



FI000108514B



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT

(10) FI 108514 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.02.2002

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

A61J 1/14

(21) Patentihakemus - Patentansökning

943066

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

23.06.1994

(24) Alkupäivä - Löpdag

23.06.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

26.12.1994

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

25.06.1993 ES 9301443 P

09.06.1994 ES 9401260 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Laboratorios Cusi, S.A., Ctra. Nacional II, Km. 632, 08320 El Masnou (Barcelona), ESPANJA, (ES)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Vallet Mas,Alberto, Balmes, 433 - pral. 1a, 08022 Barcelona, ESPANJA, (ES)

2 •Gimenez Guasch,Francesc Xavier, Jaume Balmes, 9, 08330 Premia de Mar (Barcelona), ESPANJA, (ES)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab
Jaakonkatu 3 A, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Polymeerimembraanien käyttö sellaisten farmaseuttisten liuosten jakelussa, jotka sisältävät kvaternäärisiä ammoniumyhdisteitä

Användning av polymermembran i fördelningen av farmaceutiska lösningar som innehåller kvaternära ammoniumföreningar som konserveringsmedel

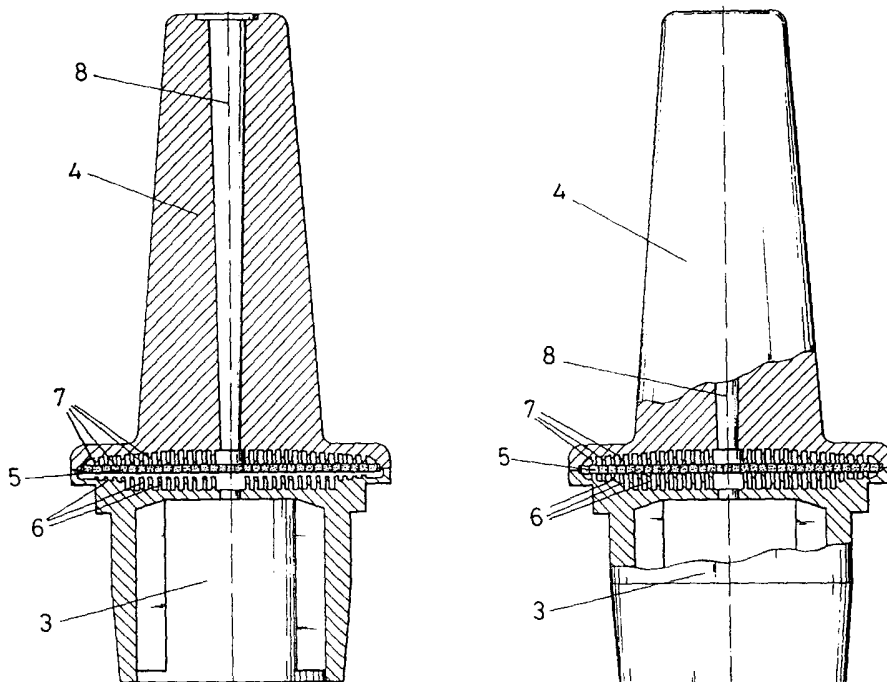
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP A 439999 (A61J 1/00), WO A 92/04004 (A61J 1/00)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Mainitulle käytölle on tunnusomaista, että kyseiset membraanit on sijoitettu sopivasti annosjakelulaitteen tippapähän ja niitä käytetään olennaisesti kaiken aktiivisen tuotteen selektiivisen virtauksen ja olennaisesti kaiken säilytysaineen selektiivisen pidätyksen saavuttamiseksi farmakologisen hoidon aikana. Membraani (5) on kiinnitetty tippapään osien (3 ja 4) sylinteriyksiköiden (6 ja 7) väliin sen jäädessä liikkuvaan asentoon (kuvio 3) sen ansiosta, että mainittujen sylinteriyksiköiden välissä on tietty välyys; tai muuten kiinteään asentoon (kuvio 4) johtuen mainitun välyksen puuttumisesta; tai muuten kiinteään asentoon, mutta membraani sopivasti käsiteltyä niin, että siinä on pieni alue tai "läikkä", joka sallii ilman virtaamisen; (8) esittää poistokanavaa.

Nämnda användningen är kännetecknad därav, att de ifrågavarande membranerna är planerade sakenligt i droppnåsan hos dosfördelaren och används för att nå den selektiva strömningen av väsentligt hela den aktiva produkten och den selektiva retentionen av väsentligt hela förvaringsämnet under farmakologisk vård. Membranen (5) är fästade mellan cylinderenheter (6 och 7) av delarna (3 och 4) hos droppnåsan och förblir i en rörlig position (bild 3) tack vare förekomsten av ett visst spelrum mellan nämnda cylinderenheter; eller annars i en fast position (bild 4) beroende av bristen på nämnda spelrum; eller annars i en fast position, men med membranerna behandlade sakenligt så att den har ett litet område eller "frätning", som tillåter luftströmningen; (8) föreställer utblåsningsledningen.



Polymeerimembraanien käyttö sellaisten farmaseuttisten liuosten jakelussa, jotka sisältävät kvaternäärisiä ammoniumyhdisteitä - Användning av polymermembran i fördelningen av farmaceutiska lösningar som innehåller kvaternära ammoniumföreningar som konserveringsmedel

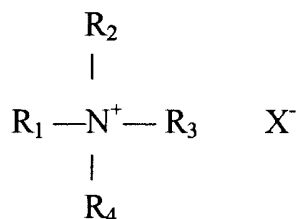
5

Tämä keksintö koskee polymeerimembraanien käyttöä sellaisten farmaseuttisten liuosten jakelussa, jotka sisältävät kvaternääristä ammoniumyhdistettä säilytysaineena.

10 Tarkemmin sanoen tämä keksintö koskee uutta käyttöä säiliöllä, joka sisältää yhden tai useita membraaneja, jotka ovat polymeerimateriaalia, edullisesti polyvinyliidenifluoridia (PVDF) tai polysulfonia, jotka kykenevät pidättämään selektiivisesti levitettäessä niille niitä kvaternäärisiä ammoniumyhdisteitä, edullisesti bentsalkoniumkloridia (BAC) tai bentsetoniumkloridia (BTC), joita farmaseuttiset liuokset sisältävät säilytysaineena, mikä sallii aktiivisten aineosien vapaan vaikutuksen ilman pidätystä.

15 Tiedossa on tarve sisällyttää farmaseuttisiin liuoksiin, erityisesti silmänhoitoliuoksiin, joita on määrä levittää peräkkäisinä annoksina, elementtejä, jotka kykenevät estämään tai rajoittamaan niissä mikro-organismien kasvua, jotka saattavat saastuttaa potilaan, kun hän käyttää niitä estäen suuremman vahingon kuin mihin lievitystä etsitään. Kaikkia kokoonpanon apuaineita, joita käytetään tähän mainittuun tarkoitukseen, kutsutaan säilytyssysteemeiksi. Aineiden ryhmä, jota käytetään säilytyssysteeminä johtuen sen laajasta bakteereja tappavasta kirjosta, ovat kvaternääriset ammoniumyhdisteet.

20 Kemialliselta kannalta käytetyt kvaternääriset ammoniumyhdisteet ovat tuotteita, joita saadaan orgaanisen halidin, edullisesti kloridin tai bromidin reaktiolla tertiäärisen amiinin kanssa. Kemiallinen rakenne, joka niillä on, on seuraava:



30

1. Systeemi, jota on kuvattu espanjalaisessa teollisuusmallissa nro 99011 "Group of containers of a dosed content" ja espanjalaisessa hyödyllisyysmallissa 257 316 "Group of Containers-eye droppers of a dosed content" koostuu säiliöstä, joka sisältää tarvittavan määrän liuosta ilman säilytysainetta yhteen levitykseen, joka säiliö
5 heitetään pois käytön jälkeen. Tämän systeemin haittana on, että se on valmistettava täysin steriileissä olosuhteissa, sillä jos saastumista tapahtuu alkuperäisellä pakkaushetkellä tai myöhemmin erillisten yksiköiden sisällä ja koska se ei sisällä säilytysainetta, mainittua saastumista ei voida torjua. Toinen rajoitus on tarve tehdä käyttäjä tietoiseksi, että kun yksikköä on kerran käytetty, se tulee hävittää, vaikka jäännöstilavuus on jäljellä. Taloudellisena rajoitteena erottuu jokaisen yksikön korkea
10 hinta verrattuna tavanomaiseen moniannossysteemiin.

2. Systeemit, joita on kuvattu US-patentissa 0 401 022, Matrovich "Contamination-Resistant Dispensing and Metering Device" ja US-patentissa 4 463 880 Kramer et al. "Medicine Drop Dispenser with Anti-Bacterial Filter", joissa estetään epäpuhtauksien pääsy säiliön sisälle, joka sisältää säilytysainevapaata liuosta, käyttämällä
15 huokoskooltaan pienennettyjä suodattimia. Tämän systeemin etuna on tiputetun nesteen steriilisuuden varmistaminen silloinkin, kun se on saastunut johtuen siitä, että liuos suodatetaan uudelleen, ennen kuin se tulee ulos säiliöstä. Tämän vaihtoehdon haittoja ovat ensisijassa se huono ulkonäkö, joka saastuneella liuksella voi
20 olla ja se suhteellisen suuri voima, jota suodatin vaatii johtuen huokosten pienestä koosta. Sitä paitsi suodattimet eivät päästä ilmaa sisään, mikä aiheuttaa säiliön vähittäisen supistumisen, kun levitetyn tuotteen määrä kasvaa. Nämä haitat tekevät tämän systeemin teollisen valmistamisen ja markkinoinnin vaikeaksi.

3. Ranskalaisessa patentissa FR-2 661 401 Chibret et al. "Procédé de conditionnement pour conserver et distribuer para portions du liquide stérile", säiliön päähän sijoitetaan kolonni, joka pidättää selektiivisesti säilytysaineen, muttei aktiivista aineosaa. Päähaittana kannattaa mainita tarve suunnitella kolonni jokaista aktiivisten aineosien ja säilytysaineiden perhettä varten, mikä johtaa erittäin monimutkaisiin ja rasittaviin ratkaisuihin. Tämän seurauksena jokaisen yksikön hinta osoittautuu erittäin korkeaksi. Sitä paitsi säiliön on kyettävä supistumaan edellä mainituista syistä.
25
30

4. US-patenteissa: US-4 846 810 Gerber et al. "Valve Assembly", US-5 074 440 Clements et al. "Container for dispensing Preservative-Free Preparations" ja US-5 635 04 "Laffy Aseptic Bottle" voidaan tarkastella erilaisia venttiilimekanismeja tai sulkutyyppejä, joilla yritetään annostella säilytysainevapaata liuosta päästämättä ulkopuolista epäpuhtautta sisään. Eräs haitta, joka niillä on, on kykenemättömyys
35 eliminoida epäpuhtautta, joka on läsnä niiden sisältämässä nesteessä. Toinen näiden

vaihtoehtojen haitta on jokaisen yksikön korkea hinta, niiden vaikea teollinen valmistus samoin kuin merkittävä tehtävä informoida käyttäjää, joka vaatii niitä. Tämän säiliön on myös estettävä sen supistuminen johtuen sen toimintaperiaatteesta.

- 5 Mainitut ratkaisut eivät ratkaise tyydyttävästi esillä olevaa ongelmaa, ts. on edelleen välttämätöntä löytää systeemi, joka sallii kvaternääristen ammoniumyhdisteiden olla läsnä farmaseuttisen liuoksen kokoonpanossa, jotta varmistetaan, ettei patogeenisia mikro-organismeja voi kasvaa siinä varastoinnin ja käytön aikana ja toisaalta, että säilytysaineen pitoisuus, joka saavuttaa potilaan liuosta levitettäessä on riittävän pieni niin, että se poistaa tai minimoi edellä mainitut sivuvaikutukset.
- 10 Esillä olevan keksinnön ehdotuksella saavutetaan edellä mainittu tavoite siinä kuvattun säiliön käytön avulla. Mainittu säiliö sisältää membraaneja, jotka kykenevät pidättämään kvaternääriset ammoniumyhdisteet levityshetkellä. Esillä olevassa keksinnössä kuvattu laite on määrä kytkeä säiliöön, joka sisältää farmaseuttista liuosta, jossa on kvaternäärisiä ammoniumyhdisteitä. Tällä tavoin säilytysainesysteemi voi
- 15 suorittaa tehtävänsä sen varastoinnin ja käytön aikana, millä varmistetaan, ettei liuoksessa kasva mitään mikro-organismeja, mutta se pidätetään kokonaan tai osittain liuoksen kulkiessa säiliön membraanin tai membraanien läpi levityshetkellä, jolloin käsiteltävän pinnan saavuttaa kvaternäärisen ammoniumyhdisteen pitoisuus, joka on riittävän alhainen mainittujen yhdisteiden epämieluisien sivuvaikutusten minimoi-
- 20 miseksi.

Keksinnön tavoite saavutetaan patenttivaatimuksissa esitetyin keinoin.

- Tarkemmin sanoen materiaalit, joita säiliö voi sisältää, ovat mm. selluloosatriase-
taatin, selluloosanitraatin, regeneroidun selluloosan, polyamidin, PVDF-silikonien,
polysulfonin ja polykarbonaatin muodostamia kaupallisia membraaneja. Membraa-
nien paksuus, niiden lukumäärä ja huokoskoko ja lyhyesti niiden suodatuspinta-ala
riippuvat käytettävän kokoonpanon luonteesta ja kvaternääristen ammoniumyhdis-
teiden pidätysprosentista, joka säiliölle halutaan antaa.
- 25

- Säiliön optimaalisen käytön varmistamiseksi membraani tai membraanit on sijoitet-
tava annosjakelulaitteen ulostulopäähän tai tippapäähän. Esillä olevassa keksinnössä
ehdotetaan kahta muotoa ja yhtä muunnosta membraanin tai membraanien sijoitta-
miseksi annosjakelulaitteen tippapäähän.
- 30

- Ensimmäinen mainituista tavoista, jota kutsutaan "siirrettäväksi suodattimeksi", pe-
rustuu membraaniin, jolla on mahdollisuus liikkua sylinteriyksiköiden (kuvio 3) vä-
lillä olevan tietyn välyksen esiintymisestä johtuen sillä tavoin, että kun neste palaa
tippapään säilytysalueeseen, muodostuu alipaine (koska osa nesteestä on ajettu ul-

35

kopuolelle) ja tästä johtuen membraani liikkuu alaspäin sallien ilman virrata säilytysalueen sisälle, mikä estää säiliötä painumasta kasaan, ja että kun seuraavat peräkkäiset annokset jaetaan, on välttämätöntä puristaa annosjakelulaitetta joka kerta kovemmin, jotta saavutettaisiin farmaseuttisen liuoksen vastaavan annoksen levitys.

5 Toinen tapa asettaa membraani annosjakelulaitteen tippapäähän on se, jota kutsutaan "kiinteäksi suodattimeksi". Siinä membraani tai membraanit säilyvät kiinteinä ilman mitään mahdollisuutta liikkua sylinteriyksiköiden (kuvio 4) välissä. Tässä tapauksessa farmaseuttista liuosta levitettäessä säiliö on alttiina supistumiselle riippuen levitetyn tilavuuden suhteesta säiliön hyötytilavuuteen ilman, että vaikutetaan
10 säiliön sisällä olevan farmaseuttisen liuoksen säilytystehoon.

Tämän viimeksi mainitun "kiinteän suodattimen" muunnos, joka sallisi ilman päästä sisään (aivan kuten ensimmäisessä muodossa), olisi käsitellä membraania riittävästi niin, että siinä on "läikkä" tai pieni alue, joka sallii ilmavirtauksen.

15 Ehdotetut tavat varmistavat, että farmaseuttinen liuos, jota ei ole levitetty, mutta joka kulkee membraanin läpi, menee takaisin säiliön sisälle. Siinä tapauksessa, että tätä paluuta ei tapahdu ja se jää pidätetyksi tippapään ulkopuolelle, se on alttiina saastumiselle ilman, että säilytysainesysteemi kykenee toimimaan.

20 On todennettu, että säilytysaineen pidätysprosentti on jonkin verran pienempi kuin mitä toivotaan ja on mahdollista parantaa sitä pienentämällä kvaternäärisen ammoniumyhdisteen pitoisuutta ja suurentamalla samanaikaisesti membraanin tai membraanien halkaisijaa virtauksen jakautumisen optimoimiseksi sen läpi.

25 Tämä on saavutettu muuttamalla tippapään rakennetta sen liitoskohdassa tuotteen säiliön kaulaosaan siten, että mainitun tippapään pohjarunko jää kiinnitetyksi säiliöön kaulaosan ulkopuolelta ja sillä tavoin, että membraanilla tai membraaneilla, jotka muodostavat suodatusyksikön, voi olla suurempi halkaisija, jopa sama kuin säiliön suuaukolla. Lisäksi suodattavan membraanin tai membraanien sylintereiden tai tukiulokkeiden jakautumista on parannettu niin, että tuote leviää helposti membraanin koko pinnan yli ja näin ollen kulkee sen läpi helpommin, jolloin vältetään
30 vuorostaan se mahdollisuus, että siihen syntyy reikä, jos siihen kohdistetaan voimakas syöttöpaine tai ettei se hajoa ennaikaisesti.

Kuuluivatpa membraanit "liikkuvan suodattimen" tai "kiinteän suodattimen" ryhmään membraania tukevat ulokkeet muodostuvat pienistä sormityyppisistä sylintereistä, jotka on sijoitettu edullisesti samankeskisiin rengasmaisiin riveihin. Pienillä sylintereillä, jotka ympäröivät aksiaalista aukkoa, jossa tuote virtaa päärungosta säi-

liöön, on niiden vapaat reunat yhdistetty kiekon muotoisen väliseinän avulla, joka on samaa tai eri materiaalia ja joka muodostaa pienen säteittäisen diffuusiokammion edellyttäen, että tuotteen virtaus aksiaalisuunnassa on estetty, joten tämä pieni kiekko toimii poikkeutuselementtinä. Tippapään yläosassa tai sen ylärungossa on myös membraania tukevat sormet, joilla on sama jakautuma ja joista sisimmillä niiden päät on niin ikään yhdistetty toisella pienellä kiekolla, jolla on sama tehtävä ja joka ei toisaalta häiritse farmaseuttisen liuoksen ulosvirtausta.

Kaikki nämä monet tukiulokkeet suodatinmembraanien paikallaan pitämiseksi voidaan saavuttaa myös aikaansaamalla useita samankeskisiä rengasmaisia väliseiniä yhtä suurille etäisyyksille toisistaan, joissa väliseinissä on joitakin säteittäisiä tai halkaisijan suunnassa olevia aukkoja, joista muodostuu sama väylä tai toisiinsa yhteydessä olevia kanavia mainittujen rengasmaisten väliseinien väliin muodostuneiden kammioiden välille, jolloin saadaan hyvä virtauksen jakautuminen membraanin koko pinnan läpi. Rakenteessa voi olla myös muita säteittäisiä kanavia, jotka alkavat ulommasta osasta ja jotka eivät saavuta keskustaa, ainoastaan säteittäisesti kauimpana keskustasta olevien väliseinien pituuden lyhentämiseksi, mikäli se on tarpeen. Sisimmäinen rengasmaisen väliseinä, jossa on myös edellä mainitut säteittäiset aukot, on suljettu toisella pienellä seinämällä tai kannella virtauksen suoran läpikulun estämiseksi, mikä estää membraania kulumasta tai murtumasta kuten edellä selostettiin.

Tippapään pohjarunko on elementti, joka sisältää sisäkierteen sen yhdistämiseksi säiliön kaulaosaan ja sen pohjapäässä on tiivisterengas. On myös huolehdittu, ettei ole välttämätöntä käyttää mainittua kierrettä ja että tämä tippapään pohjarunko on määrä sovittaa paineen avulla säiliön kaulaosaan, vaikka vastaavaa tiivisterengasta on määrä käyttää. Tippapään yläosaan muodostettu hoitotuotteen poistoaukko sisältää edullisesti ulkopuolisen kierteen pienen sulkukannen kiinnittämiseksi mainittuun suosaan, joka on niin ikään varustettu tiivisterenkaalla, joka pysyy lukittuna vastaavassa hammastuksessa, joka on tehty tippapään vastakkaiseen päähän.

Paremmän käsityksen saamiseksi tämän keksinnön piirteistä ja kokonaisuuteen kuuluvana osana tätä patenttiselitystä tähän esitykseen liitetään joitakin sivuja, joiden kuvioissa on esitetty seuraavaa valaisevalla ja ei-rajoittavalla tavalla.

Kuvio 1 on räjäytys- ja leikkauskuvanto annosjakelulaitteesta, joka sisältää esillä olevassa keksinnössä käytetyn suodatusmembraanin tai membraaneja.

Kuvio 2 esittää kuvion 1 annosjakelulaitteen kokoonpanovaihetta, johon ei sisälly kierretulppaa.

Kuvio 3 on suuremmassa mittakaavassa leikkauskuvanto tippapäästä, joka on "liikkuvan suodattimen" toteutusmuotoa.

5 Kuvio 4 on suuremmassa mittakaavassa leikkauskuvanto tippapäästä, joka on "kiinteän suodattimen" toteutusmuotoa.

Kuvio 5 on räjäytyskuvanto farmaseuttisten liuosten annos- ja jakelulaitteesta, joka sisältää esillä olevan keksinnön kohteena olevat parannukset.

10 Kuvio 6 on kuvanto samasta kuvion 2 säiliöstä, joka on kokonaan kokoonpantu ja varustettu syöttöaukon tulpalla ilman tiivistettä.

Kuvio 7 on räjäytyskuvanto tippapäästä, jossa tarkastellaan sen kahta komponenttirunkoa ja niiden välistä suodatusmembraania.

15 Kuvio 8 on kuvion 4 kanssa identtinen kuvanto kokoonpantuna ja suurennetuin yksityiskohdin membraania tukevien ulokkeiden aksiaalisen rakenteen esittämiseksi, joka estää tuotteen suoran virtauksen ulospäin.

20 Kuvioissa 1 ja 2 voidaan nähdä esillä olevan keksinnön sisältämä annosjakelulaite. Kuten voidaan nähdä mainitussa säiliössä on säiliö (1), joka on helposti paineen avulla deformoitavaa materiaalia, kierretulppa (2) vastaavine tiivisterenkaineen, tippapää, joka on jaettu kahteen osaan, pohjaosaan (3) ja toiseen yläosaan (4) ja lopuksi membraani tai membraanit (5), jotka on sijoitettu tippapään mainittujen kahden osan (3) ja (4) väliin.

Jäljempänä kuvataan keksinnössä kuvattua kahta toteutusmuotoa ja muunnosta membraanin tai membraanien järjestelyn osalta annosjakelulaitteen tippapähän.

"Liikkuvan suodattimen" toteutusmuoto

25 Tarkasteltaessa kommentoitua kuviota 3 voidaan nähdä, kuinka membraani (5) on sijoitettu tippapään pohjaosan (3) ja yläosan (4) vastaavien sylinterimäisten yksiköiden (6) ja (7) väliin. Kummankin sylinterimäisen yksikön välissä on tietty rako tai välilyönti, jonka ansiosta membraani voi liikkua vastaavassa vapaassa tilassa. Tällä tavoin kun painetta kohdistetaan kuvioiden 1 ja 2 säiliöön (1), sen sisältämä farmaseuttinen liuos kohoaa tippapään osan (3) sylinterimäiseen sisäosaan, kunnes saavutetaan keskireikä; tässä vaiheessa nesteen paine saa membraanin kohoamaan;

30

5 kunnes se joutuu kosketukseen ylemmän sylinterimäisen yksikön kanssa täyttäen koko tilan, joka jää vapaaksi ja leviten membraanin koko pinnan ympäri. Neste, joka kulkee membraanin läpi oleellisesti säilytysainevapaana, kohoaa tippapään yläosan (4) käännetyin katkaistun kartion muotoisen ontelon (8) sisäpuolisen keskiosan läpi, kunnes se tulee ulos. Säiliöön (1) kohdistuvan paineen lakatessa itse ilma, joka tulee sisään yläosan (4) keskireiän (8) läpi korvaamaan poistetun nesteen tuottaman alipaineen, työntää alaspäin membraania, joka jää tippapään osan (3) sylinterimäisen pohjaosan varaan jättäen jäljelle ontelon, jonka läpi kanavaan (8) jäänyt neste leviää jälleen membraanin läpi ja sylinterien (6) välissä olevien tilojen välistä 10 mennen takaisin säiliön sisälle sen säilytystä varten. Tällä tavoin säiliö saa takaisin alkuperäisen muotonsa eikä tippapään yläosaan jää nestettä, joka voisi helposti saastua, koska se on oleellisesti säilytysainevapaa.

Kuvattu toimenpide toistetaan niin monta kertaa kuin on tarpeen potilaan hoidon aikana säilytystakuun ollessa täydellinen ja levityksen helppoa.

15 "Kiinteän suodattimen" toteutusmuoto

Tarkasteltaessa kuviota 4 voidaan nähdä, kuinka membraani (5) on sijoitettu tippapään pohjaosan (3) ja yläosan (4) vastaavien sylinteriyksiköiden (6) ja (7) väliin. Kummankin sylinteriyksikön välissä on juuri membraanin kiinnitykseen tarvittava rako, joka membraani jää kiinnitetyksi molempien väliin ilman mahdollisuutta 20 minkään tyyppiseen liikkumiseen tai syrjäyttämiseen. Kun tässä tavassa painetta kohdistetaan kuvion 1 ja 2 säiliöön (1), siihen sisältyvä farmaseuttinen liuos kohoaa tippapään kappaleen (3) sylinterimäisen sisäosan läpi, kunnes saavutetaan keskireikä, josta neste leviää sylinteriyksikössä (6) olevien onteloiden läpi kulkeakseen membraanin läpi sen koko pinnalta nyt jo säilytysainevapaan nesteen levitessä sylinteriyksikön (7) läpi ja kohotessa tippapään yläosan (4) sisäpuolen keskellä olevan käännetyin katkaistun kartion muotoisen ontelon (8) läpi ulkopuolelle.

Tässä toteutusmuodossa säiliö (1) on alttiina supistumiselle, mutta mitään vaaraa liuoksen saastumisesta ei ole.

"Läikällä varustetun kiinteän suodattimen" toteutusmuoto

30 Tämän muunnoksen kokoonpano ja toteutustapa on identtinen edellisen "kiinteän suodattimen" tavan kanssa paitsi, että membraanin pienessä osassa on erikoiskäsittely tai "läikkä", joka sallii ilman läpivirtauksen, jolloin vältetään säiliön mahdollinen supistuminen.

Viitaten erityisesti kuvioihin 5 - 8 voidaan havaita, kuinka tässä keksinnössä ehdotettu farmaseuttisten liuosten annosjakelulaite sisältää mainitut säiliön rakennetta koskevat parannukset.

5 Tässä tapauksessa ehdotettu uusi annosjakelulaite sisältää tippapään, johon viitataan yleisesti numerolla (9) ja jonka pohjarunko (10) sisältää rengasmaisen liuskan (11), joka tekee säiliön (1) kaulaosan (12) liikkumattomaksi ja joka sisältää tiivisterenkaan (13), joka tekee säiliön (1) kaulaosan kauluksen (14) liikkumattomaksi. Kuten edellä on mainittu, on jopa mahdollista jättää kierre pois, sillä pohjarunko voi jäädä suoraan kiinnittyneeksi paineen ja sovittimen ansiosta.

10 Tippapään (9) ylärunkoon viitataan numerolla (15) ja sen annostusaukko pysyy sulettuna sulikutulpalla (16), joka sisältää kierteen (17).

Tippapään runkojen (10) ja (15) välissä on membraani (18), jonka halkaisija on selvästi suurempi kuin se, joka membraanilla (5) voi olla tippapään rakenteessa, johon on viitattu kuvioissa 1 - 4.

15 Kuvion 8 suurennetusta yksityiskohdasta voidaan myös nähdä, kuinka membraani (18) pysyy kiinnitettynä tässä edullisessa toteutusmuodossa aksiaalisessa suunnassa olevien ulokkeiden (19) välissä, jotka työntyvät ulos tippapään (9) sekä ylärungon (10) että pohjarungon (10) läheisten pohjien vastaavista upotetuista pinnoista (20) ja (21). Nämä ulokkeet on muodostettu samankeskeisistä rengasmaisista väliseinistä,
20 joilla on epäjatkuva rakenne jokaisessa rengasmaisessa linjassa siten, että niissä on säteittäiset tai halkaisijan suuntaiset loveukset tai kanavat, jotka sallivat tuotteen helpon leviämisen suodatusmembraanin (18) koko pinnalle aksiaalisesta tuloreiästä (22) aivan kuten tämän kuvion 8 nuolet osoittavat.

25 Jos liian paljon painetta kohdistetaan säiliöön (1), jotta estettäisiin tuotetta kulke-
masta kokonaan aksiaalisessa suunnassa, koska tippapään pohjarungon (10) reikä (22) on linjassa tuotteen kartiomaisen poistoaukon (23) kanssa, joka johtaa ulkopuolelle aivan kuten edellä on mainittu, tässä kuviossa esitetyssä toteutusmuodossa on huolehdittu, että tämä suora reitti, joka saattaisi johtaa membraanin (18) vaurioitumiseen tai jopa sen murtumiseen, on katkaistu sijoittamalla tälle kulkualueelle
30 pienet vaakasuorat väliseinät (24) samaa materiaalia olevista pyöreistä kansista kuin vastaava tippapään runko, jotka väliseinät saavat tässä toteutusmuodossa aikaan kosketuksen membraanin tai membraanien (18) kanssa. Nämä kiekot (24) sulkevat sisimmässä rengasmaisessa väliseinässä olevien ulokkeiden (19) vapaiden reunojen epäjatkuvan ulkokehän.

Kuvioissa 5 ja 6 nähdään sulkutulppa (16) varustettuna myös tiivisterenkaalla (25).

Esillä olevaa keksintöä valaistaan lisäksi seuraavien tyyppillisten esimerkkien avulla, joiden ei ole katsottava rajoittavan sen suojapiiriä, joissa esimerkeissä käytetään kuvioissa 1 - 4 esitetyn tyyppistä annosjakelulaitetta.

5 Esimerkki 1: Tutkimus sellaisen liuoksen säilytysaineen pidätyksestä, joka sisälsi 0,5 % tymololimaleaattia ja 0,1 % bentsalkoniumkloridia. Säiliöön oli liitetty kaupallinen PVDF-membraani, jonka huokoskoko oli 0,45 μm ja halkaisija 13 mm. Bentsalkoniumkloridin pidätysprosentti mainitun liuoksen 5 ml:n määrän levityksen jälkeen oli 76 % ilman, että havaittiin mitään aktiivisen aineosan pidätystä.

10 Esimerkki 2: Suoritettiin tutkimus sellaisen liuoksen säilytysaineen pidätyksestä, joka sisälsi 2 % karteololihydrokloridia ja 0,005 % bentsalkoniumkloridia. Säiliöön oli liitetty kaupallinen PVDF-membraani, jonka huokoskoko oli 0,22 μm ja halkaisija 13 mm. Bentsalkoniumkloridin pidätysprosentti mainitun liuoksen 5 ml:n määrän levityksen jälkeen oli 100 % ilman, että havaittiin mitään aktiivisen aineosan pidätystä.

15 Esimerkki 3: Suoritettiin tutkimus sellaisen liuoksen säilytysaineen pidätyksestä, joka sisälsi 20 % pilokarpiinikloridia ja 0,01 % bentsalkoniumkloridia. Säiliöön oli liitetty kaupallinen PVDF-membraani, jonka huokoskoko oli 0,45 μm ja halkaisija 13 mm. Bentsalkoniumkloridin pidätysprosentti mainitun liuoksen 5 ml:n määrän levityksen jälkeen oli 76 % ilman, että havaittiin mitään aktiivisen aineosan pidätystä.

20 Esimerkki 4: Suoritettiin tutkimus sellaisen liuoksen säilytysaineen pidätyksestä, joka sisälsi 0,5 % tymololimaleaattia ja 0,01 % bentsalkoniumkloridia. Säiliöön oli liitetty kaupallinen PVDF-membraani, jonka huokoskoko oli 0,2 μm ja halkaisija 13 mm. Bentsalkoniumkloridin pidätysprosentti mainitun liuoksen 5 ml:n määrän levityksen jälkeen oli 90 % ilman, että havaittiin mitään aktiivisen aineosan pidätystä.

25 Esimerkki 5: Suoritettiin tutkimus sellaisen liuoksen säilytysaineen pidätyksestä, joka sisälsi 4 % natriumkromoglykaattia ja 0,1 % bentsalkoniumkloridia. Säiliöön oli liitetty kaupallinen PVDF-membraani, jonka huokoskoko oli 0,45 μm ja halkaisija 13 mm. Bentsalkoniumkloridin pidätysprosentti mainitun liuoksen 5 ml:n määrän levityksen jälkeen oli 45 % ilman, että havaittiin mitään aktiivisen aineosan pidätystä.

5 Esimerkki 6: Suoritettiin tutkimus sellaisen liuoksen säilytysaineen pidätyksestä, joka sisälsi 4 % natriumkromoglykaattia ja 0,01 % bentsalkoniumkloridia. Säiliöön oli liitetty kaupallinen PVDF-membraani, jonka huokoskoko oli 0,22 μm ja halkaisija 13 mm. Bentsalkoniumkloridin pidätysprosentti mainitun liuoksen 5 ml:n määrän levityksen jälkeen oli 48 % ilman, että havaittiin mitään aktiivisen aineosan pidätystä.

Patenttivaatimukset

1. Polymeerimembraanien käyttö sellaisten farmaseuttisten liuosten jakelussa, jotka sisältävät kvaternäärisiä ammoniumyhdisteitä säilytysaineina, jossa ainakin yksi polymeerimembraani on sijoitettu annosjakelulaitteen tippapäähän, **tunnettu** siitä, että annosjakelulaite sisältää säiliöosan, jossa säilytetään farmaseuttista liuosta, joka sisältää aktiivista tuotetta ja ainakin yhtä kvaternääristä ammoniumyhdistettä säilytysaineena; ja
5 mainitun tippapään; ja
jossa membraani on sijoitettu säiliöosan ja mainitun tippapään ulostulopään väliin,
10 ja jossa membraania käytetään päästämään olennaisesti kaiken aktiivisen tuotteen selektiivisesti virtaamaan mainitusta säiliöosasta mainittuun ulostulopäähän ja aikaansaamaan olennaisesti kaiken kvaternäärisen ammoniumyhdistesäilytysaineen selektiivisen pidätyksen mainitulla farmaseuttisella liuoksella tapahtuvan farmaseuttisen hoidon aikana.
- 15 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että polymeerimembraani on selluloosatriasettaattia oleva membraani.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että polymeerimembraani on selluloosanitraattia oleva membraani.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että polymeerimembraani on regeneroitua selluloosaa oleva membraani.
20
5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että polymeerimembraani on polyamidia oleva membraani.
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että polymeerimembraani on polyvinylideenifluoridia oleva membraani.
- 25 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että polymeerimembraani on silikonia oleva membraani.
8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että polymeerimembraani on polysulfonia oleva membraani.
9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, **tunnettu** siitä, että polymeerimembraani on polykarbonaattia oleva membraani.
30

Patentkrav

1. Användning av polymermembran i fördelningen av farmaceutiska lösningar som innehåller kvaternära ammoniumföreningar som konserveringsmedel, i vilket
5 åtminstone ett polymermembran placerats i dropphuvudet av ett doseringsinstrument, **kännetecknad** av att doseringsinstrumentet innehåller en behållardel, där en farmaceutisk lösning förvaras, som innehåller en aktiv produkt och åtminstone en kvaternär ammoniumförening som konserveringsmedel; och nämnda dropphuvud; och
10 där membranet placerats mellan behållardelen och nämnda dropphuvuds utloppsände, och där membranet används för att låta väsentligen all aktiv produkt selektivt strömma ut ur nämnda behållardel i nämnda utloppsände och att åstadkomma selektiv kvarhållning av väsentligen allt kvaternärt ammoniumföreningskonserveringsmedel under den farmaceutiska vården med nämnda farmaceutiska lösning.
2. Användning enligt patentkrav 1, **kännetecknad** av att polymermembranet är
15 ett membran av cellulosatriacetat.
3. Användning enligt patentkrav 1, **kännetecknad** av att polymermembranet är ett membran av cellulosanitrat.
4. Användning enligt patentkrav 1, **kännetecknad** av att polymermembranet är ett membran av regenererad cellulosa.
- 20 5. Användning enligt patentkrav 1, **kännetecknad** av att polymermembranet är ett membran av polyamid.
6. Användning enligt patentkrav 1, **kännetecknad** av att polymermembranet är ett membran av polyvinylidenfluorid.
7. Användning enligt patentkrav 1, **kännetecknad** av att polymermembranet är
25 ett membran av silikon.
8. Användning enligt patentkrav 1, **kännetecknad** av att polymermembranet är ett membran polysulfon.
9. Användning enligt patentkrav 1, **kännetecknad** av att polymermembranet är ett membran av polykarbonat.

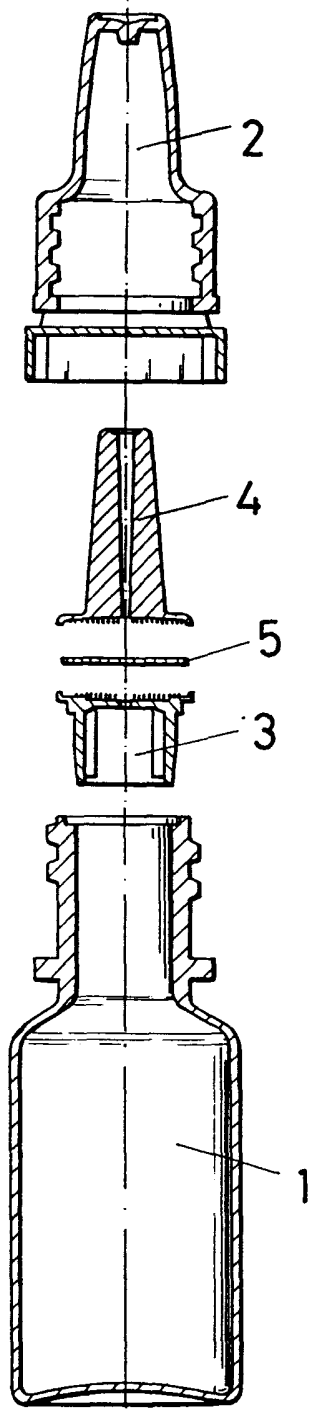


FIG. 1

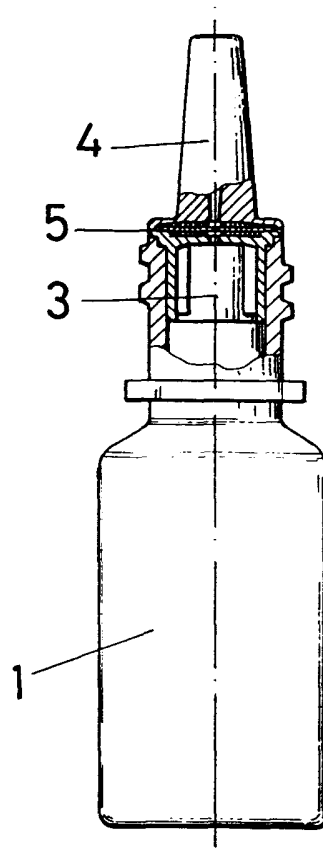


FIG. 2

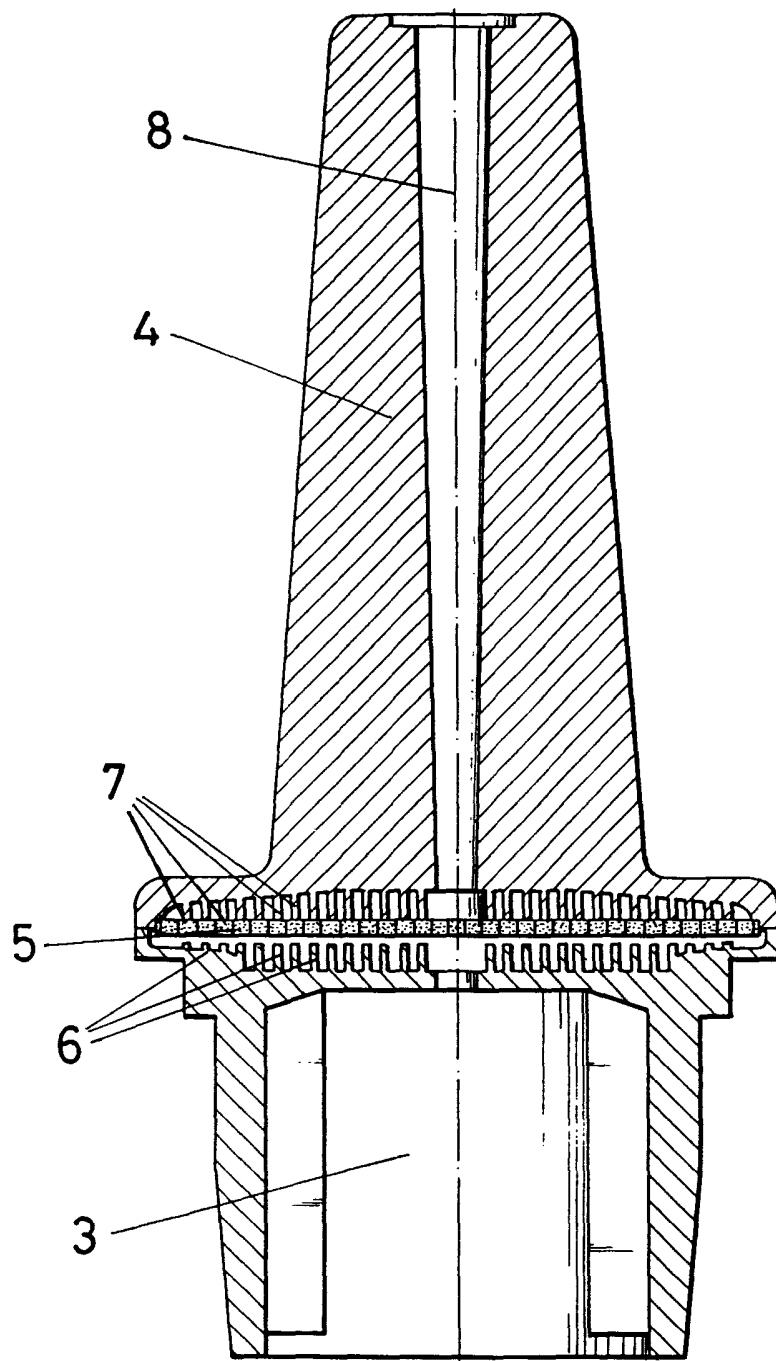


FIG. 3

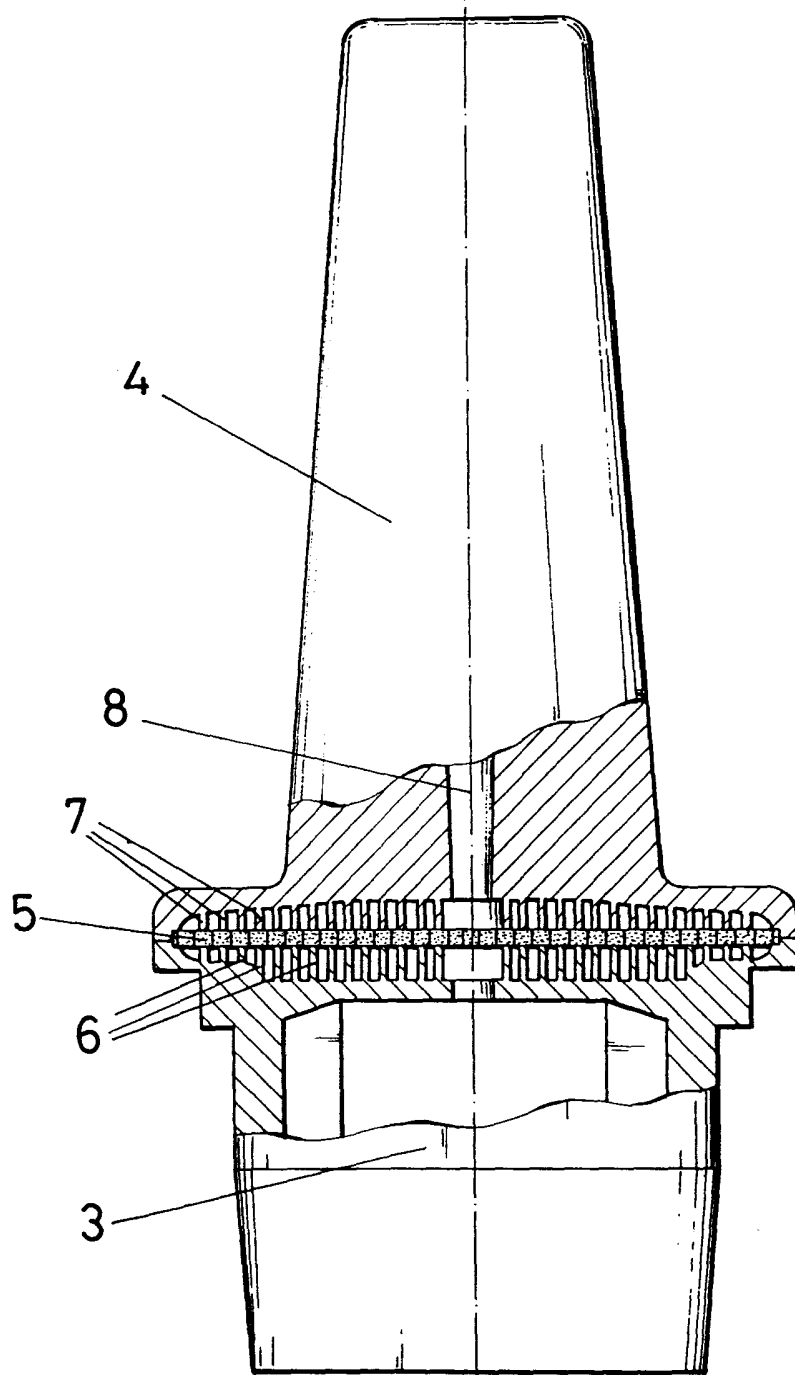


FIG. 4

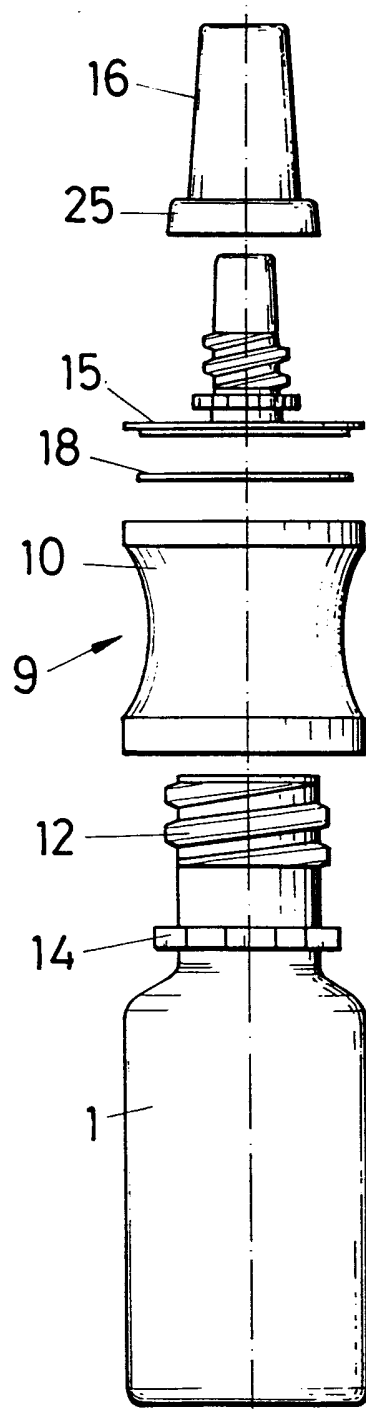


FIG. 5

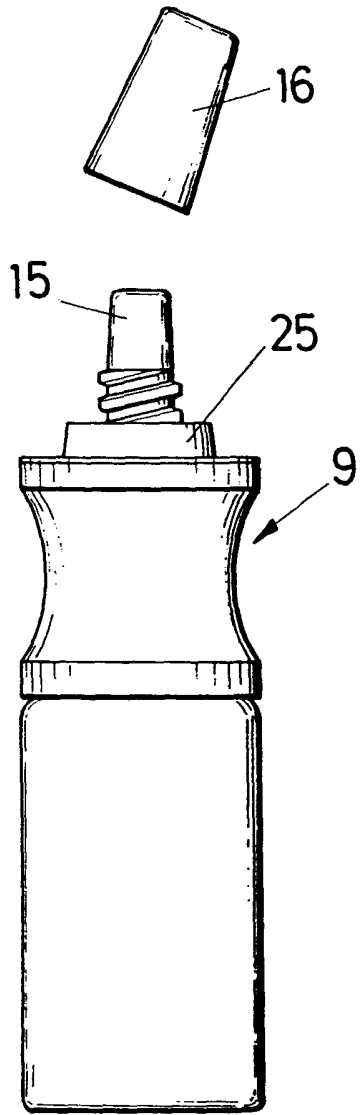


FIG. 6

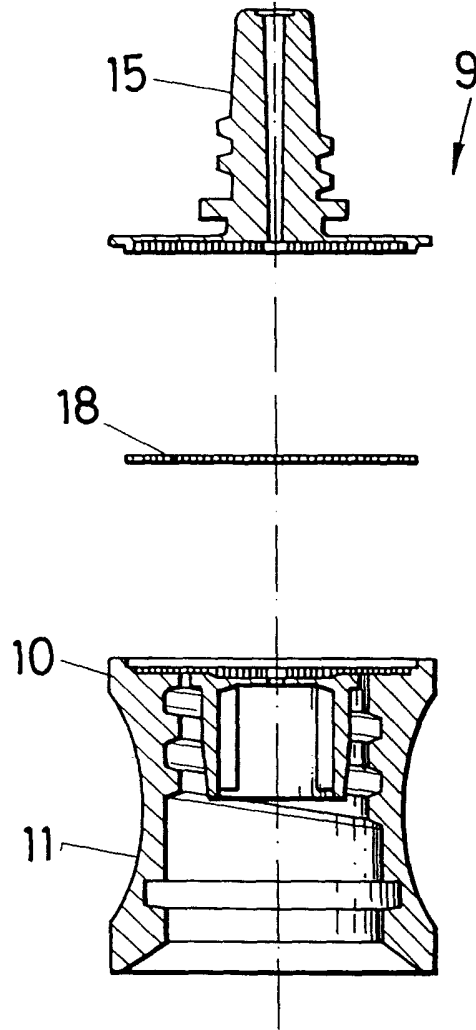


FIG. 7

