



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108204972 A

(43)申请公布日 2018.06.26

(21)申请号 201810101457.X

(22)申请日 2014.10.08

(30)优先权数据

1317746.4 2013.10.08 GB

(62)分案原申请数据

201480055581.7 2014.10.08

(71)申请人 史密夫及内修公开有限公司

地址 英国伦敦

(72)发明人 J.K.希克斯 V.J.哈蒙德

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李连涛 周李军

(51)Int.Cl.

G01N 21/80(2006.01)

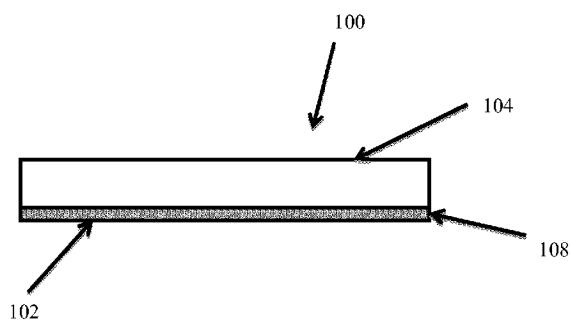
权利要求书2页 说明书14页 附图19页

(54)发明名称

pH指示剂装置和制剂

(57)摘要

本发明公开了pH指示剂装置和制剂。具体而言,本发明公开了用于测定流体的pH的装置和方法。示例性装置包括包含经配置成接触流体的表面和共价结合到其上的pH指示剂的装置,其中该pH指示剂在与流体接触之前具有第一颜色,并随着流体的pH而改变颜色。



1. 用于测定流体的pH的装置,所述装置包括具有共价固定在其上的pH指示剂的流体接触表面,其中所述pH指示剂在与所述流体接触之前具有第一颜色,并且随着所述流体的pH而改变颜色。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述pH指示剂中的颜色变化在0.1单位间隔的pH变化下可测得。

3. 根据权利要求2所述的装置,其中所述pH指示剂中的颜色变化在大约pH 5至大约pH 10之间可测得。

4. 根据权利要求3所述的装置,其中所述pH指示剂中的颜色变化在大约pH 5.5至大约pH 9.5之间可测得。

5. 根据权利要求3或4所述的装置,其中所述pH指示剂中的颜色变化在大约pH 6.5至大约pH 9.5之间可测得。

6. 根据权利要求1至5任一项所述的装置,其中所述pH指示剂包含苯基偶氮化合物。

7. 根据权利要求6所述的装置,其中所述苯基偶氮化合物选自表1中列举的组。

8. 根据权利要求6或7所述的装置,其中所述pH指示剂包含苯基偶氮化合物的组合。

9. 根据权利要求1至8任一项所述的装置,其中所述装置包含纤维素材料。

10. 一种装置,其包括:

(a) 流体接触表面,

(b) 相对的非流体接触表面,

(c) 包含共价结合在其中的pH指示剂的pH指示区,所述pH指示剂指示流体的pH,其中所述pH指示剂的颜色响应所述流体的pH的改变而改变;和,

(d) 至少一个用于朝向所述pH指示区引导流体的导管。

11. 根据权利要求10所述的装置,其中所述装置具有外表面,并且其中pH指示区位于所述外表面或位于所述外表面附近。

12. 根据权利要求11所述的装置,其中所述装置具有在所述流体接触表面与所述相对的非流体接触表面之间延伸的外周边缘,并且其中所述外表面是所述外周边缘。

13. 根据权利要求10至12任一项所述的装置,其中所述至少一个导管朝向所述pH指示区侧向引导流体。

14. 根据权利要求10至13任一项所述的装置,其中所述pH指示剂中的颜色变化在0.1单位间隔的pH变化下可测得。

15. 根据权利要求14所述的装置,其中所述pH指示剂中的颜色变化在大约pH 5至大约pH 10之间可测得。

16. 根据权利要求15所述的装置,其中所述pH指示剂中的颜色变化在大约pH 5.5至大约pH 9.5之间可测得。

17. 根据权利要求15或16所述的装置,其中所述pH指示剂中的颜色变化在大约pH 6.5至大约pH 9.5之间可测得。

18. 根据权利要求10至17任一项所述的流体敷料,其中所述pH指示剂包含苯基偶氮化合物。

19. 根据权利要求18所述的装置,其中所述苯基偶氮化合物选自表1中列举的组。

20. 根据权利要求18或19所述的装置,其中所述pH指示剂包含苯基偶氮化合物的组合。

21. 用于指示流体的pH的包含染料的制剂,所述染料包括苯基偶氮化合物,并且其中所述苯基偶氮化合物的颜色响应所述流体的pH的改变而改变。

22. 根据权利要求21所述的制剂,其中所述苯基偶氮化合物选自表1中列举的组。

23. 根据权利要求21或22所述的制剂,其中所述染料包含苯基偶氮化合物的组合。

24. 根据权利要求21至23任一项所述的制剂,其中所述pH指示剂中的颜色变化在0.1单位间隔的pH变化下可测得。

25. 根据权利要求24所述的制剂,其中所述pH指示剂中的颜色变化在大约pH 5至大约pH 10之间可测得。

26. 根据权利要求25所述的制剂,其中所述pH指示剂中的颜色变化在大约pH 5至大约pH 9.5之间可测得。

27. 根据权利要求25或26所述的制剂,其中所述pH指示剂中的颜色变化在大约pH 6.5至大约pH 9.5之间可测得。

28. 用于监测流体的pH的方法,所述方法包括以下步骤:

(a) 提供包括经配置成接触所述流体的表面的装置,所述表面具有共价固定在其上的pH指示剂,其中所述pH指示剂在与所述流体接触之前具有第一颜色,并且随着所述流体的pH而改变颜色,

(b) 使所述装置与所述流体接触;和

(c) 评估所述pH指示剂的颜色。

29. 包括具有共价固定在其上的pH指示工具的流体接触表面的装置,其中所述pH指示工具在与所述流体接触之前具有第一颜色,并且随着所述流体的pH而改变颜色。

30. 一种装置,其包括:

(a) pH指示工具,其中所述pH指示工具在与流体接触之前具有第一颜色,并随着所述流体的pH而改变颜色;和,

(b) 用于朝向所述pH指示工具引导所述流体的导管工具。

31. 用于检测流体的pH的系统,其包括权利要求1-20任一项的装置或权利要求21-27任一项的制剂中的至少一种。

pH指示剂装置和制剂

[0001] 本申请是申请号为“201480055581.7”，发明名称为“pH指示剂装置和制剂”的发明申请的分案申请。

[0002] 发明背景

可靠地测试流体样品的pH的需要是许多行业的要求，特别是其中pH指示潜在的品质、安全性或健康问题的行业。pH测量在例如医药、生物、化学、农业、林业、食品科学、环境科学、海洋学、土木工程、化学工程、营养学、水处理和水净化中是重要的。

[0003] 定期地测试水的pH。例行监测饮用水的pH以确保其是饮用安全的，而例行测试游泳池中的水以确保其对于在其中游泳是安全的。监测鱼塘或河水的pH变化可以指示环境污染。在农业和园艺中，获知土壤的pH不仅可以指导选择合适的农作物，还可以辨别是否存在局部环境问题，如污染。在食品和酿造行业，保持适当的pH范围在食品和饮料加工过程中发生的许多物理和化学反应中是至关重要的。监测体液的pH可能是有用的诊断方法。例如，已经证明，唾液的pH可以预测对一系列疾病的易感性，包括癌症、心脏疾病和骨质疏松症。

[0004] pH测试通常使用pH计来进行，但是对于许多应用而言这些难以实施，因为它们需要使用标准缓冲溶液来定期校准。此外，玻璃电极是脆弱的，并且必须时常保持湿润，通常在酸性溶液中以避免pH传感膜脱水和随之导致的电极功能障碍。一次性pH试纸是可用的，但是由于随测试样品的pH而改变颜色的持久性，试纸不能展示pH的任何经时变化。此外，一次性的特征增加了成本意涵。

[0005] 存在对于能够实时、可逆且稳定地检测流体中pH的装置的需要。

[0006] 发明概述

本申请公开了涉及具有用于监测流体pH的pH指示剂的装置的装置与方法。其它优点和改进在阅读本申请时对于本领域技术人员而言将显而易见。

[0007] 在一个方面，提供用于测定流体样品的pH的装置。该装置优选包括经配置成接触该流体的表面和共价固定在其上的pH指示剂，其中pH指示剂在与该流体接触之前具有第一颜色并随着该流体的pH沿颜色谱 (colour spectrum) 改变颜色。在实施方案中，pH指示剂响应pH的改变而改变颜色，并且在例如大约0.1单位、大约0.2单位、大约0.3单位、大约0.4单位或大约0.5单位pH间隔的间隔下，这种颜色变化可检测到。所设想的是，检测水平将根据所用的检测工具类型而改变。例如，能够检测光的颜色变化的电子检测器如测色计 (colour meter) 能够检测到0.1单位的pH变化。与之相比，人眼仅能够目视检测与大约0.5单位的pH变化相关的颜色变化。在实施方案中，在该装置中使用的pH指示剂能够检测到大约pH 0至大约pH 14的pH，并通过沿颜色谱的颜色变化的方式指示pH变化，该谱中各种颜色与特定pH相关。在实施方案中，pH指示剂能够检测大约pH 5.0至大约pH 10.0的pH。在实施方案中，pH指示剂能够检测大约pH 5.5至大约pH 9.5的pH。更特别地，pH指示剂能够检测大约pH 6.5至大约pH 9.5的pH。合适的pH指示剂包括苯基偶氮化合物，如表1中列举的那些，其可获自Fraunhofer EMFT, Germany。

[0008] 表1: 苯基偶氮化合物

编号	化学名称
----	------

GJM-514	2-[4(2-羟基乙基磺酰基)-苯基]二氮烯基]-4-甲基苯酚
GJM-546	1-羟基-4-[4[(羟基乙基磺酰基)-苯基偶氮]-萘-2-磺酸盐/酯
GJM-492	2-氟-4-[4[(2-羟基乙基磺酰基)-苯基偶氮]-6-甲氧基苯酚
GJM-534	4-[4-(2-羟基乙基磺酰基)-苯基偶氮]-2, 6-二甲氧基苯酚

[0009] 在一些实施方案中,pH指示剂是三芳基甲烷染料。在一些实施方案中,pH指示剂是荧光染料。

[0010] 在实施方案中,pH指示剂包含化合物的组合,所述组合允许检测比通过使用单一化合物可检测到的更宽的pH范围。例如,pH指示剂包含苯基偶氮化合物的组合。在实施方案中,该组合包含至少两种选自表1中所列举的组的苯基偶氮化合物。在实施方案中,该组合包含至少三种选自表1中所列举的组的苯基偶氮化合物。在实施方案中,该组合包含至少一种选自表1中所列举的组的苯基偶氮化合物和至少一种并非苯基偶氮化合物的化合物。在实施方案中,设想表1中列举的苯基偶氮化合物的衍生物或修饰物。

[0011] 在实施方案中,该装置是纤维材料,例如纤维素衬垫。在实施方案中,该装置是无纺网或穿孔膜。

[0012] 在一些实施方案中,该流体是液体。非限制性实例包括水。在一些实施方案中,该流体是气体,例如用于面罩。在一些实施方案中,该流体是湿气。非限制性实例包括与土壤样品相关的湿气。在一些实施方案中,该流体是身体样品。非限制性实例包括唾液、尿液、血液、汗水/汗液。

[0013] 在另一方面中,提供用于测定流体样品pH的装置。该装置优选包括:(a)流体接触表面,(b)相对的非流体接触表面,(c)包含共价固定在其中的pH指示剂的pH指示区,该pH指示剂指示流体的pH,其中pH指示剂的颜色响应该流体的pH的改变而改变,和(d)至少一个用于朝向pH指示区引导流体的导管。该导管有助于朝向pH指示剂引导流体,而不会在通向指示剂的途中显著改变该pH。在某些实施方案中,该导管的材料不含酸或碱官能,也就是说,其是中性的,并且不会从流体中去除任何酸或碱实体,直到其到达pH指示系统。在某些实施方案中,该装置具有外表面,pH指示区位于该外表面处或位于该外表面附近。在其它实施方案中,该装置具有在流体接触表面与相对的非流体接触表面之间延伸的外周边缘,pH指示区位于该外周边缘或位于该外周边缘附近。在某些实施方案中,导管侧向引导流体朝向该pH指示区。在实施方案中,pH指示剂相应于pH的改变而改变颜色,这种颜色变化在例如大约0.1单位、大约0.2单位、大约0.3单位、大约0.4单位或大约0.5单位pH间隔的间隔下是可检测的。设想的是,检测水平将根据所用的检测工具类型而改变。例如,电子检测器如测色计能够检测0.1单位的pH变化。与之相比,人眼仅能够目视检测与大约0.5单位的pH变化相关的颜色变化。在实施方案中,在该装置中使用的pH指示剂能够检测pH 0至14之间的pH,并通过沿颜色谱的颜色变化的方式指示pH变化,该谱中各种颜色与特定pH相关。在实施方案中,该pH指示剂能够检测大约pH 5至大约pH 10的pH。特别地,该pH指示剂能够检测大约pH 5.5至大约pH 9.5的pH。更特别地,该pH指示剂能够检测大约pH 6.5至大约pH 9.5的pH。合适的pH指示剂包括苯基偶氮化合物,如选自表1中列举的组的那些。在实施方案中,pH指示剂包含化合物的组合,所述组合允许检测比通过使用单一化合物可检测到的更宽的pH范围。例如,pH指示剂包含苯基偶氮化合物的组合。在实施方案中,该组合包含至少两种选自表1中所列举的组的苯基偶氮化合物。在实施方案中,该组合包含至少三种选自表1中所列举的组

的苯基偶氮化合物。在实施方案中,该组合包含至少一种选自表1中所列举的组的苯基偶氮化合物和至少一种并非苯基偶氮化合物的化合物。在实施方案中,设想表1中列举的苯基偶氮化合物的衍生物或修饰物。

[0014] 在又一方面中,提供用于指示流体的pH的制剂。有利地,pH指示剂共价固定在该制剂中并因此不会在接触时被流体洗去。该制剂优选包含充当pH指示剂的染料。该染料可以包括苯基偶氮化合物,其中该苯基偶氮化合物的颜色响应流体的pH的改变而改变。在实施方案中,该pH染料响应0.5单位间隔的pH改变而改变颜色。例如,该pH指示剂对于各0.5单位间隔的pH改变具有不同颜色。在该装置中使用的pH指示剂能够检测pH 5至10、特别为pH 5.5至9.5和更特别为pH 6.5至9.5的pH。合适的pH指示剂包括苯基偶氮化合物,如选自表1中列举的组的那些。在实施方案中,该pH指示剂包含允许检测比通过使用单一化合物可检测到的更宽的pH范围的化合物的组合。例如,该pH指示剂包含苯基偶氮化合物的组合。在实施方案中,该组合包含至少两种选自表1中列举的组的苯基偶氮化合物。在实施方案中,该组合包含至少三种选自表1中列举的组的苯基偶氮化合物。在实施方案中,该组合包含至少一种选自表1中列举的组的苯基偶氮化合物和至少一种并非苯基偶氮化合物的化合物。在实施方案中,设想表1中列举的苯基偶氮化合物的衍生物或修饰物。在实施方案中,将该制剂施加至用于检测在制造时pH的装置。在实施方案中,该制剂是一种胶粘剂。在实施方案中,该胶粘剂是一种低粘性胶粘剂,例如硅酮(silicon)胶粘剂。在其它实施方案中,所设想的是,该制剂是一种凝胶,例如,适型的半刚性或刚性凝胶,其不会在与待测试的流体接触时崩解。该制剂可用于根据第一和/或第二方面的装置。

[0015] 在另一方面中,提供了用于监测流体的pH的方法。该方法优选包括以下步骤:(a)提供包括经配置成接触该流体的表面的装置,所述表面具有共价结合在其上的pH指示剂,其中该pH指示剂在与流体接触之前具有第一颜色,并随着流体的pH而改变颜色,(b)使该装置与该流体接触,(c)评估该pH指示剂的颜色。所设想的是,该方法可用于许多应用,在这些应用中,获知流体样品的pH对确定品质控制或安全性至关重要。潜在应用的非限制性实例包括:食品储存;包装变质(spoilage)指示剂;红酒;酿酒;饮用水、游泳池水、河水或鱼塘的分析;农业和园艺;服装,例如汗液分析;工艺、气体、液体的在线监测;皮肤护理-医药(皮肤科)或化妆品;检测更改/不一致的容器涂层和表面;监测药物释放或稳定性。

[0016] 在又一方面中,装置包括具有共价结合在其上的pH指示工具的流体接触表面,其中该pH指示工具在与流体接触之前具有第一颜色,并随着流体的pH而改变颜色。

[0017] 在另一方面中,装置包含pH指示工具,其中该pH指示工具在与流体接触之前具有第一颜色,并随着流体的pH而改变颜色,以及用于朝向该pH指示工具引导流体的导管工具。

[0018] 在阅读本公开后本领域技术人员将能够对这些实施方案进行变化和修改。可以以任意组合和子组合(包括多个从属组合和子组合)采用本文中所述的一个或多个其它特征来实现上述特征和方面。上文中描述或例示的各种特征,包括其任何组分,可以在其它系统中结合或集成。此外,某些特征可以省略或不实施。

[0019] 所公开的装置和方法的适用性的其它领域将由下文中提供的详细说明变得明显。应当理解,该详述和具体实例,在指示特定实施方案时,仅意在说明目的而非意在限制本公开或可能追求的任何权利要求的范围。

[0020] 附图描述

结合附图,在考虑以下详述时将更充分地理解前述和其它的目的与优点,其中相同的附图标记在通篇中是指相同的部件。这些描述的实施方案应理解为说明性的而非以任何方式限制:

图1A和1B是具有pH指示剂的说明性装置的侧剖视图,其颜色因流体的pH变化而改变。

[0021] 图2A和2B是说明性装置的侧剖视图,其中流体经由导管引导至包含pH指示剂的pH指示区,该指示剂的颜色因流体的pH变化而改变。

[0022] 图3是用GJM-514染色的Post-Op(手术后)样品的照片,显示了响应沿pH单位间隔标度改变pH的溶液的染料颜色变化。

[0023] 图4A-F是图3中显示的Post-Op样品的测色笔测量值(colour pen measurements)的图示。

[0024] 图5是用第一染料组合染色的Post-Op样品的照片,显示了响应沿pH单位间隔标度改变pH的溶液的染料组合颜色变化。

[0025] 图6A-D是图5中显示的Post-Op样品的测色笔测量值的图示。

[0026] 图7是用第二染料组合染色的Post-Op样品的照片,显示了响应沿pH单位间隔标度改变pH的缓冲溶液的染料组合颜色变化。

[0027] 图8A-E是图7中显示的Post-Op样品的测色笔测量值的图示。

[0028] 图9是用第三染料组合染色的Post-Op样品的照片,显示了响应沿pH单位间隔标度改变pH的缓冲溶液的染料组合颜色变化。

[0029] 图10A-F是图9中显示的Post-Op样品的测色笔测量值的图示。

[0030] 图11是用第四染料组合染色的Post-Op样品的照片,显示了响应沿pH单位间隔标度改变pH的缓冲溶液的染料组合颜色变化。

[0031] 图12A-E是图11中显示的Post-Op样品的测色笔测量值的图示。

[0032] 图13A-F是其中交替泵入pH 5和pH 8的马血清的体外伤口模型中pH敏感纱布的照片。

[0033] 图13A是大约2.5小时后pH 5的照片。

[0034] 图13B是大约5.5小时后pH 5的照片。

[0035] 图13C是大约8小时后pH 8的照片。

[0036] 图13D是大约3.5小时后pH 5的照片。

[0037] 图13E是大约5.5小时后pH 5的照片,马血清的流速在3.5小时处提高。

[0038] 图13F是7.5小时后pH 5的照片,马血清的流速在3.5小时和5.5小时处提高。

[0039] 图14A至F是其中交替泵入pH 5和pH 8的马血清的体外伤口模型中pH敏感泡沫(V.A.C. WhiteFoam, KCI的商标)的照片。

[0040] 图14A是在pH 5下大约2.5小时后的照片。

[0041] 图14B是在pH 5下大约5.5小时后的照片。

[0042] 图14C是在pH 8下大约15小时后的照片。

[0043] 图14D是在pH 5下大约3.5小时后的照片。

[0044] 图14E是在pH 5下大约5.5小时后的照片,马血清的流速在3.5小时处提高。

[0045] 图14F是在pH 5下大约7.5小时后的照片,马血清的流速在3.5小时和5.5小时处提高。

- [0046] 图15A至E是其中交替泵入碱性和酸性的水的体外伤口模型中pH敏感纱布的照片。
- [0047] 图15A是在第1天上午8点显示碱性pH的照片。
- [0048] 图15B是在第1天下午12:57 (5小时) 显示碱性pH的照片。
- [0049] 图15C是在第2天上午08:03 (24小时) 显示碱性pH的照片。
- [0050] 图15D是在第2天下午12:41 (5小时) 显示酸性pH的照片。
- [0051] 图15E是在第2天15:06 (7小时) 显示酸性pH的照片。
- [0052] 图15F是在第2天16:47 (9小时) 显示酸性pH的照片。
- [0053] 图16A至F是其中交替泵入碱性和酸性的水的体外伤口模型中pH敏感泡沫的照片。
- [0054] 图16A是在第1天上午8点显示碱性pH的照片。
- [0055] 图16B是在第1天下午12:57 (5小时) 显示碱性pH的照片。
- [0056] 图16C是在第2天上午08:03 (24小时) 显示碱性pH的照片。
- [0057] 图16D是在第2天09:06 (1小时) 显示酸性pH的照片。
- [0058] 图16E是在第2天15:06 (7小时) 显示酸性pH的照片。
- [0059] 图16F是在第2天16:47 (9小时) 显示酸性pH的照片。
- [0060] 图17A至H是其中交替泵入碱性和酸性的水的透明有机玻璃(Perspex)伤口模型中pH敏感泡沫的照片,交替泵入碱性和酸性的水。
- [0061] 图17A是在第1天上午8点显示碱性pH的照片。
- [0062] 图17B是在第1天12:56 (5小时) 显示碱性pH的照片。
- [0063] 图17C是在第1天16:20 (8.5小时) 显示碱性pH的照片。
- [0064] 图17D是在第2天上午8:02 (24小时) 显示碱性pH的照片。
- [0065] 图17E是在第2天上午9:05 (1小时) 显示酸性pH的照片。
- [0066] 图17F是在第2天上午10:50 (3小时) 显示酸性pH的照片。
- [0067] 图17G是在第2天13:26 (5.5小时) 显示酸性pH的照片。
- [0068] 图17H是在第2天15:05 (7小时) 显示酸性pH的照片。
- [0069] 发明详述

为了理解本文中描述的装置和方法,现在将描述某些说明性实施方案和实施例。

[0070] 图1A描绘了具有流体接触表面102和相对的非流体接触表面104的装置100。图1B描绘了使其与流体106接触的装置100。装置100可以由适于与流体接触而不崩解的任何材料制成。

[0071] 该装置还包括pH指示剂108,将其施加至表面102和/或104的一面或两面上。pH指示剂共价固定在表面102和/或104上或相邻于表面102和/或104,以使其不会被流体洗去。

[0072] 在实施方案中,该pH指示剂化学结合至表面102和/或104。例如,该pH指示剂直接共价结合至表面102和/或104。在替代实施方案中,将表面102和/或104设置在胶粘剂中,并且该pH指示剂共价结合至该胶粘剂中的反应性部分。例如,用于构造伤口敷料的常规丙烯酸类胶粘剂,如K5 (Smith & Nephew, Inc), 含有甲基丙烯酸2-羟基-乙酯的残基,其提供了侧接至聚合物骨架的反应性官能羟基(OH)基团,该pH指示剂可以共价结合至该反应性官能羟基上。其它合适的胶粘剂包括具有OH或COOH侧基的丙烯酸基胶粘剂。

[0073] 在仅将pH指示剂施加至非多孔装置的一个表面的实施方案中,随后可以提供指明将pH指示剂施加至哪一侧的指示。该指示使得使用者能够在于流体上或流体中放置的过程

中适当地取向该装置,以便确保具有pH指示剂的表面正确取向并使其与流体接触。

[0074] 该pH指示剂可以跨基本上整个表面102和/或104施加以允许确定在流体样品弯液面(meniscus)处的pH的任何变化。或者,该pH指示剂可以施加至表面102和/或104的离散区域。该pH指示剂在与流体接触前表现出第一颜色,并随着该流体的pH改变颜色。该pH指示剂的第一颜色可以是无色的。

[0075] 该pH指示剂能够响应pH可逆地改变颜色。在实施方案中,该pH指示剂是苯基偶氮化合物。在某些实施方案中,该苯基偶氮化合物选自表1中列举的组。在一些实施方案中,该苯基偶氮化合物不是2-[4(2-羟基乙基磺酰基)-苯基]二氮烯基]-4-甲基苯酚。在一些实施方案中,该苯基偶氮化合物不是羟基-4-[4[(羟基乙基磺酰基)-苯基偶氮]-萘-2-磺酸盐/酯。在一些实施方案中,该苯基偶氮化合物不是2-氟-4-[4[(2-羟基乙基磺酰基)-苯基偶氮]-6-甲氧基苯酚。在一些实施方案中,该苯基偶氮化合物不是4-[4-(2-羟基乙基磺酰基)-苯基偶氮]-2,6-二甲氧基苯酚。在某些实施方案中,该苯基偶氮化合物是2-[4(2-羟基乙基磺酰基)-苯基]二氮烯基]-4-甲基苯酚。在一些实施方案中,该pH指示剂包括多种苯基偶氮化合物。在一些实施方案中,该pH指示剂包括苯基偶氮化合物的组合,例如选自表1中列举的组的苯基偶氮化合物的组合。在一些实施方案中,该pH指示剂包括两种苯基偶氮化合物的组合。在一些实施方案中,该pH指示剂包括三种苯基偶氮化合物的组合。在一些实施方案中,2-[4(2-羟基乙基磺酰基)-苯基]二氮烯基]-4-甲基苯酚与至少一种选自表1中列举的组的其它苯基偶氮化合物组合。苯基偶氮化合物的比例可以为1:1,但是可以设想其它比例,例如但不限于0.5:1.5、或1.5:0.5、或1:2、或2:1、或1:0.1。在替代实施方案中,该pH指示剂包括至少一种苯基偶氮化合物,例如选自表1中列举的组的苯基偶氮化合物,以及并非苯基偶氮化合物的至少一种其它化合物。在某些实施方案中,该pH指示剂不是苯基偶氮化合物。

[0076] 图2A&B显示了其中在该装置处于原位的同时能够监测pH的瞬时变化的装置。图2A显示了包括吸收元件204的装置200的侧剖视图,所述吸收元件204的下表面是流体接触表面206。该装置还包括pH指示区208,其位于相对的非流体接触表面210处或相邻于所述表面210。该pH指示区包含pH指示剂(例如,如本文中所公开的pH指示剂),其能够响应pH变化可逆地改变颜色。在这一所示实施方案中,pH指示区208设置在吸收层204上方,使得该pH指示剂能够经时监测而无需从其上附着该装置的任何基底上移除该装置。

[0077] 透明层212覆盖至少一部分pH指示区,其保护该pH指示剂的完整性,但是仍允许使用者经时监测pH指示剂的颜色。该装置包括至少一个经配置成将流体引导至该pH指示区206的导管,确保流体的pH不会在其穿过该装置的组件时显著改变。可以使用一个或多个导管。如图2A&B中所示,使用两个导管,尽管也可以包括一个或多个其它导管。两个导管214和216垂直取向并跨该装置延伸。该导管优选是密封的,以便不与吸收层交换流体,但是与pH指示区208连通并将流体引导至位于该装置上部的pH指示区208。该导管可以是细的毛细管形式,其朝向pH指示区208传输流体。该导管可以结合芯吸材料或可以由芯吸材料构成,所述芯吸材料例如为由合适材料制成的机织、非织造、针织、丝束或纤维以促进该流体朝向pH指示区208的芯吸。在替代实施方案中,在该装置的侧缘218或220处或在其附近提供pH指示区,并在该装置中提供至少一个导管以侧向引导该流体至pH指示区。在一些实施方案中,在构成该装置外表面的该装置的层中提供该pH指示区,并且不使用透明的覆盖层。在一些实

施方案中,该导管可以采取长条形式,或者当从流体接触表面观察时具有细长的菱形形状。或者,导管可以由十字或四边形形状构成。

[0078] 还考虑了在图1和2中所示的装置上固定苯基偶氮染料的方法。一个实例包括以下步骤:

在第一步骤中,25毫克苯基偶氮pH指示染料,例如选自表1中列举的组的苯基偶氮pH指示染料,与140微升浓硫酸反应30分钟以形成染料溶液。

[0079] 在第二步骤中,向第一步骤中形成的染料溶液中加入200毫升蒸馏水。

[0080] 在第三步骤中,向第二步骤中形成的溶液中加入406微升32% w/v的氢氧化钠溶液。

[0081] 在第四步骤中,向第三步骤中形成的溶液中加入25.45毫升2.36 M的碳酸钠溶液。

[0082] 在第五步骤中,向第四步骤中形成的溶液中加入1.35毫升32% w/v的氢氧化钠溶液,并用蒸馏水将其体积补充至250毫升。

[0083] 在第六步骤中,将在其上结合pH指示染料的材料置于该溶液中并使其反应大约1-2小时。合适的材料的实例包括但不限于:Durafiber产品的TENCEL纤维、Allevyn产品的聚氨酯泡沫、Opsite Post-op产品的纤维素垫、或涂有K5胶粘剂的聚氨酯膜,均可获自Smith & Nephew, Inc.该材料随后用蒸馏水洗涤,直至没有染料被释放。随后将该材料干燥。

实施例

[0084] 在不同的样品种制备来自Opsite Post-Op敷料(Smith & Nephew, Inc)的衬垫样品,各个样品与一种苯基偶氮染料或苯基偶氮染料的组合共价结合,所述苯基偶氮染料选自GJM-514、GJM-492、GJM-546和GJM-534。这些染料的结构显示在表1中。已经发现,这些染料具有根据pH的改变而变化的变色特性。使用如上文关于图1-3所述的方法使该Post-Op样品与单独的GJM-514或与GJM-514和GJM-492、GJM-546与GJM-534之一的组合共价结合。Post-Op材料暴露于具有5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9和9.5的pH的缓冲溶液。摄取每个样品的照片以证明颜色的可见变化。测色笔(例如Dr Lange Colour Pen)——一种笔型色度计——用于检测人眼不可测的微小颜色变化。测色笔测量值包括但不限于三种不同的读数:L*、a*和b*值。

- L*代表颜色的亮度/光度
 - o L* = 0为黑色
 - o L* = 100为弥漫性白色
- a*是红/品红与绿色之间的颜色位置
 - o 正a*值表示品红
 - o 负a*值表示绿色
- b*是黄色与蓝色之间的颜色位置
 - o 正b*值表示黄色
 - o 负b*值表示蓝色。

[0085] 实施例1:用GJM-514染色的Post-Op Pad

将与染料GJM- 514共价结合的来自Opsite Post-Op敷料(Smith & Nephew)的衬垫样品暴露于pH 5 - pH 9.5下的缓冲溶液。图3中的照片板展示了GJM-514在该pH范围内的颜

色变化,由黄色(在pH 5下)至粉红色(在pH 9.5下)。

[0086] 表2显示了在pH 5 - pH 9.5的pH范围内GJM-514染料的颜色的测色笔测量值(L*, a*和b*)。用作pH指示剂的最佳染料是在宽pH范围内在特定颜色参数(例如L*, a*或b*)的测量值方面表现出线性变化的染料。在该线性区域之外,该染料不能响应pH的变化而改变颜色,或者颜色的变化太小以至于无法检测。

pH	L*	a*	b*
5	63.3	-1.9	41.5
5.5	69.2	0.3	36.2
6	65.7	1.4	35.1
6.5	59.3	1.2	35.5
7	56.9	2	33.6
7.5	55.4	4.8	30.6
8	46.8	10.4	21.4
8.5	43.3	15.6	15.4
9	40.2	21.3	8.7
9.5	37.5	24.8	4.9

表2。

[0087] 图4A和4B显示了以图形方式呈现的用测色笔取得的GJM-514染料的L*测量值。图4A的L*结果表明,从pH 5.5至pH 9.5, L*值降低,因为染料的光度相对于提高的pH而降低。这些结果还绘制在图4B中,并展示了在pH 7.5与9.5之间的线性区域。该趋势线具有-8.18的斜率和0.9918的R²值。

[0088] 图4C和4D显示了以图形方式呈现的用测色笔取得的GJM-514染料的a*测量值。图4C显示了在pH 5-pH 9.5之间的不同pH值处取得的a*测量值。图4D显示了在pH 7.5至9之间在趋势线的线性部分中不同pH值处的a*测量值。该趋势线具有10.94的斜率和0.9997的R²值。

[0089] 图4E和4F显示了对GJM-514染料取得的b*测量值的图形描述。图4E显示了在pH 5-pH 9.5之间的不同pH值处取得的b*测量值。图4E显示了在趋势线的线性部分中在不同pH值下的b*测量值。由图4E可以看出,该值在pH 5.5至pH 7之间是相当一致和稳定的,在pH 7之后它们开始降低。图4F表明,该结果在pH 7.5至pH 9之间给出了线性下降的趋势,斜率为-14.34,且R²值为0.991。

[0090] 考虑到测色笔结果和样品的照片,GJM514的最准确的工作范围是pH 7.5至pH 9之间。该b*测量值的线性趋势线具有比a*测量值(10.94)更陡的斜率(-14.34),因此当使用光学阅读器而不是人眼时将优选使用b*以提供敷料pH的更精确指示。

[0091] 实施例2:用GJM-514:GJM-492(1:1)染色的Post-Op Pad

将与比例为1:1的染料GJM-514:GJM-492共价结合的来自Opsite Post-Op敷料(Smith & Nephew)的衬垫样品暴露于pH 5 - pH 9.5下的缓冲溶液。图5中的照片板展示了在该pH范围内的颜色变化,由黄色(在pH 5下)至橙色(在pH 9.5下)。

[0092] 表3显示了在pH 5 - pH 9.5的pH范围内GJM-514:GJM-492染料组合的颜色的测色笔测量值(L*, a*和b*)。

pH	L*	a*	b*
5	53.8	11.5	43.3
5.5	50.7	17.4	37.9
6	45.3	23.9	37.5
6.5	40.4	29.9	35.4
7	39.7	30.9	33.8
7.5	39.9	30.4	29.9
8	34.5	31.5	29.2
8.5	37.4	28	29.3
9	33.8	30.7	25
9.5	33.1	31.3	23.2

表3。

[0093] 图6A显示了以图形方式呈现的用测色笔取得的L*测量值。图6A中呈现的L*结果表明,在从pH 5.5至pH 9.5的范围内,L*值降低,但是不遵循线性下降趋势。该L*值因此不被视为在受试pH范围内该染料组合的颜色变化的可靠指示。

[0094] 图6B和6C显示了以图形方式呈现的用测色笔取得的a*测量值。图6B显示了在pH 5-pH 9.5之间的不同pH值处取得的a*测量值。图6C显示了在趋势线的线性部分中在不同pH值处的a*测量值。在pH 5至6.5之间可以确定向上的线性趋势(斜率 = 12.34, $R^2 = 0.9997$),表明在该pH范围内沿红/品红至绿色标度存在可检测的颜色变化。

[0095] 图6D显示了用测色笔取得的b*测量值的图形描述。可以看出,不存在显著的b*值变化,但是存在下降的趋势。

[0096] 考虑到测色笔结果和样品的照片,该染料组合的工作范围看起来为pH 5至pH 6.5之间。a*给出了该区域的可用趋势线,其可用于由材料颜色来评估pH。

[0097] 实施例3:用GJM-514:GJM-546(1:1)染色的Post-Op Pad

将与比例为1:1的染料GJM-514:546共价结合的来自Opsite Post-Op敷料(Smith & Nephew)的衬垫样品暴露于pH 5 - pH 9.5下的缓冲溶液。图7中的照片板展示了在该pH范围内的颜色变化,由橙色(在pH 5下)至粉红色(在pH 9.5下)。

[0098] 表4显示了在pH 5 - pH 9.5的pH范围内GJM-514:GJM-546染料组合的颜色的测色笔测量值(L*,a*和b*)。

pH	L*	a*	b*
5	45.7	22.7	44.1
5.5	43.4	22.8	40.1
6	43.9	24.8	34.6
6.5	36.5	27	25
7	33.4	25.7	16
7.5	28.3	27.8	7.1
8	26.9	26.6	1.3
8.5	25.6	29.3	-0.7
9	24.5	28.8	-2.3

9.5	23.9	29.5	-3.8
-----	------	------	------

表4。

[0099] 图8A和8B显示了用测色笔取得的L*测量值的图形描述。图8A显示所有数据点,而图8B在pH 5至pH 8之间的线性区域中重新绘制了数据点。该趋势线具有-6.3702的斜率, R^2 值为0.9982。

[0100] 图8C显示了在pH 5 - pH 9.5范围内以图形方式呈现的用测色笔取得的a*测量值。该结果对a*测量值变动过大以至于无法考虑用于可靠地测量GJM 514:546染料组合响应pH变化的颜色变化。

[0101] 图8D和8E显示了用测色笔取得的b*测量值的图形描述。图8E显示了在pH 5 - pH 9.5之间的不同pH值下取得的b*测量值,并且可以看出,该结果从pH 5至pH 8遵循下降趋势,但是看起来在pH 8之后出现平台。图8E显示了在趋势线的线性部分中的不同pH下的b*测量值,该趋势线具有-18.3的斜率和0.9997的 R^2 。由于b*结果给出了更陡峭的斜率,因此据信监测b*值将由敷料颜色给出pH的更精确读数。该染料组合的工作范围看起来为pH 6至pH 7.5。

[0102] 实施例4:用GJM 514:534(1:1)染色的Post-Op Pad

将与1:1比例的染料GJM 514:534共价结合的来自Opsite Post-Op敷料(Smith & Nephew)的衬垫样品暴露于pH 5 - pH 9.5下的缓冲溶液。图9中的照片板展示了在该pH范围内的颜色变化,由黄色(在pH 5下)至红色(在pH 9.5下)。

[0103] 表5显示了在pH 5 - pH 9.5的pH范围内GJM-514:GJM-534染料组合的颜色的测色笔测量值(L*,a*和b*)。

pH	L*	a*	b*
5	53.4	6.1	50.3
5.5	52.3	7.5	45.4
6	53.8	7.6	46.1
6.5	49.7	9.8	35.4
7	43.1	16.2	29.9
7.5	37.4	16.2	18.9
8	33.4	20.4	11.9
8.5	31.9	22.8	5.3
9	27.7	27.6	3.6
9.5	28.9	29.1	-0.5

表5。

[0104] 图10A和10B显示了用测色笔取得的L*测量值的图形描述。图10A显示所有数据点,而图10B仅显示在线性区域中的那些数据点。观察到由pH 6至pH 9的一般下降趋势。该趋势线具有-8.8286的斜率和0.9742的 R^2 值。

[0105] 图10C和10D显示了以图形方式呈现的用测色笔取得的a*测量值。图10C显示了在pH 5-pH 9.5之间的不同pH值处取得的a*测量值。图10D显示了在趋势线的线性部分中在不同pH值处的a*测量值。结果显示了在pH 6至pH 9之间的上升趋势,该趋势线具有6.6335的斜率和0.9924的 R^2 值。

[0106] 图10E和10F显示了用测色笔取得的b*测量值的图形描述。图10E显示了在pH 5 - pH 9.5之间的不同pH值下取得的b*测量值,并且可以看出,该结果遵循下降趋势,直到pH 9。图10F中显示的趋势线在pH 6和pH 9之间具有-16.314的斜率和0.9925的 R^2 值。由该测色笔测量值可知,该染料组合的工作范围在pH 6至pH 9之间,并且b*值可用于由材料颜色精确地测量pH。

[0107] 实施例5:用GJM 514:534(1:0.509)染色的Post-Op Pad

将与比例为1:0.509的染料GJM 514:534共价结合的来自Opsite Post-Op敷料(Smith & Nephew)的衬垫样品暴露于pH 5 - pH 9.5下的缓冲溶液。图11中的照片板展示了在该pH范围内的颜色变化,由黄色(在pH 5下)至红色(在pH 9.5下)。

[0108] 表6显示了在pH 5 - pH 9.5的pH范围内GJM-514:GJM-534染料组合的颜色的测色笔测量值(L*,a*和b*)。

pH	L*	a*	b*
5	55.4	4.9	43.1
5.5	57.6	2.9	42.6
6	56.8	3.4	42.7
6.5	51.2	5	40
7	49	8.8	34.7
7.5	39.8	11.4	23.5
8	39	17.6	15
8.5	36.5	22.4	10.1
9	34.2	24.3	5.8
9.5	32.3	25.3	0.3

表6。

[0109] 图12A显示了用测色笔取得的L*测量值的图形描述。观察到由pH 6至pH 9.5的一般下降趋势。

[0110] 图12B和12C显示了以图形方式呈现的用测色笔取得的a*测量值。图12B显示了在pH 5-pH 9.5之间的不同pH值处取得的a*测量值。图12C显示了在趋势线的线性部分中在不同pH值处的a*测量值。结果显示了在pH 6.5至pH 8.5之间的线性上升趋势,该趋势线具有8.72的斜率和0.9987的 R^2 值。

[0111] 图12D和12E显示了用测色笔取得的b*测量值的图形描述。图12D显示了在pH 5 - pH 9.5之间的不同pH值下取得的b*测量值,并且可以看出,该结果在pH 6和pH 8.5之间遵循下降趋势。图12E中显示的趋势线具有15.9的斜率和0.9833的 R^2 值。考虑到测色笔结果和样品的照片,该染料组合的工作范围为pH 6和pH 8.5之间,并且b*值可用于由材料颜色精确地测量pH。

[0112] 实施例6和7

关于上述制备共价结合染料的一般方法,不同材料也可用于结合该染料。

[0113] 纱布(Kerlix,Covidiene的商标)和聚乙烯醇泡沫(V.A.C. WhiteFoam,KCI的商标)的样品如本公开通篇中所述那样与比例为1:3.92的染料GJM-546和492共价结合。

[0114] 后面的这些材料可以用作负压伤口疗法(NPWT)的pH传感填料。通过使用以下模型

和实验对它们进行评估。

[0115] 材料

材料
猪肉(猪腰肉或猪肩肉,大约2千克,皮肤完好,表面积大约20×20厘米)
pH敏感VAC泡沫
pH敏感纱布
Renasys盖布
马血清
柠檬酸
碳酸氢钠

[0116] 设备

设备
Renasys EZ plus泵
蠕动泵
Renasys EZ罐
硬膜外针
保鲜膜
管道
玻璃盘
手术刀
pH计

[0117] 方法

使用这些溶液将马血清调节至pH 5和pH 8以便用于肉类模型。

1. 在玻璃盘/托盘底部放置一片保鲜膜,并在该保鲜膜上放置一片具有向上的完整皮肤的猪肉。

2. 将肉包裹在保鲜膜中,如果需要的话增加更多保鲜膜,以使得肉被完全密封。

3. 通过移除皮肤/脂肪/肌肉,用手术刀制造2个伤口,直径各自为大约50毫米,在组织中的深度为25毫米(至少分开2厘米),具有相对平坦的底部和最小的组织瓣膜。

4. 穿过伤口侧面插入硬膜外导管针,使得尖端出现在肉的外部边缘处。使用此针以连通蠕动泵管道,使其位于伤口底部。(对于其它伤口重复所述步骤)。

5. 使用小片的Flexi-fix和/或腻子胶(“white-tac”)固定和密封流体管离开保鲜膜的开口。

6. 测试下列组合:

a. 染色的VAC泡沫

b. 染色的纱布

7. 添加泡沫以桥接到完好的健康皮肤并将两个桥连接在一起以便由单一端口操作。用盖布在伤口、填料和桥接泡沫上密封。

8. 在盖布中制造小孔,其位于泡沫桥之上并使用Flexi-fix带连接端口。

9. 将该端口连接至RENASYS NPWT泵(设定在-120毫米汞柱)并开启。

10. 打开蠕动泵(设定至输送40微升/分钟)以便向创面床输送pH 8的马血清。
11. 监测敷料直到流体开始出现在罐中(注意时间长度)。
12. 将流体改变为pH 5的马血清并保持流动步骤11)中确定的时间量。随后拍摄敷料的照片。
13. 将流体改变为pH 8的马血清并保持流动步骤11)中确定的时间量。随后拍摄敷料的照片。
14. 将流体变回至pH 5的马血清并保持流动步骤11)中确定的时间量。随后拍摄敷料的照片。
15. 在实验结束时,断开管道,并密封保鲜膜中的肉以便处置。用肥皂/水清洗所有与肉接触过的表面。

[0118] 确定染色VAC泡沫和纱布检测伤口流体中pH变化的能力

在第一肉类模型实验后洗涤pH敏感纱布和VAC泡沫,并随后用于附加的伤口模型,用pH调节的水。此外,额外部分的pH敏感染色纱布放置在透明有机玻璃伤口模型中并泵送流体通过。

[0119] 所有伤口模型通过摄取照片来监测,在肉类中进行的那些仅仅从顶面进行监测,但是透明有机玻璃模型可以从所有侧面监测。

[0120] 结果与讨论

该泡沫当将其装入伤口时是橙色的,但是纱布具有更多的红色。据信纱布为红色是由于在纱布上存在PHMB,这使其为碱性。

[0121] 肉类模型1

在流体开始出现在罐中并且该材料开始变色之前,将pH 5的马血清泵送到伤口填料中大约2.5小时,由此开始该实验。在大约5.5小时后,将pH 5马血清溶液变为pH 8马血清,并且使其运行整夜。在早晨,随后将溶液变回至pH 5马血清并泵入几个小时(由于时间限制,流速在3.5小时后提高至80微升/分钟)。

[0122] pH敏感染色纱布经时变化的图像可见于图13A至F;表明纱布在暴露于pH 5马血清5.5小时后已开始变为橙色,并在暴露于pH 8血清一夜后已经恢复成红色。随后在暴露于pH 5数小时后,纱布开始再次转为橙色,此时结束实验。在去除纱布时可以看出,纱布底部主要为橙色,可以看出,颜色以及因此的pH在由创面床朝向盖布的方向上在整个纱布中改变,这可以通过以下事实来解释:伤口倾向于充满,如同充满浴缸,因此当泵液通过伤口填料缓慢传输时,该pH花费时间以便由一个pH变为另一pH。

[0123] pH敏感染色的VAC泡沫经时改变的图像可见于图14A至F。它们显示了该泡沫在暴露于pH 5马血清时变为黄色(5.5小时图像),并且当暴露于pH 8整夜时,该泡沫变为红色。如用纱布那样,泡沫在实验结束前重新暴露于pH 5血清数小时后开始变为黄色/橙色,该黄色/橙色在桥接泡沫附近可以最清晰地看到。

[0124] 肉类模型2

对于第二肉类模型,首先使用碱性水溶液并将其持续泵入模型整夜。第二天早晨,随后将该溶液更换为酸性水溶液并持续泵送数小时。

[0125] pH敏感纱布的图像可见于图15A至F,并且表明该纱布在碱性溶液中变为红色,并在流体切换为酸性水溶液5小时内该纱布开始变为橙色。据信,这种颜色变化在伤口底部开

始,并且当伤口中的pH改变时向上延伸至该表面,其如上所述,类似于其中填满浴缸的方式。明显的是,在表面上的颜色变化在直接位于该端口下方的区域附近开始,这可以解释为这是流体的终点(离开点),因此该pH将首先在表面上在该区域附近稳定。

[0126] 采用染色的VAC泡沫也可以看到相同的趋势,如图16A至F中所示。当存在碱性流体时,该泡沫变为红色,当流体变为酸性时,该泡沫开始变为黄色。类似于纱布,在流体从伤口移除的端口周围首先可注意到在表面上看到的颜色变化。

[0127] 透明有机玻璃伤口模型

还在透明有机玻璃伤口模型中使用pH敏感染色的纱布进行该实验以便能够看到整个伤口的颜色变化。在这种情况下,该流体并非由底部泵入,而是由伤口的左手侧泵入,如在图17A至H中的图像上看到的那样。流体入口在该端口的相同一侧上并在伤口壁上的一半处。据信这种伤口的面积小于在肉类中产生的那些,因此当两个实验中的泵速度相同时,颜色改变发生得更快。可以看出,当碱性流体泵入伤口时,纱布变为红色(在T=0小时处,在伤口中已经存在某些碱性流体,因此纱布的一部分已经为红色)。由图17A至H中的所有图像——伤口的顶面(顶部图像)和底部(各对的底部图像)——可以看出,颜色改变从左至右横移穿过伤口,并且伤口底部略微先于伤口的上表面。这种颜色变化模式如预期那样,因为流体由底部填充,并因此pH变化在底部先于顶部。该有机玻璃模型不如肉类模型那么逼真,因为流体和来自肉类的内容物意味着由于可能的缓冲效应,pH可能需要更长的时间来变化。

[0128] 结论和建议

pH敏感染色的VAC泡沫和纱布,在它们暴露于不同pH溶液时变色。用于指示不同pH的颜色是清晰可见的,并且该颜色可以通过向伤口添加其它pH溶液来逆转。

[0129] 要理解的是,前面的描述仅仅是说明性的,并非限于所给的细节。虽然在本公开中已经提供了若干实施方案,应当理解,所公开的装置和方法以及它们的组件可以以许多其它特定形式来实施,而不离开本公开的范围。

[0130] 本领域技术人员在阅读本公开后将想到变化和修改。所公开的特征可以以与本文中所述的一个或多个其它特征任意组合和子组合(包括多个从属的组合与子组合)实施。上文描述或显示的各种特征,包括其任何组成部分,可以在其它系统中结合或集成。此外,某些特征可以省略或不实施。

[0131] 改变、替换和变更的实例可以由本领域技术人员确定,并可以在不离开本文中公开的信息的范围内进行。本文中提及的所有参考文献经此引用以其全文并入本文并构成本申请的一部分。

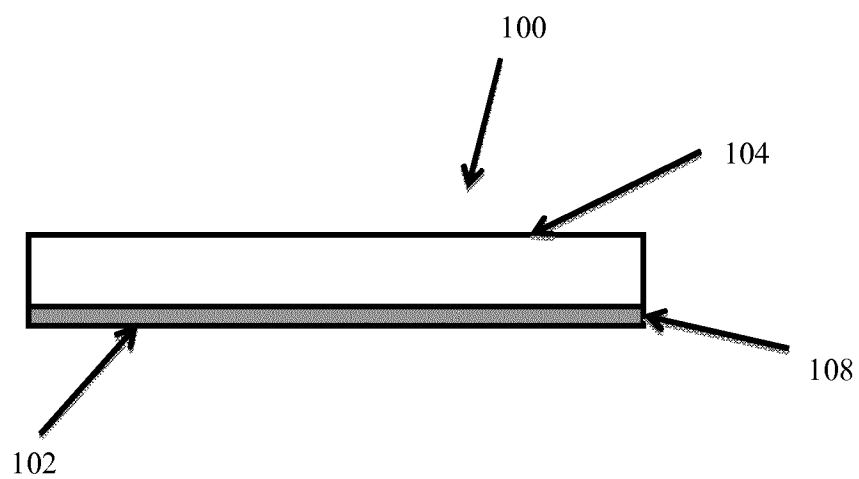


图 1A



图 1B

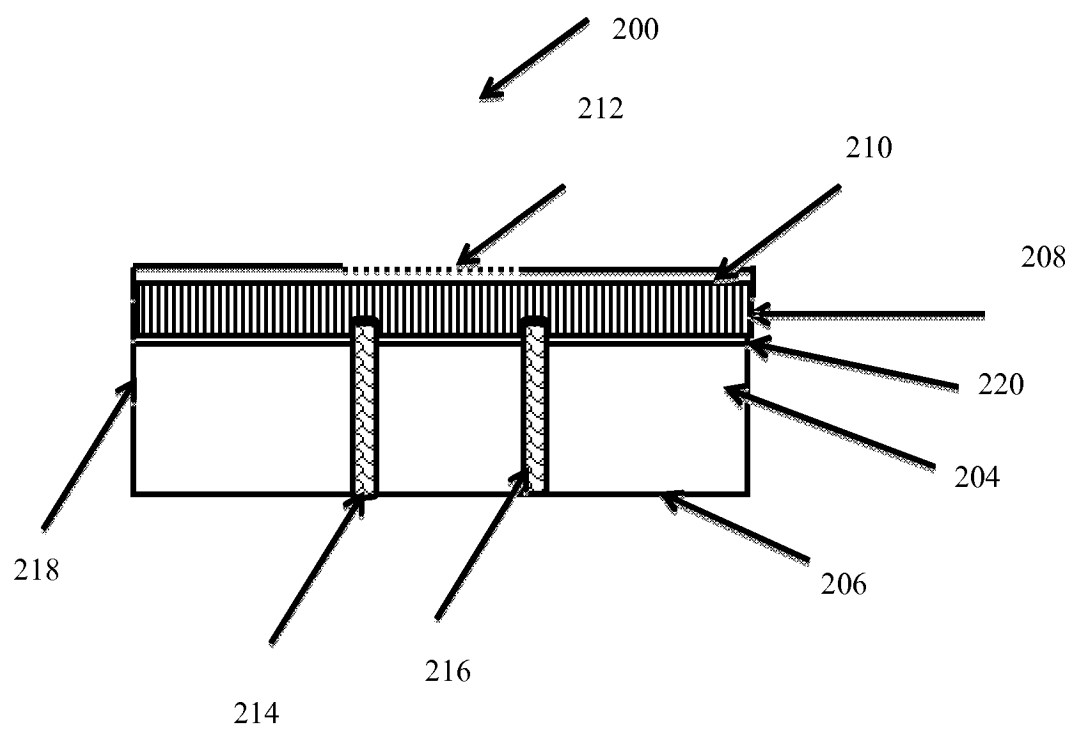


图 2A

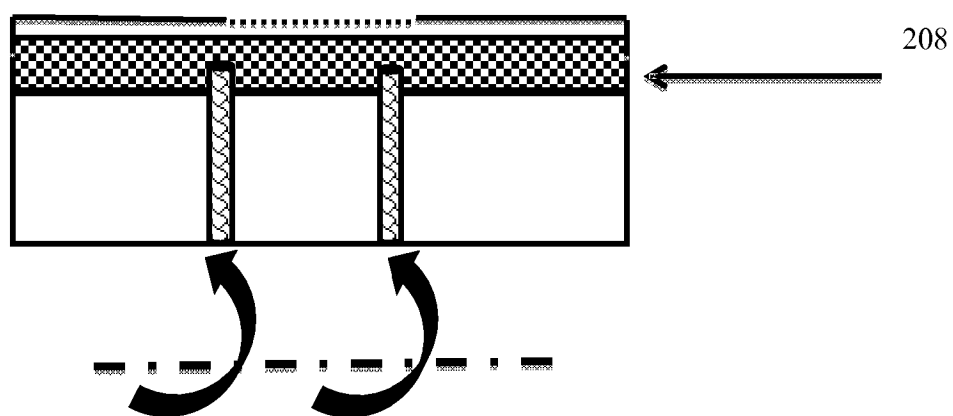


图 2B

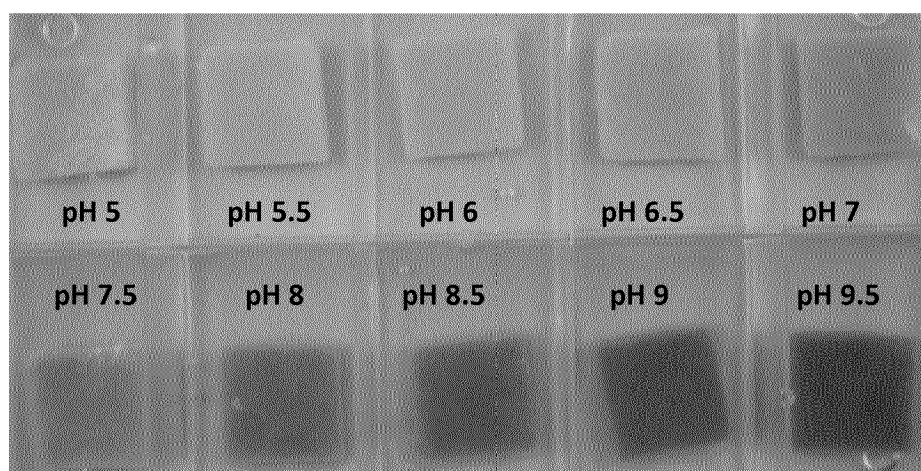


图 3

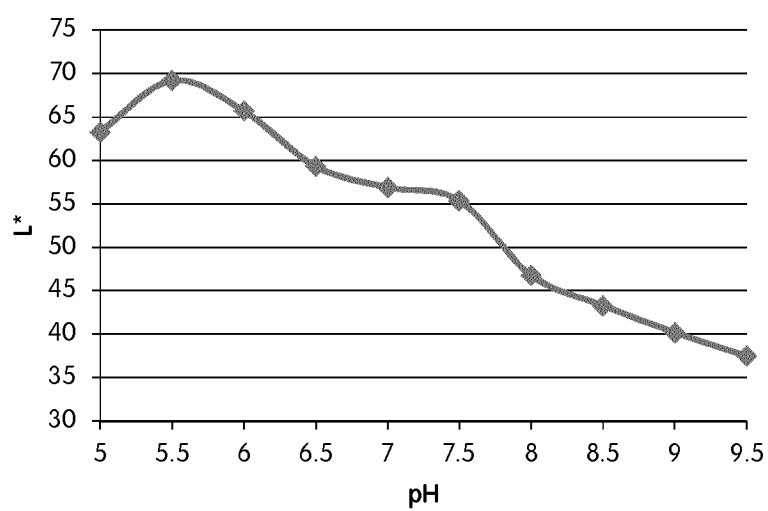


图 4A

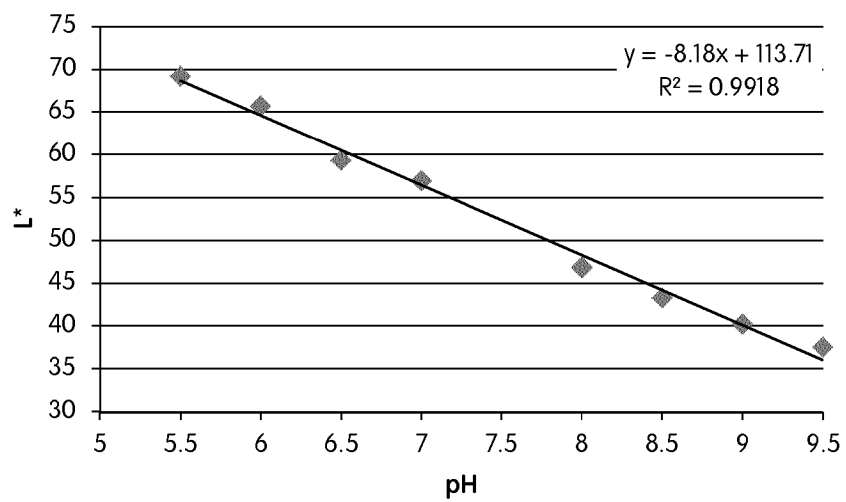


图 4B

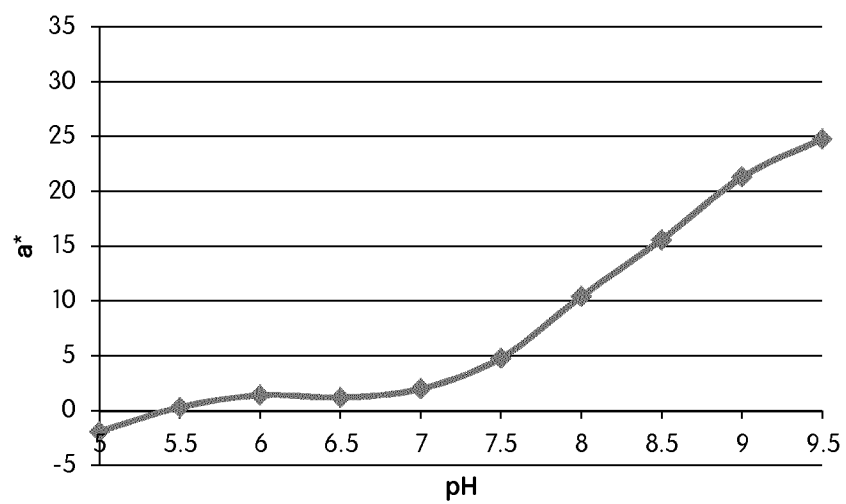


图 4C

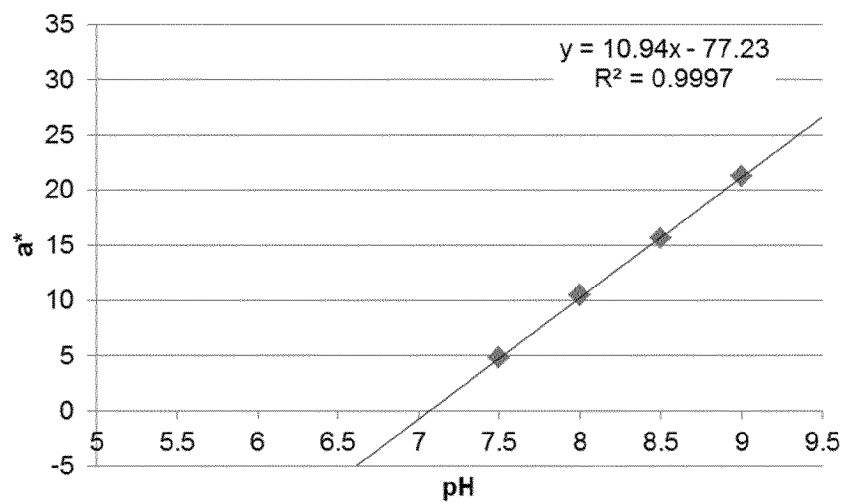


图 4D

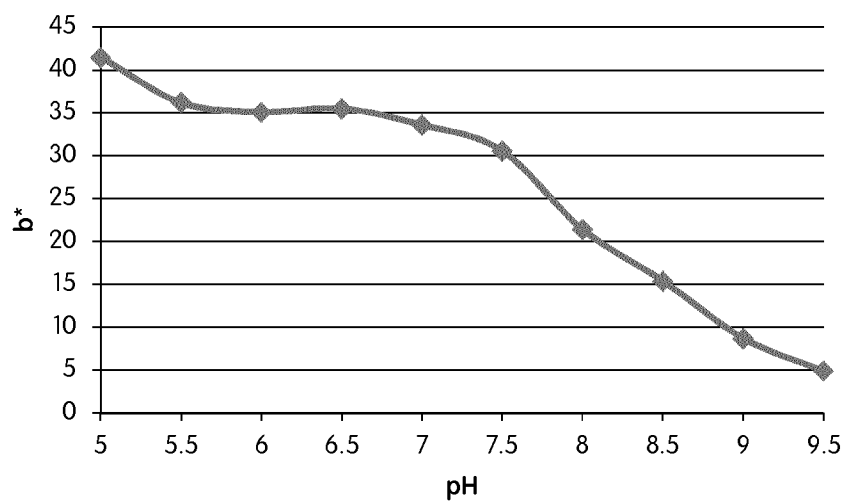


图 4E

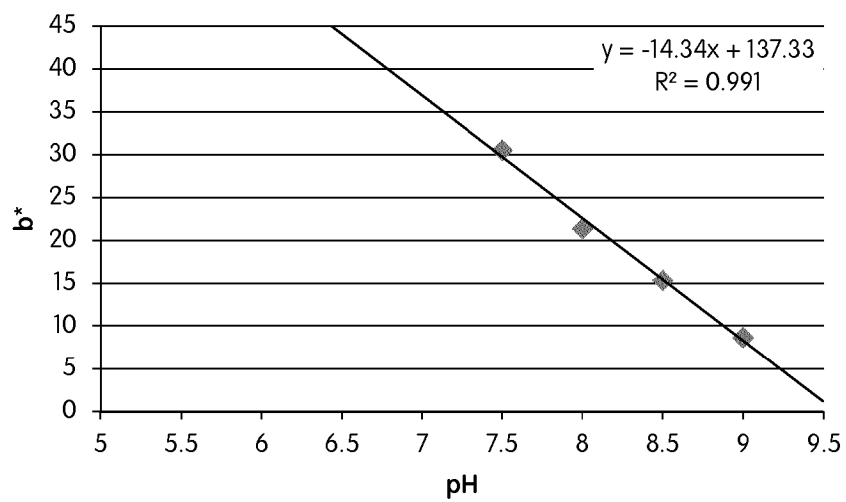


图 4F

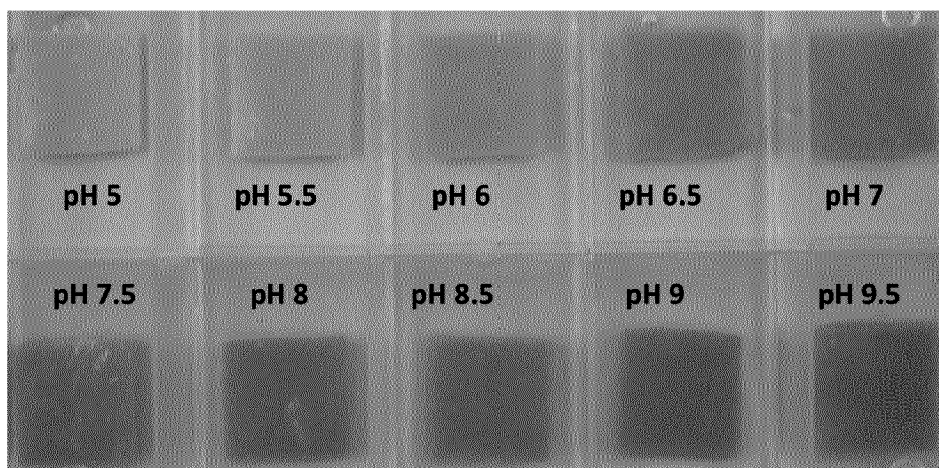


图 5

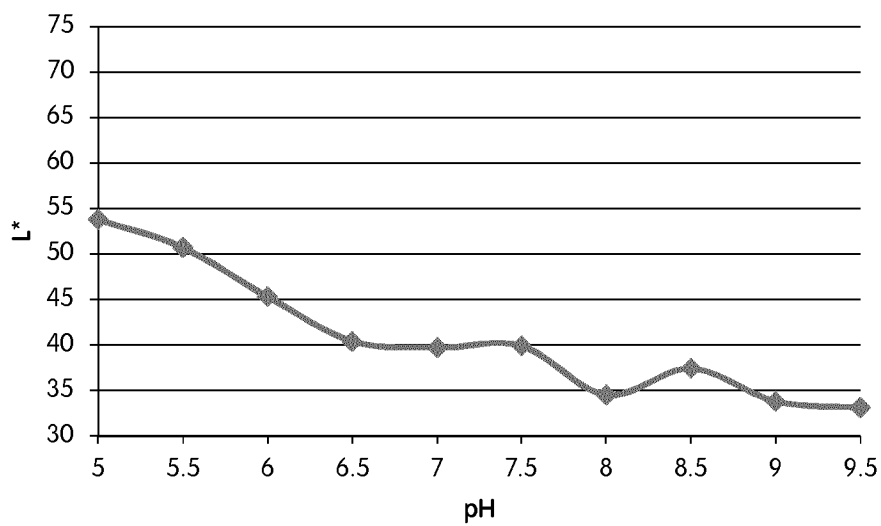


图 6A

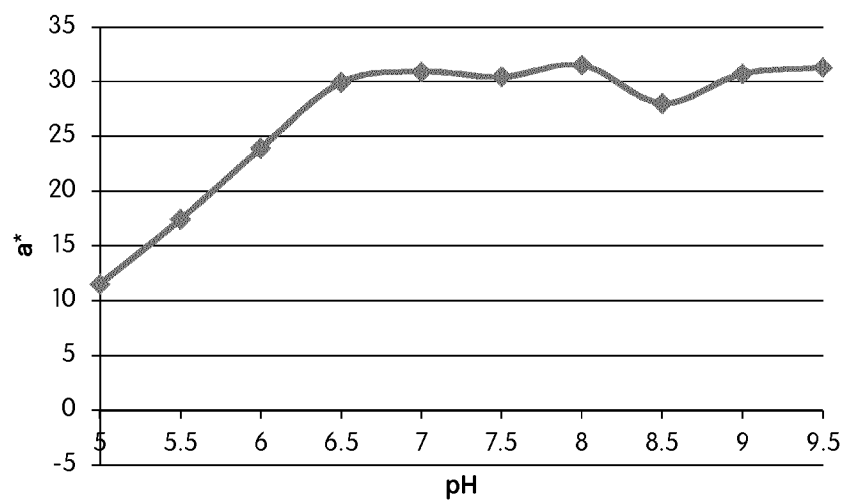


图 6B

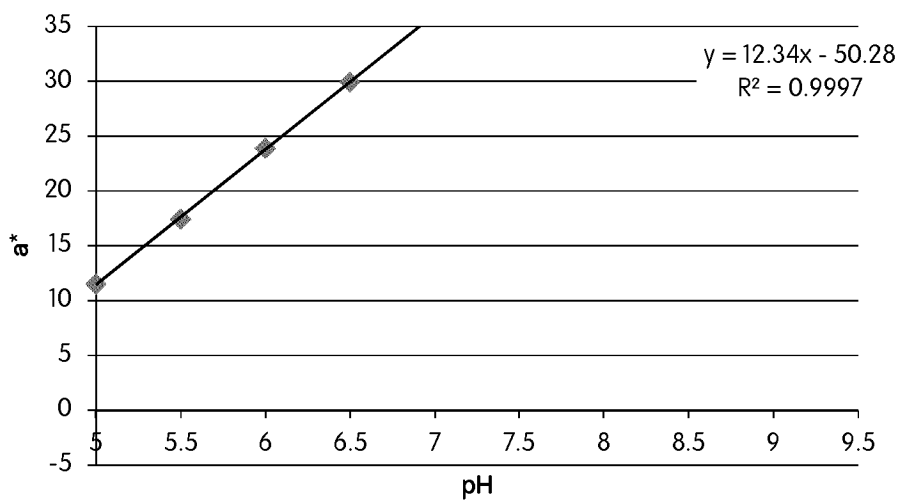


图 6C

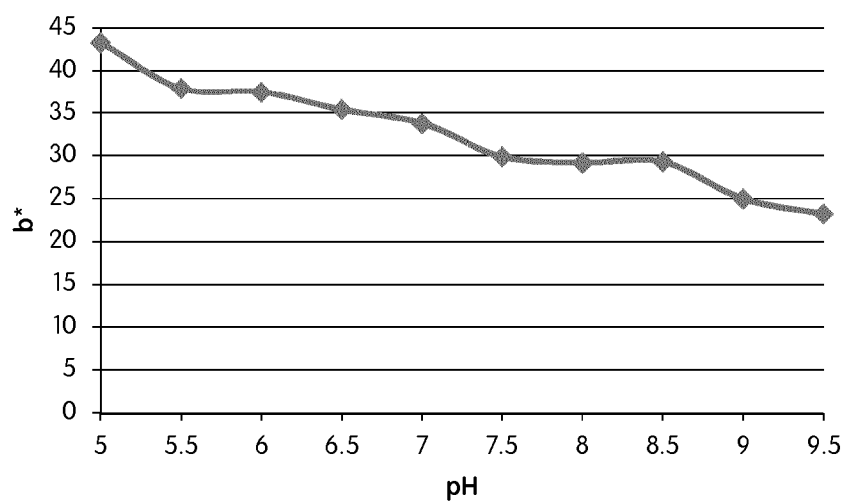


图 6D

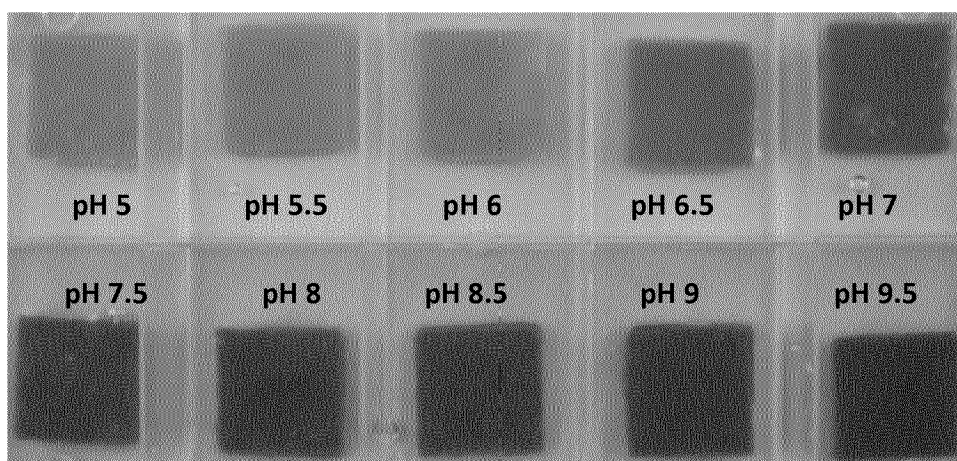


图 7

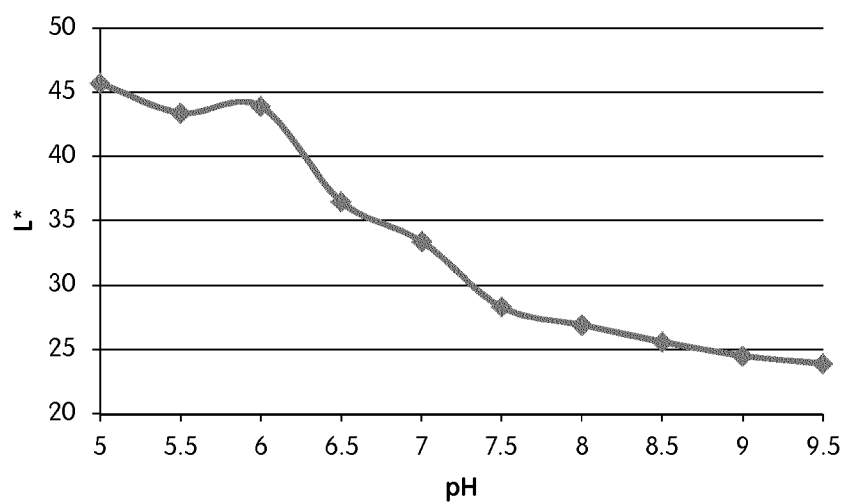


图 8A

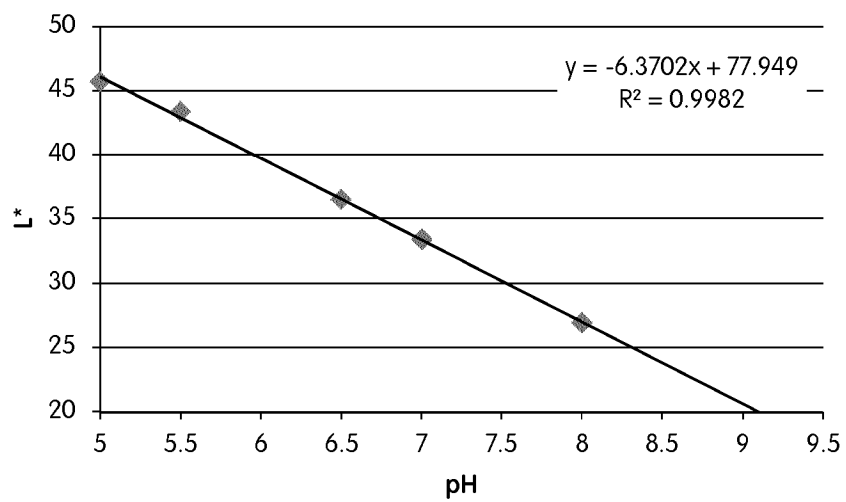


图 8B

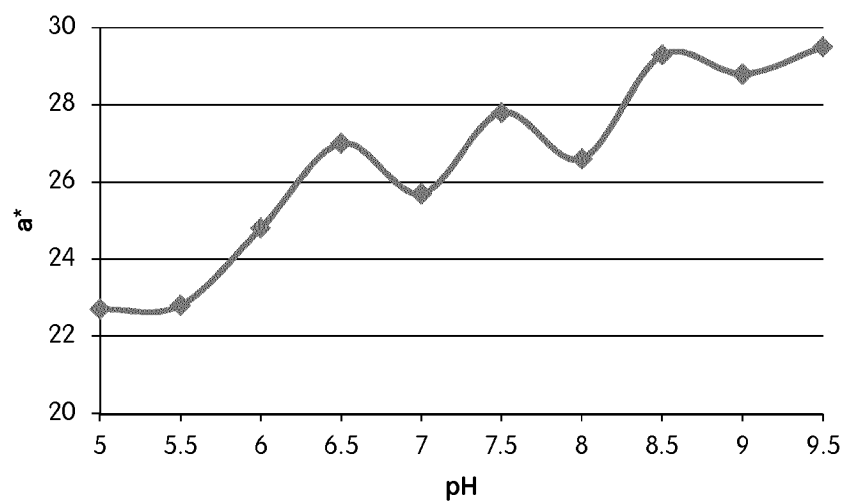


图 8C

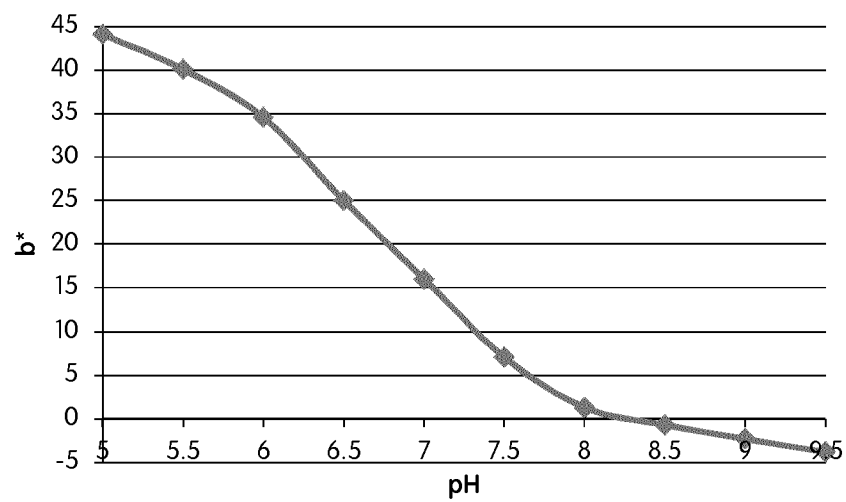


图 8D

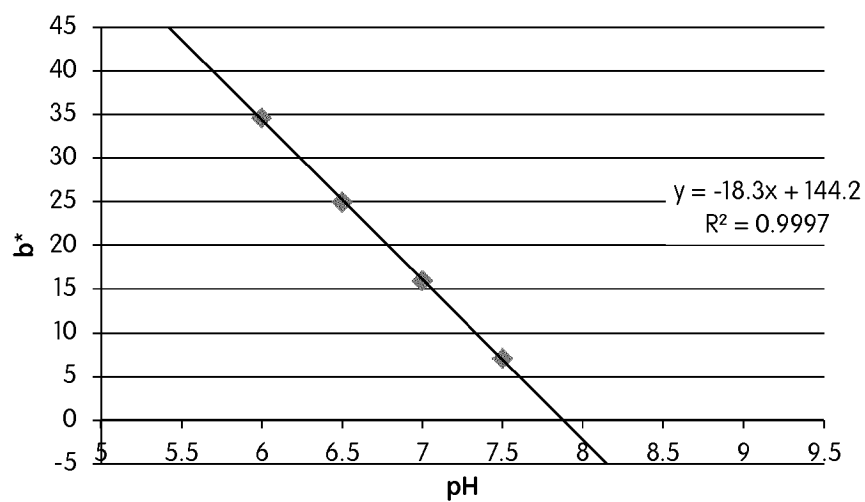


图 8E

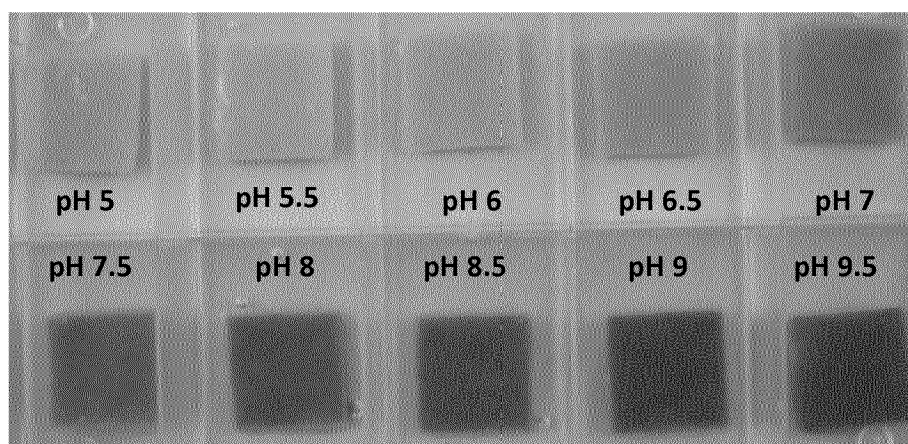


图 9

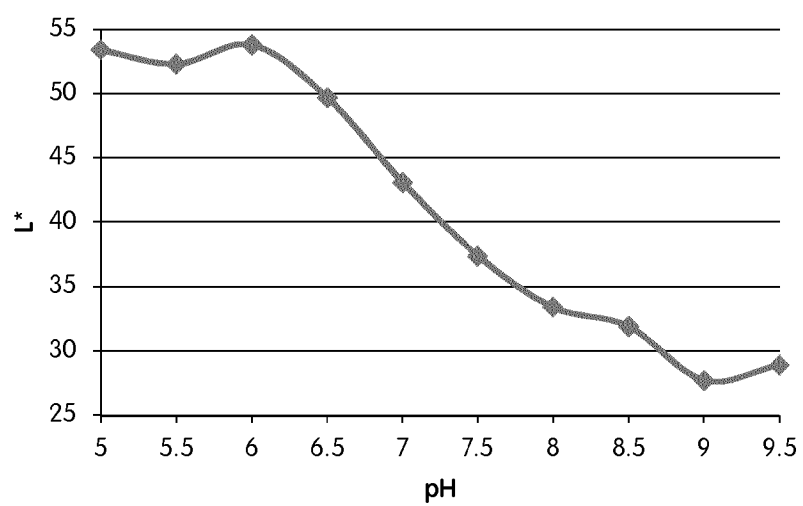


图 10A

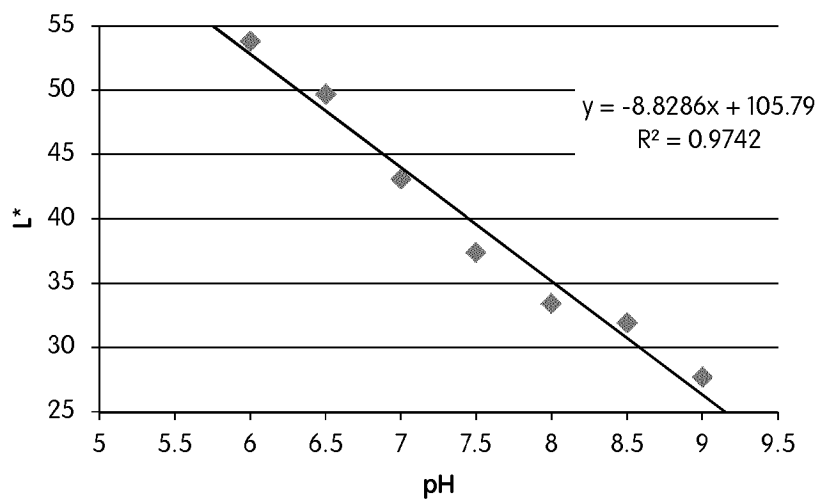


图 10B

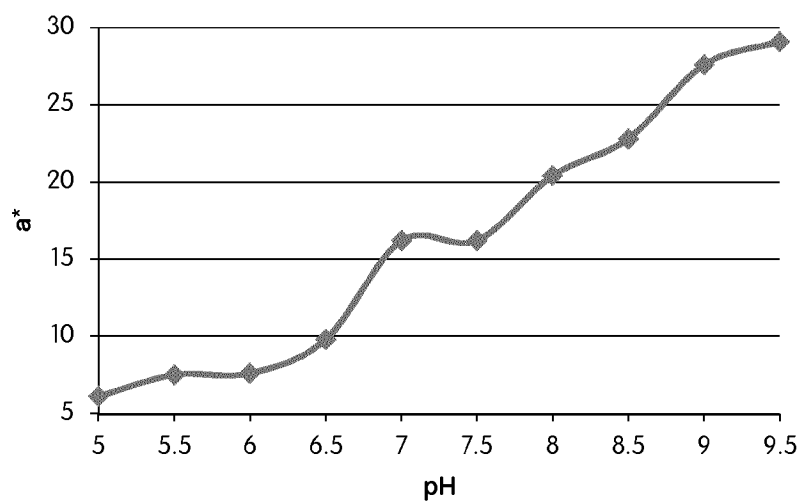


图 10C

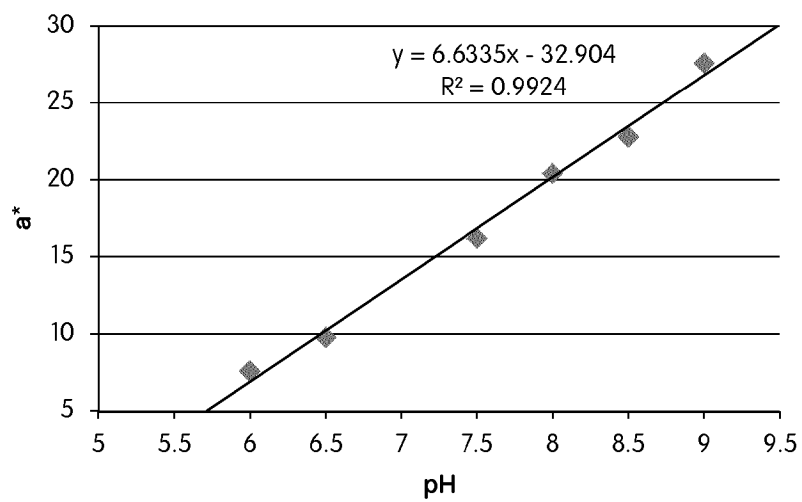


图 10D

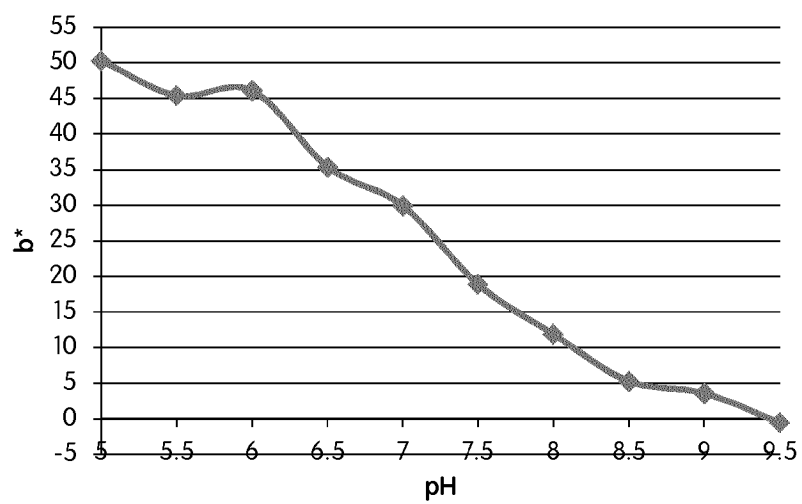


图 10E

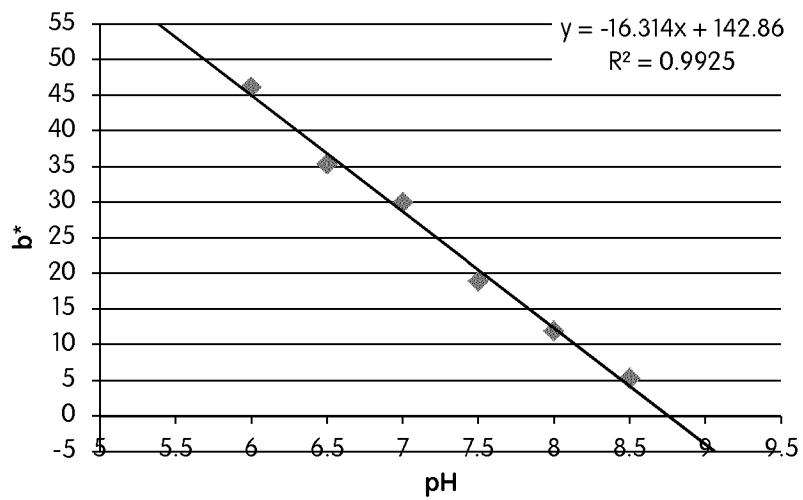


图 10F

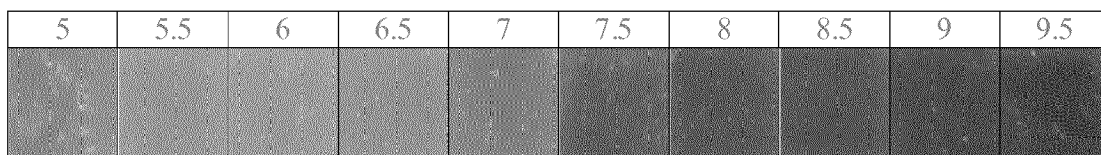


图 11

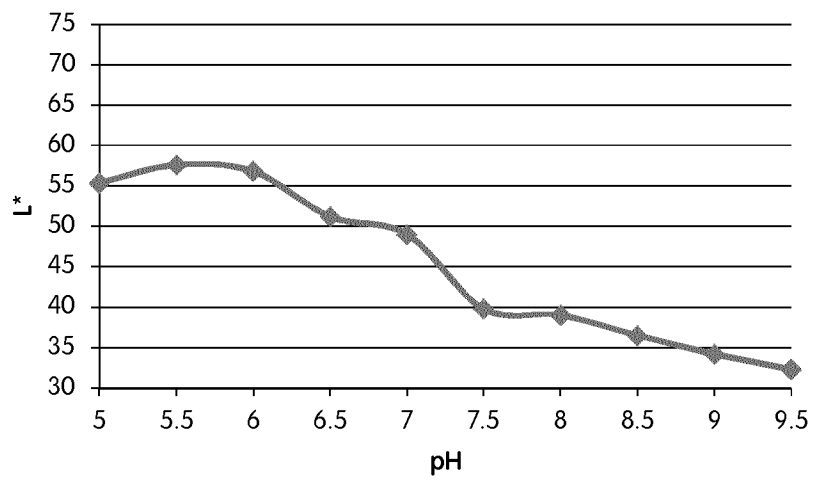


图 12A

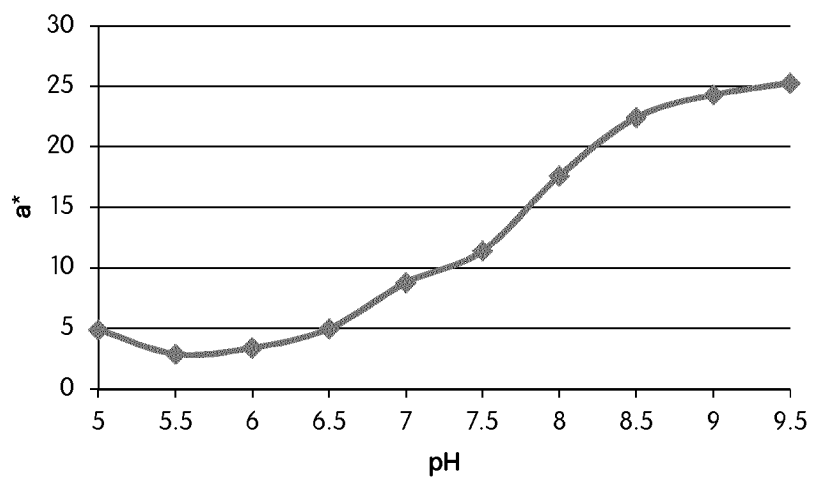


图 12B

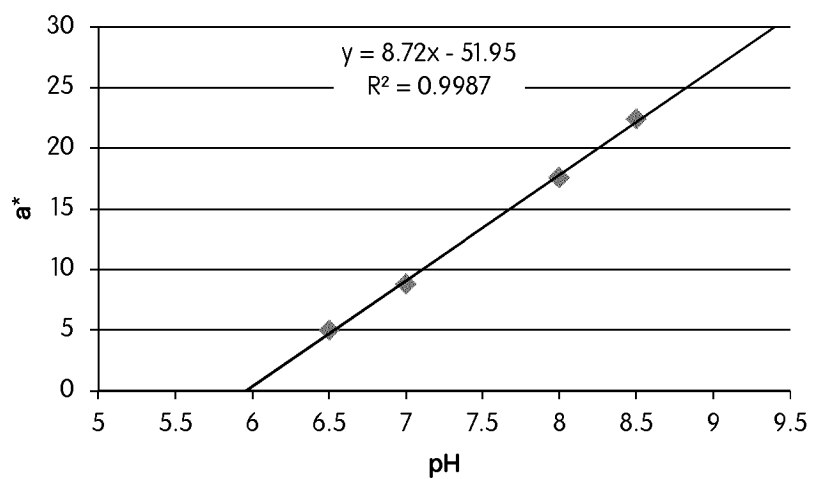


图 12C

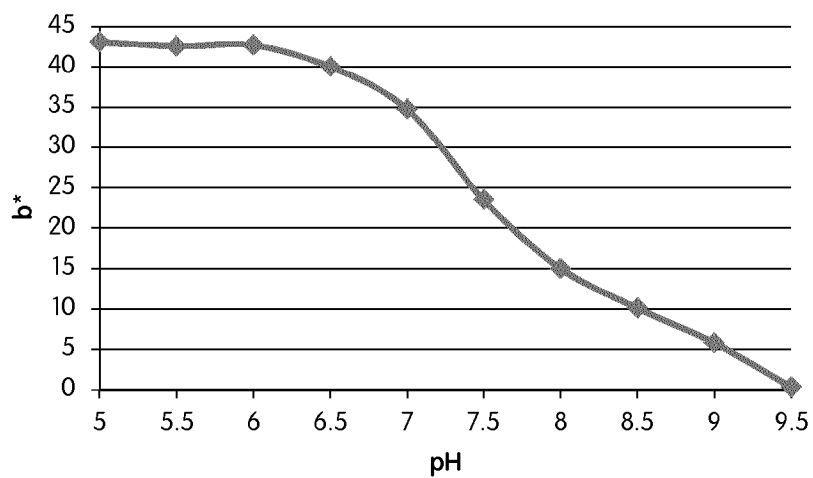


图 12D

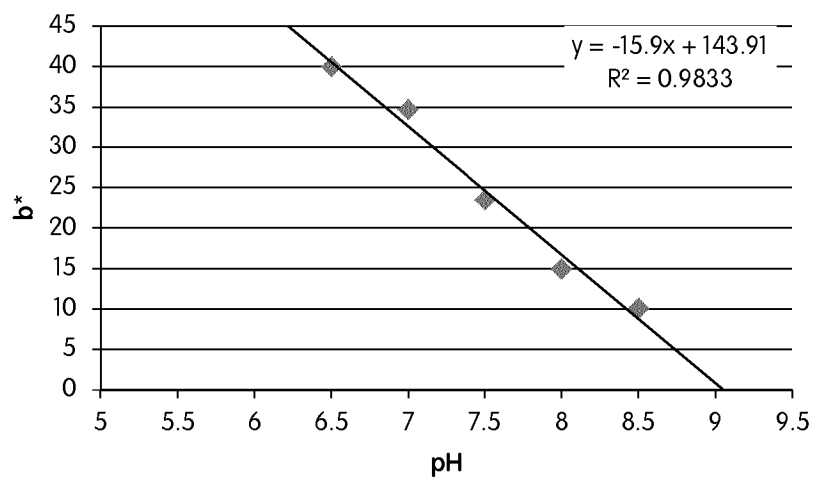


图 12E

