布置在基部上的过滤元件接触。过滤元件在位于与开口的边沿接触的接触部分外侧的部分中具有粘结结合部。基部具有一体的排放块和用于排出已经通过过滤元件的流体的中心流体端口。在过滤之后，将贮器从基部分离，并将过滤元件从基部提起，其中，使具有固定边缘的盖与过滤元件的粘结结合部接触，使得过滤元件粘附到盖，并且然后将盖转移到形成为培养皿或琼脂板并保持营养液的盘形单独外部容器并放置在其上。在培养期间，盖被保持为外部容器的覆盖件。

[0007] WO 2014/197831 A1中公开的过滤组件包括圆柱形贮器和圆形膜保持器，圆柱形贮器具有圆锥形的更狭窄的顶部部分和下端处的开口，圆形膜保持器保持滤膜。膜保持器的顶端借助于卡口连接器能够可移除地且紧密地附接到贮器的下开口。除了用于样本流体的入口连接和疏水通气口之外，贮器的顶端是封闭的。圆形膜保持器的下端具有连接区域，

该连接区域被设计成配合真空杆或泵以及培养基料筒。过滤之后，使膜保持器与真空杆/泵断开连接，将贮器从膜保持器分离，并且将膜保持器的下端附接到培养基料筒，以使滤膜与营养液接触，并且如果需要的话，通过帽来封闭膜保持器的上端，该帽允许在需氧或厌氧条件下培养样本——这取决于帽的哪一侧插到膜保持器上——并且使样本可更容易地堆叠。

[0008] 要解决的问题

使用上述用于微生物测试的过滤组件需要若干个手动处理步骤来将过滤元件转移到营养物容器或向过滤器保持器施加营养液。在这些步骤期间，可能发生处理错误，这些错误潜在地导致过滤元件(即，样本)的污染，因为过滤元件或多或少地未受保护和未受支撑(在US 2004/0063169 A1和US 2010/0028933 A1中)。此外，由于多个处理和转移步骤，不能在确切相同的条件下重复一系列测试。

[0009] 尽管用WO 2014/197831 A1中公开的过滤组件避免了手动处理滤膜或营养液，但是，因为滤膜在过滤和培养步骤期间被保持在圆形膜保持器中，所以过滤程序和膜上的微生物浓缩和收集较差，并且从一项测试到另一项测试经历相当大的变化，因为该组件在滤膜下方没有排放构件。

[0010] 由于在生物负荷测试期间的处理错误或不精确性可能需要长时间且昂贵的调查，因此本发明的目的是提供一种成本有效的过滤组件，该过滤组件可以以清楚且易懂的步骤顺序来简单且直观地操作以避免处理错误，其能够避免外部污染并确保测试过程和测试结果的高再现性和可比性。

发明内容

[0011] 解决问题的装置

为了解决该问题，本发明提供了如权利要求1所限定的过滤组件，以及如权利要求14所限定的过滤样本流体的方法。过滤组件和过滤方法的优选实施例在从属权利要求中限定。

[0012] 根据本发明的用于微生物测试的过滤组件包括：环状膜支撑件，其保持滤膜；圆柱形贮器，其相对轴向端部具有开口，并且一个轴向开口能够可移除地且液密地附接到膜支撑件，以在膜支撑件的一个轴向侧上限定邻近于滤膜的样本容积；以及盖装置，其能够可移除地且液密地附接到贮器的另一个轴向开口以封闭开口，其中，盖装置能够可移除地且液密地附接到膜支撑件，以便将膜支撑件的一个轴向侧与环境密封隔离。

[0013] 因此，盖装置可选择性地附接到膜支撑件和贮器两者，并且可以在过滤过程中使用直到并包括过滤步骤，并且可以再次在培养步骤中重新使用。这减少了过滤组件中的不同元件的数量。此外，保护了膜不受来自盖所附接的轴向侧的损坏或污染。另外，盖可在培养过程期间确保限定的条件。此外，由于贮器可从膜支撑件移除，所以膜可从膜支撑件的两个轴向侧完全接近，同时在整个过滤过程期间膜保持由膜支撑件保持，并且被保护以免与设备和污染源无意接触。优选地，过滤组件还包括排放构件，该排放构件能够可移除地且液密地附接到膜支撑件，以在膜支撑件的相对轴向侧上限定邻近于滤膜的排放通道空间。

[0014] 在该优选实施例中，排放构件与膜支撑件连接，使得其可以在一个单个步骤或操作中被转移到泵头或真空杆。通过控制施加在膜上的负压和引导微生物在膜上的沉积，排放构件确保了改进的排放管理、改进的膜干燥以及可再现的微生物菌落重新分区。在过滤之后，具有膜的膜支撑件可以从泵头或真空杆上拉离，留下由泵头或杆保持的排放构件。此

外，由于排放构件和贮器两者都可从膜支撑件移除，所以膜可从膜支撑件的两个轴向侧完全接近，同时膜在整个过滤过程期间保持由膜支撑件保持，并且被保护以免与设备和污染源无意接触。

[0015] 优选地，盖装置具有用于支撑盖部分的铰链，以便允许以预定运动选择性地打开盖装置。

[0016] 由于设置了铰链，所以盖部分可以以预定的铰接方式打开，并且被引导到若干个不同的位置，同时盖部分保持附接到膜支撑件抑或贮器。这避免了盖部分在操作期间的意外脱落或污染，因为使用者不必将盖与组件暂时分开放置。此外，用户总是能腾出双手来执行其他操作。

[0017] 优选地，铰链被包括在盖装置中。铰链的一部分可设置在贮器上和/或膜支撑件上，并且铰链的另一部分可设置在盖装置上。在整个铰链设置在盖装置上的情况下，贮器和膜支撑件可以具有简单且通用的结构，而不包括铰链的部件。这允许利用包括用于铰接盖部分所需的所有元件的盖装置来改装现有设计。如果铰链的铰接部分是可分开的，则可以预定盖装置的附接位置并且可以简化盖装置的结构。

[0018] 优选地，盖装置的铰链形成为以便提供盖部分的至少三个限定位置，所述至少三个限定位置包括盖部分密封(即液密地封闭)开口的位置、开口是可接近的且盖部分优选地受机械止挡件限制的位置、以及盖部分封闭开口但允许限定的通气进入开口中的位置。

[0019] 因此，确保了用于将样本填充到贮器中的稳定打开位置和稳定通气位置，并且可以由用户直观地设定所述打开位置和通气位置。在允许通气的限定位置中，贮器或膜支撑件的开口被封闭并被保护免受外部污染物的影响，但是保持通气而没有例如在真空过滤步骤期间意外封闭的风险。机械止挡件的设置限定盖部分的适当打开位置，以用于填充贮器和/或接近滤膜。

[0020] 优选地，排放构件通过摩擦和/或形状锁定接合、优选地通过卡扣配合接合而能够可移除地附接到所述膜支撑件。

[0021] 因此，排放构件可以以预定的力或运动从膜支撑件容易地分离以及附接到膜支撑件，从而避免两个元件的无意的分开。

[0022] 优选地，排放构件被接收在包围膜支撑件的相对轴向侧的裙部中。利用这种结构，排放构件被保护免受外部接触并且可以被移除，因为排放构件在过滤步骤结束时由泵或真空杆保持，而膜支撑件与排放构件是分开的并且在没有排放构件的情况下被转移到培养步骤。

[0023] 优选地，排放构件包括：面向所述膜以用于收集已经通过形成在膜支撑件上的膜的流体的收集表面，其中，所述收集表面优选地是凹形的，其中当排放构件附接到膜支撑件时，收集表面的顶点与所述膜间隔开，一个或多个径向流动通道形成在所述收集表面上；以及排放端口，其用于将收集在所述收集表面上的流体排出到与收集表面相对的一侧。

[0024] 当膜湿润时，即在过滤已经开始之后，排放构件的凹形收集表面允许膜被均匀地并且基本上遍及其整个表面被支撑。这避免了因为膜可以向下扩张而由于所谓的“吞咽效应”由膜膨胀在膜中产生的褶皱形成。当在贮器中产生轻微过压时，具有与干燥的膜的中心部分间隔开的顶点的凹形形状允许膜呈现凸形的凸起或隆起。当具有膜的膜支撑件附接到稍后描述的具有营养培养基的培养基盒时，中心部分中的膜的这种凸形的凸起或隆起反过

来提供了优点，这是因为其允许膜优先与处于中心中的营养培养基接触，并且允许随后径向推动和扩张接触区，以便避免在膜和营养培养基之间的截留气泡。此外，径向流体流动通道将已经通过膜的流体均匀地分布在膜的表面上，并且将流体引导到中心排出端口。

[0025] 优选地，排放构件还包括从与收集表面相对的一侧穿透排放构件到收集表面的一侧的通气开口，以允许环境空气优选地经由圆形空气凹槽被供应给收集表面，所述圆形空气凹槽形成在排放构件的面向膜的表面上并包围收集表面并且与排放构件的径向流动通道连通。

[0026] 通过提供经由圆形空气凹槽与径向流动或分配通道连通的通气开口，流体的排放和膜的干燥过程得以改进，因为在过滤步骤期间或结束时，膜和排放构件之间的区域可用通过通气开口供应的空气进行选择性地净化。

[0027] 优选地，排放构件的收集表面具有比保持在膜支撑件中的膜更小的半径，并且与所述膜的外圆周间隔开。

[0028] 这种构造提供的优点是，微生物被捕获并集中在膜的与膜和膜支撑件之间的周边接合部充分地间隔开的部分中，从而避免了环形微生物扩散的风险。它还有助于将微生物集中到将优先与稍后描述的培养基盒中的营养介质接触的膜的一部分上。

[0029] 优选地，所述贮器通过摩擦和/或形状锁定接合、优选地通过卡扣配合连接能够可移除地附接到所述膜支撑件。

[0030] 因此，贮器可以直观且容易地从膜支撑件分离以及附接到膜支撑件，并且两个元件可以作为一个单元来处理。

[0031] 优选地，垂直于贮器的轴向方向的限定贮器的样本容积的横截面面积至少在邻近于贮器的待附接到膜支撑件的开口的部分中朝向贮器的另一开口逐渐增大。更优选地，所述贮器具有唇部部分，所述唇部部分在所述贮器的待附接到所述膜支撑件开口处具有径向向内突出的尖锐末端。

[0032] 因此，由于贮器的横截面朝向下开口的至少部分地圆锥形或倒圆的限制，待测试的流体可以朝向膜均匀地流动。此外，当贮器与膜支撑件分开时，尤其是连同贮器下端的尖锐突出末端时，避免了在贮器下端侧处的液滴形成，使得防止了在贮器与膜支撑件分离时污染膜和/或周围工作场所。

[0033] 优选地，过滤组件还包括被构造成保持营养培养基的培养基盒，其中，培养基盒在膜支撑件的另一侧处优选地通过摩擦和/或形状锁定接合能够可移除地且气密地附接到膜支撑件，使得膜可以与营养培养基接触。

[0034] 设置可附接到膜支撑件的培养基盒使得过滤组件适合于执行包括培养阶段的整个过滤过程，其中该组件具有最小数量的兼容部件。特别地，不需要诸如用镊子手动地处理或移除膜本身以将其转移到培养容器(如培养皿)中，以便使其与营养培养基接触，因为具有保持附接到其上的膜的与培养基盒组合的膜保持器(即膜支撑件)。因此，降低或防止了膜污染的风险或膜的操作中错误的风险。此外，由于排放构件可在膜支撑件附接到培养基盒之前从膜支撑件分离，所以膜的整个下表面是可接近的并且可以暴露于营养培养基。

[0035] 优选地，营养培养基、优选地琼脂营养物被设置在培养基盒内，以便在中心部分中具有向上的凸起，并且以便在培养基盒被附接到膜支撑件时优先与膜的中心部分接触。

[0036] 因此，营养物培养基在培养基盒中的中心向上凸起或隆起进一步支持这样的效

果,即在膜支撑件与培养基盒的附接过程期间,营养物培养基在与——膜的优选向下凸起的中心部分——的初始接触之后通过与膜的渐进接触区而被朝向培养基盒的周边径向向外推动。由此,避免了在膜和营养培养基之间包含气泡,并且确保了膜和营养培养基之间的足够接触面积。

[0037] 优选地,过滤组件被构造成使得相同类型的另一个膜支撑件和/或替代地相同类型的另一个培养基盒和/或相同类型的过滤组件的其它部分可以堆叠到盖装置上,以便彼此堆放。

[0038] 因此,多个过滤组件或其部分可以以节省空间的方式布置,以用于在彼此之上进行运输、储存或培养过程。即,在培养过程期间,例如,可以使用盖部分作为连接器将多个培养基盒彼此堆叠,其中每个培养基盒具有放置在其上的盖部分。

[0039] 一种使用包括培养基盒的本发明的过滤组件来过滤流体的方法,包括以下步骤:

制备所述过滤组件,使得贮器的一个开口附接到膜支撑件的一个轴向侧,所述盖装置附接到贮器的另一个开口,并且排放构件附接到膜支撑件的另一个轴向侧,

将具有排放构件的膜支撑件的另一侧安装在抽吸装置上,

将一定量的待过滤流体填充到贮器的样本容积中,

将盖部分移动到以便允许限定的通气的位置中,

操作抽吸装置直到期望量的流体已经穿过所述膜,

从膜支撑件移除排放构件,

将膜支撑件附接到培养基盒,使得膜与营养培养基接触,

从膜支撑件移除贮器并从贮器移除盖装置,

将盖装置重新附接到培养基盒的开口,以及

将盖装置的盖部分移动到以便允许限定的通气或者以便密封所述培养基盒的开口的位置中。

[0040] 过滤流体的方法优选地还包括在操作抽吸装置的步骤期间的以下步骤:

将盖移动到其密封贮器另一开口的位置中,以及

允许环境空气进入膜和排放构件的收集表面之间的空间中,以允许干燥膜。

[0041] 由于在过滤之后不需要手动处理和转移膜本身,并且由于在膜保持器附接到培养基盒以用于培养之前从膜保持器移除了排放装置,所以整个过程可以直观地和安全地执行,其中测试条件的再现性和可重复性得到改进而没有错误,膜上微生物捕获和生长的产率高,并且污染的风险降低。

[0042] 通过在膜与营养培养基接触之前对膜和排放构件之间的空间进行特定通气来干燥膜进一步改进和加速了微生物的生长。

附图说明

[0043] 将通过参考附图描述根据本发明的过滤组件的优选实施例,在附图中:

图1是从顶部观察的透视截面图,其示出了根据实施例的过滤组件;

图2是从底部观察的透视图,其示出了根据实施例的过滤组件;

图3A-3C是示出根据实施例的具有处于三种不同限定相对位置(posture)的盖部分的过滤组件的侧视图;

图4A是示出根据实施例的具有处于限定相对位置的盖部分的过滤组件的俯视图；

图4B是示出根据实施例的具有处于限定相对位置的盖部分的过滤组件的侧视图；

图5A是示出根据实施例的过滤组件的透视截面侧视图；

图5B是图5A的过滤装置在其被转移到真空泵的泵头之前的透视截面图；

图6A是示出在过滤步骤期间根据实施例的过滤组件的一部分当安装在抽吸装置上时的放大透视截面图；

图6B是示出在膜干燥步骤期间根据实施例的过滤组件的一部分当安装在抽吸装置上时的放大透视截面图；

图7是当从滤头拉动具有贮器的膜保持器而留下由滤头保持的排放构件时根据实施例的过滤组件的透视截面图；

图8是示出根据实施例的过滤组件的排放构件的透视截面图；

图9是示出过滤组件的膜支撑件的透视图，该膜支撑件具有附接到其轴向侧的盖装置；

图10是示出过滤组件的膜支撑件的透视图，该过滤组件具有附接到膜支撑件的一个轴向侧的盖装置和附接到膜支撑件的另一个轴向侧的培养基盒；以及

图11是示出在附接到培养基盒之前和之后的具有贮器但不具有排放装置的膜支撑件的透视图。

具体实施方式

[0044] 在图1和图2中以从顶部和底部观察的示意性透视图示出了根据本发明的实施例的过滤组件1。本发明的过滤组件1包括：保持滤膜11的环状膜支撑件10；圆柱形漏斗状贮器20，其相对轴向端部具有开口，并且其一个轴向开口（下开口）能够可移除地且液密地附接到膜支撑件10的一侧以在膜支撑件10的一个轴向侧上限定邻近于滤膜的样本容积12；以及稍后描述的盖装置40。

[0045] 在特别有利的结构中，过滤组件1包括排放构件30，其能够可移除地且液密地附接到膜支撑件10，以在膜支撑件10的相对轴向侧上限定邻近于滤膜11的排放通道空间13。

[0046] 膜支撑件10的形状类似于包括在其轴向侧处限定开口15a、15b的周边裙部14的环。裙部14在穿过包括中心轴线方向的平面的横截面中具有阶梯状轮廓，使得顶部开口15a具有比底部开口15b更小的直径。然而，阶梯状轮廓不是一个本质方面，并且裙部在外周上可以是连续的，或者可以具有任何其它形状或结构。

[0047] 膜支撑件10是自支撑构件，并且适于将膜11保持在平坦的取向上，因为膜通过例如夹持装置、粘结剂、紧固装置（如销或螺钉）或其组合被固定到膜支撑件。膜也可以被夹持在形成膜支撑件的两个元件之间，或者可以在膜支撑件的外周处一体地模制到膜支撑件的材料中。此外，膜支撑件10可包括如网状物的元件，以另外机械地支撑膜11处于平坦取向。

[0048] 膜11通常在制造期间结合到膜支撑件10中，但是膜支撑件10可以被设计成使得膜11在使用时附接到膜支撑件10。膜11可以是能够捕获感兴趣的微生物的常规单层或多层滤膜。

[0049] 贮器20可具有使得贮器20能够保持将用该组件测试的期望容积的样本流体的任何结构。在所图示的实施例中，贮器20大体为圆柱形和漏斗形，其直径在使用期间的正常竖直取向上朝向贮器20的顶部增大，并且其在其轴向上端和下端处具有开口20a、20b。此外，

贮器20可具有用于保持例如样本制备过程所需的物质的附加腔室(未示出)。贮器20可部分透明或完全透明,以允许从外部监视样本容积12中的样本流体和过程。

[0050] 限定样本容积12的贮器20的外周壁可包括在其内壁表面和/或外壁表面上的标记,以帮助用户确定由贮器20接收的样本流体的量。

[0051] 内壁表面的内径可在贮器20的邻近于下开口20a的至少一部分高度上变化,下开口20a旨在附接到膜支撑件10使得贮器20的垂直于其轴向方向的横截面面积从贮器20的下开口20a朝向在贮器20的另一轴向端部处的顶部开口20b逐渐增大。优选地,样本容积12的截面面积的增大是线性的(即,使得横截面轮廓是圆锥形的)或非线性的(即,使得横截面轮廓是倒圆的)或是两者的任何组合。换句话说,贮器20的内壁至少在贮器20的下游部分处径向向内倾斜并呈漏斗状,即朝向贮器20的竖直轴线倾斜并呈漏斗状,以便产生朝向膜11的流体流。然而,也可在贮器20的整个高度上提供贮器20的内壁表面的倾斜形状。

[0052] 根据如图6A所示的优选实施例,例如,贮器20具有唇部部分21,该唇部部分具有在贮器20的下开口20a处径向向内突出以附接到膜支撑件10的尖锐末端,以便覆盖贮器20和膜支撑件之间的卡扣配合连接22的上端。与卡扣配合连接22相结合,卡扣配合连接22形成为使得贮器20的接合边沿或突起23位于径向外侧上,而膜支撑件10的对应接合边沿或突起24位于卡扣配合连接22的径向内侧上,这种构造避免了在贮器20从膜支撑件10分离时形成液滴。

[0053] 贮器20和膜支撑件10之间的卡扣配合连接22是可移除的液密和气密摩擦和/或形状锁定附接的示例,但是贮器20和膜支撑件10之间的其他连接(如卡口配合、螺纹接合、压配合或使用紧固件或夹具的连接)在这样的情况下是可能的:它们可由用户释放,产生足够刚性和坚固的连接,该连接允许在过滤过程期间将组合元件作为一个单元进行预期的处理和运输而没有非预期的分开,并且提供从贮器20到膜支撑件10的流体供应,使得防止了流体泄漏出来。

[0054] 排放构件30被设计成在制造期间或在使用时可移除地、液密地和气密地附接到膜支撑件10,使得所有待过滤的流体穿过滤膜11并被排放构件30收集并被引导到排出端口33,同时防止流体尤其是通过排放构件30和膜支撑件10之间的连接部分泄漏出来。通过摩擦和/或形状锁定接合,诸如通过卡口配合、螺纹接合、压配合或卡扣配合接合,排放构件30能够可移除地附接到膜支撑件10。优选地,排放构件30具有插入并同心地保持在膜支撑件10的裙部部分14内的外裙部35。膜支撑件10的裙部部分14和排放构件10的裙部34可包括接合特征,该接合特征被构造成在膜支撑件10和排放构件30之间建立期望的液密的可释放连接,该液密的可释放连接允许两个元件在过滤过程中的充分支撑(避免无意的分开)和选择性分开两者,如下面进一步描述的。

[0055] 当排放构件30附接到膜支撑件,膜支撑件进而附接到贮器以形成自支撑单元时,排放构件30、尤其是裙部35和排出端口33被构造成连接到本领域中已知的抽吸装置头/泵头或真空杆头,以便向膜11的下游侧施加真空或负压,使得最初接收在贮器20的样本容积12中的邻近于膜11的上游侧的样本流体被推动穿过膜11,并被收集在收集表面30a中,收集表面30a形成在膜支撑件10上以便面向膜11以用于收集已经穿过膜11的流体。收集表面30a优选为凹形,其中当排放构件30附接到膜支撑件10时,膜支撑件10的中心轴线上的顶点或底部与排出端口33对齐,但是最初与膜11间隔开。收集表面30a具有形成在收集表面30a上

的一个或多个径向流动通道31的图案，以便朝向排出端口33分配和引导流体，流体通过该排出端口被排出到与收集表面30a相对的一侧。

[0056] 除了膜11的周边部分保持在膜支撑件10处被保持之外，排放构件30的凹形收集表面30a还可以支撑处于湿润状态下的膜11的中心部分。即，当膜11吸入水分时，其从平坦状态扩张，并由于膨胀而接近凹形收集表面30a。因此，凹形收集表面30a可以容纳膜11的较大尺寸，并且可以防止褶皱的形成，因为膜11可以均匀地放置在凹形收集表面30a(在下文中也称为凹形表面或收集表面)上。

[0057] 如图8所示，凹形表面30a设置有多个径向流动通道31的图案，这些通道规则地分布在凹形表面30a上。径向流动通道31可形成为起始于由表面的凸起部分限定的凹形表面30a的凹部，并且它们接收和引导已经朝向排出端口33穿过膜11的流体。优选地，排出端口33设置在排放构件30的中心处，并且被构造成气密地连接到抽吸装置，以便向膜11的由包括流动通道31的凹形表面30a限定的下游空间施加负压。

[0058] 此外，一个或多个通气孔或开口32在径向外部位置处形成在排放构件30中，以便从排放构件30的一个轴向侧穿透排放构件30到另一侧，并且当排放构件30附接到膜支撑件10时，环境空气可以通过所述通气孔或开口被供应给圆形空气凹槽34，圆形空气凹槽34形成在排放构件30的面向膜11的表面上并且还与径向流动通道31连通。

[0059] 通气开口32构造成将环境空气输送到圆形空气凹槽34，圆形空气凹槽34布置成包围其中设置有径向流动通道31的收集表面30a。通气开口32使得在经由连接到真空泵的排出端口33向膜11的下游侧施加负压时，在泵头和排放构件30的外周裙部35之间的通常在过滤过程期间建立的气密连接被暂时选择性地释放，使得环境空气可以在裙部和所述泵头之间通过，到达排放构件30的与具有收集表面30a的一侧相对的一侧，并从那里通过通气开口32到达收集表面30a。

[0060] 通过通气开口32输送到圆形空气凹槽34的环境空气随后被分配到径向流动通道31，并且被抽吸到排出端口33，并朝向抽吸装置被排出。沿着膜11的下游表面通过的空气使膜11干燥，并将截留在膜11和排放构件30之间的潜在剩余的其余流体排出到排出端口33，以便在过滤过程之后净化膜11和膜支撑件30之间的区域(参见图6B中的两个小箭头，其示意性地指示了流过通气开口32的环境空气)。通过防止来自样本容积的所述侧的空气供应，例如通过借助于将在稍后描述的盖装置40来密封贮器20的顶部开口，可以进一步增强净化效果。

[0061] 优选地，排放构件30的收集表面30a具有比保持在膜支撑件10中的膜11更小的半径，并且与膜11的外圆周间隔开，在该外圆周处，膜11与膜支撑件10结合，从而留下没有流体通道的某一周边区36。圆形空气凹槽34和径向流动通道31设置在排放构件30的一部分中，并且空气凹槽34界定收集表面30a的外周。结果，通过膜11过滤的流体中潜在包含的微生物被捕获，并且主要集中在膜11的对应于收集表面30a的区域上并与膜11的周边边缘充分间隔开。

[0062] 在另外的替代实施例中，作为径向流动通道31的附加或替代，收集表面30a可设置有以各种图案围绕凹形表面分布的单独的凹窝或凹口，或设置有优选地以同心方式布置的另外的环形凹槽，或设置有它们的组合。

[0063] 如上所述，排放构件30和膜支撑件10之间的连接是可释放的，并且其此外被构造

成使得当过滤组件1经由排放构件30被保持在真空泵头或真空杆(抽吸装置)头上时,包括附接在一起的膜支撑件10和贮器20的过滤组件1的其余部分可以作为一个单元从抽吸装置分离,而排放构件30保持附接在抽吸装置上,因为排放构件30与膜支撑件10是分开的。

[0064] 根据本发明,盖装置40能够可移除地且液密地附接到贮器20的顶部轴向开口20b以封闭该开口。盖装置40被构造成也能够可移除地液密地附接到膜支撑件10,以便将膜支撑件10的一个(顶部)轴向开口15b与环境密封隔离。这是可以实现的,因为贮器20和膜支撑件10的顶部开口20b、15b具有基本上相同的尺寸和包围它们的边沿或边缘的构造,该边沿或边缘可以与盖装置40的配合凹部接合以实现密封,或者因为包围开口20b、15b的边沿的构造和/或尺寸不同,但是盖装置40具有两个配合的凹部,这两个配合凹部分别被定尺寸和布置成与所述开口中的一者接合。

[0065] 在该实施例中,盖装置40被成形有并设置有凹部,凹部被构造成以便可分离地布置在包围贮器20的顶部轴向端部处的开口20b的边沿的顶部上。盖装置40可以以各种方式与贮器20的顶端接合,包括与保持装置组合的卡扣配合、卡口配合、螺纹接合、或压配合或松配合。在任何情况下,该接合提供了盖装置40和贮器20之间的基本上气密密封的可能性,并且该接合使得其提供足够的阻力,以防止在过滤和培养以及分析程序之前和期间(即,当盖装置40和支撑构件10一起用作培养容器时)盖装置40与贮器20或膜支撑件10的顶部开口15b在处理和运输期间的意外脱离。

[0066] 优选地,盖装置40具有用于支撑盖部分40a(即,设置有上述相应凹部的部分)的铰链41,以便允许以预定运动选择性地打开盖装置40。换句话说,盖装置40的盖部分40a在附接时被铰接到贮器20和膜支撑件10中的任一个或两者。另外,盖装置40设置有盖锁,以防止盖部分40a被意外打开。盖锁可通过形成在盖装置40和贮器20(和/或膜支撑件10)上的两个互补接合部分的接合来提供,所述两个互补接合部分仅在施加一定的力或运动时才可以脱离。

[0067] 根据本发明的实施例,整个铰链机构41被包括在盖装置40中,盖装置40进而可以附接到(即,作为卡扣配合或其它可释放连接)作为功能单元的贮器/膜支撑件。也就是说,在这种情况下,贮器20和/或膜支撑件10不需要用于铰接铰链的互补元件,并且因此可以具有简单的设计。

[0068] 根据附图中所示的另一实施例,铰链机构41的一个部分设置在贮器20上和/或膜支撑件10上,并且铰链机构41的另一部分设置在盖装置40上。也就是说,用于铰接铰链的互补部分设置在盖40和贮器20上和/或膜支撑件10上。这些互补部分可以呈简单的铰接接头的形式,该铰接接头具有插入到配合凹部中的突起,并且该铰接接头限定一旋转轴线,该旋转轴线位于垂直于过滤组件的中心轴线的平面中并且优选地与将由盖装置40封闭的相应开口基本上相切。

[0069] 独立于铰链机构41的位置和结构,盖装置40优选地形成为以便提供图3A至3C中所示的盖部分40a的至少三个限定位置,这三个限定位置包括盖部分40a(液密地)密封开口的位置、开口是可接近的且盖部分40a处于其最打开状态(优选地由机械止挡件限制)的位置、以及盖部分40a封闭开口以防止任何颗粒或污染物进入但允许限定的通气进入开口中的位置。

[0070] 盖部分40的另外的位置是可能的,诸如其中处于打开状态的盖部分40a与水平平

面围成特定角度(例如大致45度的角度)的一个位置(参见图3A、4A和4B)。

[0071] 当盖部分40a保持在允许使用者接近贮器20的容积12的位置时,例如,其中盖部分40a与水平平面围成90度或更小的角度时,存在的优点是,当过滤组件1用于洁净室内(例如,在常规已知的“洁净工作台”内)时,污染物进入在其处布置有盖装置40的(贮器或支撑构件的)开口的风险显著减小,这是因为倾斜的盖部分40a遮蔽开口的一部分,并因此防止在洁净工作台内的工作区中产生的且沿竖直方向和/或沿水平方向被引导的净化空气流的相当大部分直接进入过滤组件1中(参见图4A和图4B中的平行箭头)。另外,与该洁净工作台外部的环境相比,该洁净工作台的内部可具有轻微的过压。

[0072] 用于最大开度的止挡件可以是机械止动件,例如设置在盖装置40抑或贮器/膜支撑件或两者上的突起,其阻挡沿枢转方向的进一步运动。止挡件还可以设计成产生一定的接合,以便增加使盖部分40a从最大打开位置向后倾斜所需的力,和/或产生“咔哒感觉”以向用户发出到达最大打开位置的信号。

[0073] 铰链机构41可以设置为用于容器20和膜支撑件10中的仅一者但是可以不具有用于另一者的功能的操作元件,只要实施了盖部分40a的所需密封接合即可。

[0074] 过滤组件1可包括培养基盒50作为另外的元件,培养基盒被构造成填充有或已经设置有为促进感兴趣的微生物的生长而选择的营养培养基51。培养基盒50优选地通过摩擦和/或形状锁定接合(例如卡口配合、螺纹接合、压配合或卡扣配合)而能够可移除地和气密地附接到膜支撑件10底侧处,即,在膜支撑件10的另一侧处(即,用于附接排放构件但其不再附接排放构件30的一侧),使得膜11可以与营养培养基51接触。培养基盒50和膜支撑件10之间的连接应当被设计成使得其提供足够的阻力以阻止培养基盒50从膜支撑件10脱离,以便使得该组合的单元能够被处理和运输而培养基盒50不会从膜支撑件10脱落,同时(如果在该过程中期望的话)仍然允许培养基盒50从膜支撑件10容易地分离。

[0075] 培养基盒50可以是具有类似于培养皿并限定用于接收营养培养基51的容积的一体封闭底部的容器。培养基盒50因此在顶部处具有单个开口50a。在制造之后,顶部处的开口50a最初通过保护性覆盖件(未示出)被封闭,以防止对营养培养基51或预消毒状态在运输期间的任何污染。

[0076] 任选地,如图10所示,培养基盒50在培养基盒50的底部处具有第二开口50b,其可移除地覆盖有底部封闭件52。底部封闭件52被构造成放置在盖装置40的顶侧上,并且通过一个或多个突起53在横向运动方面受到限制,所述突起被构造成插入盖装置40的顶侧上的对应凹部43中,使得培养基盒50可以稳定地堆放在具有膜支撑件10和如下所述附接的盖装置40的另一培养基盒50的顶部上。当膜支撑件10将被附接到培养基盒50以便为培养做准备时,移除并丢弃保护性覆盖件。

[0077] 营养培养基51、优选地为琼脂营养物优选地设置在培养基盒50内,以便在中心部分具有向上的凸起或隆起,并且以便在培养基盒50附接到膜支撑件10时优先地与膜11的中心部分接触。因此,当具有膜11的膜支撑件10以竖直向下的运动从顶部附接到培养基盒50时,营养培养基51首先与膜11的中心部分接触,并且在进一步竖直运动直到完成附接时被朝向培养基盒50的圆周径向向外推动。这种从中心部分到周边的渐进接触确保了膜11和营养培养基51之间的良好接触,并且避免了在营养培养基51和膜11之间截留气泡。营养培养基51的中心向上凸起或隆起可以通过例如用于培养基的支撑表面的轻微弯曲来实现。

[0078] 在膜11在使用如上所述设置有凹形收集表面30a的排放构件30的过滤步骤之后具有中心向下弯曲的情况下，膜11和营养培养基51之间的这种渐进径向接触的效果得到增强。此外，在与洁净室的外部相比具有轻微过压的洁净室中执行该过滤过程的情况下，过滤组件1的贮器20的样本容积12将在过滤步骤结束时具有相同的过压。如果在过滤组件从洁净室移除之前，盖装置40移动到其(液密地)密封贮器20的顶部开口的位置，则贮器20内的过压将被保持一定时间直到过滤组件从排放构件分离为止，并且将增强膜11的向外凸起。

[0079] 当贮器20在准备培养步骤中已经从膜支撑件10分离时，盖装置40可以从贮器20分离并重新附接到膜支撑件10的顶部开口。盖装置40在附接之后由于铰链而可选择性地进入其封闭开口但允许到开口中的通气的位置中，或者进入其液密地密封膜支撑件10的开口的位置中。因此，可以设定期望的培养条件，即厌氧或需氧培养条件。即使设定了盖装置40的通气位置，也防止了意外的完全封闭至密封位置，并且培养单元可以彼此堆叠。

[0080] 过滤组件1的与外壳相关或与支撑件相关的组成元件包括膜支撑件10、贮器20、盖装置40、排放构件30和培养基盒50，这些组成元件优选地由热塑性树脂制成，优选地由聚丙烯制成，不过可以取决于特定设计(单向使用或多次使用)而由其它合适的材料制成。也可以由不同的材料制成某些元件或元件的部分。

[0081] 此外，过滤组件1被构造成使得另一过滤组件1或相同类型的过滤组件的部分可堆叠到盖装置40上，以便彼此堆放。如上所述，盖装置40可以附接到贮器20上，以及替代地附接到膜支撑件10上，以便封闭相应的开口。独立于盖装置40附接的位置，另一膜支撑件10、培养基盒50或过滤组件1的其它部分可以放置到盖装置40上。盖装置40具有用于部分地接收待堆叠在其上的部件的装置，诸如凹部、凹槽和/或凹槽图案。优选地，盖装置40具有圆形凹部，该圆形凹部形成为接收形成在待堆叠到盖装置40上的部分(例如膜支撑件10的裙部14)上的配合圆形突起。

[0082] 过滤组件的至少一些但优选所有的组成元件都在制造期间被预先消毒，并被密封以供随后使用。此外，膜支撑件10、贮器20、排放构件30和盖装置40可被预组装以形成准备好使用的单元。

[0083] 存在可在培养基盒50中提供的各种营养液，并且取决于待过滤和培养的感兴趣的微生物，可以使用各种滤膜。

[0084] 为了避免在选择和匹配溶液及过滤培养基时的错误，为了避免清楚地识别和区分相应的营养液和过滤培养基，膜支撑件10和培养基盒50可设置有颜色编码以便于识别。

[0085] 在下文中，将描述使用根据本发明的上述实施例的过滤组件1的方法。在开始过滤之前，制备过滤组件1，过滤组件1具有贮器20的附接到膜支撑件10的顶部轴向侧的下开口、附接到贮器20的顶部开口的盖装置40以及附接到膜支撑件10的下部轴向侧的排放构件30。过滤组件1可以基本上作为一个单元预先组装在预先消毒的包装中，或者可以在工作场所处由单独的元件组装而成。在拆包之后，过滤组件1在一个单个步骤中作为一个单元被转移到外部抽吸或真空装置(即，潜在地位于洁净工作台内的真空泵或真空杆)头，并且该单元经由保持在膜支撑件10中的排放构件30被安装到所述头。在该连接中，泵头径向扩张，以便密封地接合排放构件30的裙部35的内周表面，并建立与排放构件30的排出端口33的流体连接。

[0086] 在下一步骤中，将一定量的待过滤流体填充到贮器20的样本容积12中，使盖部分

40a处于以便允许限定的通气的位置中，并且然后操作抽吸装置以经由排出端口33向膜11的下游侧施加减小的压力，直到期望量的流体已经穿过膜11。停止抽吸装置的操作，并且将包括膜支撑件10和贮器20的过滤组件作为一个单元从抽吸装置头移除，留下附接到所述头的排放构件30，从而将膜支撑件10从排放构件30移除。随后，将过滤组件的膜支撑件10附接到培养基盒50，使得膜11与营养培养基51接触，将贮器20从膜支撑件10移除，并且将盖装置40从贮器20移除并重新附接到膜支撑件10的顶部开口，以取决于盖装置40的位置来封闭或甚至密封培养基盒50，从而允许膜支撑件的顶部开口的限定通气或产生完全液密密封。

[0087] 该过滤方法还可包括，在操作抽吸装置的步骤期间，为了干燥膜11并且从膜11的下侧和排放构件30的收集表面30a之间的空间净化残余流体，将盖装置40移动到其密封贮器20的顶部开口的位置中，并且允许环境空气经由通气开口32、圆形空气凹槽34和径向流动通道31进入膜11和排放构件30的收集表面30a之间的空间，同时如上结合图6所述那样通过排出端口33施加抽吸力。

[0088] 附图标记

1 过滤组件
10 环状膜支撑件
11 滤膜
12 样本容积
13 排放通道空间
14 裙部
15a,15b 膜支撑件的开口
20 贮器
20a,20b 贮器开口
21 唇部部分
22 卡扣配合连接
23 贮器的接合边沿或突起
24 膜支撑件的接合边沿或突起
30 排放构件
30 收集表面或收集区
31 径向流动通道
32 通气开口
33 排出端口
34 圆形空气凹槽
35 裙部
36 外周区
40 盖装置
41 铰链
40a 盖部分
43 凹部
50 培养基盒

50 顶部开口

50 底部开口

51 营养培养基

52 底部封闭件

53 突起

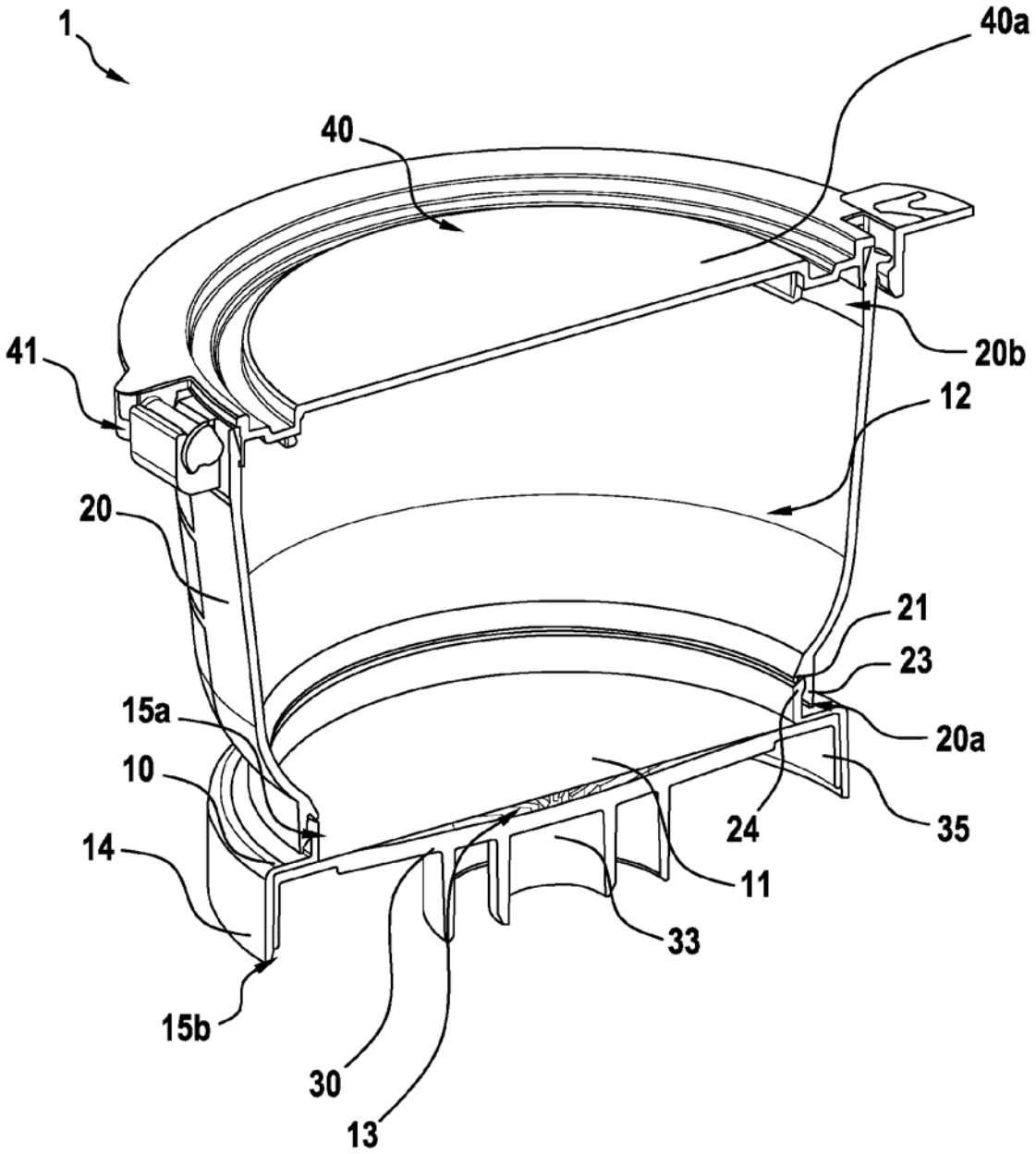


图 1

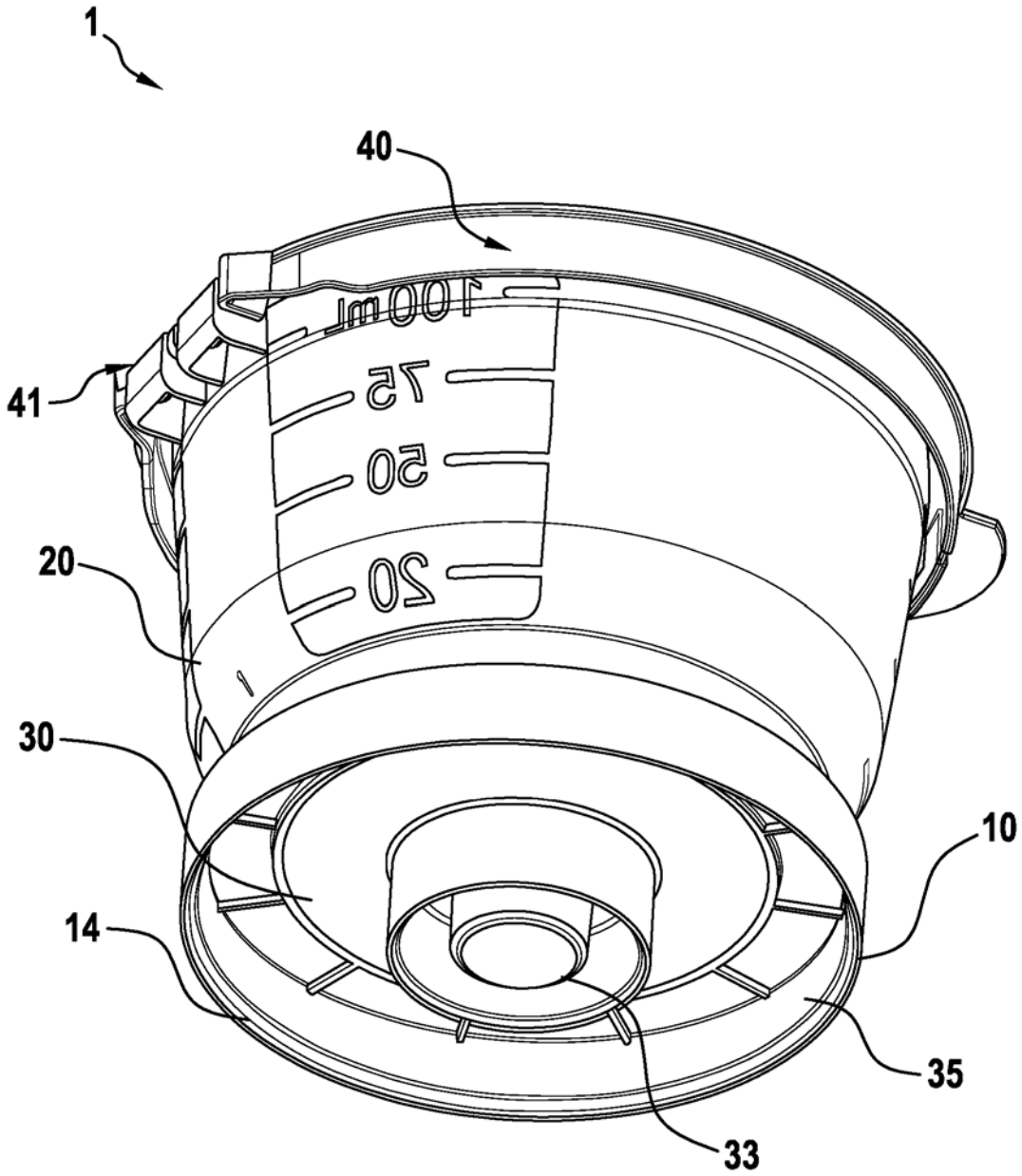


图 2

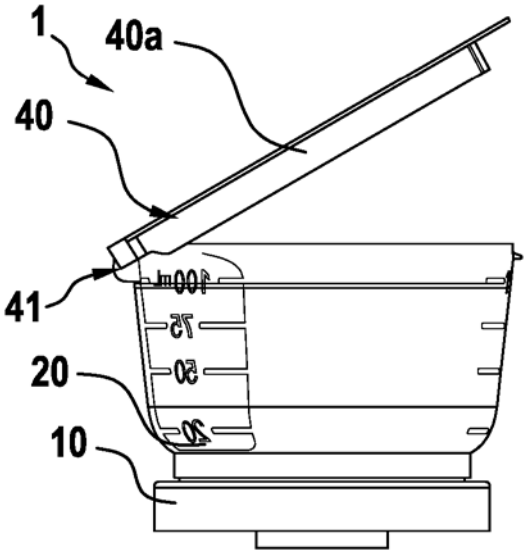


图 3A

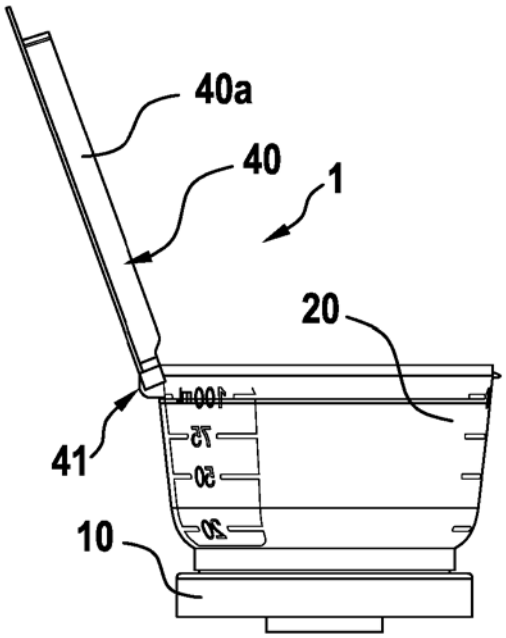


图 3B

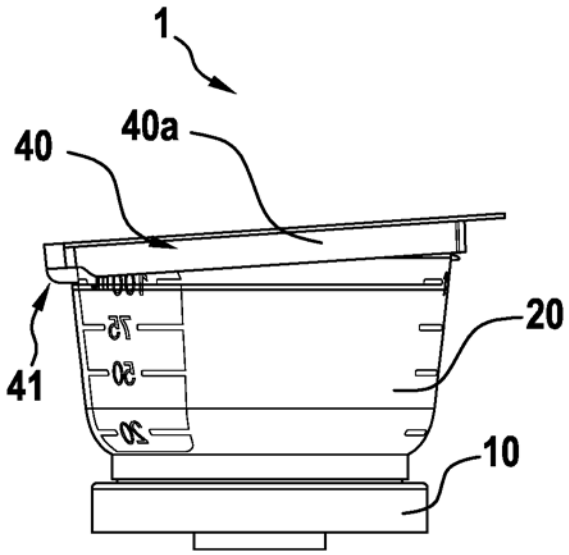


图 3C

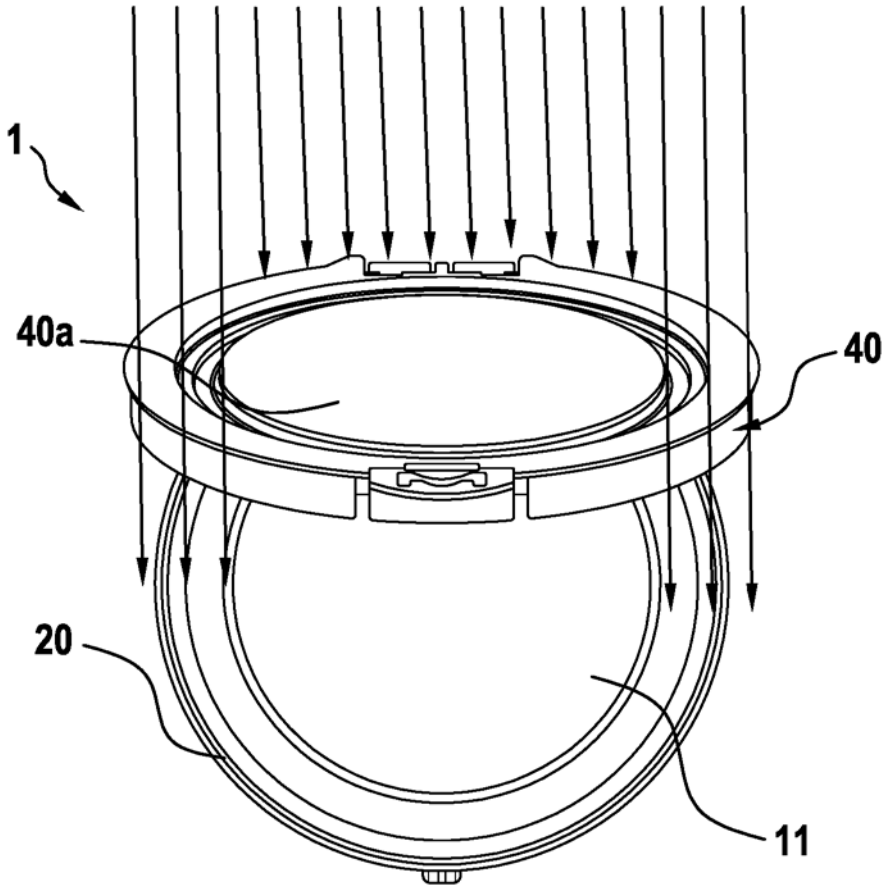


图 4A

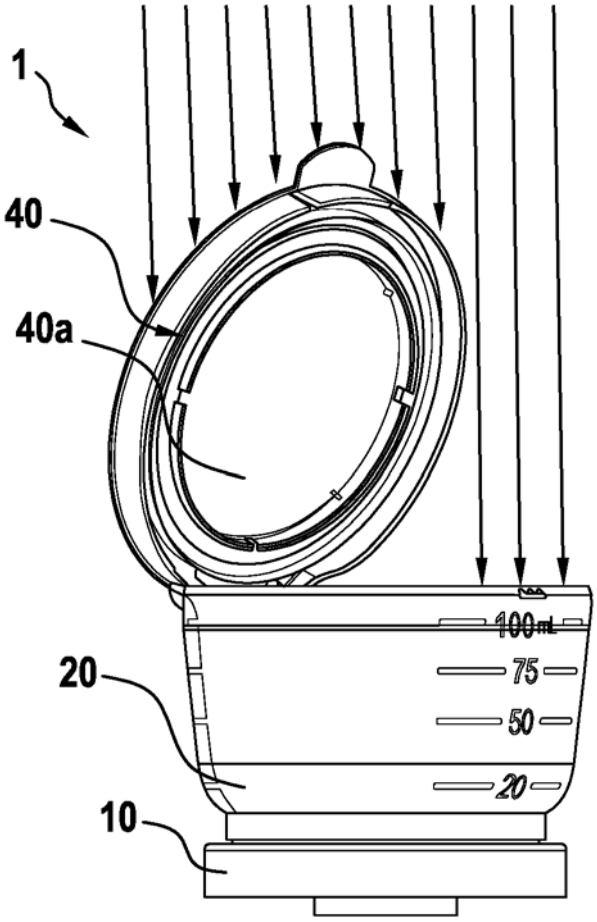


图 4B

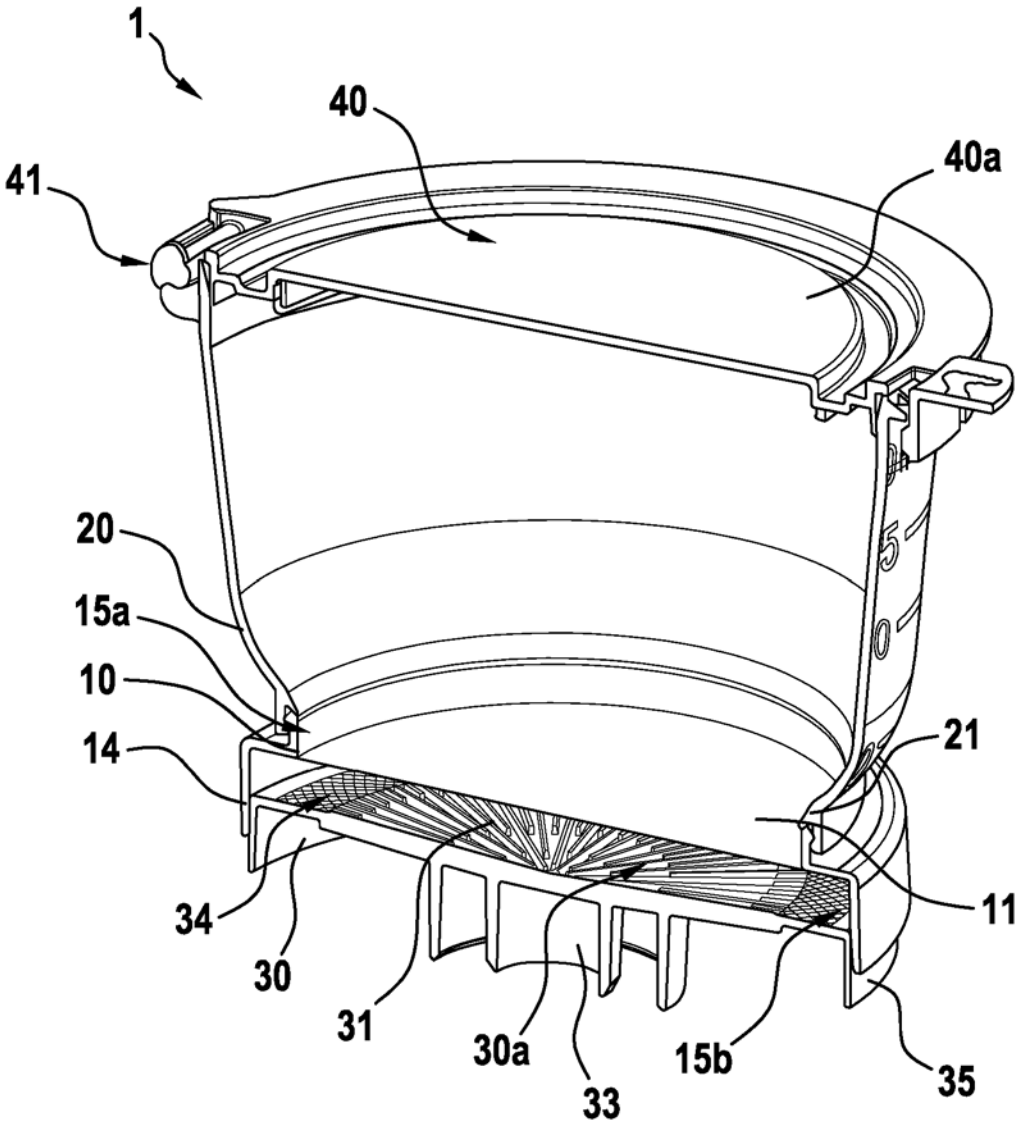


图 5A

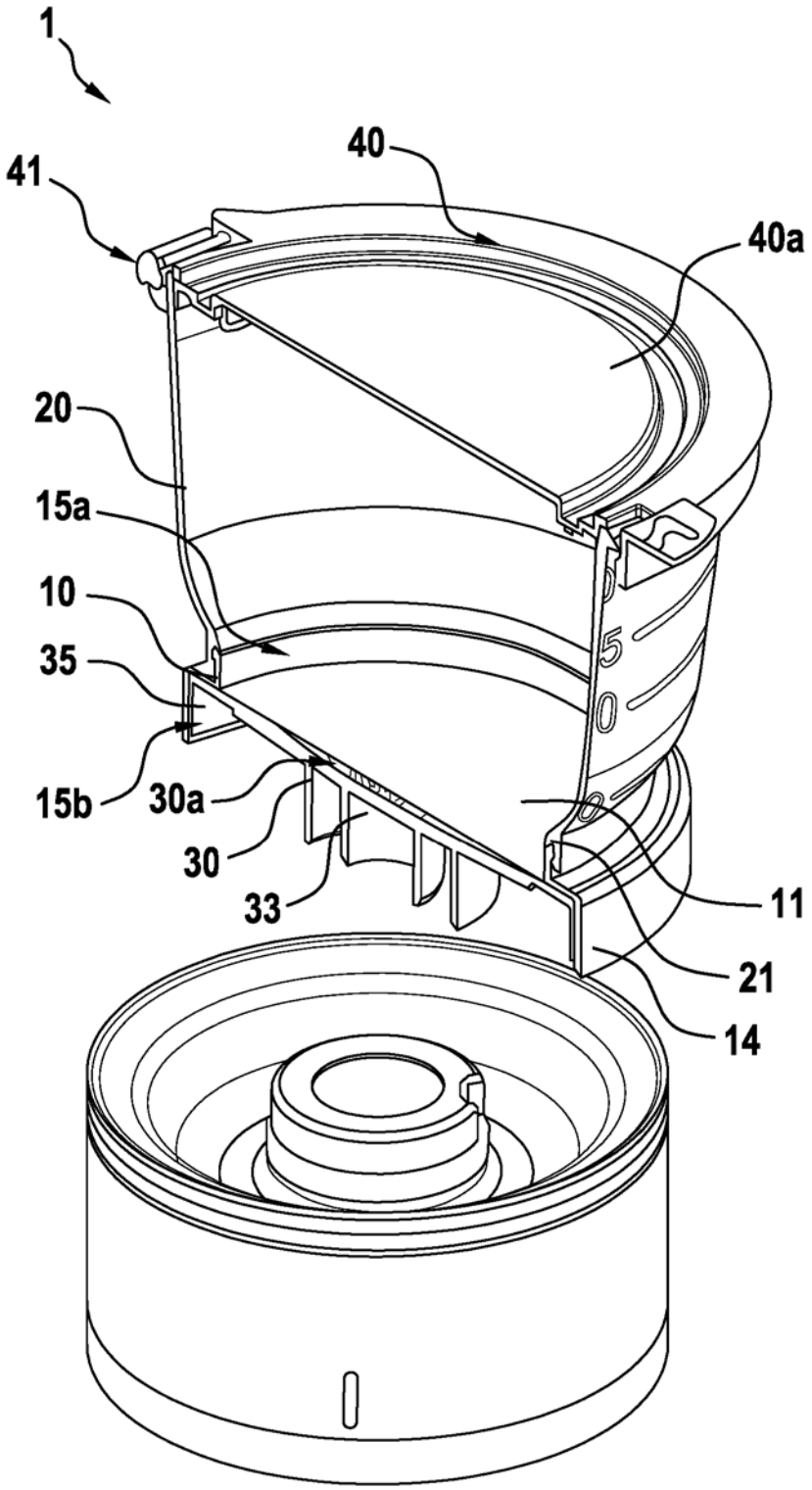


图 5B

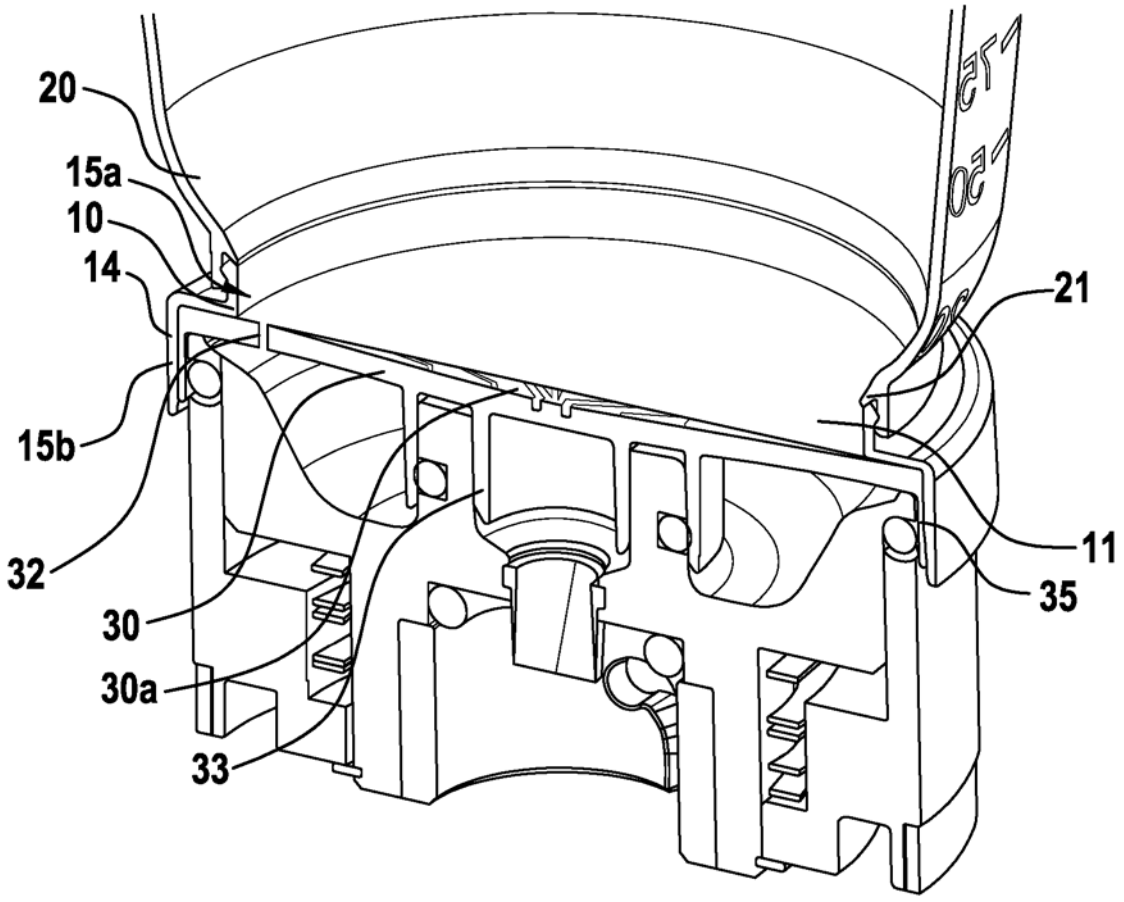


图 6A

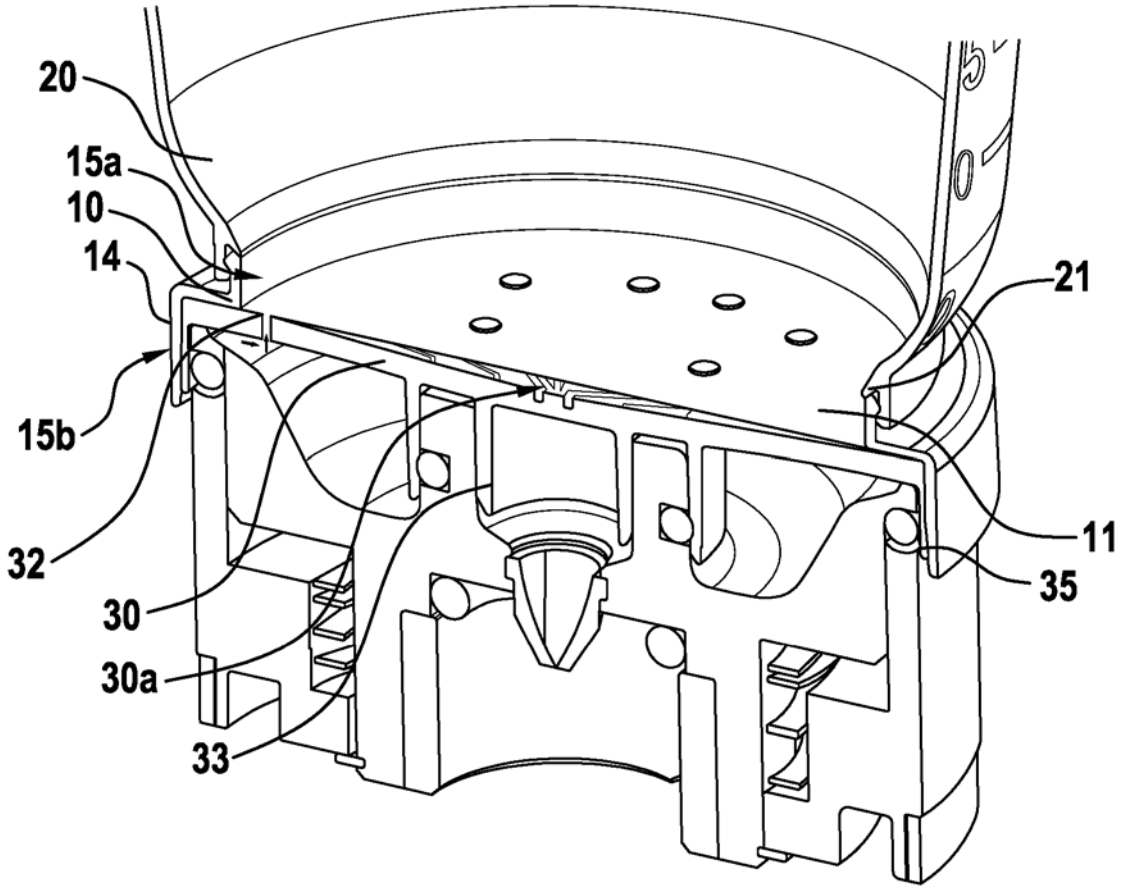


图 6B

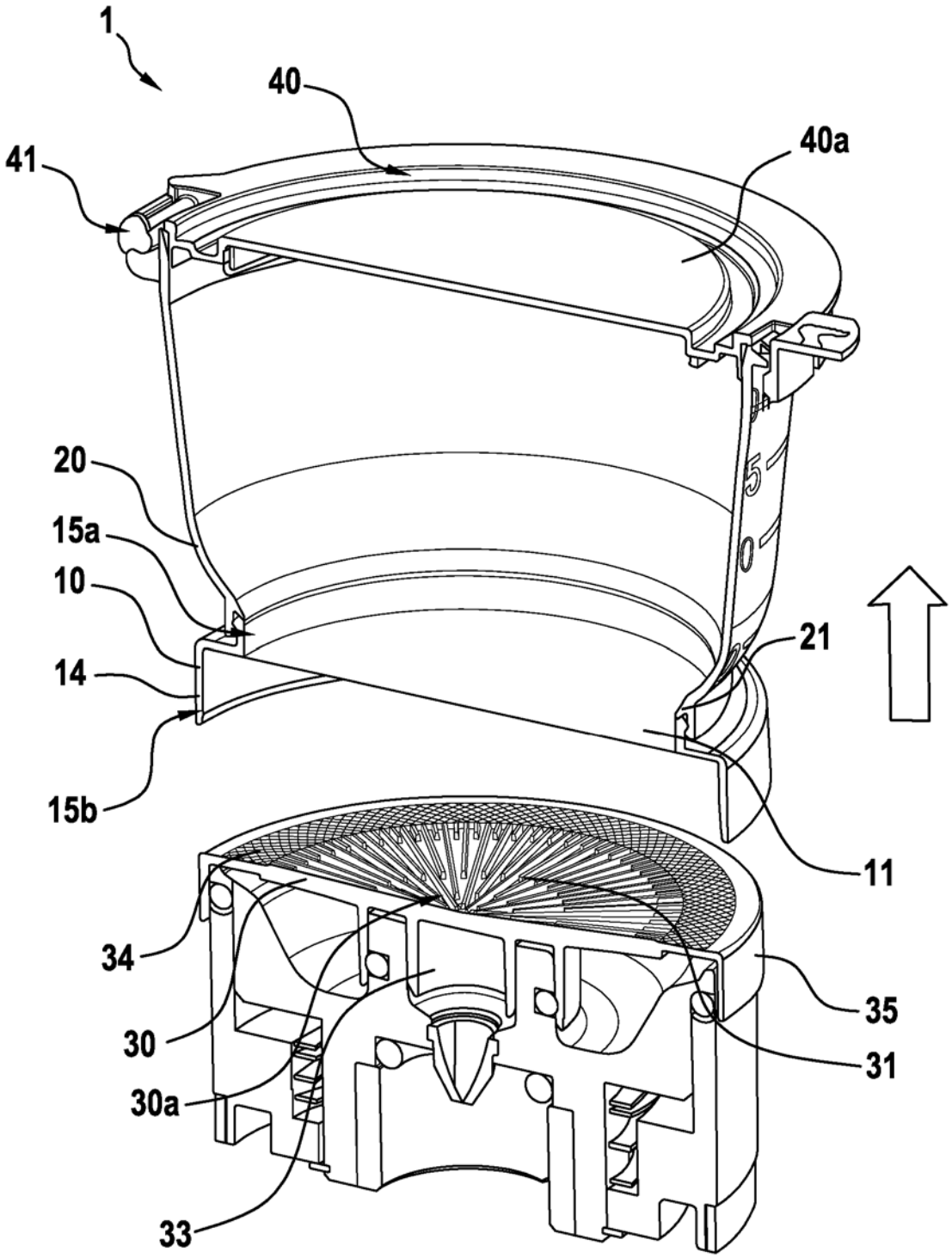


图 7

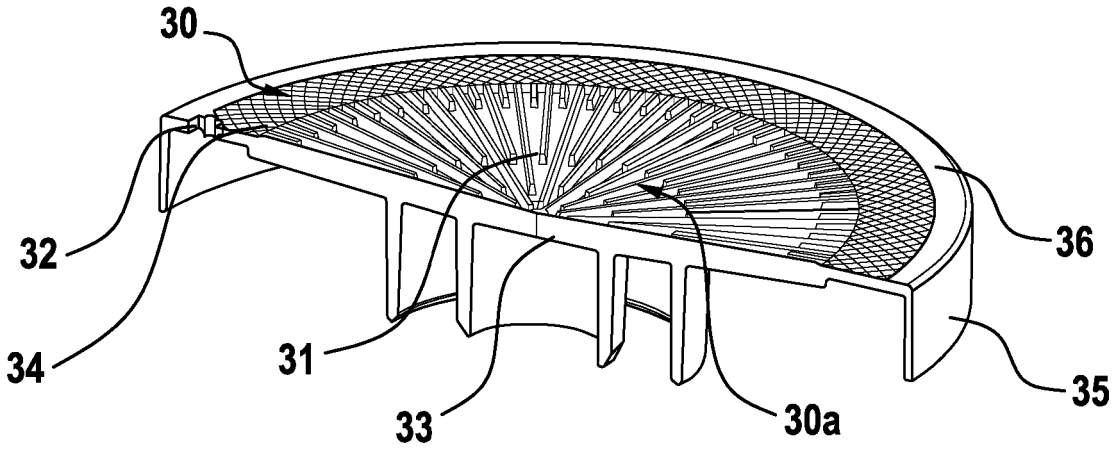


图 8

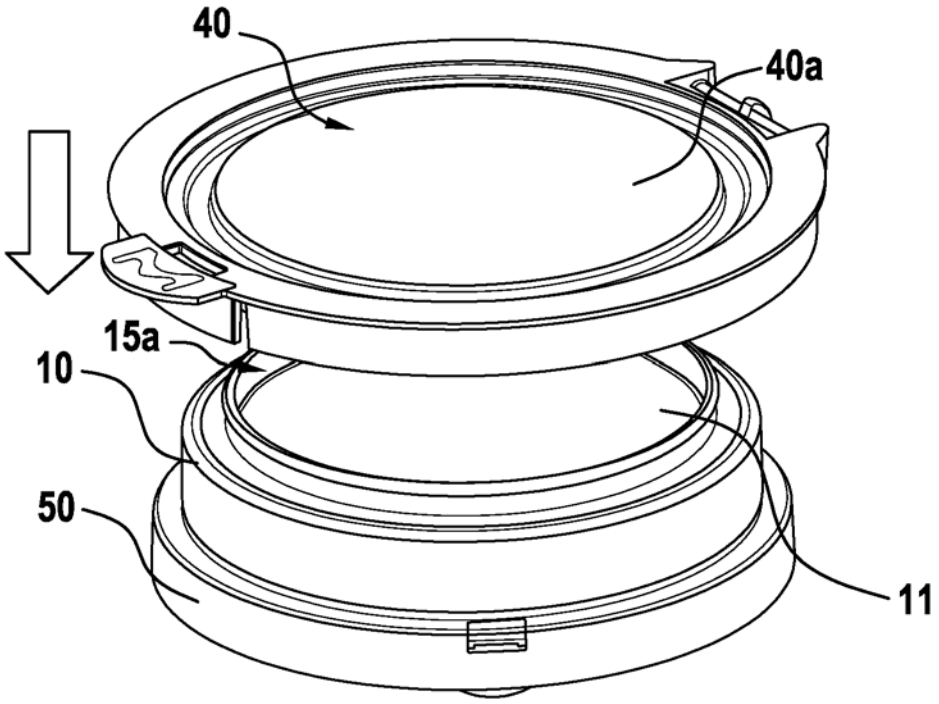


图 9

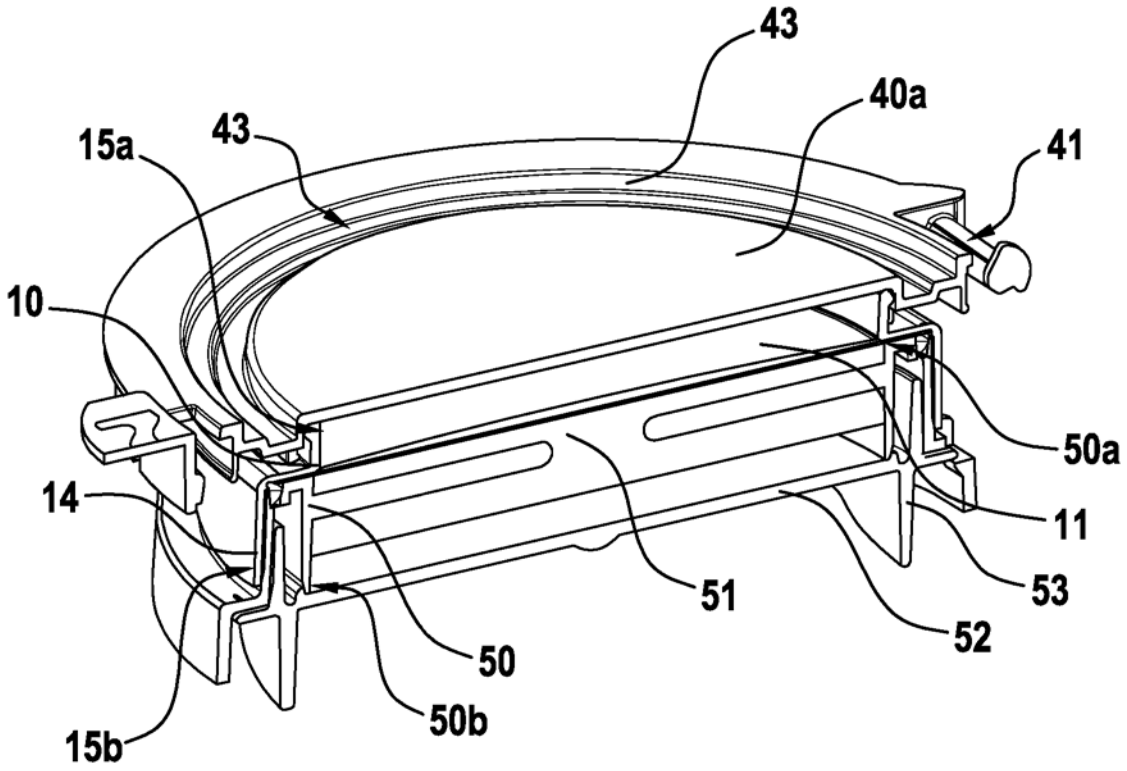


图 10

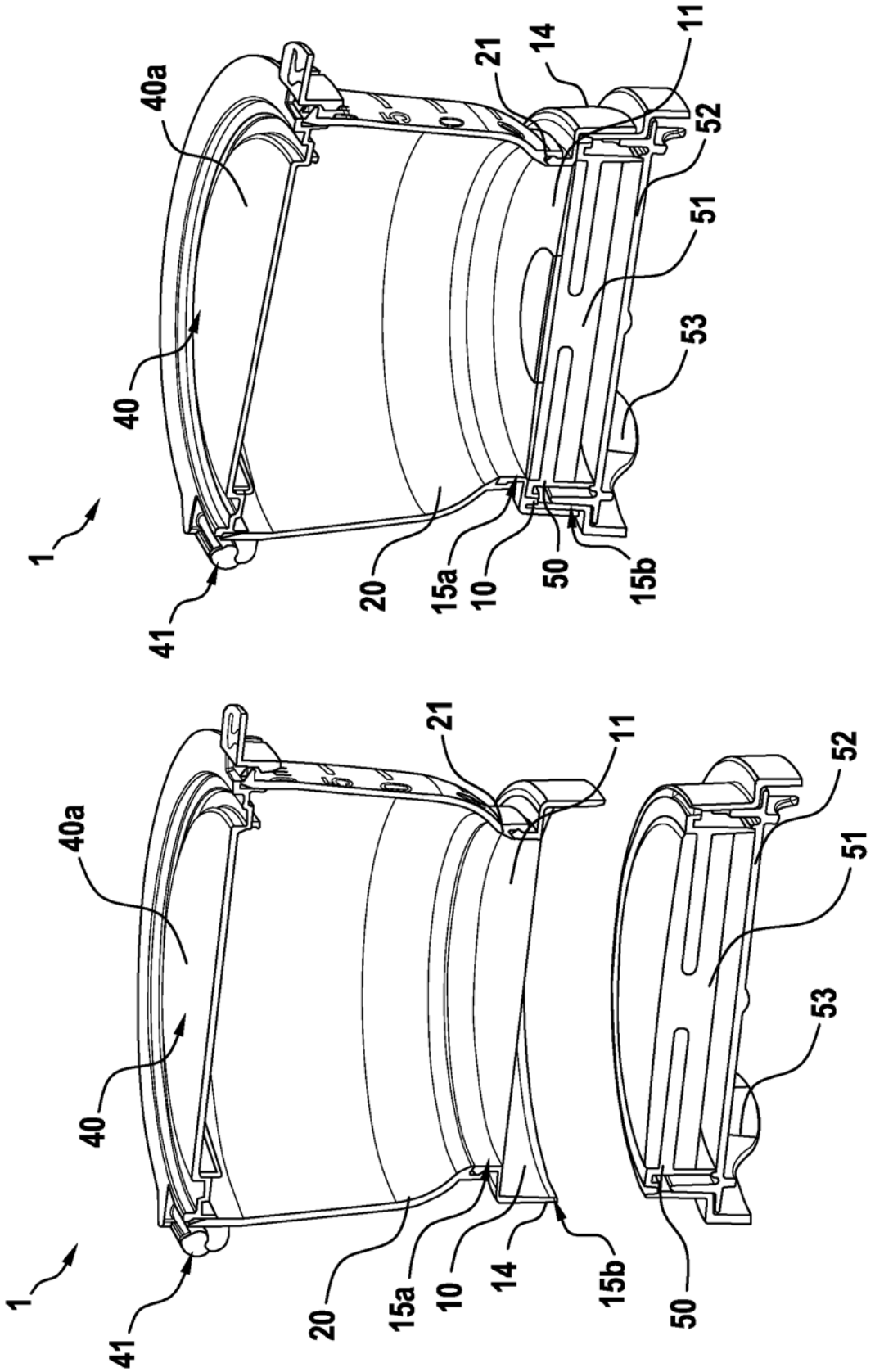


图 11