



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103180726 B

(45) 授权公告日 2015. 07. 01

(21) 申请号 201180031388. 6

(22) 申请日 2011. 06. 27

(30) 优先权数据  
1010737. 3 2010. 06. 25 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2012. 12. 24

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/GB2011/051217 2011. 06. 27

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02011/161481 EN 2011. 12. 29

(73) 专利权人 帝国革新有限公司  
地址 英国伦敦

(72) 发明人 D·R·卡西 J·J·卡普林斯基  
A·萨尔西-雷哈尼

(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127  
代理人 党晓林 王小东

(51) Int. Cl.  
G01N 30/32(2006. 01)  
F04B 19/00(2006. 01)  
F04B 19/04(2006. 01)

(56) 对比文件  
US 2004/0124085 A1, 2004. 07. 01,  
US 2004/0124085 A1, 2004. 07. 01,  
US 2007/0068872 A1, 2007. 03. 29,

CN 101206205 A, 2008. 06. 25,  
CN 1963497 A, 2007. 05. 16,  
CN 1755351 A, 2006. 04. 05,  
US 2009/0153865 A1, 2009. 06. 18,  
EP 0583003 A1, 1994. 02. 16,  
CN 1715910 A, 2006. 01. 04,  
CN 1749750 A, 2006. 03. 22,  
US 2008/0277606 A1, 2008. 11. 13,  
US 2005/0142662 A1, 2005. 06. 30,  
D. ISHII et al. A STUDY OF  
MICRO-HIGH-PERFORMANCE LIQUID  
CHROMATOGRAPHY :I. DEVELOPMENT OF TECHNIQUE  
FOR MINIATURIZATION OF HIGHPERFORMANCE  
LIQUID CHROMATOGRAPHY. 《Journal of  
Chromatography A》. 1977, 第 144 卷 (第 2 期),  
M Elwenspoek et al. Towards integrated  
microliquid handling systems. 《Journal of  
Micromechanics and Microengineering》. 1994,  
第 4 卷 (第 4 期),  
B. Bahnev et al. Miniaturized Cavity  
Ring-Down Detection in a Liquid Flow Cell.  
《Analytical Chemistry》. 2005, 第 77 卷 (第 4  
期),

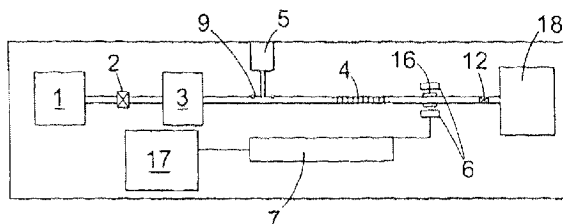
审查员 陈群霞

权利要求书1页 说明书6页 附图3页

(54) 发明名称  
微型 HPLC 设备

(57) 摘要

液相色谱装置包括：一个或多个用于液体介质的液体容器 (3)；用于被分析样品的样品贮槽；以及与所述液体容器 (3) 和所述样品贮槽 (5) 流体连通的色谱柱 (4)。所述装置还包括气体容器 (1)，所述气体容器用于容纳处于压力下的一定体积的气体，以在使用时迫使液体从所述液体容器 (3) 移动通过所述色谱柱 (4)。



CN 103180726 B

1. 一种液相色谱装置,所述液相色谱装置包括:一个或多个用于液体介质的液体容器;用于待被分析的样品的样品贮槽;以及色谱柱,所述色谱柱与所述液体容器以及所述样品贮槽流体连通,其中所述液相色谱装置还包括预加压的气体容器,所述气体容器用于容纳处于压力下的一定体积的气体,以在使用时迫使液体从所述液体容器移动通过所述色谱柱。

2. 根据权利要求1所述的液相色谱装置,其中,所述色谱柱设置在具有在1至5000微米的范围内的宽度的通道内。

3. 根据权利要求2所述的液相色谱装置,其中,所述色谱柱设置在具有在20至200微米的范围内的宽度的通道内。

4. 根据权利要求1所述的液相色谱装置,其中,所述色谱柱设置在具有在1至100厘米的范围内的长度的通道内。

5. 根据权利要求4所述的液相色谱装置,其中,所述色谱柱设置在具有在2至20厘米的范围内的长度的通道内。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的液相色谱装置,所述液相色谱装置还包括阀来控制气体从所述气体容器的释放。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的液相色谱装置,其中,所述气体容器用能破裂的密封盖来密封,所述密封盖在使用中被破裂以释出气体。

8. 根据权利要求1至5中任一项所述的液相色谱装置,其中,所述气体容器和所述液体容器用可变形的膜分开。

9. 根据权利要求1至5中任一项所述的液相色谱装置,所述液相色谱装置还包括一个或多个光学检测器,所述光学检测器位于所述色谱柱下游并设置在与所述色谱柱流体连通的流体通道周围。

10. 根据权利要求9所述的液相色谱装置,其中,所述光学检测器包括作为光源的至少一个LED。

11. 根据权利要求9所述的液相色谱装置,其中,所述光学检测器包括位于所述流体通道的相反两侧上的相对的反射表面,所述相对的反射表面限定光学腔。

12. 根据权利要求11所述的液相色谱装置,其中,所述反射表面设置为所述流体通道的壁上的层。

13. 根据权利要求9所述的液相色谱装置,其中,所述光学检测器包括多个光源。

14. 根据权利要求1至5中任一项所述的液相色谱装置,所述液相色谱装置还包括与所述色谱柱流体连通的流体处理室,所述流体处理室用于盛装已经通过所述色谱柱的流体,以用于后续处理。

15. 根据权利要求1至5中任一项所述的液相色谱装置,其中,所述装置是电池供电的。

16. 根据权利要求1至5中任一项所述的液相色谱装置,其中,所述装置是一次性的。

17. 根据权利要求1至5中任一项所述的液相色谱装置,其中,所述液相色谱装置能够连接到手持式数据处理装置,所述手持式数据处理装置用于处理色谱法的结果。

18. 根据权利要求17所述的液相色谱装置,其中,所述手持式数据处理装置是智能电话。

## 微型 HPLC 设备

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种液相色谱装置。

### 背景技术

[0002] M. Dong 在 *Modern HPLC for Practising Scientists*, Wiley, 2006 中描述了高压液相色谱的领域。简单地说, 色谱用于从由化合物的混合物组成的样品中分离、识别和定量化合物。样品溶解在流体移动相中, 移动相与不动的、不混溶的固定相相互作用。在高压液相色谱法 (HPLC) 中, 固定相通常是填充了颗粒的柱, 粒子可以官能化。所述相基于感兴趣的分析物相对于样品中其余成分对它们的亲和力来选择。当移动相移动通过固定相时, 单独样品成分将被固定相不同程度地滞留从而分离。滞留时间随着与固定相的相互作用力、所使用的溶剂的组合物以及移动相的流率而变化。

[0003] 分离能力随着固定相的粒径的减小而增加。但是, 这增加了流阻, 从而使得期望使用高压。高压液相色谱推动移动相通过盛装典型的 5-10 微米直径的颗粒的柱。目前, 第一 HPLC 泵能到 500 磅 / 平方英寸 (psi), 典型地到 6000 psi。超高压液相色谱 (UPLC) 包括配管和泵, 所述配管和泵能够在所需的 100000 psi 运行, 从而推动溶剂通过盛装数个微米级直径的更小颗粒的柱。

[0004] 分离的分析物可能通过一种或多种技术来检测, 所述技术包括紫外 - 可见光吸收、荧光、光散射、折射率分析或质谱法。这些技术特别是在被并行使用时以对很宽范围的化合物进行识别和绝对定量, 还可以对更复杂的、未知分析物的混合物进行半定量分析。检测信号参照样品被注射到色谱柱上的时间; 在相同的条件下, 给定的化合物将具有的特征滞留时间, 这允许识别该化合物。检测技术是破坏性的情况下, 样品不能被回收, 但在这些情况下需要的话往往可以将一部分洗脱液流转移到分液收集器。

[0005] HPLC 已广泛应用在制药业、环境监测、医学、学术界、国防、司法科学和其它领域。然而, HPLC 的使用受 HPLC 系统的体积和费用限制。现有的 HPLC 系统的立方米级的占用面积、市政供电、大体积的洗脱液、重量和机械脆弱性需要固定的实验装置。这种系统的大小和相对较低的利用率共同导致该装置无论在最初的支出还是在保养维护方面的花费都非常昂贵。典型的系统耗资成千上万英镑, 而仅大型的、完善的公司和研究机构能够承受。此外, HPLC 管道的小直径加上通过这种技术分析的许多样品的粗品形式意味着频繁堵塞。这种情况之后的压力积聚可能会导致对 HPLC 的严重损坏, 即使避免了这种损坏, 延长的设备停机时间是不可避免的。

[0006] 最阻碍微型化的部件是泵。

[0007] 例如, 据称“对在芯片上进行类似 HPLC 分离的兴趣有限的原因似乎是配管的复杂性, 这是因为标准 HPLC 仪器通常必须包括外部泵。因此, 芯片的作用降级为类似毛细管的柱并且有助于微流体装置的优点消失了” (Svec and Stachowiak, in *Handbook of capillary and microchip electrophoresis and associated microtechniques*, ed James P. Landes, CRC Press, 2008, p1299)。

[0008] 集成的微型 HPLC 的实施“已被证明是无意义的, 主要的原因与压力有关: 在芯片上集成的泵产生高压的困难以及制造高压等级微芯片的困难。因此, 不仅与其它基于芯片的分析技术相比, 而且鉴于 HPLC 作为一种分析技术的重要性, 芯片液相色谱都是落后的”(Khirevich et al. Anal. Chem., 2009, 81(12), pp 4937-4945)。

[0009] US6, 572, 749 指出, 微 HPLC 的泵送问题不能被解决, 并教导了使用电渗泵送。但是, 电渗泵送仅达到 2500 psi, 依赖于长柱, 并且与其它电渗泵一样在填料和电渗流之间存在相互作用。

[0010] 虽然存在该技术以允许例如检测平台的微型化, 然而, 复杂的泵系统确保装置的占用面积仍很大, 从而导致不会有采用该技术的动机。

[0011] 本文所描述的本发明至少在其目前优选的实施例中解决这些问题和相关的需求。

## 发明内容

[0012] 根据本发明, 提供了一种液相色谱装置, 所述液相色谱装置包括: 一个或多个用于液体介质的液体容器; 用于待被分析的样品的样品贮槽; 以及与所述液体容器和所述样品贮槽流体连通的色谱柱。所述装置还包括气体容器, 所述气体容器用于容纳处于压力下的一定体积的气体, 以在使用时迫使液体从所述液体容器移动通过所述色谱柱。

[0013] 因此, 根据本发明, 因为气体容器用于推动液体通过色谱柱, 从而泵是不必要的。

[0014] 所述装置可以包括阀来控制气体从气体容器的释放。在一个实施例中, 气体容器可以用可以破裂的密封盖来密封, 所述密封盖在使用中被破裂以释出气体。这样, 气体容器可以是一次性使用的。所述气体容器和液体容器可以用可变形的膜分开。这样, 在气体不与液体接触的情况下, 气体可以推动液体通过色谱柱。

[0015] 色谱柱可以设置在具有在 1 至 5000 微米范围内、优选在 20 至 200 微米范围内的宽度的通道内。色谱柱可以设置在具有在 1 至 100 厘米范围内、优选在 2 至 20 厘米范围内的长度的通道内。

[0016] 所述装置可以包括在色谱柱下游的一个或多个检测器。所述检测器可以是例如光学检测器、电学检测器、放射检测器。所述检测器可以设置在与色谱柱流体连通的流体通道周围。所述检测器的检测路径可以横向于(例如, 垂直于)流体的流动路径。可选择地, 所述检测器的检测路径可以基本上平行于流体的流动路径。

[0017] 所述光学检测器可包括, 例如, 一个或多个光电二极管。所述光学检测器可以包括作为光源的一个或多个 LED。

[0018] 所述光学检测器可包括位于流体通道的相反两侧上的相对的反射表面, 所述相对的反射表面限定了光学腔。所述反射表面可以设置为流体通道的壁上的层。所述光学检测器可以包括多个光源。

[0019] 所述装置可以包括与色谱柱流体连通的流体处理室, 所述流体处理室用于盛装已通过该色谱柱的流体, 用于后续处理。

[0020] 所述装置可由电池来供电。可选地或附加地, 所述装置可通过 USB 连接供电。

[0021] 所述装置可以在整体上或在部分上是一次性的和/或可消耗的。

[0022] 所述装置可被连接到手持式数据处理装置(例如智能电话), 用于处理色谱法的结果。

## 附图说明

- [0023] 参照附图在下文中进一步描述本发明的实施例,在附图中;
- [0024] 图 1 是根据本发明的实施例的 HPLC 装置的示意图;
- [0025] 图 2 是图 1 的实施例的样品装载结构的示意图;
- [0026] 图 3 是图 1 的实施例中的连接的示意图;
- [0027] 图 4a 和图 4b 示出了本发明的实施例的 CRDS 检测系统;
- [0028] 图 5 示出本发明的实施例;以及
- [0029] 图 6 是根据本发明的备选实施例的 HPLC 装置的示意图。

## 具体实施方式

[0030] 本发明的实施例涉及通过使用用于泵送移动相的气体容器将高压液相色谱的形式微型化至其中所述装置是完全便携式和/或一次性的程度。本发明的实施例是微型 HPLC 装置,其中用于移动移动相的压力通过从预加压的容器释放气体来提供,不再需要集成到所述装置中的常规泵。所述装置可以是便携式的和一次性的。

[0031] 正如在图 1 中例示,本发明的实施例包括由气体容器 1 和(电磁阀)阀 2 组成的泵系统,所述气体容器 1 盛装处于适合运行 HPLC 的压力下的预加压气体,所述阀 2 在打开时提供压力来驱动所述移动相通过 HPLC 柱。所述装置还包括移动相容器 3 和填充有适合 HPLC 分离的固定相的毛细管柱 4。样品引入系统包括样品贮槽 5。设置有检测系统 6,所述检测系统能检测 HPLC 阶段分离的分析物组分。在示出的例子中,所述检测系统 6 包括发光二极管(LED)和光电二极管。设置有微电子控制器 7,其能够控制所述装置并处理来自检测系统 6 的数据。

[0032] 由于所述设备意图是一次性的,所以所述设备没有会导致现有设备大而重的相同的使用寿命的要求。在实施例中,所述装置是一次性的。可选地,所述装置可以设计为数百或数千次被使用。

[0033] 泵气体容器 1 可以是钢壁筒体。阀 2 优选为电子控制的,例如是电磁阀。然而,如果所述装置意在是一次性的,则气体可以借助破坏气体容器上的可刺穿密封件的机构来释放。

[0034] 小的柱体积意味着在压力下储存的气体膨胀的空间有限,假如在运行中温度没有发生重大变化的话,从而以可预知的和可再现的速率驱动在该气体前方的溶剂。气体的压力在装置的工作寿命期间不明显变化,这意味着,重复的分析在装置内产生相同的状况,从而产生相同的滞留时间。

[0035] 可使用广泛范围的气体。例如,氮气是便宜和惰性的。气体容器内的气体与移动相容器中的移动相可以用可变形膜来分开。

[0036] 气体容器 1 应该足够大因而移动相移动通过柱体积时的压降较小。对于大致表现如理想气体的气体,压降分数等于体积增加分数。因此,使得移动移动相通过 10 微升柱体积的 10 立方厘米的容器 1 将经历 0.1% 的压力降。所述移动相可以方便被盛装在内径为 27 毫米的球形容器中。

[0037] 所述装置可在更大的压降(例如,1%或 10%)下运行。因为压降始终是可再现

的,所以在识别数据处理阶段的峰值时,可以补偿该压降。

[0038] 为了更大的精度或通过相同的柱体积进行多个分离,较大的容器可用于较大的柱体积。手持式装置可以容易地包括 100 立方厘米的容器。

[0039] 泵送系统所提供的压力随着温度而变化。对于理想气体,3 开尔文的温度变化预期会改变约 1% 的压力。所述装置可任选地包含温度计,从而温度变化可以在数据处理阶段得以校正。所述装置还可以任选地包括用于加热或冷却的机构,例如电阻加热或热电冷却。

[0040] 所述装置的工作柱体积典型地在 0.1-10 微升的范围内,这意味着 1-5 毫升的移动相容器允许色谱的数百个柱体积。如果所述装置包括一个以上的移动相容器,通过允许建立梯度洗脱曲线的阀的活动,洗脱液可能得以混合;只有一个容器的装置局限于等梯度分析。

[0041] 在所述装置包括单一容器 3 的实施例中,等梯度分析包括:首先将柱用溶剂润湿;随后通过固相洗脱样品塞。

[0042] 正如在图 2 中例示,样品借助专用样品线被装载到所述装置中。在所示实施例中,样品贮槽 5 是带螺纹的,这样一旦充满以后,可转动(见箭头 A)固定螺钉 8 以将样品移到所述装置(见箭头 B)。样品的体积可以精确地控制,并且取决于螺距和固定螺钉 8 旋转的程度。安装在所述样品线和柱的接头处的止回阀 9 确保装载到所述装置的任何样品都不返回。在装载样品期间,打开止回阀 9。在图 2 中,示出了样品塞 10 和溶剂 11。

[0043] 电子致动阀 2 安装在气体容器 1 和所述止回阀 3 之间,所述止回阀 3 控制移动相通过所述柱的流动。所述阀 2 被接入,以使得能够以正确的顺序进行柱的润湿、装载和洗脱。在所示的实施例中,所述阀是由板载微电子设备 7 控制的液压电磁阀,所述板载微电子设备能够承受典型的 HPLC 压力。

[0044] 可选地,可以通过接入到柱路径中的试样导入回路来引入样品,如在常规 HPLC 中的那样。

[0045] 所述装置的分离平台包括具有 1-5000 微米范围内径和 1-100cm 长的基板内的毛细管 4 或微加工的通道,所述毛细管或通道填充有例如二氧化硅的颗粒材料的固相床、聚合物结构、或无机整体结构。这种填料可以官能化以得到特定化学或结构选择性,或者可以包含可控尺寸的孔,以便借助扩散过来程分离混合物,就像在体积排阻色谱中的那样。通常,可以使用在 HPLC 中使用的任何固相。

[0046] 在优选的实施例中,柱是填充熔融二氧化硅的毛细管,其内径取值范围为 20-200 微米,长度范围在 2-20 厘米,并具有适合使用紫外吸收测量的透光度。毛细管的填料和相容连接已被文献记载(E. Rapp & E. Bayer, J. Chromatography A, 2000 (887), 第 367-378 页)。

[0047] 图 3 显示了连接管和毛细管。该接头必须能够承受典型的 HPLC 压力。设置有内锥体 19 和收缩管连接器 20。

[0048] 为了防止溶解气体在所述柱和检测平台 6 之间从所述装置的洗脱液流中起泡,在溶剂通道的末端设置背压调节器 12。所述背压调节器构造成提供相当于或大于由分离阶段施加的压力的背压,这意味着阻止了洗脱液流的脱气,直到所述洗脱液流离开所述装置。

[0049] 所述检测系统可以是光学的、电气的或放射性的,其选择将依赖于所述装置的意应用。在例示的实施例中,所述检测系统基于光学检测。光学检测系统 6 包括:形成光

源的一个发光二极管 (LED) 13 或 LED 阵列; 以及一个光电二极管 14 或光电二极管, 所述光点二极管或光点二极管阵列在紫外线、可见光或红外线波长范围内操作并且形成检测器。在所示例的实施例中, 检测模式是 UV-VIS 吸收光谱法。光通过所述样品, 信号由光电二极管 14 检测。信号的强度与检测路径中吸收体的量成反比。吸收的量依赖于比尔-朗伯 (Beer-Lambert) 定律:

$$[0050] \quad A(\lambda) = \varepsilon(\lambda)cl,$$

[0051] 其中  $A(\lambda)$  在某一特定波长的吸光度,  $\varepsilon(\lambda)$  是吸收体在给定波长的摩尔吸光系数,  $c$  为吸收体的浓度,  $l$  是光穿过吸收体的总路径长度。对于任何给定的化合物, 吸光度针对任何给定的波长是特有的。

[0052] 可用于吸收的短的路径长度导致通过增强吸收来提高理想的系统的灵敏度。可以使用多通设置来增加吸收, 并形成腔衰荡光谱 (CRDS, 在 L. Van der Sneppen 等人的 Annu. Rev. Anal. Chem 20092 第 13-35 页中被详细描述) 的基本原理。CRDS 装置通常包括用于照亮光学腔的光源, 所述光学腔可简单地由两个高反射镜组成。如在图 4a 中所示, 高反射镜或涂层 15 被设置在检测路径的两侧上, 从而产生通过吸收体的多个光路, 如箭头 C 所示。强度在腔中累积, 直到光源被关闭, 然后测量从腔中泄漏的光的指数衰减 (参见图 4b)。衰荡时间  $t_r$  是光衰减到其初始强度的  $1/e$  所需的时间, 并以由腔中存在的吸收体的量决定的程度来减小。

[0053] 存在着几种 CRDS 模式, 例如倏逝波 CRDS, 连续波-CRDS, 它们都适合作为所述检测装置的一部分。优选的实施例是 CW-CRDS, 这是因为可以使用低成本的 LED 而不是激光系统。

[0054] 通过利用合适的电介质涂布所述毛细管或通道, 可以形成光学腔 16。这使得所述检测装置适合于大规模生产。

[0055] 在 HPLC 中, 吸收光谱通常是通过引导垂直于吸收物质流的入射辐射来进行。为了提高灵敏度并且同时采用单通设置, 入射辐射可以沿平行于吸收物质流的方向来引导。在这种情况下, 检测装置相对于流动线来设置, 从而该检测装置能够承受会由吸收物质沿流动路径吸收的辐射的耦合和去耦。沿着分离柱后面的流体线的其中辐射被耦合和去耦的位置之间的距离会大于流体线的厚度 (直径, 如果是圆形的话), 从而增大其中辐射会被吸收的距离并提高灵敏度。

[0056] 板载电子设备可以由简单的微控制器 7 来驱动。

[0057] 在实施例中, HPLC 装置可被连接到数据处理装置, 如智能电话或个人计算机。该连接可以是有线的或无线的, 例如, 通过 USB 接口 21。所述装置可以处理从 HPLC 装置上传的数据, 从而提供色谱图的访问、分析物的识别和定量。所述装置还能够借助用于远程处理的电信网络来发送数据。

[0058] 与数据处理装置的连接也可以用于传递电力到 HPLC 装置, 例如通过 USB 电缆。HPLC 装置的电力要求足够低, 因此对便携式 PC 或智能电话的电池寿命的影响很小。通过使用电池并且在附加数据处理装置中处理电力, HPLC 装置的成本和尺寸可以进一步降低。可以是电池或 USB 连接的电力模块 17 例如在图 1 中被示出。

[0059] 所述数据处理装置还能够借助用于远程处理的电信网络来发送数据。这样的数据处理也可以在例如智能电话的具有足够强大的计算能力的装置上本地执行。

[0060] 所述装置的另一个实施例是实现完全独立的操作,用作现场诊断测试。在这种情况下,可以由电池或小的太阳能电池来供电,而数据读出可以使用集成 LCD 或 LED 显示屏来可视化。通过最大限度地减少移动部件的使用并通过尽可能使用低电力的固态部件,设备的电力消耗很小以至于在没有市政供电的区域或环境下甚至允许完全无线操作。在所述装置的该实施例中收集的数据可以存储在如闪存存储卡的可移除存储装置中,以供以后分析。

[0061] 一旦样品已由所述装置分析,所述样品就可被传送到废物收集室 18。这允许样本被编号,用于进一步的分析或存储。收集室 18 可盛装根据联邦、州和当地环境控制法规需要处理的样品。

[0062] 图 5 示出了所述装置中部件的物理布置,这些部件使用前述图的附图标记。一英镑的硬币用于对比显示大小。

[0063] 图 6 是本发明的实施例的又一示意图,其中与前述图中相同的附图标记用于相应的部件。在本实施例中,具有三个端口和两个位置的手动方向控制阀 22 被设置用于样品注入。

[0064] 总之,液体色谱装置包括:一个或多个用于液体介质的液体容器 3;用于待被分析的样品的样品贮槽 5;以及色谱柱 4,所述色谱柱与所述液体容器 3 和所述样品贮槽 5 流体连通。所述装置还包括气体容器 1,其用于容纳处于一定压力下的一定体积的气体,以在使用时迫使液体从所述液体容器 3 移动通过所述色谱柱 4。

[0065] 在整个申请文件的说明书和权利要求书中,词语“包括”和“包含”及其变形表示“包括但不限于”,并且它们不是试图(并不)排除其它部分、添加件、部件、整数或步骤。在整个申请文件的说明书和权利要求书中,“单数”包括“复数”,除非本文另外声明。特别是,在使用不定冠词的地方,本说明书应被理解为构想到复数个以及一个,除非本文另外声明。

[0066] 结合本发明的特定方面、实施例或示例描述的特征、整数、特性、化合物、化学部分或组应被理解为适用于本文描述的任何其它方面、实施例或示例,除非彼此矛盾。在申请文件(包括任何所附的权利要求书、摘要和附图)中公开的所有特征、和/或如此披露的任何方法或过程的所有步骤可以任意组合,除非其中至少一些这样的特征和/或步骤相互排斥。本发明并不限于任何前述实施例的细节。本发明延伸到在本申请文件(包括任何所附的权利要求书、摘要和附图)中公开的特征的任何一个新颖的、或者任何新颖的组合、或如此披露的任何方法或过程的步骤的任何一个新颖的、或任何新颖的组合。



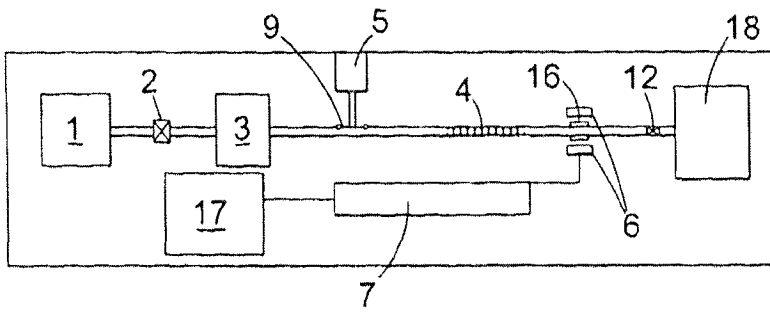


图 1

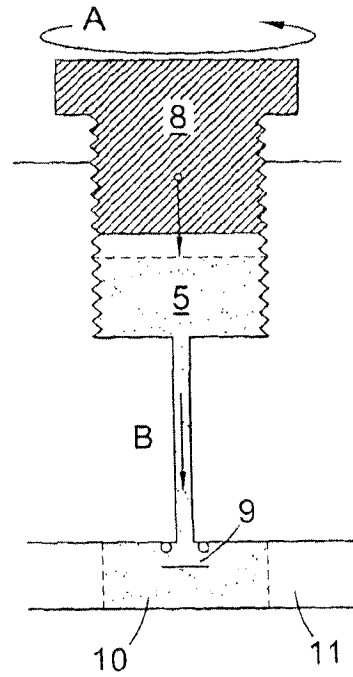


图 2

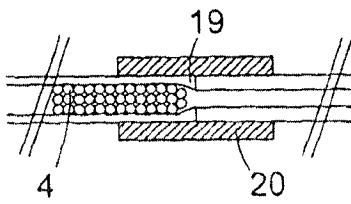


图 3

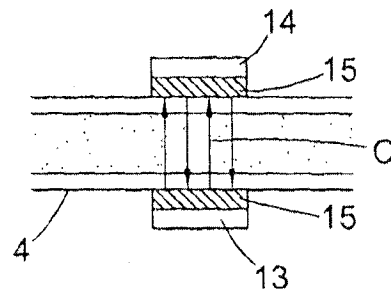


图 4a

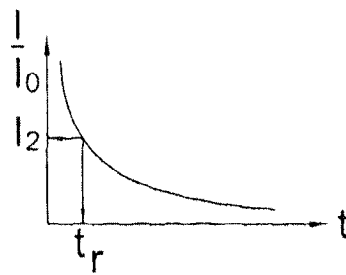


图 4b

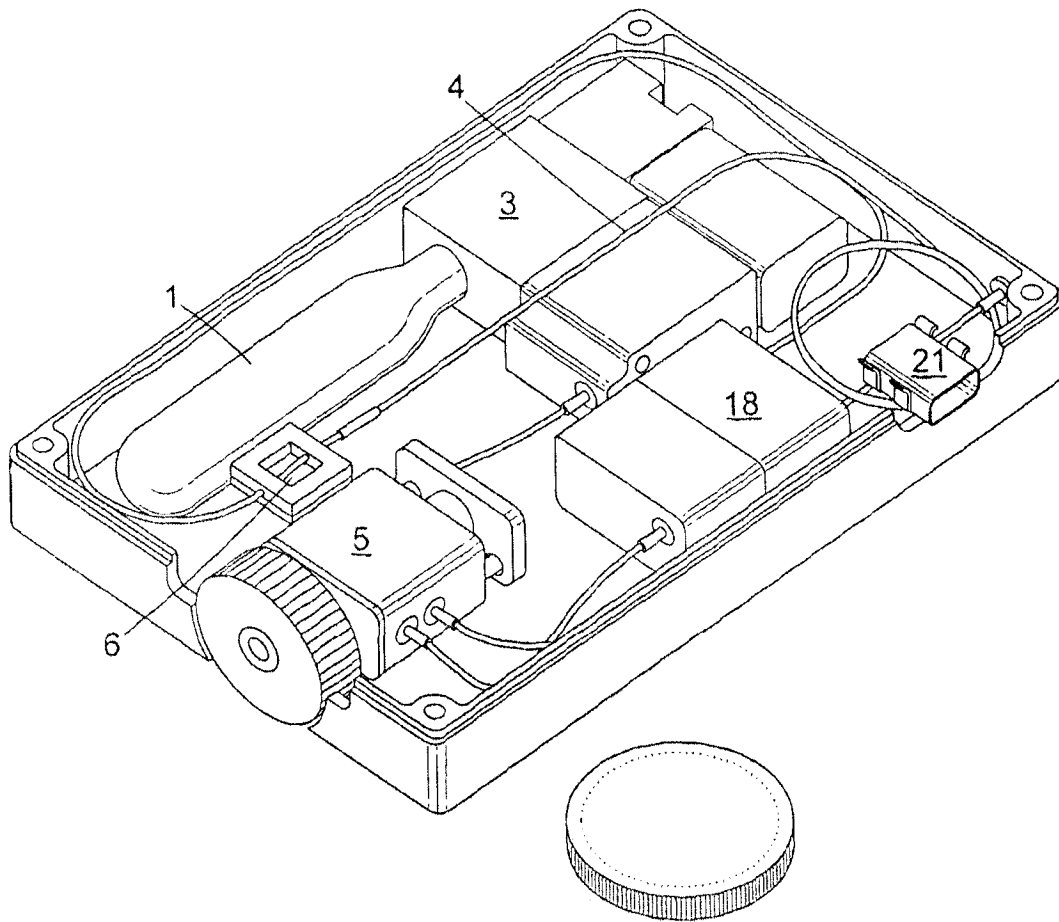


图 5

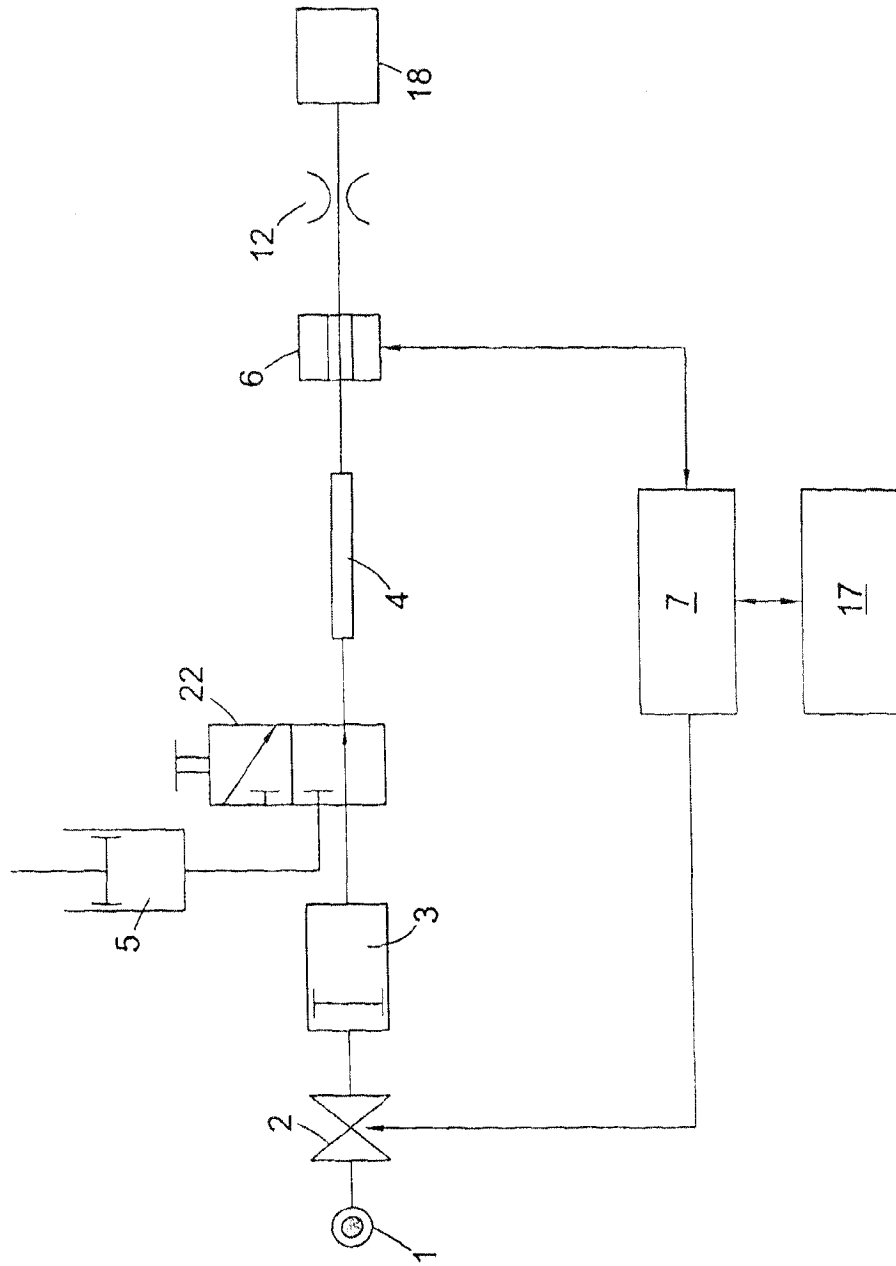


图 6