



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1897993 B

(45) 授权公告日 2012.02.08

(21) 申请号 200480038117.3

B01D 63/00(2006.01)

(22) 申请日 2004.12.22

C02F 1/44(2006.01)

(30) 优先权数据

60/532,759 2003.12.24 US

(56) 对比文件

US 4031010, 1977.06.21, 说明书第1栏第6-7行, 第1栏第62行至第2栏第33行, 第2栏第55-62行, 第4栏第1-26行, 第4栏第59行至第5栏第18行, 第7栏第15-21行、附图1-4.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.06.19

US 4248736, 1981.02.03, 全文.

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2004/043546 2004.12.22

US 5944684 A, 1999.08.31, 全文.

(87) PCT申请的公布数据

W02005/062973 EN 2005.07.14

US 5944694 A, 1999.08.31, 全文.

(73) 专利权人 凯米卡技术有限公司

地址 美国俄勒冈州

审查员 李玉菲

(72) 发明人 塚本卓治

(74) 专利代理机构 上海瀚桥专利代理事务所

(普通合伙) 31261

代理人 曹芳玲

(51) Int. Cl.

A61M 1/34(2006.01)

B01D 11/00(2006.01)

B01D 39/00(2006.01)

B01D 61/00(2006.01)

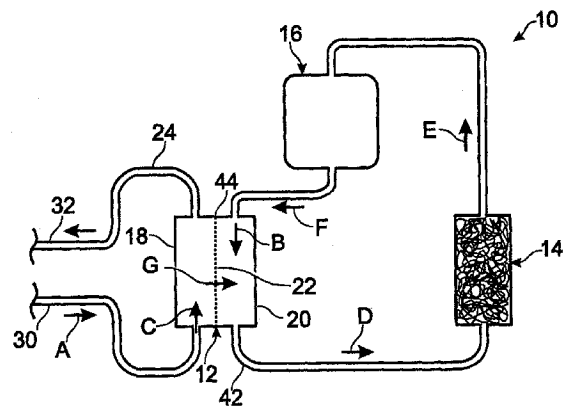
权利要求书 3 页 说明书 13 页 附图 7 页

(54) 发明名称

用于便携式人类透析的透析液再生系统

(57) 摘要

提供一种透析液再生室。在一个实施例中,所述透析液再生室可以包括设计为选择性地截留毒素并排斥选择的阳离子的毒素截留器。



1. 一种透析液再生室,包括:

设计为选择性地截留毒素并排斥选择的阳离子的毒素截留器,其中所述毒素截留器包含包括离子选择障壁的离子选择脲酶固定活性碳纤维。

2. 如权利要求 1 所述的透析液再生室,其特征在于,还包括半渗透膜。

3. 如权利要求 1 所述的透析液再生室,其特征在于,所述离子选择障壁包括碳链以形成物理障壁。

4. 如权利要求 1 所述的透析液再生室,其特征在于,所述离子选择障壁包括长链碳氢化合物部分。

5. 如权利要求 1 所述的透析液再生室,其特征在于,所述离子选择障壁包括碳障壁。

6. 如权利要求 1 所述的透析液再生室,其特征在于,所述离子选择障壁是疏水的。

7. 如权利要求 1 所述的透析液再生室,其特征在于,所述毒素截留器包括带电的微孔区域。

8. 如权利要求 1 所述的透析液再生室,其特征在于,所述离子选择脲酶固定活性碳纤维包括至少一种设计为水解脲的酶。

9. 如权利要求 8 所述的透析液再生室,其特征在于,所述离子选择脲酶固定活性碳纤维包括固定脲酶。

10. 如权利要求 1 所述的透析液再生室,其特征在于,所述毒素截留器设计为从透析液中基本上消除脲。

11. 如权利要求 1 所述的透析液再生室,其特征在于,所述毒素截留器设计为从透析液中基本上消除尿酸。

12. 如权利要求 1 所述的透析液再生室,其特征在于,所述毒素截留器设计为从透析液中基本上消除肌酸酐。

13. 如权利要求 1 所述的透析液再生室,其特征在于,所述选择的阳离子包括 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 K^{+} 或 Na^{+} 。

14. 如权利要求 1 所述的透析液再生室,其特征在于,所述选择的阳离子是基本阳离子。

15. 一种包括权利要求 1 所述的透析液再生室的透析系统。

16. 一种包括如权利要求 1 所述的透析液再生室的血液透析系统。

17. 一种包括如权利要求 1 所述的透析液再生室的腹膜透析系统。

18. 一种设计为从载有毒素的透析液产生更新的透析液的透析液再生室,所述透析液再生室包括:

设计为选择性地实现从载有毒素的透析液中充分吸取毒素以形成更新的透析液的透析液再生织物,所述透析液再生织物还设计为最小化非毒素的吸取;及

用于释放更新的透析液的出口;

其中所述透析液再生织物包含包括离子选择障壁的离子选择脲酶固定活性纤维。

19. 如权利要求 18 所述的透析液再生室,其特征在于,还包括设计为接收所述载有毒素的透析液的入口。

20. 如权利要求 18 所述的透析液再生室,其特征在于,还包括设计为允许毒素排出所述透析液再生室的排放口。

21. 如权利要求 18 所述的透析液再生室,其特征在于,所述离子选择脲酶固定活性纤维是通过以下步骤合成的:

氧化纤维;
使纤维附着至少一条脂质链;以及
使纤维共价连接至少一种酶。

22. 如权利要求 18 所述的透析液再生室,其特征在于,
所述离子选择脲酶固定活性纤维包括:
具有设计为保留带电离子的孔的纤维;
主要包括附着到所述纤维并设计为从所述纤维的孔大量延伸的脂质链的疏水离子选择障壁;及

基本上位于所述离子选择障壁内的脲酶。

23. 如权利要求 22 所述的透析液再生室,其特征在于,所述带电的离子包括铵离子。

24. 如权利要求 18 所述的透析液再生室,其特征在于,所述透析液再生织物具有最小化的基本阳离子的吸取的性能。

25. 如权利要求 24 所述的透析液再生室,其特征在于,所述基本阳离子包括 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 K^+ 或 Na^+ 。

26. 如权利要求 18 所述的透析液再生室,其特征在于,设计为用在透析系统中,此外还设计为通过实现从大量用过的透析液中充分吸取毒素来再生大量更新的透析液。

27. 一种产生毒素截留器的方法,所述方法包括:

氧化纤维以生成活性碳纤维;
附着脂肪酸来产生离子选择障壁,其中所述脂肪酸从活性碳纤维延伸出去;
提供偶联到所述活性碳纤维的离子交换树脂;及
提供将脲酶固定在所述活性碳纤维上以生成离子选择脲酶固定活性碳纤维。

28. 一种根据权利要求 27 所述的方法制造的毒素截留器。

29. 一种透析液再生室,包括:

设计为选择性地截留毒素并排斥选择的阳离子的毒素截留器,其中所述毒素截留器包含包括离子选择障壁的离子选择活性碳纤维,所述离子选择障壁包括碳氢化合物障壁。

30. 如权利要求 29 所述的透析液再生室,其特征在于,还包括半渗透膜。

31. 如权利要求 29 所述的透析液再生室,其特征在于,所述碳氢化合物障壁为物理障壁。

32. 如权利要求 29 所述的透析液再生室,其特征在于,所述碳氢化合物障壁包括多个碳氢化合物链。

33. 如权利要求 29 所述的透析液再生室,其特征在于,所述离子选择障壁是疏水的。

34. 如权利要求 29 所述的透析液再生室,其特征在于,所述毒素截留器包括带电的微孔区域。

35. 如权利要求 29 所述的透析液再生室,其特征在于,所述离子选择活性碳纤维包括至少一种设计为水解脲的酶。

36. 如权利要求 29 所述的透析液再生室,其特征在于,所述选择的阳离子包括 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 K^+ 或 Na^+ 。

37. 如权利要求 29 所述的透析液再生室,其特征在于,所述选择的阳离子是基本阳离子。

用于便携式人类透析的透析液再生系统

[0001] 其他申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2003 年 12 月 24 日提交的美国专利临时申请 60/532,759 号的优先权, 将其完整包括在此作为参考用于所有目的。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及与透析系统相关的装置、系统和方法。

背景技术

[0004] 由于肾衰竭, 在动物系统内可能会产生生理失调。这样的失调可以包括系统不能完全排泄各种身体毒素及系统不能保持水和所需矿物质的体内平衡。透析治疗可用于补偿这样的肾衰竭。

[0005] 通常有两种类型的透析疗法可行, 即血液透析和腹膜透析。血液透析治疗通常利用作为外部人工肾脏操作的血液透析机来从血液中分离身体毒素。可以通过插入导管到病人的静脉及动脉中将病人连接到血液透析机, 这样连接病人到机器, 使得病人的血液流入血液透析机并从中流出。在血液透析机中, 血液接触透析液并将血液毒素转移至其中。

[0006] 腹膜透析清洁血液而无需将血液带到外部系统。简单来说, 使用腹膜透析, 透析液可以通过植入病人腹膜腔的导管注入腔内。透析溶液接触病人的腹膜, 而排泄物、毒素和过多的水通过腹膜从病人的血流中进入透析液。排泄物、毒素和水从血流到透析液的转移由于扩散和渗透作用而发生, 即, 隔着膜出现渗透梯度。用过的透析液可以从病人的腹膜腔中排出, 从病人体内带走排泄物、毒素和过多的水。该循环可根据需要重复。

[0007] 在典型的血液透析机中, 可以通过半渗透膜将血液与周围的透析液溶液分离。该膜包含可以允许正常分子溶液中的物质和溶剂通过膜, 但可以设计为防止大分子, 如高分子量蛋白质和血液中的细胞组分通过的孔。该膜还可以防止细菌通过。由于该装置通过扩散和渗透作用进行工作, 因此透析液溶液, 通常也称为透析液, 通常包含生理浓度的某些可通过膜的溶解的血液正常组分, 如各种电解质。透析液还可以包括各种浓度的需要通过扩散引入血流中的物质, 如药物、葡萄糖, 等等。

[0008] 除了上述膜, 典型的血液透析机可以包括各种泵和传感器。泵, 或起泡器, 可以用于将氧气引入到透析液中从而将血液中的氧气含量保持在正常条件。泵也可以调节血液流量。此外, 可以提供泵来将其它物质, 如抗凝血剂引入到血液中。泵入的抗凝血剂, 如肝素或柠檬酸盐, 可以防止血液在与血液接触的表面凝结。此外, 这样的机器可以包括传感器, 如温度传感器以及加热器来将透析液保持在和血液基本上相同的温度。

[0009] 虽然是有效的, 但病人必须适应透析治疗呈现的各种复杂度。例如, 病人可能不得不出行至透析治疗机构, 如医院或诊所来进行透析治疗。由于透析通常需要按时间表进行, 如一周三次或四次治疗, 这些对透析治疗机构的访问对病人来说可能是耗时的并且是受限制的。例如, 透析治疗可能限制了病人的自由出行。例如, 选择出行的病人可能不得不预先安排去另外的机构。这样的安排可能是困难的, 从而使透析病人的出行变得复杂。

[0010] 在某些情况下,透析治疗可以在家执行。虽然这种在家的情况可能更加方便,但设备可能具有相当大的尺寸而给病人带来不便。此外还可能需要附加的设备,如水净化系统。水净化系统会进一步使过程变得复杂,并需要额外的空间而进一步使家庭透析治疗变得复杂。

[0011] 应理解,典型的透析机可能具有阻碍携带的尺寸。例如,某些透析机与冰箱的尺寸差不多,这样使得不能容易地携带。这样的透析机因缺乏便携性可能会限制透析病人的生活选择。例如,很多透析病人,无论是使用在家治疗还是透析治疗机构,都因所需时间和对他们治疗的有限选择而不得不限制出行及其它机会。应注意,血液透析治疗所需的时间可能是不同的。例如,在某些系统中,血液透析治疗可能持续约四小时。这一段相当长的时间以及利用治疗机构或家庭的非便携式单元的必要性阻碍了病人的出行,等等。

[0012] 除了这种透析治疗所需的时间之外,透析成本给病人、治疗机构、健康保险公司、医疗保险等等也带来了附加的复杂度。例如,治疗机构需要为治疗机构的维护和人员配备支付较大的费用。

[0013] 此外,透析自身的成本也可能是昂贵的。除了透析机的成本之外,重复发生的用于透析液和环境废物的花费也使得成本令人望而却步。例如,在常规的血液透析中,在一次血液透析治疗期间,有大量的透析液(例如,约 120 升)被用于透析血液。用过的透析液然后被丢弃。大量的用过的透析液会增加透析的成本。此外,成本也会由于所需的大量的纯净水而增加。例如,成本可能由于产生、存储和使用纯净水的设备而增加。

[0014] 此外,这些透析液、针,及其它医疗污染的产品都必须适当地丢弃,这会进一步增加与透析治疗相关的成本和时间。

发明概要

[0015] 提供一种透析液再生室。在一个实施例中,所述透析液再生室可以包括设计为选择性地截留毒素并排斥选择的阳离子的毒素截留器。

附图说明

[0016] 本发明是通过实例而非通过附图中的图形限制来进行说明的,其中相同的参考标号表示相同的元素,且其中:

[0017] 图 1 是根据本发明的示例透析系统的示意图;

[0018] 图 2 是根据本发明的实施例用于图 1 所示的示例系统的透析液再生筒的示意图;

[0019] 图 3 是沿图 2 中的线 3-3 截取的包括在透析液再生筒内的离子选择织物的截面图;

[0020] 图 4 是说明图 2 的透析液再生筒中使用的酸处理纤维上的铵结合能力的图表;

[0021] 图 5 是说明图 2 的透析液再生筒中使用的活性纤维上固定的脲酶活性图表;

[0022] 图 6 是沿图 3 中的箭头 6 截取的离子选择脲酶固定纤维的示意放大图,说明离子选择脲酶固定织物内的分子运动和毒素压迫性损害;

[0023] 图 7 是根据本发明的透析系统的另一实施例的示意图;

[0024] 图 8-13 是说明图 2 的透析液再生筒中使用的离子选择脲酶固定活性纤维的各种特性的图表。

[0025] 详细说明

[0026] 一个在透析中使用的示例透析系统在图 1 中的 10 处得以展示。该透析系统可以包括透析室 12 和透析液再生室或透析液再生筒 14。简单来说,透析室 12 可以包括血液舱和透析液舱。毒素可以因扩散和渗透作用跨越分离两个舱的半渗透膜而从血液转移到透析液中。转移的毒素可以使透析液舱中的透析液饱和。在此所用的“使饱和”包括任何水平的增加的毒素,使得饱和的透析液成为具有增加的毒素水平的透析液。

[0027] 也被称为用过的透析液的饱和透析液可被导入再生室 14,再生室 14 可以设计为从用过的透析液中分离毒素。一旦从用过的透析液中排除了毒素,该透析液就可被视为已更新并可被重新使用。可以提供透析液贮存器 16 来存储净化的透析液及更新的透析液以便在透析处理期间使用。

[0028] 应理解,虽然透析室 12、再生室 14 和贮存器 16 如图所示为通过连接器(如管道系统 24)链接的分离的装置,但一个或多个室和 / 或贮存器可以集成在一起。通常,再生室安排在透析室和贮存器的中间,然而其他设计也是可能的。

[0029] 如上简述,示例实施例的透析室 12 可以划分为血液舱 18 和透析液舱 20。血液舱 18 可以通过半渗透膜 22 与透析液舱 20 分离。血液或任何其它适合的流体都可以通过入流 30 引入透析室 12。入流 30 可以是连接到病人身体的血液流入,使得血液从病人的身体沿箭头 A 的方向流入血液舱 18。血液可以沿箭头 C 的方向流入并流过血液舱 18。血液可以通过出流 32 返回至病人的身体。

[0030] 血液入流 30 和血液出流 32 可以包括管道系统 24(如在此实施例中所示),或连接流体源(如病人)到透析室的任何其它导管。可以提供各种泵来允许进出透析室的流。在某些实施例中,血液入流和血液出流可以包括在允许进出血液舱的双向流的双腔装置中。

[0031] 在此也称为透析流体的透析液可以进入透析室 12 并沿箭头 B 的方向流过透析室。如上所述,透析液通常包括血液中的生理浓度的膜渗透、溶解的正常组分。透析液还可以包括各种浓度的需要通过扩散引入血流中的物质,如选择的药物、糖等等。此外,在某些实施例中,也可以将氧气作泡状通入透析液中。

[0032] 然而在透析室 12 中,血液可以通过半渗透膜 22 与透析液分离。半渗透膜 22 可以是任何商业上可得的可从标准透析膜厂家获得的透析膜。透析系统中使用的典型透析膜或半渗透膜可以允许正常分子溶液中的物质和小分子通过可渗透的孔,同时防止大分子,如细菌、高分子蛋白质,及血液的细胞组分通过。

[0033] 在某些实施例中,半渗透膜 22 可以具有较大的表面积,这样可以容纳血液和透析液之间增加的渗透交换。例如,可以分布血液使之沿着膜流动,确保与由透析液浸泡的半渗透膜的最大接触。应理解,可以使用其它适合用于接触和衔接半渗透膜的流机制和设计。

[0034] 透析室 12 的半渗透膜 22 可以渗透系统排泄物,包括但不限于,脲、尿酸、肌酸酐、磷酸盐和其它小的有机排泄物分子。如在此所用,系统排泄物可以总称为毒素。因此,血液中携带的各种毒素可以跨越半渗透膜 22 扩散(沿箭头 G 的方向)并与包含在透析室 12 的透析液舱 20 内的透析液混合。

[0035] 在接收到毒素后,透析液中毒素分子的浓度增加,且血液舱 18 中的血液和透析液舱 20 中的透析液之间的浓度差降低。因此,当透析液包含一定浓度的毒素(使得透析液具有增加的毒素水平)时,透析液可被视为用过的透析液。对于跨越半渗透膜 22 通过扩散从

血液中排除附加的毒素来说,用过的透析液可能不再有效。因此,用过的透析液可以流走或用泵抽走,使得用过的透析液通过透析液出流 42 排出透析室 12。

[0036] 很多当前可用的血液透析机都丢弃用过的透析液。作为示例,在某些当前使用的血液透析系统中,用泵使病人的血液经由插入病人的静脉和动脉并连接进出血液透析机的血液流的导管来通过血液透析机。随着血液通过血液透析机,毒素和过多的水通过跨越半渗透膜的扩散从病人的血液中排除并进入透析液。然后可以丢弃用过的透析液或排泄物。

[0037] 在某些系统中,半渗透膜可以渗透各种小的有机分子,使得某些重要的小的有机分子可从血液中流失。

[0038] 这些当前可用的血液透析治疗机中的很多都使用大量的透析液,因为在通过透析器一次后,用过的透析液即被丢弃。在一次血液透析治疗中,可能消耗 120 升的透析液来透析病人的血液。此大量透析液需求的结果之一是使透析机缺乏便携性。血液透析治疗因此通常在专门的透析治疗机构中执行。其它缺点包括由于丢弃大量用过的透析液造成的各种环境和财务顾虑。

[0039] 回来参考图 1,透析系统 10 可以通过在再生室 14 中再生用过的透析液,并向透析室 12 再循环更新或再生的透析液来消除这样的对大量透析液的需要。在本发明的系统中,用过的透析液可以通过透析出流 42 排出透析室 12 的透析液舱 20。然后用过的透析液可以流入(或用泵抽入)再生室 14,如箭头 D 所示。

[0040] 和本发明的系统相比,在某些系统中,其中用过的透析液通过吸附作用来更新并被重新使用,基本阳离子如 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Na^{2+} 和 K^{+} 可能因吸附在吸附剂上而损失。在这类系统中,可能要求病人接受补给,以便补充透析掉的基本阳离子。

[0041] 再生室 14 可以设计为再生净化的透析液。在本发明的系统中,再生室 14 可以包括各种毒素截留器。例如,在某些实施例中,再生室 14 可以包括如下更详细说明的纤维。这些纤维能够截留,或保留脲、尿酸、肌酸酐和其它毒素,并从用过的透析液中排除这些毒素。一旦排除了毒素,用过的透析液就可被视为是净化过的,从而成为再生或更新的透析液。毒素截留器还可以排斥或避开截留器中的电解质,如基本阳离子,从而保持了更新的透析液中的阳离子。在某些实施例中,除了毒素截留器之外,透析液再生室还可以包括一个或多个半渗透膜。在其它实施例中,透析液再生室可以设计为不具有半渗透膜或相似物。

[0042] 具有最小浓度的毒素的更新的透析液或再生的透析液可以排出再生室 14 并流入(或用泵抽入)透析液贮存器 16,如箭头 E 所示。更新的透析液可以存储在透析液贮存器 16 中,并在需要时,可以流入透析室 12 的透析液舱 20,如箭头 F 所示。这样,透析液可被视为在系统内重新使用。

[0043] 通过再生透析液,图 1 的透析系统可以消除或相当大地减少与常规透析治疗相关联的某些不便和成本。例如,通过再生透析液,可以相当大地减少执行透析治疗所需的透析液量。减少透析液量可以相当大地减小透析系统的物理尺寸需求,从而减小透析机的物理覆盖区。在某些实施例中,可以减小尺寸需求,以使透析系统能够成为便携式的。通过减小透析系统的尺寸,透析病人可以具有增加的灵活性、便利和舒适。便携式透析机可以为透析病人提供生活上的改变,允许病人旅行、工作并享受以前使用在先的治疗机难以接近的行动。

[0044] 除了病人有增加的生活选择,治疗机构也可以得到各种益处。例如,治疗机构也许

能够对系统投入更少的地板面积并为透析治疗提供更便利和舒适的设施。

[0045] 此外,更新的透析液可以降低与透析相关联的成本,包括降低涉及净化常规系统所需大量的水的成本、涉及制备和存储大量的透析液的成本、涉及适当地处置大量的透析液的成本、涉及维护大型透析机的成本等等。例如,和在先系统相比,在本发明的系统中更换少量的透析液实质上更加简单、容易、快速且更容易学习。因此,只需要更少的时间和精力来操作透析机和治疗透析病人。例如,由于基本上消除了早期系统中所需的透析液排干及补充过程,因而可以节省时间。

[0046] 图 2 是示例透析液再生室 14 的示意图。再生室 14 可以包括具有用过的透析液入口 52 和至少一个更新的透析液出口 66 的外壳。入口和出口可以是管道系统的一部分,以将再生室置于透析室和透析液贮存器之间。

[0047] 在所示的实施例中,透析液入口 52 位于筒顶部 54 中。筒顶部 54 可以设计为安装或连接到筒或室外壳 64。与筒顶部 54 和筒外壳 64 连接或包含在其中的是密封装置,如一个或多个 O 形环 56 和 / 或垫圈,如底部垫圈 62。这样的密封装置可以设计为将系统保持为封闭的系统并防止透析液从外壳中渗漏。

[0048] 进一步包含在再生室 14 内的是透析液再生织物 58。此透析液再生织物可以设计为从透析液中排除毒素,同时充分保持基本阳离子的所需水平。在某些实施例中,再生室还可以包括支撑屏 60。

[0049] 如上所述,用过的透析液(载有毒素的透析液)可以通过入口 52 引入再生室。用过的透析液可以接触透析液再生织物 58。毒素可以由该织物捕捉并保留,使得更新的透析液通过再生的透析液出口 66 排出。在某些实施例中,毒素可以保留在织物内或沿着屏幕。在其他实施例中,可以提供第二出口,如排放口 68 来排除截留的毒素。毒素可以通过排放口释放,使得毒素不被保留在再生室内或在更新的透析液中再循环回到透析室。

[0050] 图 3 提供图 2 的透析液再生织物 58 的放大截面视图的示意图,该图是沿图 2 的线 3-3 截取的。透析液再生织物 58 可以包含一根或多根纤维,例如离子选择纤维 (ISF),或在某些实施例中为离子选择活性纤维 (IS-AF) 70。离子选择纤维可以设计为选择性地捕捉一种或多种毒素。虽然涉及一种纤维进行描述,但应理解,织物 / 纤维可以包括一种或多种纤维,且这样的织物 / 纤维可以一起互相作用来形成毒素截留器。

[0051] 应理解,任何适合的纤维都可以使用。在某些实施例中,织物可以由碳纤维或其它适合的类纤维材料组成,包括塑料、聚合物、树脂、硅等等。此外,在某些实施例中,纤维可以是颗粒、聚集体、编织物、环、管(如纳米管),等等。在某些实施例中,纤维可以经过酸处理或氧化,而在其他实施例中,纤维可以不经酸处理或氧化。

[0052] 此外,纤维可以是活性纤维或非活性纤维。例如,在一个实施例中,纤维可以是活性碳纤维。活性碳纤维可以通过前体纤维(如聚丙烯腈、酚醛树脂、沥青、人造丝等等)在高温下的碳化和激活及氧化气体如氧、水,或二氧化碳的出现来制造。

[0053] 例如,活性碳可以通过燃烧硬木、坚果壳、椰子壳、动物骨骼、沥青、含碳聚合物(如人造丝、聚丙烯腈等等)及其它含碳材料来制造。木炭在缺乏氧气时用蒸气、二氧化碳,或一氧化碳加热至高温将变得“具有活性”。此加热将排除任何残留的非碳元素并产生具有极大表面积的多孔内部显微结构。

[0054] 在本发明的一个实施例中,离子选择纤维可以是离子选择脲酶固定纤维 (ISUIF)、

离子选择脲酶固定活性纤维 (ISUI-AF), 或具有离子选择纤维的脲酶固定聚醚砜膜 (或任何其它聚合物膜或聚合物), 或上述的组合。可选实施例可以包括对其它要透析的排泄产物 (包括但不限于磷酸盐) 的截留器选择。

[0055] 任何适合的织物都可以用于透析液再生织物 58。离子选择纤维 70 可以位于任何方向, 虽然如所示处于重叠的双平行方向。应理解, 它们可以按各种模式定向, 包括混乱排列。纤维 70 可以在织物 58 内具有均匀或可变的尺寸。虽然未在图 2 中说明, 但固定酶, 如脲酶, 可以沿着纤维分布以用于脲的分解。用于其它毒素的分解和 / 或截留的其它选择酶也可以选择性地沿着纤维分布。同样, 酶可以是脲截留器而不是铵截留器。

[0056] 纤维 70 可以是商业上可得的活性纤维 (AF)。在某些实施例中, 使用活性炭纤维 (ACF) 和织物。用于在此所述的透析系统的一种示例纤维可以是 K5d25。K5d25 是具有 $250\text{g}/\text{m}^2$ 的密度和 $2,500\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积 of 的篮式编织纤维。虽然提供了示例纤维, 但也可以使用其它织物和纤维而不偏离本发明的范围。例如, 也可以使用其它商业上可得的纤维或制备的纤维 / 织物。

[0057] 应注意, 纤维可以具有三维构造。在三维构造内, 纤维可以布置以形成微孔, 或包含选择官能团的结构。这样的结构可以设计为截留或保留选择的离子。例如, 孔可以带电以便选择性地截留带相反电荷的离子。在一个示例中, 孔可以带负电, 从而设计为吸引和截留带正电的离子, 如铵。

[0058] 一旦选择了织物, 织物纤维就可以制备用作透析液再生织物。在某些实施例中, 可以改良纤维表面来增加含氧官能团的浓度。对表面的改良可以使得纤维的表面被氧化。例如, 可以通过添加羧酸基和羟基来改良表面。

[0059] 任何适合的方法都可用于改良表面, 包括但不限于, 热处理、过氧化物处理、酸处理等等。改良纤维表面以包括高氧浓度和更高相对浓度的羧酸基和羟基可以提供用于铵结合的官能团并允许对纤维的进一步改良。应理解, “表面” 如在此所用可以是向透析液或透析液的任何部分暴露或可暴露的纤维的任何部分。

[0060] 虽然任何适合的方法都可以用于改良纤维表面, 但下表表示了在各种表面改良方法之后的示例结果。具体来说, 在表 1 中, 单独处理纤维样本来增加表面上的含氧官能团的浓度。如所示, 相对于其它处理的纤维, 酸处理的纤维具有最高的氧原子百分比。然而, 应理解, 其它处理以及其它表面改良方法也可以适用于制备纤维表面用于铵结合和 / 或后续的改良。

[0061] 表 1. 纤维样本 (ACF) 的元素组成

[0062]

样本	原子百分比		
	C	O	N
未处理	97.1	2.9	nd

[0063]

热处理	96.5	3.5	nd
过氧化物处理	91.1	6.2	2.6
酸处理	85.3	13.1	1.5

[0064] nd = 未检测到

[0065] 表 2 进一步说明了含氧官能团在改良的纤维样本上的相对浓度。再次,应理解,其它方法也可用于改良纤维表面。

[0066] 表 2. 含氧官能团在改良的纤维样本 (ACF) 上和未处理的样本相比的相对浓度

碳种类	纤维样本	
	过氧化物处理	酸处理
醚/酒精	51.0	45.0
醛/酮	23.5	24.7
羧基	25.4	30.3

[0068] 现参考图 4, 表面改良的纤维能够结合铵。图 4 说明了对表面改良的纤维的铵结合, 特别是对酸处理活性纤维的铵结合。图 4 提供这样的结果, 其中在包含三种不同浓度 (10mg/dL、25mg/dL 和 50mg/dL) 的氢氧化铵的溶液中培养表面改良的活性纤维样本, 同时在 33° C 下摇动 0 到 24 小时。在培养之后, 通过 Berthelot 方法的修正来测量上清溶液中余留的铵浓度来确定与纤维结合的铵离子的量, 其结果在图 4 中用图表表示。线 72 是从 50mg/dL 氢氧化铵溶液中培养的酸处理的活性纤维获得的结果曲线, 线 73 是从 25mg/dL 氢氧化铵溶液中培养的酸处理的活性纤维获得的结果曲线, 而线 74 是从 10mg/dL 氢氧化铵溶液中培养的酸处理的活性纤维获得的结果曲线。

[0069] 纤维, 如上述表面改良纤维, 可以具有足够的物理强度来经受各种透析液循环流动。例如, 在一个测试中, 没有可检测的碳微粒在纤维经受循环的透析液时离解。因此, 纤维可以在再生室中持久使用。

[0070] 还可以在纤维的表面上构建离子障壁。可以构建任何适合的离子障壁, 例如而非限制, 可以通过在纤维的表面上附着长链碳氢化合物部分来制备离子障壁。可以使用任何适合的碳氢化合物部分, 包括可以附着到纤维表面上的脂质或脂肪酸。附着的脂质障壁, 如脂质链、环等等, 可以对织物的内部表面创建物理障壁。任何适合的脂肪酸链或相似物都可用于附着到纤维上。

[0071] 虽然可以在纤维上制备其它适合的离子障壁, 但提供下面的在活性纤维上构建离子障壁的方法用于说明目的。具体来说, 在一个实施例中, 可以进一步改良表面改良活性纤维, 如酸处理活性纤维以通过添加脂肪酸创建离子障壁。该脂肪酸可以和 C4 一样短, 或者延伸至 C25。在某些实施例中, 可以使用具有链长 C14 至 C17 的脂肪酸。应注意, 当讨论碳在脂肪酸中的数量时, 对脂肪酸中的羧基中的碳进行计数。

[0072] 在示例实施例中, 通过用棕榈酰氯在除酸剂出现下与表面处理的活性纤维, 如酸处理的活性纤维反应, 可以在活性纤维上构建离子障壁, 除酸剂如吡啶、三乙胺、4-二甲氨基吡啶、质子海绵, 及几种聚苯乙烯 -- 二乙烯苯 (PSDVB) 支持的除酸剂, 包括几种 PSDVB 支持的哌啶化合物。该反应可以导致添加附着到活性纤维上的棕榈酰基 (C16)。应理解, 任何

其它适合的碳链或碳障壁都可以附着到活性纤维上来补充和 / 或代替棕榈酰基。

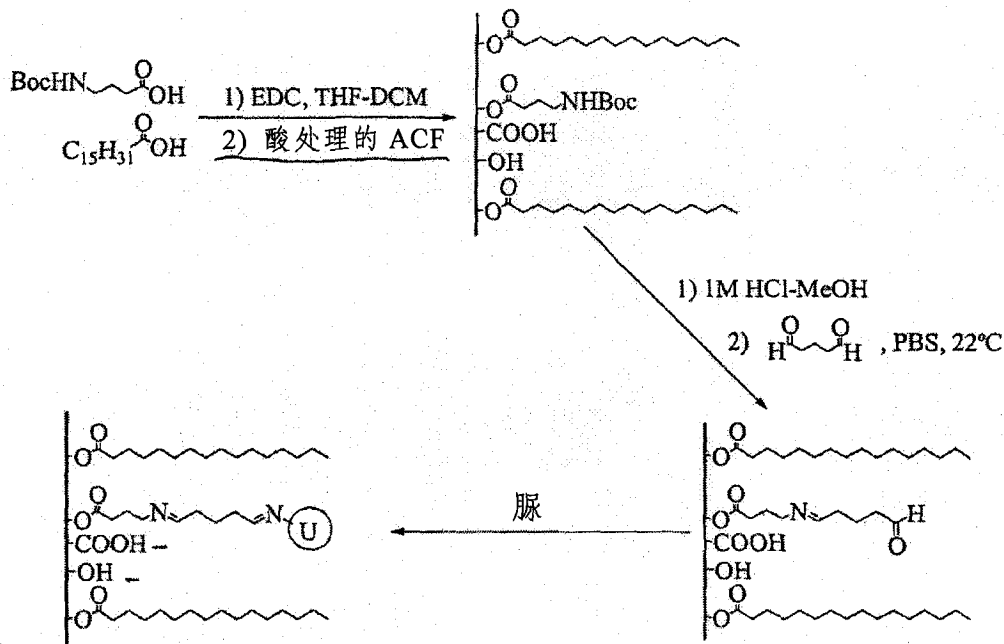
[0073] 此外,可以改良纤维以包括离子障壁和固定脲酶或其它所需的固定酶两者。固定脲酶可以设计为将脲分解为铵离子。铵离子可以由织物截留。例如,带正电的铵离子可以被纤维的负电荷吸引到织物上。

[0074] 任何适合的纤维都可用于固定选择的酶。在某些实施例中,可以选择共价连接脲酶或其它适合的酶到纤维。任何适合的生化方法都可用于连接或固定选择的一种或多种酶。

[0075] 作为说明性示例,在一个实施例中,可以通过使用 8-氨基辛酸连接桥和戊二醛连接桥的组合,将净化的脲酶固定到离子选择活性碳纤维上。在将连接桥连接至 AF 的初始偶联反应中,可以使用 1-(3-(二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐 (EDC) 作为偶联试剂。应理解,其它偶联试剂和 / 或共价连接桥以及其它生化方法都可用于将脲酶或替换的离子选择化合物固定到纤维上。

[0076] 在下面提供离子选择脲酶固定纤维的一种示例制备:

[0077]



[0078] 脲酶在纤维上的固定允许脲在用过的透析液内降解。作为示例,图 5 说明了执行用以研究脲酶在固定到离子选择脲酶固定 ACF 上时的特性的动力学研究。酶动力学研究在标准稳态动力学下执行。使用 Lineweaver-Burk 图来分析实验数据。在此示例中,计算出的 K_m 值和 V_{max} 值是 22.8mM 和 0.65 微摩尔 / 分钟 / 平方厘米,同时,自由脲酶的 K_m 值和 V_{max} 值确定为 5mM 和 0.1 微摩尔 / 分钟。因此,虽然固定脲酶会具有更低的对脲的亲合力,但它具有比自由脲酶更高的催化活性。因此,虽然脲酶被固定,但它保留了足够的活性来降解包含在用过的透析液内的脲。应理解, K_m 和 V_{max} 可以取决于实验条件、结合条件、反应条件等等而不同。

[0079] 如上所述,在一个示例实施例中,合成的透析液再生织物可以包括具有下述一项或多项的一条或多条纤维:相邻于附着的脂质链的疏水层、由脂质链形成的离子选择障壁、能够催化从脲到铵离子及其它化学反应中间物的水解的固定脲酶,及能够截留其它毒素的

亲水孔。下面参考图 6 进一步讨论透析液再生织物的这些部分。

[0080] 虽然在逐步的过程中讨论了纤维的制备,但应理解,这些步骤可以逆转或按任何适合的顺序执行。此外,在某些实施例中,离子选择、脲酶固定纤维的构建可以使用比在此所述更多或更少的步骤来实现。应理解,各种生成这样的离子选择、脲酶固定活性碳纤维(及其它相似纤维)的生化方法都可用于生成透析液再生织物,且所提供的任何示例在任何意义上都是说明性的而非限制性的。

[0081] 现参考图 6,提供了图 3 的离子选择纤维的示意放大图。图 6 提供离子选择脲酶固定纤维内的分子运动和截留的示意图,总地在 70 处表示。所示的纤维/织物 70 可以在图 1 和 2 的再生室 14 的透析液再生织物内提供。

[0082] 作为概述,当用过的透析液进入再生室 14 并接触纤维 70 时,可以从透析液中排除尿毒症毒素并将其截留在纤维中,同时可以选择性地将电解质如基本阳离子保留在再生的透析液中。参考图 3,用过的透析液包括脲和其它毒素,包括肌酸酐和尿酸。透析液还包括各种基本阳离子,包括但不限于, K^+ 、 Na^+ 、 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 。纤维 70 充当并设计为毒素截留器。具体来说,当毒素如脲、尿酸、肌酸酐等接触纤维时,毒素被截留在纤维内,从而使用过的透析液得到更新。然而,基本阳离子的截留被最小化,从而使相当多的基本阳离子留在透析液中。换句话说,基本阳离子可视为被截留器排斥,从而相当多的阳离子留在透析液中,且该具有阳离子且基本上无毒素的透析液可被理解为更新的透析液。因此,该更新的透析液可以在透析系统中使用,而不使用(或最少地使用)阳离子补给。

[0083] 现更具体地参考纤维 70 周围的离子运动,用过的透析液进入再生室,其中带有混合的基本阳离子(K^+ 、 Na^+ 、 Mg^{2+} 和 Ca^{2+})和毒素,包括脲、肌酸酐、尿酸和其它小的尿毒症毒素。用过的透析液可以接触疏水的半渗透膜 82。用过的透析液的各种成分能够流过半渗透膜 82 来接触织物。

[0084] 如上所述,可以制备纤维 70,使得它包括离子选择障壁或疏水的障壁,如 84 所示。离子选择障壁 84 可以包括具有碳链 C4-C25 的脂肪酸链延伸 86。碳链可以从织物主体延伸,以对阳离子如 K^+ 、 Na^+ 、 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 形成物理障壁。应注意,这类阳离子可能由于水合作用而具有增大的尺寸。因此,虽然纤维可以带电从而将各种离子吸引到纤维上,但可以通过脂肪酸链延伸禁止某些大分子(如水合的阳离子)进入纤维中。因此,链可以用作离子选择障壁,允许小分子通过并进入纤维(从而将小分子截留在纤维内),同时在物理上防止较大的分子(如水合的阳离子)通过并进入截留器。

[0085] 离子选择障壁的疏水本质必须与脲对固定脲酶的可达性平衡。因此,障壁必须足够疏水以便排斥基本阳离子,但是不能过于疏水以至于显著降低脲到达脲酶的扩散速度。

[0086] 例如,在所述实施例中,基本阳离子如 K^+ 、 Na^+ 、 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 基本上不能穿透由碳链呈现的物理障壁。基本阳离子可以被视为被离子选择疏水障壁排斥。因此,基本阳离子被保留在透析液中,从而在透析治疗期间保持透析液中的离子稳态。

[0087] 然而,如肌酸酐和尿酸这样的毒素可能穿透障壁从而容易地被纤维吸附。毒素被截留在障壁内。这些链也可以设计为允许脲通过并由障壁截留。此外,由脲的分解产生的铵离子可被吸引到带负电的纤维上并被截留,从而防止铵离子重新进入透析液。

[0088] 应理解,在某些实施例中,碳链可以沿着纤维或织物的长度具有不同的尺寸。在其他实施例中,碳链可以沿着纤维或织物具有相同的长度。链的位置可以取决于障壁的有效

性。此外,在使用长度较短的链的某些实施例中,长度较短的链可以相对接近地排列,而在其他实施例中,长度较长的链可以更加分离。这样的间距是有效的,因为较长的链会覆盖更大的面积并提供适当的物理障壁而不用像长度较短的链那样接近地排列。此外,虽然所示的是延伸的碳链,但在某些实施例中,这些链可以包括一个或多个环,或其他设计,使得碳链被视为碳障壁。

[0089] 如上所述,织物 70 还可以包括亲水孔 88。这些亲水孔可以带有足够的电荷来吸引带相反电荷的离子。例如,亲水孔可以带负电,从而吸引带正电的铵并将铵截留在纤维内。应注意,在某些实施例中,可以提供离子交换树脂 92。例如,可以提供带负电的离子交换树脂来增加沿纤维分布的负电荷。因此,确保能够吸引和截留选择的离子。

[0090] 如上所述,纤维 70 还可以包括固定酶,如脲酶,如 90 所示。虽然将脲酶作为固定酶进行描述,但可在截留器中使用或提供任何适合的酶。在此示例中,固定脲酶可以设计为水解脲。所产生的铵离子 NH_4^+ 可以被纤维 70 上的负电荷吸引并截留在障壁内部,并由纤维的亲水孔吸附。

[0091] 如上所述,本发明的系统规定毒素截留器在透析液再生室内。用过的透析液可以进入再生室并接触设计为更新透析液的透析液再生织物。透析液再生织物可被视为毒素截留器:选择性地截留尿毒症毒素,如肌酸酐、尿酸、磷酸盐,并选择性地降解脲,使得所产生的铵离子随后被截留。非毒素,如基本阳离子,可以基本上不受毒素截留器影响,从而留在透析液内。基本上无毒素的透析液(更新的透析液)可以再循环到透析液贮存器 16 以便在透析室 12 中重用。

[0092] 图 7 提供根据本发明的实施例的透析系统的另一图示(总地在 110 处表示)。透析系统 110 如所示为便携式血液透析器。该系统使用上述透析液再生织物,使得透析液可被更新和重新使用。透析液的重新使用允许该系统便携、成本划算且更容易由透析病人使用。

[0093] 类似于图 1 中的系统 10,透析系统 110 可以包括具有血液舱 118 和透析液舱 120 的透析室 112。半渗透膜 122 可以分离两个舱。透析系统 110 还可以包括透析液再生室 114 和透析液贮存器 116。

[0094] 系统 110 的操作可以包括通过输入管道系统 130 输入高毒素浓度血液(尿毒症血液)。在某些实施例中,来自病人的尿毒症血液可以由血液泵 131 抽吸到透析室 112 的血液舱 118。可以提供各种血液流量传感器 133 和 140 来调节和监控血液流量。此外,可以提供一个或多个气泡传感器,如气泡传感器 142。

[0095] 在某些应用中,当系统的重量处于临界时,某些传感器,如气体监控器,可以从整个系统血液透析器中忽略。可以使用可选的传感方法。例如,可以使用三向腔周期性地收集来自病人的血液样本,且可以使用任何适合的便携式分析系统确定阳离子、铵、脲、尿酸、肌酸酐、磷酸盐、氧、碳酸氢盐、葡萄糖、pH 值等等的浓度。

[0096] 半渗透膜 122 可以分离血液与透析液舱 120 中的透析液流体。透析室内的半渗透膜可以允许特定的尿毒症毒素从病人的血液跨过膜流入透析液中。随着透析液变得对毒素饱和,可以将用过的透析液传送至再生室 114。透析液流量可以通过透析流量传感器 135 调节。

[0097] 用过的透析液在再生室内被接收,从而载有毒素的透析液接触透析液再生织物。

透析液再生织物可以包括截留各种毒素并将它们从透析液中排除的离子选择脲酶固定纤维。更新的透析液可以排出再生室,然后由氨传感器 137 采样并检查残留的氨。此外,当更新的透析液被用泵抽入透析液贮存器 116 时,多个特定的血液气体参数可以由血液气体分析器 138 采样并检查。更新的透析液可以根据需要由透析液泵 126 从透析液贮存器抽回透析室 112 中,其中闭环透析系统和过程可被重复。

[0098] 如上所述,各种传感器可用于监控多种透析因素,包括但不限于:血液流速、透析液流速、温度、氧气水平、气泡在血管中的出现,及透析液组成,包括阳离子、氨、碳酸氢盐浓度等等。在某些实施例中,可以使用冗余的传感器来确保精度。可以使用计算机(未表示)来接收来自传感器的信息,控制泵,及记录相关数据。虽然未表示,但应理解,可以在透析系统内提供各种电子装置来进一步控制和监控透析过程。此外,可以提供用户界面,使得用户可以得到有关控制、传感器及系统控制输入的即时信息。

[0099] 应注意,在所公开的系统中,血液和透析液两者都通过其各自的系统用泵抽送。在某些实施例中,泵可以是滚子泵,而在替换实施例中,泵可以包括气泵、电动泵、手动泵,或它们的任意组合。在某些实施例中,泵可以在 100-1000 毫升/分钟的范围调节流速。

[0100] 在某些实施例中,透析液贮存器或存储箱可以具有约 6 升的容量且可以容易地得以填充、排干和清洁。通过提供闭环的、可重新使用的透析系统,透析系统的重量可以最小化,使得系统重量足够轻以能够便携。例如,系统重量可以足够轻以允许能用手携带系统。

[0101] 在某些实施例中,透析系统组件中的一个或多个可拆卸并可更换。例如,在一个实施例中,整个透析液和血液接触单元-管道系统 124、透析室 112、再生室 114 和透析液贮存器 116- 都可以从传感器和泵中移除以便更换。或者,在某些实施例中,再生室 114 可以选择性地从透析系统的一个或多个组件中脱离,使得再生室 114(和关联的组件)可以作为单独或组合的组件单元更换。

[0102] 在又一个实施例中,再生室 114 可以手动地从管道系统、传感器和其它透析组件脱离并丢弃并用新的再生室更换。因此,再生室 114 可被视为可更换的筒。作为另一选择,所移除的再生室可被拆除以便更换隐藏在再生室外壳内的一个或多个可拆卸组件,如离子选择织物(如图 2 中的 58 所示),或支撑屏(如图 2 中的 60 所示)。一旦用新组件更换了可拆卸再生室组件,再生室外壳就可以关闭,且再生室可以重新连接到它在透析系统中的原来位置。

[0103] 应理解,虽然透析液再生室和关联的织物如所述用于血液透析器或血液透析系统,但透析液再生室和关联的织物可以用于任何透析系统,包括用于腹膜透析单元或系统。此外,这样的再生室和关联的织物可以在需要从流体中排除毒素的其他系统中使用。

[0104] 现参考图 8-13,描述了透析液再生织物的各种特性。为了便于说明,描述了各种实验。应理解,这样的描述是为说明目的而提供且在任何方面都无限制的故意。

[0105] 参考图 8,提供了表示脲酶在样本离子选择脲酶固定 ACF 中的 pH 值稳定性的柱状图。如所示,在所测试的 pH 值水平下没有发现脲酶活性的显著下降。

[0106] 图 9 说明离子选择脲酶固定 ACF 的测试样本的温度稳定性。如所示,固定脲酶在各种操作温度下保持其活性水平。因此,允许在各种温度条件下使用系统。

[0107] 在延长的时间周期里研究离子选择脲酶固定 ACF 的测试样本的 pH 值和温度两者。测试结果表明,在 4 至 8 小时的延长测试时间周期里,脲酶活性没有显著降低。在此所述的

便携式透析系统的使用可以显著少于所测试的延长周期，从而确保在整个透析过程中保持脲酶活性。

[0108] 图 10 进一步说明了离子选择脲酶固定 ACF 的测试样本中的脲酶在延长的时间周期里的稳定性。如所示，脲酶在 4° C 下存储在潮湿状态达 14 天期间仍保持 90% 的活性。通过提供延长的存储周期，用户或机构将能够更容易地存储用于更换的再生室或相似物。

[0109] 图 11 说明了根据脲的水解和使用适当的透析液缓冲所产生的铵离子吸附来消除脲的离子选择脲酶固定 ACF 的容量。如所示，曲线 217 是从透析液中排除的氨在时间上（分钟）的浓度（mM），曲线 219 是透析液中的脲在时间上的浓度，而曲线 221 是透析液中的自由氨在时间上的浓度。如所示，样本离子选择脲酶固定 ACF 有效地排除了透析液中的脲。脲酶产生的自由铵离子在本文中使用的检测方法（Berthelot）下可忽略，这表明脲穿过离子选择层到达纤维中的脲酶，但是所形成的高度带电的铵离子由于离子选择层而不能离开纤维，因此被纤维有效地吸附。

[0110] 图 12 进一步说明了使用离子选择活性碳纤维对尿毒症毒素，如肌酸酐和尿酸的有效排除。具体来说，图 12 说明了 33° C 下各种浓度的尿酸和肌酸酐的吸附。柱 223 是尿酸在浓度 10mg/dL 溶液中的吸附（负载，mg/g），而柱 225 是肌酸酐在浓度 10mg/dL 溶液中的吸附；柱 227 是浓度 25mg/dL 溶液中的尿酸吸附，而柱 229 是浓度 25mg/dL 溶液中的肌酸酐吸附；柱 231 是浓度 50mg/dL 溶液中的尿酸吸附，而柱 223 是浓度 50mg/dL 溶液中的肌酸酐吸附。因此，如所示，尿酸和肌酸酐两者都在适当的水平被吸附到织物中而不需要附加的组件来排除这类毒素。然而，应理解，在某些系统中可以包括各种组件来增强这些毒素的吸附或捕捉。

[0111] 现参考图 13，离子选择活性纤维如所示排斥透析液中的阳离子。在所示的测试中，在 35° C 下在包含生理浓度的离子（1.5mM CaCl_2 、140mM NaCl 、1.0mM KCl ，及 0.5mM MgSO_4 ）的溶液中培养离子选择活性碳纤维达 24 小时，同时摇动。离子浓度的减少对 Ca^{2+} 来说是 0.33%、对 Mg^{2+} 来说是 0.83%、对 Na^+ 来说约是 3%，及对 K^+ 来说是 0.25%。这些数据被用于计算纤维的离子吸附容量，其中柱 241 图示了所吸附的（mg/g） Ca^{2+} ，柱 243 图示了所吸附的 Mg^{2+} ，而柱 245 图示了所吸附的 K^+ 。如所示，离子选择纤维排斥基本阳离子，从而将阳离子保持在透析液内以便重新使用。应注意，即使没有固定脲酶，脲也基本上被吸附到离子选择 ACF 上。因此，应注意，脲和基本阳离子相反，是像其它毒素那样通过离子选择障壁。

[0112] 应理解，在某些系统中，脲的排除可能不那么重要。在这样的系统中，毒素截留器可以具有很少或不具有固定脲酶。此外这样的系统可以设计为不带有阳离子交换器。例如，离子选择织物 / 纤维可以较不疏水，且可以用非氧化纤维构建。

[0113] 因此，上述毒素截留器可用于截留其他类型的毒素，包括病原体、病毒、细菌等等。在这些系统中，这些截留器可以包括另外的吸附剂，专门用于截留选择的毒素。例如，可以应用这样的系统来减少或最小化急性感染下的病人以及暴露于致病病毒和细菌下的病人体内存在的毒素，包括病原体、病毒、细菌等等。此外，可以用上述毒素截留系统治疗暴露于有机毒素以及有毒重金属下的病人。换句话说，毒素截留器可以用作血液过滤的器具。

[0114] 虽然本发明包括具体实施例，但具体实施例不应视为具有限制意义，因为有大量的变体是可能的。本发明的主题包括在此公开的各种元素、特征、功能，和 / 或属性的所有新颖和非易见的组合及子组合。下面的权利要求特别指出视为新颖和非易见的特定组合及

子组合。这些权利要求可能引用“一个”元素或“第一”元素或其等价。这样的权利要求应被理解为包括对一个或一个以上这样的元素的结合,而不是要求或排除两个或两个以上这样的元素。其他特征、功能、元素和 / 或属性的组合及子组合可以通过本发明权利要求的修改或通过在本申请或相关申请中提供新的权利要求来请求保护。这样的权利要求,无论是在范围上比原始权利要求更宽、更窄、等价或不同,都应被视为包括在本发明的主题之内。

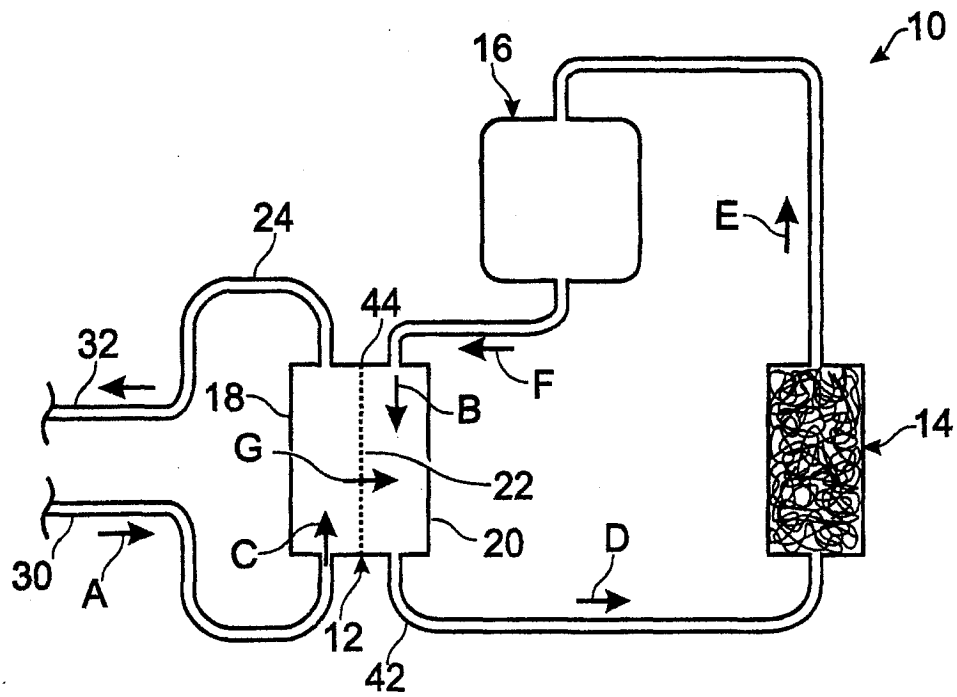


图 1

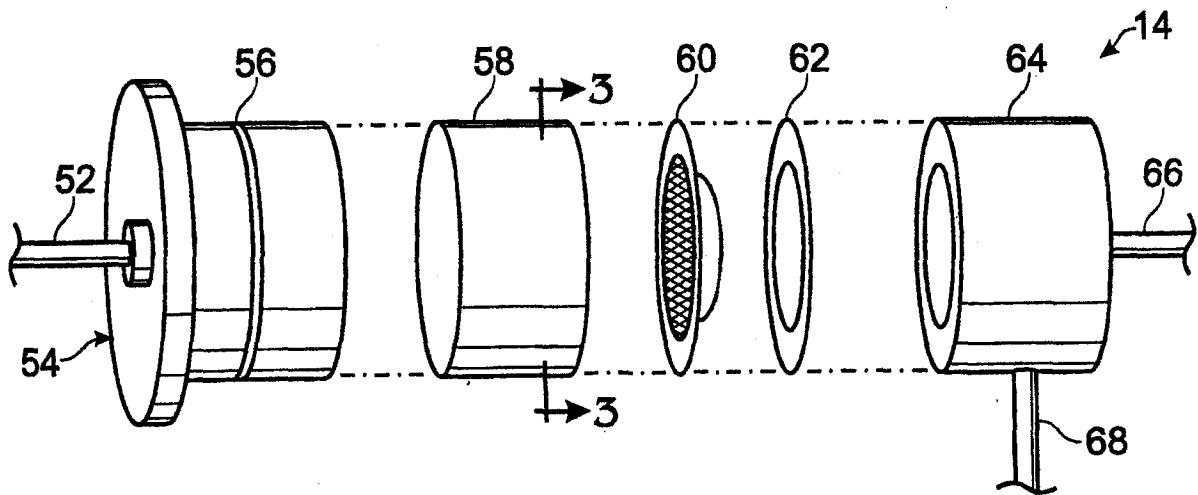


图 2

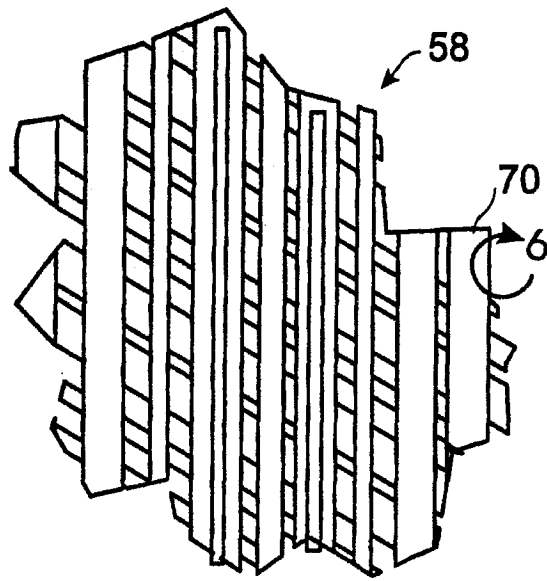


图 3

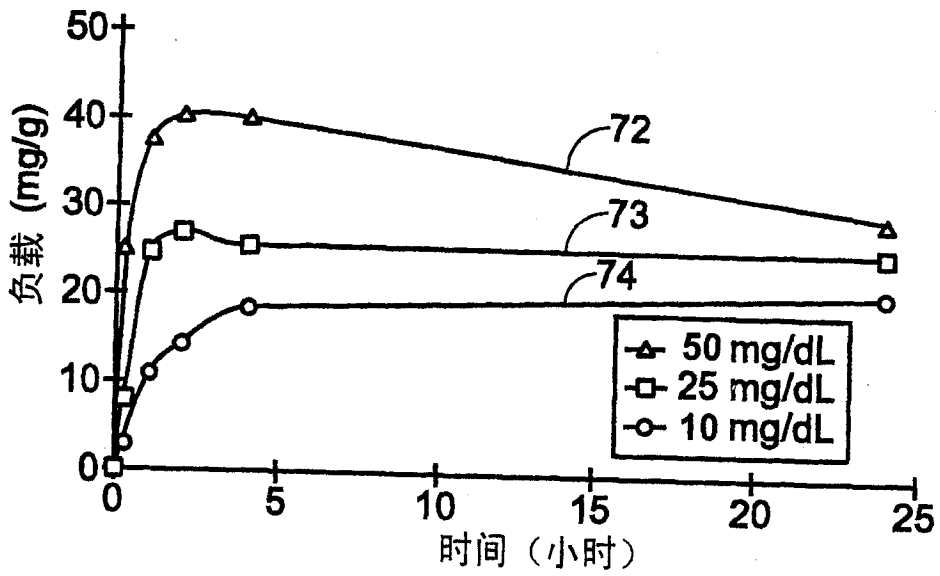


图 4

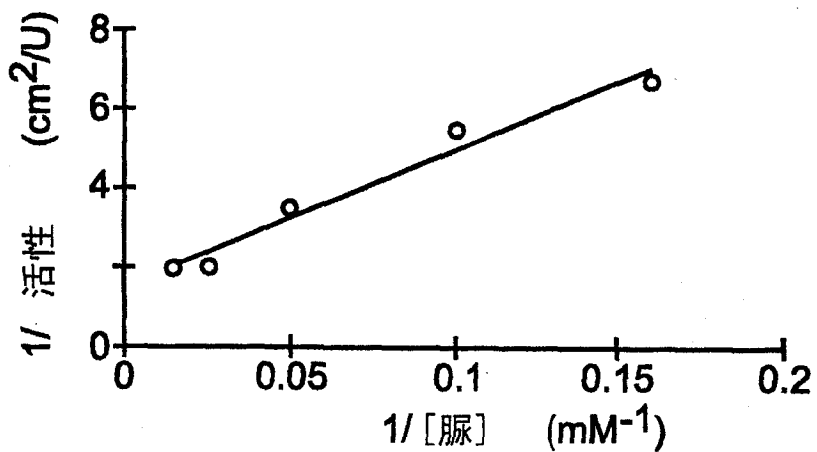


图 5

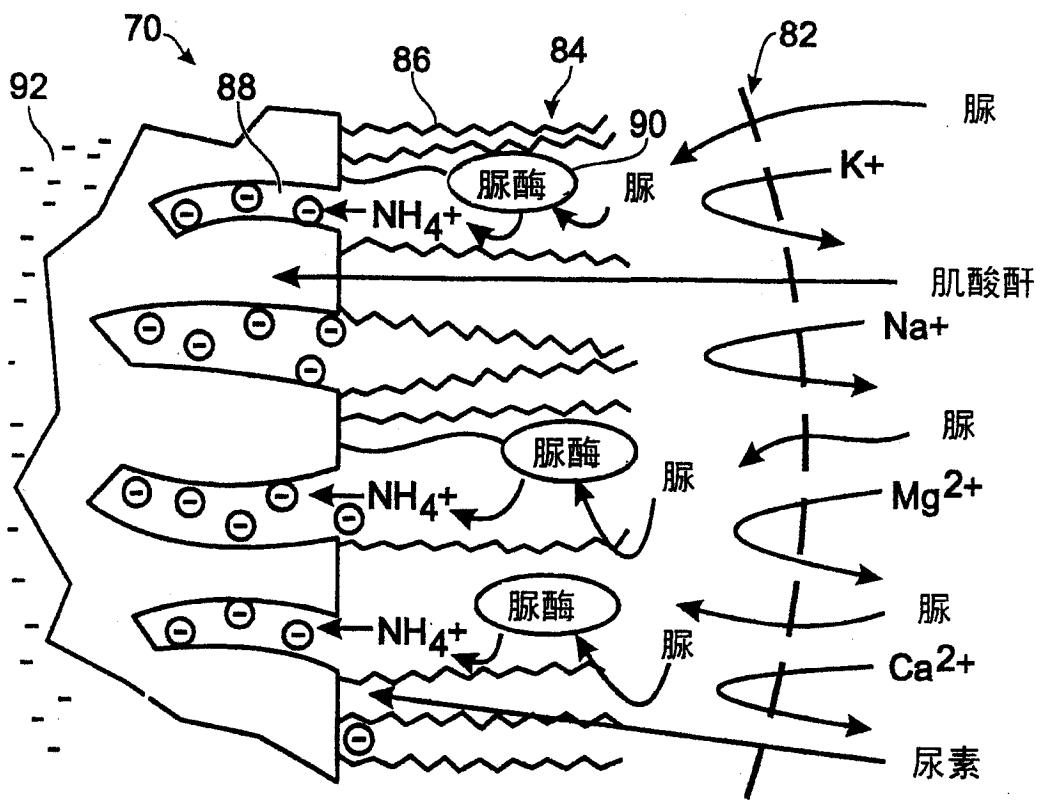


图 6

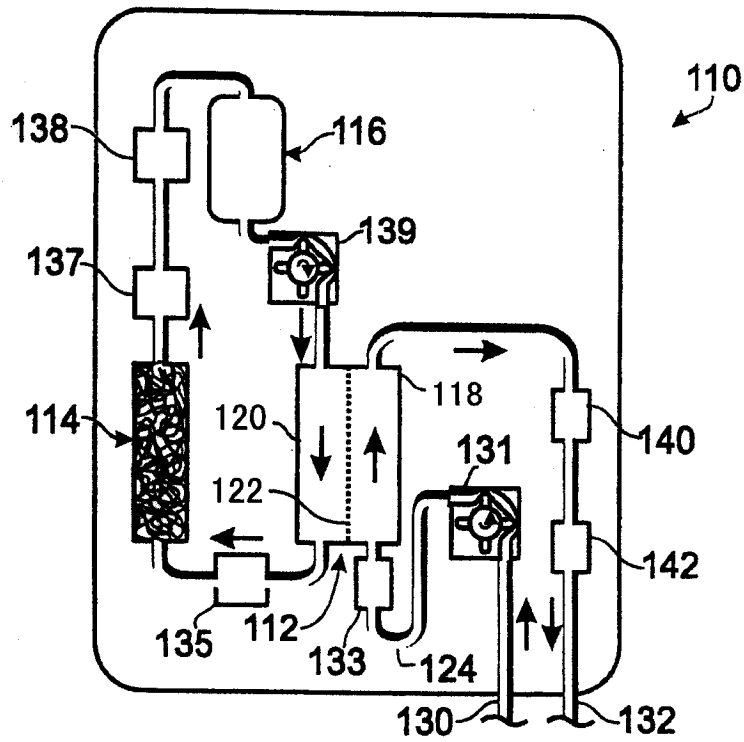


图 7

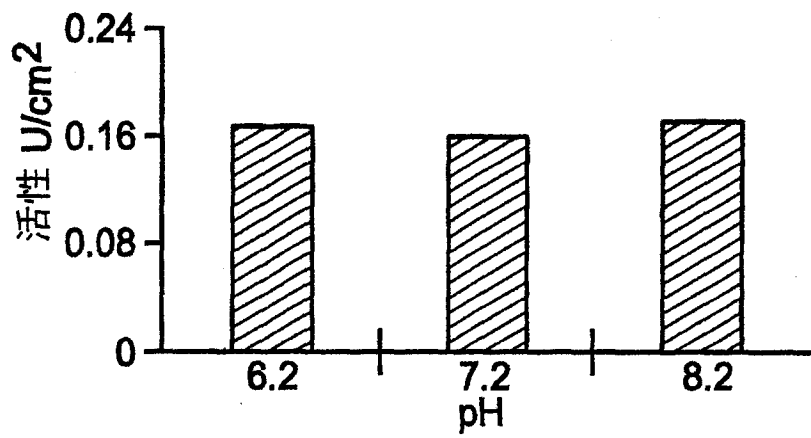


图 8

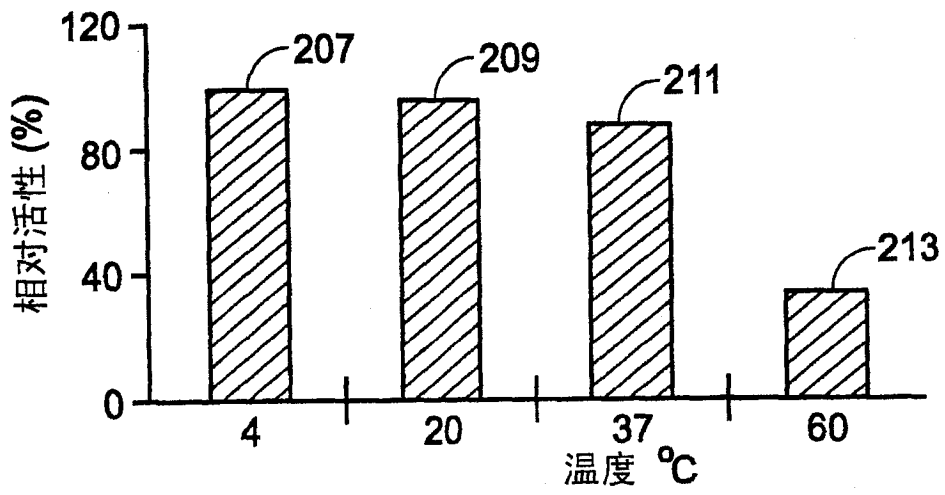


图 9

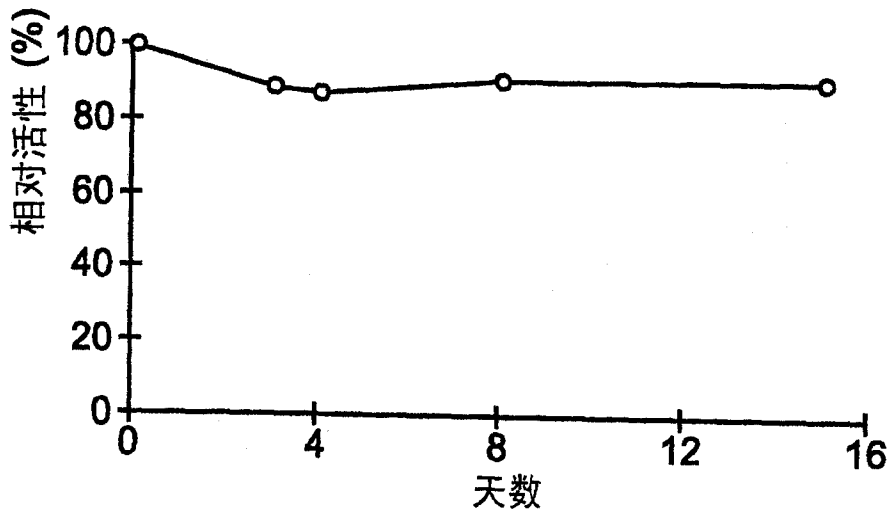


图 10

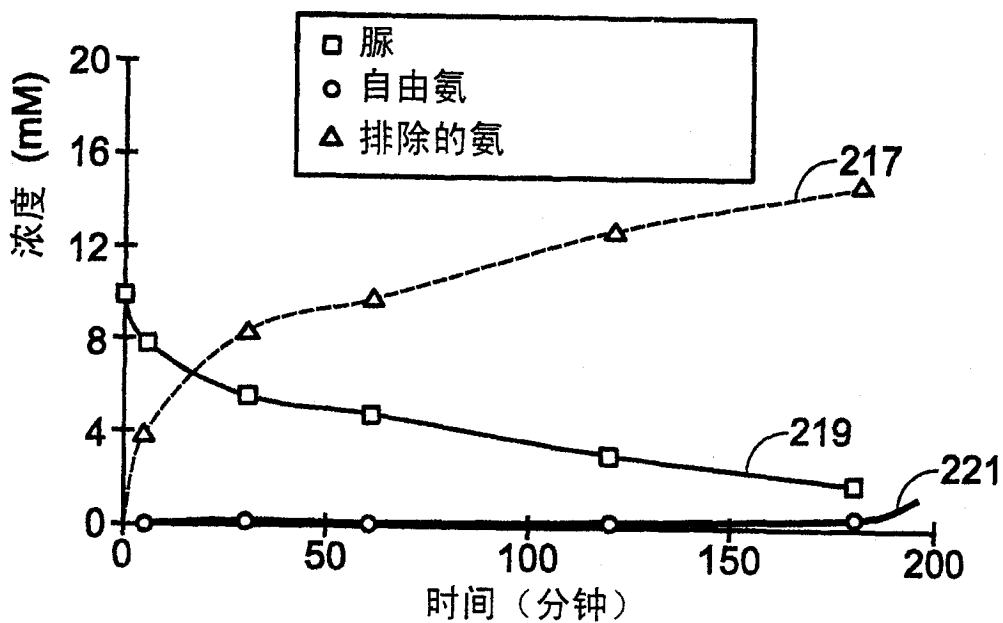


图 11

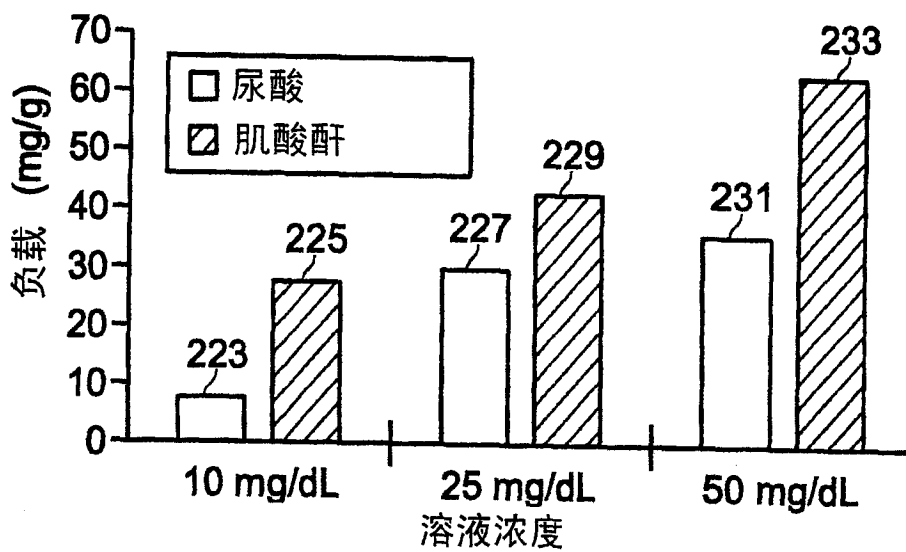


图 12

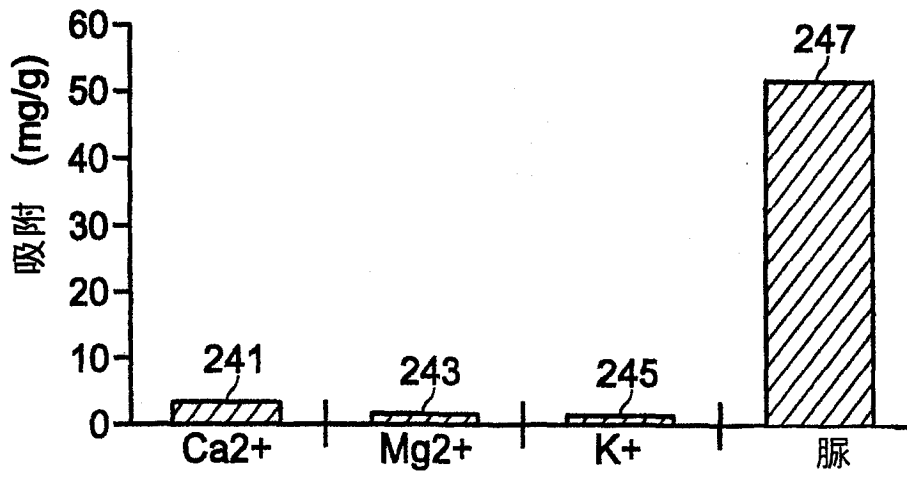


图 13