



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 313224

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 F 9/00

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19970874	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1995.08.30, PCT/GB95/02040
(22) Inng. dag	1997.02.27	(85) Videreføringsdag	1997.02.27
(24) Løpedag	1995.08.30	(30) Prioritet	1994.08.30, GB, 9417399
(41) Alm. tilgj.	1997.04.29		1995.03.17, GB, 9505472
(45) Meddelt dato	2002.09.02		1995.03.17, GB, 9505474

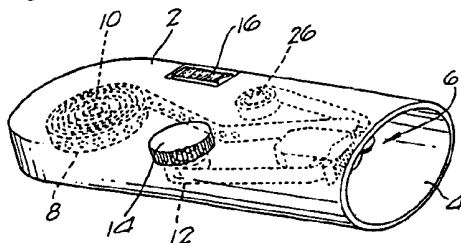
(71) Patenthaver	Pharmacia AB, S-112 87 Stockholm, SE
(72) Oppfinner	Jonathan Kenneth Embleton, Newbury, Berkshire RG13 1RX, England, GB Stephen Philip Jones, Milngavie, Glasgow G62 8NS, Skottland, GB Richard Joseph Malcomson, Freshbrook, Swindon SN5 8RA, England, GB Luigi Gerard Antony Martini, Birkenhead, Merseyside L43 2IJ, England, GB Peter John Houzgo, Oakington, Cambridge CB4 5A, England, GB Sarah Anne Rocca, Girton, Cambridge CB3 0NN, England, GB Howard Norman Ernest Stevens, Drymen, Glasgow G63 0BX, Skottland, GB
(74) Fullmektig	ABC-Patent, Siviling. Rolf Chr. B. Larsen AS, 0602 Oslo

(54) Benevnelse Okular behandlingsinnretning

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

En beholder-enhet for behandlingsfluid omfatter en forseglet kapsling av hvilken én veggseksjon er utført med minst én åpning. Kapslingen kan settes under trykk for å sende ut sitt innhold gjennom åpningen eller åpningene, som har tilstrekkelig diameter til å gjøre det mulig å generere en stråle og/eller diskrete dråper av behandlingsfluid sendt ut fra denne. Den ene veggseksjonen er normalt en flat seksjon av kapslingens vegg, og kapslingen er normalt en plastblære. Den ene veggseksjonen kan imidlertid være kuppelformet og utformet med minst én åpning i kuppelens toppregion. Beholdere ifølge oppfinnelsen kan tilveiebringes i pakker, for eksempel i form av remser eller plane arrayer. Utstrålings-anordninger er beskrevet for utsendelse av deres innhold ved behandling.



Denne oppfinnelsen en angår okular behandlings-innretning særlig med sikte på å forsyne øyet med behandlende fluider i form av en stråle og/eller små dråper.

Oftalmiske behandlingsfluider blir vanligvis påført øyet ved hjelp av øyedråper eller salver. Bruk av øyedråper har en rekke ulemper, først og fremst som en konsekvens av vanskeligheten med hvilken dråpene blir akseptert av pasienten. Dråpene er relativt store, og det instinktive blunket som blir fremprovosert av ved ankomsten av dråpen på øyet begrenser i stor grad mengden av eller andelen av fluid som faktisk kommer i kontakt med målområdet på øyet. Typisk kan mindre enn 10% av en 50µl dråpe være effektiv, resten blir tapt ved avrenning, enten eksternt eller gjennom nasolacrimonial drenering. Slik bruk av kostbare behandlingsvasker er sløsende, i tillegg til at det fører til vesentlig usikkerhet med hensyn til effektiviteten av behandlingen. Tilsvarende kommentarer gjelder bruk av salver, selv om graden av tap kan reduseres ved forsiktig påføring. Den større viskositeten ved salvene reduserer deres tendens til å dreneres eller vaskes bort.

I vår internasjonale patentsøknad nr. PCT/GB95/01482 er det foreslått forskjellige teknikker for påføring av behandlingsvæske på øyet. Disse omfatter systemer i hvilke behandlingsvæskens trekkes fra et reservoar og påføres øyet på en kontrollert måte. Mens teknikkene er nyttige oppstår det vanskeligheter ved gjentatt bruk av multidoser munnstykket. Særlig er det vanskelig å opprettholde behandlingsvæskens sterilitet i et system der doser av fluid suksessivt trekkes fra et reservoar, og passerer gjennom et gjenbrukbart munnstykke uten bruk av konserveringsmidler. Bruk av konserveringsmidler har gitt enkelte bekymringer, som diskutert på side 8-11 i "Ophthalmic Drug Delivery System" (Drugs in Pharmaceutical Sciences, volume 58), publisert i 1993 av Marcel Dekker.

Det vises også til US-patent 3.934.585 som omhandler et flertall av mekanismer for påføring av enhetsdoser av behandlingsfluid på det menneskelige øye. Dosene holdes i dispenser-rør som blir plassert i mekanismen når behandling er påkrevet. Mekanismene er innrettet til å forsyne den ene

enden av røret med komprimert luft, hvilket resulterer i en utsending av behandlingsvæske fra den andre enden.

Andre eksempler på kjent teknikk av en viss interesse er å finne i brittisk patent 2.255.918 og US-patent 4.090.642.

Det er et formål med den foreliggende oppfinnelsen å minimere eller eliminere behovet for bruk av konserveringsmidler i oftalmiske behandlingsfluider, uten å risikere kontaminering. I den forbindelse inngår det en enhetsbeholder for et behandlingsfluid omfattende en forseglet kapsling av hvilken en veggseksjon er utført med minst én åpning, der kapslingen kan settes under trykk for å sende sitt innhold gjennom nevnte minst én åpning, hvilken åpning er av tilstrekkelig diameter til å muliggjøre generering av en stråle og/eller diskrete smådråper av behandlingsfluid sendt ut fra denne.

Nærmere bestemt tar således oppfinnelsen utgangspunkt i en okular behandlingsinnretning for utsendelse av et behandlingsfluid fra en forseglet kapslin i en behandler, der beholderen har en første veggseksjon, minst én åpning plassert i den første veggseksjonen for utsendelse av fluidet som en stråle og/eller smådråper, en annen veggseksjon arrangert overfor den første veggseksjonen, idet den første og den andre veggseksjonen danner kapslingen som omslutter et forseglet enhetsdose-volum av væsken, og der innretningen omfatter et hus en doserings-stasjon for kapslingen plassert i huset og en utløsningsinnretning innrettet til å trykksette innholdet i beholder-kapslingen ved doserings-stasjonen.

Det nye og særegne ved innretningen ifølge oppfinnelsen består i første rekke i at det er anordnet midler som muliggjør matning av individuelle kapslinger eller pakker av kapslinger i rekkefølge frem til doseringsstasjonen, og at et deksel er anordnet på huset og innrettet til å sikre en riktig avstand mellom doserings-stasjonen og et øye som skal påføres behandlingsvæsken.

Veggseksjonen i beholderen, som er forsynt med åpningen eller åpningene, er typisk en flat seksjon av den omsluttende veggen, og kapslingen er typisk en plast-blære (blister pack), med vegg-seksjonen ved en plan base i blæren. Det er imidlertid spesielle fordeler med anvendelse av en ikke-plan

veggseksjon i hvilken åpningene er dannet. Mer spesielt kan bruk av en kuppel-formet veggseksjon kan resultere i mer pålitelig funksjon av beholderen ved bruk, og lette enkelte andre fordelaktige utviklinger av beholderne.

Kapslingen for en beholderenhet kan trykksettes ved bruk av en ekstern kraft på sidene av beholderen motsatt den med åpning eller åpninger er forsynte veggseksjonen. Der de respektive veggseksjonene er i det vesentlige flate kan denne typen trykksetting av beholderens innhold danne høy belastning på veggseksjonene, og særlig rundt åpningen eller åpningene. I noen situasjoner kan dette resultere i at veggseksjonen i seg selv rives opp rundt åpningen eller åpningene med det resultat at utsendelsen av kapslingens innhold blir mindre predikterbar. Ved plassering av åpningen eller åpningene ved toppen av en kuppelform blir disse påkjennningene mindre.

Enten en enkelt åpning eller en gruppe av åpninger kan tildannes i den respektive veggseksjonen i beholderen. Et stort antall åpninger vil slippe ut behandlingsfluid over et større målområde. Mindre åpninger produserer smalere stråler og/eller mindre dråper som vil påføres større nedbremsing under sin bevegelse mot målet. Dette kan tillate bruk av større trykk. En enkelt åpning kan sende en stråle eller en strøm av dråper nøyaktig til et valgt målområde, og minimere tiden det tar for å levere behandlingsfluidet for å slå blunkingens responstid. For å unngå dannelsen av en stråle av smådråper med for lite lineært moment til å nå sitt mål bør den minimums-diameteren for åpningen være minst 10 μm . Formålet er å danne smådråper som ikke er mindre enn 20 μm for å unngå dannelsen av en inhalerbar stråle.

En annen fordel oppstår ved bruk av en kuppelformet veggseksjon i hvilken åpningen eller åpningene er definert. Da vil utstråling av i det vesentlige hele innholdet i kapslingen bli oppnådd. Hvis innretninge som brukes til å trykksette kapslingen er en hammer eller et stempel kan dens operative ende formes som et komplement til kuppelens form slik at de andre veggseksjonene, som på samme måte kan formes som et komplement til kuppelen, blir invertert mot den

kuppelformede veggseksjonen for derved i det vesentlige å tømme hele kapslingen.

Veggseksjonen på kapslingen kan være forsynt med et fjernbart deksel som ligger over åpningen eller åpningene, hvilket deksel bare fjernes like før kapslingens innhold blir tømt ut. På denne måten blir innholdet beskyttet fra omgivelsene inntil påkrevet. I en alternativ utførelse er åpningen eller hver åpning i kapslingens veggseksjon stengt av en membran innrettet til å sprekke ved trykksetting av kapslingen. Disse utførelsene demonstrerer hvordan behandlingsfluider kan holdes sterile i slike beholdere. Resultatet er at behovet for bruk av konserveringsmidler i innholdet er minimert eller eliminert.

Bruk av en kuppelformet veggseksjon i foretrukne beholdere muliggjør dannelsen av et separat, forseglet volum innen kapslingen. I disse tilfellene kan det fjernbare dekselet over åpningen eller åpningene utelates eller i det minste kan kravene til dettes forseglingskvalitet reduseres. Ovenstående kan selvsagt også anvendes på en beholder uten en kuppelformet veggseksjon med åpning eller åpninger, med en delevegg inkludert innen kapslingen, hvilken delevegg skiller veggseksjonen med åpningen eller åpningene fra en region innen kapslingen som definerer det forseglede området. Deleveggen er laget for å sprekke før utstrålingen av kapselens innhold. Deleveggen kan utføres på en slik måte at den sprekker ved trykksettingen av kapslingen som del av trinnet omfattende utsendelse av innholdet i det forseglede volumet gjennom åpningen eller åpningene i veggseksjonen. Imidlertid kan deleveggen tilpasses til å sprekke ved bruk av en ekstern kraft før trykksettingen av kapslingen. Særlig kan, når beholderen er utført, enten som en individuell enhet eller som del av en stripe, for eksempel i en fordelings-innretning (reseptar), en mekanisme inkluderes som påfører en strekk-kraft over beholderen som bryter deleveggen like før kapslingen trykkes.

Når en beholder som her beskrevet definerer et forseglet volum med en delevegg er det underforstått at dette forseglede volumet kan formes som en individuell komponent i beholderen for festet av veggseksjonen som er utstyrt med

åpning eller åpninger. Dette gir også et antall spesielle fordeler, primært ved produksjon av pakker som inneholder et flertall ferdige beholdere. Produksjon av disse komponentene individuelt betyr at de kan bli sjekket separat før inkorporering i en pakke. Det gir også pakker som har beholdere med forskjellige doser, enten forskjellige behandlingsfluider eller forskjellige mengder av det samme fluid eller væske, og gjør det også mulig å plassere et flertall av individuelle komponenter under en felles kuppelformet veggseksjon, hvorved forskjellige behandlingsfluider kan holdes isolert, men blandes like før utstråling gjennom åpningene eller åpningene.

Beholdere som her beskrevet er konstruert for å gi en suksessiv eller samtidig stråle eller små dråper, noen ganger i form av en strøm eller sprut, som kan være diffus eller lineær. Et typisk område for størrelsen av åpningene i veggseksjonen i kapslingen er opp til 1000 μm , gjerne 20 til 200 μm . En enkelt åpning eller flere åpninger kan brukes, fortrinnsvis presset, drilllet, elektroformet eller laserdrillet i et plasti-ark eller folie som definerer veggseksjonen. Et metall, typisk nikkelfolie er velegnet for elektroforming.

Den formen for levering som særlig egner seg ved oftalmisk behandling, for eksempel enkel, eller multiple åpninger, og arrangementet av dette, vil bli bestemt av behovet for å oppnå en tilstrekkelig leveringshastighet til å slå ``blunke-responsen'', med minimal motreaksjon eller ubehag for øyet. Hvis en større mengde med fluid blir levert, for å sikre levering før pasienten blunker, og ved en akseptierbar treff-hastighet, vil multiple åpninger bli brukt for å oppnå en tilstrekkelig samlet leveringsrate.

Enhets-beholdere som her beskrevet kan lades slik at hver kapsling inneholder en forutbestemt dose-enhet for levering fra denne, typisk ikke mer enn 10 μl . Større volumer, slik som 20, 50, eller 100 μl kan imidlertid være påkrevet, for eksempel av hensyn til irrigationsformål. Et flertall beholdere kan tilveiebringes i form av en pakke, fordelaktig fra et substrat, og fortrinnsvis i form av en stripe med beholdere plassert sekvensielt langs denne.

Det er hensiktsmessig at utsendelse av beholderens innhold blir gjort ved å trykksette dens kapsling med en fysisk mekanisme slik som en presse-enhet for direkte påvirkning av kapslingens utside fra siden motsatt veggseksjonen utført med åpningen eller åpningene. Dette kan ta form av en stempelsylinder-mekanisme, og en slik mekanisme kan også brukes til å bevege en motsatt veggdel i en type sylindrisk kapsling.

Det vil bli forstått at innretninger ifølge oppfinnelsen kan være for personlig og håndholdt bruk, eller for bruk på mer regelmessig basis i institusjoner. Uansett bruk kan det sørges for sikring av en riktig avstand til øyet som er målområdet, og denne kan gjøres justerbar, særlig for institusjonell bruk. I dette henseende vil det bemerkes at mekanismer som her beskrevet vil være velegnet til utsendelse av en stråle og/eller smådråper i det vesentlige horisontalt eller vertikalt oppover over en minimums-avstand, for derved ikke å kreve at brukeren trenger å operere direkte over et øye.

Oppfinnelsen vil nå bli beskrevet ved bruk av eksempler og med henvisning til de vedlagte skjematiske tegningene.

- Figur 1 er en perspektivbilde av en anordning i hvilken kapslingen i enheten blir presset for å sende ut dennes innhold.
- Figur 2 er et detalj-bilde av presse-enheten i figur 1.
- Figur 3 er et perspektivbilde av en anordning i hvilken en stempel-mekanisme blir brukt for å sende ut kapslingens innhold.
- Figur 4 er et detalj-bilde av stempel-enheten i figur 3.
- Figur 5 er et perspektivbilde av en anordning i hvilken en piezo-elektrisk innretning blir brukt for å sende ut kapslingens innhold.
- Figur 6 er et detalj-bilde av den piezo-elektriske enheten i figur 5.
- Figur 7 er et perspektivbilde av en anordning tilsvarende til den i figurene 5 og 6, men for bruk med individuelle beholdere.
- Figur 8 er et detalj-bilde som viser en beholder som påvirkes av den piezo-elektriske enheten.

- Figur 9 er et perspektivbilde av en anordning som bruker en elektrostatisk ladesystem for å utløse kapslingens innhold.
- Figur 10 er et detalj-bilde av doserings-stasjonen i enheten vist i figur 9.
- Figur 11 er et tverrsnitt gjennom en foretrukket utførelse av en beholder.
- Figur 12A, 12B og 12C illustrerer tverrsnittene ved for skjellige stadier i produksjonen av en annen og foretrukket beholder.
- Figur 13 illustrerer nok en foretrukket beholder.
- Figur 14 viser et bilde en lengde med strimmel eller bånd formet med enhets-beholdere i form av poser.
- Figur 15 illustrerer en enkel kompresjons-anordning for utløsning av innholdet i en pose av typen illustrert i figur 14.
- Figur 16 viser anordningen i figur 15 der den er aktivert for å sende ut posens innhold.
- Figur 17 viser et tverrsnitt av nok en enhet-dose.
- Figur 18 viser en anordning for utløsning av innholdet fra en beholder som vist i figur 17.
- Figur 19 er en graf som viser den miotiske responsen for harer påført behandling ved bruk av anordningen i figur 18.

Figur 1 viser et hus 2 med et åpent deksel 4 ved en ende med en doserings-stasjon 6 plassert ved basen av denne. Den viste innretning er for oftalmisk behandling, og dekselet tjener til å sikre at doserings-stasjonen blir lokalisert riktig og med en riktig avstand fra øyet for at behandlingen skal være effektiv. Beholdere er montert på et bånd 8 som strekker seg fra en forsynings-spole 10, rundt i fronten på doserings-stasjonen 6 og videre til opptaks-spolen 12. En kapstan 14 er tilveiebrakt for å spole båndet videre for å lokalisere en ny beholder ved doserings-stasjonen for utløsning av dens innhold. En knapp 16 er vist for initiering av aktiveringen av doserings-stasjonen når den er riktig ladet.

Kapslingen i hver beholder på båndet 8 er i form av en plast-blære 18 avhengig av en kontinuerlig støtte 20, som er bedre vist i figur 2. Den åpne flaten på plast-blæren 18 er lukket av en kontinuerlig metallfolie 22, og over hver blære har folien ti 40 μm åpninger som er elektroformet i den. På folien ligger et dekkende lag 24 som blir progressivt fjernet fra folien når plast-blæren når doserings-stasjonen 6. Den blir fjernet av en fjærbelastet opptaks-spole 26, som trekker det dekkende laget rundt en ledestav 28 som er lokalisert på oppstrøm-siden av doserings-stasjonen. En tilsvarende ledestav 28 er lokalisert på nedstrøm-siden av doserings-stasjonen, og båndet 8 blir holdt mot denne ved hjelp av fjærbelastede bjelker 30. Disse bjelkene 30 er plassert med en avstand i det vesentlige lik dimensjonene på blæren 18 langs båndets 8 lengde slik at de også hjelper med plasseringen av blæren sentralt på doserings-stasjonen 6.

Doserings-stasjonen vist i figur 2 inkluderer et stempel 32 i en blokk 34, som igjen er montert i et hus 36 og holdt inne i denne ved hjelp av en klynke 38. For å sette i gang uttømmingen av plast-blærens 18 innhold gjennom åpningene i folien 22 er knappen 16 trykket ned for å løsne en fjær (ikke vist) som sender stempelet 32 mot folien 22. Kapstanen 14 blir dermed rotert for å bringe den neste ladede blæren inn på linje med stempelet, og kapstanen 14 vil også bli koblet til stempelet 32 for å trekke dette til sin start-posisjon for den nye, ladede blæren når sin avfyrings-posisjon.

I innretningen som vist i figur 3 har beholder-kapslingene 40 montert på en bånd 42 som, som ved utførelsen i figur 1, strekker seg fra en forsynings-spole 44 forbi en doserings-stasjon 46 og videre til en opptaks-spole 48 koblet til en kapstan 50 for oppspoling. Huset 52 har et deksel 54, men det skal bemerkes at orienteringen av huset i forhold til dekslet er forskjellig.

Ved doserings-stasjonen, som er bedre vist i figur 4, blir hver kapsling 40 suksessivt satt på linje med stempelet 54 og sylindermekanismen 56. Hver kapsling 40 er sylindrisk, og har ved sin fremre ende et munnstykke 58 forsynt med en eller et flertall åpninger. Denne enden er stengt en folie-forsegling 60. Den andre enden av kapslingen

40 er stengt av et silikon-stempel 62, og når doserings-stasjonen er aktivert aktiverer stempelet 54 stempelet 62 og komprimerer dermed innholdet i kapslingen. Dette trykket tvinger innholdet gjennom åpningen eller åpningene 58 og fjerner samtidig folieforseglingen 60, og innholdet blir deretter sendt ut i form av en sprut slik som indikert ved 64.

Utførelsen som vist i figurene 5 og 6 er på noen måter lik de i figurene 1 og 2, men i denne utførelsen blir utstrålingen effektivt ved hjelp av et piezo-elektrisk element. Et bånd 66 omfattende diskrete beholdere er rullet opp ved hjelp av en kapstan 68 for å plassere beholderen ved doserings-stasjonen 70. Ved doserings-stasjonen blir beholderens kapsling 72 opplinjert med en piezo-elektrisk ring-transduser 74 mens et dekklag 76 blir fjernet på i det vesentlige samme måte som i utførelsen i figur 1. Fjerning av dekket igjen eksponerer en metallfolie 78 som ligger over blæren 72 og er forsynt med ti 40 μm elektroformede åpninger.

Som ved doserings-stasjonen illustrert i figur 2 omfatter den i dette tilfellet et stempel 80 montert i en sylinder 82 som selv er plassert i et hus 84 ved hjelp av en klinke 86. Nedpressing av knappen 88 aktiverer en fjær for bevegelse av stempelet mot blæren 72, men bare for å plassere den piezo-elektriske ring-transduseren rundt denne. Innretninger (ikke vist) aktiverer deretter transduseren 74 til å trekke seg sammen omkring blæren 72 og dermed sende ut innholdet av denne gjennom åpningene i metallfolien. Igjen, og som beskrevet med referanse til figurene 1 og 2, gir oppspoling av båndet på kapstanen 68 også tilbaketrekking av stempelet 80. Imidlertid aktiverer i denne utførelsen kapstanen også en kniv for å løsne den brukte blæren fra båndet 66, som deretter blir sendt ut gjennom en åpning 88 i anordningens hus.

Figurene 7 og 8 illustrerer noe som kan betraktes som en forenklet versjon av utførelsen i figurene 5 og 6. I denne utførelsen er beholderne tilveiebragt separat, og innretningens hus 90 er forsynt med et lagringsrom 92 for beholder-forsyning. Når innretningen skal brukes må en beholder fjernes fra lagringsrommet 92 og manuelt plasseres

ved ringtransduseren 96 festet ved basen av husets deksel 98.

Et batteri 100 og den nødvendige elektronikken 102 er plassert i et kammer 104 plassert mellom lagringskammeret 92 og transduseren 96. For å bruke den på denne måten ladede innretningen må et deksel 106 fjernes fra den synlige fronten på beholderen 94 for å eksponere veggseksjonen 108 på kapslingen utført med et 50 μ m munnstykke. Når elektronikken 102 er aktivert av knappen (ikke vist) trekker ringtransduseren seg sammen rundt beholderen 94 for å sende ut denne innhold gjennom munnstykket.

Som det fremgår er kapslingen forsterket rundt sin indre omkrets av en seksjon 110. Denne hindrer brudd på kapslingen ved ringtransduserens sammentrekking, og dens interne form tjener også til å øke utstrålings-hastigheten for fluidet fra kapslingen gjennom munnstykket.

Figurene 9 og 10 illustrerer en alternativ utførelse oppfinnelsen i hvilken innholdet av kapslingen blir sendt ut ved hjelp av et elektromagnetisk ladesystem. En dekket remse 112 av beholdere 114 er tilveiebragt i huset 116, med en kapstan 118 for å føre frem remsen 112 for å plassere en beholder ved doserings-stasjonen 120, generelt på samme måte som beskrevet med henvisning til figur 1 og 2. I denne utførelsen er imidlertid kapslingene 122 i beholderne 114 formet i et elektrisk ledende materiale. En kontakt 124 er plassert ved doserings-stasjonen 120 for å kobles til kapslingens vegg, og en bryter (ikke vist), aktivert av uttømnings-knappen 126 er tilveiebragt for å påføre et elektrisk potensial fra en generator 128 til kapslingens vegg for å lade opp innholdet og påtvinge en dets utstråling gjennom åpningen 130. Kraft for generatoren forsynes fra et batteri 132, også plassert i huset 116. På grunn av at kapslingens vegg i hver beholder er ledende må de isoleres fra hverandre i remsen 112. Dermed, som vist i figur 10, har remsen en isolerende seksjon 134 mellom beholderne 114.

Det er ifølge oppfinnelsen gjort mulig å levere forskjellige fluider til målområdet i en sammensatt behandling. Dermed kan beholderne som omfatter forskjellige fluider inkluderes for mating inn i doserings-stasjonen, og der beholderne er montert i en remse eller et bånd kan en

valgt sekvens forhåndsbestemmes. For eksempel bedøvende midler og diagnostiske midler slik som fluorescein være plassert i alternerende beholderen i en remse.

Figurene 11 til 13 illustrerer foretrukne beholdere for bruk slik som beskrevet ovenfor, som er av en ``dobbel-kuppel''-konstruksjon. Beholderen vist i figur 11 definerer kapslingen 202 i hvilken det er en mengde behandlingsfluid 204. Den lavere delen av den vist beholderen er laget som en blære i et folie-laminert baseark 206 med et folielaminert øvre ark 208 lagt over, som er formet i en kuppel der den definerer den øvre delen av kapslingen 202. Basearket og det øvre arket 206,208 er festet til hverandre der de er i kontakt med hverandre for å forsegle kapslingen ved koblingen mellom dem.

I toppseksjonen i det øvre arket 208 er det dannet en åpning 210 som er lukket av et dekkark 212 som gir et forseglende inngrep i den eksterne overflaten på det øvre arket 208 rundt åpningen 210. Dekkarket 212 er typisk et plastikk-ark eller en metall-folie.

Ved bruk blir beholderen i figur 11 plassert i en innretning som på egnet måte plasserer kapslingen 202 i forhold til organer slik som et stempel eller en trykk-kilde, for pressing av basearket 206 det danner en nedre del av kapslingen 202 mot åpningen 210 og mot det øvre arket 208. Dekk-arket 212 blir fjernet, og systemet aktivert. Som resultat blir behandlingsfluidet 204 i kapslingen 202 utsendt gjennom åpningen 210 mot det valgte målet.

Figur 12 illustrerer en beholder i hvilken individuelle komponenter i beholderen kan forberedes separat, inneholdende behandlingsfluid, og deretter festes til et øvre lag, hvilket fullfører de respektive beholderne. En slik komponent er vist i figur 12A, som består av et baseark 206 formet som en blære for å inneholde en mengde fluid 204. Blæren er lukket av et mellomliggende lag 214 forseglet rundt i blærens periferi mot basearket, men inkluderende en svakere seksjon 216 som faktisk ligger over blæren. Uansett er den illustrerte komponenten forseglet, og behandlingsfluidet 204 i blæren er forsvarlig beskyttet fra kontakt med den eksterne

atmosfæren. Den tillater også autoklav-sterilisering av det forseglede volumet.

Figur 12B viser en seksjon av det øvre arket 208 formet med en åpning 210 for plassering over blæren i komponenten vist i figur 12. Den sammenstilte kombinasjonen er vist i figur 12C.

Hver komponent vist i 12A blir produsert som et diskret element, og kan undersøkes med kvalitetskontroll for å sikre at den som doserings-komponent for behandlingsfluid er sund på alle måter. For å fullføre en beholder fra hvilken behandlingsfluidet 204 kan sendes ut, blir et øvre ark 208 lagt og forseglet over denne med sin kuppelformede seksjon inkluderende åpningen 210 plassert direkte overfor blæren i hvilken behandlingsfluidet holdes. Hvis en remse av beholdere skal dannes, kan en kontinuerlig lengde av øvre ark 208 formes med en serie kuppelformede seksjoner, og brukes for samtidig å fullføre og sammenkoble en pakke med beholdere. En slik pakke er vist i figur 12C.

Bruken av en beholder av typen illustrert som del av pakken i figur 12C er generelt likt med den i figur 11, med to essensielle forskjeller. For det første er et dekk-ark 212 ikke essensielt fordi behandlingsfluidet 204 allerede er forseglet i volumet definert innen beholderen av lag 214. Likevel kan noen former for dekk-ark fortsatt brukes, selv om det vil bli forstått at båndet mellom dekk-arket 212 og det øvre arket 208 rundt hullene 210 ikke trenger å være effektiv for å forsegle kapslingen i samme grad som den gjør det i utførelsen vist i figur 11. For det andre er den første effekten når kapslingen er trykksatt, og særlig når det forseglede volumet som inneholder behandlingsfluidet blir komprimert, revningen av den svakere seksjonen 216 av laget 214, og den svakere seksjonen 216 kan være konstruert for revne langs en definert akse. Deretter er utsendelsen i det vesentlige tilsvarende til den i utførelsen i figur 11. Den svakere seksjonen 216 kan også absorbere noe av press-kraften under kollapset av blæren, hvilket resulterer i at blæren eller kuppelen får en redusert tendens til å sprenges eller rives.

Hvis, på grunn av trykksettingen av det brukte systemet eller for en annen grunn, det er et behov for å revne den svekkede seksjonen 216 for den egentlige trykksettingen av kapslingen, kan dette oppnås. Utsendelses-anordningen som brukes kan tilpasses slik at laminatet av baseark og øvre ark 206, 208 og lag 214 blir grepet på hver side av blæren og strukket på tvers av blæren for å revne den svekkede seksjonen 216 før for eksempel et stempel møter base-arket og kollapser kapslingen. Retningen for en slik strekking er indikert på den venstre siden av figur 12C.

Figur 13 viser en beholder i hvilken to behandlingsfluider kan omfattes separat i samme kapsling, innen respektive forseglede volumer lukket av svekkede seksjoner i et mellomliggende lag 214. Produksjon, sammenstilling og bruk av beholderen er i det vesentlige lik den beskrevet med henvisning til figur 12, men figur 13 illustrerer også et stempel eller en hammer 218 for utførelse av utsendelsen av behandlingsfluider gjennom åpningen 210.

Det vil bli forstått at formene på blærene i arket 206 og kuppelen i arket 208 kan bli gjort komplementære, slik at, når et stempel slik som 218 blir brukt på blæren, eller blærene slik som vist i figur 13, hele seksjonen av ark som definerer blæren eller blærene til slutt gjør inngrep den seksjonen av arket som utgjør kuppelen for i det vesentlige å tømme kapslingen for behandlingsfluid eller -fluider som den tidligere inneholdt. Dette er selvfølgelig særlig viktig ved behandlinger der doseringen må defineres nøyaktig.

For separat produksjon av individuelle komponenter av beholdere som beskrevet, brukes ikke bare kvalitetskontroll, men også sterilisering og andre forberedende prosedyrer. I utførelsene beskrevet ovenfor kan et øvre ark 208 av folie-laminat anvendes i hvilken bare en enkelt åpning 210 er dannet. Imidlertid vil, særlig når et flertall åpninger er påkrevet, det foretrukne materialet for det øvre arket 208 være en metallfolie i hvilken åpningene er laget ved fotoresist elektroforming. Festet av metallfoliene direkte på laminerte baseark kan ha en skadelig effekt på behandlingsfluider som ellers er eksponert i blærene. Disse effektene blir sterkt redusert når behandlingsfluidet

allerede er plassert i sitt eget forseglede volum under et mellomliggende lag 214, og der det øvre arket er festet til den mellomliggende laget 214.

I noen tilfeller kan det være ønskelig å ha en jevn utsendelse av behandlingsfluid gjennom åpningen eller åpningene i den kuppelformede veggseksjonen, eller åpningen eller åpningene gjennom hvilke fluidet blir sendt fra hvilken som helst av de beskrevne beholderne. I denne hensikt bør foretrukne åpning eller åpninger gradvis avta mot utsendelses-enden, med innløpets diameter typisk i størrelsesorden tre ganger den til utløpet. Den foretrukne aksielle lengden på åpningen eller åpningene er 1 til 5 ganger større en utløpsdiameteren, og ved utløpet kan åpningen være laget i det vesentlige sylindrisk.

Benevnelsene ``kuppel'' og ``kuppelformet'' har blitt brukt i beskrivelsen ovenfor med henvisning til figurene 11 og 13, på en på svært bred måte. De er ikke ment å definere en bestemt eller nødvendigvis sylindrisk form for innkapsling i beholderne ifølge oppfinnelsen. Andre kunne brukes for å oppnå ekvivalente effekter. Det viktige er imidlertid plasseringen av åpningen eller åpningene i toppregionen av disse slik at fluidet som skal sendes ut blir dirigert mot åpningen eller åpningene når kapslingen trykkes.

I systemet illustrert i figurene 14, 15 og 16 er individuelle poser 222 med behandlingsfluid montert på en remse 224. Hver pose er pæreformet, og blir holdt i støttearket 226 for bruk ved behov. Hver pose har en svekket veggseksjon 228 plassert ved siden av en utskjæring i støttearket 226.

Ved bruk blir remsen 224 fjernet fra en anordning (ikke vist) for å plassere en pose 224 ved utsendelses-stasjonen. Ved utsendelses-stasjonen akselereres to motsatt rettede stempler eller hammere mot hverandre. Dette komprimerer posen 224 som vist i figur 16 for derved å tvinge posens innhold fra denne i den viste retningen. Stemplene eller hammerne blir så trukket tilbake og løsner dermed den tømte posen som så blir fjernet.

Den svekkede veggseksjonen 228 kan være svært liten for nøyaktig å fokusere den utsendte strålen på et valgt mål.

Videre kan det ha en svekket linje på tvers av diameteren, eller alternativt et array av svake punkter, som revner på en forhåndsbestemt måte.

Beholderen vist i figur 17 omfatter sidestilte ark 232 og 234 av for eksempel henholdsvis 30 μm aluminiumsfolie og 40 μm kobberfolie, formet og holdt rundt et kontinuerlig spor i en varmt smeltet limende lag 236 for å forme en forseglet boble i hvilken det er plassert en 8 μl enhetsdose 238 med behandlingsfluid. Hvert ark 232, 234 danner i det vesentlige halvparten av boblens vegg, og ved kuppelens topp-punkt dannet av kobberfolie-laget 234 er det laget én enkel 100 μm åpning, vanligvis ved trykking, drilling, elektroforming eller laserdrilling. Laget 236 danner kanter på hver side av boblen, og en remse av beholdere kan lages, sammenkoblet av en kontinuerlig lengde av laget 236.

Innretningen som vist i figur 18 har en doserings-stasjon 240 med to par av klemme-plater 242 som definerer et spor for en remse av beholdere av typen illustrert i figur 17 med kontinuerlige kanter dannet av laget 236 plassert mellom to platepar. Når innretningen er klar til å operere klemmes platene 242 sammen for å holde kanten og derfor boblen i den egnede posisjonen i doserings-stasjonen. Platene kan klemmes sammen ved å vri elementene 244, eller ved hjelp av en automatisk mekanisme aktivert ved trigging av innretningen.

Plassering av en beholder ved doserings-stasjonen opplinjer det med et langstrakt stempel 246 montert for aksiell lineær bevegelse innen et hovedhus 248. Stempelet 242 blir prinsipielt støttet i et bakpanel 250 montert på huset 248, og blir ledet ved sin fremre ende av en ledeskrue 252 som er festet til stempelet. Presset mellom panelet 250 og ledeskruen 252 er en fjær 258, og den blir hold komprimert av en klinke 254 som griper inn i den fremre siden av ledeskruen 252. Aktivering av triggemekanismen 254 løsner ledeskruen 252 og stempelet 246 som så blir drevet av fjæren 258 til inngrep med den nærmeste siden av ``boblen'' og tvinger innholdet ut av beholderen gjennom 100 μm -åpningen. For å omlade innretningen for senere bruk blir bare stempelet 246 trukket tilbake mot venstre slik som vist mot kraften fra fjæren 258 inntil ledeskruen 252 festes bak klingen 254.

Ledeskruen 252 blir balansert av en motvekt 256 ved den andre enden av stampelet 246, som også kan brukes til å trekke stampelet tilbake mot fjærkraften.

Anordningen i figur 18 ble brukt i en studie av den okulære responsen hos kaniner for behandling ifølge oppfinnelsen. Kaninene som ble valgt til undersøkelsen fikk akklimatisere seg i 4-5 dager før behandlingen. De ble underlagt manuell hemming i to dager før studiet for å tilpasse dem til prosedyrene involvert i doseringen. En anordning av den typen som er illustrert i figur 18 ble deretter brukt for å påføre én enkelt sprut av isotonisk 2% blanding av Pilokarpin hydroklorid (Pilokarpin HCl) på det venstre øyet på hver av 5 kaniner, og det høyre øyet forblir uten doser. Den følgende oppstillingen ble brukt:

- 100 μ m munnstykke-diameter,
- 2,5 cm mellom munnstykkets tupp og dyrets øye,
- spruten ble rettet mot sentrum av dyreøyets hornhinne.

Den miotiske responsen (reduksjon i pupillens diameter) ved forskjellige intervaller etter påføringen av pilokarpin HCl-blandingen ble overvåket under konstant belysning ved bruk av et video-fotografering. Pupille-diameteren i det venstre ble uttrykt i forhold til diameteren på en fast referanse-åpning plassert ved samme avstand fra video-kameraet. Den egentlige diameteren ble deretter beregnet fra den kjente diameteren på referanse-aperturen.

Tabell 1 viser pupillens diameter på det venstre øyet ved forskjellige intervaller følgende påføringen av test-dosen, slik som vist grafisk i figur 19.

Tabell 1: Pupille-diameter (mm) følgende påføring av 2% pilokarpin HCl ved bruk av en laboratorie-modell blære-pressende innretning (middel av 5 kaniner)

Måle-tidspunkt											
	Dose (0 min)	+15 min	+30 min	+45 min	+1 t	+1,5 t	+2 t	+2,5 t	+3 t	+3,5 t	+4 t
Middel	7,8	6,7	6,8	6,9	6,8	6,9	7,3	7,8	7,9	8,0	7,8

Innretninger ifølge oppfinnelsen kan typisk generere dråper i målte doser med svært små volum, 5µl er det vanlige.

Mindre dråper kan imidlertid være ønskelig i noen tilfeller, som større dråper kan være det i andre. En typisk utstrålingshastighet er 10 m/s, men andre hastigheter kan være egnet i enkelte tilfeller. På grunn av måten dosen leveres på gir dette en merkbar fordel i forhold til tradisjonelle behandlingsteknikker i hvilke store doser på for eksempel 50µl blir brukt. Ved bruk av en anordning ifølge oppfinnelsen vil en mye større andel av behandlingsfluid komme i reell effektiv kontakt med øyet, resulterende i mindre tap, redusert risiko for absorpsjon av systemet og mindre overrenning i øyet og risiko for fremprovosering av blinking eller tårer som kan resultere i at behandlingen blir bortkastet.

Oftalmiske behandlingsfluider som kan brukes i forbindelse med oppfinnelsen kan være vandige eller ikke-vandige væsker, valgfritt inneholdende et eller flere terapeutiske stoffer, slik som;

- 1) Anti-glaukoma/IOP- (intra-okulært trykk) senkende stoffer.
 - a) β -adrenoceptor antagonist, for eksempel carteolol, cetamolol, batexolol, levobunolol, metipranolol, timolol, osv.
 - b) Miotiske stoffer, som pilokarpin, carbachol, physostigmine, o.l.
 - c) Sympatomimetiske stoffer, som adrenalin, dipivefrin, o.l.

- d) karboniske anhydrase inhibitorer, som acetazolamid, dorzolamid, o.l.
 - e) Prostaglandiner, for eksempel PGF-2 alfa.
- 2) Anti-mikrobielle stoffer (inkluderende anti-bakterielle og anti-fungale stoffer), for eksempel kloramfenikol, klortetrasyklin, ciprofloxalin, framycetin, fusidisk syre, gentamicin, neomycin, norfloxacin, ofloxacin, polymyxin, propamidin, tetrasyklin, tobramycin, kinoliner o.l.
- 3) Anti-virale stoffer, som acoclovir, cidofovir, idoxurin interferoner o.l.
- 4) Aldose reduktase inhibitorer, som tolrestat o.l.
- 5) Anti-betennelse og/eller anti-allergi stoffer, som steroidale stoffer så som betametason, clobetason, dexametason, fluorometolon, hydrokortison, prednisolon o.l. og ikke-steroidale stoffer så som antazolin, bromfenac, diclofenac, indometacin, lodoxamid, saprofen, natrium kromoglykat o.l.
- 6) Kustige tårer/tørt øye-terapi, hjelpe-dråper, irrigasjonsfluider, o.l., for eksempel fysiologisk saltoppløsning, vann eller oljer; alle valgfritt omfattende polymere stoffer så som acetylcysteine, hydroksyetyl-cellulose, hydroksymellose, hyaluronisk syre, polyvinlyl-alkohol, polyakrylisk syre-derivativer, o.l.
- 7) Diagnosestoffer, som fluorescein, rose bengal, o.l.
- 8) Lokal bedøvelse, så som amethocain, lignocain, oxbuprocain, proxymetacain o.l.
- 9) Blandinger som assisterer heling av defekter i hornhinne-overflater, slik som cyclosporin, diclofenac, urogaston og vekst-faktorer så som epidermal vekst faktor o.l.

- 10) Mydriatic- og cycloplegic-stoffer, for eksempel atropin, cyclopentolat, homatropin, hysocine, tropicamid o.l.
- 11) Blandinger for behandling av pterygium, slik som mitomycin, kollageniske inhibitorer (f.eks. batimastat)
- 12) Blandinger for behandling av macular degenerasjon og/eller diabetisk retinopati og/eller stær-forebygging.
- 13) Blandinger for systemiske effekter følgende av absorpsjon i blodstrømmen etter påføring på øyet, for eksempel insuling.

Blandingene ovenfor kan være i form av frie syrer eller baser eller alternativt som salter av disse. Kombinasjoner av blandinger, for eksempel et anti-bakterie-stoff kombinert med et anti-betennelses-stoff kan i noen tilfeller være ønskelig for optimering av en behandling. Blandingene kan bestå av vandige eller ikke-vandige (f.eks. olje) løsninger eller suspensjoner. Formuleringene kan valgfritt inneholde andre eksipienser, for eksempel fortykningsmidler så som gel, slimadhesiver (mucoadhesives) og polymerer, stabilisatorer, anti-oksydanter, konserveringsmidler, pH/tonisitetts-justerere o.l.

Det vil bli forstått av innretningene ifølge oppfinnelsen omfatter én enkelt enhet, i tillegg til de modulære systemene som er illustrert i hvilke påføringsmekanismen og behandlingsvæskens kilde er tilveiebragt separat, eller i det minste uavhengig av hverandre. Modulære systemer muliggjør selvfølgelig valg av en væske eller behandlingsvæske, og kobling til en ønsket påføringsmekanisme. Dette gjør det mulig å bruke den samme mekanismen til forskjellige behandlinger. En slik innretning ifølge oppfinnelsen for institusjonell bruk kan gjøre valget i det minste delvis automatisert.

P a t e n t k r a v

1. Okular behandlingsinnretning for utsendelse av et behandlingsfluid fra en forseglet kapsling (18,40,72,94,114,202,222) i en beholder, der beholderen har

- a) en første veggseksjon (22,60,78,108,122,208,234),
- b) minst én åpning (58,130,210) plassert i den første veggseksjonen (60,,122,208,234) for utsendelse av fluidet som en stråle og/eller smådråper,
- c) en andre veggseksjon (20,206,232) arrangert overfor den første veggseksjonen, idet den første og den andre veggseksjonen danner kapslingen (18,40,72,94,114,202,222) som omslutter et forseglet enhetsdose-volum av væsken,

og der innretningen omfatter

- i) et hus (2,52,90,116)
- ii) en doserings-stasjon (6,46,70,120,240) for kapslingen (18,40,72,94,114,202,222) plassert i huset og
- iii) en utløsningsinnretning (32-36,56,57,62,74,82-86,96,126,128,218,230,242-246,258) innrettet til å trykksette innholdet i beholder-kapslingen (18,40,72,94,114,202,222) ved doserings-stasjonen (6,46,70,120,240),

k a r a k t e r i s e r t v e d at det er anordnet midler (8,10,12,14,42,44,48,50,66,68,92,112,118,224) som muliggjør matning av individuelle kapslinger (18,40,72,94,114,202,222) eller pakker av kapslinger i rekkefølge frem til doserings-stasjonen (6,46,70,120,240), og

at et deksel (4,54,98) er anordnet på huset (2,52.90,116) og innrettet til å sikre en riktig avstand mellom doserings-stasjonen og et øye som skal påføres behandlingsvæsken.

2. Innretning ifølge krav 1

k a r a k t e r i s e r t v e d at utløsningsmekanismen (94) omfatter en presse-enhet (32,57,82,96,218,230,246) for komprimering av kapslingen (18,40,94,222).

3. Innretning ifølge krav 1

k a r a k t e r i s e r t v e d at presse-enheten omfatter et mekanisk system (32,57,218,230,246).

4. Innretning ifølge krav 1

k a r a k t e r i s e r t v e d at utløsningsmekanismen omfatter et stempel (32,57,218,230), en hammer eller utliggermekanisme innrettet til å treffe kapslingen (18,40,222).

5. Innretning ifølge krav 4

k a r a k t e r i s e r t v e d at mekanismen er dempet for å kontrollere mekanismens hastighet.

6. Innretning ifølge krav 4

k a r a k t e r i s e r t v e d at kapslingens første veggseksjon (208) er kuppelformet og mekanismen i den operative enden har en form (218) som er komplementær med kuppe-
len.

7. Innretning ifølge krav 1

k a r a k t e r i s e r t v e d at utløsningsmekanismen er innrettet for å presse den andre veggstrukturen (20,206) mot den første veggstrukturen (22,208).

8. Innretning ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at beholderens første veggseksjonen er kuppelformet og at nevnte minst én åpning (210) er arrangert i toppregion på den første veggseksjonens kuppel.

9. Innretning ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at beholderens andre veggseksjonen er i det vesentlige flat.

10. Innretning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at beholderens andre veggseksjonen (206) definerer en kuppelform som er komplementær med beholderens første veggseksjonen (208) og kan inverteres inn i den første veggseksjonens kuppelform.
(Fig. 11-12)
11. Innretning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at veggseksjonen er sammentrykkbar ved å være fleksibel.
12. Innretning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at beholderens (222) andre veggseksjonen kan brytes.
13. Innretning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at åpningen(e) (108,210) er dekket av et fjernbart dekke (24,74,106,212).
14. Innretning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at åpningen(e) er dekket av en membran som er innrettet til å sprekke ved trykksetting av kapslingen (222).
(Fig. 15-16)
15. Innretning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at en delevegg (216) er inkludert i kapslingen, hvilken delevegg og beholderens andre veggstruktur (206) danner en del av det forseglede volumet.
16. Innretning ifølge krav 15,
k a r a k t e r i s e r t v e d at deleveggen (216) er innrettet til å sprekke ved trykksetting av kapslingen.
17. Innretning ifølge krav 15,
k a r a k t e r i s e r t v e d at deleveggen er innrettet til å sprekke ved påtrykking av en ekstern kraft før trykksetting av kapslingen.

18. Innretning ifølge krav 15,
k a r a k t e r i s e r t v e d at deleveggen (216) skiller
individuelle komponenter for blanding før trykksettingen.

19. Innretning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at enhetsdosen ikke er
større enn 10µl.

20. Innretning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at beholderens første
veggseksjon (22,60,78,108,208) er et plastark eller en folie.

21. Innretning ifølge krav 20,
k a r a k t e r i s e r t v e d at åpningen (58,130,210) er
elektroformet.

22. Innretning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at åpningen (58,130,210)
avtar mot utløpsenden.

23. Innretning ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den aksielle lengden av
åpningen (58,130,210) er 1 til 5 ganger utløpsdiameteren.

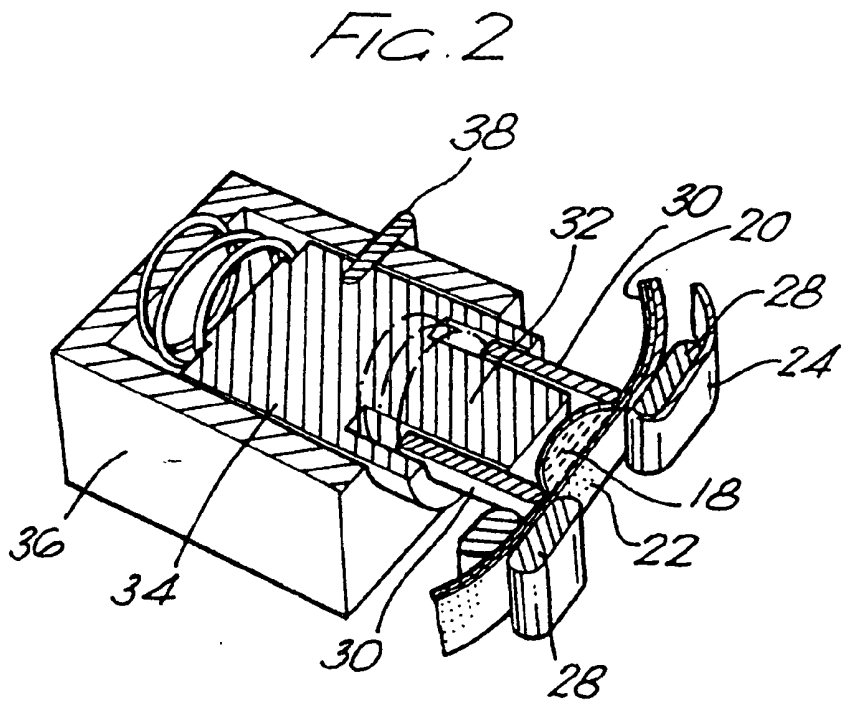
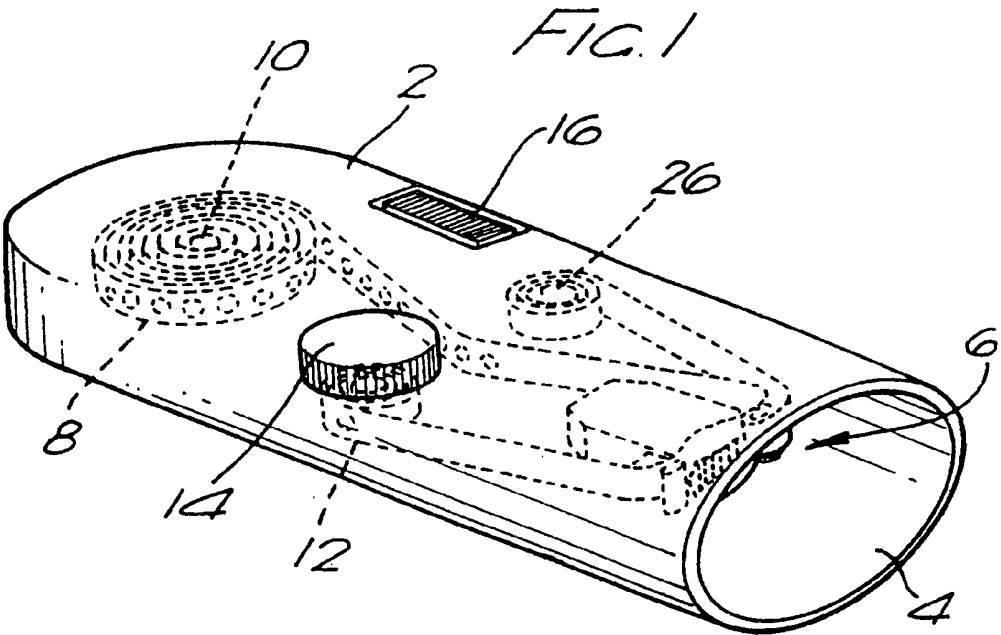


FIG. 3

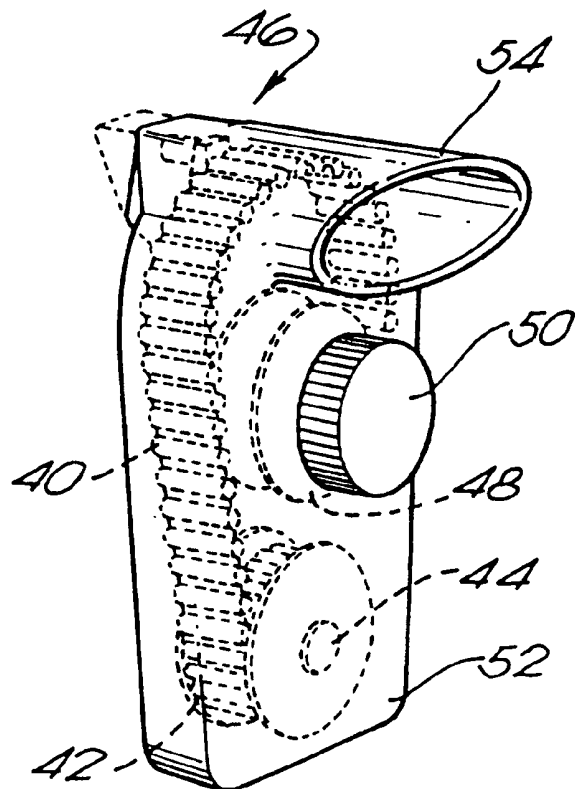


FIG. 4

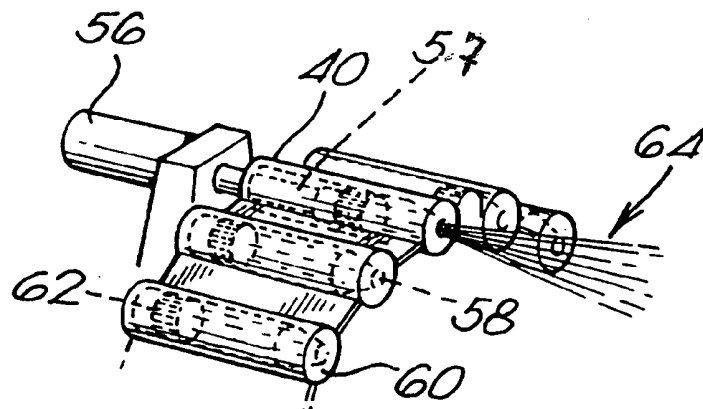


FIG. 5

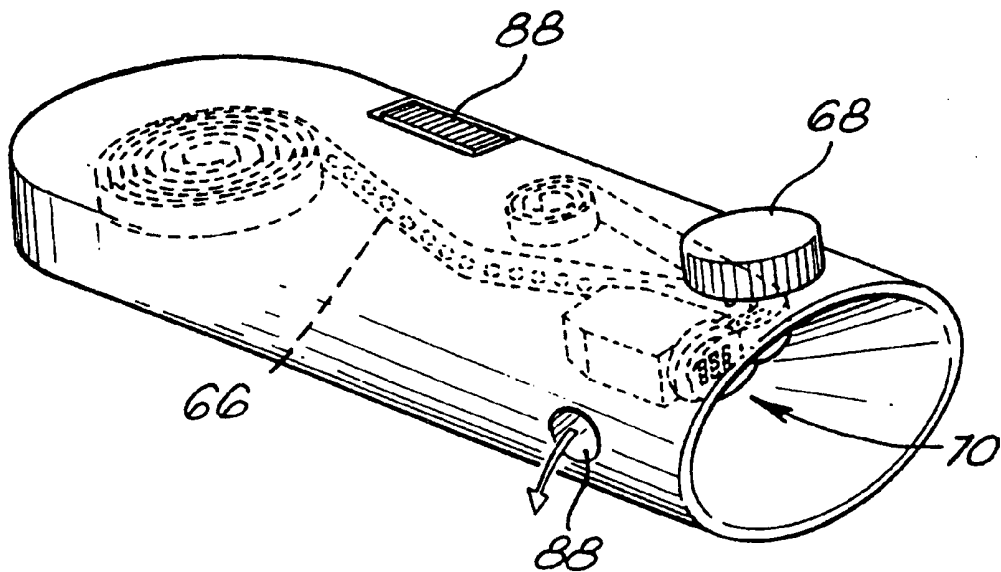
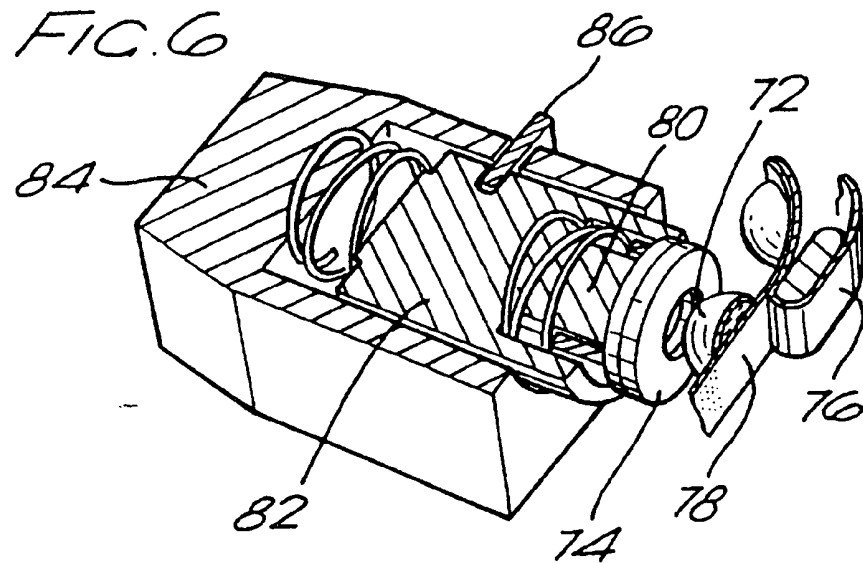


FIG. 6



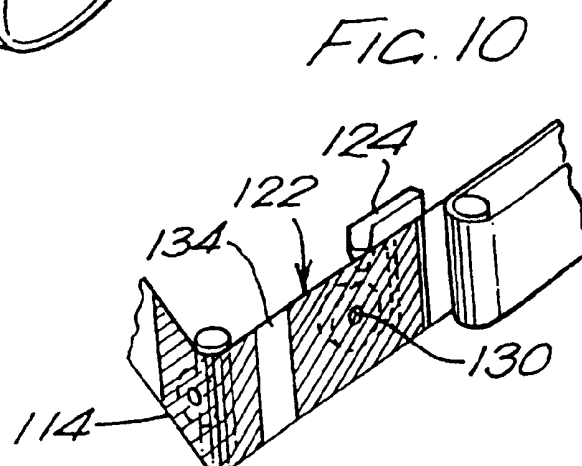
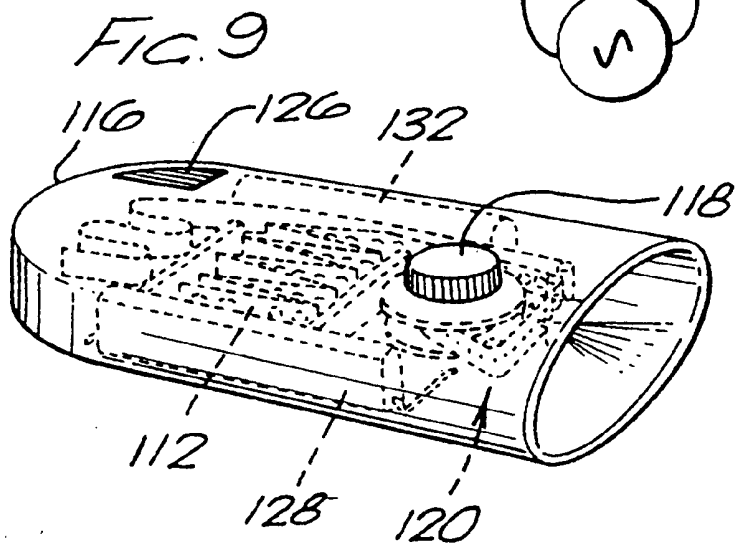
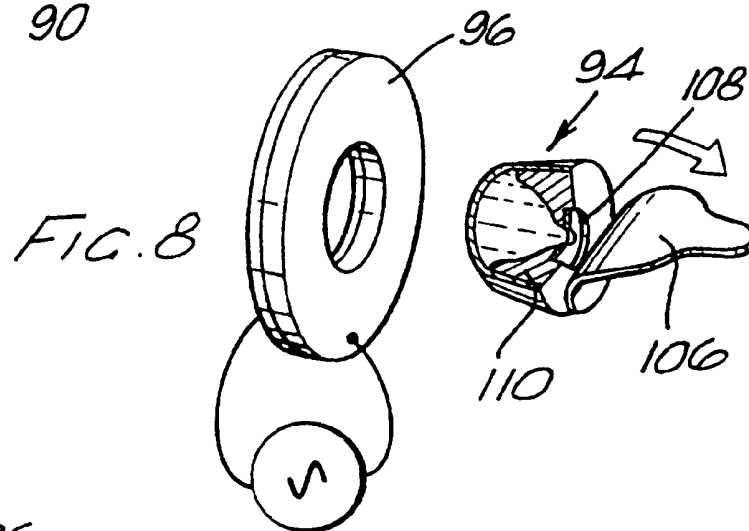
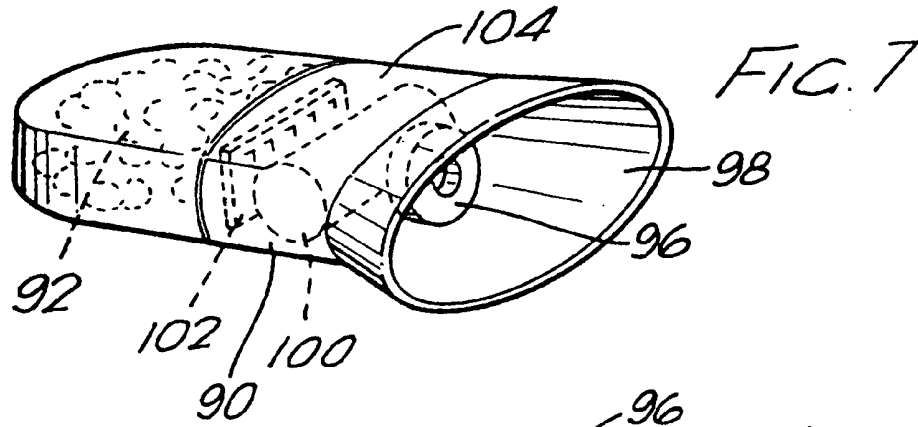


FIG. 19

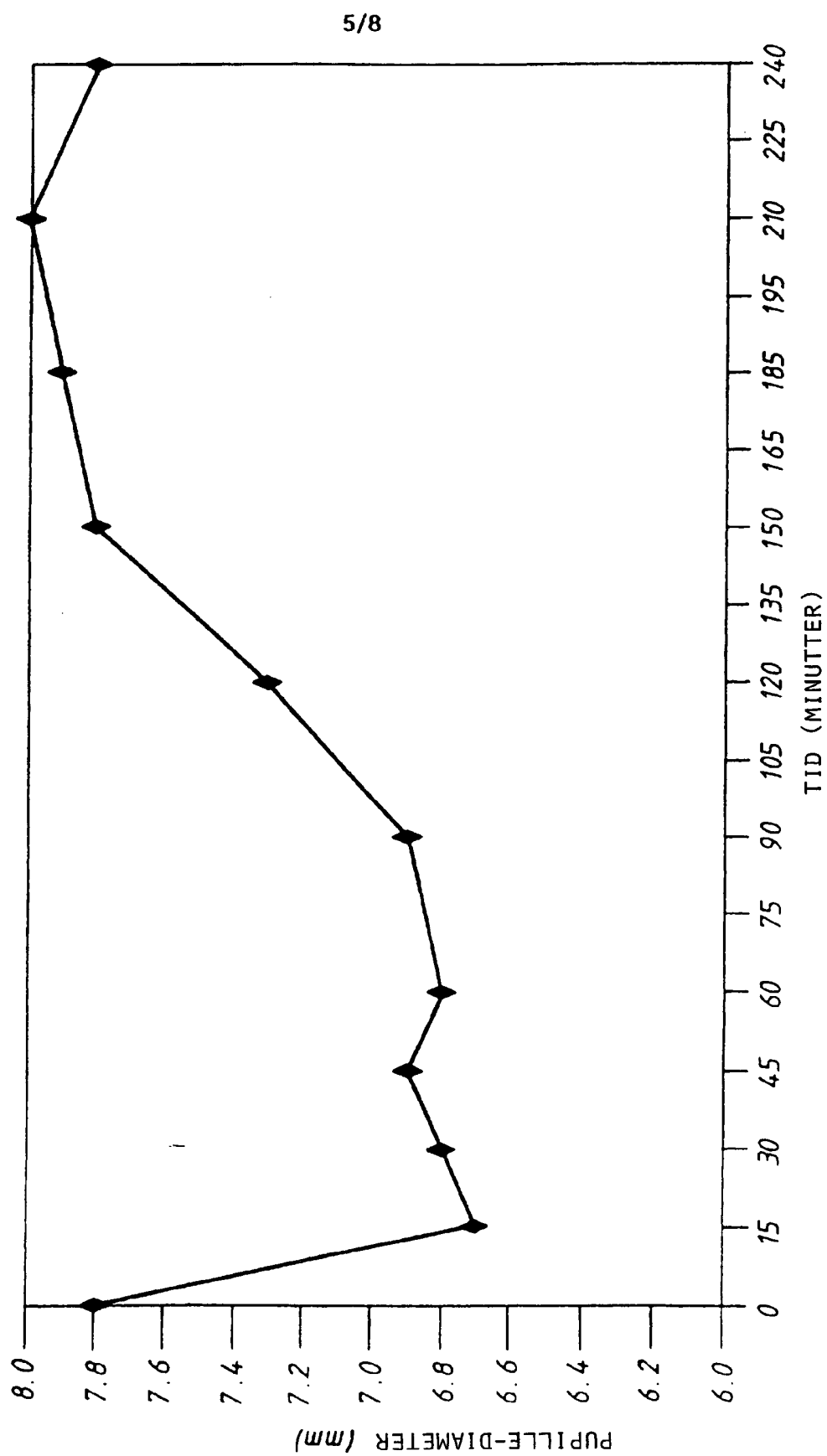


FIG. 11

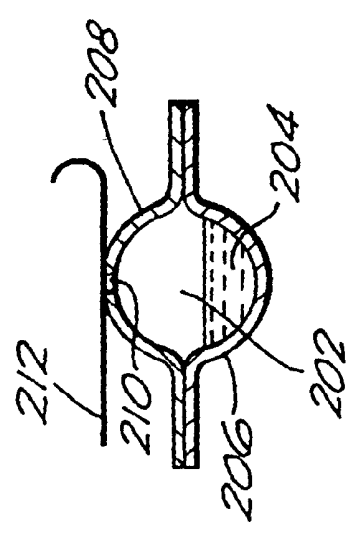


FIG. 12A

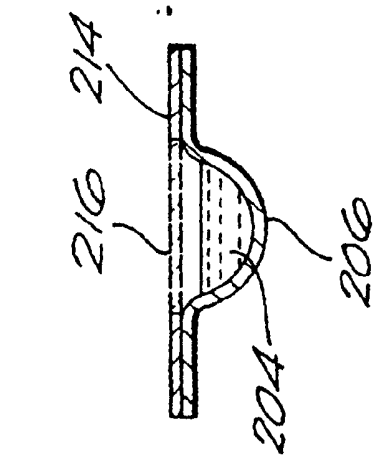


FIG. 12B

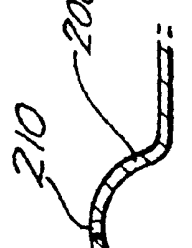


FIG. 12C

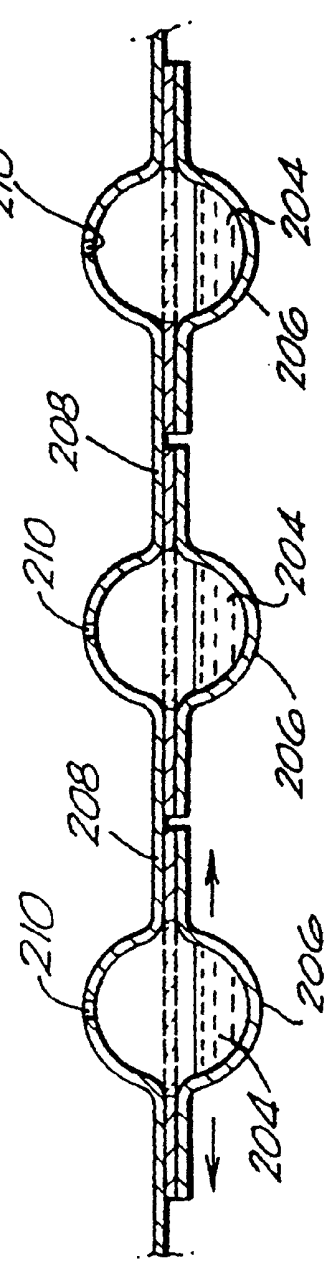


FIG. 13

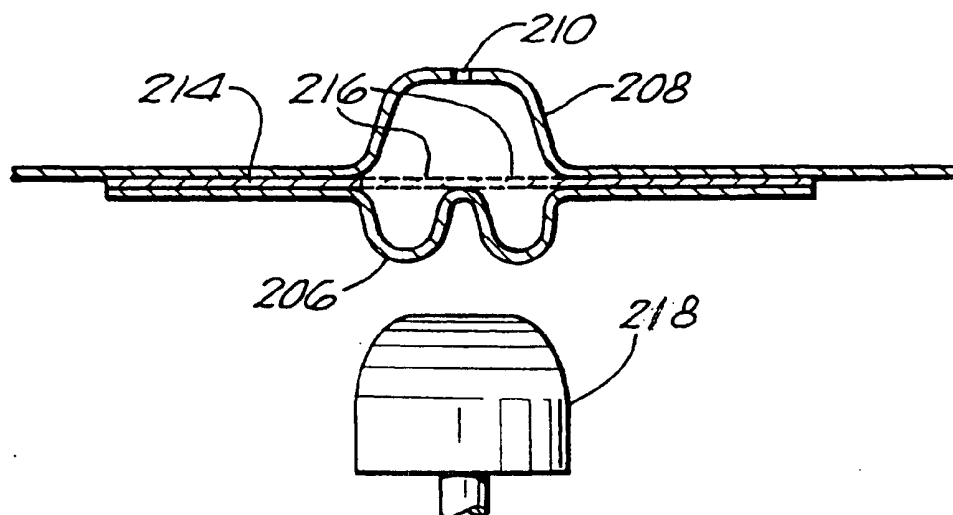


FIG. 14

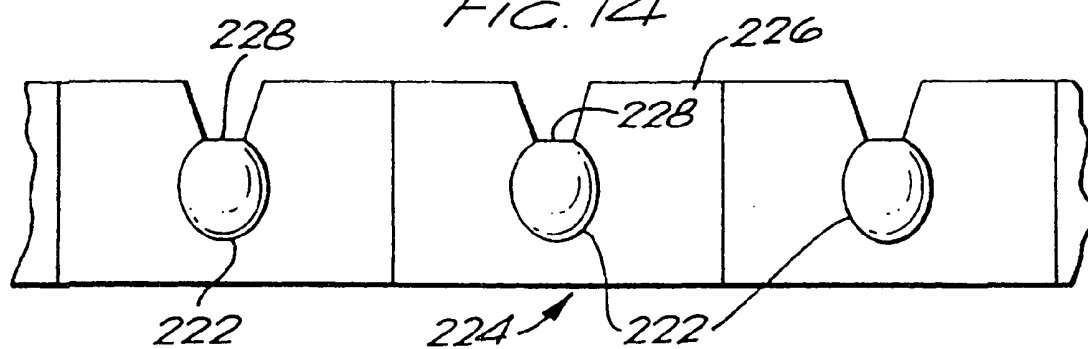


FIG. 15

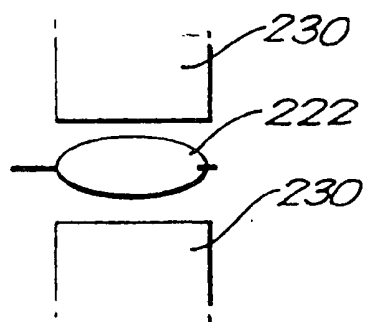


FIG. 16

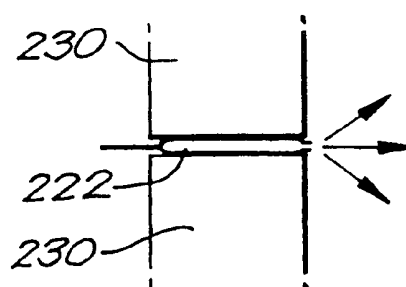


FIG. 17

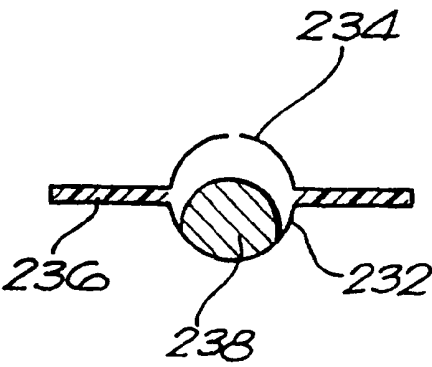


FIG. 18

