



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2321191 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

B65D 47/18 (2006.01)
A61F 9/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.04.20
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.10.29
(86)	Europeisk søknadsnr	09786089.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.07.31
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.05.18
(30)	Prioritet	2008.07.31, FR, 0804420
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Laboratoires THEA, 12, rue Louis Blériot Zone Industrielle du Brézet, 63100 Clermont-Ferrand, FR-Frankrike
(72)	Oppfinner	CHIBRET, Jean-Frédéric, 19 rue du Port, F-63000 Clermont Ferrand, FR-Frankrike DEFEMME, Alain, 7 rue des Galoubies, F-63400 Chamalieres, FR-Frankrike FAURIE, Michel, 10 rue Jean Moulin, F-63960 Veyre-Monton, FR-Frankrike MERCIER, Fabrice, 34 avenue Léon Blum, F-63000 Clermont-Ferrand, FR-Frankrike
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Flaske for emballering av væske som skal doseres dråpevis, med antibakteriell beskyttelse
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-02/38464 WO-A1-2006/043295 WO-A1-2007/033480 CA-A1- 2 492 255 US-A- 5 373 972

**FLASKE FOR EMBALLERING AV VÆSKE SOM SKAL DOSERES DRÅPEVIS,
MED ANTIBAKTERIELL BESKYTTELSE**

5 Den foreliggende oppfinnelsen vedrører utforming og fremstilling av en flaske for emballering av væske som skal doseres dråpevis ved hjelp av et doseringshode med dråpetellertut.

10 Oppfinnelsen er anvendbar på alle områder på hvilke det kan være ønskelig å dosere en væske dråpevis, særlig for farmasøytiske produkter eller kosmetiske produkter eller for enhver oppløsning som er fri for antimikrobielle konserveringsmidler.

15 Anvendelsesområdet som er særlig foretrukket av oppfinnelsen, og som vil bli beskrevet mer spesifikt i den foreliggende beskrivelsen som eksempel, uten på noen måte å være begrensende, vedrører emballering og dosering av oftalmiske væsker som er bestemt for å påføres lokalt i øyet i form av dråper.

20 De fleste oftalmiske oppløsninger, uansett funksjon (behandling av en okulær sykdom, sårheling, hydrering etc.) markedsføres inneholdt i en beholder som er anordnet inni en emballeringsflaske som er utstyrt med en dråpetellertut for å dosere dråpene direkte i øyet. Tuten er gjennomhullet av en sentral kanal for utstøting av væsken fra beholderen og til utsiden. Den festes generelt over beholderen. Nærmere bestemt, i flaskene som den foreliggende oppfinnelsen omhandler, er tuten del av et doseringshode i hvilket den forlenger en indre del, 25 eller innsats, som settes tett inn i en hals i flasken og sikrer kommunikasjon mellom beholderen og utstøtingskanalen.

30 Alle flasker av denne typen, se for eksempel WO0238464, har et problem når det gjelder beskyttelse mot mikrobiell spredning, som risikerer å føre til mikrobiologisk smitte i pasientens øyne når dråpene skal doseres. For å bøte på dette er det vanlig å anvende antimikrobielle konserveringsmidler som føres inn i blanding i oppløsningen. Men slike midler, slik som for eksempel benzalkoniumklorid, har den alvorlige ulempen at de er aggressive for øyet.

35 I samme hensikt er det stadig mer vanlig å utstyre dråpedoseringssystemene med en antibakteriell filtermembran innsatt i væskens bane mellom beholderen og tuten, for å hindre ytre kontaminasjoner i å nå oppløsningen inneholdt i

5 beholderen. Denne løsningen er tilfredsstillende når det gjelder flaskens innhold og så lenge flasken forblir beskyttet av en hette som omgir dråpetellertuten og ved emballasjen den blir markedsført i. Det er den ikke lenger etter at doseringshodet er avdekket for en første bruk, noe som gjør det nødvendig å begrense flaskens levetid der den er i bruk, i den hensikt å forebygge at det oppstår parasittiske okulære infeksjoner.

10 Noen har også tenkt at problemet kan løses ved å ta i bruk anordninger som eksisterer i andre sektorer, der det dannes vannsirkulasjonskretser som består av et materiale med bakteriedrepende aktivitet. Dette er tilfellet i patentdokumentet WO 2007/056131, der det unngås at det tas i bruk en antibakteriell filtermembran ved å se for seg å behandle slik en tilbakeslagsventil gjennom hvilken væsken støtes ut fra flasken. I tillegg til det faktum at denne 15 løsningen ikke har vist seg å ha den tilsiktede effekten, kommer at den er forbeholdt flasker med irreversibel deformering, i hvilke væskebeholderens volum minsker for hver bruk, idet ingen innkommende luft erstatter den forbrukte væsken.

20 Den foreliggende oppfinnelsen har imidlertid hovedsakelig som formål å forbedre de sanitære forholdene ved bruk av en flaske for emballering av væske i hvilken væskebeholderen har vegg med elastisk reversibel deformering ved at luft slippes inn i beholderen til erstatning for hele volumet til væsken som støtes ut, og i hvilken innslipet av luft foregår gjennom doseringshodet den samme veien som væsken støtes ut. Den har også som formål fullstendig å utnytte 25 mulighetene som antibakterielle membraner gir, ved å foreslå en flaske som er egnet til emballering av oftalmiske oppløsninger som er fri for konserveringsmidler.

30 I utgangspunktet for denne oppfinnelsen ble det observert at med denne typen flasker skyldes ikke risikoen for okulær kontaminasjon så mye den dryppede væsken som selve flasken, hvis tut er utsatt for å berøres av brukeren, å være uten hette mellom to gangers bruk og å komme for nær øyelokkene.

35 I flasken som foreslås i oppfinnelsen, se også krav 1, idet hodet for dråpevis dosering av væske omfatter en antibakteriell filtermembran som er innsatt i banen til væsken som støtes ut, og til luften som går inn som erstatning, og som er montert mellom en innsats for tett montering på flasken i kommunikasjon

med dens indre beholder og dråpetellertuten, er det tenkt å danne kun tuten, bortsett fra innsatsen, i et materiale som inneholder et bakteriedrepende middel som har effekt ved antibakteriell forebygging av bakteriell spredning på sin ytre overflate.

5

Flasker omfattende en slik antibakteriell filtermembran er allerede kjent, de hindrer at bakterier som kan føres med luften som kommer inn i flasken etter utstøting av en væskedråpe, trenger helt inn i beholderen for å kontaminere væsken som er igjen. Denne membranen omfatter ikke bakteriedrepende middel, dens antibakterielle virkning kommer av dens filtrerende egenskaper: den hindrer at bakteriene går gjennom, ettersom membranens gjennomsnittlige porediameter er mindre enn eller lik $0,2\text{ }\mu\text{m}$ (for eksempel fra $0,1$ til $0,2\text{ }\mu\text{m}$). Tilstedeværelsen av denne membranen gjør det mulig å bruke flasken til emballering av en væske som ikke trenger å inneholde et konserveringsmiddel, men på betingelse av at produktet kun brukes i en begrenset tid etter åpning av flasken. Det anbefales på generelt vis maksimum en måneds bruk.

10

15

20

25

Enda mer spesifikt har oppfinnelsen som formål en flaske for emballering av en væske som omfatter en beholder som har vegg med elastisk reversibel deformering ved at luft slippes inn i beholderen for å levere væsken under virkning av et trykk utøvd mot denne vegg og for å tillate at beholderen returnerer spontant til sin opprinnelige form etter levering av en dose væske, der den antibakterielle filtermembranen er delvis hydrofil og delvis hydrofob. Funksjonsprinsippet til en slik flaske er beskrevet i detalj i den internasjonale patentsøknaden WO2006/000897.

30

35

I tilfellet med slike flasker brukes en membran som har to funksjoner, delvis hydrofil og delvis hydrofob, for eksempel i polymer basert på polyamid eller polyetersulfon, som gjør det mulig på den ene siden at væsken passerer i doseringsretningen, under virkningen av et trykk som utøves av brukeren på beholderens vegg, og på den andre siden at luften passerer i motsatt retning, fra utsiden mot beholderen, når dette trykket slippes opp etter dosering av en dråpe væske. I handelen kan det skaffes en filtermembran som er gjort delvis hydrofob på en del av overflaten ved endring av dens struktur, særlig ved poding i nærvær av en initiator for radikale reaksjoner, for å tillate at luft passerer fra utsiden mot beholderen etter hver doseringsoperasjon. Denne behandlingen

utføres særlig på et sentral bånd, som opptar 20 til 50 % av overflaten anbrakt gjennom væskens vei.

5 En flaske som beskrevet i den internasjonale patentsøknaden WO2006/000897 omfatter dessuten en hydrofob mikroporøs pute, som regulerer strømmen av væske som skal leveres, og som befinner seg mellom beholderen for lagring av væsken og filtermembranen. Den omfatter også en hette som beskytter tuten og skaper en tetthet når flasken ikke brukes til å levere væske.

10 Ifølge oppfinnelsen er det kun dråpetellertuten, som befinner seg på den andre siden av den antibakterielle filtermembranen, som behandles med et bakteriedrepende middel. Av denne grunn kommer ikke væsken som er igjen i beholderen, i kontakt med overflatene på de delene der materialet inneholder et bakteriedrepende middel. Dette hindrer slik at de bakteriedrepende midlene
15 endres over tid, idet væsken forblir i beholderen. Sett at ørsmå fraksjoner væske kan komme inn i flasken etter dråpevis ustøting av væsken, vil denne væsken så vel som luften som suges inn for å utligne trykket, være filtrert for enhver bakterie ved passering av membranen før inntrenging i beholderen.

20 I patentsøknaden WO 2007/056131 foreslås en flaske for emballering av en væske som skal doseres dråpevis, med en tut som danner en ventil gjennom hvilken væsken støtes ut uten å tillate det minste innslipp av luft i beholderen som inneholder væsken. Når det i dette dokumentet i tillegg anbefales at materialene som utgjør denne tuten eller hele flasken, behandles med et
25 bakteriedrepende middel, kan det kun dreie seg om å behandle væsken når den passerer.

Ifølge en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er dråpetellertutens legeme dannet i et materiale, særlig i et støpt plaststoff, som inneholder en
30 ionetransporterende polymer med bakteriedrepende effekt jevnt fordelt i dens masse.

Den ionetransporterende polymeren valgt innenfor rammen av oppfinnelsen har fordelaktig, takket være de bakteriedrepende egenskapene til ionene den transporterer, en antimikrobiell virkning som er effektiv mot bakteriestammer,
35 men også mot gjær og mugg. De aktuelle ionene er særlig sølvioner. Det er konstatert av oppfinnerne at flaskene utstyrt med en slik dråpetellertur sikrer

pasienten fordelaktig en god biologisk sikkerhet, samtidig som den ikke er toksisk for øyet.

Den antibakterielle effekten utøves fordelaktig på dråpetellertutens overflate. De bakteriedrepende ionene som er til stede på denne overflaten, og særlig på overflaten som risikerer å komme i kontakt med øyet, har på dette stedet en bakterostatisk effekt og hemmer den bakterielle spredningen som kan begynne etter kontaminering av tuten. Denne bakterielle kontamineringen kan for eksempel komme fra bakteriene som er til stede i øyet eller rundt dette, ved kontakt mellom tuten og okulære vev eller fluider når dråpene administreres. Denne kontamineringen kan også mer generelt stamme fra frivillig eller ufrivillig kontakt med brukerens fingre under doseringen, eller ganske enkelt fra omgivende luft eller et fremmedlegeme når tuten ikke er beskyttet av en hette mellom to gangers bruk. Dessuten suges alltid rester av væske, i størrelsesorden noen mikroliter, inn igjen i tuten etter hver doseringsoperasjon, om enn bare i utstøtingskanalen. Disse restene utgjør et gunstig fuktig miljø som kan utgjøre en kilde til mikrobiell spredning i tuten.

Over tid og etter flere gangers bruk kan det tenkes at de bakteriedrepende ionene som er til stede i stoffet, migrerer inni polymeren som transporterer dem, i retning av tutens overflate, slik at de erstatter de forbrukte ionene etterhvert som de virker fra denne overflaten.

Dråpetellertuten ifølge oppfinnelsen forblir slik fordelaktig alltid beskyttet, så vel på sin ytre som sin indre overflate, mot den mikrobielle spredningen som kan føre til bakteriekonsentrasjoner som er tilstrekkelig store til å være skadelig for brukerens helse eller komfort. Særlig unngås det slik at væsken som går gjennom tuten under doseringen, kontamineres. Tuten utgjør dessuten aldri en kilde til direkte kontaminering av øyet ved kontakt mellom tuten og øyet ved senere dosering. I tilfeller der doseringstutene på sin base har en antibakteriell membran for å hindre kontaminering av væsken inni beholderen, reduseres også risikoen for at det på dråpetellertutens overflate dannes en biologisk film, eller biofilm, som systematisk kan smitte væsken når den passerer gjennom membranen under doseringen.

Fremgangsmåten for fremstilling av tuten ifølge oppfinnelsen er fordelaktig helt enkel å utføre. Polymerpartiklene som er ladet med ioner med bakteriedrepende

effekt, føres inn i plaststoffet, slik at det etter oppvarming oppnås en homogen blanding, ut fra hvilken prosessen med å støpe tuten utføres.

5 Denne fremgangsmåten krever, sammenlignet med de klassiske fremgangsmåtene for fremstilling av doseringstuter ved støping, kun ett eneste enkelt tilleggstrinn, det vil si å blande den antibakterielle polymeren med hovedstoffet som danner tuten som skal støpes helt i begynnelsen av støpeprosessen.

10 Sølvisioner er særlig foretrukket som ioner med bakteriedrepende effekt. Disse ionene er typisk kjent for sine antimikrobielle egenskaper, idet de ikke er toksiske for det humane øyet i en konsentrasjon på noen prosent polymerer som transporterer sølvioner i massen. De er effektive mot de fleste typer bakterier, gjær, sopp og andre lignende mikrober. De binder seg til cellemembranen og
15 forstyrrer dens naturlige funksjon. De trenger også gjennom veggene i cellene, der de går sammen med grupper som avgir elektroner, og negativt ladede grupper, samt med tiolgrupper som er hyppige i enzymer. Dette induserer dysfunksjon i cellene, noe som raskt fører til at de dør.

20 Sølvisionene føres for eksempel inn i stoffet i form av granuler som inneholder disse i fin dispersjon i polyetylen, transportert av en harpiks som utveksler uorganiske ioner. Det finnes i handelen slike granuler, som særlig har den fordel at de er svært enkle og sikre i bruk.

25 Andelen polymerpartikler som transporterer bakteriedrepende ioner som er inkorporert i blandingen for å danne tutens legeme, er fordelaktig omfattet mellom 1 og 10 og foretrukket mellom 2 og 5 vekt-% av blandingens totale vekt.

30 Dråpetellertuten ifølge oppfinnelsen kan være dannet i ett enkelt ringformet stykke, gjennomhullet av en trang sentral kanal for utstøting av væske.

Ifølge en særlig fordelaktig utførelsesform av oppfinnelsen er dråpetellertuten fremstilt slik at den fordeler passasjetverrsnittet som gis til sirkulasjonen av den
35 utstøtte væsken eller luften som suges inn igjen, i flere kretser som begrenses av overflater til materiale ladet med bakteriedrepende middel. I denne hensikt tenkes det i oppfinnelsen særlig å anordne i tuten en indre sentral kanal som er

relativt stor, i hvilken det settes inn en sentral kjerne som danner en flerhet underkanaler for utstøting av væsken, og å fremstille denne sentrale kjernen i et materiale som inneholder et bakteriedrepende middel fordelt i dens masse.

5 En fordel ved denne sentrale kjernen er at effektiviteten når det gjelder hemming av den bakterielle spredningen i tuten er ytterligere forbedret, ettersom kontaktflaten som gis til luft som trenger inn utenfra, og følgelig til den ytre kilden til bakteriell kontaminasjon, gjennom veggene til underkanalene i antimikrobielt materiale er større enn i tilfellet med én (enkelt) kanal.

10

Ifølge et fordelaktig særtrekk ved oppfinnelsen omfatter den sentrale kjernen et bakteriedrepende middel som er forskjellig fra middelet inneholdt i tutens ytre legeme (den ytre delen). Dette gjør det mulig å øke effektiviteten mot bakteriell spredning; bakteriedrepende midler som har ulike antibakterielle spektre, og som er best egnet avhengig av tutens deler, kan faktisk kombineres. Slik det er presisert ovenfor frigjør bakteriedrepende midler som transporterer ioner, som sølvioner, disse bakteriedrepende ionene over tid og har en interessant virkning for tutens ytre overflater og for å bekjempe dannelsen av biofilmer.

15

20

Ifølge et spesielt særtrekk ved oppfinnelsen omfatter den sentrale kjernen som bakteriedrepende middel en forbindelse valgt blant fenolforbindelser og særlig klorerte fenolforbindelser. Den klorerte fenolforbindelsen er foretrukket 5-klor-2-(2,4-diklorfenoksy)fenol, kjent under navnet triklosan. Denne forbindelsen har et bredt antibakterielt spekter. Denne forbindelsen har ifølge visse studier en biocid virkning ved å virke på bakterienes membran og/eller cytoplasma og en bakterostatisk virkning som hindrer bakteriespredning ved å inhibere hovedsakelig syntesen til fettsyrer, som er nødvendig for cellemembranenes reproduksjon og oppbygging.

25

30

Ifølge et fordelaktig særtrekk ved oppfinnelsen er den sentrale kjernen dannet i det samme basematerialet som det som er brukt for å danne dråpetellertutens ytre hovedlegeme.

35

Den sentrale kjernen og tutens ytre hovedlegeme, som avgrenser den sentrale kanalen, er begge fremstilt uavhengig av den andre i adskilte støpeoperasjoner og deretter sammenføyd med hverandre ved innsetting av kjernen i kanalen.

I en slik utførelsesform tenkes det i oppfinnelsen fordelaktig at underkanalene dannes av furer uthulet på kjernens ytre overflate. Dette særtrekket viser seg å være særlig fordelaktig, ettersom det tillater bedre kontroll over overflatetilstanden til ustøtingskanalens vegger i forbindelse med fremgangsmåten for fremstilling av tuten.

I tilfellet med klassiske tuter, det vil si som omfatter en trang sentral kanal for utstøting av væsken, foretas dannelsen av kanalen etter støpeprosessen, ved gjennom boring ved hjelp av en svært fin nål i stoffet som ennå ikke er fullstendig herdet. På industrielt nivå kan en slik fremgangsmåte skape ørsmå uregelmessigheter på overflaten til den sentrale kanalen, som fører til dannelse av eventuelle mikrolommer for retensjon på kanalens tykke vegg. Disse mikrolommene utgjør fordypninger for bakteriespredning.

I tuten ifølge oppfinnelsen omfatter kanalen for utstøting av væsken en flerhet underkanaler. Disse underkanalene har, på grunn av sin fremstillingsfremgangsmåte, ifølge hvilken furer dannes under støping av kjernen ved hjelp av en støpeform med egnet form, glattere vegger, som er fri for overflateujevnheter i hvilke bakterier og andre mikrober kan sette og spre seg.

Underkanalene er foretrukket minst to i antall, og foretrukket fire, jevnt fordelt rundt kjernens akse, for å sikre stor kontaktflate med luften som suges inn i tuten etter hver doseringsoperasjon.

Ifølge en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er den sentrale kjernen et porøst termoplastisk materiale, særlig basert på polyolefiner, og nærmere bestemt valgt blant polyetylenfamilien (slik tutens ytre hovedlegeme kan være). Polyetylenene gir dette materialet en hydrofob karakter, som gjør at væskestagnasjoner unngås.

Et slikt porøst materiale er foretrukket et sintret materiale. Det oppnås ved sintring, det vil si ved termisk behandling av partikler av den termoplastiske polymeren, som på forhånd er kaldkomprimert i en støpeform, utført ved en temperatur som er lavere enn polymerens (hovedbestanddelens) smeltepunkt. Denne fremstillingsfremgangsmåten tillater å binde partiklene til hverandre uten å smelte dem og å kontrollere materialets porøsitet, særlig ved å påvirke

temperaturen og trykket. Det bakteriedrepende middelet kan tilsettes på ulike måter, sammen med basepolymeren, ved blanding av en bakteriedrepende behandlet polymer og basepolymeren eller ved overflatebehandlinger med eller uten tilsetningsstoffer. Ifølge et spesielt tilfelle fremstilles det porøse polymermaterialet ved sintring, og det oppnådde sintrede materialet behandles deretter med det bakteriedrepende middelet. Slike porøse materialer og deres fremstillingsfremgangsmåter er beskrevet for eksempel i den internasjonale patentsøknaden WO01/65937.

I denne utførelsesformen av oppfinnelsen har det porøse termoplastiske materialet fordelaktig en gjennomsnittlig porestørrelse hvis størrelsesorden er noen hundre mikrometer. Denne størrelsen kan for eksempel være omfattet mellom 0,1 og 0,2 mm (100 og 200 μm).

I denne utførelsesformen av oppfinnelsen har også fordelaktig det porøse materialet og endedelen til tutens ytre del lignende sylindriske former, som stemmer overens med hverandre, det vil si at de er nøyaktig tilpasset hverandre. Dette gjør det mulig å unngå at væske stagnerer mellom veggen i denne delen av tuten og den sentrale kjernen. Denne sylindriske formen til den sentrale kjernen er et kompromiss som minimerer ladningstapene når væsken går gjennom den for å doseres, og optimerer dessuten de antibakterielle kontaktflatene. Ifølge et spesielt tilfelle av denne utførelsesformen har tutens endedel en form som er overstøpt på det porøse materialet. Den er dannet ved overstøping av det porøse materialet slik at formene deres er nøyaktig tilpasset hverandre.

I foretrukne utførelsesformer av oppfinnelsen omfatter tuten, på den sentrale kanalens base, en omkretsende bukkel som samvirker med en komplementær omkretsende fure dannet på kjernens base for feste ved elastisk sammenklikkingseffekt (fr.: effet d'encliquetage élastique) av kjernen i kanalen. Kjernen tvinges inn i kanalen og den holdes fast inni denne av bukkelen dannet på basen. Bukkelen og furen dannes under operasjonen med støping av tuten, henholdsvis av dens ytre del, som avgrenser den sentrale kanalen, og dens kjerne.

Oppfinnelsen vil nå bli beskrevet mer fullstendig innenfor rammen av foretrukne særtrekk og deres fordeler, ved henvisning til figur 1 til 4 i hvilke:

- figur 1 fremstiller et snittriss langs et langsgående plan som viser tuten til et doseringshode ifølge oppfinnelsen;
- figur 2 illustrerer i perspektivriss den sentrale kjernen til tuten i figur 1, og i snittriss langs et langsgående plan dens mottakshulrom i tuten;
- 5 • figur 3 viser et snittriss langs planet A-A til tuten i figur 1;
- og figur 4 fremstiller et snittriss langs et langsgående plan av en tut med en porøs sentral kjerne ifølge oppfinnelsen.

10 Et eksempel på en første type doseringstut 1 til et doseringshode ifølge oppfinnelsen er fremstilt i figur 1.

15 Doseringshodet omfatter en innsats 13 som er ment for å monteres på en tett måte, takket være tettende krager (fr.: godrons d'étanchéité) 19 inni flaskens 2 hals. Tuten 1 forlenger denne langs sin akse. Den sveises til den ved fotstykket 4.

20 Flasken omfatter en beholder, ikke vist på figuren, begrenset av en vegg med reversibel elastisk deformering, som er ment for å inneholde øyedråper, fordelaktig fri for konserveringsmiddel. Når det trykkes manuelt på beholderens myke vegg tvinges væsken gjennom en strømningsregulerende pute anbrakt i innsatsens 13 indre rør. Beholderens spontane retur til sin opprinnelige form forårsaker at luft kommer inn gjennom det samme røret.

25 Tuten omfatter en langsgående sentral kanal 3, som går gjennom den langs hele høyden fra tutens base 4 til væskeutstøtingsåpningen 5, som befinner seg i dens øvre ende (når flasken stilles vertikalt).

30 Under tutens 1 base er en antibakteriell filtermembran 6 anbrakt på tvers av passasjen til væsken fra beholderen til tuten og til innkommende luft. Denne membranen er ment for å beskytte væsken inneholdt i beholderen fra ytre kontamineringer.

35 Tutens legeme 12 består av et plaststoff, særlig av polymer av typen polyetylen, som inkorporerer i massen en ionetransporterende polymer med bakteriedrepende effekt. Sistnevnte er valgt for å være kompatibel med tutens klassiske stoff. Alene på grunn av dette er den fordelaktig basert på polyetylen.

Den er tilgjengelig i handelen i form av pulver eller granuler eller kuler, klar til å inkorporeres i sammensetningen for støping av tuten. Det bakteriedrepende middelet består fordelaktig av sølvioner som transporteres av polymermakromolekylene.

5

Slike sølvioner er kjent for å være effektive på mange bakteriestammer, gjær og sopp, særlig *pseudomonas*- og *stafylokokk*-stammer, som er de som oftest er til stede på huden og øyets slimhinner.

10

Som kommersielle produkter bestående av polymer, særlig polyetylen, som er ladet med sølvioner og som kan anvendes innenfor rammen av oppfinnelsen, kan det for eksempel nevnes AlphaSan® fra firmaet Clariant S.p.A., eller Biomaster markedsført av firmaet Addmaster Ltd.

15

Tuten ifølge oppfinnelsen er fremstilt ifølge en klassisk støpefremgangsmåte ut fra blandingen inneholdende den antimikrobielle polymeren i homogen blanding med polyetylenet. Andelen polymergranuler som transporterer sølvioner i polyetylenet, er cirka 5 vekt-%.

20

Når støpeprosessen er ferdig er det bakteriedrepende middelet til stede i hele tutens masse, og spesielt både på den ytre overflaten som kan komme i kontakt med øynene eller hendene til brukeren, og på den indre overflaten som avgrenser dens sentrale kanal 3.

25

Inni tutens sentrale kanal 3 er det anbrakt en sentral kjerne 7, som er fremstilt i perspektivriks i figur 1. Kjernen 7 har en form som er komplementær til formen til den sentrale kanalen 3 i hvilken den er rommet, det vil si en form som generelt er konisk og skrår utover ovenfra og nedover. Dens ytre diameter er tilpasset kanalens 3 indre diameter, slik at væsken ikke kan sirkulere mellom kanalen og kjernen.

30

På kjernens 7 ytre overflate er det dannet fire furer 8 jevnt fordelt rundt kjernens 7 akse.

35

Den sentrale kjernen 7 er fremstilt ved en støpeprosess, av samme basemateriale, særlig polyetylen, som legemet til tuten 12 som omgir den, men den omfatter fordelaktig et bakteriedrepende middel som er forskjellig fra det

som er inneholdt i legemet 12, for å ha effekt på tutens ytre overflate. Dette bakteriedrepende middelet er her triklosan. Triklosan har et bredt antibakterielt spekter (og også antisopp). Furene 8 på overflaten dannes under støpeprosessen, ved hjelp av en form som er spesifikt tilpasset til støpeformen.

5

Når kjernen 7 er anbrakt i kanalen 3, som illustrert i figur 3, formes den mellom kjernens 7 ytre vegg og kanalens 3 indre vegg, ved furene 8, underkanalene 11 med lite tverrsnitt. Disse underkanalene 11 sikrer at væsken kan passere fra tutens base til utstøtingsåpningen 5. Deres kontaktflate med luft er glatt og

10

jevn, uten stagnasjonssone for luften, væsken og bakteriene.

På basen til den sentrale kanalen 3 omfatter tuten 1 en ringformet bukkel 9 som reduserer kanalens diameter på dette stedet. Kjernen 7 omfatter for sin del, også på basen, en ringformet fure 10 som er komplementær til bukkelen 9.

15

- Tutens 1 ytre del 12 og kjernen 7 er begge fremstilt ved en klassisk støpeprosess, og deretter sammenføyd med hverandre.

20

Når tuten ifølge oppfinnelsen monteres, settes kjernen 7 inn ved å tvinges i inngrep i kanalen 3, inntil den støter imot den øvre enden til tuten som omgir utstøtingskanalen, som danner kransen som frigjør dråpen. I denne stillingen befinner furen 10 seg vis-à-vis bukkelen 9. Disse to elementene samvirker ved en elastisk sammenklikkingseffekt for å sikre at kjernen holdes fast inni kanalen.

25

Ifølge sin foretrukne utførelsesform ser oppfinnelsen for seg å erstatte den foregående kjernen med furer med en porøs kjerne, innsatt på samme måte i utstøtelseskanalen som går gjennom tuten, for å sikre den samme funksjonen med å dele væskestrømmen ved å fordele den i en flerhet kretser gjennom utstøtelseskanalen som er gjennomhullet i tuten.

30

Fordelene ved dette er mange. For det første er strømmen mye mer delt, og fordelingen er finere. For det andre kan kanalen fylles bedre og jevnere av stoffet, som pensles ut av væsken under utstøtingen. Dessuten er det i kombinasjon med den porøse formen at anvendelsen av et bakteriedrepende middel i familien organiske klorerte fenolforbindelser fremfor et ionisk middel er mest interessant når det gjelder effektivitet mot risikoen for okulær kontaminering.

35

En flaske utstyrt med et slikt doseringshode er fremstilt i figur 4.

5 Som i det foregående omfatter doseringshodet en innsats 13 til hvilken tuten 1 er fast forbundet for å danne en innsetting som er tvunget inn i flaskens hals 2. Motstående til tuten avsluttes innsatsen i flasken med fire radiale vegger i kryss.

10 Doseringshodets innsats 13 er montert på en tett måte takket være tettende krager 19 inni halsen til flasken 2, hvorfra tuten 1 stikker ut og forlenges i flaskens akse. I flaskens indre er det anordnet en beholder 15, avgrenset av en sylindrisk vegg med reversibel elastisk deformering, og som er bestemt for å inneholde øyedråper, fordelaktig fri for konserveringsmiddel. En beskyttelseshette 16 og en ring som ikke kan brytes 21, gjør helheten selvstendig utvendig.

15 Halsen til flasken 2 omfatter, under tutens 1 fotstykke, en antibakteriell filtermembran 6 anbrakt på tvers av passasjen til væsken fra beholderen til tuten og til innkommende luft. Den støttes fritt når den er i bruk ved å støttes mot tutens fotstykke. Den er festet på omkretsen ved varmesveising mellom en
20 omkretsende krans på fotstykket (som der har en vulst som gnis ut under sveiseoperasjonen mellom de to stykkene) og et samvirkende støttepunkt 22 (fr.: portée coopérante) motstående til innsatsens endeside.

25 En mikroporøs pute 17 er anbrakt i den sentrale utboringen til doseringshodet. Den er i seg selv klassisk, også i sin funksjon ved å regulere væskestrømmen og utligne lufttrykket. Den har struktur som filt av blandede tråder, med en tetthet som korresponderer med en tilsvarende porediameter på 50 mikroner.

30 Sirkelformede riller 18 gjør det mulig å drenere den tvungne væskestrømmen gjennom filtermembranen 6 mot den sentrale utstøtingskanalen 3.

35 Tutens legeme 12 er dannet som beskrevet i det foregående for den andre tuten i figur 1, men dens øvre del er sylindrisk (istedenfor å være konisk). Dette hovedlegemet 12 er dannet av et polymerstoff basert på polyetylen omfattende et polymert bakteriedrepende middel som transporterer sølvioner.

Den sentrale kjernen 14, som er fremstilt i perspektivriiss i figur 5, er en porøs sylindrisk kjerne, med en form som er komplementær til formen til tutens øvre del, og med en størrelse som fyller tutens sentrale kanal 3. Denne porøse kjernen opptar hele plassen i den sentrale kanalen 3, slik at den har størst mulig kontaktflate med mikrodråpene til væsken eller den innkommende luften i tuten etter utstøting av en dråpe væske under bruk. Dette hindrer også ladnigstap som oppstår når den gjennomløpes av væsken som går ut.

Den porøse kjernen har en lengde i størrelsesorden centimeter, det vil si særlig en lengde omfattet mellom 0,5 og 2,5 cm, og en diameter i størrelsesorden millimeter, nærmere bestemt omfattet mellom 2 og 6 millimeter.

Den sentrale kjernen 14 er dannet av et porøst termoplastisk materiale basert på sintret polyetylen, omfattende et bakteriedrepende middel bestående av et organisk molekyl som er diffundert i polymermassen, og ikke en polymer med metallioner som for tutens legeme. I dette eksempelet omfatter kjernen av sintret materiale 14 triklosan, mens tutens ytre del 12 omfatter et bakteriedrepende middel basert på sølvioner.

Dens gjennomsnittlige porediameter er i størrelsesorden tidels millimeter, og nærmere bestemt 150 μm . Et slikt porøst materiale er særlig markedsført av firmaet POREX Corporation.

Den sentrale kjernen 14 er tvunget inn i tutens sentrale kanal 3.

Ifølge en annen utførelsesform er tutens ytre del dannet ved overstøping av den porøse kjernen 14. Denne overstøpingen gjør det mulig å ha en tut hvis former henholdsvis til den sentrale kjernen 14 og delen til den sentrale kanalen 3 stemmer perfekt overens med hverandre. Dette gjør det mulig å unngå at væske stagnerer mellom veggen i denne delen av tuten og den sentrale kjernen.

Doseringshodene til flaskene med de to typene tuter som er presentert i eksempler ifølge oppfinnelsen som slik er dannet, har en betydelig antimikrobiell effekt, både på tutens ytre vegg, som kan kontamineres av det ytre miljøet, og på veggene til kanalene for utstøting av væske, som kan kontamineres av luften og væskerestene som suges inn igjen utenfra etter hver væskedoseringsoperasjon. Denne antimikrobielle effekten, som har vist seg å

være effektiv mot smittespredere som er vanlige i det okulære miljøet, hindrer bakteriell spredning på disse overflatene og gjør det mulig å bevare en ren tut og sikre mikrobiologisk sikkerhet for brukerens øye.

5 Den foregående beskrivelsen forklarer klart hvordan oppfinnelsen gjør det mulig å nå målene den har satt seg. Den tilveiebringer særlig en flaske for emballering av væske, særlig oftalmisk, med en dråpetellertut som ved en antibakteriell effekt bevarer en mikrobiologisk ren tilstand under hele brukstiden, og som på grunn av dette sikrer god mikrobiologisk sikkerhet for brukeren.

10

Det fremgår imidlertid av det foregående at oppfinnelsen ikke er begrenset til utførelsesformene som er spesifikt beskrevet og fremstilt i figurene, og at den tvert i mot strekker seg til enhver variant som anvender tilsvarende midler.

Patentkrav

5 **1.** Flaske for emballering av en væske som skal doseres dråpevis, omfattende en mottaksbeholder for en væske uten konserveringsmiddel, der beholderen har vegger med reversibel elastisk deformasjon ved at luft slippes inn i beholderen ved hjelp av et doseringshode gjennom hvilket væsken leveres under virkning av et trykk utøvd mot veggen,

10 - i hvilken hodet for dosering av væsken omfatter en innsats (13), som monteres på en tett måte i flasken, samt en dråpetellertut (1) som forlenger den utenfor flasken, og som er gjennomhullet av en sentral kanal (3) som munner ut i en åpning for ustøting av væsken,

- og i hvilken en antibakteriell filtermembran (6) montert på tutens base (4), mellom denne og innsatsen, er innsatt på tvers av sirkulasjonen av luften som skal gå inn i flasken etter en væskedosering;

15 **karakterisert ved at** dråpetellertuten (1), som befinner seg på den andre siden av den antibakterielle filtermembranen, med unntak av innsatsen (13), selektivt er fremstilt i et materiale inneholdende et bakteriedrepende middel som har effekt ved forebygging av bakteriell spredning på materialets overflate,

20 og **karakterisert ved at** tuten (1) er fremstilt i to stykker omfattende et legeme (12) og en sentral kjerne (7), der den sentrale kjernen er innsatt i tutens sentrale kanal og omfatter en flerhet underkanaler for å definere kretsen for utstøting av væske gjennom legemet, der legemet og den sentrale kjernen begge er fremstilt i materialer inneholdende bakteriedrepende midler.

25 **2.** Flaske ifølge krav 1, **karakterisert ved at** den dessuten omfatter en pute som regulerer strømmen i kanalen (13).

30 **3.** Flaske ifølge krav 1 eller 2, **karakterisert ved at** legemets (12) materiale inneholder et bakteriedrepende middel fordelt i massen, som har effekt ved migrering mot materialets overflate, mens den sentrale kjernen (7) er fremstilt i et materiale som omfatter et bakteriedrepende middel basert på en klorert fenolforbindelse.

35 **4.** Flaske ifølge krav 3, **karakterisert ved at** den klorerte fenolforbindelsen som kjernen (7) omfatter, er 5-klor-2-(2,4-diklorfenoksy)fenol eller triklosan.

5. Flaske ifølge et av de foregående kravene, **karakterisert ved at** tutens legeme (12) består av et materiale som inneholder som bakteriedrepende middel en ionetransporterende polymer som er jevnt fordelt i massen.

5

6. Flaske ifølge krav 5, **karakterisert ved at** de bakteriedrepende ionene er sølvioner.

7. Flaske ifølge et av de foregående kravene, **karakterisert ved at** kjernen (7) inni tuten (1) er et porøst sintret termoplastisk materiale, særlig basert på polyetylen.

10

8. Flaske ifølge det krav 7, **karakterisert ved at** det porøse materialet har en gjennomsnittlig porestørrelse hvis størrelsesorden er noen hundre millimeter.

15

9. Flaske ifølge et av kravene 7 eller 8, **karakterisert ved at** endedelen til utstøtingskanalen til tutens ytre hovedlegeme og kjernen i porøst materiale har en sylindrisk form, der den sylindriske formen til utstøtingskanalens endedel er nøyaktig tilpasset til den sylindriske formen til kjernen i porøst materiale.

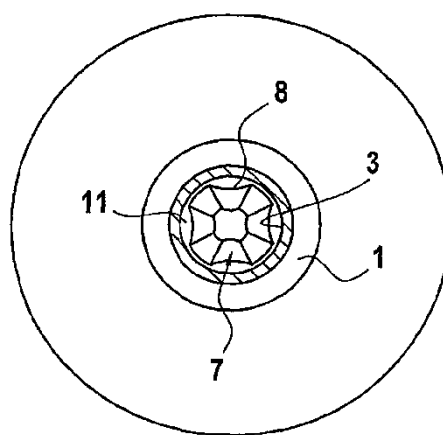
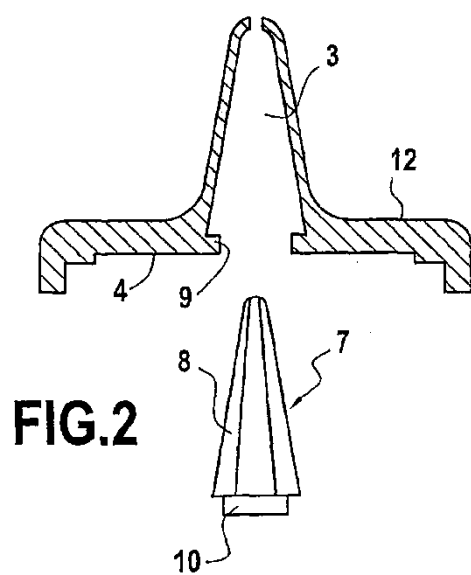
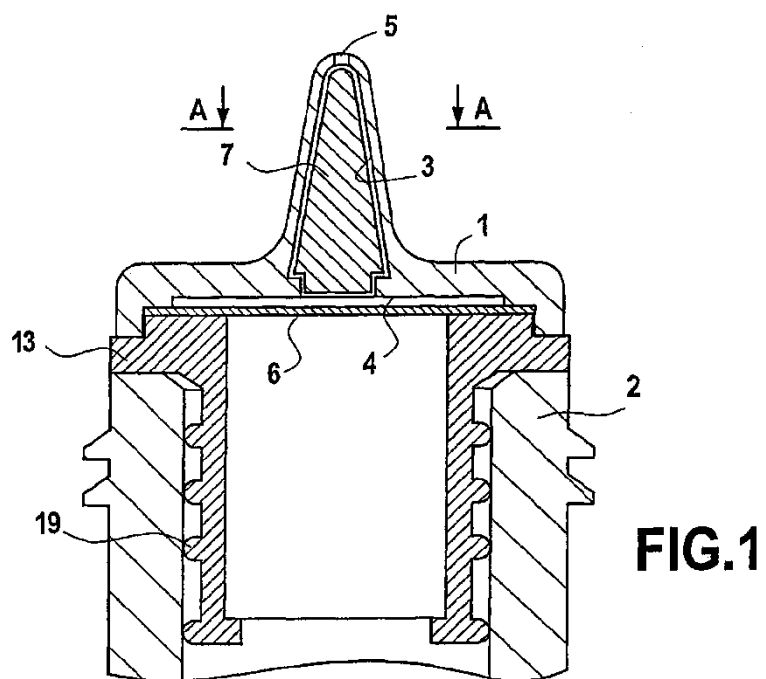
20

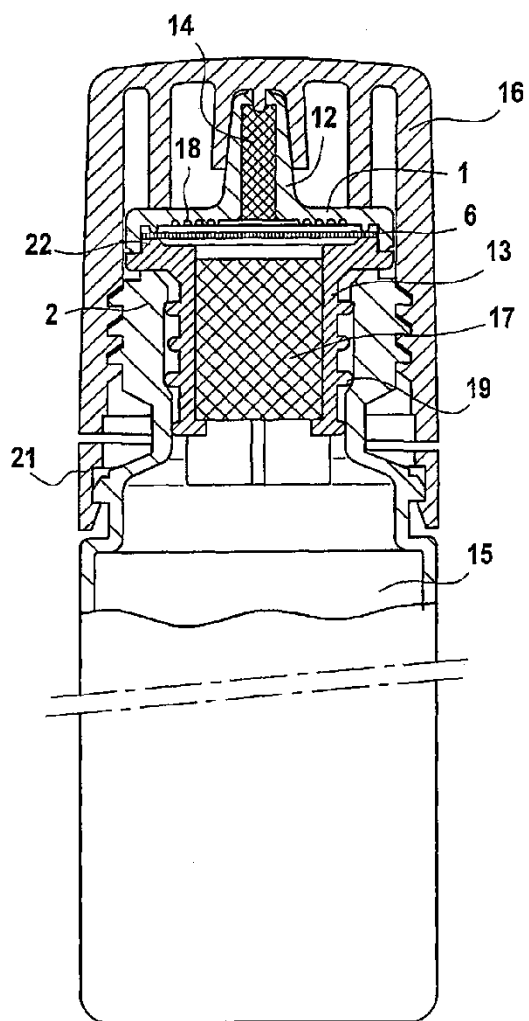
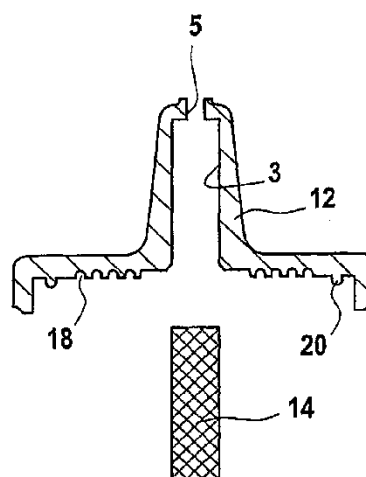
10. Flaske ifølge det krav 9, **karakterisert ved at** tutens legeme (12) er fremstilt ved overstøping på det porøse materialet som kjernen består av.

11. Flaske ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, **karakterisert ved at** den anvendes for emballering av en oftalmisk oppløsning som er fri for konserveringsmiddel.

25

1



**FIG. 4****FIG. 5**