



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102665797 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 12

(21) 申请号 201080057764. 4

温斯顿·吴

(22) 申请日 2010. 10. 19

(72) 发明人 叶赫沙·沙查尔 托马斯·陈

(30) 优先权数据

12/581, 785 2009. 10. 19 US

莱斯利·法卡斯 布雷特·乔丹  
凯尔·齐默曼 海尔文·陈  
温斯顿·吴

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 06. 18

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/053151 2010. 10. 19

代理人 潘飞 杨勇

(87) PCT申请的公布数据

W02011/049924 EN 2011. 04. 28

(51) Int. Cl.

A61M 5/142(2006. 01)

A61F 2/44(2006. 01)

A61B 17/70(2006. 01)

A61M 37/00(2006. 01)

(71) 申请人 药物代谢动力公司

地址 美国加利福尼亚

申请人 叶赫沙·沙查尔

托马斯·陈

莱斯利·法卡斯

布雷特·乔丹

凯尔·齐默曼

海尔文·陈

权利要求书 3 页 说明书 12 页 附图 15 页

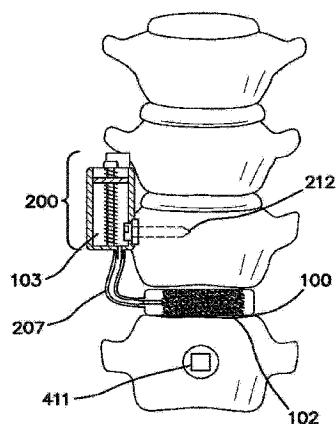
## (54) 发明名称

用于向椎间盘和脊椎供给生物制剂的远程致动压电泵

## (57) 摘要

本公开文本涉及一种用于向椎间盘和脊椎供给生物制剂以实现脊椎融合的远程致动的压电泵。脊椎泵被移植到病人的椎骨上,以及在去除所述椎间盘之后,将一个脊椎融合器插入在两个相邻的椎骨之间。一个压电马达驱动所述泵并且推动骨生成剂经过所述脊椎融合器并且进入布置在所述融合器内的海绵。所述泵通过病人穿戴的外部可拆卸感应带被充电。根据病人的具体需要,在移植所述脊椎泵之前,可以改变供给持续时间和供给频率。本发明的设备利用一个数学模型来以调节方式提高和优化骨生成剂的供给,所述数学模型使得通过扩展和归纳该模型能够实现骨融合过程的调整以及减弱。

CN 102665797 A



1. 一种用于向病人的脊椎供给骨生成剂的设备,包括:
  - 一个移植脊椎泵,其联接至病人的椎骨;
  - 一个脊椎融合器,其插入在病人的两个相邻椎骨之间并且联接至所述脊椎泵;以及
  - 一个外部可拆卸装置,用于通过感应向所述脊椎泵供电。
2. 根据权利要求1所述的设备,其中所述脊椎泵包括:
  - 一个泵控制系统;
  - 一个贮存器;
  - 一个压电马达,其联接至所述泵控制系统并且由所述泵控制系统控制;
  - 多个泵感应线圈,其联接至所述泵控制系统;以及
  - 用于供所述压电马达分配来自所述贮存器的所述骨生成剂的装置。
3. 根据权利要求1所述的设备,其中所述脊椎融合器是基本环形形状,并且包括:
  - 一个可吸收海绵,其布置在所述脊椎融合器的中心;
  - 一个主内部通道,其周向地限定在所述脊椎融合器的内径周围;以及
  - 一个子通道网络,其联接至所述主内部通道并且从所述主内部通道延伸。
4. 根据权利要求1所述的设备,其中用于通过感应向所述脊椎泵供电的所述外部可拆卸装置包括:
  - 一个感应充电器;
  - 一个条,其联接至所述感应充电器的两端;以及
  - 用于将所述条的未联接至所述感应充电器的相对端部联接在一起以保持所述感应充电器基本固定的装置。
5. 根据权利要求4所述的设备,其中所述感应充电器包括:
  - 一个控制系统,所述控制系统包括:
  - 一个微控制器;
  - 一个感应电压发生器,其联接至所述微控制器;
  - 一个无线通信芯片,其联接至所述微控制器;
  - 一个显示器,其联接至所述微控制器;以及
  - 一个电池,其联接至所述微控制器;以及
  - 一组感应线圈,其通过所述感应电压发生器联接至所述控制系统。
6. 根据权利要求2所述的设备,其中所述脊椎泵进一步包括联接至所述脊椎泵的多个加速计,以及
  - 其中至少一个加速计还联接至所述脊椎融合器下方的病人的椎骨。
7. 根据权利要求2所述的设备,进一步包括这样一个装置,该装置用于根据存储在所述泵控制系统内的扩散模型,使所述脊椎泵系统且均匀地供给骨生成剂穿过所述脊椎融合器。
8. 根据权利要求2所述的设备,其中所述贮存器包括用于通过一个注射器重新填充所述骨生成剂的装置。
9. 根据权利要求5所述的设备,其中所述感应充电器控制系统的电池包括用于通过外部壁上的插座重新充电的装置。
10. 一种用于治疗病人的背下部疼痛的方法,包括:

通过外科手术将一个脊椎泵移植到病人的椎骨；

通过外科手术将一个脊椎融合器移植到两个相邻椎骨之间的椎间盘空间中，并且将该脊椎融合器联接至所述脊椎泵；

将骨生成剂从所述脊椎泵分配至所述脊椎融合器；

将所述骨生成剂从所述脊椎融合器供给至所述椎间盘空间；以及

重新感应充电所述脊椎泵。

11. 根据权利要求 10 所述的方法，其中重新感应充电所述脊椎泵包括：

将一个外部感应充电器大体布置到所述脊椎泵已被移植到的区域的上方；

在所述感应充电器中产生感应电压；

驱动所述感应电压通过所述感应充电器中的多个感应线圈；

通过所述脊椎泵中的多个感应线圈接收所述感应电压；以及

用所接收的感应电压驱动位于所述脊椎泵内的一个压电马达。

12. 根据权利要求 10 所述的方法，其中将骨生成剂从所述脊椎泵分配至所述脊椎融合器包括：

用感应电压驱动一个压电马达；

将位于所述脊椎泵中的一个贮存器内的柱塞向下推；以及

分配所述骨生成剂离开限定在所述贮存器内的出口端口。

13. 根据权利要求 10 所述的方法，其中将所述骨生成剂从所述脊椎融合器供给至所述椎间盘空间包括：

将所述骨生成剂引入周向限定在所述脊椎融合器的内径内的一个主内部通道；

将所述骨生成剂转向到一个子通道网络中，所述子通道网络联接至所述主内部通道并且布置在所述脊椎融合器周围；以及

借助所述子通道网络，将所述骨生成剂均匀分布在布置在所述脊椎融合器内的一个可吸收海绵周围。

14. 根据权利要求 10 所述的方法，进一步包括借助检测邻近所述脊椎融合器的两个椎骨之间的相对运动，来监控骨骼融合的进程。

15. 根据权利要求 13 所述的方法，进一步包括根据存储在所述脊椎泵中的泵控制系统内的扩散模型，系统且均匀地供给骨生成剂穿过所述脊椎融合器。

16. 根据权利要求 10 所述的方法，进一步包括借助一个注射器将所述脊椎泵内的贮存器重新填充以骨生成剂。

17. 根据权利要求 10 所述的方法，进一步包括根据病人的具体需要和 / 或病人的治疗进程，改变供给至病人的骨生成剂的量。

18. 根据权利要求 10 所述的方法，进一步包括在一个显示器上显示病人的治疗进程。

19. 一种用于向病人的脊椎供给骨生成剂的设备，包括：

一个移植脊椎泵，其联接至病人的椎骨；

一个脊椎融合器，其插入在病人的两个相邻椎骨之间并且联接至所述脊椎泵；以及

一个外部可拆卸装置，其用于通过感应向所述脊椎泵供电；以及

其中所述脊椎泵进一步包括联接至所述脊椎泵的多个加速计，以及其中至少一个加速计还联接至所述脊椎融合器下方的病人的椎骨。

20. 根据权利要求 19 所述的设备,其中用于通过感应向所述脊椎泵供电的所述外部可拆卸装置包括:

一个感应充电器;

一组感应线圈,其联接至所述感应充电器;

一个条,其联接至所述感应充电器的两端;以及

用于将所述条的未联接至所述感应充电器的相对端部联接在一起以保持所述感应充电器基本固定的装置。

## 用于向椎间盘和脊椎供给生物制剂的远程致动压电泵

[0001] 发明背景

### 技术领域

[0002] 本发明涉及可移植的药供给系统领域,更具体地,涉及用于向椎间盘空间和脊椎受控地供给生物制剂的远程致动的压电泵。

### 背景技术

[0003] 科学家和脊椎外科医生已经证明基因制造的蛋白质、重组的人类骨形态发生蛋白-2、或 rhBMP-2 具有刺激病人的自体细胞生成更多骨骼的能力。该发现对于许多骨折和骨缺陷的治疗具有明显的有利意义。但更重要的是, rhBMP-2 能够对正在经历脊椎融合术 (spinal fusion) 的病人非常有利。RhBMP-2 将免除从骨盆进行骨移植的需要。它还可更可靠以及更快速地形成脊椎骨的融合。它甚至可减少对移植脊椎杆和螺钉的需要。

[0004] 背部疼痛是当今美国的 15 种最普遍的被治疗的医疗疾病之一,并且仅次于感冒,是拜访医生的第二大的最普遍理由。背部疼痛不仅对病人具有极大影响,它还具有非常高的社会成本。背部疼痛是疼痛病症引起的生产时间损失的第二大普遍原因,并且导致大量的总损失时间。已表明,在所有的医疗疾病中,背部疼痛导致生产率的最大损失。据估计,仅在美国,与该病症相关联的直接和间接损失是每年大约 500 亿美元。尽管背部疼痛是多因素的,但退变性椎间盘疾病通常涉及背下部疼痛的发病以及接下来的蔓延。椎间盘空间由椎间盘和周围的环状纤维组成。随着椎间盘退变,导致肥大增加以便支承身体重量,最终导致背部疼痛。

[0005] 实现骨性融合对于骨性再生和复原是必须的,并且对于许多整形外科手术的成功是关键。仅在脊椎方面,估计在美国每年进行了超过 300,000 例脊椎融合手术。

[0006] 传统地,脊椎融合通过如下方式进行,即,将宿主骨剥皮,以及将自体移植物从髂嵴 (iliac crest) 取下以实现骨性“原位”融合。随着用于脊椎融合仪器(即,椎弓根螺钉)的出现和普及,相邻段现在可被保持在一起,使它们固定不动,因此提高融合速率。然而,即使使用髂嵴自体移植物以及脊椎固定,生物融合的进展——即,在融合位置的新骨形成——也不是一致的。脊椎固定允许短期机械稳定性,但是缺少产生一致的生物融合的能力。髂嵴自体移植物具有与收获 (harvest) 结果相关的关联疾病,包括在供体位置的疼痛。此外,收获的骨的一致性取决于病人的本身骨的质量以及医生的收获骨性融合所需的大量骨骼的能力。对于能够一致地实现骨性融合而不需要髂嵴自体移植物的骨移植物替代品的需要导致生产骨移植物替代品,诸如脱矿质的骨基质 (DBM)。DBM 是骨移植物增补剂,由同种异体移植物制成,其具有骨诱导的能力,即,用作在两个骨芯片之间的桥以便于融合。但是, DBM 不能形成新骨(骨诱导)。

[0007] 重组的人类骨形态发生蛋白-2 (BMP-2) 的商业化已经产生如下一种产品,其具有可用于一致地产生骨融合的骨诱导特性。目前, BMP-2 被 FDA 批准作为使用前部融合器 (cage) 的前部腰部椎体间融合 (ALIF) 中的自体移植物的替代品。其被出售为

Medtronic, Inc 的 INFUSE Bone Graft。INFUSE 由重组的 BMP-2 以及可吸收的胶原海绵 (ACS; 源自牛跟腱) 制成。在典型的操作中, 在移植之前, BMP-2 被添加至 ACS 长达最少 15 分钟以确保 BMP-2 的充分结合。一旦添加至 ACS, BMP-2 必须在两个小时内使用。移植之后 BMP-2 的平均留存时间已经在鼠股骨外置模型的移植模型中被测量为 7.8 天。在循环中检测到的 BMP-2 的最大水平是六个小时后的移植剂量的 0.1%。在鼠长骨异位移植模型中, 平均留存时间为 3.6 天到 4.6 天 (McKay-p. 72)。在人类病人中, BMP-2 被估计为在移植位置存在 3-4 周, 并且通过肝脏从血液中清除以及经由尿排泄出。来自动物模型的组织结构表明 ACS 在 4-12 周内被重新吸收。

[0008] 尽管 BMP-2 仅被 FDA 批准用于前腰部融合, 但是其已经被用于许多不同类型的脊椎融合手术, 包括后外侧融合, 以及前部颈融合。看起来使用 BMP-2 对后外侧融合是有效的 (但是有这样的顾虑, 即, 其可能实际作用得太好, 并导致脊椎狭窄)。从颈部融合的观点来看, 前部颈融合是有效的, 但是通常诱导气管-食道肿胀, 导致一些病人紧急插管。用于人骨的 BMP-2 被使用的浓度是每 1cc 溶液 1.5mg BMP-2。在典型的前部腰部融合中, 融合器 (cage) 被注满 4cc 的胶原海绵, 被 4cc 的 1.5mg/cc BMP-2 溶液所饱和。

[0009] BMP-2 技术的目前限制如下:

[0010] i) BMP-2 被渗透进胶原海绵。当海绵被移植时, 海绵的任何挤压或操作都导致损失 BMP-2, 使得供给技术效率差。ii) BMP-2 半衰期以及循环时间短, 通常小于一周, 而平均融合需要 3-6 个月完成。iii) 目前需要以与实际所需相比较大的量供给 BMP-2 (毫克剂量, 与所需的毫微克或微克完全不同), 每次移植花费健康保险以及消费者高达 \$8,000 至 \$10,000。此外, 增大量的 BMP-2 放置在颈部或腰部脊椎中会导致巨大的肿胀量。iv) BMP-2 供给未被良好定向, 并且仅被动吸收。结果, 放置在后外侧的 BMP-2 具有融合过度的潜在可能, 导致脊椎狭窄。由于 BMP-2 被动地泄露进相邻的软组织, 放置在前部颈椎中的 BMP-2 导致肿胀。v) 融合是仅仅通过经由 x-射线或 CT-扫描的骨形成的射线照相印记来建立的。没有设置对运动的生理监控来确定融合已经建立。

[0011] 向椎间盘注入生长因子已经在现有技术中被本领域中的许多人士研发。但是, 所有的注入都经由直接的一次注入, 或者在试验模型中经由一个外部导管注入。

[0012] 需要的是如下一种方法和设备, 其向椎间盘空间中连续注入各种生长因子以保护椎间盘, 而不去除或融合椎间盘, 以使目前正在遭受慢性背下部疼痛的数千病人减轻病症。

## 发明内容

[0013] 本发明的下列概要被提供以便理解本发明独特的新颖特征中的一些, 并且不意在是完整描述。对本发明的各个方面的完整理解可通过将整个说明书、权利要求、附图以及摘要作为整体来获得。在阅读说明书后, 本领域技术人员将明了本发明的附加目标和优点。

[0014] 本文描述的本发明具体涉及将生物制剂注入脊椎和椎间盘空间。尽管供给生物制剂的构思是类似的, 但根据布置的位置 (即, 后部相对前部脊柱、或者椎间盘 (intervertebral disc)), 可以定制不同的设备用于供给。此外, 根据待要治疗的病程, 待要使用的生物制剂将是不同的。例如, 在退变性椎间盘中, 待要使用的生物制剂可用于直接注入生物生长因子来保护退变性椎间盘。在手术过程中椎间盘 (interbody disc) 被去除的情况下, 待要使用的生物制剂可被放入一个椎体间移植物中, 以缓慢释放布置用于椎体

间融合的 bMP-2。待要使用的生物制剂还可被布置用于后外侧融合。

[0015] 本公开文本还描述了如下一种设备,其允许一个结构用于构造远程致动的压电泵来将生物制剂供给至椎间盘和脊椎。此外,本发明的设备为医生提供如由从增殖区域到肥大区域的软骨细胞的分化和生长所表征的,作为对 BMP-2 注入的衡量的一个有关剂量的参数供给、持续时间以及骨形成的结构粘连的参数骨发展模型。这两种细胞进程都被不同生物化学信号之间的复杂信令调节环所控制,生物化学信号的产生取决于当前细胞密度,构成一个耦合的细胞 - 化学系统。本发明利用一个数学模型,所述数学模型使得通过扩展和归纳该模型能够实现过程的调整以及减弱,从而以调节方式提高和优化 BMP-2 的供给。在药物治疗制剂和椎间盘空间之间的反应 - 扩散调节环是通过使用一个可预测算法测量的。表示为一组等式的模型被进一步在一个有限元框架内求解,得到关于空间分布、骨结构的生长以及形成的估计。获得的结果被假设为性质上类似于实际的生理学结果,数量上接近由临床研究记录的一些可获得试验数据。

[0016] 本发明的一个目标是在融合过程中为病人提供有节奏的注入 BMP-2。现在提出的压电泵将能够以受控方式供给生物制剂诸如 BMP-2,允许长达 3 个月的更加持续地注入 BMP-2。

[0017] 融合将被分为椎体间前部融合以及后外侧融合。对于前部椎体间融合,在 ALIF 或在前部脊椎手术中使用骨性股骨同种异体移植物(bony femoral allograft)、PEEK 融合器、钛融合器、或钛可扩展融合器。对于后外侧融合,泵将联接至一个灌注导管,使得该灌注导管可被布置在后外侧孔道中,以在骨性融合期间供给 BMP-2。

[0018] 本发明的另一目的在于将 BMP-2 存储在一个移植贮存器中,该移植贮存器可从外部进入并且通过使用注射器被重新填充多次。贮存器中的 BMP-2 内容物接下来通过一个小泵被供给到椎间盘。

[0019] 本发明的再一个目的是利用微压电致动器,诸如扭动马达(squiggle motor),其是一种适合用于高度微型设备中的极小的超声压电线性马达。这些简单的、稳固的压电马达可被按比例缩小至比电磁马达小得多的尺寸,而不严重损耗功效,这使得它们对于本移植应用是理想的。

[0020] 此外,本发明的一个额外目的在于封装所述压电泵,使其被保护在能够抵挡住由于身体运动引起的脊柱内的冲击和压力变化的 PEEK 或钛外壳中。钛外壳被设计以适合将被移植到其中的脊椎的具体指标和解剖结构。

[0021] 在另一实施方案中,本发明包括一个泵,该泵的致动可被一个感应功率源激励和控制。所述泵及其电子器件将保持不工作,直到经由感应线圈从控制单元接收功率。控制单元通过感应链路(inductive link)与移植物通信以通过开 / 关控制所述泵,并调节 BMP-2 的注入速率。当被激励以及从感应耦合接收控制信号时,泵以指令速率将 BMP-2 释放到供给导管,允许控制单元调节 BMP-2 的注入速率。另外,感应功率激励多个机械传感器,感应功率的值能够通过所述感应通信链路被询问。

[0022] 本发明的另一目的是通过供应导管将 BMP-2 直接椎间盘供给到椎体间融合器中的灌注通道,使得其不仅以被动方式被吸收,而且被导向并灌注具体的融合位置。灌注通道被成形以及配置为使得 BMP-2 在整个椎体间融合器被均等地供给。

[0023] 在本发明的另一实施方案中,布置了两个机械传感器,一个在泵送单元中,第二个

在相邻的椎骨上。机械传感器通过生理监控在融合盘上方和下方的两个脊椎之间的相对运动,基于机械基础提供关于融合进展如何的信息。关于在两个脊椎骨段之间的融合进展的数据——其经由感应通信链路被发送——帮助医生监控融合的进展以及确定是否已经发生最佳融合。当两个骨段完全融合时,两个椎骨的加速度的差应变得可忽略。

[0024] 本发明的再另一目的在于提供修复的构思。代替如在现有技术中进行的去除和融合椎间盘空间,本发明提供将生物制剂持续注入椎间盘空间,以保护其完整性以及修复受到退变性疾病损害的椎间盘。融合是通过一个移植泵执行的,该移植泵能够通过一个外部针头重新皮下注满,允许不同浓度和类型的生长因子被直接注入椎间盘空间。

[0025] 尽管已经或者将要出于语法流畅以及功能解释的目的而说明所述设备和方法,但应清楚理解的是,除非是在 35USC 112 下明确阐明的,权利要求不应被理解为必然以任何方式受到“装置”的构造或“步骤”限制的限制,而是根据司法等同原则理解为由权利要求提供的定义的含义及其等同物的全部范围,并且在权利要求是根据 35USC 112 明确阐明的情况下,应根据 35USC 112 理解为完整法定等同物。现在通过转向下列附图,能够更好地理解本发明,其中在附图中相同元件由相同数字标示。

#### 附图说明

[0026] 图 1 是关于脊椎泵与病人的脊椎之间的关系的侧截面图。

[0027] 图 2a 是在布置脊椎泵和椎体间脊椎融合器之前病人的脊柱的正面腰椎图。

[0028] 图 2b 是在布置脊椎泵和椎体间脊椎融合器之后病人的脊柱的正面腰椎图。

[0029] 图 2c 是在布置脊椎泵和椎体间脊椎融合器之前病人的脊柱的侧面腰椎图。

[0030] 图 2d 是在布置脊椎泵和椎体间脊椎融合器之后病人的脊柱的侧面腰椎图。

[0031] 图 3a 是脊椎泵和椎体间脊椎融合器以及它们相应的部件的正面平面图。

[0032] 图 3b 是图 3a 中示出的脊椎泵组件的放大平面图。

[0033] 图 4 是带有联接至脊椎泵的加速计的脊椎泵组件的放大侧视平面图。

[0034] 图 5a 是示出入口端口以及出口孔的椎体间脊椎融合器组件的放大等轴视图。

[0035] 图 5b 是椎体间脊椎融合器的等轴竖直截面图,示出了将入口端口连接至出口孔的内部通道系统。

[0036] 图 5c 是椎体间脊椎融合器的等轴水平截面图,示出了将入口端口连接至出口孔的主内部通道。

[0037] 图 5d 是示出椎体间脊椎融合器的出口孔的放大等轴竖直截面图。

[0038] 图 6 是一个方框图,图解了从感应充电器接收的功率如何致动一个驱动柱塞的压电马达,所述柱塞将药物制剂推出容纳在脊椎泵中的贮存器。

[0039] 图 7 是呈现在一个带中的感应充电器的示意图。

[0040] 图 8 是在一个带中的感应充电器的正视图。

[0041] 图 9 是包含在脊椎泵中的电路的示意性电路图,包括充电器的感应耦合。

[0042] 图 10 是包含在脊椎泵中的电路的正视图,包括充电器的感应耦合。

[0043] 通过转向下面对优选实施方案的详细说明,现能够更好地理解本发明及其各种实施方案,所述优选实施方案被作为限定在权利要求中的本发明的示例性实施例而示出。显然应理解的是,如权利要求所限定的本发明可宽于下面所描述的示例实施方案。



## 具体实施方式

### [0044] 定义

[0045] 除非另有限定,本文使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解相同含义。尽管在本发明的实践或测试中可以使用与本文所述的类似或相当的任意方法和材料,但现在仍将描述这些方法、设备和材料。出于描述和公开在与本发明有关的可能会用到的出版物中已报道的材料和方法的目的,本文提及的所有出版物都通过引用方式被纳入本文。本文的任何内容都不应被认为是承认由于在先的发明使得本发明没有资格先于这些公开内容。

[0046] 如本文使用的“可吸收的胶原海绵”指的是设计为随着骨头生长穿过其中而最终会被分解以及被身体吸收的位于载体基质的中心的海绵。所述可吸收的胶原海绵由作为动物中的结缔组织的主要蛋白和哺乳动物中的最丰富蛋白的胶原制成。胶原具有大的抗张强度,是筋膜、软骨、韧带、腱、骨骼和皮肤的主要组分。

[0047] 如本文使用的“前部腰椎融合”指的是在下部脊椎的正面(前部区域)进行的手术。融合手术帮助两块或更多块骨头长到一起成为一块坚固的骨头。融合用的融合器是新型设备,其帮助脊椎骨牢固地愈合在一起,其中融合器基本是填充有骨移植物的空心螺钉。外科医生在病人具有椎间盘变性、椎间盘突出、或脊椎不稳定的病症时使用该手术。

[0048] 如本文使用的“前部腰椎椎体间融合设备”指的是类似于 Synthes North America 制造的设备的同种异体移植物间隔器,以满足脊椎应用的具体要求。本文使用的“骨形态发生蛋白(BMP)”指的是一组因其促使骨和软骨形成的能力而已知的生长因子和细胞分裂素。

[0049] 如本文使用的“载体基质”指的是用于整形外科移植市场的生物材料,当被布置到骨缺陷处时,该生物材料提供支架,病人的新骨头将生长穿过该支架以及围绕该支架,随着目标位置愈合而逐渐代替载体基质。

[0050] 如本文使用的“包括”指的是包含,且不限于词语“包括”之后的所有内容。因此,使用的术语“包括”表明所列的要素是必需的或必要的,但是其他要素是可选的,并且可以存在或者可以不存在。另外,除非另有指出,化合物或设备的示例列表不应被理解为限制性的;相反,应理解,这样的列表认可未清楚表明的额外、合适的条目。

[0051] 如本文使用的“受控给药(administration)系统”指的是连续地或间断地提供局部供给(localized delivery)的系统。

[0052] 如本文使用的“感应功率”指的是利用电磁感应为电子器件供电。供应感应线圈通过感应耦合将能量发送给电子设备中的接收感应线圈,所述电子设备利用所述能量。因为在两个线圈之间存在小间隙,因此感应充电是一种短距离的无线能量传递。

[0053] “椎体间脊椎融合器”是刚性的(例如,钛、PEEK、或同种异体移植物)的间隔器,通常是圆柱形的,被布置在椎间盘空间中。所述融合器是多孔的,允许骨移植物从椎体(vertebral body)长出而通过融合器进入下一个椎体。

[0054] 如本文使用的“局部供给”指的是向希望在骨生长的位置的大约 10cm 内的位置的非全身供给。

[0055] 如本文使用的“骨源性(Osteogenic)”指的是生成或刺激骨生长的能力。

[0056] 如本文使用的“骨传导(Osteoconduction)”指的是刺激载体基质材料内的脉管和

骨源性细胞的附着、迁移和分布的能力。

[0057] 如本文使用的“压电”指的是一些材料响应于施加的机械应力而生成电场或电势的能力。压电效应是可逆的,这在于呈现正压电效应(当施加应力的时候产生电势)的材料也呈现反压电效应(当施加电场时产生应力和 / 或应变)。

[0058] “PEEK”或聚醚醚酮是一种与碳纤维增强物结合使用或作为纯 PEEK 使用的坚固的射线可透的塑料。使用 PEEK 的大部分制造商都使用无线电标记点,这样外科医生可观察到移植物遇到椎体终板的位置。许多公司(Zimmer Spine、Surgicraft、SCIENT' X 以及 Depuy Spine) 都研发出利用 PEEK 技术的系列的椎体间融合设备。

[0059] 本文使用的下列数学符号所表示的定义如下: $Q$  是药液流率(infusate flow rate); $\rho$  是流体密度; $\vec{v}_f$  是导管中的流体速度向量; $\mu$  是流体粘性; $\epsilon$  是组织多孔性; $p$  是注入流体压力; $\vec{\nabla}p$  是压力梯度; $D_b$  是体积扩散率(bulk diffusivity); $D_e$  是有效扩散张量; $C_f$  是药物浓度; $\vec{v}_i$  是多孔组织中的流体速度; $D_e$  是平均有效扩散率; $\kappa$  是引起药物反应的一阶速率常量; $\mathfrak{R}$  是液电导率张量,其是关于流体粘性  $\mu$  和有效组织渗透张量  $\kappa$  的函数; $\vec{v}_i \cdot \vec{\nabla} C_i$  是对流项; $\mathfrak{D}_e \cdot \vec{\nabla} C_i$  是扩散通量(diffusion flux); $C_i(\vec{x}, t)$  是组织平均物质浓度(tissue averaged species concentration); $R(C_i, \vec{x})$  是由于代谢反应的药物分解;以及  $S(C_i, \vec{x})$  是由于生物消除的汇点项(sink term)。

[0060] 优选实施方案的详细说明

[0061] 图 1 是所公开的脊椎移植系统与病人脊椎的关系的侧截面图。该系统旨在供位于人体的背部下侧的腰椎骨 11 使用。脊椎移植系统包括移植的脊椎泵 200, 脊椎泵 200 将生物制剂诸如 BMP-2 供应至基本环形形状的椎体间脊椎融合器 100。脊椎移植系统还包括如下一个外部感应单元 300, 其通过感应链路为脊椎泵 200 充电并且控制该脊椎泵。感应单元 300 包括感应充电器和控制单元 301。

[0062] 图 2a 和 2c 分别示出在将椎间盘 13 替换为椎体间脊椎融合器 100 之前的腰椎 10、脊神经 15 和正常的椎骨盘 12 的正视图(前视图)和侧面侧视图。图 2b 和 2d 分别示出在将椎间盘 13 替换为椎体间脊椎融合器 100 之后腰椎 10、脊神经 15 和正常的椎骨盘 12 的前视图和侧面侧视图。系统配置包括联接至相邻的腰椎骨 11 和椎体间融合器 100 的可移植泵 200。椎体间脊椎融合器 100 被具体配置为与可移植的脊椎泵 200 配合工作。椎体间脊椎融合器 100 被布置在两个相邻的椎骨 11 之间, 进入到椎间盘 13 原先占据的空间中。可移植的脊椎泵 200 接下来通过支架 211 和紧固螺钉 212 被牢固地安装至相邻的椎骨 11。脊椎泵 200 通过导管 207 联接至椎体间脊椎融合器 100。布置在脊椎泵 200 顶部上的压电马达或线性致动器 205 控制诸如 BMP-2 的生物制剂从脊椎泵 200 内的贮存器 201 中的释放。脊椎泵 200 通过多个泵感应线圈 208 由图 1 中可见的外部带单元 300 供电和无线控制。此外, 两个加速计 410、411 可联接至系统, 以便通过检测两个相邻椎骨 11 之间的相对运动来监控融合过程的进展。

[0063] 现在转向图 3a 和 3b, 图 3a 和 3b 提供了对脊椎泵 200 和椎体间融合器 100 的更详细描述, 现在可看到泵送系统的各种详细部件。脊椎泵 200 是本领域已知的标准活塞类型的泵, 其中在贮存器 201 中存储有骨生成剂 103, 诸如 BMP。骨生成剂 103 借助一个柱塞 202 被推出一个出口端口 206。柱塞运动由一个被压电马达或线性致动器 205 致动的蜗轮 203

提供。当马达 205 和泵电子控制系统 400 被泵感应线圈 208 激励时,骨生成剂 103 被推出贮存器 201。通过向后驱动蜗轮 203 同时通过一个自密封的重新填充端口 209 用注射器针头(未示出)进入贮存器 201,贮存器 201 被重新填充。

[0064] 压电马达或线性致动器 205 是本领域已知的作为一种适合在高度微型设备中使用的极小的超声压电线性马达的致动器,诸如扭动马达。这些简单的、稳固的压电马达可被按比例缩小至比电磁马达小得多的尺寸,而功效没有明显的损失,这使得它们对于本应用是理想适合的。扭动马达由联接至一个螺母的多个压电陶瓷致动器(未示出)以及与内部的蜗轮 203 相配合的一个小齿轮 204 组成。旋转螺母转动蜗轮 203,形成柱塞 202 沿蜗轮 203 的平滑进出的线性运动。螺纹摩擦驱动轴,直接将旋转运动转变为线性运动。这些线性致动器能够具有纳米分辨率并且在  $1\ \mu\text{m}/\text{秒}$  到  $10\text{mm}/\text{秒}$  的速度范围内具有大的力输出(5 牛顿)。马达在 2.8 到 5.5V DC 电源下工作并且在运行时根据马达速度和负荷汲取 100mW 到 900W 功率。压电马达 205 将在完全掉电时保持其在贮存器 201 中的最后位置。使用扭动马达作为压电马达 205 的优点在于其不产生磁场并且能够由非含铁金属制成以确保 MRI 兼容性。从贮存器 201 的出口端口 206 排出的骨生成剂或多种骨生成剂 103 经过导管 207 并且到达椎体间脊椎融合器 100 的入口端口 104。

[0065] 在另一实施方案中,如图 4 中所示,多个加速计 410、411 可联接至系统。脊椎泵加速计 410 直接联接至脊椎泵 200,而椎骨加速计 411 通过本领域已知的方式电联接至脊椎泵 200 并且通过本领域已知的方式物理联接至位于脊椎融合器 100 下面的椎骨 11。每个加速计 410、411 包括相应的参考轴线 413、414,从而使得通过监控椎体间脊椎融合器 100 联接至的两个相邻椎骨 11 的运动的差别,能够监控骨融合的进程。重要的是,因为参考轴线 413、414 可能不是完美校准的,因此单独轴线之间的简单比较可能是不足的。

[0066] 图 5a-5d 是椎体间脊椎融合器 100 的等轴视图。椎体间脊椎融合器 100 包括用作管道系统的融合器主体 101,以分布进入所述入口端口 104 的骨生成剂 103 并且使其进入如图 5b-5d 中最佳看到的主内部通道 107。骨生成剂 103 从主内部通道 107 转向进入内部流子通道 106 的网络中,并且最终通过多个出口孔 105 流出融合器主体 101,进入留存在脊椎融合器 100 的内部腔体内的可吸收的胶原海绵 102 中,如图 3a 中可见。内部流子通道 106 和出口孔 105 允许骨生成流体 103 均匀分布在整個胶原海绵 102 中,确保在椎体间脊椎融合器 100 中及其周围形成均匀且一致的骨。

[0067] 转向图 5b,示出了椎体间脊椎融合器 100 的等轴竖直截面图,显示了将入口端口 104 连结(link)至多个出口孔 105 的主内部通道 107 和子通道 106 的内部系统。这里,可以看到内部子通道 106 的网络布置在主内部通道 107 的上方和下方。图 5c 是椎体间脊椎融合器 100 的等轴水平截面图,其示出了主内部通道 107 被周向地限定在内部脊椎融合器 100 的内径周围,并且将入口端口 104 连结至内部子通道 106 的网络,然后连结至出口孔 105。图 5d 是融合器主体 101 的外表面和出口孔 105 的放大立体横截面图。但是,应清楚知道,图 5a-5d 中所示的主内部通道 107 和内部子通道 106 的网络的具体配置——即,主内部通道 107 被周向地限定在内径周围,带有在上方延伸的五个周期性的子通道 106 以及在下方延伸的五个周期性的子通道 106——仅用于示例目的。在不偏离本发明的原始精神和范围的情况下,可以使用一个带有从中延伸出的较小的子通道的主通道来一致且均匀地将骨生成剂分布到可吸收海绵周围的任何配置。

[0068] 图 6 是本系统的一个功能方框图,示出了从包括带电子控制系统 304 的感应充电器和控制单元 301 接收的功率如何耦合至一组带充电器线圈 303。感应充电器和控制单元 301 通过联接至泵电子控制系统 400 的一组泵充电器线圈 308 启动压电马达 205。一旦被合适地激励,压电马达 205 转而驱动柱塞 202,以将骨生成剂 103 推出贮存器 201,经过导管 207,并进入椎体间脊椎融合器 100。

[0069] 图 7 是带 300 中的感应充电器和控制单元 301 的电子控制系统 304 部分的示意性表示图。电子控制系统 304 包括在印刷电路板上的感应电压发生器电路 315 以及用于无线重新充电的感应带充电器线圈 303。电子控制系统 304 还包括如本领域已知的管理短距离无线通信芯片 312 和显示器 313 的微控制器 311。微控制器 311 经由无线通信芯片 312 从临床医生接收一组投配(dosing)指令。微控制器 311 接下来将这些指令传递给感应电压发生器 315。以这样的形式,在病人的治疗中,传递至脊椎泵 200 的投配时间表或持续时间可被修改或改变。无线通信芯片 312 可以是任意的无线接收/发射器件,诸如 **Bluetooth**® 芯片或其他类似器件。显示器 313 可以是本领域已知的任何视觉屏幕,诸如计算机显示器等。整个带电子控制系统 304 由电池 314 供电,电池 314 可以从本领域中的标准的壁上插座被重新充电。

[0070] 图 8 是带 300 的正视图,该带包括联接至条(strap)305 的感应充电器和控制单元 301。感应充电器和控制单元 301 被装入条 305 的后面,面向移植在人体脊椎 10 的腰部段中的脊椎泵 200。当要求对脊椎泵 200 进行充电时,病人将带 300 的条 305 围绕在其腰部,其中感应充电器和控制单元 301 基本在脊椎泵 200 被植入的区域上方。病人然后通过搭扣或本领域已知的方式将条 305 的两个相对端部联接到一起,使得当脊椎泵 200 重新充电时,带 300 保持在固定位置。以这样的方式,病人可在其植入的脊椎泵 200 被重新充电时保持活动。一旦重新充电完成,病人可将条 305 的相对端部分开,从而将带 300 从他们的腰部周围移走。带 300 的感应充电器和控制单元 301 部分接下来可被插入如本领域已知的壁上插座,使得它们可被充分激励并且准备好用于当脊椎泵 200 再次耗尽时。

[0071] 图 9 是感应电压发生器电路 315 和泵电子控制系统 400 的示意图。利用通过人体皮肤 16 的一部分的感应耦合,供应给右侧的泵电子控制系统 400 的功率由左侧的感应电压发生器电路 315 提供。功率在 200kHz 被感应发送,该功率被泵电子控制单元 400 中的二极管桥 402 整流,以供压电泵驱动器电路 407 用来驱动脊椎泵 200。

[0072] 图 10 是图 9 中所描绘的部件的三维表示,包括内部可移植部件以及用于通过所述人体皮肤 16 的一部分进行无线控制和重新充电的外部部件。感应电压发生器电路 315 借助激励铁氧体外壳 307 内的带充电器线圈 303 的交流源 321 产生交流电流源。泵电子控制系统 400 接收来自泵感应线圈 208 的所产生的功率和控制信号,并且驱动压电驱动器电路 407。

[0073] 在本发明设备的一个实施方案中,压电驱动器电路 407 采用用作管理脊椎泵 200 和/或压电马达 205 的运输管理器的扩散模型算法。通过基于已建立的传输和化学动力学模型来预测可实现的治疗剂分布体积,扩散模型允许将系统的和目标的骨生成剂 103 供给进脊椎区域 10。在实际的布置程序之前,该模型可在计算机辅助分析中被仿真,从而减少了对试错(trial-and-error)动物实验的需要或者对人体试验中的直觉投配。扩散模型被用于描述由于扩散和对流在脊椎盘 12 空间中的药物分散。具体地,在该模型中考虑了脊椎几

何形状、药物特性、导管尺寸和布置、以及注射方法。可结合其他项,诸如药物分解、化学动力学反应以及生物消除,以提高预测模型的准确性。

[0074] 使用 Delaunay 三角测量法,包括 ACS 区域的脊椎 10 被分为小的三角形和四边形元素。每个小的有限体积与其邻近体积连结,从而形成逻辑连接的计算网,该计算网可由网格生成软件诸如 Fluent 2007 生成。网格尺寸需要足够大以最少化用于计算的体积元素的数量,但是也要足够小以能够空间分解融合区域的解剖学特性。流和质量传递等式在由这些网组成的计算域上执行。

[0075] 向脊椎 10 给药被简单建模为通过注入导管将由药物溶质组成的水溶液灌入多孔 ACS。水溶液被假设为其运动能够由质量和动量守恒等式描述的不可压缩的牛顿流体。此外,药物分布通过由物质传输和化学动力学等式描述。扩散模型由两部分组成:在导管内的流和在 ACS 中的流。

[0076] 对于在导管 207 内的流,模型将导管 207 的腔内的空间分割成小的有限元。有限元之间的流体流由等式 1 和 2 中分别示出的连续性等式和 Navier-Stokes 等式建模。连续性等式(等式 1)描述了流体是不可压缩的。

$$[0077] \quad \vec{\nabla} \cdot (\rho \vec{v}_f) = 0 \quad (1)$$

[0078] Navier-Stokes 等式(等式 2)描述了流体流的动量是守恒的。其表明,导管 207 中的流体速度的任何变化(等式的左手侧)都是由于压力梯度(由脊椎泵 200 造成)和因流体粘性的流阻力造成的。

$$[0079] \quad \rho \left( \frac{\partial \vec{v}_f}{\partial t} + \vec{v}_f \cdot \vec{\nabla} \vec{v}_f \right) = -\vec{\nabla} p + \mu \vec{\nabla}^2 \vec{v}_f \quad (2)$$

[0080] 由于流引起的导管 207 内的药物分子的运动可用如等式 3 中所示的物质传输等式(species transport equation)建模。该等式表明由于扩散和对流引起的分子浓度的变化(等式的左手侧)取决于流体中的分子的扩散率和浓度梯度的乘积的发散(divergent)。

$$[0081] \quad \frac{\partial C_f}{\partial t} + \vec{v}_f \cdot \vec{\nabla} C_f = \vec{\nabla} \cdot (D_b \vec{\nabla} C_f) \quad (3)$$

[0082] ACS 内的流被建模为多孔介质中的流体流。ACS 被分为小的有限元,这些元之间的流由等式 4 和 5 中分别示出的连续性等式和达西定律(Darcy's Law)建模。连续性等式(等式 4)描述了流中的流体损耗是由于吸收到多孔介质中引起的。组织中的流体速度通过多孔性与穿过多孔组织的平均流体速度相关,  $\vec{v}_t = \varepsilon \vec{v}_p$ 。在导管 207 的尖端,平均流体速度与从导管 207 中流出的流体速度相同:  $\vec{v}_p = \vec{v}_f$ 。在汇点项中获得的流体损耗的量是脊椎液体压力和静脉压力之间的差的函数:  $S_b = f(p - p_v)$ 。

$$[0083] \quad \vec{\nabla} \cdot (\rho \vec{v}_t) = S_b \quad (4)$$

[0084] 多孔 ACS 中的流体动力学被体现在达西定律(等式 5)中,达西定律表明流体流的动量是守恒的。达西定律表明 ACS 中的流体速度的任何变化(等式的左手侧)都是由于压力梯度(由离开导管 207 的流造成)和介质对于流的阻力造成的。

[0085]

$$\frac{\rho}{\varepsilon} \left( \frac{\partial \vec{v}_t}{\partial t} + \varepsilon^{-1} (\vec{v}_t \cdot \vec{\nabla}) \vec{v}_t \right) = -\vec{\nabla} p - \mathcal{R}^{-1} \vec{v}_t \quad (5)$$

[0086] 等式 5 中描述的由于流引起的 ACS 内的药物分子的移动可用如等式 6 中所示的物质传输等式建模。该等式表明由于扩散和对流引起的分子浓度的变化(等式的左手侧)取决于 ACS 介质的扩散率张量和流体中分子的浓度梯度的乘积的发散。可通过纳入由于分解和生物消除引起的药物分子的损失来提高模型的准确性。

[0087]

$$\varepsilon \frac{\partial C_f}{\partial t} + \vec{v}_f \cdot \vec{\nabla} C_f = \vec{\nabla} \cdot \left( \mathcal{D}_e \vec{\nabla} C_f \right) + R \left( C_f, \vec{x} \right) + S \left( C_f, \vec{x} \right) \quad (6)$$

[0088] 扩散模型的完整性在下面列出的边界条件假设中获得。在导管 207 的入口,注入流速或压力以及药物的浓度被假设为恒定的。在导管 207 的腔内的内壁处,所述流被假设为不滑动,  $\frac{\partial p}{\partial n} = 0$ , 以及药物不渗透到导管 207 壁中(零通量),  $\vec{n} \cdot \vec{\nabla} C_f = 0$  以及  $\vec{v}_f = 0$ 。在导管 207 的外表面处,假设与内侧相同的边界条件。在导管 207 的尖端,假设流的连续性:  $\vec{v}_f|_{\text{lumen}} = \vec{v}_{\text{Cout}} = \vec{v}_t$ , 以及  $P_{\text{lumen}} = P_{\text{Cout}}$ , 以及  $C_f|_{\text{lumen}} = C_t$ 。通过可渗透边界的分子传递仅是单向的;药物分子可以离开但是不能返回。生物消除“汇点项”被假设为间质压力和静脉压力之间的差的函数:  $S_B = f(p-p_v)$ 。

[0089] 六个偏微分等式(等式 1-6)被应用于模型中的分立的体积,从而为整个系统产生一组非线性代数等式。这些等式利用迭代 Newton-Krylov 方法用合适边界条件求解,以及使用商业流体力学软件诸如 Fluent 仿真。

[0090] 在另一实施方案中,用于压电马达 205 的功率通过感应非接触链路(link)由经皮的功率传输提供。感应链路由两个谐振磁路组成,即外部安装在带上的感应电压发生器电路 315,以及作为移植系统的一部分的泵电子控制系统 400。两个谐振磁路的感应率由两种线圈实现,即泵感应线圈 208 和带充电器线圈 303。两种线圈 208、303 在面向彼此时形成一个允许能量从感应电压发生器电路 315 传递到泵电子控制系统 400 的变压器。已经在功率传递的效率的最优化和对耦合线圈未校准的容差方面研究了感应链路。所有这些链路都被设计为在 200kHz 的固定频率下运行。

[0091] 传递谐振电路与一个带有两个晶体管的电压源串联调谐,切换带 300 中的电子控制系统 304 中的功率源的导轨(rail)。振荡器产生 200kHz 的传输频率。等式 7 描述了用于获得线圈中的所要求匝数的谐振等式。

$$[0092] \quad f_p = \frac{1}{2\pi\sqrt{L_p C_r}} \quad (7)$$

[0093] 假设频率为 200kHz,电容器为 0.47uF,带充电器线圈 303 所要求的匝数被计算为 18 匝。对于变压器电路的电压增益在等式 8 中示出,其中匝数比  $n=N_p/N_s$ 。假设  $V_{in}=24V$  以及  $V_o=8V_{pp}$ ,泵感应线圈 208 所要求的匝数是约 45 匝。

$$[0094] \quad M = \frac{2nV_o}{V_{in}} \quad (8)$$

[0095] 返回图 9,感应充电器和控制单元 301 的感应电压发生器电路 315 包括 H-桥功率切换级,该 H-桥功率切换级将高频 200kHz 极性交替的方波电压提供至包括带充电器线圈 303 和第一电容器 323 的谐振 LC 振荡回路(resonant LC tank)。一个包括第二电容器 322 和带电阻器 321 的额外的 RC 电路提供高频 EMI 滤波,以减少不希望的 EMI 辐射进

入 LC 振荡回路。在不存在泵电子控制系统 400 的情况下,LC 振荡回路的充电将在 LC 振荡回路的谐振频率(200kHz)以上,从而可忽略的电流将流经 LC 振荡回路,由此仅存在非常低强度的磁场。一旦泵电子控制系统 400 距离感应电压发生器电路 315 大约 2-3 英寸的范围内,电路的充电将降低到感应电压发生器电路 315 的切换频率。接下来磁通量产生感应电流,流入泵感应线圈 208。通过相对于二极管桥 402 提供的负载选择第一泵电容器 408 的合适值实现所述泵电子控制系统 400 的调谐。泵感应线圈 208 中的交流电流是经二极管桥 402 整流的全波。原始的经整流的电压的母线电压被一个具有限流电阻器 406 的齐纳二极管(Zener diode) 404 钳位,以设置谐振电路的无载电流。第二泵电容器 403 提供滤波,以降低在二极管桥 402 之后出现的剩余 400kHz 波纹电压。第三泵电容器 405 和包括第四泵电容器 401 以及泵电阻器 409 的 RC 电路提供 EMI 滤波。压电泵驱动器电路 407 将原始母线电压逐步降低至能够为脊椎泵 200 的柱塞 202 供电的稳定的 5V 直流电流。

[0096] 在另一个实施方案中,本发明提及的传感设备提供输入数据以形成内衡环(homeostatic loop),从而使得一个利用边界条件的调节过程可被减弱并且可适应于来自本地传感数据组的刺激。

[0097] 在一个实施方案中,包括两个加速计传感器 410、411 的本发明系统被用于监控在两个脊椎骨段之间的融合过程。当两个骨段完全融合时,在脊椎融合器 100 上方和下方的两个椎骨 11 的加速度之间的差应在容差因数内,如等式 9 中所示。

$$[0098] \quad \vec{a}_A - \vec{a}_B < \vec{\epsilon} \quad (9)$$

[0099] 然而,加速计传感器 410、411 检测骨段的加速度和由于重力引起的加速度的和。结果,由于重力引起的加速度必须从传感器输出中动态减去,如等式 10 中所示。

$$[0100] \quad \vec{a}_A = \vec{s}_A - \vec{g} \quad (10)$$

[0101] 两个加速计 410、411 传感器输出在固定时被校准,即,两个加速计 410、411 的输出在一段时间是相同的。

[0102] 在不偏离本发明的主旨和范围的情况下,本领域普通技术人员可作出许多变化和修改。因此,应理解,所示出的实施方案仅出于示例目的被列出,不应被理解为限制了如下发明及其各种不同实施方案所限定的本发明。

[0103] 因此,应理解,所示出的实施方案仅出于示例目的被列出,不应理解为限制了如下权利要求所限定的本发明。例如,尽管权利要求的要素以一定组合被列出在下文,但必须清楚理解,本发明包括更少、更多或不同要素的其他组合,即使没有原始要求这样的组合,它们也在上文公开。两个要素被组合在一个要求的组合中的教导被进一步理解为还允许其中两个要素没有相互组合的一个要求的组合,但是这两个要素可单独使用或者在其他组合中组合。本发明的任何公开要素的删除被清楚理解为在本发明的范围内。

[0104] 本说明书中用于描述本发明及其各个实施方案的词语不仅在其通常限定的含义的意义上被理解,而且包括超出通常限定的含义以外的在本说明书结构、材料或动作中的特殊定义。因此,如果一个要素可在本说明书的上下文中被理解为包括不止一种含义,则其在一个权利要求中的使用必须被理解为与本说明书和该词语本身支持的所有可能含义通用。

[0105] 因此,下列权利要求的词语或要素的定义在本说明书中被定义为不仅包括字面列出的要素的组合,而且包括用于以基本相同方式基本执行相同功能以基本获得相同结构的

所有相同结构、材料或动作。在该意义上,因此设想对于下面权利要求中的要素的任何一个可以做出两个或更多个要素的相等替代,或者权利要求中的两个或更多个要素可以被替代为单个要素。尽管元素可能在上文被描述为以某些组合起作用,甚至被最初这样要求,但是应清楚理解,在一些情况下来自一个所要求的组合中的一个或多个要素可以从组合中去除,且所要求的组合可针对子组合或子组合的变体。

[0106] 如本领域普通技术人员所观察的来自所要求的主题的非实质变化,现在已知的或稍后想出的,都被明确理解为等同位于权利要求的范围内。因此,本领域普通技术人员现在或稍后已知的显而易见替换应被限定为在所限定的要素的范围内。

[0107] 因此,权利要求被理解为包括具体示出和上文描述的内容、构思上等同的内容、能够被显而易见替代的内容、以及本质上包括本发明的本质思想的内容。



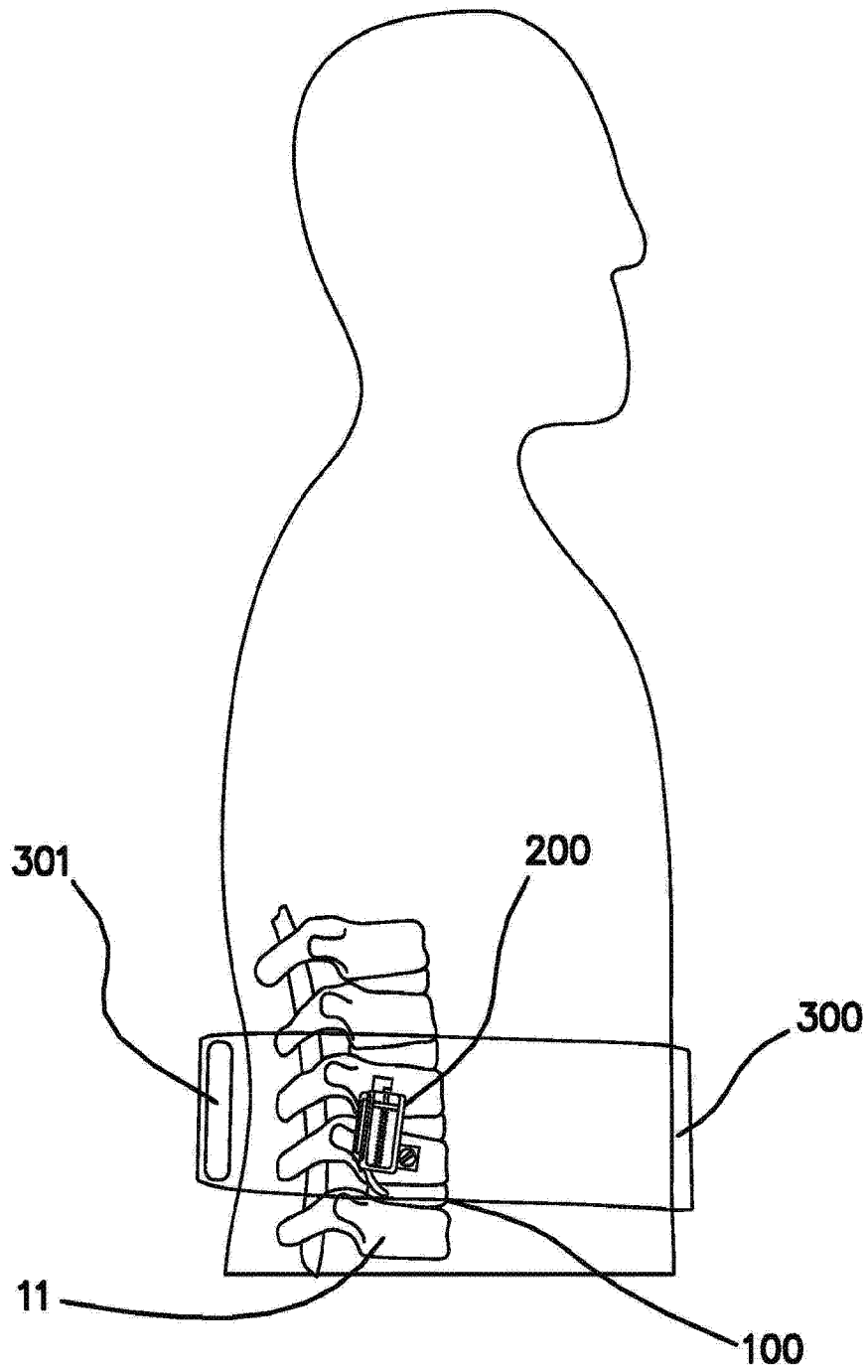


FIG. 1

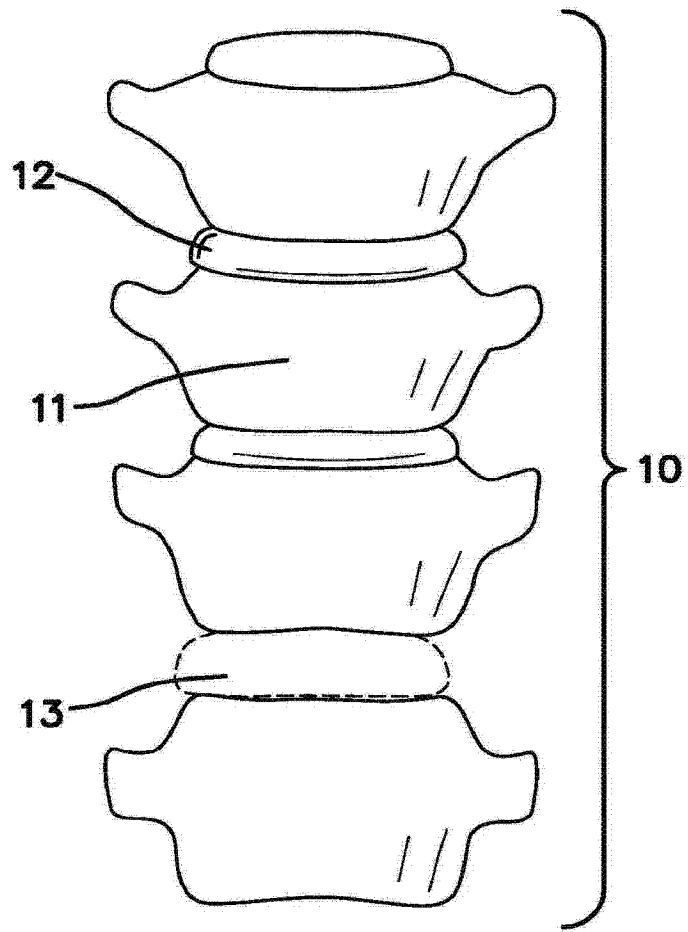


FIG. 2A

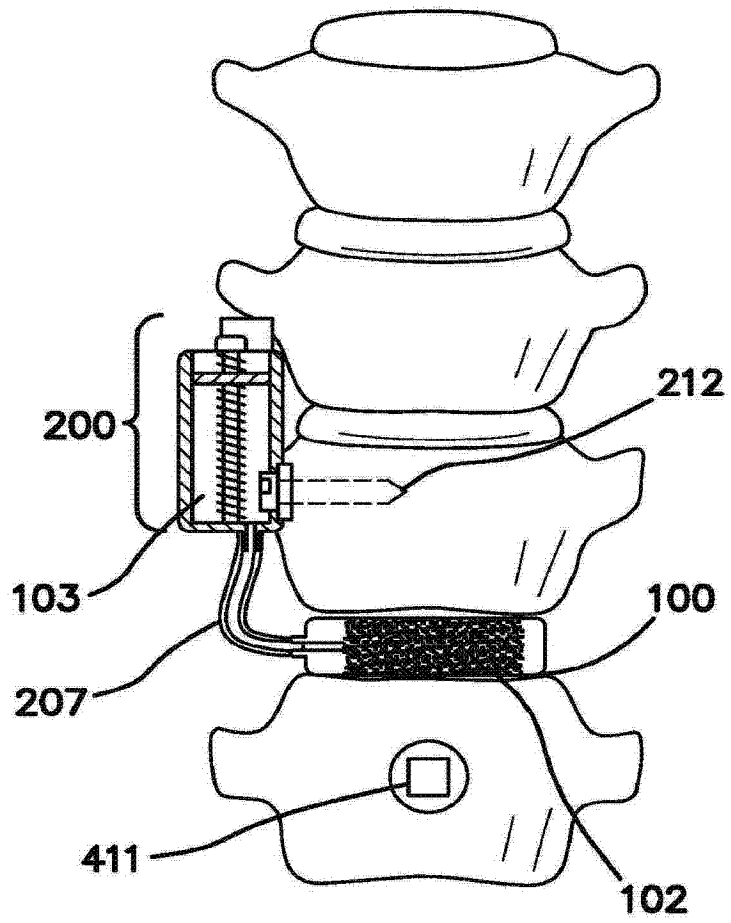


FIG. 2B

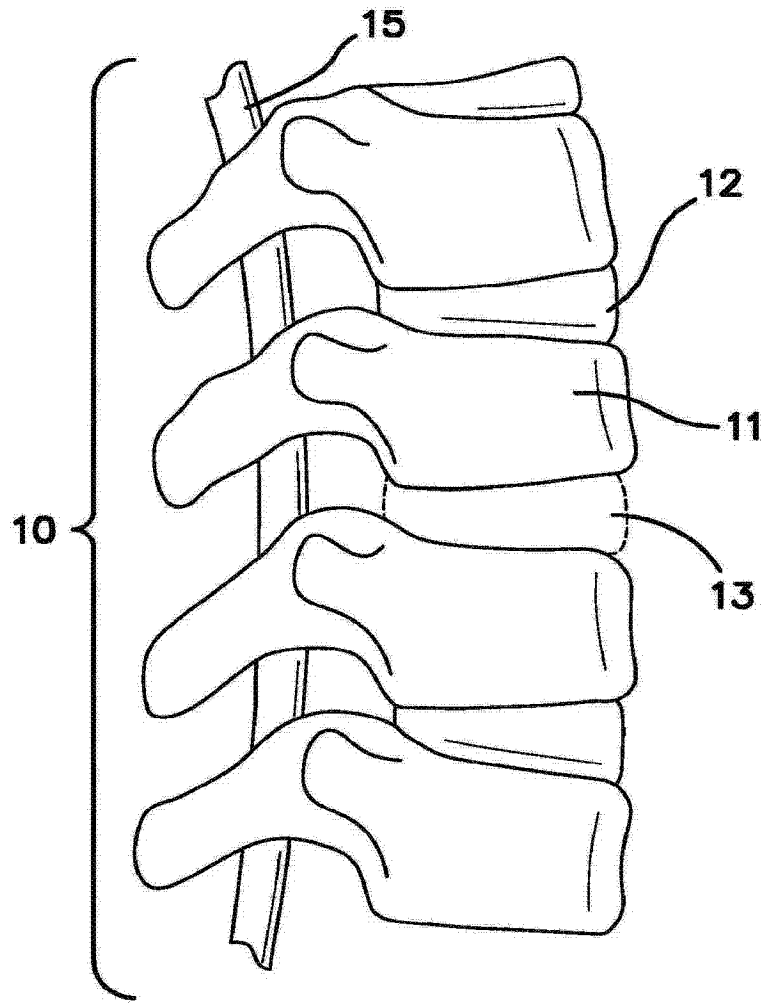


FIG. 2C

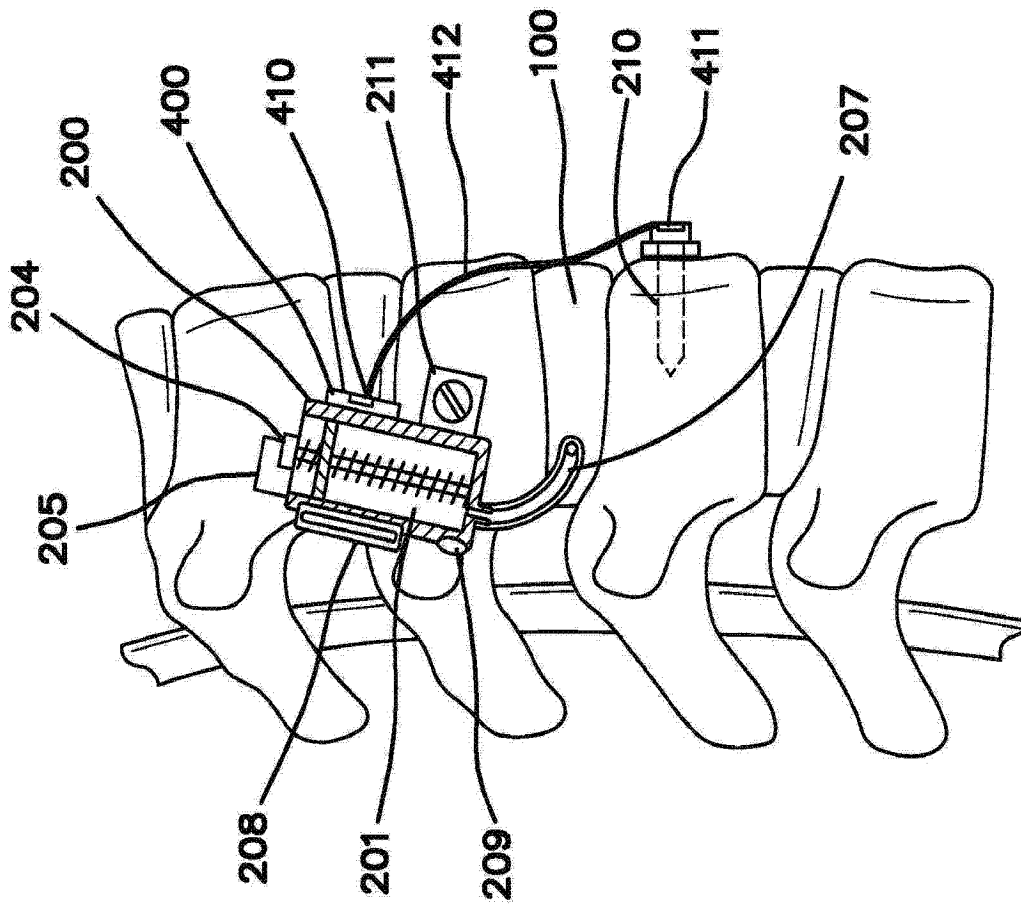


FIG. 2D

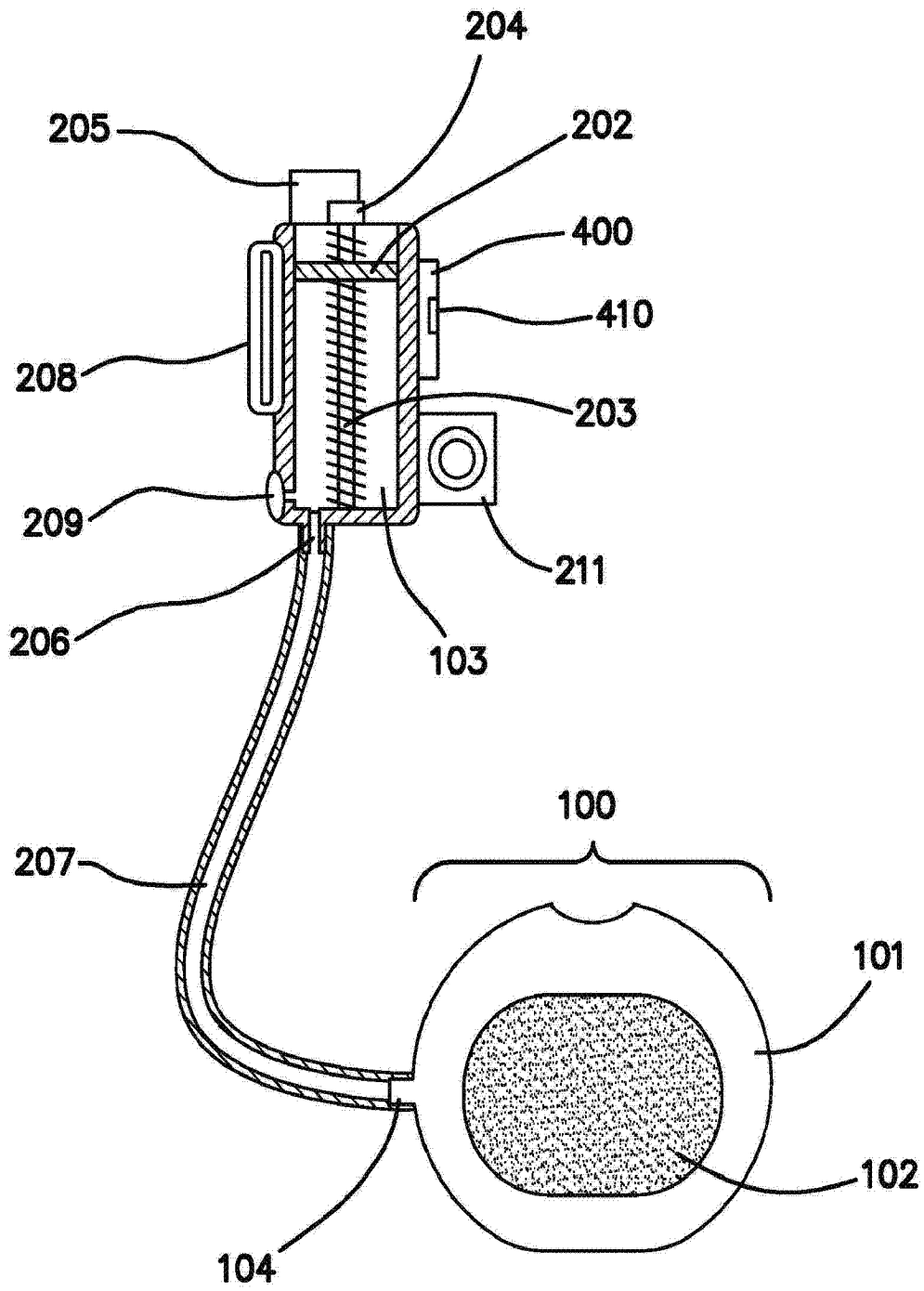


FIG. 3A

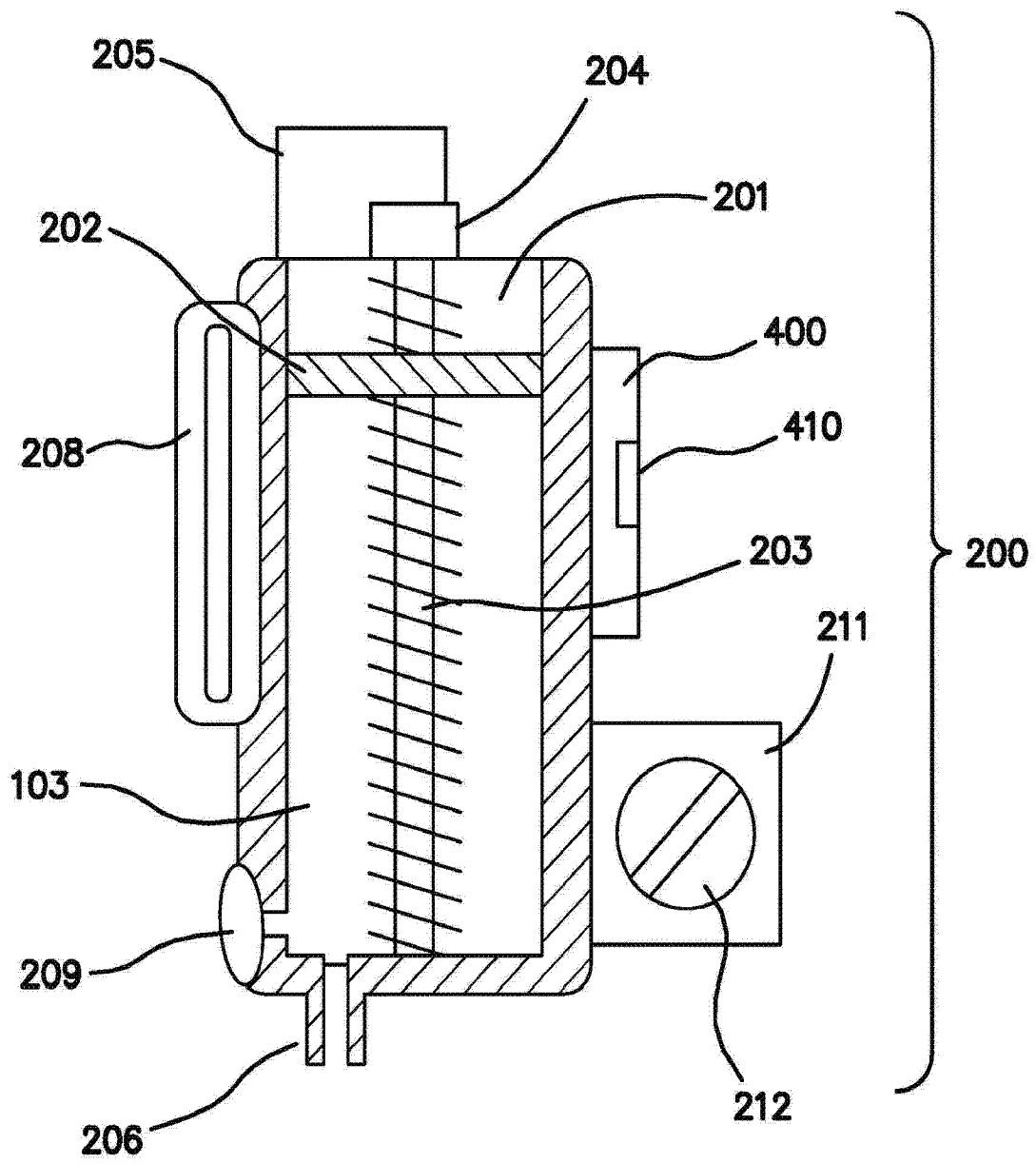


FIG. 3B

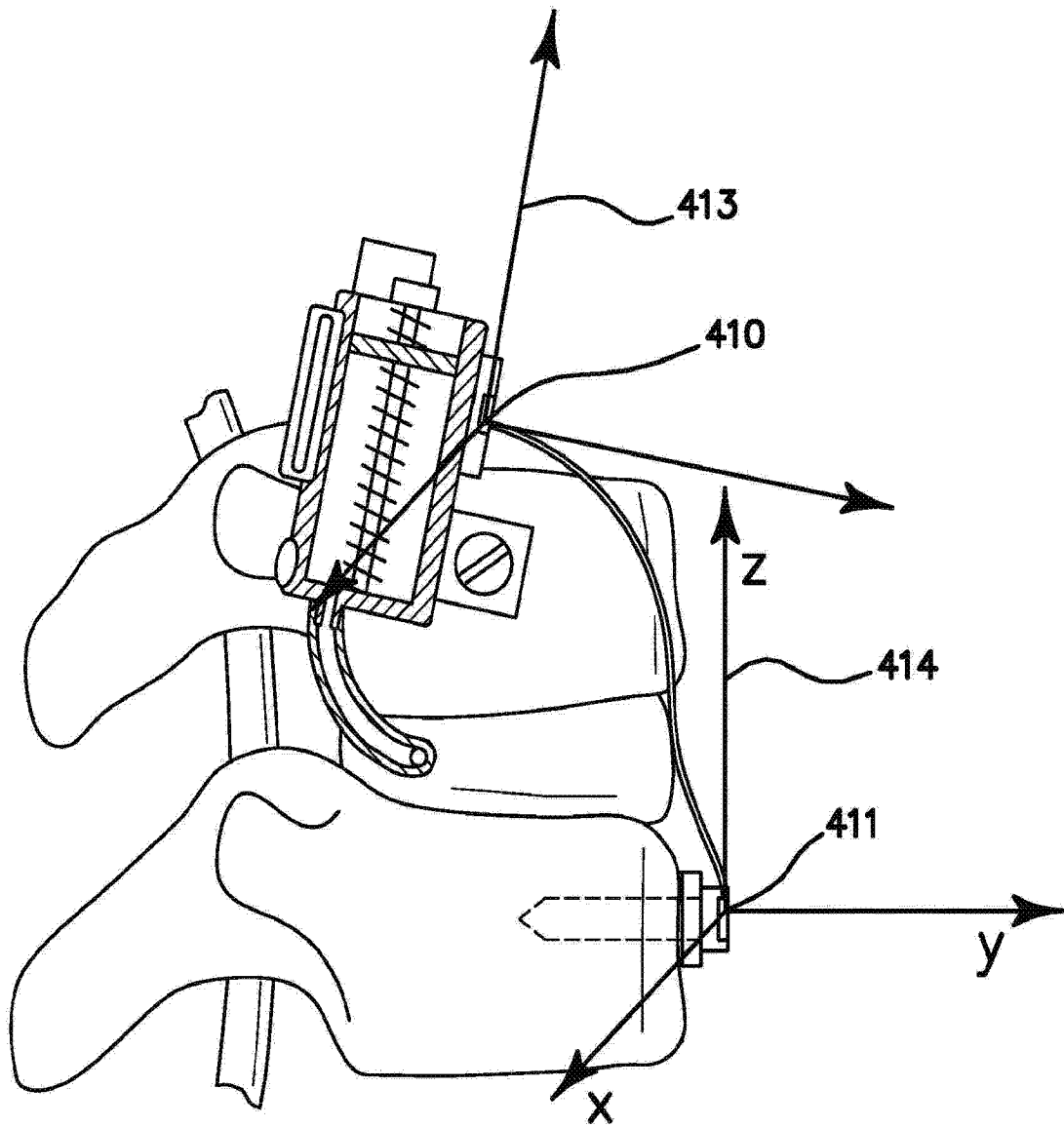


FIG. 4



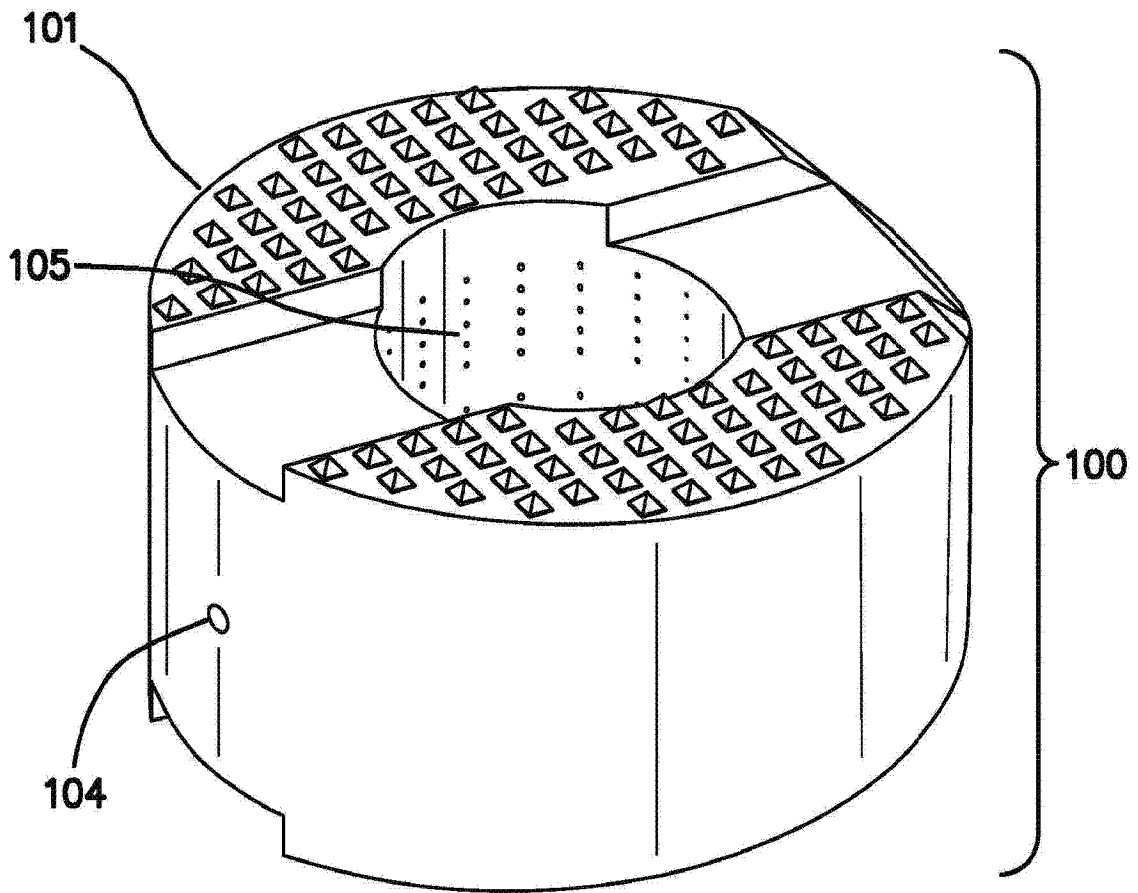


FIG. 5A

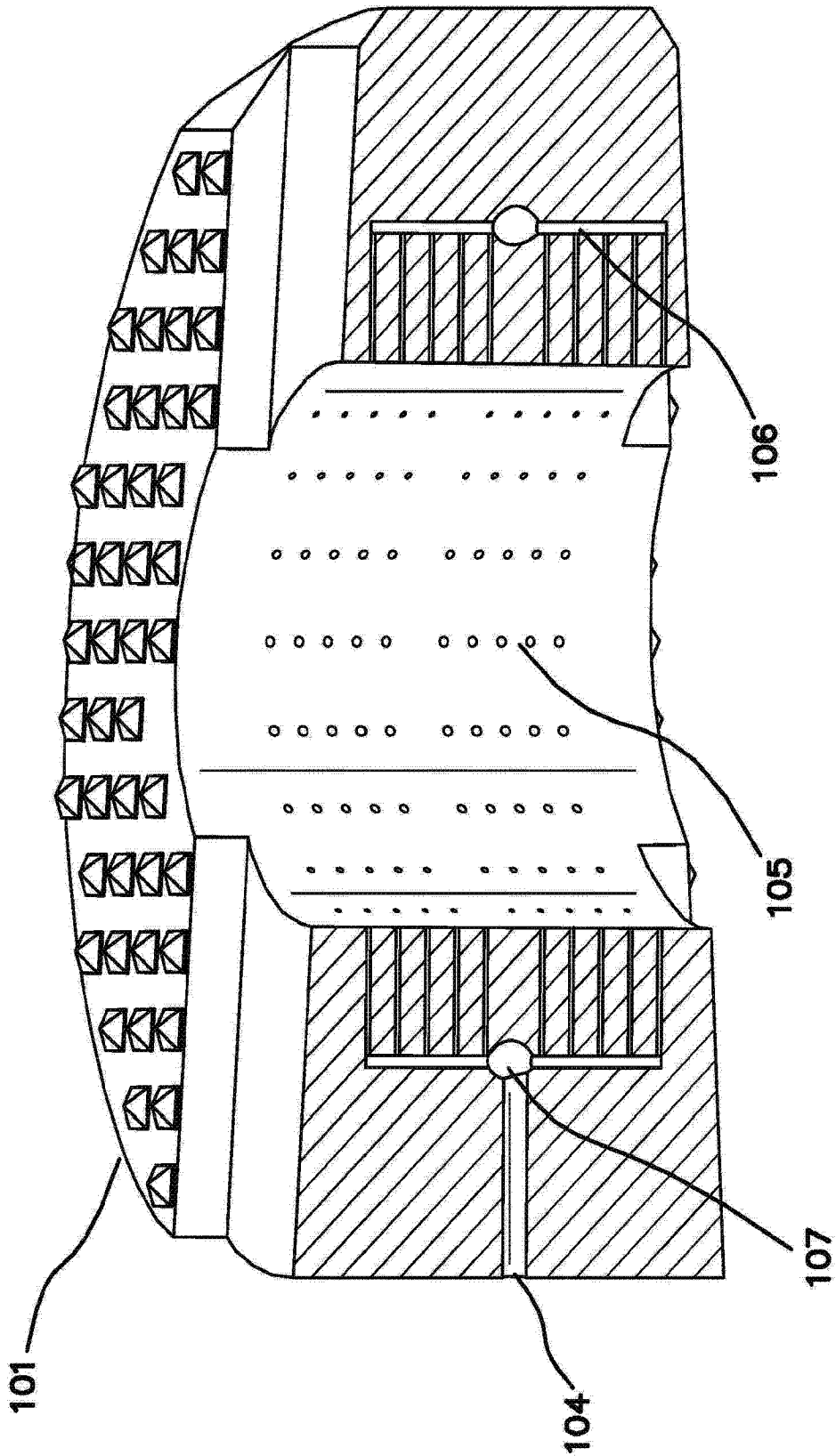


FIG. 5B

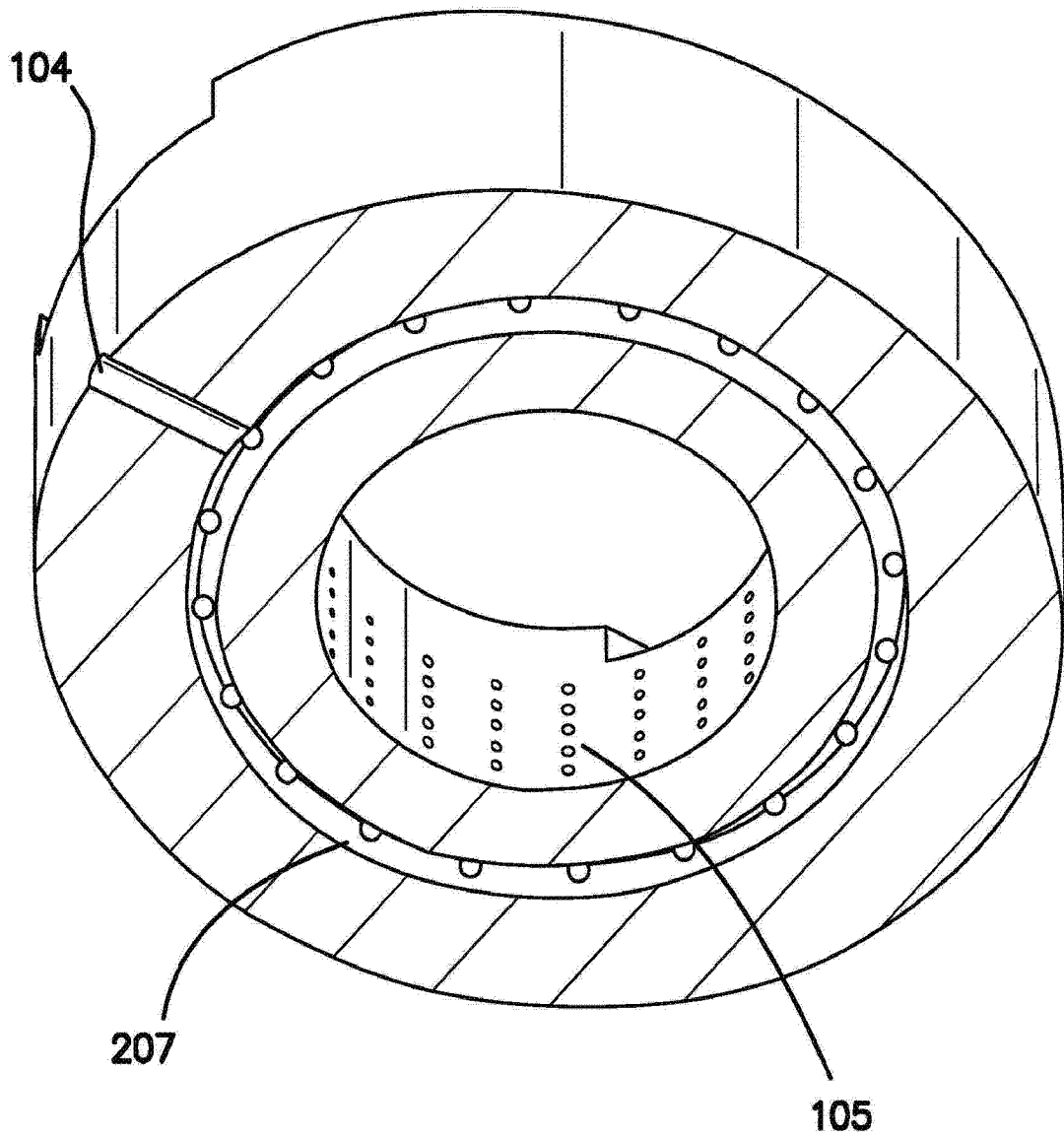


FIG. 5C

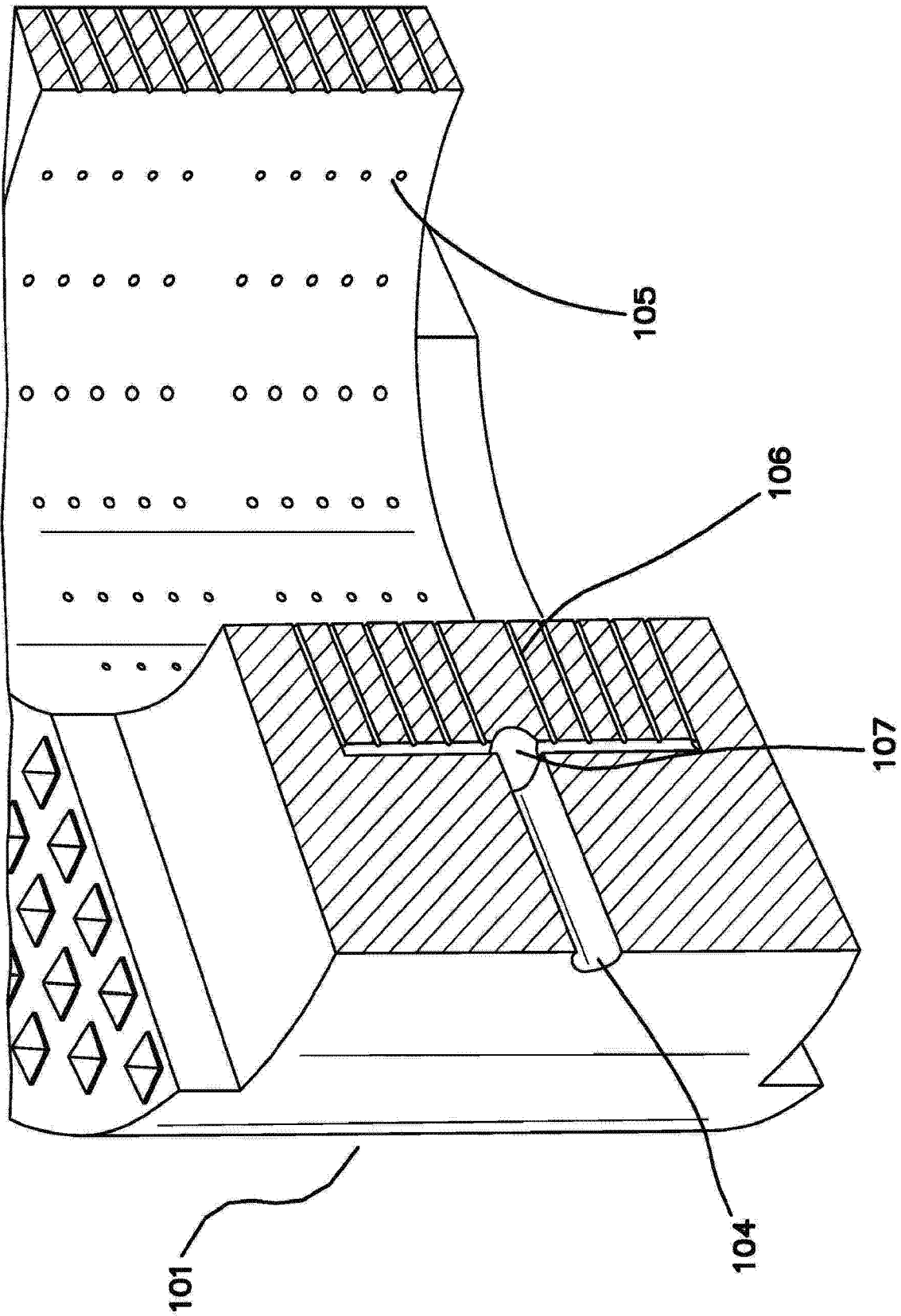


FIG. 5D

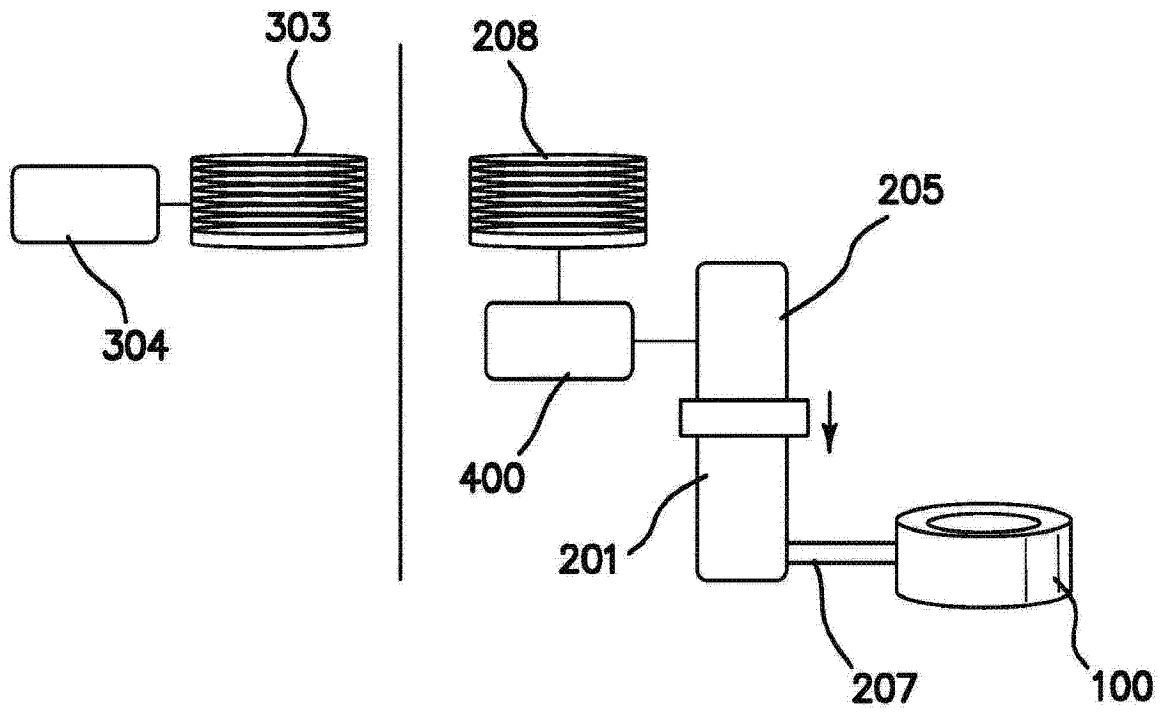


FIG. 6

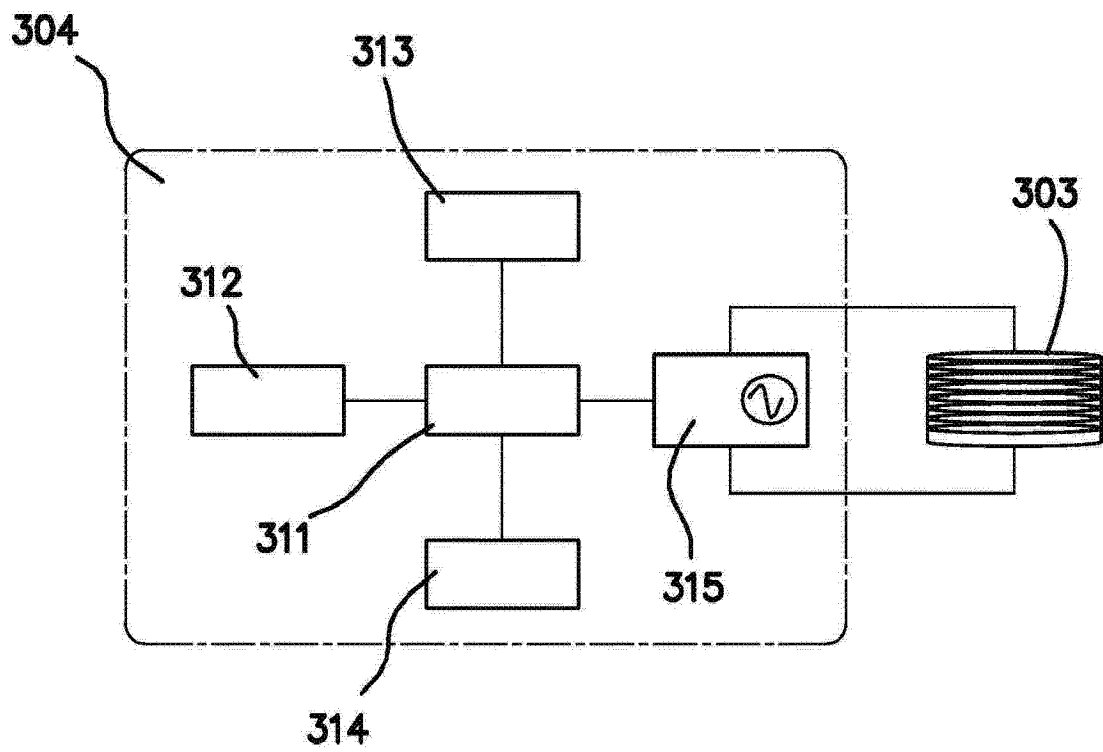


FIG. 7

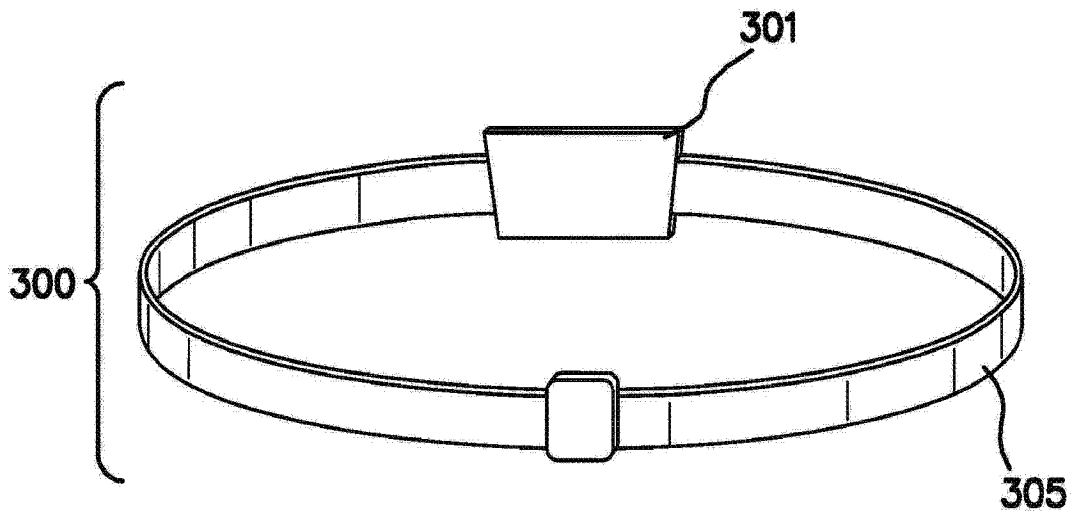


FIG. 8

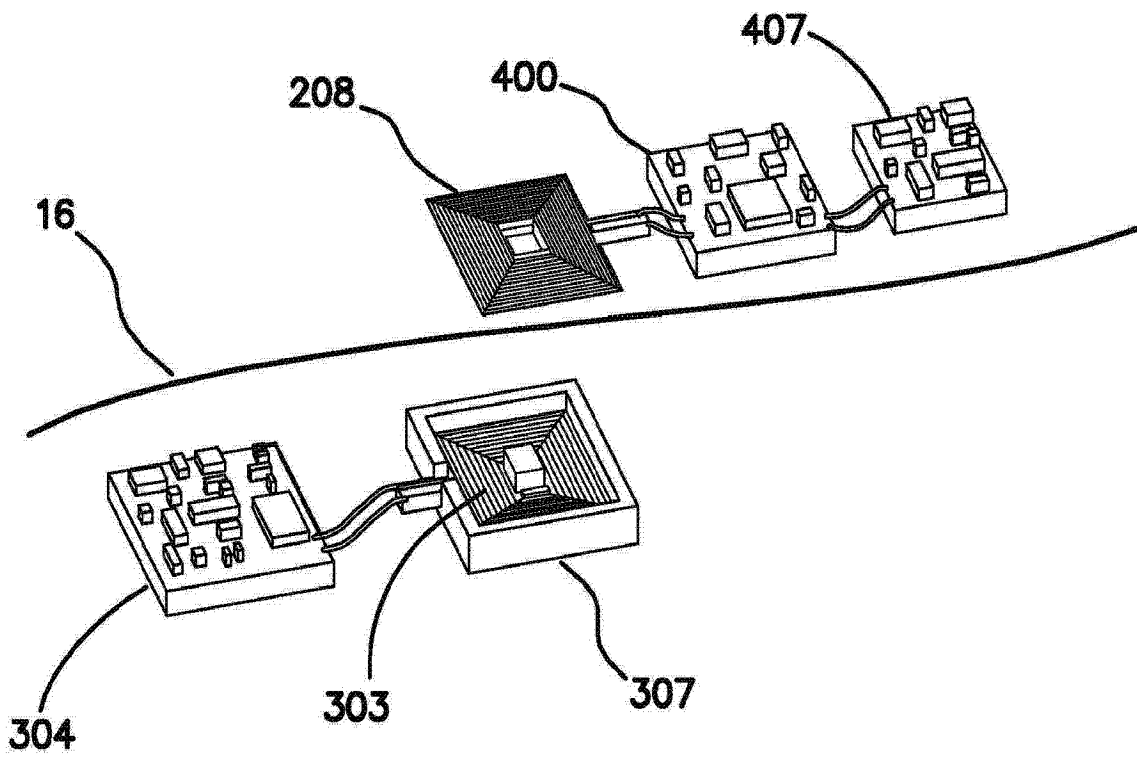


FIG. 10

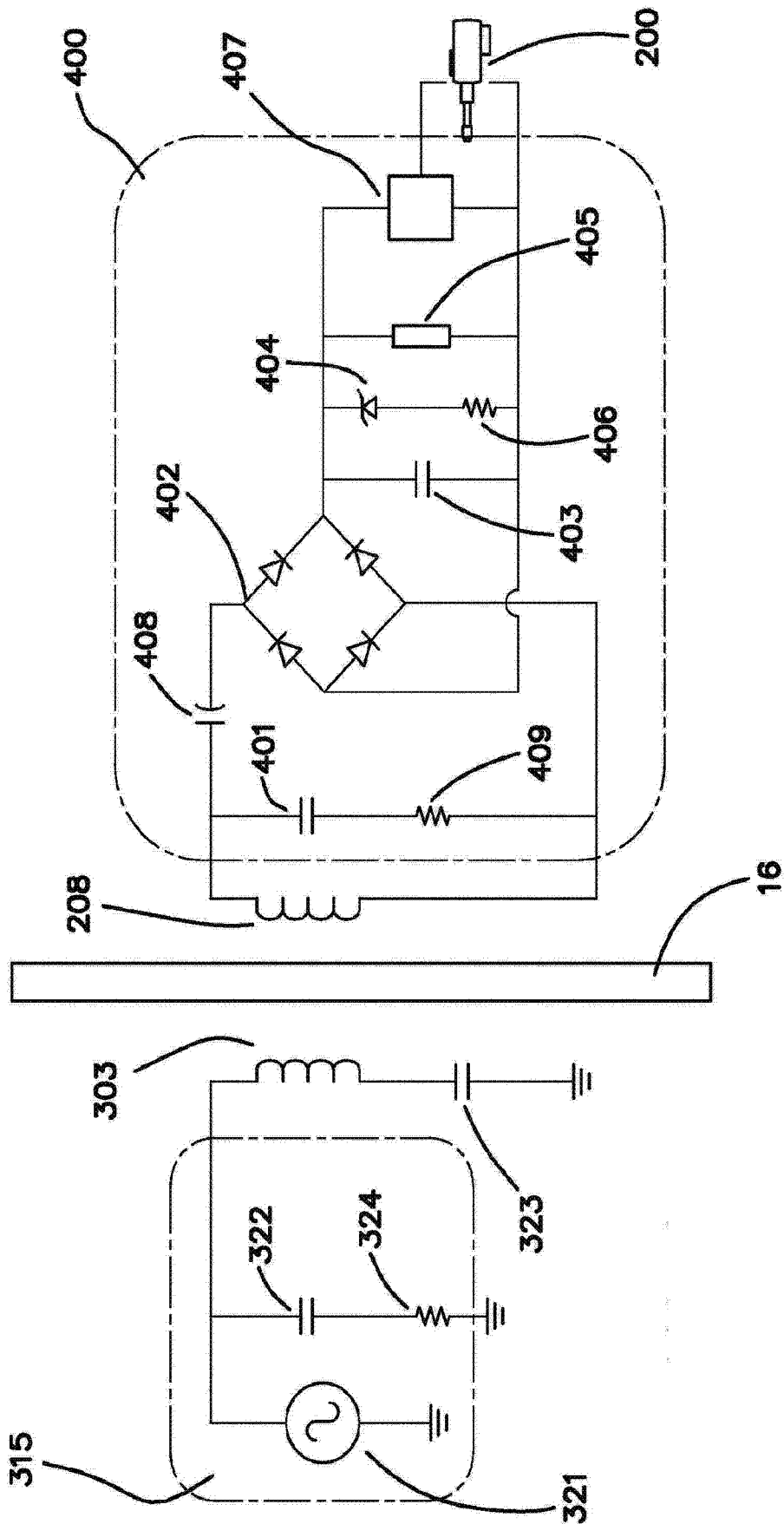


FIG. 9