



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027656

(51)⁷ B05B 1/02; A61F 9/00; A61M 11/00

(13) B

(21) 1-2014-03728

(22) 10/04/2013

(86) PCT/US2013/036002 10/04/2013

(87) WO2013/155201 17/10/2013

(30) 61/622,148 10/04/2012 US; 61/642,867 04/05/2012 US; 61/722,589 05/11/2012 US;
61/736,948 13/12/2012 US

(45) 25/03/2021 396

(43) 25/05/2015 326A

(73) EYENOVIA, INC. (US)

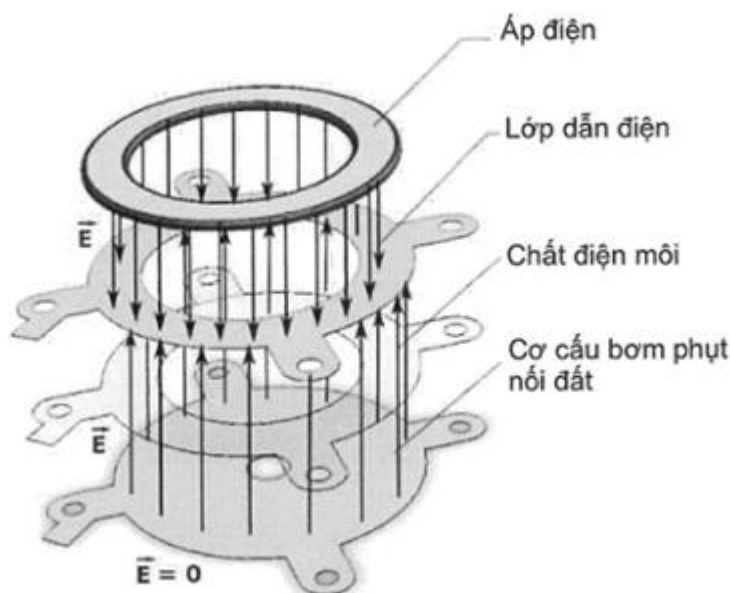
c/o Point Guard Partners LLC, 400 N. Ashley St, Suite 2150, Tampa, FL 33602,
United States of America

(72) HUNTER, Charles Eric (US); BROWN, Joshua Richard (US); BALLOU, Bernard L., Jr. (US); WILKERSON, Jonathan Ryan (US); LYNCH, Iyam (US); WILKENS, Lucien S. (US); LAM, Peter (VE); HAMILTON, Coleman (US); CLEMENTS, J. Sid (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CƠ CẤU BƠM PHỤT CÁCH ĐIỆN ĐỂ TẠO RA CÁC GIỌT CHẤT LƯU NHỎ

(57) Sáng chế đề cập đến cơ cấu và thiết bị bơm phụt để tạo ra dòng giọt nhỏ được định hướng, cũng như các phương pháp được cải thiện để phân phối dòng giọt nhỏ được bơm phụt đến đích. Thiết bị và phương pháp này có thể là hữu dụng cho việc phân phối chất lưu để sử dụng cho mắt, dùng tại chỗ, qua đường miệng, qua đường mũi hoặc qua phổi, cụ thể hơn là, để sử dụng trong việc phân phối chất lưu đến mắt để chữa bệnh cho mắt. Một số khía cạnh của sáng chế đề cập đến thiết bị và phương pháp để phân phối được phẩm có tác dụng chữa bệnh với thể tích liều thấp đến đích, ví dụ, bằng cách kiểm soát điện tích, kích cỡ giọt nhỏ và/hoặc các thông số lắng đọng giọt nhỏ của dược phẩm.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến cơ cấu bơm phụt cách điện để tạo ra các giọt chất lưu nhỏ và phương pháp phân phối được phẩm có tác dụng chữa bệnh với thể tích liều thấp cho mắt của đối tượng cần điều trị, so với ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc sử dụng thiết bị phun để dùng các sản phẩm ở dạng sương mù hoặc phun tia là lĩnh vực có tiềm năng lớn đối với các sản phẩm an toàn, dễ sử dụng. Tuy nhiên, thử thách chính trong việc tạo ra thiết bị này là để tạo ra sự phân phối thích hợp và chính xác liều phù hợp. Lĩnh vực quan trọng cần đến thiết bị phun là trong việc phân phối thuốc cho mắt.

Việc đưa theo cách truyền thống các chất lưu đến mắt, như trong trường hợp của thuốc nhỏ mắt, luôn luôn đặt ra vấn đề, cụ thể là đối với trẻ em và các động vật mà có xu hướng chớp mắt hoặc giật mạnh ở thời điểm quan trọng khi dùng, làm cho giọt nhỏ rơi xuống mi mắt, mũi hoặc phần khác của mặt. Sự tác động của giọt lớn hoặc các giọt chất lưu trên nhãn cầu, cụ thể là khi chất lưu ở nhiệt độ khác nhau, còn có xu hướng tạo ra phản ứng chớp mắt. Đối với người cao tuổi, người tàn tật và các nạn nhân đột quỵ còn thường mất đi sự khéo léo và phối hợp cần thiết để dùng một cách đúng cách các giọt cho mắt. Ngoài ra, với việc dùng không thuận lợi, sự tuân thủ đúng của đối tượng có thể là vấn đề.

Cụ thể hơn là, giọt thuốc nhỏ thông thường như được phân phối bởi lọ nhỏ mắt có thể thay đổi, tùy thuộc vào độ nhớt và sức căng bề mặt của chất lưu. Để kiểm soát lượng hoạt chất mà được dùng trong một giọt nhỏ duy nhất, nồng độ của hoạt chất được điều chỉnh theo thể tích. Một khi nồng độ được xác định, liều chính xác có thể đòi hỏi một giọt hoặc nhiều hơn. Tuy nhiên, do mắt người có thể thường chỉ duy trì được 7 μ l chất lưu một lần, thậm trí một giọt nhỏ thuốc duy nhất có thể dẫn đến việc chảy tràn và thất thoát một phần thuốc ra khỏi mắt. Liều nhiều giọt thường kéo theo vấn đề duy trì thuốc trong mắt. Thông thường, đối tượng sẽ dùng tất cả các giọt nhỏ

cần thiết tương ứng với một liều trong một lần, mà làm trầm trọng vấn đề và có thể dẫn đến từ 50 đến 90% thuốc bị chảy tràn và rỉ ra khỏi mắt.

Vấn đề khác đó là một giọt nhỏ duy nhất có nồng độ được xác định đánh dấu giới hạn thấp hơn của liều và, theo cách đó, lượng hoạt chất mà có thể được dùng ở nồng độ được xác định. Ví dụ, việc dùng cho nhi khoa thường sử dụng liều thấp hơn là một minh họa cho trường hợp trong đó kích cỡ/liều của giọt nhỏ có thể là vấn đề.

Do đó, vẫn cần phải phát triển thiết bị phân phối mà tạo ra các liều an toàn, phù hợp, và lặp lại được cho đối tượng để sử dụng cho mắt, dùng tại chỗ, qua đường miệng, qua đường mũi hoặc qua phổi.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Trong một số khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp phân phối được phẩm với thể tích liều thấp đến mắt của đối tượng cần điều trị này bằng cách kiểm soát điện tích giọt nhỏ, kích cỡ giọt nhỏ và/hoặc các thông số lắng đọng giọt nhỏ của được phẩm. Về khía cạnh này, bằng việc sử dụng thiết bị bơm phụt theo sáng chế, được phẩm với thể tích liều thấp có thể được lắng đọng trong mắt của đối tượng theo cách tái tạo được, ví dụ, so với việc sử dụng ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt và các thể tích liều.

Trong một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phương pháp phân phối được phẩm với thể tích liều thấp cho mắt của đối tượng cần điều trị, so với thể tích liều của ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt, phương pháp này bao gồm các bước: (a) tạo ra các giọt nhỏ bao gồm được phẩm với thể tích liều thấp với điện tích giọt nhỏ kiểm soát được; và (b) phân phối các giọt nhỏ bao gồm được phẩm với thể tích liều thấp đến mắt của đối tượng, trong đó điện tích giọt nhỏ kiểm soát được cải thiện việc phân phối các giọt nhỏ đến mắt của đối tượng, so với việc phân phối nhờ ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt.

Trong một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp phân phối được phẩm với thể tích liều thấp cho mắt của đối tượng cần điều trị, so với thể tích liều của ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt, phương pháp này bao gồm các bước: (a) tạo ra các giọt nhỏ bao gồm được phẩm với thể tích liều thấp, trong đó các giọt nhỏ này có

kích cỡ giọt trung bình nằm trong khoảng từ 15 đến 100 micromet về đường kính và tốc độ bơm phụt trung bình nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20 m/giây; và (b) phân phối các giọt nhỏ bao gồm được phẩm với thể tích liều thấp đến mắt của đối tượng, trong đó có khoảng từ 80 đến 100% khối lượng giọt nhỏ từ bơm phụt được lắng đọng trong mắt.

Trong một số khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến cơ cấu bơm phụt dạng phun và thiết bị bơm phụt mà tích điện theo cách có kiểm soát cho các giọt nhỏ được bơm phụt nhờ đó cải thiện việc phân phối các giọt nhỏ được bơm phụt đến bề mặt mong muốn cho việc dùng, ví dụ, mô hoặc bề mặt sinh học.

Trong một số phương án, cơ cấu bơm phụt dạng phun và thiết bị bơm phụt được tạo kết cấu để tạo ra điện tích kiểm soát được đối với các giọt nhỏ được bơm phụt tùy thuộc vào việc dùng của các giọt nhỏ được bơm phụt, mà không tạo điện tích cho giọt nhỏ chất lưu trong khi bảo quản trước khi dùng, nhờ đó làm giảm thiểu các tương tác vật lý và hóa học tiềm tàng, sự thoái biến, sự biến tính, v.v., của giọt nhỏ chất lưu trong quá trình bảo quản do điện tích.

Trong các khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến cơ cấu bơm phụt và thiết bị bơm phụt mà tạo ra sự ngăn chặn hoặc loại trừ sự thâm ướt do điện, bắt giữ giọt nhỏ được gây ra bởi sự tích điện cảm ứng, và sự biến đổi hóa học do sự tích điện và phóng điện cục bộ của chất lưu.

Các khía cạnh này và các khía cạnh khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện hình vẽ mặt cắt của thiết bị bơm phụt theo một số khía cạnh của sáng chế.

Các hình vẽ Fig.2A và Fig.2B minh họa hình vẽ mặt cắt của tám bơm phụt được hoạt hoá đối với thiết bị bơm phụt theo một số khía cạnh của sáng chế.

Fig.3A là hình vẽ dạng sơ đồ của cơ cấu bơm phụt theo một số khía cạnh của sáng chế.

Fig.3B là hình vẽ tháo rời của cơ cấu bơm phụt theo một số khía cạnh của sáng chế.

Fig.3C là hình chiếu phẳng của cơ cấu bơm phụt theo một số khía cạnh của sáng chế.

Các hình vẽ từ Fig.4A đến Fig.4D minh họa việc tạo điện tích cảm ứng và tạo điện tích do ma sát của giọt nhỏ, và hệ thống bơm phụt kết hợp điều khiển các tín hiệu theo một số khía cạnh của sáng chế.

Fig.5 thể hiện hình vẽ được mở rộng theo không gian ba chiều của cơ cấu bơm phụt cách điện theo một số khía cạnh của sáng chế.

Fig.6 thể hiện hình vẽ được mở rộng theo không gian ba chiều của tín hiệu vi phân tương thích, bề mặt được nối đất của cơ cấu bơm phụt, cơ cấu bơm phụt giọt nhỏ có thiết kế được cách điện theo một số khía cạnh của sáng chế.

Các hình vẽ Fig.7A và Fig.7B thể hiện mặt cắt của FPC được liên kết vào các bề mặt đồng/PEEK/đồng của cơ cấu bơm phụt đối với (A) không theo thiết kế đồng và (B) theo thiết kế đồng theo một số khía cạnh của sáng chế.

Fig.8 minh họa hình chiếu bằng tương quan của phương án trên Fig.7B theo một số khía cạnh của sáng chế.

Các hình vẽ Fig.9A và Fig.9B thể hiện mặt cắt của FPC được liên kết vào bề mặt của cơ cấu bơm phụt SS316L được phủ DLC đối với (A) không theo thiết kế đồng và (B) theo thiết kế đồng theo một số khía cạnh của sáng chế.

Fig.10 minh họa việc tiến hành đánh giá lấy làm ví dụ của mẫu cơ cấu bơm phụt cách điện theo một số khía cạnh của sáng chế.

Các hình vẽ Fig.11A và Fig.11B thể hiện mặt cắt của cơ cấu bơm phụt mạch mềm nhiều lớp (được liên kết vào bề mặt đồng/PEEK/đồng của cơ cấu bơm phụt) có và không có các phần nổi dẫn quét theo một số khía cạnh của sáng chế.

Fig.12 minh họa tổ hợp bơm phụt được cách điện FPC/PEEK và quy trình theo một số khía cạnh của sáng chế.

Fig.13 minh họa tổ hợp bơm phụt được cách điện FPC/SS và quy trình theo một số khía cạnh của sáng chế.

Các hình vẽ từ Fig.14A đến Fig.14C minh họa các ứng dụng khác nhau của cơ cấu bơm phụt, hệ thống bơm phụt điều khiển các tín hiệu và điện trường kết hợp theo một số khía cạnh của sáng chế. Fig.14A: điều khiển đầu cuối đơn được áp dụng chỉ tới đầu cuối đỉnh của áp điện với bề mặt của cơ cấu bơm phụt được nối đất và điều khiển các tín hiệu và các trường kết hợp; Fig.14B: hệ thống bơm phụt được điều khiển vi phân trong đó cả hai áp điện và bề mặt của cơ cấu bơm phụt theo cách khác được điều khiển bởi điện áp trong khi điện cực khác được nối đất và điều khiển các tín hiệu và các trường kết hợp; Fig.14C: ứng dụng được cách điện có cơ cấu dẫn bổ sung thứ ba và chất điện môi và điều khiển các tín hiệu và các trường kết hợp.

Fig.15A minh họa % thay đổi trung bình về sự giãn nở từ đường cơ sở sử dụng thiết bị bơm phụt theo sáng chế (W) đối lại ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt (E); các liệu được thể hiện áp dụng cho từng loại trong số phenylephrin 2,5% và tropicamit 1%.

Fig.15B minh họa sự chênh lệch trung bình về % giãn nở sử dụng thiết bị bơm phụt theo sáng chế (W) đối lại ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt (E); các liệu được thể hiện áp dụng cho từng loại trong số phenylephrin 2,5% và tropicamit 1% (so với đường giãn nở cơ sở ở $t = 0$ phút).

Fig.16A minh họa áp lực nội nhãn ở một con chó được điều trị bằng 1,5 μ l latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD).

Fig.16B minh họa đường kính đồng tử mắt ở một con chó được điều trị bằng 1,5 μ l latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD).

Fig.17A minh họa các thay đổi về áp lực nội nhãn ở một con chó được điều trị bằng 3,0 μ l latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD).

Fig.17B minh họa đường kính đồng tử mắt ở một con chó được điều trị bằng 3,0 μ l latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD).

Fig.18A minh họa áp lực nội nhãn ở các động vật được điều trị bằng 9,0 μ l latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.18B minh họa đường kính đồng tử mắt ở các động vật được điều trị bằng 9,0 μ l latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.19A minh họa áp lực nội nhãn ở các động vật được điều trị bằng 12,0 μ l latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Generic).

Fig.19B minh họa các thay đổi về áp lực nội nhãn ở các động vật được điều trị bằng 12,0 μ l latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Generic).

Fig.19C minh họa đường kính đồng tử mắt ở các động vật được điều trị bằng 12,0 μ l latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Generic).

Fig.20 minh họa áp lực nội nhãn ở hai con chó được điều trị bằng 30 μ l latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.21A minh họa áp lực nội nhãn ở các động vật được điều trị bằng 9,0 μ l travoprost 0,004% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng pipet thông thường (Micropipettior).

Fig.21B minh họa đường kính đồng tử mắt ở một con chó được điều trị bằng 9,0 μ l travoprost 0,004% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng pipet thông thường (Micropipettior).

Fig.22A minh họa áp lực nội nhãn ở các động vật được điều trị bằng 18,0 μ l travoprost 0,004% vào buổi sáng nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.22B minh họa đường kính đồng tử mắt ở một con chó được điều trị bằng 18,0 μ l travoprost 0,004% vào buổi sáng nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.22C minh họa áp lực nội nhãn ở các động vật được điều trị bằng 18,0 μ l travoprost 0,004% vào buổi tối nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.22D minh họa đường kính đồng tử mắt ở một con chó được điều trị bằng 18,0 μ l travoprost 0,004% vào buổi tối nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.23A minh họa áp lực nội nhãn ở các động vật được điều trị bằng 6,0 μ l bimatoprost 0,03% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.23B minh họa đường kính đồng tử mắt ở một con chó được điều trị bằng 6,0 μ l bimatoprost 0,03% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.24A minh họa áp lực nội nhãn ở các động vật được điều trị bằng 6,0 μ l latanoprost 0,025% (5 lần) nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng latanoprost 0,005% bằng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.24B minh họa đường kính đồng tử mắt ở các động vật được điều trị bằng 6,0 μ l latanoprost 0,025% (5 lần) nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng latanoprost 0,005% bằng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.25A minh họa áp lực nội nhãn ở các động vật được điều trị bằng 12,0 μ l latanoprost 0,005% ngày 2 lần nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.25B minh họa đường kính đồng tử mắt ở các động vật được điều trị bằng 12,0 μ l latanoprost 0,005% ngày 2 lần nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.26A minh họa hàm lượng axit trung bình theo tuần của latanoprost có mặt trong AH sau việc dùng 9,0 μ l latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.26B minh họa latanoprost có mặt trong AH sau việc dùng 9,0 μ l latanoprost 0,005% ngày 2 lần nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (Whisper MDD), so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường (Eye Dropper).

Fig.27A thể hiện đồ thị điều khiển đầu cuối đơn dạng sóng được đo đối với ứng dụng của hệ thống bơm phụt của Fig.14A thể hiện điện áp nhỏ có chu kỳ trong chất lưu thu được từ dòng hiện hành qua tấm làm dao động.

Fig.27B thể hiện đồ thị điều khiển đầu cuối đơn dạng sóng được đo đối với ứng dụng của hệ thống bơm phụt của Fig.14B thể hiện điện áp lớn có chu kỳ trong chất lưu do tiếp xúc trực tiếp với điện thế thay đổi của tấm làm dao động.

Fig.27C thể hiện đồ thị điều khiển đầu cuối đơn dạng sóng được đo đối với ứng dụng của hệ thống bơm phụt của Fig.14C thể hiện điện áp nhỏ có chu kỳ trong chất lưu do dòng hiện hành qua tấm làm dao động mà bằng một nửa hoặc ít hơn mức của tiêu chuẩn hệ thống của Fig.14A.

Fig.28 minh họa giọt nhỏ trải qua sự thấm ướt do điện trong khi làm dao động trong lỗ hổng của tấm làm dao động được tích điện trong một phương án theo sáng chế.

Fig.29 thể hiện đồ thị lắng đọng khối lượng đối với thiết bị bơm phụt được cách điện của ứng dụng theo sáng chế.

Các hình vẽ từ Fig.30A đến Fig.30C thể hiện các hình ảnh của tác dụng điều khiển tấm làm dao động và điện cực áp điện tiếp đất của ứng dụng theo sáng chế.

Fig.31 thể hiện hình ảnh bề mặt của cơ cấu bơm phụt sau khi áp dụng dạng sóng vuông theo ứng dụng của cơ cấu bơm phụt của Fig.14A với chất lưu có thuốc latanoprost.

Fig.32 thể hiện hình ảnh bề mặt của cơ cấu bơm phụt sau khi áp dụng dạng sóng vuông theo ứng dụng của cơ cấu bơm phụt của Fig.14A với chất lưu có thuốc tropicamid.

Các hình vẽ từ Fig.33A đến Fig.33I minh họa việc điện tích giọt nhỏ kiểm soát được theo một số khía cạnh của sáng chế.

Các hình vẽ từ Fig.34A đến Fig.34G minh họa đường kính đồng tử mắt và áp lực nội nhãn sau khi dùng travoprost (Travatan) nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun với điện tích giọt nhỏ kiểm soát được của sáng chế (Whisper - Positive, Whisper - Negative, Whisper - Neutral), so với việc dùng pipet thông thường (Pippette - Neutral).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến cơ cấu và thiết bị bơm phụt để tạo ra dòng giọt nhỏ được định hướng, cũng như các phương pháp được cải thiện để phân phối dòng giọt nhỏ được bơm phụt đến đích. Thiết bị và phương pháp có thể là hữu dụng cho việc phân phối chất lưu để sử dụng cho mắt, dùng tại chỗ, qua đường miệng, qua đường mũi hoặc qua phổi, cụ thể hơn là, để sử dụng trong việc phân phối chất lưu đến mắt để chữa bệnh cho mắt.

Một số khía cạnh của sáng chế đề cập đến thiết bị và phương pháp để phân phối được phẩm có tác dụng chữa bệnh với thể tích liều thấp đến đích, ví dụ, bằng cách kiểm soát điện tích, kích cỡ giọt nhỏ và/hoặc các thông số lắng đọng giọt nhỏ của được phẩm. Trong một số khía cạnh, dòng giọt nhỏ được bơm phụt có thể được tạo ra nhờ thiết bị bơm phụt theo sáng chế. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn như vậy và cách phù hợp bất kỳ để tạo ra dòng giọt nhỏ được định hướng với điện tích kiểm soát được, kích cỡ giọt nhỏ và/hoặc các thông số lắng đọng giọt nhỏ có thể được sử dụng. Ví dụ, trong một số phương án, pipet dùng chữa mắt được tạo kết cấu với các điện cực tích điện và các bề mặt tiếp đất (ví dụ, đầu bằng gỗ), có thể được sử dụng.

Trong một số khía cạnh khác, thiết bị bơm phụt bao gồm cơ cấu bơm phụt cách điện, mà tạo ra dòng giọt nhỏ được định hướng. Trong một số khía cạnh, thiết bị và phương pháp có thể tạo ra điện tích kiểm soát được đối với dòng giọt nhỏ được bơm phụt. Trong các khía cạnh khác nữa, thiết bị và phương pháp có thể tạo ra việc phân phối được cải thiện và các chiến lược dùng liều của dòng giọt nhỏ được bơm phụt đến đích. Theo sáng chế, các đích phân phối có thể bao gồm bề mặt mô sinh học quan tâm bất kỳ, ví dụ, bề mặt biểu mô và chất nhót bao gồm chất nhót ở miệng, vùng Kiesselbach's Plexus (sống mũi), mũi-hầu, miệng-hầu, thanh quản, khí quản, phế quản và phế nang. Ngoài ra, dòng giọt nhỏ được định hướng có thể được sử dụng để điều trị màng nhầy của đường dạ dày-ruột non và đường niệu sinh dục.

Trong một số phương án, thiết bị và phương pháp được đề xuất đối với việc phân phối được phẩm tái tạo được có tác dụng chữa bệnh với thể tích liều thấp đến đích mong muốn (ví dụ, mắt của đối tượng cần điều trị này, so với sử dụng ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt và các thể tích liều). Trong một số khía cạnh, thể tích liều thấp có tác dụng chữa bệnh có thể được phân phối cho mắt là, ví dụ, $3/4$, $1/2$, $1/4$, $1/6$, $1/8$, (ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,75), v.v., thể tích của ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt. Theo cách ví dụ, trong một số phương án, từ 0,5 đến 10 μl được phẩm có thể được phân phối đến mắt của đối tượng, so với khoảng 25 đến 70 μl theo cách của ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt, trong khi thu được hiệu quả chữa bệnh tương đương hoặc được cải thiện.

Ngoài ra, trong một số khía cạnh, dược phẩm có tác dụng chữa bệnh với thể tích liều thấp bao gồm các nồng độ thấp hơn của các hoạt chất, ví dụ, so với dược phẩm được dùng bằng ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt, có thể được sử dụng để phân phối liều chữa bệnh tương thích của hoạt chất cho đối tượng cần điều trị này. Về khía cạnh này, do phương pháp học phân phối được kiểm soát cụ thể theo sáng chế, dược phẩm có tác dụng chữa bệnh với thể tích liều thấp có thể được phân phối đến mắt của đối tượng theo cách tái tạo được sao cho liều và thể tích của hoạt chất cần thiết để phân phối có thể được giảm, so với ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt. Không có ý định bị giới hạn bởi lý thuyết, theo cách này, tính an toàn và tính hiệu quả có thể được cải thiện và tác dụng phụ không mong muốn có thể được giảm thiểu.

Các chiến lược dùng liều còn có thể phối hợp các cách tiếp cận khác nhau vào việc điều trị khởi đầu, điều trị dừng, điều trị chuyển hướng và tương ứng với các trạng thái khác nhau của đối tượng. Các ví dụ về phương thức hoặc các chiến lược dùng liều bao gồm liều ngày một lần, liều ngày hai lần, liều ngày ba lần, liều liên tục, liều với lượng lớn, liều theo tuần, liều theo tháng, liều giảm dần, liều dựa trên nhu cầu, và liều hồi dưỡng bởi bác sĩ, người chăm sóc, đối tượng, hoặc gia đình. Ngoài ra, các sơ đồ liều có thể bao gồm liều cho một mắt nếu cần. Các bối cảnh lâm sàng trong đó các sơ đồ này có thể được dùng bao gồm bệnh mạn tính, bệnh trầm trọng, nhu cầu đối với việc điều trị ngăn chặn, nhu cầu đối với việc điều trị tái phát, hoặc trạng thái điều trị như là dung nạp thuốc.

Một phương án đề xuất phương pháp phân phối được phẩm có tác dụng chữa bệnh với thể tích liều thấp cho mắt của đối tượng cần điều trị này, so với thể tích liều của ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt, phương pháp này bao gồm các bước: (a) tạo ra dòng giọt nhỏ của được phẩm với thể tích liều thấp được định hướng, trong đó các giọt nhỏ có kích cỡ giọt trung bình mong muốn và tốc độ khởi đầu bơm phụt trung bình; và (b) phân phối lượng của các giọt nhỏ của được phẩm với thể tích liều thấp có tác dụng chữa bệnh đến mắt của đối tượng, trong đó các giọt nhỏ phân phối tỷ lệ phần trăm mong muốn của khối lượng các giọt nhỏ từ bơm phụt đến mắt. Trong một số khía cạnh, dòng giọt nhỏ được định hướng có thể được bơm phụt với điện tích kiểm soát được, nhờ đó cải thiện việc phân phối các giọt nhỏ đến mắt.

Thiết bị có khả năng cung cấp và phân phối được phẩm có tác dụng chữa bệnh với thể tích liều thấp đến mắt được mô tả ở đây. Theo cách ví dụ, dòng giọt nhỏ được định hướng có thể được tạo ra nhờ cơ cấu bơm phụt, cơ cấu bơm phụt bao gồm tấm phát và cơ cấu dẫn động áp điện, trong đó tấm phát bao gồm nhiều lỗ hồng được hình thành xuyên qua độ dày của nó. Cơ cấu dẫn động áp điện có thể là vận hành được để làm dao động theo cách trực tiếp hoặc gián tiếp tấm phát, ở tần số để tạo ra dòng giọt nhỏ của được phẩm với thể tích liều thấp được định hướng. Trong một số khía cạnh, cơ cấu bơm phụt có thể được cách điện, và có thể để tạo ra điện tích kiểm soát được cho các giọt nhỏ được bơm phụt.

Cụ thể hơn là, dòng giọt nhỏ có thể được tạo ra bởi thiết bị được mô tả ở đây trong việc phân phối kiểm soát được về kích cỡ, từng việc phân phối có kích cỡ giọt nhỏ trung bình. Trong một số phương án, kích cỡ giọt nhỏ trung bình có thể là nằm trong khoảng từ 15 đến 100 micromet, từ 20 đến 100 micromet, từ lớn hơn 20 đến 100 micromet, từ 20 đến 80 micromet, từ 25 đến 75 micromet, từ 30 đến 60 micromet, từ 35 đến 55 micromet, v.v.. Tuy nhiên, kích cỡ giọt nhỏ trung bình có thể lớn đến mức bằng 2500 micromet, tùy thuộc vào việc áp dụng theo chủ định. Hơn nữa, các giọt nhỏ có thể có tốc độ khởi đầu bơm phụt trung bình nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20 m/giây, ví dụ, từ 0,5 đến 10 m/giây, từ 1 đến 10 m/giây, từ 1 đến 5 m/giây, từ 1 đến 4 m/giây, từ 2 m/giây, v.v.. Như được sử dụng ở đây, kích cỡ bơm phụt và tốc độ khởi đầu của bơm phụt là kích cỡ và tốc độ của các giọt nhỏ khi các giọt nhỏ rời tấm bơm phụt. Dòng giọt nhỏ được định hướng ở đích sẽ dẫn đến việc lắng đọng theo tỷ lệ phần trăm của khối lượng của các giọt nhỏ bao gồm được phẩm của chúng ở trên vị trí mong muốn.

Trong một số khía cạnh của sáng chế, thiết bị bơm phụt sẽ bơm phụt các giọt nhỏ mà hầu như không hóa hơi, cuốn theo không khí, hoặc uốn bề mặt đích (ví dụ, bề mặt của mắt), mà tạo thuận tiện cho việc dùng liều thích hợp. Kích cỡ trung bình của giọt nhỏ từ bơm phụt và tốc độ khởi đầu bơm phụt trung bình là phụ thuộc vào các yếu tố bao gồm độ nhớt chất lưu, sức căng bề mặt, các đặc tính ở tấm bơm phụt, hình thái học, và kích cỡ, cũng như các thông số vận hành của cơ cấu dẫn động áp điện bao gồm tần số điều khiển của nó. Trong một số ứng dụng, từ 60 đến 100%, từ 65 đến 100%, từ 75 đến 100%, từ 80 đến 100%, từ 85 đến 100%, từ 90 đến 100%, từ 95 đến 100%, v.v., của khối lượng các giọt nhỏ được bơm phụt ra được lắng đọng trong bề mặt của mắt, việc lắng đọng này được lặp lại độc lập với các điều kiện vận hành và sử dụng. Hướng chảy của dòng giọt nhỏ có thể là nằm ngang, hoặc hướng bất kỳ mà người sử dụng chọn để hướng vào cơ cấu khởi động trong quá trình sử dụng.

Thông thường, khả năng của giọt nhỏ liên quan đến đường kính hạt. Không có ý định bị giới hạn, các giọt nhỏ được bơm phụt được làm chậm đến dừng nhờ sự kéo lại của không khí (tức là, khoảng cách dừng của các giọt nhỏ được bơm phụt). Các giọt nhỏ được bơm phụt còn rơi xuống theo theo phương thẳng đứng do trọng lực. Sau thời gian tăng tốc ngắn, các giọt nhỏ đạt tới tốc độ cuối trong đó lực kéo lại bằng với trọng

lực. Các giọt nhỏ được bơm phụt có thể mang không khí theo với chúng, mà tạo ra dòng không khí vào, mà sau đó hỗ trợ mang các giọt nhỏ được bơm phụt xa khoảng cách dừng tính được. Tuy nhiên, hàm lượng không khí vào được gia tăng có thể làm cho các giọt nhỏ được bơm phụt chảy ngang qua bề mặt tác động (ví dụ, bề mặt mắt) bởi vì dòng không khí vào phải xoay đi 90 độ ở bề mặt này. Các giọt nhỏ được bơm phụt nhỏ (ví dụ, các giọt nhỏ có đường kính trung bình ít hơn khoảng 17 micromet, nhỏ hơn khoảng 15 micromet, v.v.) được mang dọc theo bề mặt của mắt bởi dòng không khí và có thể không bề mặt tác động. Ngược lại với điều này, các giọt nhỏ lớn hơn được bơm phụt tạo ra ít không khí vào hơn so với khối lượng tương đương của các giọt nhỏ hơn, và có đủ xung lượng cho bề mặt tác động. Khoảng cách dừng giọt nhỏ được bơm phụt là số đo hiệu quả này.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phân phối liều được phẩm với thể tích thấp có tác dụng chữa bệnh cho đối tượng cần điều trị này, bằng cách kiểm soát điện tích giọt nhỏ, kích cỡ giọt nhỏ và/hoặc các thông số lắng đọng của được phẩm với thể tích liều thấp, phương pháp này bao gồm các bước: (a) xác định liều mong muốn của được phẩm với thể tích liều thấp đối với đối tượng cần điều trị này; (b) tạo ra dòng giọt nhỏ của được phẩm với thể tích liều thấp được định hướng có liều mong muốn, trong đó các giọt nhỏ có điện tích mong muốn, kích cỡ giọt trung bình, tốc độ khởi đầu bơm phụt trung bình, hoặc dạng kết hợp của nó; và (c) phân phối lượng của các giọt nhỏ của được phẩm với thể tích liều thấp có tác dụng chữa bệnh đến mắt của đối tượng trong việc áp dụng đơn hoặc nhiều ứng dụng dựa trên liều mong muốn được xác định, trong đó các giọt nhỏ phân phối tỷ lệ phần trăm mong muốn của khối lượng các giọt nhỏ từ bơm phụt đến mắt.

Nhiều yếu tố, bao gồm các yếu tố được mô tả ở đây, có thể ảnh hưởng đến liều mong muốn. Một khi liều mong muốn được xác định, và còn nếu cần, tần số mong muốn, liều này có thể được phân phối. Tần số dừng liều có thể thay đổi bởi số lần, tính chu kỳ hoặc cả hai.

Trong các khía cạnh khác nữa, sáng chế bao gồm thiết bị và phương pháp để kiểm soát điện tích trên dòng giọt nhỏ được bơm phụt nhờ đó cải thiện việc phân phối chất lưu đến đích. Về khía cạnh này, phương pháp bao gồm bước tạo ra dòng giọt nhỏ

được bơm phụt nhờ thiết bị bơm phụt được tạo kết cấu để tích điện theo cách có kiểm soát các giọt nhỏ được bơm phụt, nhờ đó cải thiện việc phân phối các giọt nhỏ được bơm phụt đến vị trí mong muốn được dùng.

Theo cách ví dụ và mà không có ý định giới hạn, điện tích kiểm soát được trên các giọt nhỏ được bơm phụt có thể cải thiện việc dùng dòng giọt nhỏ được bơm phụt đến vị trí phân phối đích bằng cách làm tăng độ dính bám, việc phân phối, thời gian lưu lại, hấp thụ, vận chuyển, sự chuyển dạng sinh học và/hoặc mức sinh khả dụng của các giọt nhỏ được bơm phụt tùy thuộc vào việc dùng cho bề mặt mong muốn. Cụ thể hơn là, điện tích giọt nhỏ được kiểm soát có thể cải thiện việc phân phối các giọt nhỏ được bơm phụt do, ít nhất một phần, các tương tác giữa sự thay đổi giọt nhỏ và các đặc tính được tích điện của bề mặt dùng, ví dụ, bề mặt của mắt, chất nhớt ở miệng, phổi, hoặc các mô được quan tâm khác. Ví dụ, các giọt nhỏ được tích điện dương lan rộng ở trên và đi qua bề mặt thực được tích điện âm của mắt, ví dụ, nhờ đó tăng cường mức sinh khả dụng của thuốc có trong các giọt nhỏ.

Thiết bị bơm phụt và cơ cấu bơm phụt được bộc lộ, mà tích điện theo cách có kiểm soát các giọt nhỏ được bơm phụt và/hoặc kiểm soát kích cỡ giọt nhỏ và các thông số lắng đọng giọt nhỏ, nhờ đó cải thiện việc phân phối các giọt nhỏ được bơm phụt đến vị trí mong muốn được dùng. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn như vậy và cách phù hợp bất kỳ để tạo ra dòng giọt nhỏ được định hướng có điện tích kiểm soát được, đường kính của giọt nhỏ, và/hoặc các thông số lắng đọng giọt nhỏ, có thể được sử dụng. Theo cách ví dụ, thiết bị bơm phụt được khởi động nhờ áp điện được tạo kết cấu để tích điện theo cách có kiểm soát các giọt nhỏ được bơm phụt nhờ việc tạo điện tích cảm ứng và/hoặc tạo điện tích do ma sát có thể được sử dụng.

Ví dụ, trong một số khía cạnh, thiết bị bơm phụt hoặc cơ cấu bơm phụt theo sáng chế có thể tạo tích điện các giọt nhỏ được bơm phụt nhờ cảm ứng. Thiết bị và cơ cấu bơm phụt này có thể được tạo kết cấu để tạo ra điện trường mà làm gây ra điện tích kiểm soát được, dương tính hoặc âm tính, trên chất lưu được bơm phụt. Trong một số kết cấu, chất lưu ở dạng giọt nhỏ không được tích điện hoặc được để lộ ra điện trường khác so với loại có trong quá trình bơm phụt (ví dụ, trước khi bơm phụt). Chất

lưu ở dạng giọt nhỏ chỉ được tích điện, kiểm soát được và được lặp lại, trong quá trình bơm phụt đến vị trí mong muốn được dùng.

Trong một số phương án, phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị, cải thiện, hoặc ngăn ngừa các bệnh về mắt khác nhau, các tình trạng bệnh, các sự buồn bực, các nhiễm khuẩn, và các rối loạn ở đối tượng cần điều trị này, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở tăng nhãn áp. Các dược phẩm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dược phẩm phù hợp bất kỳ để sử dụng liên quan đến việc dùng cho mắt của đối tượng, dược phẩm này, ví dụ, có thể là huyền phù hoặc nhũ tương và có thể có độ nhớt phù hợp bất kỳ ở trong khoảng giá trị cho khả năng hình thành giọt nhỏ nhờ sử dụng cơ cấu bơm phụt theo sáng chế. Như được giải thích chi tiết hơn ở đây, theo một số khía cạnh của sáng chế, cơ cấu bơm phụt của thiết bị bơm phụt có thể tạo ra dòng giọt nhỏ được định hướng, mà có thể được điều khiển hướng đến đích.

Về khía cạnh này, thuốc phù hợp bất kỳ thể hiện tác dụng chữa mắt mong muốn có thể được dùng. Trong một khía cạnh, thuốc có theo đơn. Trong một khía cạnh khác, thuốc có bán ở quầy hàng. Trong một khía cạnh, thuốc là hoặc là bao gồm tác nhân sinh học. Trong một khía cạnh, tác nhân sinh học được chọn từ nhóm gồm có kháng thể toàn bộ độ dài, đoạn hoạt động của kháng thể toàn bộ độ dài, peptit, peptit được pegyl hóa, và hợp phần enzym. Trong một khía cạnh khác, hợp phần sinh học được chọn từ nhóm gồm có bevacizumab, ranibizumab, các đoạn FV, kháng thể hai đặc hiệu, các phân tử dung hợp, pegaptanib, plasmin, và microplasmin. Trong một khía cạnh khác, tác nhân sinh học được chọn từ nhóm gồm có kháng thể ranibizumab FAB (bao gồm LucentisTM), phân tử dung hợp VEGF Trap (bao gồm VEGF Trap-EyeTM), enzym plasmin vi lượng (bao gồm OcriplasminTM), polypeptit được pegyl hóa macugen (bao gồm PegaptanibTM), và bevacizumab (bao gồm AvastinTM).

Trong một khía cạnh khác, thuốc để dùng là hoặc là bao gồm phân tử nhỏ. Ví dụ, thuốc để dùng có thể bao gồm cyclosporin, neomycin, biomonidin, và aminoglycosit kháng sinh, bao gồm ví dụ, tobramycin, gentamycin, và latanoprost.

Trong một khía cạnh, thuốc để được phân phối bao gồm thuốc được chọn từ nhóm gồm có carboxymethylxenluloza natri, tetrahydrozolin HCl, pheniramin maleat, ketotifen fumarat, oxymetazolin HCl, naphazolin HCl, pheniramin maleat,

moxifloxacin hydroclorua, bromfenac, proparacain hydroclorua, difluprednat, gatifloxacin, travoprost, bepotastin besilat, gatifloxacin, loteprednol etabonat, thuốc mắt dùng cho mắt timolol, olopatadin hydroclorua, phenylephrin hydroclorua, levofloxacin, ketorolac tromethamin, latanoprost, bimatoprost, và latanoprost không có BAK. Trong một khía cạnh khác, thuốc được chọn từ nhóm gồm có Refresh Tears™, Visine Advanced Relief™, Naphcon A™, Sensitive Eyes™, Renu™, Opti-free™ rewetting drops, Visine A.C.™, Hypo tears™, Aldi™, Visine L.R.™, Visine™ original, Rohto Cool™, Soothe XP™, Zaditor™, Bausch & Lomb Advanced Eye Relief Redness™, Visine A™, Opcon-A™, Walgreens artificial tears, Visine™ dry eye relief, Advanced Eye Relief Dry Eye™, Opti-free Replenish™, Clear Eyes™ redness relief, Vigamox™, Bromday™, Durezol™, Zymaxid™, Travatan Z™, Tropicamid™, Bepreve™, Zymar™, Lotemax™, Istalol™, Pataday™, AK-Dilate™, Toradol™, Xalatan™, và Lumigan™.

Trong một khía cạnh khác, thuốc để được phân phối bao gồm thuốc được chọn từ nhóm gồm có flosilicon acrylat, natri carboxymetylxenluloza, hydroxypropyl methylxenluloza, tetrahydrozolin HCl, carboxymetylxenluloza natri, propylen glycol, hypromeloza, kẽm sulfat, dorzolamit HCl timolol maleat, azithromyxin, brimonidin tartrat, nepafenac, brinzolamit, besifloxacin, dorzolamit HCl, prenison axetat, loteprednol etabonat, tobramycin/dexametason, và xyclosporin. Trong một khía cạnh khác, thuốc được chọn từ nhóm gồm có Tears Naturale II™, Optimum NWN™, Thera Tears™, Systane Ultra™, GenTeal™, Systane Lubricant Eye Drops™, Tears Blink™, Visine Max Redness Relief™, Refresh Optive™, Muro128™, Systane Balance™, Rohto Hydra™, Rohto Ice™, Walgreens sterile artificial tears, Rohto Arctic™, Clear Eyes™ natural tears lubricant, Similasan™ pink eye relief, Similasan™ allergy eye relief, Cosopt™, AzaSite™, Alphagan P™, Nevanac™, Azopt™, Besivance™, Trusopt™, Alrex™, và Restasis™.

Trong một khía cạnh, thuốc chữa mắt để được phân phối được sử dụng để điều trị bệnh tăng nhãn áp. Trong một khía cạnh, thuốc dùng cho bệnh tăng nhãn áp được chọn từ nhóm gồm có travoprost, thuốc mắt dùng cho mắt timolol, latanoprost, bimatoprost, dorzolamit HCl timolol maleat, brimonidin tartrat, brinzolamit, dorzolamit HCl, và latanoprost không có BAK. Trong một khía cạnh khác, thuốc được

chọn từ nhóm gồm có travoprost, thuốc mắt dùng cho mắt timolol, latanoprost, bimatoprost, và latanoprost không có BAK. Trong một khía cạnh khác, thuốc được chọn từ nhóm gồm có dorzolamit HCl timolol maleat, brimonidin tartrat, brinzolamit, và dorzolamit HCl. Trong một khía cạnh, thuốc dùng cho bệnh tăng nhãn áp được chọn từ nhóm gồm có Travatan™, Istalol™, Xalatan™, Lumigan™, Cosopt™, Alphagan P™, Azopt™, và Trusopt™. Trong một khía cạnh khác, thuốc được chọn từ nhóm gồm có Travatan™, Istalol™, Xalatan™, và Lumigan™. Trong một khía cạnh khác, thuốc được chọn từ nhóm gồm có Cosopt™, Alphagan P™, Azopt™, và Dorzolamit HCl™.

Thuật ngữ “có tác dụng chữa bệnh” là để chỉ lượng của hoạt chất sử dụng để điều trị, cải thiện, ngăn ngừa, hoặc loại trừ tình trạng bệnh về mắt được nhận diện (ví dụ, bệnh hoặc rối loạn), hoặc thể hiện hiệu quả chữa bệnh hoặc ngăn ngừa quan trắc được. Hiệu quả có thể được quan trắc bởi, ví dụ, chỉ thị hóa học, các mức kháng nguyên, hoặc thời điểm cho trường hợp được đo, như là sự hoành hành của bệnh tật hoặc tử vong. Lượng chính xác có tác dụng đối với đối tượng sẽ tùy thuộc vào thể trọng của đối tượng, mức độ, và sức khỏe; bản chất và quy mô của tình trạng bệnh; và liệu pháp chữa bệnh hoặc dạng kết hợp của các liệu pháp chữa bệnh được chọn để dùng. Lượng có tác dụng đối với tình huống được đưa ra có thể được xác định bằng thực nghiệm thông thường mà thuộc trong phạm vi kỹ năng và đánh giá của thầy thuốc. Tác nhân bất kỳ trong số các tác nhân có thể được cung cấp với lượng có tác dụng.

Đối với hoạt chất bất kỳ, lượng có tác dụng có thể được đánh giá khởi đầu hoặc là trong các thử nghiệm nuôi cấy tế bào, ví dụ, trong các mô hình động vật, như là mô hình chuột hoặc chuột nhắt. Mô hình động vật có thể còn được sử dụng để xác định khoảng giá trị nồng độ thích đáng và đường dùng. Thông tin này sau đó có thể được sử dụng để xác định liều và đường dùng hữu dụng cho người.

Trong một khía cạnh, nồng độ của hoạt chất trong thuốc được đo ở dạng tỷ lệ phần trăm của hoạt chất trong dung dịch. Trong một khía cạnh, nồng độ hoạt chất nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 5%. Trong một khía cạnh khác, nồng độ hoạt chất trong thuốc nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 1%. Trong các khía cạnh khác, nồng độ hoạt

chất nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,0001%, từ khoảng 0,0001 đến 0,001%, hoặc từ khoảng 0,0005 đến 0,001%. Trong các khía cạnh khác, nồng độ hoạt chất nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,001% hoặc từ khoảng 0,001 đến 0,01%. Trong một khía cạnh khác, nồng độ hoạt chất nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5%. Trong các khía cạnh khác nhau, nồng độ hoạt chất được chọn từ nhóm gồm có các giá trị nằm trong khoảng từ 0,0001%, từ 0,0005%, từ 0,001%, từ 0,0025%, từ 0,005%, từ 0,01%, từ 0,025%, từ 0,05%, từ 0,1%, từ 0,2%, từ 0,3%, từ 0,4%, từ 0,5%, từ 0,75%, từ 1%, từ 1,5%, từ 2%, từ 2,5%, từ 3%, từ 4%, và từ 5% được đo ở dạng tỷ lệ phần trăm của dung dịch. Tuy nhiên, lượng dùng liều thấp hơn được tạo ra nhờ phương pháp theo sáng chế, nồng độ cao hơn có thể được sử dụng tùy thuộc vào ý định sử dụng. Ví dụ, từ 10%, từ 20%, từ 25% hoạt chất trong thuốc, được đo ở dạng tỷ lệ phần trăm của dung dịch, có thể được sử dụng.

Trong các khía cạnh khác, sáng chế nhìn chung đề cập đến thiết bị bơm phụt hữu dụng, ví dụ, trong việc phân phối dòng giọt nhỏ được định hướng để sử dụng cho mắt, dùng tại chỗ, qua đường miệng, qua đường mũi hoặc qua phổi, cụ thể hơn, để sử dụng trong việc phân phối chất lưu đến mắt để chữa bệnh cho mắt. Các giọt nhỏ có thể được hình thành bởi cơ cấu bơm phụt từ chất lưu được chứa trong bể chứa được ghép đôi với cơ cấu bơm phụt. Ngoại trừ như được mô tả theo cách khác ở đây, cơ cấu bơm phụt và bể chứa có thể được loại bỏ hoặc được sử dụng lại, và các thành phần có thể được bao gói trong hốc trú ở của thiết bị bơm phụt. Cụ thể hơn, thiết bị bơm phụt và cơ cấu bơm phụt làm ví dụ được minh họa trong Đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 61/722,589, nộp ngày 5 tháng 11 năm 2012, với tên sáng chế Cơ cấu bơm phụt cách điện, thiết bị bơm phụt, và phương pháp sử dụng; Đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 13/712,784, nộp ngày 12 tháng 12 năm 2012, với tên sáng chế “Cơ cấu bơm phụt, thiết bị bơm phụt, và phương pháp sử dụng,” và Đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 13/712,857, nộp ngày 12 tháng 12 năm 2012, với tên sáng chế “Cơ cấu bơm phụt dạng polyme modun cao, thiết bị bơm phụt, và phương pháp sử dụng”.

Ví dụ, tham khảo đến Fig.1, tổ hợp bơm phụt 1600 có thể bao gồm cơ cấu bơm phụt 1601 và bể chứa 1620. Cơ cấu bơm phụt 1601 có thể bao gồm tổ hợp tấm làm dao động hoặc cơ cấu lai với tấm bơm phụt 1602 được ghép đôi với tấm phát 1632 bao

gồm một hoặc nhiều lỗ hồng 1626, mà có thể được hoạt hóa bởi (ví dụ, áp điện) cơ cấu dẫn động 1604. Cơ cấu dẫn động 1604 làm rung hoặc theo cách khác đổi chỗ tấm bơm phụt 1602 để phân phối chất lưu 1610 từ bể chứa 1620, làm các giọt nhỏ 1612 từ một hoặc nhiều lỗ hồng 1626 tạo ra dòng giọt nhỏ được bơm phụt từ một hoặc nhiều lỗ hồng 1626, dọc theo hướng 1614.

Trong một số ứng dụng, chất lưu chữa mắt có thể được bơm phụt hướng về mắt 1616, ví dụ ở người lớn hoặc trẻ em, hoặc động vật. Chất lưu có thể chứa tác nhân làm thuốc để điều trị sự buồn bực, tình trạng bệnh, hoặc bệnh của người hoặc động vật, hoặc là trong mắt hoặc trên bề mặt da, hoặc trong việc dùng cho mũi hoặc phổi.

Việc gắn cơ cấu bơm phụt 1604 vào tấm bơm phụt 1602 còn có thể tác động đến sự vận hành của tổ hợp bơm phụt 1600, và việc tạo ra các giọt nhỏ đơn hoặc các dòng của nó. Trong ứng dụng theo Fig.1, ví dụ, cơ cấu bơm phụt 1604 (hoặc nhiều thành phần riêng của cơ cấu bơm phụt 1604) có thể được ghép với vùng ngoại vi của tấm bơm phụt 1602, trên bề mặt 1622 đối diện với bể chứa 1620.

Vùng trung tâm 1630 của tấm bơm phụt 1602 bao gồm vùng bơm phụt 1632 với một hoặc nhiều lỗ hồng 1626, qua đó chất lưu 1610 đi qua để tạo ra các giọt nhỏ 1612. Vùng bơm phụt (hoặc máy tạo giọt nhỏ) 1632 có thể chiếm một phần của vùng trung tâm 1630, ví dụ trung tâm, hoặc mẫu lỗ bơm phụt của vùng ở cơ cấu bơm phụt 1632 có thể chiếm cơ bản là toàn bộ diện tích của vùng trung tâm 1630. Hơn nữa, vùng hờ 1638 của bể chứa nằm ở 1608 có thể cơ bản là tương ứng với kích cỡ của vùng bơm phụt 1632, hoặc vùng hờ 1638 có thể là lớn hơn so với vùng bơm phụt 1632.

Như được thể hiện trên Fig.1, tấm bơm phụt 1602 được bố trí trên hoặc trong giao tiếp chất lưu với bể chứa 1620, chứa chất lưu 1610. Ví dụ, bể chứa nằm ở 1608 có thể được ghép đôi với tấm bơm phụt 1602 ở vùng ngoại vi 1646 của bề mặt chính thứ nhất 1625, sử dụng phần làm kín hoặc ghép đôi phù hợp như các vòng hình chữ O 1648a để làm kín vào thành bể chứa 1650. Một phần 1644 của bể chứa nằm ở 1608 có thể cũng được tạo ra ở dạng ruột bóng gấp lại được. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn như vậy, và ruột bóng phù hợp bất kỳ hoặc bể chứa có thể được sử dụng.

Trước khi kích thích, thiết bị tạo ra giọt nhỏ (hoặc cơ cấu bơm phụt) 1600 được tạo kết cấu trong trạng thái nghỉ. Khi điện áp được áp dụng ngang qua các điện cực 1606a và 1606b trên các bề mặt đối diện 1634 và 1636 của (ví dụ, áp điện) cơ cấu dẫn động 1604, tấm bơm phụt 1602 uốn xuống để thay đổi giữa hình dạng tương đối là lõm nhiều hơn 1700 và hình dạng tương đối là lồi nhiều hơn 1701, như được thể hiện lần lượt trên các hình vẽ Fig.2A và Fig.2B.

Khi được truyền động bằng điện áp dòng xoay chiều, cơ cấu dẫn động 1604 vận hành để nghịch đảo lại các hình dạng lồi và lõm 1700 và 1701 của tấm bơm phụt 1602, dẫn đến chuyển dịch theo chu kỳ (làm dao động) của tấm bơm phụt 1602 trong vùng bơm phụt (máy tạo giọt nhỏ) 1632. Các giọt nhỏ 1612 được hình thành ở các lỗ hoặc lỗ hồng 1626, như được mô tả trên đây, với chuyển dịch dao động của vùng bơm phụt 1632 làm cho một hoặc nhiều giọt nhỏ 1612 được bơm phụt dọc theo hướng phân phối chất lưu (bơm phụt) 1614, ví dụ trong việc dùng giọt nhỏ đơn (giọt nhỏ theo yêu cầu), hoặc là dòng giọt nhỏ.

Điện áp và tần số truyền động có thể được chọn để thực hiện việc cải thiện cơ cấu bơm phụt, như được mô tả trên đây. Trong các khía cạnh cụ thể, tần số dao động của cơ cấu dẫn động 1604 có thể được chọn ở hoặc gần tần số cộng hưởng của tấm bơm phụt 1602, hoặc ở một hoặc nhiều tần số được chọn để làm dao động tấm bơm phụt 1602 ở sự cộng hưởng này nhờ sự chồng lên, sự nhiễu, hoặc ghép đôi cộng hưởng.

Khi được vận hành ở hoặc gần tần số cộng hưởng (ví dụ, trong phạm vi toàn bộ độ rộng ở một nửa cộng hưởng tối đa), tấm bơm phụt 1602 có thể khuếch đại việc rời chỗ của vùng ở cơ cấu bơm phụt (máy tạo giọt nhỏ) 1632, làm giảm các yêu cầu tương đối về năng lượng của cơ cấu dẫn động, so với thiết kế điều khiển-ghép đôi. Yếu tố suy giảm của hệ thống cộng hưởng, bao gồm tấm bơm phụt 1602 và máy tạo giọt nhỏ 1632, còn có thể được chọn là lớn hơn so với cơ cấu dẫn động áp điện năng lượng vào, để giảm sự mỏi và làm tăng thời hạn sử dụng mà hầu như không bị hư hỏng.

Cơ cấu bơm phụt lai tạo làm ví dụ được bộc lộ trong Đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 13/712,784, nộp ngày 12 tháng 12 năm 2012, với tên sáng chế “Cơ cấu bơm phụt, thiết bị bơm phụt, và phương pháp sử dụng,” và Đơn yêu cầu cấp

bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 13/712,857, nộp ngày 12 tháng 12 năm 2012, với tên sáng chế “Cơ cấu bơm phụt dạng polyme modun cao, thiết bị bơm phụt, và phương pháp sử dụng”. Trong một phương án cụ thể, cơ cấu tấm bơm phụt 1601 có thể bao gồm tấm bơm phụt đối xứng quay 1602 được ghép đôi với cơ cấu dẫn động dạng tấm phát 1604, ví dụ như được thể hiện trên Fig.3A. Tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn như vậy. Trong kết cấu cụ thể của Fig.3A, cơ cấu dẫn động dạng tấm phát 1604 phối hợp một hoặc nhiều thiết bị áp điện riêng hoặc các yếu tố cơ cấu dẫn động khác, như được mô tả trên đây, để điều khiển tấm bơm phụt đối xứng quay 1602. Vùng của phần tạo giọt (cơ cấu bơm phụt) 1632 của tấm bơm phụt 1602 bao gồm hoặc được hình thành bởi mẫu của lỗ hồng 1626 trong vùng trung tâm 1630, và được điều khiển có sử dụng mạch tạo ra tín hiệu điều khiển phù hợp như được mô tả và dưới đây. Các kỹ thuật làm ví dụ để tạo ra điện áp điều khiển được minh họa trong Đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế tạm thời của Mỹ số 61/647,359, “Phương pháp, các bộ truyền động và các mạch đối với thiết bị và hệ thống bơm phụt” nộp ngày 15 tháng 5 năm 2012.

Fig.3B là hình vẽ tháo rời của cơ cấu bơm phụt đối xứng 1601. Trong phương án này, tấm bơm phụt 1602 sử dụng yếu tố tạo giọt rời rạc (tách biệt) (vùng ở cơ cấu bơm phụt) 1632, như được thể hiện ở bên trái và bên phải của Fig.5B từ bề mặt phía sau (mặt dưới) 1625 và bề mặt phía trước (mặt trên) 1622, tương ứng. Yếu tố tạo giọt 1632 được ghép đôi về mặt cơ khí với tấm bơm phụt 1602 trong lỗ trung tâm 1652, và bao gồm mẫu của các lỗ hồng 1626 được tạo kết cấu để tạo ra dòng giọt nhỏ chất lưu khi được điều khiển bởi cơ cấu dẫn động dạng tấm có phần phát điện 1604, như được mô tả trên đây.

Fig.3C là hình chiếu phẳng của cơ cấu bơm phụt đối xứng 1601. Cơ cấu bơm phụt 1601 bao gồm tấm bơm phụt 1602 với ghép đôi cơ khí 1604C vào cơ cấu dẫn động dạng tấm phát 1604 và máy tạo giọt nhỏ 1632 với mẫu của lỗ hồng 1626 trong vùng trung tâm 1630, như được mô tả trên đây. Cơ cấu bơm phụt 1601 có thể được ghép đôi với bể chứa chất lưu hoặc thành phần khác của thiết bị bơm phụt nhờ các lỗ 1651 trong các yếu tố ghép đôi cơ khí dạng đầu tai 1655, hoặc sử dụng cách nối phù hợp khác như được mô tả trên đây khi xét đến Fig.3.

Như được thể hiện trên Fig.3C, cơ cấu bơm phụt 1601 và tấm bơm phụt 1602 có thể được xác định bởi kích cỡ tổng thể 1654, ví dụ khoảng 21 mm, hoặc ở khoảng 10 mm hoặc đến khoảng 25 mm hoặc nhiều hơn, tùy thuộc vào việc áp dụng. Các vật liệu phù hợp đối với tấm bơm phụt 1602 và phần tạo giọt 1632 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ứng suất dây mềm và kim loại kháng mỏi như là thép không gỉ.

Đối với các mục đích định hướng, các yếu tố khác nhau của cơ cấu bơm phụt 1601 như được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.3A đến Fig.3C có thể được mô tả so với vị trí của chất lưu 1610 hoặc bể chứa 1620, như được mô tả trên đây khi xét đến Fig.1. Nhìn chung, các yếu tố gần của cơ cấu 1601 được định vị gần hơn với bể chứa chất lưu 1620 và các yếu tố xa được định vị xa hơn từ bể chứa chất lưu 1620, như được xác định dọc theo dòng giọt nhỏ hoặc hướng bơm phụt 1614.

Trong một số khía cạnh, thiết bị bơm phụt bao gồm cơ cấu bơm phụt áp điện được tạo kết cấu để tạo ra điện trường mà gây ra điện tích kiểm soát được, dương tính hoặc âm tính, trên chất lưu để được bơm phụt làm dòng giọt nhỏ được định hướng. Trong khác nhau các phương án, thiết bị bơm phụt bao gồm tổ hợp bơm phụt bao gồm cơ cấu bơm phụt cách điện được tạo kết cấu để tạo ra dòng giọt nhỏ kiểm soát được của chất lưu với điện tích kiểm soát được.

Khi yếu tố áp điện có điện trường được áp dụng cho nó với việc thay đổi độ phân cực, sự chuyển dịch theo chu kỳ của yếu tố xảy ra. Trong một số kết cấu, việc áp dụng điện trường cho thiết bị áp điện có thể được hoàn thiện bằng cách nối hai điện áp hoặc điện thế khác nhau, vào hai điện cực của thiết bị. Trong một số ví dụ, điện áp trên 60 vôn có thể là cần thiết để điều khiển một cách thích đáng thiết bị áp điện. Trong hệ thống có năng lượng nhờ pin, điện áp đầu ra cao là khó khăn để tạo ra do điện áp vào và giới hạn đổi chuyển điện áp. Có thể là khó khăn để điều khiển nhiều hệ thống áp điện có năng lượng nhờ pin trong kết cấu đầu đơn (tức là, các kết cấu chỉ có một điện cực được điều khiển bởi tín hiệu điện, với phần tiếp đất khác).

Việc tạo tín hiệu vi phân làm tăng sự thay đổi điện áp hiệu quả từ việc cung cấp đơn, và có thể được sử dụng để khắc phục các hạn chế của pin trên điện trường mà có thể được áp dụng cho áp điện (tức là, bằng với biên độ và đổi điện với độ phân cực điện tạo tín hiệu được áp dụng cho từng điện cực của áp điện). Tuy nhiên, việc tạo tín

hiệu vi phân không mà không dẫn đến thiết bị được tạo kết cấu để bơm phụt ra dòng giọt nhỏ được định hướng, trong đó chất lưu trong tiếp xúc trực tiếp với bề mặt vi phân được điều khiển có thể tích điện và phóng điện theo thời gian. Ví dụ, nếu bề mặt điện thể làm dao động trong thời gian, chất lưu sẽ tích điện và phóng điện. Việc ép nhờ lực điện động còn có thể kéo các giọt nhỏ được tạo ra hướng về phía bề mặt thay đổi điện thể tùy thuộc vào việc bơm phụt, nhờ đó làm giảm khả năng bơm phụt của hệ thống và dẫn đến việc lắng đọng chất lưu trên bề mặt bơm phụt. Sự thấm ướt do điện còn có thể xuất hiện trong các chất lưu điện phân, kéo chất lưu ra khỏi các lỗ bơm phụt và làm ngập bề mặt bơm phụt.

Trong một số phương án, thiết bị bơm phụt giọt nhỏ có thể là thiết bị bơm phụt giọt nhỏ được khởi động áp điện bao gồm tám bơm phụt giọt nhỏ, trong đó điện thể từ việc điều khiển áp điện được phân tách một cách hoàn toàn từ tám bơm phụt giọt nhỏ. Về khía cạnh này, cơ cấu bơm phụt có thể là cơ cấu bơm phụt cách điện mà được tạo kết cấu do vậy mà để cho phép tạo tín hiệu vi phân, ví dụ, để xách tay, thiết bị dùng năng lượng pin, trong khi duy trì bề mặt được nối đất của cơ cấu bơm phụt. Nhìn chung, yếu tố áp điện được liên kết trên một phía bằng cách kim loại hóa và phía khác là vòng dẫn. Vòng dẫn được cách điện khỏi tám bơm phụt được nối đất bởi vòng đệm điện môi mỏng. Hệ thống này có hai đầu cuối tách biệt để điều khiển về điện yếu tố áp điện, trong khi vẫn tiếp đất về điện tám bơm phụt. Trong một số phương án, tám bơm phụt được nối đất có thể chính nó bao gồm lỗ hồng để tạo ra các giọt nhỏ của chất lưu, hoặc nó có thể được ghép đôi với tám phát mà bao gồm lỗ hồng, v.v..

Ngoại trừ như được mô tả theo cách khác ở đây, các kết cấu của thiết bị lấy làm ví dụ có thể bao gồm cơ cấu bơm phụt cách điện. Việc cách điện, cũng như ngăn ngừa sự thấm ướt do điện, có thể được duy trì với điện thể tĩnh bất kỳ trên tám bơm phụt được phân cách điện tích. Trong một số khía cạnh, điện thể, khi nó được nối đất, điện áp dương tính, hoặc điện áp âm tính, sẽ tốt hơn là tĩnh, tức là, không thay đổi, trong quá trình bơm phụt. Về khía cạnh này, tám bơm phụt có thể là phần cách điện hoặc phân dẫn điện. Tuy nhiên, nếu tám bơm phụt là phần cách điện, điện cực phải được tiếp xúc với tám ở một số điểm để tạo ra điện thể tĩnh.

Trong một phương án, bề mặt bơm phụt được cách điện bao gồm tấm phát có thể có bề mặt gần tiếp xúc với chất lưu, và tấm phát có thể có một hoặc nhiều lỗ hồng. Trong một khía cạnh, bề mặt của cơ cấu bơm phụt có thể tiếp xúc với lớp điện môi, tách biệt bề mặt của cơ cấu bơm phụt khỏi lớp dẫn. Trong một khía cạnh, lớp dẫn có thể tách biệt lớp điện môi khỏi cơ cấu dẫn động áp điện mà vận hành được để làm dao động tùy thuộc vào việc áp dụng điện áp.

Trong các khía cạnh khác, kết cấu của thiết bị bơm phụt và các cơ cấu để áp dụng điện trường kiểm soát được để bơm phụt ra các giọt nhỏ chất lưu tùy thuộc vào việc dùng được bộc lộ. Trong các kết cấu này, chất lưu không được tích điện hoặc được phơi trần với điện trường trước khi dùng. Chất lưu chỉ được tích điện trong quá trình bơm phụt, đối với điện tích kiểm soát được và lặp lại được, dương tính hoặc âm tính, mà là có lợi đối với việc lắng đọng, vận chuyển thuốc, và mức sinh khả dụng ở vị trí dùng đích. Trong một số phương án, kết cấu thiết bị bơm phụt này có thể bao gồm cơ cấu bơm phụt cách điện, như được mô tả ở đây.

Trong một số khía cạnh, khi giọt nhỏ được bơm phụt theo sáng chế, điện trường gây ra điện tích trong chất lưu để tách biệt do vậy mà cân bằng hàng với trường. Do bề mặt điện thế tĩnh được giữ ở điện thế được cài đặt nhờ nguồn điện hoặc tiếp đất, điện tích có tiếp xúc với tấm bơm phụt được tách ra và được dẫn lưu bởi việc cung cấp/tiếp đất do giọt nhỏ rời khỏi tấm bơm phụt. Giọt nhỏ duy trì điện tích thực, mà là dương tính nếu bề mặt của cơ cấu bơm phụt đang ở điện thế cao hơn và âm tính nếu bề mặt của cơ cấu bơm phụt đang ở điện thế thấp hơn so với điện cực tham chiếu. Quy trình này được thể hiện trên các hình vẽ Fig.4A và Fig.4B, với điện thế lấy làm ví dụ và điện tích cảm ứng dựa trên hệ thống bơm phụt. Trong kết cấu này, chất lưu không được tích điện cho đến khi giọt nhỏ lúc đó rời khỏi tấm bơm phụt. Bằng cách chuyển dịch bề mặt tham chiếu gần hơn, cường độ của điện tích có thể được gia tăng. Sự khác nhau về điện thế giữa tấm tham chiếu và tấm bơm phụt cũng có thể được gia tăng để làm tăng điện trường. Điện tích được lắng đọng trong từng giọt nhỏ lặp lại được và thường là tuyến tính với trường được áp dụng. Điện thế tĩnh có thể được áp dụng toàn bộ thời gian hoặc chỉ trong quá trình bơm phụt.

Cụ thể hơn là, trong một số phương án, các hình vẽ Fig.4A và Fig.4B minh họa điện tích cảm ứng của giọt nhỏ. Fig.4A thể hiện tín hiệu điện lấy làm ví dụ, thể hiện tín hiệu điều khiển áp điện mà thay đổi giữa điện áp đầu ra tối đa và tiếp đất. Tấm bơm phụt có thể là ở điện thế được xác định bất kỳ giữa điện áp đầu ra tối đa và âm tính của điện áp đầu ra tối đa. Fig.4B thể hiện các đường điện trường từ giữa tấm bơm phụt và tiếp đất. Do giọt nhỏ rời khỏi tấm bơm phụt được tích điện, nên điện tích trong việc phân phối lại chất lỏng trong trường và được tách ra bởi bề mặt điện thế không đổi, để lại giọt nhỏ được tải khi bơm phụt.

Các phương án khác của sáng chế có thể tạo ra điện tích nhờ việc tạo điện tích do ma sát. Việc tạo điện tích do ma sát là đã được biết đến trong đó điện tích được tách ra từ bề mặt qua ma sát như sự cọ sát vật liệu vào nó ở tốc độ cụ thể. Việc tạo điện tích do ma sát thường là do ngẫu nhiên, mà điều này chỉ trường hợp nếu điện thế của bề mặt bơm phụt duy trì nổi (không xác định điện thế từ nguồn điện hoặc tiếp đất). Điều này được thể hiện trên Fig.4C, trong đó giọt nhỏ tách điện tích khỏi vật liệu, mà do không có nguồn điện hoặc tiếp đất để dẫn lưu sự không cân bằng của tải. Trong kết cấu này, các giọt nhỏ ngẫu nhiên được điện tích dương hoặc âm để làm cân bằng điện tích trên bề mặt của cơ cấu bơm phụt.

Ngược lại với điều này, và theo một số khía cạnh của sáng chế, bằng cách kiểm soát điện thế của bề mặt ở cơ cấu bơm phụt và làm cân bằng điện tích của bề mặt ở cơ cấu bơm phụt giữa từng lần bơm phụt giọt nhỏ, việc tạo điện tích do ma sát có thể được tạo ra luôn luôn dương tính hoặc luôn luôn âm tính, so với hệ thống điện thế. Hơn nữa, bằng cách kiểm soát tốc độ của việc bơm phụt giọt nhỏ, lượng điện tích làm ảnh hưởng đến từng giọt nhỏ có thể được kiểm soát. Cụ thể hơn là, với việc tham khảo đến các hình vẽ Fig.4C và Fig.4D, cơ cấu bơm phụt được minh họa trong đó (C) bề mặt của cơ cấu bơm phụt tích điện là nổi, tức là có không được xác định điện thế, do đó với từng lần bơm phụt, điện tích được tách một cách ngẫu nhiên ra khỏi giọt nhỏ hoặc bề mặt của cơ cấu bơm phụt để làm cân bằng điện tích trên bề mặt của cơ cấu bơm phụt và, (D) bề mặt của cơ cấu bơm phụt được nối đất để dẫn lưu giảm điện tích âm tính, do đó cho phép điện tích tách rời do ma sát để duy trì cùng dấu hiệu và biên độ với từng lần bơm phụt. Cơ cấu bơm phụt cách điện của sáng chế có thể được sử dụng để kiểm soát việc tạo điện tích do ma sát theo cách này.

Cơ cấu bơm phụt cách điện lấy làm ví dụ có khả năng tạo ra điện tích kiểm soát được được thể hiện trên Fig.5. Trong phương án được thể hiện, lớp tiếp đất tạo ra điện thế tham khảo bên ngoài. Cơ cấu bơm phụt bao gồm điện cực được phân tách đối với tín hiệu điều khiển áp điện và điện cực có tiếp xúc với tấm bơm phụt đối với việc kiểm soát điện thế tĩnh. Điện thế dương tính trên tấm bơm phụt sẽ dẫn đến điện tích dương tính trong phương án này, trong khi điện thế âm tính sẽ dẫn đến điện tích âm tính.

Như được minh họa, tấm bơm phụt có thể được cách điện khỏi điện thế điều khiển AC và điện thế tĩnh có thể được đặt trên tấm bơm phụt. Trong một số phương án, điện cực bên ngoài có thể được đặt gần với đầu gần vào tấm bơm phụt với điện thế tham chiếu khác, và điện áp không đổi có thể được cung cấp vào tấm bơm phụt. Điện trường sau đó có thể được phát triển giữa hai bề mặt. Độ phân cực của trường được xác định bởi bề mặt có điện thế lớn hơn. Biên độ của trường được xác định bởi sự khác nhau về điện áp giữa các bề mặt và sự tách của chúng theo mối quan hệ $E = V/d$ đối với các bề mặt song song. Do chất lưu để được bơm phụt chỉ có tiếp xúc với một bề mặt được tích điện và được chứa hoàn toàn bởi phần cách điện, chất lưu sẽ không dẫn hiện hành chính nó. Trong quá trình bơm phụt, thuốc tăng tốc do sự chuyển dịch cơ khí và trải qua điện trường, $E = V/d$, ở khoảng khắc nó đi qua mặt phẳng của tấm bơm phụt. Điện tích phân phối lại cân bằng hàng với điện trường, và do tốc độ bơm phụt, độ phân cực điện tích của điện cực tĩnh điện 1 được tách ra từ chất lưu và được dẫn lưu ra bởi điện cực tĩnh điện 2. Chất lưu sau đó được bơm phụt như các giọt nhỏ, duy trì điện tích mong muốn khi chuyển tiếp.

Trong một số phương án, phần giữ lớp tiếp đất dạng mạch dây mềm có thể tạo ra điện thế tham khảo với bề mặt của tấm bơm phụt. Điện áp tĩnh được áp dụng cho tấm bơm phụt, dẫn đến điện tích được áp dụng cho các giọt nhỏ khi chúng được bơm phụt mà không được áp dụng trong khi chất lưu ở trong lưu trữ. Điện tích có thể được thay đổi một cách tuyến tính bằng cách thay đổi điện thế bề mặt trong kết cấu này. Ngoài ra, điện tích 0 có thể được tạo ra đối với chất lưu trong quá trình bơm phụt bằng cách giữ bề mặt của cơ cấu bơm phụt được nối đất. Bề mặt của cơ cấu bơm phụt có thể là cách điện hoặc dẫn điện. Các lớp cách điện đòi hỏi việc nối điện cực và không thể để lại nối (về điện). Các phần bằng chất dẻo giữa phần giữ dây mềm và bề mặt của cơ cấu bơm phụt không tác động một cách rõ rệt đến điện tích.

Với việc tham khảo đến Fig.6, cơ cấu bơm phụt 1601 có thể bao gồm cơ cấu dẫn động áp điện đặt xa 1604, được tách biệt khỏi tấm bơm phụt gần 1602 thứ nhất bởi lớp dẫn 1660 và sau đó bởi lớp điện môi 1662. Trong một khía cạnh, phía xa của cơ cấu dẫn động áp điện 1604 được liên kết trên một phía bằng cách kim loại hóa và trên phía gần bởi lớp dẫn 1660. Trong một khía cạnh, phía xa của lớp điện môi 1662 được định vị gần với lớp dẫn 1660 và lớp điện môi 1662 cùng tách biệt và điện tích phân cách tấm bơm phụt 1602. Phía gần của tấm bơm phụt 1602 tiếp xúc với chất lưu 1610 và ở trong giao tiếp chất lưu với bể chứa 1620. Phía xa của tấm bơm phụt 1602 có tiếp xúc với phía gần của lớp điện môi 1662. Trong một khía cạnh, tấm bơm phụt 1602 có thể được nối đất và được phân cách về điện khỏi lớp dẫn 1660 bởi lớp điện môi 1662. Trong một khía cạnh, cơ cấu bơm phụt 1601 có hai đầu cuối tách biệt để điều khiển về điện áp điện, điện cực 1606a trên bề mặt 1634 (ví dụ, xa bề mặt) và điện cực 1606b trên bề mặt 1636 (ví dụ, gần bề mặt). Trong một khía cạnh, lớp điện môi 1662 tách biệt lớp dẫn 1662 tạo ra tấm bơm phụt được cách điện 1602. Trong một khía cạnh khác, tấm bơm phụt được cách điện 1602 có thể được nối đất.

Trong một khía cạnh theo sáng chế, lớp điện môi 1662 có thể bao gồm chất dẻo, thủy tinh, sứ, v.v.. Lớp điện môi có thể có kích cỡ và hình dạng phù hợp bất kỳ để cung cấp yếu tố áp điện và bề mặt của cơ cấu bơm phụt (kích thước lấy làm ví dụ được thể hiện trên Fig.8), mà sáng chế không chỉ giới hạn như vậy), mà không do vậy mà làm cản trở việc tạo ra giọt nhỏ và việc bơm phụt. Trong một số khía cạnh, lớp điện môi có thể có độ dày nằm trong khoảng từ 10 đến 30 μm , từ 12 đến 25 μm , từ 15 đến 25 μm , v.v.. Trong các kết cấu được ưu tiên, lớp điện môi đồng tâm về hình dạng với yếu tố áp điện và/hoặc bề mặt của cơ cấu bơm phụt, và độ dày của nó được giảm thiểu để làm giảm tính cứng của cơ cấu bơm phụt cách điện.

Trong một khía cạnh, lớp điện môi có thể là chất dẻo được chọn từ polystyren, polyvinyl clorua, hoặc nylon. Trong một khía cạnh, lớp điện môi có thể được chọn từ nhóm gồm có polyeste (PES), polyetylen terephthalat (PET), polyetylen (PE), etylen mật độ cao (HDPE), polyvinyl clorua (PVC), polyvinyliden clorua (PVDC), polyetylen mật độ thấp (LDPE), polypropylen (PP), polystyren (PS), polystyren nén cao (HIPS), polyamit (PA) (ví dụ, nylon), acrylonitril butadien styren (ABS), polycacbonat (PC), polycacbonat/acrylonitril butadien styren (PC/ABS), polyuretan

(PU), melamin formaldehyt (MF), vật liệu tinh bột dẻo, phenolic (PF), polyeteeteketon (PEEK), polyeteimit (PEI) (Ultem), axit polylactic (PLA), polymetyl metacrylat (PMMA), polytetrafloetylen (PTFE), hoặc ure-formaldehyt (UF).

Trong một khía cạnh theo sáng chế, lớp dẫn 1660 có thể bao gồm kim loại, graphit, hoặc polyme. Lớp dẫn có thể có kích cỡ và hình dạng phù hợp bất kỳ để cung cấp yếu tố áp điện và bề mặt của cơ cấu bơm phụt, mà sáng chế không chỉ giới hạn như vậy), mà không do vậy mà làm cản trở việc tạo ra giọt nhỏ và việc bơm phụt. Trong một số khía cạnh, lớp dẫn có thể có độ dày nằm trong khoảng từ 10 đến 30 μm , từ 12 đến 25 μm , từ 15 đến 25 μm , v.v.. Trong các kết cấu được ưu tiên, lớp dẫn đồng tâm về hình dạng với yếu tố áp điện và/hoặc bề mặt của cơ cấu bơm phụt, và độ dày của nó được giảm thiểu để làm giảm tính cứng của cơ cấu bơm phụt cách điện.

Trong một khía cạnh, lớp dẫn 1660 có thể là bằng đồng, nhôm, bạc hoặc vàng. Trong một khía cạnh, polyme có thể là melanin. Trong một khía cạnh khác, polyme có thể là poly(fluoren), polyphenylen, polypyren, polyazulen, polynaphtalen, poly(pyroe)(PPY), polycarbazol, polyindol, polyazepin, polyanilin (PANI), poly(tiophen) (PT), poly(3,4-etylendioxytiophen) (PEDOT), poly(p-phenylen sulfua) (PPS), poly(axetylen) (PAC), hoặc poly(p-phenylen vinylen) (PPV).

Trong các khía cạnh của sáng chế, ít nhất một hoặc nhiều lớp của cơ cấu bơm phụt cách điện có thể được tạo kết cấu làm mạch in dây mềm (FPC), ví dụ, hai lớp tín hiệu và lớp tiếp đất. Việc vận hành cơ cấu bơm phụt có thể thường bị ảnh hưởng bởi tính cứng của các vật liệu của cấu trúc. Tính cứng thường bị ảnh hưởng bởi chất dính bám được sử dụng, độ cứng vững của chúng, và độ dày của chúng. Cụ thể là, trong một số khía cạnh, cấu trúc và kết cấu của cơ cấu bơm phụt cách điện được tối ưu hóa để cải thiện hình thức trong khía cạnh này. Trong một số phương án, các lớp FPC sau đó có thể được ghép đôi với lớp duy trì của cơ cấu bơm phụt cách điện, ví dụ, bề mặt của cơ cấu bơm phụt, yếu tố áp điện, v.v..

Lớp của cơ cấu bơm phụt cách điện được tạo kết cấu như FPC có thể được thiết kế và được chế tạo theo cách phù hợp bất kỳ. Trong một số khía cạnh, FPC có thể được tạo kết cấu do vậy mà làm giảm thiểu độ dày của nó. Về khía cạnh này, cấu trúc không dính bám có thể được ưu tiên, mà sáng chế không chỉ giới hạn như vậy. Trong

một số phương án, lớp FPC có thể bao gồm lớp điện môi và lớp dẫn của cơ cấu bơm phụt cách điện, cũng như lớp liên kết (ví dụ, lớp liên kết không dính bám), các phần nối dẫn quét, v.v. để hỗ trợ trong việc chế tạo và tổ hợp, như được giải thích chi tiết hơn ở đây.

Với việc tham khảo đến các hình vẽ Fig.7A và Fig.7B, các thiết kế lớp dẫn/lớp điện môi lấy làm ví dụ được thể hiện. Như được thể hiện trên các hình vẽ Fig.7A và Fig.7B, lõi của mạch được tạo dựng từ lớp mỏng polyimide vài đồng đối ngẫu (không dính bám). Polyimide có thể được đục lỗ hoặc được khoan, cùng với đồng bất kỳ dưới nó. Việc phủ chất cản quang có thể được áp dụng và được tạo hình ảnh để cho phép tạo mẫu của đồng trên cả hai phía. Cuối cùng, mặt nạ hàn hoặc lớp phủ polyimide tạo hình quang học chất lỏng (liquid photo-imageable - LPI) có thể được áp dụng để tạo ra việc bảo vệ điện của đỉnh đồng và đáy. Trong một số phương án, LPI có thể được chọn từ chất cản quang liên kết chéo được sử dụng để tạo ra việc cách điện mà không dính bám trong lớp rất mỏng. Việc nối điện với áp điện có thể được đảm bảo bằng cách trộn epoxy với 5% bột niken để thu được sự dẫn không đẳng hướng giữa đồng và áp điện (phía không dẫn, chỉ lên và xuống). Đỉnh của áp điện có thể được nối vào phía bên ngoài vòng đồng đỉnh theo cách phù hợp bất kỳ, ví dụ, chạy xuống thiếc/chất hàn (giọt chất hàn lớn mà làm mát khi nó chạy xuống phía của áp điện, nối điện cực trên FPC và đỉnh của áp điện), do epoxy được kim loại hóa được áp dụng từ đỉnh của áp điện xuống phía và ở trên điện cực FPC, v.v..

Như được thể hiện, một số phương án duy trì lớp kim loại bổ sung ở dưới (Fig.7B), và một số phương án khác đi và loại bỏ lớp kim loại ở dưới (Fig.7A) mà nối về điện giữa điện môi và bề mặt của cơ cấu bơm phụt. Không có ý định bị giới hạn bởi lý thuyết, lớp kim loại ở dưới này tác động để giữ tấm phẳng FPC, nhờ đó hỗ trợ trong việc liên kết áp điện và để cho phép liên kết kim loại vào kim loại (khác với liên kết polyme vào kim loại). Tuy nhiên, việc bổ sung lớp kim loại làm tăng cường thêm tính cứng của FPC. Cụ thể là, các thông số thiết kế có thể được chọn tùy thuộc vào việc sử dụng mong muốn cuối cùng của FPC và cơ cấu bơm phụt cách điện.

Fig.8 thể hiện hình chiếu bằng với các bộ phận ở vị trí tương quan của phương án của Fig.5B, minh họa kết cấu lấy làm ví dụ của lớp, mà có thể tuân theo yếu tố áp

điện/hình dạng bề mặt của cơ cấu bơm phụt lấy làm ví dụ và có thể bao gồm phần nổi dẫn đến hỗ trợ trong việc liên kết.

Với việc tham khảo đến các hình vẽ Fig.9A và Fig.9B, FPC có thể được tạo ra theo cách tương tự với cùng kết cấu chung, và được liên kết vào thép không gỉ (ví dụ, DLC (cacbon giống kim cương) được phủ SS316L), vàng hoặc bề mặt phù hợp khác của cơ cấu bơm phụt. Các đường cong thực hiện lấy làm ví dụ của thiết bị được chế tạo được thể hiện trên Fig.10.

Một kết cấu FPC khác sử dụng các chất dính bám được minh họa trên các hình vẽ Fig.9A và Fig.9B. Với việc tham khảo đến các hình vẽ Fig.11A và Fig.11B, FPC nhiều lớp được liên kết vào bề mặt của cơ cấu bơm phụt đồng/PEEK/đồng có và không có các phần nổi dẫn quét (tức là, chì kim loại nổi mà nổi vào đỉnh của áp điện) được thể hiện. Trong các phương án khác (không được thể hiện trên hình vẽ), dạng này của FPC có thể cũng được liên kết vào SS316L, trong đó trường hợp Lớp 2 bằng đồng có thể tùy ý không được bao gồm.

Cách phù hợp bất kỳ để liên kết cùng với nhau của FPC và bề mặt của cơ cấu bơm phụt có thể được sử dụng. Trong một phương án, liên kết cùng với mạch in dây mềm với bề mặt của cơ cấu bơm phụt (ví dụ, tấm bơm phụt được ghép đôi với tấm phát) có thể đạt được, ví dụ qua bề mặt xử lý (gia công qua việc khắc plasma, khắc ướt, phủ cát cơ khí, v.v.) và gia nhiệt nén qua nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh dạng dẻo ở độ nén cao (các giá trị thông thường 750F/350psi polyimide, 350F/350 psi PEEK, v.v.), bằng cách áp dụng tấm dính bám mỏng mà được lưu hóa ở điều kiện gia nhiệt và áp suất đặc hiệu với chất dính bám, hoặc liên kết khác.

Theo cách ví dụ, Fig.12 minh họa quy trình lấy làm ví dụ để tạo ra cơ cấu bơm phụt cách điện từ FPC và bề mặt đồng/PEEK/đồng của cơ cấu bơm phụt. Phần mở tấm phát có thể được cắt gia công tinh bằng laze của PEEK sau khi chế tạo thiết bị (tất cả các bước in hình và khắc). Tương tự, Fig.11 minh họa quy trình chung của việc liên kết tấm bơm phụt (tấm thép không gỉ thụ động) vào FPC. Tấm phát (mạng hoạt hóa của cơ cấu bơm phụt chứa phần mở bơm phụt) có thể tiếp sau đó được liên kết sử dụng chất dính bám thuốc dây mềm (keo dây mềm có thể được ưu tiên đối với diện tích hoạt động để cho phép đúc hoàn toàn và bơm phụt tốt). FPC cũng có thể được đục lỗ và

được liên kết vào bề mặt của cơ cấu bơm phụt (ví dụ, vòng thép không gỉ hoặc PEEK vòng) mà được đục lỗ trước, EDM, được khắc, được gia công bằng laze, hoặc được chế tạo theo cách khác.

Trong phương án khác, từng lớp trong các lớp FPC có thể được cắt một cách riêng rẽ, ví dụ, sử dụng laze, EDM, khắc, đục lỗ, hoặc kỹ thuật phù hợp khác, và sau đó từng lớp được căn thẳng hàng và được liên kết một cách riêng rẽ cùng với nhau bằng chất dính bám.

Sáng chế đề xuất và bao gồm phương pháp để tạo ra các giọt chất lưu nhỏ sử dụng bề mặt bơm phụt được cách điện. Trong một số ứng dụng, phương pháp bao gồm việc áp dụng điện áp cho cơ cấu dẫn động áp điện vận hành được để làm dao động bề mặt của cơ cấu bơm phụt do vậy mà để tạo ra các giọt chất lưu nhỏ. Trong một khía cạnh, diện tích bơm phụt có thể có bề mặt bơm phụt được cách điện, được nối đất bao gồm tấm phát. Trong một số khía cạnh, bề mặt bơm phụt được cách điện có thể bao gồm tấm bơm phụt được ghép đôi với tấm phát. Trong một số khía cạnh khác nữa, bề mặt bơm phụt được cách điện có thể được nối đất. Trong một khía cạnh, bề mặt của cơ cấu bơm phụt, ví dụ, bao gồm tấm bơm phụt và/hoặc tấm phát có thể được phủ bằng vật liệu trơ.

Nhiều ứng dụng của sáng chế đã được bộc lộ. Sáng chế dự tính kết hợp bất kỳ trong số các đặc tính của một ứng dụng với các đặc tính của một hoặc nhiều trong số các ứng dụng khác. Ví dụ, cơ cấu bất kỳ trong số các cơ cấu bơm phụt hoặc bể chứa có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với đặc tính bất kỳ trong số các đặc tính được bộc lộ nằm ở hoặc nằm ở các đặc tính, ví dụ, các phần che phủ, các phần chống đỡ, các giá đỡ, chiếu sáng, phần làm kín và các miếng đệm, các cơ cấu làm đầy, hoặc các cơ cấu căn thẳng hàng. Các dạng thay đổi khác nữa trên yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố của sáng chế được bộc lộ và trong phạm vi của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực được dự tính bởi sáng chế. Các dạng thay đổi bao gồm việc lựa chọn các vật liệu, việc phủ, hoặc phương pháp sản xuất.

Bất kỳ trong số các công nghệ điện và điện tử có thể được sử dụng với ứng dụng bất kỳ mà không hạn chế. Hơn nữa, mạng lưới bất kỳ, truy nhập từ xa, quan trắc đối tượng, sức khỏe, dữ liệu lưu trữ, khai thác dữ liệu, hoặc chức năng internet là có

thể áp dụng được cho bất kỳ và tất cả các ứng dụng và có thể được thực hành với nó. Còn hơn nữa, các chức năng chẩn đoán bổ sung, như khả năng thử nghiệm hoặc việc đo các thông số sinh lý có thể được kết hợp vào chức năng của ứng dụng bất kỳ. Khả năng thử nghiệm bệnh tăng nhãn áp hoặc thử nghiệm cho mắt khác có thể được tiến hành bằng thiết bị như một phần của chức năng chẩn đoán của chúng. Phương pháp chế tạo khác được biết đến trong ngành và không được liệt kê rõ ràng ở đây có thể được sử dụng để chế tạo, thử nghiệm, sửa chữa, hoặc bảo trì thiết bị. Hơn nữa, thiết bị có thể bao gồm cơ cấu tạo hình ảnh phức tạp hoặc các cơ cấu cân bằng hàng. Ví dụ, thiết bị hoặc phần để có thể được trang bị với hoặc được ghép đôi với thiết bị quét tròn đen hoặc vòng mạc để tạo ra việc nhận diện duy nhất để khớp với thiết bị cho người sử dụng, và để phác họa giữa các mắt. Theo cách khác, thiết bị hoặc phần để có thể được ghép đôi với hoặc bao gồm thiết bị tạo hình ảnh phức tạp đối với dạng phù hợp bất kỳ của thuật nhiếp ảnh hoặc ngành X quang.

Dưới đây là các ví dụ để trợ giúp cho việc hiểu rõ sáng chế. Các thực nghiệm được mô tả ở đây không nên, tất nhiên, được tạo ra như phần giới hạn cụ thể sáng chế và các dạng thay đổi của sáng chế, giờ đây được biết đến hoặc sau đó được phát triển, mà sẽ nằm trong phạm vi tầm hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế như được mô tả ở đây và phần yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Ví dụ này đề cập đến nghiên cứu giãn nở lâm sàng sử dụng thiết bị bơm phụt theo sáng chế trên đối tượng là con người. Ví dụ này thể hiện rằng việc phân phối được phẩm với thể tích liều thấp như dòng giọt nhỏ được định hướng nhờ thiết bị bơm phụt theo sáng chế tạo ra sự giãn nở tương đương với sự giãn nở của ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt chỉ sử dụng 1/4 thể tích liều của ống nhỏ giọt dùng cho mắt.

Vật liệu và phương pháp

Trong khía cạnh thứ nhất của nghiên cứu, ba mươi lăm đối tượng được dùng liều với 2 x 3μl liều phenylephrin 2,5% và 2 x 3μl liều tropicamid 1% từ thiết bị bơm

phụt trong một mắt (cách nhau ba phút) và 1 x giọt (khoảng 26 μ l) phenylephrin 2,5% và 1 x giọt (khoảng 26 μ l) tropicamit 1% từ ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt trong mắt còn lại. Trong khía cạnh thứ hai của nghiên cứu, ba mươi ba đối tượng được dùng liều với 1 x liều 6ml phenylephrin 2,5% và 1 x liều 6ml tropicamit 1% từ thiết bị bơm phụt trong một mắt, và 1 x giọt phenylephrin 2,5% và 1 x giọt tropicamit 1% từ lọ nhỏ mắt trong còn lại. Trong nhánh thứ ba của nghiên cứu, ba mươi tư đối tượng được dùng liều với 1 x 1,5 μ l liều của phenylephrin 2,5% và 1 x 1,5 μ l liều của tropicamit 1% từ thiết bị bơm phụt trong một mắt, và 1 x giọt của phenylephrin 2,5% và 1 x giọt tropicamit 1% từ lọ nhỏ mắt trong còn lại.

Tác dụng của ba liều khác nhau là 1 x 1,5 μ l, hoặc 1 x 6 μ l, hoặc 2 x 3 μ l phenylephrin 2,5% phân phối bởi thiết bị bơm phụt đối lại với một giọt phenylephrin 2,5% từ lọ nhỏ mắt, cùng với 1 x 1,5 μ l, hoặc 1 x 6 μ l, hoặc 2 x 3 μ l tropicamit 1% được phân phối bởi thiết bị bơm phụt đối lại với một giọt tropicamit 1% từ lọ nhỏ mắt, được đánh giá bằng cách đo tỷ lệ phần trăm tăng trong sự giãn nở của con ngươi của đối tượng ở 10 phút, 20 phút, và 60 phút sau khi dùng (các) liều so với đường cơ sở của điều trị sơ bộ.

Kết quả

Fig.15A minh họa sự thay đổi theo tỷ lệ phần trăm về sự giãn nở được đo từ đường cơ sở của điều trị sơ bộ để phân phối nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế, so với việc dùng lọ nhỏ mắt thông thường. Fig.15B minh họa sự khác biệt về tỷ lệ phần trăm trung bình trong sự giãn nở so với đường giãn nở cơ sở trước khi dùng liều đối với thiết bị bơm phụt dạng phun so với lọ nhỏ mắt. Sự khác biệt được tính toán trên cơ sở đối tượng đặc hiệu và sau đó tính giá trị trung bình.

Đánh giá

Fig.15A chỉ ra rằng các dược chất giãn nở được phân phối bởi cả hai thiết bị bơm phụt (ví dụ, dòng giọt nhỏ trực tiếp của dược phẩm với thể tích liều thấp) và ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt giãn nở về mặt vật chất mắt của đối tượng, và mà mức độ giãn nở trung bình làm tăng một cách đơn điệu nhiều lần trôi qua sau khi dùng liều, đến điểm đo sau dùng liều tối đa 60 phút.

Fig.15B chỉ ra rằng trong khi liều 1 x 1,5 µl từ thiết bị bơm phụt không đạt được mức độ giãn nở tương đương về mặt thống kê như 1 x giọt từ lọ nhỏ mắt (giá trị p đuôi 2 đối với sự tương đương < 0,001), tất cả 1 x 6 µl liều và hai trong số ba liều 2 x 3 µl từ thiết bị bơm phụt đạt được mức độ giãn nở tương đương về mặt thống kê như lọ nhỏ mắt (giá trị p đuôi 2 đối với 1 x 6µl tất cả là > 0,20; giá trị p đuôi 2 đối với 2 x 3µl ở 10 phút và 60 phút là 0,17 và 0,10, tương ứng). Hơn nữa, đối với liều 2 x 3 µl đó là trường hợp mà 20 phút sau dùng liều, thiết bị bơm phụt đạt được sự giãn nở trung bình cao hơn một cách rõ rệt về mặt thống kê so với lọ nhỏ mắt (giá trị p đuôi 2 = 0,05).

Ví dụ 2

Ví dụ này đề cập đến nghiên cứu lâm sàng sử dụng chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp để đánh giá hiệu quả của latanoprost đối với áp lực nội nhãn (IOP). Cụ thể hơn là, nghiên cứu này đánh giá việc giảm về IOP và đường kính đồng tử mắt (PD) tiếp theo việc nhỏ giọt ngày một lần 1,5 µl latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế, so với mắt không được xử lý.

Vật liệu và phương pháp

Một con chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp (giống cái, ở độ tuổi 3 năm) từ trường đại học tổng hợp Florida MacKay Colony của chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp được chọn cho nghiên cứu này. Động vật cho nghỉ ngơi tối thiểu là một tuần trước khi bắt đầu nghiên cứu. Trước khi bắt đầu nghiên cứu, động vật được chỉ định một mắt để nhận 1,5 µl latanoprost 0,005% và mắt đối bên để duy trì không được xử lý làm đối chứng. Quy trình đo cơ sở được tiếp theo ở toàn bộ thời gian và được tiến hành bởi cùng cơ cấu vận hành. PD được đo nhờ Jameson Caliper (mm theo phương nằm ngang). IOP được đo sử dụng thiết bị TonoVet với đầu dò sạch (iCare).

IOP và PD được đo ở thời gian 0, 1, 2, 4, 7 và 18 giờ hàng ngày trong hai ngày. Ngay lập tức sau thời gian đo 0, động vật nhận 1,5 µl latanoprost 0,005% trong mắt được chỉ định của nó bằng thiết bị phun. Mắt đối bên để lại không được xử lý. Thiết bị phun được kiểm tra đối với tính chính xác trước và sau mỗi lần sử dụng, và đòi hỏi 10% liều được phân phối chính xác trong điều trị sơ bộ. Các lần đo tiêu chuẩn được tiếp tục qua toàn bộ từng ngày ở thời gian 1, 2, 4, 7 và 18 giờ. Các điểm cuối có thể

bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kích thích quá mức đến mắt, hư hại mắt, và các chứng bệnh khác hoặc tổn thương. Không có sự giao nhau thống kê được sử dụng cho nghiên cứu này.

Kết quả

IOP trong mắt được điều trị được giảm đến 11 mmHg, mức giảm tối đa là 16 mmHg từ giá trị khởi đầu, theo giờ 2 (Fig.16A). PD được giảm đến xác định (0) theo giờ 1 và được duy trì ở đây đến giờ 7 (Fig.16B).

Đánh giá

Liều 1,5 µl latanoprost 0,005% được phân phối nhờ thiết bị Whisper™ MDD được thể hiện là có tác dụng ở việc làm giảm IOP và làm con người co lại như liệu pháp thông thường. Nghiên cứu này xác nhận rằng thiết bị bơm phụt dạng phun có khả năng phân phối liều 1,5 µl latanoprost một cách thích hợp.

Ví dụ 3

Ví dụ này đề cập đến nghiên cứu lâm sàng sử dụng chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp để đánh giá hiệu quả của latanoprost đối với áp lực nội nhãn (IOP). Cụ thể hơn là, nghiên cứu này đánh giá việc giảm về IOP và đường kính đồng tử mắt (PD) tiếp theo thiết lập ngày một lần 3,0 µl latanoprost 0,005% sử dụng thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế, so với mắt không được xử lý.

Vật liệu và phương pháp

Một con chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp (giống cái, ở độ tuổi 3 năm) từ trường đại học tổng hợp Florida MacKay Colony của chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp được chọn cho nghiên cứu này. Trước khi bắt đầu nghiên cứu, động vật được chỉ định một mắt để nhận 3,0 µl latanoprost 0,005% và mắt đối bên để duy trì không được xử lý làm đối chứng. Quy trình đo cơ sở được tiếp theo ở toàn bộ thời gian và được tiến hành bởi cùng cơ cấu vận hành. PD được đo nhờ Jameson Caliper (mm theo phương ngang). IOP được đo sử dụng thiết bị TonoVet với đầu dò sạch (iCare). IOP và PD được đo ở thời gian 0, 1, 2, 4, 7 và 18 giờ hàng ngày trong hai ngày. Ngay lập tức sau thời gian đo 0, động vật được dùng 3,0 µl latanoprost 0,005% trong mắt được chỉ định của nó sử dụng thiết bị bơm phụt dạng phun. Mắt đối bên để lại không được

xử lý. Thiết bị bơm phụt dạng phun được kiểm tra đối với tính chính xác trước và sau mỗi lần sử dụng, và đòi hỏi 10% liều được phân phối chính xác trong điều trị sơ bộ. Các lần đo tiêu chuẩn được tiếp tục qua toàn bộ từng ngày ở thời gian 1, 2, 4, 7 và 18 giờ. Các điểm cuối có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kích thích quá mức đến mắt, hư hại mắt, và các chứng bệnh khác hoặc tổn thương. Không có sự giao nhau thống kê được sử dụng cho nghiên cứu này.

Kết quả

IOP trong mắt được điều trị được giảm đến 19 mmHg, giảm 12 mmHg từ giá trị khởi đầu, theo giờ 2 (Fig.17A). Mức giảm tối đa thấy được ở giờ 7 vào ngày 2. PD được giảm đến xác định (0) theo giờ 1 và được duy trì ở đây qua toàn bộ giờ 7 (Fig.17B).

Đánh giá

Các kết quả chỉ ra rằng, như với liều 1,5 μ l, liều 3,0 μ l latanoprost 0,005% là có tác dụng ở việc làm giảm IOP và làm con người co lại như liệu pháp lọ nhỏ mắt thông thường. Nghiên cứu này xác nhận rằng thiết bị bơm phụt dạng phun có khả năng phân phối liều 3,0 μ l latanoprost một cách thích hợp.

Ví dụ 4

Ví dụ này đề cập đến nghiên cứu lâm sàng sử dụng chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp để đánh giá hiệu quả của latanoprost đối với áp lực nội nhãn (IOP). Cụ thể hơn là, nghiên cứu này đánh giá hiệu quả đối với áp lực nội nhãn (IOP) của sự thiết lập ngày một lần 9 μ l latanoprost nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế, so với trung bình là 26 μ l latanoprost được phân phối ngày một lần bởi lọ nhỏ mắt thông thường.

Vật liệu và phương pháp

Sáu chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp (4 đực và 2 cái, ở độ tuổi từ 3 đến 8 năm) từ trường đại học tổng hợp Florida MacKay Colony của chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp được chọn cho nghiên cứu này. Các tình trạng bệnh bao gồm IOP tăng cao và trạng thái bệnh tăng nhãn áp được ghi lại làm tài liệu như được xác định bằng cách kiểm tra kỹ mắt bởi bác sĩ nhãn khoa trong đội ngũ thú y.

Tất cả các động vật để cho nghỉ ngơi trong tối thiểu một tuần trước khi bắt đầu thử nghiệm. IOP và đường kính đồng tử mắt (PD) được đo 5 lần (ở 0, 1, 2, 4, và 7 giờ) hàng ngày trong bốn ngày (các ngày nghiên cứu từ 1 đến 4) để thiết lập các mức ở đường cơ sở khởi đầu. Quy trình đo cơ sở được tiếp theo ở toàn bộ thời gian và được tiến hành bởi cùng cơ cấu vận hành. PD được đo nhờ Jameson Caliper (mm theo phương nằm ngang). IOP được đo với thiết bị TonoVet với đầu dò sạch (iCare). Sau ba ngày nghỉ, một mắt được chỉ định ngẫu nhiên vào nhận 9 μ l latanoprost 0,005% được phân phối nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun, và mắt đối bên được dùng thông thường latanoprost từ khoang chứa của lọ nhỏ mắt thông thường (từ 26 đến 30 μ l).

Vào các ngày nghiên cứu từ 5 đến 9, các số đo IOP và PD được lấy ở khoảng 0900 giờ (thời gian 0). Ngay lập tức sau các lần đo thời gian 0, từng động vật nhận ngày một lần liều của 9 μ l latanoprost 0,005% trong mắt được chỉ định của nó nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun. Mắt đối bên nhận liều lâm sàng (một giọt) của cùng được chất dùng cho mắt có bán trên thị trường từ lọ nhỏ mắt thông thường (đối chứng dương tính). Thiết bị bơm phụt dạng phun được kiểm tra đối với tính chính xác trước và sau mỗi lần sử dụng và đòi hỏi 10% liều được phân phối chính xác trong điều trị sơ bộ. Các lần đo tiêu chuẩn được tiếp tục qua toàn bộ từng ngày ở 0, 1, 2, 4, và 7 giờ. Các điểm cuối có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kích thích quá mức đến mắt, hư hại mắt, và các chứng bệnh khác hoặc tổn thương. Không có sự giao nhau thống kê được sử dụng cho nghiên cứu này.

Kết quả

Các kết quả đối với việc điều trị dùng thiết bị bơm phụt dạng phun và lọ nhỏ mắt là tương tự. Liều 9 μ l là có tác dụng ở việc làm giảm IOP và làm cho con người có lại như liệu pháp thông thường. Khoảng thời gian có tác dụng của liều lọ nhỏ mắt là lớn hơn, mà liệu pháp thiết bị bơm phụt dạng phun duy trì các giá trị thấp hơn một cách rõ rệt so với đường cơ sở đối với IOP (các hình vẽ Fig.18A và Fig.18B). Sự kích thích trong mắt được xử lý sử dụng thiết bị bơm phụt dạng phun là ít hơn sự kích thích quan sát được trong các mắt được xử lý bằng lọ nhỏ mắt.

Đánh giá

Việc dùng 9 μ l latanoprost 0,005% trong liều đơn hàng ngày vào buổi sáng nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun là có tác dụng kiểm soát IOP như liệu pháp lọ nhỏ mắt thông thường, ở khoảng 1/3 liều lọ nhỏ mắt thông thường trong thời gian nghiên cứu 7 giờ trong 5 ngày. Nghiên cứu được động lực học (PD) này là nghiên cứu song hành với nghiên cứu được động học (PK) của ví dụ 12, tương thích với mức sinh khả dụng của axit của latanoprost trong dịch nước tiếp theo phân phối 9 μ l latanoprost nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun, so với 26 μ l latanoprost được phân phối nhờ lọ nhỏ mắt.

Ví dụ 5

Ví dụ này đề cập đến nghiên cứu lâm sàng sử dụng chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp để đánh giá hiệu quả của latanoprost đối với áp lực nội nhãn (IOP). Cụ thể hơn là, nghiên cứu đánh giá tác dụng của liều latanoprost thấp hơn được phân phối nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun trong việc làm giảm IOP cạnh nhau, được tiến hành ngẫu nhiên, nghiên cứu giao nhau trong sáu chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp. Trong quá trình nghiên cứu, IPO của chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp được đo khi latanoprost được phân phối trong hai liều 6ml sử dụng thiết bị bơm phụt theo sáng chế (ví dụ, như dòng giọt nhỏ được định hướng có thể tích liều thấp) đối lại với khi phân phối như giọt đơn (khoảng 24 μ l) từ ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt.

Vật liệu và phương pháp

Sáu động vật mắc bệnh tăng nhãn áp (4 giống đực và 2 giống cái ở độ tuổi từ 3 đến 8 năm) từ trường đại học tổng hợp Florida (UF) MacKay chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp colony được chọn cho nghiên cứu này. Các tình trạng bệnh bao gồm áp lực nội nhãn tăng (IOP) và trạng thái bệnh tăng nhãn áp được ghi lại làm tài liệu như được xác định bằng cách kiểm tra kỹ mắt bởi bác sĩ nhãn khoa trong đội ngũ thú y.

Tất cả các động vật cho nghỉ ngơi tối thiểu là một tuần trước khi bắt đầu thử nghiệm. Áp lực nội nhãn (IOP), đường kính đồng tử mắt (PD), và nhịp tim (HR) được đo 6 lần (ở 0, 0:30, 0:45, 1, 2, 7 giờ) hàng ngày trong 5 ngày, đối với các mức ở đường cơ sở khởi đầu (Các ngày nghiên cứu từ 1 đến 5). Quy trình đo cơ sở được tiếp theo và được tiến hành bởi cơ cấu vận hành. PD được đo nhờ Jameson Caliper (mm theo phương nằm ngang). IOP được đo bằng thiết bị TonoVet với đầu dò sạch (iCare). HR được quan trắc nhờ sự bắt mạch của mạch đùi. Sau hai ngày nghỉ, một mắt được chỉ

định ngẫu nhiên vào nhận được chất được phân phối nhờ thiết bị bơm phụt và mắt đối bên được dùng latanoprost thông thường từ ống nhỏ giọt dùng cho mắt.

Việc phân phối được chất bắt đầu vào ngày nghiên cứu tám. Trong 5 ngày, các số đo IOP và PD được lấy ở 0900. Ngay lập tức sau các lần đo 0900 (thời gian 0), từng động vật nhận 6 μ l latanoprost trong mắt được chỉ định của nó với thiết bị bơm phụt, tiếp theo bởi liều thứ hai 3 phút sau đó bổ sung 6 μ l (để ngăn ngừa việc quá tải màng kết sac). Mắt đối bên nhận liều lâm sàng (một giọt) của cùng được chất dùng cho mắt có bán sẵn trên thị trường từ vật chứa được chấp thuận bởi FDA (đối chứng dương tính). Thiết bị bơm phụt được kiểm tra đối với tính chính xác trước và sau mỗi lần sử dụng (Bảng 1). Các lần đo tiêu chuẩn tiếp tục qua toàn bộ từng ngày (ở 0:30, 0:45, 1, 2, 7 giờ). Các điểm cuối có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kích thích quá mức đến mắt, hư hại mắt, hoặc các chứng bệnh khác và tổn thương.

Bảng 1: Định cỡ các số đo để làm ví dụ mẫu						
Trước phun #1	Sau phun #1	Trước phun #2	Sau phun #2	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Phần trăm thay đổi
6,8	6	5,9	6	6,175	0,419	6,79%
6,6	5,5	6,9	6	6,25	0,624	9,99%
6,8	6,4	6,7	6,5	6,6	0,182	2,77%
6,7	6,5	6	6,1	6,325	0,330	5,22%
7,2	6	6,4	6,6	6,55	0,500	7,63%
6,9	6	6,1	6,1	6,275	0,419	6,68%

* đơn vị theo μ l

Sau 7 ngày nghỉ bắt đầu vào ngày nghiên cứu 22, điều trị được lặp lại với chỉ thay đổi là sử dụng mắt đối diện đối với đối chứng thống kê. Tất cả các mắt dùng được chất được chỉ định ban đầu giờ đây sử dụng làm đối chứng dương tính và nhận liều lâm sàng (một giọt) của cùng được chất dùng cho mắt có bán sẵn trên thị trường từ ống nhỏ giọt dùng cho mắt được chấp thuận bởi FDA. Mắt đối bên giờ đây nhận 6 μ l latanoprost trong mắt được chỉ định của nó, tiếp theo bởi liều thứ hai 3 phút sau đó bổ sung 6 μ l, trong tổng số 12 μ l latanoprost.

Kết quả

Các hình vẽ từ Fig.19A đến Fig.19C minh họa các kết quả của thiết bị bơm phụt thường là căn thẳng hàng với kết quả thu được sử dụng lọ nhỏ mắt thông thường.

Áp suất IOP trong quá trình nghiên cứu được thể hiện trên Fig.19A, sự thay đổi về IOP trong quá trình nghiên cứu được thể hiện trên Fig.19B, và đường kính đồng tử mắt trong quá trình nghiên cứu được thể hiện trên Fig.19C.

Cả hai thiết bị bơm phụt (ví dụ, dòng giọt nhỏ trực tiếp của dược phẩm với thể tích liều thấp) và điều trị lọ nhỏ mắt thông thường latanoprost làm giảm IOP và gây ra việc thu hẹp đồng tử hình vòng. Thiết bị bơm phụt làm thay đổi về IOP trở nên khác nhau một cách rõ rệt với đường cơ sở ở thời điểm 0:45 vào ngày một. Sự thay đổi tối đa về IOP trong thời gian 7 giờ thứ nhất là đến 34,8 mmHg (69%). Việc điều trị thông thường thể hiện đáng kể về IOP ở thời điểm 0:45. Sự thay đổi tối đa về IOP trong thời gian 7 giờ thứ nhất đối với việc điều trị thông thường là đến 38,0 mmHg (72%). Không có sự khác biệt đáng kể nào giữa việc điều trị bằng thiết bị bơm phụt và việc điều trị thông thường đối với IOP.

Các thay đổi về đường kính đồng tử mắt đáng kể được nhận thấy với việc điều trị bằng thiết bị bơm phụt ở thời điểm 0:30 vào ngày một. Tròng đen đạt tới xác định tình trạng (sự thu hẹp đồng tử tối đa) ở 1 giờ, và được duy trì ở đây trong thời gian còn lại của bảy giờ quan trắc. Các thay đổi về đường kính đồng tử mắt đáng kể được nhận thấy với việc điều trị latanoprost thông thường ở thời điểm 0:30. Tròng đen đạt tới xác định trạng thái ở thời điểm 1 giờ, và được duy trì ở đây trong thời gian còn lại của bảy giờ quan trắc.

Không có các thay đổi nào về nhịp tim trong toàn bộ nghiên cứu với các giá trị trung bình khoảng 25 tiếng bít/15 giây (100bpm). Không có báo cáo nào về sự kích thích mắt quá mức hoặc sự kích thích mắt khác. Một số kích thích màng kết được ghi lại trong việc điều trị mắt thông thường, liên quan đến việc sử dụng prostaglandin.

Đánh giá

Tóm lại, latanoprost 0,005% ở thể tích liều thấp làm giảm IOP một cách rõ rệt ở chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp khi được nhỏ giọt một lần hàng ngày, cùng thể tích với ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt. Việc giảm về IOP nằm trong khoảng từ 20 mm Hg (45%) đến 27 mm Hg (60%). Các kết quả thể hiện rằng việc giảm về IOP ở chó đạt được bởi thiết bị bơm phụt theo sáng chế (ví dụ, như dòng giọt nhỏ được định hướng với thể tích liều thấp) không khác biệt về mặt thống kê với việc giảm của các

thể tích liều của ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt, thậm chí thông qua hai liều 6µl được phân phối nhờ thiết bị bơm phụt theo sáng chế bằng khoảng 1/2 thể tích được phân phối nhờ ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt.

Ví dụ 6

Ví dụ này đề cập đến nghiên cứu lâm sàng sử dụng chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp để đánh giá hiệu quả của latanoprost đối với áp lực nội nhãn (IOP). Cụ thể hơn là, nghiên cứu đánh giá hiệu quả đối với áp lực nội nhãn (IOP) của việc nhỏ giọt ngày một lần 30 µl latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế, so với việc nhỏ giọt ngày một lần khoảng từ 26 đến 30 µl bởi lọ nhỏ mắt thông thường.

Vật liệu và phương pháp

Hai chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp (2 giống cái, ở độ tuổi từ 3 đến 8 năm) từ trường đại học tổng hợp Florida MacKay Colony của chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp được chọn cho nghiên cứu này. Cả hai động vật để cho nghỉ ngơi tối thiểu là một tuần trước khi bắt đầu thử nghiệm. Trước khi bắt đầu nghiên cứu, từng động vật được chỉ định một mắt để nhận hoặc 30 µl latanoprost 0,005% được phân phối bằng thiết bị bơm phụt dạng phun hoặc một mắt giọt latanoprost 0,005%. Quy trình đo cơ sở được tiếp theo ở toàn bộ thời gian và được tiến hành bởi cùng cơ cấu vận hành. IOP được đo ở thời gian 0, 1, 2, 4, và 7 giờ hàng ngày trong hai ngày sử dụng thiết bị TonoVet với đầu dò sạch (iCare). Ngay lập tức sau các lần đo thời gian 0, từng động vật được dùng 30 µl latanoprost 0,005% trong mắt được chỉ định của nó sử dụng thiết bị bơm phụt dạng phun. Mắt đối bên nhận liều lâm sàng (một giọt) của cùng thuốc dùng cho mắt có bán sẵn trên thị trường từ lọ nhỏ mắt thông thường (đối chứng dương tính). Thiết bị bơm phụt dạng phun được kiểm tra đối với tính chính xác trước và sau mỗi lần sử dụng, và đòi hỏi 10% liều chính xác được phân phối trong điều trị sơ bộ. Các lần đo tiêu chuẩn được tiếp tục qua toàn bộ từng ngày ở thời gian 1, 2, 4, và 7 giờ. Các điểm cuối có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kích thích quá mức đến mắt, hư hại mắt, và các chứng bệnh khác hoặc tổn thương. Không có sự giao nhau thống kê nào được sử dụng cho nghiên cứu này.

Kết quả

Việc giảm trong IOP đối với các động vật được xử lý bằng thiết bị bơm phụt dạng phun và với lọ nhỏ mắt là tương tự (Fig.20). 30 μ l liều được phân phối nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun là có tác dụng ở việc làm giảm IOP và làm con người có lại như liều pháp lọ nhỏ mắt thông thường.

Đánh giá

Các kết quả này xác nhận rằng thiết bị bơm phụt dạng phun có khả năng phân phối 30 μ l liều của latanoprost 0,005%. Trong nghiên cứu này, việc phân phối thuốc nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun được thể hiện là có tác dụng trong việc kiểm soát IOP như liệu pháp lọ nhỏ mắt thông thường, với xu hướng hướng về khoảng thời gian có tác dụng được gia tăng. Nghiên cứu này hoàn thành phổ khoảng liều tác dụng đối với việc phân phối tiền dược chất prostaglandin, mà là từ 1,5 μ l đến 30 μ l trong dãy nghiên cứu này.

Ví dụ 7

Ví dụ này đề cập đến việc nghiên cứu lâm sàng ngang ngẫu nhiên sử dụng chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp để đánh giá hiệu quả của travoprost đối với áp lực nội nhãn (IOP). Cụ thể hơn là, nghiên cứu tương thích tác dụng của liều 9 μ l travoprost 0,004% (Travatan Z®, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX USA) được phân phối bằng thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế, so với việc phân phối bởi micropipet trong việc ngăn chặn và làm dịu áp lực nội nhãn (IOP) 24-giờ đường cong liều/đáp ứng và kiểm soát nhánh áp lực nội nhãn buổi sáng (IOP). Nghiên cứu này còn tương thích hiệu quả phân phối của thiết bị bơm phụt dạng phun, so với micropipet tiêu chuẩn bằng cách quan trắc IOP và kích thích đến mắt.

Trước khi phát triển thiết bị bơm phụt dạng phun và phương pháp của sáng chế, các chất chủ vận prostaglandin điều tra và có bán sẵn trên thị trường được phân phối bằng lọ nhỏ mắt trong thể tích bằng khoảng 26 μ l. Những người bệnh mà không dung nạp với các chất bảo quản hoặc người mắc bệnh bề mặt mắt đồng thời (OSD) đã được điều trị bằng pipet liều đơn sử dụng liều tương đương lọ nhỏ mắt của thuốc không có chất bảo quản được tạo dạng dược phẩm. Phương pháp này có đầy đủ các vấn đề về tính an toàn và dễ dàng sử dụng. Gần đây, việc phân phối liều đơn là liều tương đương

lọ nhỏ mắt không có chất bảo quản, được chất làm giảm IOP được đánh dấu trong pipet làm đầy thổi vô trùng. Tổn thương mắt và các vấn đề hữu ích, tuy nhiên, vẫn có.

Để phân phối thuốc trong liều thể tích nhỏ bằng thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế, việc phơi trần với các chất bảo quản/liều có thể được giảm, và sự kích thích mắt do chất bảo quản gây ra còn được giảm bằng cách dùng liều ngày một lần.

Vật liệu và phương pháp

Sáu chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp (3 giống đực và 3 giống cái, ở độ tuổi từ 3 đến 8 năm) từ trường đại học tổng hợp Florida MacKay Colony của chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp được chọn cho nghiên cứu này. Các tình trạng bệnh bao gồm IOP tăng cao và trạng thái bệnh tăng nhãn áp được ghi lại làm tài liệu như được xác định bằng cách kiểm tra kỹ mắt bởi bác sĩ nhãn khoa thuộc ban thú y.

Tất cả các động vật để cho nghỉ ngơi tối thiểu là một tuần trước khi bắt đầu thử nghiệm. Áp lực nội nhãn (IOP), đường kính đồng tử mắt (PD), và nhịp tim (HR) được đo hàng ngày ở thời gian 0, 12, 13, 14, 16, và 19 giờ trong 5 ngày bắt đầu ở khoảng 2100 giờ để thiết lập các mức ở đường cơ sở khởi đầu (các ngày nghiên cứu từ 1 đến 5). Quy trình đo cơ sở được tiếp theo ở toàn bộ thời gian và được tiến hành bởi cùng cơ cấu vận hành được thử nghiệm. PD được đo nhờ Jameson Caliper (mm theo phương ngang). IOP được đo sử dụng thiết bị TonoVet với đầu dò sạch (iCare). HR được quan trắc nhờ sự bắt mắt của mạch đùi. Sau hai ngày nghỉ, một mắt của từng động vật được chỉ định ngẫu nhiên vào nhận 9 µl travoprost 0,004% được phân phối nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun, và mắt đối bên được chỉ định điều trị với liều giống nhau được phân phối nhờ micropipet.

Việc phân phối hoạt chất bắt đầu vào ngày nghiên cứu 8. Trong 5 ngày, các số đo IOP và PD được lấy ở khoảng 2100 giờ. Ngay lập tức sau các lần đo này (thời gian 0), từng động vật nhận $9,0 \pm 0,9$ µl travoprost 0,004% (Travatan Z®, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX USA) trong mắt được chỉ định của nó nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun. Mắt đối bên nhận liều giống nhau (9,0 µl) của cùng thuốc (đối chứng dương tính) được dùng nhờ micropipet. Thiết bị bơm phụt dạng phun và micropipet được kiểm tra đối với tính chính xác trước và sau mỗi lần sử dụng. Các lần đo tiêu chuẩn được tiếp tục qua toàn bộ từng ngày ở 12, 13, 14, 16, 19 giờ. Các điểm cuối có

thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kích thích quá mức đến mắt, hư hại mắt, và các chứng bệnh khác hoặc tổn thương.

Sau 7 ngày nghỉ ngơi, bắt đầu vào ngày nghiên cứu 22, việc điều trị được lặp lại như trên đây ngoại trừ sử dụng mắt đối diện cho đối chứng thống kê. Tất cả các mắt dùng được chất được chỉ định ban đầu giờ đây sử dụng làm đối chứng dương tính và nhận 9 μ l travoprost 0,004% nhờ micropipet. Mắt đối bên nhận 9 μ l travoprost 0,004% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun.

Kết quả

Thiết bị bơm phụt dạng phun làm cho sự thay đổi đáng kể về IOP từ đường cơ sở ở thời gian 12 giờ vào ngày nghiên cứu 1. Sự thay đổi tối đa về IOP trong thời gian 24 giờ thứ nhất bằng -20,0 mmHg (59%). Mức IOP khởi đầu trung bình vào ngày 1 bằng 33,75 mmHg; sau 5 ngày điều trị, đỉnh trung bình hàng ngày cao nhất được quan sát là bằng 18,83 mmHg, cũng thấp hơn mức đường cơ sở tương tự 30,83 mmHg (Fig.21A). Các thay đổi PD đáng kể được nhận thấy bằng các điều trị bằng thiết bị bơm phụt dạng phun ở thời gian 12 giờ vào ngày nghiên cứu 1. Tròng đen đạt tới sự thu hẹp đồng tử tối đa (1,17 mm) ở thời gian 12 giờ và bắt đầu tăng đến mức đường cơ sở trong thời gian còn lại của việc quan trắc (Fig.21B). Không có các thay đổi nào về HR trong toàn bộ nghiên cứu, với các giá trị trung bình 25 tiếng bít/15 giây (100bpm). Không có báo cáo nào về sự kích thích mắt quá mức hoặc vấn đề khác về mắt.

Cả hai thiết bị bơm phụt dạng phun và micropipet cũng có chức năng. Không có sự khác biệt về mặt thống kê giữa các việc điều trị trong toàn bộ nghiên cứu ($p = 0,7546$). Điều này thể hiện tác dụng của travoprost ở liều thể tích nhỏ, mà không quan tâm đến phương pháp phân phối. Tuy nhiên, các vấn đề liên quan đến phương pháp phân phối nên được ghi lại. Cả hai phương pháp điều trị thể hiện các mức tương tự của toàn bộ sự kích thích.

Đánh giá

Travoprost là hiệu quả nhất của các chất chủ vận prostaglandin được nghiên cứu để làm giảm IOP trong thời gian ngày 24 giờ bao gồm việc kiểm soát tuyệt vời

nhánh IOP buổi sáng thường thấy được với việc điều trị bằng tiền dược chất prostaglandin.

Ví dụ 8

Ví dụ này đề cập đến nghiên cứu lâm sàng được tiến hành ngẫu nhiên sử dụng chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp để đánh giá hiệu quả của travoprost đối với áp lực nội nhãn (IOP). Cụ thể hơn là, nghiên cứu đánh giá hiệu quả đối với áp lực nội nhãn (IOP) tiếp theo ngày một lần, buổi sáng hoặc buổi tối, việc nhỏ các giọt 18 µl travoprost 0,004% bằng thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế, so với trung bình là 26 µl ngày một lần được phân phối bởi lọ nhỏ mắt thông thường.

Vật liệu và phương pháp

Sáu chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp (4 giống đực và 2 giống cái, ở độ tuổi từ 3 đến 8 năm) từ trường đại học tổng hợp Florida MacKay Colony của chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp được chọn cho nghiên cứu này. Các tình trạng bệnh bao gồm áp lực nội nhãn (IOP) tăng và trạng thái bệnh tăng nhãn áp được ghi lại làm tài liệu như được xác định bằng cách kiểm tra kỹ mắt bởi bác sĩ nhãn khoa thuộc ban thú y.

Tất cả các động vật để cho nghỉ ngơi tối thiểu là một tuần trước khi bắt đầu thử nghiệm. IOP và đường kính đồng tử mắt (PD) được đo ở thời gian 0, 1, 2, 4, 7, và 12 giờ hàng ngày trong bốn ngày (các ngày nghiên cứu từ 1 đến 4) để thiết lập các mức ở đường cơ sở khởi đầu. Quy trình đo cơ sở được tiếp theo ở toàn bộ thời gian và được tiến hành bởi cùng cơ cấu vận hành. PD được đo nhờ Jameson Caliper (mm theo phương ngang). IOP được đo sử dụng thiết bị TonoVet với đầu dò sạch (iCare). Sau ba ngày nghỉ ngơi, một mắt được chỉ định ngẫu nhiên vào nhận 18 µl travoprost được phân phối nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun trong hai liều 9 µl, và mắt đối bên được dùng liều travoprost (trung bình 26 µl) từ khoang chứa của lọ nhỏ mắt thông thường.

Vào các ngày nghiên cứu 5 và 6, các số đo IOP và PD được lấy ở khoảng 0900 giờ. Ngay lập tức sau các lần đo (thời gian 0), từng động vật được dùng 18 µl travoprost trong mắt được chỉ định của nó nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun. Mắt đối bên nhận liều lâm sàng (một giọt) của cùng dược chất dùng cho mắt có bán sẵn trên thị trường từ lọ nhỏ mắt thông thường (đối chứng dương tính). Thiết bị bơm phụt dạng

phun được kiểm tra đối với tính chính xác trước và sau mỗi lần sử dụng và đòi hỏi 10% liều chính xác được phân phối trong điều trị sơ bộ. Các lần đo tiêu chuẩn được tiếp tục qua toàn bộ từng ngày ở thời gian 0, 1, 2, 4, 7, và 12 giờ.

Vào các ngày nghiên cứu 7 đến 9, ngay lập tức sau thời gian 12 giờ (khoảng 2100 giờ) các số đo, từng động vật được dùng 18 μ l travoprost trong mắt được chỉ định của nó nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun. Mắt đối bên nhận liều lâm sàng (một giọt) của cùng được chất dùng cho mắt có bán sẵn trên thị trường từ lọ nhỏ mắt thông thường (đối chứng dương tính). Thiết bị bơm phụt dạng phun được kiểm tra đối với tính chính xác trước và sau mỗi lần sử dụng và đòi hỏi 10% liều chính xác được phân phối trong điều trị sơ bộ. Các lần đo tiêu chuẩn được tiếp tục qua toàn bộ từng ngày ở thời gian 0, 1, 2, 4, 7, và 12 giờ. Các điểm cuối có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kích thích quá mức đến mắt, hư hại mắt, và các chứng bệnh khác hoặc tổn thương. Không có sự giao nhau thống kê nào được sử dụng cho nghiên cứu này.

Kết quả

Các kết quả đối với thiết bị bơm phụt dạng phun và lọ nhỏ mắt thông thường là tương tự. Liều 18 μ l được phân phối bởi thiết bị bơm phụt dạng phun là có tác dụng ở việc làm giảm IOP và làm cho con người co lại như liệu pháp thông thường. Sự khác nhau về khoảng thời gian làm giảm IOP tiếp theo việc phân phối được chất bằng thiết bị bơm phụt dạng phun, so với với lọ nhỏ mắt là không đáng kể. Cả hai việc điều trị duy trì các giá trị IOP thấp hơn nhiều so với đường cơ sở trong toàn bộ 24 giờ qua toàn bộ khoảng thời gian của nghiên cứu (các hình vẽ từ Fig.22A đến Fig.22D). Sự kích thích trong mắt được xử lý sử dụng thiết bị bơm phụt dạng phun là ít hơn kích thích quan sát được trong các mắt được xử lý bằng lọ nhỏ mắt.

Đánh giá

Việc phân phối 18 μ l liều travoprost buổi sáng hoặc buổi tối nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun là có tác dụng kiểm soát IOP như liệu pháp thông thường, thậm trí ở khoảng 2/3 liều trung bình được phân phối bằng lọ nhỏ mắt (26 μ l). IOP sau điều trị được duy trì một cách thích hợp và dưới 20 mmHg. Dựa trên các mô hình toán học, bao gồm hiệu quả của dạng thay đổi về IOP vào ban ngày và các nghiên cứu trước đó

trong chuỗi này, liều travoprost ngày một lần vào buổi tối sẽ làm giảm IOP tốt nhất trong 24 giờ. Việc thiếu kích thích đến mắt được ghi lại bằng thiết bị bơm phụt dạng phun chỉ ra việc sử dụng nó trong những đối tượng mắc bệnh nhạy với tiền được chất prostaglandin, những đối tượng mắc bệnh về mắt đồng thời, và những đối tượng mắc bệnh với bệnh tăng nhãn áp trầm trọng đòi hỏi kiểm soát tối ưu.

Ví dụ 9

Ví dụ này đề cập đến nghiên cứu lâm sàng sử dụng chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp để đánh giá hiệu quả của bimatoprost đối với áp lực nội nhãn (IOP). Cụ thể hơn là, nghiên cứu đánh giá hiệu quả đối với áp lực nội nhãn (IOP) và đường kính đồng tử mắt (PD) của việc nhỏ giọt ngày một lần vào buổi sáng 6 µl bimatoprost 0,03% (Lumigan®; Allergan, Irvine, CA USA) bằng thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế, so với việc phân phối ngày một lần với lượng trung bình 26 µl bởi lọ nhỏ mắt thông thường.

Vật liệu và phương pháp

Sáu chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp (4 giống đực và 2 giống cái, ở độ tuổi từ 3 đến 8 năm) từ trường đại học tổng hợp Florida MacKay Colony của chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp được chọn cho nghiên cứu này. Các tình trạng bệnh bao gồm IOP tăng cao và trạng thái bệnh tăng nhãn áp được ghi lại làm tài liệu như được xác định bằng cách kiểm tra kỹ mắt bởi bác sĩ nhãn khoa thuộc ban thú y.

Tất cả các động vật để cho nghỉ ngơi tối thiểu là một tuần trước khi bắt đầu thử nghiệm. IOP và PD được đo ở thời gian 0, 1, 2, 4, và 7 giờ hàng ngày trong bốn ngày (các ngày nghiên cứu từ 1 đến 4) để thiết lập các mức ở đường cơ sở khởi đầu. Quy trình đo cơ sở được tiếp theo ở toàn bộ thời gian và được tiến hành bởi cùng cơ cấu vận hành. PD được đo nhờ Jameson Caliper (mm theo phương ngang). IOP được đo sử dụng thiết bị TonoVet với đầu dò sạch (iCare). Sau ba ngày nghỉ ngơi, một mắt được chỉ định ngẫu nhiên vào nhận 6 µl bimatoprost 0,03% phân phối nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun, và mắt đối bên được chỉ định vào nhận thông thường bimatoprost từ khoang chứa của lọ nhỏ mắt thông thường (26 đến 30 µl).

Vào các ngày nghiên cứu từ 5 đến 9, các số đo IOP và PD được lấy ở khoảng 0900 giờ (thời gian 0). Ngay lập tức sau các lần đo này, từng động vật nhận 6 μ l bimatoprost 0,03% trong mắt được chỉ định của nó nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun. Mắt đối bên nhận liều lâm sàng (một giọt) của cùng được chất dùng cho mắt có bán sẵn trên thị trường từ lọ nhỏ mắt thông thường (đối chứng dương tính). Thiết bị bơm phụt dạng phun được kiểm tra đối với tính chính xác trước và sau mỗi lần sử dụng và đòi hỏi 10% liều chính được phân phối trong điều trị sơ bộ. Các việc đo tiêu chuẩn được tiếp tục qua toàn bộ từng ngày ở 0, 1, 2, 4, và 7 giờ. Các điểm cuối có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kích thích quá mức đến mắt, hư hại mắt, và các chứng bệnh khác hoặc tổn thương. Không có sự giao nhau thống kê nào được sử dụng cho nghiên cứu này.

Kết quả

Các kết quả đối với thiết bị bơm phụt dạng phun và lọ nhỏ mắt thông thường là tương tự. Liều 6 μ l là có tác dụng ở việc làm giảm IOP và làm cho con người có lại như liệu pháp thông thường. Khoảng thời gian của liều được dùng bằng lọ nhỏ mắt là lớn hơn, mà thiết bị bơm phụt dạng phun liệu pháp được duy trì IOP các giá trị mà là thấp hơn so với đường cơ sở (các hình vẽ Fig.23A và Fig.23B). Ít kích thích rõ rệt quan sát được trong mắt được xử lý sử dụng thiết bị bơm phụt dạng phun, so với mắt nhận điều trị nhỏ giọt vào mắt thông thường

Đánh giá

Việc phân phối ngày một lần buổi sáng 6 μ l bimatoprost 0,3% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun là có tác dụng kiểm soát IOP như là liệu pháp thông thường, thậm chí ở ít hơn 1/4 liều bằng lọ nhỏ mắt trung bình bằng 26 μ l. Việc thiếu sự kích thích đến mắt được ghi lại trong quá trình nghiên cứu.

Ví dụ 10

Ví dụ này đề cập đến nghiên cứu lâm sàng sử dụng chó sẵn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp để đánh giá việc giảm về IOP đạt được bởi được phẩm với thể tích liều thấp bao gồm được biến đổi hoạt chất các nồng độ, so với ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt. Cụ thể hơn là, nghiên cứu này đánh giá tác dụng của latanoprost thể tích thấp,

nồng độ cao hơn được phân phối nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun trong việc làm giảm IOP cạnh nhau, nghiên cứu được tiến hành ngẫu nhiên trong sáu chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp.

Vật liệu và phương pháp

Sáu chó săn thỏ với các mức khác nhau của bệnh tăng nhãn áp di truyền được sử dụng. Tất cả các động vật từ nhóm hiện có của chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp đang ở trường đại học tổng hợp Florida. 4 giống đực và 2 giống cái ở độ tuổi từ 3 đến 9 năm được chọn cho nghiên cứu này. Tất cả các chó cân nặng ít nhất 5kg. Không cần phải thích nghi hoặc kiểm dịch. Các động vật được nhận diện bởi hình xăm, vi chip và đánh dấu.

Các chó được xét nghiệm để đảm bảo rằng chúng là khoẻ mạnh trước khi cho vào nghiên cứu. Các chó ở trong phòng chạy đủ nhiều để không phải đòi hỏi vận động. Các động vật được để lộ ra các yếu tố của môi trường tự nhiên, như là nhiệt độ và độ ẩm. Việc nhốt và hệ thống vệ sinh được tiến hành theo quy trình của trường đại học tổng hợp Florida - dịch vụ chăm sóc động vật (UF ACS).

Các chó được cung cấp chế độ ăn kiêng trong phòng thí nghiệm cho chó (Teklad Global 21% Protein Dog Diet). Sự chứng nhận về ăn kiêng và phân tích được cung cấp bởi người bán, Harlan Teklad. Các chó được dùng nước ở vòi tự do. Không có mặt các tạp chất được biết đến trong nước và không có sự phân tích bên ngoài mà được cung cấp bởi khu vực có nước ở địa phương và như được đặc trưng trong các quy trình UF ACS được tiến hành. Các thông số môi trường (nhiệt độ và độ ẩm) được đo hàng ngày.

Việc xét nghiệm mắt (đèn khe hở với huỳnh quang và thuật soi đáy mắt gián tiếp) được tiến hành trên mắt của từng động vật trước Ngày nghiên cứu 1. Các phát hiện ở mắt được cho điểm theo Hệ thống McDonald-Shadduck Score. Các phát hiện ở mắt được ghi lại sử dụng bảng thu thập dữ liệu được tiêu chuẩn hóa. Các quan sát vĩ mô được ghi lại theo thang Draize để ghi điểm Tổn thương mắt. Các động vật được chỉ định điều trị dựa trên sự ngẫu nhiên hoá cơ bản trước ngày nghiên cứu một.

$6,0 \pm 0,6 \mu\text{l}$ 5X nồng độ (0,025%) của latanoprost, được bào chế bởi Westlab Pharmacy, được nhỏ giọt vào một mắt ngẫu nhiên của từng động vật sử dụng thiết bị bơm phụt dạng phun. Từng liều $6 \mu\text{l}$ từ thiết bị bơm phụt bao gồm 5X nồng độ hoạt chất của ống nhỏ giọt tiêu chuẩn dùng cho mắt latanoprost. Latanoprost được bào chế lại được tạo đích để chứa cùng lượng hoạt chất như là hoạt chất của giọt tiêu chuẩn từ lọ nhỏ mắt, mà chỉ có khoảng $1/4$ thể tích chất lỏng. Mắt đối bên nhận một giọt latanoprost có trên thị trường với ống nhỏ giọt cho mắt được cung cấp. Tất cả các điều trị bằng thiết bị bơm phụt dạng phun được xác nhận là phân phối chính xác sử dụng điều trị sơ bộ và đo kích cỡ sau điều trị. Tất cả điều trị sơ bộ được mong đợi ở trong phạm vi 10% (0,6) của đích $6,0 \mu\text{l}$ trước khi sử dụng.

Tiếp theo thời gian nghỉ 7 ngày, việc lựa chọn mắt là dạng nghịch đảo. Các số đo của IOP, nhịp tim và đường kính đồng tử mắt (PD) được thực hiện ở 0:15, 0:30, 0:45, 1, 2, 4, 7, và 18 giờ trong nghiên cứu sơ bộ và nghiên cứu giao nhau. Bác sĩ nhãn khoa thú y đánh giá từng thử nghiệm đối tượng trước khi và sau nghiên cứu đối với bằng chứng về tác dụng phụ của mắt.

Kết quả

Cả hai thiết bị bơm phụt dạng phun ($6,0 \mu\text{l}$ ở 0,025%) và latanoprost (0,005%) lọ nhỏ mắt có các kết quả tương tự. Không có sự khác biệt đáng kể nào giữa áp lực nội nhãn (IOP) ($p=0,823$) không có đường kính đồng tử mắt (PD) ($p=0,943$) ở điểm bất kỳ trong nghiên cứu này. IOP được giảm khoảng 45,4mmHg ngày nghiên cứu thứ nhất và 24,7 mmHg đối với ngày tiếp theo. PD được giảm như đã dự đoán để xác định kích cỡ (0 mm) ở thời gian 1 giờ từng ngày (các hình vẽ Fig.24A và Fig.24B). Không có kết quả bất thường hoặc là không mong đợi. Kích thích thông thường được tạo bởi các dạng tương tự prostaglandin được thể hiện.

Đánh giá

Tóm lại, các kết quả IOP và PD đối với việc phân phối latanoprost 0,025% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun ở $6,0 \pm 0,6 \mu\text{l}$ là tương đương về mặt thống kê với việc phân phối 1 giọt thông thường (khoảng $26,0 \pm 10,0 \mu\text{l}$) latanoprost ngày một lần. Cả hai lần điều trị làm giảm rõ rệt IOP ở chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp khi được nhỏ

giọt hàng ngày. Việc phân phối latanoprost nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun trong 5 lần (5X) nồng độ mà được phân phối bằng lọ nhỏ mắt dẫn đến không có nhiều hơn sự kích thích so với sự kích thích xuất hiện sau khi dùng lọ nhỏ mắt. Việc sử dụng liều tương đương trong được phẩm thể tích thấp, nồng độ cao hơn được phân phối nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun có thể cải thiện hiệu quả chữa bệnh bằng cách cho phép lượng chất bảo quản thấp hơn/liều và làm giảm độ độc toàn thân do dòng chảy vào họng ít hơn.

Ví dụ 11

Ví dụ này đề cập đến nghiên cứu lâm sàng sử dụng chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp để đánh giá hiệu quả đối với áp lực nội nhãn (IOP) của việc nhỏ giọt q12h (BID) của 12 μ l latanoprost bằng thiết bị bơm phụt dạng phun, so với việc nhỏ giọt ngày một lần với lượng trung bình 26 μ l nhờ lọ nhỏ mắt thông thường.

Nghiên cứu hiện hành nhỏ giọt liều có tác dụng đã được biết đến của hai liều 6 μ l latanoprost 0,005%, mà là ít hơn 50% thể tích liều được phân phối bởi lọ nhỏ mắt thông thường. Các liều 6 μ l được dùng q12h bằng thiết bị phun trong so sánh giao nhau ngẫu nhiên cạnh nhau với ngày một lần, latanoprost 0,005% được nhỏ giọt bằng lọ nhỏ mắt trong nỗ lực để giảm sự dao động IOP 24 giờ.

Vật liệu và phương pháp

Bốn chó săn thỏ với các mức khác nhau của bệnh tăng nhãn áp di truyền được sử dụng. Tất cả các động vật từ nhóm hiện có của chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp đang ở trường đại học tổng hợp Florida. Hai giống đực và hai giống cái ở độ tuổi từ 3 đến 9 được chọn cho nghiên cứu này. Tất cả các chó cân nặng ít nhất 5kg. Không cần phải thích nghi và kiểm dịch. Các động vật được nhận diện bởi hình xăm, vi chip, và đánh dấu.

Việc xét nghiệm mắt (đèn khe hở với huỳnh quang và thuật soi đáy mắt gián tiếp) được tiến hành trên mắt của từng động vật trước ngày nghiên cứu 1. Các phát hiện ở mắt được cho điểm theo Hệ thống McDonald-Shadduck Score và các quan sát vĩ mô được ghi lại theo thang Draize để ghi điểm tổn thương mắt. Các phát hiện ở mắt được ghi lại sử dụng bảng thu thập dữ liệu được tiêu chuẩn hóa.

Nghiên cứu sử dụng latanoprost có bán trên thị trường (0,005%) được nhỏ giọt bằng thiết bị bơm phụt dạng phun và bẻ lọ nhỏ mắt thông thường. Việc xét nghiệm mắt được tiến hành ngẫu nhiên. Các động vật nghiên cứu nhận một liều nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun trong nghiên cứu mắt và một giọt nhờ lọ nhỏ mắt thông thường trong mắt đối bên. Bắt đầu vào ngày nghiên cứu 1, dữ liệu đường cơ sở được thu thập ở thời gian 0, 1, 2, 4, 7, và 12 giờ trong 5 ngày. Vào ngày nghiên cứu 7, liều thứ nhất được dùng ở khoảng 0900 giờ (giờ nghiên cứu 0). Thiết bị bơm phụt dạng phun được sử dụng để phân phối 6 μ l vào một mắt được chỉ định nghiên cứu ngẫu nhiên của từng chó. Sau 5 giây, liều thứ hai 6 μ l được dùng cho cùng mắt. Mắt đối bên (đối chứng dương tính) nhận một giọt latanoprost 0,005% nhờ lọ nhỏ mắt thông thường. Bắt đầu ở giờ nghiên cứu 0 vào ngày nghiên cứu 7, đường kính đồng tử mắt (PD), áp lực nội nhãn (IOP), và nhịp tim (HR) được quan trắc hàng ngày ở các giờ 0, 1, 2, 4, 7, và 12. Việc dùng liều được tiến hành sau việc đo ở các giờ 0 và 12 từng ngày. Quy trình này được lặp lại trong 5 ngày. Nghiên cứu được kết thúc sau việc đo trong giờ 24 nghiên cứu.

Kết quả

Đường cơ sở IOP, được đo trong 5 ngày, có mức trung bình hàng ngày là $48,4 \pm 1,16$ mmHg. Đường cơ sở PD trung bình là $6,4 \pm 0,15$ mm. Không có sự khác biệt đáng kể nào giữa các kết quả đọc được vào buổi sáng và buổi tối. Một số xu hướng về IOP chỉ tác dụng nhẹ vào ban ngày, với áp suất thấp hơn được đo vào buổi tối. Các lần đo ngày nghiên cứu 7, thời gian 0 phản ánh dữ liệu đường cơ sở.

Trong mắt được xử lý bằng thiết bị bơm phụt dạng phun, IOP được giảm một cách nhanh chóng vào ngày nghiên cứu 7, ngày thứ nhất của việc nhỏ giọt, với mức giảm tối đa là 28 mmHg đến mức $15,5 \pm 2,2$ mmHg ở giờ 7. Vào ngày 8, IOP tối đa là $17,2 \pm 3,0$ mmHg, và tối thiểu là $13,6 \pm 1,2$ mmHg ở giờ 7. Vào ngày 9, IOP tối đa là $26,2 \pm 6,3$ mmHg, và tối thiểu $16,2 \pm 1,5$ mmHg ở giờ 4. Vào ngày 10, IOP tối đa là $27,5 \pm 3,5$ mmHg, và tối thiểu là $14,0 \pm 1,3$ ở giờ 4. Ngày 11 là tương tự, với IOP tối đa là $26,5 \pm 2,8$ mmHg và tối thiểu ngày đó là $14,7 \pm 0,9$ mmHg ở giờ 7 (Fig.25A).

Mắt được điều trị bằng lọ nhỏ mắt còn thể hiện sự giảm về IOP. Các thay đổi này theo dấu vết các kết quả công bố, với mức giảm tối đa là 27,5 mmHg qua 5 ngày

nghiên cứu. Các giá trị tối đa hàng ngày thường là cao hơn so với trong mắt được xử lý bằng thiết bị bơm phụt dạng phun. Sự thay đổi trung bình hàng ngày đối với các mắt được xử lý bằng lọ nhỏ mắt (tối đa trừ đi tối thiểu) là 14,6 mmHg; đối với mắt được xử lý sử dụng thiết bị bơm phụt dạng phun, sự thay đổi trung bình hàng ngày là 7,6 mmHg.

Các thay đổi PD là tương tự đối với cả hai điều trị: PD đạt tới đường kính tối thiểu (xác định) ở thời gian 1 giờ vào hầu hết các ngày. Các mắt được xử lý bằng lọ nhỏ mắt quay trở về PD bình thường trong phạm vi 24 giờ; trong mắt được xử lý sử dụng thiết bị bơm phụt dạng phun, PD được duy trì giới hạn lại lâu hơn (Fig.25B). Không có các thay đổi được báo cáo về nhịp tim. Không có các ghi nhận rõ rệt nào về sự kích thích đến mắt, tổn thương, hoặc sự buồn bực với điều trị này.

Đánh giá

Tóm lại, việc phân phối latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun làm giảm rõ rệt IOP ở chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp khi được giọt bằng BID. Việc nhỏ giọt ngày hai lần latanoprost dẫn đến sự dao động IOP hàng ngày ít hơn, trong khi sử dụng ít hơn 50% liều tiêu chuẩn. Liều bằng thiết bị bơm phụt dạng phun ngăn ngừa một cách thích hợp nhánh IOP buổi sáng được dự đoán như so với việc phân phối bằng lọ nhỏ mắt.

Liều thấp hơn kết hợp với sự kích thích đến mắt ít thường thấy được với việc sử dụng nhiều dạng tương tự prostaglandin. Sự dao động trung bình về IOP là 7,6 mmHg (30%), thể hiện việc giảm về cơ bản so với việc dùng liều ngày một lần. PD được duy trì thấp trong khoảng thời gian lâu hơn sau khi phân phối bằng thiết bị bơm phụt dạng phun so với khoảng thời gian sau khi phân phối bằng lọ nhỏ mắt latanoprost.

Xu hướng khác biệt được thể hiện trong hàng loạt các nghiên cứu này (các ví dụ từ 1 đến 11), minh họa rằng việc phân phối thuốc nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế là có tác dụng trong việc làm giảm tổng liều, làm giảm tổng thể tích liều, và nồng độ các liều cao hơn, với ít kích thích đến mắt.

Ví dụ 12

Ví dụ này đề cập đến nghiên cứu lâm sàng được động học sử dụng chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp tương thích với các hàm lượng axit của latanoprost trong dịch nước (AH) tiếp theo việc phân phối 9 μ l latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế, so với việc phân phối trung bình là 26 μ l latanoprost 0,005% nhờ lọ nhỏ mắt thông thường.

Vật liệu và phương pháp

Tám chó săn thỏ dùng trong phòng thí nghiệm thông thường được chọn cho nghiên cứu này. Các tình trạng bệnh bao gồm sức khỏe tổng thể thông thường và trạng thái mắt thông thường như được xác định bằng cách kiểm tra kỹ mắt bởi bác sĩ nhãn khoa thuộc ban thú y. Việc xác định lắng đọng khối lượng trước và sau khi dùng liều của thiết bị phun là thích hợp trong phạm vi 10% liều mong muốn là 9 μ l. Liều 9,0 μ l của tiền dược chất prostaglandin có bán trên thị trường, latanoprost, được giọt bằng cách dùng tại chỗ trong hai mắt của từng chó trong số tám chó săn thỏ huyết áp bình thường sử dụng thiết bị bơm phụt dạng phun. Hàm lượng axit của latanoprost được đo trong dịch trong nước (AH) thu được bằng cách đâm vào thủy dịch trong khoảng thời gian 7 giờ từng ngày trong 5 ngày. Quy trình này được lặp lại để phân phối latanoprost 0,005% bằng lọ nhỏ mắt (liều trung bình 26 μ l).

Phần 1

Tất cả các chó nhận tắm rửa sạch và giai đoạn thích nghi khí hậu trong hai tuần. Trong tuần 1, tất cả các động vật được chỉ định vào nhóm, với từng hai động vật trong các nhóm 1, 2, 4, và 7. Vào ngày nghiên cứu 1, ở giờ 0 ($\pm$ 15 phút) từng động vật nhận 9 μ l latanoprost 0,005% trong từng mắt nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun. Ở giờ 1, hai chó Nhóm 1 được cho dùng thuốc an thần (Torbugesic®, 0,1 đến 1mg/kg) và dùng thuốc gây mê cho mất gần miện (Proparacain Hydrochlorua Ophthalmic Solution USP, 0,5%). IOP và PD được đo trong khi gây mê dùng tại chỗ đang tác dụng. Quy trình cho dùng thuốc an thần được biến đổi sử dụng dexmedetomidin 1mcg/kg với các kết quả rất tốt khi lo âu và chuyển dịch được ghi lại, ngăn ngừa các nhà nghiên cứu khỏi thu bốn phần phân ước của AH để thử nghiệm. Từng mắt khi đó được rửa sạch nhẹ nhàng bằng dung dịch betadin 0,1%. Trong từng mắt, kim 27g hoặc 30g được sử dụng để thận trọng thu thập tối thiểu là 50 đến 75 μ l của AH từ tiền phòng mắt. Từng mẫu

được đặt trong ống eppendorf 1,5ml vô trùng, được ghi nhãn, và được bảo quản trước tiên trên đá lạnh khô và sau đó trong máy siêu lạnh -80°C . Lỗ châm bằng kim được giữ với áp suất trực tiếp từ miếng gạc vô trùng. Kháng sinh dùng tại chỗ được áp dụng đến mắt làm chất kiềm cuối từng ngày. Quy trình này được lặp lại đối với từng cặp chó trong nhóm ở các giờ 2, 4, và 7 (16 mẫu một ngày trong 5 ngày). Tổng số 76 mẫu AH được thu thập trong khoảng thời gian 5 ngày. Tuần 2 dùng để tắm rửa sạch và tuần làm lành vết thương đối với các động vật.

Phần 2

Tuần 3 tiếp theo quy trình tuần 1, với việc thay thế latanoprost 0,005% được phân phối bằng lọ nhỏ mắt ở liều trung bình 26 μl ở thời gian 0. Tổng số 74 mẫu AH được thu thập trong 80 lần đâm vào thủy dịch thử nghiệm trong khoảng thời gian 5 ngày. Tất cả mẫu AH được làm lạnh đến -80°C , được bảo quản qua đêm trên đá lạnh khô, và sau đó phân tích về axit của latanoprost sử dụng phương pháp HPLC đặc hiệu latanoprost. Ở giải đoạn kết luận của nghiên cứu, các động vật được kiểm nghiệm vật lý và được chuẩn bị để mô phỏng hoặc các sử dụng khác được cho là thích hợp.

Kết quả

Phần 1

Tiếp theo liều với 9 μl latanoprost 0,005% được phân phối bởi thiết bị bơm phụt dạng phun, mẫu AH được lấy ở 1, 2, 4, và 7 giờ được phát hiện ra là có axit ở các mức latanoprost là $0,43 \pm 0,11 \mu\text{g/ml}$, $0,54 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$, $0,28 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$, và $0,30 \pm 0,06 \mu\text{g/ml}$, tương ứng (Bảng 2).

Bảng 2: Hàm lượng axit trung bình của latanoprost trong AH sau khi nhỏ giọt 9 μl latanoprost 0,005% nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế

Giờ	Mức trung bình ($\mu\text{g/ml}$)	Độ lệch chuẩn
1	0,4329529	0,1064980
2	0,5371379	0,1026815
4	0,2790276	0,0811741
7	0,3043631	0,0645884

Phần 2

Sau khi dùng với liều trung bình là 26 µl latanoprost 0,005% được phân phối bằng lọ nhỏ mắt, mẫu AH được lấy ở 1, 2, 4, và 7 giờ được phát hiện ra là có axit ở các mức latanoprost là $0,50 \pm 0,14$ µg/ml, $0,15 \pm 0,03$ µg/ml, $0,28 \pm 0,09$ µg/ml, và $0,27 \pm 0,04$ µg/ml, tương ứng (Bảng 3).

Bảng 3: Hàm lượng axit trung bình của latanoprost trong AH sau khi nhỏ giọt với lượng trung bình 26 µl latanoprost 0,005% nhờ lọ nhỏ mắt thông thường.

Giờ	Mức trung bình (µg/ml)	Độ lệch tiêu chuẩn
1	0,4974834	0,1433618
2	0,1543346	0,0270988
4	0,2811312	0,0912668
7	0,2654899	0,0402795

Hàm lượng axit trung bình theo tuần và trung bình ngày của latanoprost trong các phần 1 và 2 của nghiên cứu được thể hiện trong các hình vẽ Fig.26A và Fig.26B. Việc phân tích toán học của Fig.26A (Bảng 4) cho biến nồng độ tối đa lớn hơn (C_{MAX}) và diện tích dưới đường cong (AUC) đối với axit có hoạt tính dược lý của hàm lượng latanoprost sau khi dùng liều nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun.

Bảng 4: Phân tích toán học của Fig.26A

Whisper™ MDD	Tmax	2 giờ	Tổng diện tích dưới đường cong (giờ*µg/ml)	2,392773
	Cmax	0,5371379µg/ml		
Lọ nhỏ mắt	Tmax	2 giờ	Tổng diện tích dưới đường cong (giờ*µg/ml)	1,830043
	Cmax	0,4974834µg/ml		
			Chênh lệch diện tích	0,56273

Đánh giá

Sau 1 giờ, hàm lượng axit của latanoprost trong AH là cao hơn sau khi phân phối 26 μ l latanoprost bằng lọ nhỏ mắt so với sau khi phân phối 9 μ l latanoprost bằng thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế. Ở giờ 2, axit của latanoprost trong mắt nhận việc phân phối latanoprost bởi thiết bị bơm phụt dạng phun tăng nhiều hơn 25%, trong khi hàm lượng trong mắt được xử lý bằng lọ nhỏ mắt giảm nhiều hơn so với 80%. Ở các giờ 4 và 7, lượng axit của latanoprost được phân phối bởi thiết bị bơm phụt dạng phun được định mức ở 50% mức khởi đầu của nó, và latanoprost được phân phối bằng lọ nhỏ mắt ở dạng axit của nó được định mức ở khoảng 40%. Việc giảm IOP và giảm PD là tương thích đối với cả hai phương pháp phân phối (9 μ l phân phối bởi thiết bị bơm phụt dạng phun và 26 μ l phân phối bằng lọ nhỏ mắt) qua giai đoạn nghiên cứu 7 giờ đi kèm với nghiên cứu của ví dụ 4.

Các kết quả của nghiên cứu này tạo ra sự khuếch tán tích cực, sự thẩm thấu và vận chuyển tích cực xảy ra với cả hai hệ thống phân phối và mà tiền dược chất prostaglandin được phân phối bởi thiết bị bơm phụt dạng phun được hấp thụ ở tốc độ cao hơn (gấp ba lần) và có khoảng thời gian lâu hơn so với được phân phối bằng lọ nhỏ mắt thuốc trong cao hơn liều. Kích cỡ giọt nhỏ, xung lượng giọt nhỏ, thể tích liều, và khác yếu tố xuất hiện làm ảnh hưởng đến dược động học và hiệu quả làm giảm IOP và PD của latanoprost tiền dược chất prostaglandin được phun.

Ví dụ 13

Ví dụ này đánh giá điện tích bề mặt của cơ cấu bơm phụt và việc nạp chất lưu của thiết bị bơm phụt cách điện có cơ cấu phun theo sáng chế.

Với việc tham khảo đến các hình vẽ từ Fig.14A đến Fig.14C, hệ thống bơm phụt tạo tín hiệu trên từng bề mặt dẫn đối với Fig.14A: điều khiển đầu cuối đơn được áp dụng chỉ tới đầu cuối đỉnh của áp điện với bề mặt của cơ cấu bơm phụt được nối đất, 14B: hệ thống bơm phụt được điều khiển vì phân trong đó cả hai áp điện và bề mặt của cơ cấu bơm phụt theo cách khác được điều khiển bởi điện áp trong khi điện cực khác được nối đất, và 14C: trong đó cơ cấu dẫn thứ ba và chất điện môi được bổ sung để điều khiển áp điện vì phân trong khi tiếp đất bề mặt của cơ cấu bơm phụt.

Hình học tô pô cơ cấu bơm phụt áp điện tiêu chuẩn được thể hiện trên các hình vẽ Fig.14A và Fig.14B, trong đó áp điện được liên kết vào tấm bơm phụt mà có thể là

cơ cấu bơm phụt lại tạo hoặc màng đơn với các phễu của cơ cấu bơm phụt. Trong thiết bị trên Fig.14A: hình học tô pô cơ cấu bơm phụt áp điện tiêu chuẩn được thể hiện trong đó bề mặt của cơ cấu bơm phụt duy trì được nối đất. Điện cực khác của áp điện được điều khiển bởi tín hiệu điện đầu cuối đơn, tức là nó làm dao động với cùng độ phân cực và đổi lại độ phân cực khi xét đến điện cực tiếp đất. Do điện thế không đổi bằng bề mặt của cơ cấu bơm phụt, mà được nối đất, không có điện áp được áp dụng cho chất lưu và điện trường trong chất lưu bằng hoặc gần đến 0.

Fig.27A thể hiện dạng sóng điều khiển đầu cuối đơn được đo trong phòng thí nghiệm đối với hệ thống bơm phụt của Fig.14A. Điện áp nhỏ có chu kỳ phát triển trong chất lưu do dòng hiện hành đi qua tấm bơm phụt. Điện áp được phát triển trong chất lưu (nước cất) được thấp hơn so với điện áp được dẫn đến trên phần lưỡng cực nhỏ không xác định bởi điện trường dùng tại chỗ bao quanh bể chứa chất lưu (trực tiếp trên đỉnh) và mức biên độ nhỏ hơn so với tín hiệu được áp dụng cho áp điện. Fig.27B thể hiện mà trong khi tấm bơm phụt được nối đất, điện áp xác định vẫn phát triển trên tấm bơm phụt do thất thoát do có điện trở khi dòng hiện hành đi qua tấm để tiếp đất. Chất lưu do đó trải qua dao động điện áp nhỏ thấp hơn so với điện áp được dẫn đến trên phần lưỡng cực nhỏ không xác định bởi điện trường dùng tại chỗ ở quanh bể chứa chất lưu và khoảng hai mức độ biên độ và dưới tín hiệu điều khiển áp điện.

Trong thiết bị trên Fig.14B, hình học tô pô cơ cấu bơm phụt áp điện tiêu chuẩn được thể hiện trong đó bề mặt của cơ cấu bơm phụt và áp điện điện cực được điều khiển vi phân, tức là với việc tạo tín hiệu điện tích bù bởi một nửa giai đoạn. Trong khi một điện cực được điều khiển, điện cực khác hoặc là được nối đất cùng độ phân cực và đổi lại độ phân cực. Không có phần của hệ thống bơm phụt trực tiếp được nối đất trong hệ thống này. Điện áp trên từng điện cực được dẫn đối với phần cung cấp năng lượng tiếp đất và các trường tạo ra giữa việc thay đổi điện thế của hai điện cực, kích thích áp điện. Do việc thay đổi điện thế của bề mặt ở cơ cấu bơm phụt, mà không được nối đất, điện áp theo chu kỳ được áp dụng cho chất lưu tương ứng với cơ cấu bơm phụt điện cực và thay đổi độ phân cực điện trường có mặt trong chất lưu mà là biên độ cực lớn so với tín hiệu điều khiển. Việc đo hiện hành trong phòng thí nghiệm của kết cấu này với nước cất thể hiện rằng dưới sự điều khiển vi phân, chất lưu tác động như tụ điện mà lưu trữ năng lượng và quay nó trở về đến bề mặt của cơ cấu bơm phụt. Điều

này dẫn đến dòng hiện hành trong chất lưu mà làm kém đi rất nhiều đối với các chất lưu với các đặc tính điện phân, do dòng hiện hành tăng đối với các chất lưu này.

Fig.27B thể hiện dạng sóng điều khiển vi phân được đo trong phòng thí nghiệm đối với hệ thống bơm phụt của Fig.14B. Điện áp lớn có chu kỳ phát triển trong chất lưu do tiếp xúc trực tiếp với điện thế thay đổi của tấm bơm phụt. Chất lưu tích điện và phóng điện tương tự theo chu kỳ với tụ điện tiếp theo điện thế bề mặt của cơ cấu bơm phụt. Các chất lưu điện phân là tương tự hơn với điện trở và sẽ cho phép dạng sóng trực tiếp.

Ngược lại với điều này, theo sáng chế, trong thiết bị của Fig.14C, cơ cấu bơm phụt hình học tô pô được cách điện được thể hiện trong đó bề mặt của cơ cấu bơm phụt duy trì được nối đất trong khi yếu tố áp điện được điều khiển vi phân. Điện trường bị giới hạn lớn giữa điện cực được điều khiển vi phân trong trường hợp đối diện với độ phân cực, bằng với biên độ tạo tín hiệu trên từng điện cực. Bề mặt của cơ cấu bơm phụt duy trì được nối đất. Trong trường hợp thay đổi tín hiệu cùng độ phân cực, như được thể hiện trên Fig.14C điện trường ở bề mặt của cơ cấu bơm phụt bằng 0 khi điện cực áp điện được điều khiển và một phần bốn trường hợp kết thúc đơn của Fig.14A (một nửa điện áp của điều khiển đầu cuối đơn mà trên đó điện cực và trường tách biệt bởi $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{2}$ đi đến điện cực áp điện và $\frac{1}{2}$ còn lại đi đến bề mặt của cơ cấu bơm phụt). Kết quả của kết cấu này là trường gần hoàn hảo sàng lọc khi xét đến chất lưu khi cả hai các điện cực được điều khiển bằng cùng độ phân cực và đổi lại tín hiệu phân cực. Khi cả hai điện cực được điều khiển thời gian tích điện bù với sự thay đổi tiếp đất và tín hiệu phân cực dương tính, như được thể hiện trên Fig.14C, các số đo phòng thí nghiệm, được thể hiện trên Fig.27C, thể hiện mà ít hơn một nửa điện áp thấy được trong trường hợp kết thúc đơn của Fig.27B và trên hai mức độ biên độ ít hơn tín hiệu áp điện. Để điều khiển vi phân đúng, điện áp tác động vào chất lưu sẽ còn được giảm mức độ biên độ hoặc nhiều hơn.

Fig.27C thể hiện cơ cấu bơm phụt dạng sóng được cách điện được đo trong phòng thí nghiệm đối với hệ thống bơm phụt của Fig.14C trong một phương án theo sáng chế. Điện áp nhỏ có chu kỳ phát triển trong chất lưu do dòng hiện hành đi qua tấm bơm phụt mà là một nửa hoặc ít mức của tiêu chuẩn hệ thống của Fig.14A. Điện

áp được phát triển trong không khí thể hiện cách mà hệ thống sàng lọc điện trường được tạo ra bởi hệ thống tiêu chuẩn gần bề chứa chất lưu.

Chất lưu có tiếp xúc với cơ cấu bơm phụt, theo cách khác tích điện và phóng điện trong khi trong bể chứa ngăn chặn của nó. Việc tạo tích điện và phóng điện này có thể xúc tác phản ứng ăn mòn bề mặt dẫn không thụ động. Tùy thuộc vào việc dao động trong việc bơm phụt lỗ, điện tích của cơ cấu bơm phụt có thể nghịch đảo độ phân cực khi xét đến chất lưu, làm cho điện trường từ giọt đến bề mặt của cơ cấu bơm phụt mà dẫn đến việc ép nhờ lực điện động kéo chất lưu ở trên bề mặt của cơ cấu bơm phụt (sự thấm ướt do điện). Sau khi việc làm ướt có điện đã được hình thành chất lưu tạo hạt trên bề mặt của cơ cấu bơm phụt, quy trình có thể tiếp tục bơm không có chất lưu được bơm phụt hướng về bề mặt mà cản trở các giọt nhỏ được bơm phụt sau đó. Việc dao động của mạng trong mô hình phun chỉ tăng cường này vấn đề. Fig.28 thể hiện quy trình của sự thấm ướt do điện.

Khi điện áp (V) được áp dụng giữa chất nền và chất lưu, góc tiếp xúc θ giảm (đến một số giá trị tối ưu hoặc “trung hoà”) theo mối quan hệ dưới đây.

$$\cos\theta(V) = \cos\theta(0) + \frac{\epsilon_0 \epsilon}{2t\gamma} V^2$$

Trong phương trình trên đây ϵ , ϵ_0 là hằng số điện môi của màng cách điện ở giao diện giữa chất lưu và chất nền dẫn và hằng số điện môi của khoảng trống tự do tương ứng. Độ dày của màng cách điện được thể hiện bởi t , thuật ngữ γ là sức căng bề mặt của chất lưu. Các đường điện trường tự viển hướng về mép của giọt nhỏ ép chất lưu gần hơn đến bề mặt (góc tiếp xúc θ giảm do chức năng của điện áp được áp dụng) mà làm tăng diện tích của giọt nhỏ có tiếp xúc với chất nền. Hiện tượng này được gọi là làm ướt có điện. Khi bề mặt ướt điện có thuốc của mạng, lớp màng còn lại sau khối thuốc bị rò rỉ đã được bay hơi mà làm giảm và/hoặc ngăn ngừa việc bơm phụt chất lưu.

Ví dụ 14

Ví dụ này đánh giá sự lắng đọng khối lượng đạt được bởi cơ cấu bơm phụt cách điện của sáng chế. Để đo sự lắng đọng khối lượng của thiết bị bơm phụt, thiết bị bơm phụt được kẹp trong thiết bị thử nghiệm, dây tiếp đất và dây dương của thiết bị được nối vào bộ khuếch đại vận hành và đầu dò hiện hành và đầu dò điện áp được nối vào

máy hiện sóng. Tần số và điện áp được cài đặt, ví dụ, đến 90V đỉnh đến đỉnh (90Vpp) dao động sin ở tần số là 50 kilohéc (kHz) và việc phun từ thiết bị bơm phụt được đo 5 lần trên mảnh phủ bằng thủy tinh số 1 cỡ 24 mm x 60 mm sử dụng thang đo với độ nhạy 1 miligam (mg) và được định cỡ với 1mg loại 1 trọng lượng với chứng thực là có vết. Đối với mỗi lần đo, mảnh phủ được đặt trên thang đo và thang đo được đưa về 0. Bản thủy tinh được đặt trong đường phun của thiết bị bơm phụt và điện áp được áp dụng đối theo thời gian được xác định trước. Bản thủy tinh quay trở về thang đo và khối lượng được xác định và được ghi lại. Mảnh phủ được làm sạch, thang đo lại được đưa về 0 trước mỗi lần đo. Tổng của 5 số đo được ghi lại đối với từng tần số. Quy trình được lặp lại với tần số được thay đổi gia tăng dựa trên kích cỡ của bước được xác định trước (thường là 1 kHz).

Đặc tính lắng đọng khối lượng của thiết bị bơm phụt được cách điện được xác định. Các kết quả được thể hiện trên Fig.29 mà thể hiện hình thức tuyệt vời. Với cơ cấu bơm phụt cách điện được tạo kết cấu như được minh họa trên Fig.14C, bề mặt của cơ cấu bơm phụt luôn luôn được nối đất, ngăn ngừa điện tích hiệu quả và sự tạo hạt dẫn đến do ứ đọng điện trong khi vẫn cho phép các lợi ích về điện của việc tạo tín hiệu vi phân.

Ví dụ 15

Ví dụ này đánh giá sự thấm ướt do điện và ăn mòn bề mặt của cơ cấu bơm phụt cách điện của sáng chế. Để xét nghiệm sự thấm ướt do điện của cơ cấu bơm phụt cách điện bởi điện trường dao động, thiết bị bơm phụt được thiết lập lên theo Fig.14C với hoặc là tấm bơm phụt hoặc cơ cấu dẫn động áp điện được nối đất. Trong các thực nghiệm, chất lưu hoặc là nước cất (không dẫn) hoặc nước với muối được bổ sung để làm cho nó dẫn điện. Để tách rời hiệu quả do sự thấm ướt do điện ra khỏi việc bơm phụt làm hình thành giọt nhỏ, thiết bị bơm phụt được điều khiển ở tần số là 1 kHz mà là tần số không bơm phụt.

Trong thực nghiệm thứ nhất, bề mặt của cơ cấu bơm phụt được nối đất và cơ cấu dẫn động áp điện được điều khiển bởi dạng sóng vuông nằm trong khoảng từ 0 đến 70V. Không có sự thay đổi nào quan sát được hoặc là với nước cất hoặc nước muối

bởi vì chất lưu không trải qua điện trường bất kỳ bởi vì tấm bề mặt của cơ cấu bơm phụt được giữ ở điện thế không đổi bằng 0 (tiếp đất).

Trong thực nghiệm thứ hai, cơ cấu dẫn động áp điện được nối đất và bề mặt của cơ cấu bơm phụt được điều khiển bởi dạng sóng vuông nằm trong khoảng từ 0 đến 70V. Bề mặt của cơ cấu bơm phụt được điều khiển bằng dạng sóng vuông từ 0 đến 70V với cơ cấu dẫn động áp điện được buộc vào để tiếp đất để đảm bảo rằng chất lưu phía sau bề mặt của cơ cấu bơm phụt tham khảo điện trường tương tự với điện trường được áp dụng ở các điều kiện vận hành thực tế. Khi chất lưu là nước cất, thì không quan sát được các thay đổi do nước cất là không dẫn điện.

Trong thực nghiệm thứ ba, cơ cấu dẫn động áp điện được nối đất và tấm bơm phụt 1602 được điều khiển bởi dạng sóng vuông nằm trong khoảng từ 0 đến 70V như trong thực nghiệm hai trên đây, mà nước cất được thay bằng nước muối. Như được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.30A đến Fig.30C, các thay đổi quan sát được hầu như là ngay lập tức (hình ảnh khởi đầu tương thích Fig.30A đến hình ảnh trung gian Fig.30B) trong đó giọt nhỏ chất lỏng bắt đầu hình thành. Do thực nghiệm tiếp tục, các phản ứng hóa học trở nên hiển nhiên như thấy được trên Fig.30C.

Để đánh giá điện thế sự thấm ướt do điện và tác động ăn mòn của dung dịch được trên cơ cấu bơm phụt cách điện, các thực nghiệm được lặp lại sử dụng dung dịch được làm ví dụ khác với nước/nước muối. Dung dịch được bao gồm các muối khác nhau, và có thể là cụ thể axit, mà làm cho chúng tương tự với nước muối.

Trong thực nghiệm, chất lưu bao gồm latanoprost được dụng. Bề mặt của cơ cấu bơm phụt được điều khiển bởi dạng sóng vuông nằm trong khoảng từ 0 đến 70V và cơ cấu dẫn động áp điện được nối đất như được mô tả trên đây. Sau 2 phút, chất lưu chứa latanoprost có thể là quan sát được trên bề mặt của tấm bơm phụt như được thể hiện trên Fig.31.

Trong thực nghiệm khác, chất lưu bao gồm hoạt chất được, tropicamit. Bề mặt của cơ cấu bơm phụt được điều khiển bởi dạng sóng vuông nằm trong khoảng từ 0 đến 70V và cơ cấu dẫn động áp điện được nối đất như được mô tả trên đây. Sau 2 phút, chất lưu chứa tropicamit có thể là quan sát được trên bề mặt của tấm bơm phụt và thuốc phản ứng hóa học với bề mặt của tấm bơm phụt như được thể hiện trên Fig.32.

Ví dụ 16

Ví dụ này đánh giá điện tích của các giọt nhỏ được bơm phụt nhờ cơ cấu bơm phụt dạng phun.

Vật liệu và phương pháp

Tất cả các lần đo được thực hiện sử dụng cốc Faraday nằm ở trong khung Faraday được nối vào điện kế bằng các thiết bị bơm phụt nước muối hoặc chất lưu thử nghiệm khác. Tất cả các bề mặt bơm phụt được đặt 1 đến 2cm trên cốc Faraday. Các số đo điện tích được chuẩn hóa đến khối lượng bơm phụt để tính toán đối với sự chênh lệch khối lượng trong việc bơm phụt phương pháp. Khi cần thiết, các bề mặt tiếp đất được bố trí trên và dưới cơ cấu bơm phụt.

Đầu ra cốc Faraday được nối vào điện kế vào trong khi điện kế tiếp đất được dẫn vào thanh tiếp đất chung. Khung Faraday cũng được dẫn đến tiếp đất chung qua toàn bộ thực nghiệm. Ống dẫn được đặt trên đỉnh của khung Faraday để làm tăng tín hiệu đến tỷ số âm thanh bằng cách giới hạn sự nhiễu do điện mà nhận được bên trong khung Faraday. Các phía đối ngẫu của phần DC cung cấp năng lượng được nối vào trong dây để tạo thuận tiện cho điện áp lên đến 125V DC. Điện trở được đặt ở đầu ra của phần cung cấp năng lượng làm giải pháp an toàn. Việc xấp đặt trong phòng thí nghiệm được bố trí để giữ thiết bị phun cơ khí ở độ cao được đặt là 11 mm trên đây khung Faraday. Tám bơm phụt của cơ cấu bơm phụt dùng làm điện cực để tích điện cảm ứng bề chứa. Điện cực được nối vào hoặc là độ phân cực của phần cung cấp năng lượng trong khi bên đối diện với độ phân cực được nối vào tiếp đất chung. Điều này cho phép hình thành điện trường ở khoảng trống giữa điện cực và khung Faraday.

Điện kế được làm ấm lên và được đưa về 0, trong khi cơ cấu bơm phụt được chọn được gắn vào thiết bị phun cơ khí và bể chứa được nạp với nước muối (hoặc chất lưu thử nghiệm khác). Khối lượng trung bình cho một giọt từ cơ cấu bơm phụt được đo và được ghi lại. Đường cơ sở được lấy từ bể chứa nổi, sau đó bể chứa được nối đất với điện kế được đưa về 0 sau mỗi lần đo. Để phân tích điện tích cảm ứng, một khi đường cơ sở đã được lấy điện cực được nối vào phần cung cấp năng lượng và các số đo được lấy từ 25V đến 125V trong các bước 25V từ từng độ phân cực. Quy trình được lặp lại đối với từng tổ hợp bơm phụt. Để chặn hiệu ứng tạo điện tích do ma sát,

tốc độ được giảm gần đến 0 bằng cách ép chất lưu qua các lỗ mạng sử dụng xy lanh. Tốc độ giọt nhỏ là gần đến 0 ở mức có thể.

Để tạo điện tích do ma sát phân tích, cốc Faraday được buộc vào cùng điện thế dưới dạng bề mặt của cơ cấu bơm phụt. Bề mặt của cơ cấu bơm phụt được quét trong điện thế từ -125V đến +125V để xác định hiệu quả tạo điện tích do ma sát.

Kết quả và đánh giá

Như được thể hiện, theo các khía cạnh của sáng chế, điện tích cảm ứng của các giọt nhỏ kiểm soát được và lặp lại được, với độ phân cực điện tích và biên độ có thể kiểm soát được. Một vài kết cấu của cơ cấu bơm phụt theo sáng chế được đánh giá về khía cạnh này.

Ví dụ, một số kết cấu bao gồm cơ cấu bơm phụt lai tạo với tấm phát được gắn vào trên đỉnh của tấm thép không gỉ ở cơ cấu bơm phụt. Trong một số phương án, tấm thép không gỉ ở cơ cấu bơm phụt là thụ động với việc phủ dạng kim cương (DLC) ở phía mà có tiếp xúc với chất lưu. Trong một số phương án, tấm phát được gắn vào trên phía thụ động DLC của tấm bơm phụt, mà đối với trường hợp này sẽ là chất lưu. Trong các kết cấu khác, tấm phát được gắn vào đối diện với phía DLC/chất lưu. Một số phương án bao gồm các tấm phát PEEK, trong khi các phương án khác bao gồm các NiCo thụ động được tạo mỏng. Các kết cấu có thể bao gồm các dạng kết hợp khác nhau của tấm thép không gỉ không thụ động hoặc DLC ở cơ cấu bơm phụt, PEEK hoặc vòng là thụ động NiCo tấm phát, và chất lưu hoặc phía không chất lưu gắn vào của tấm phát, v.v.. Các phương án khác bao gồm cơ cấu bơm phụt không lai tạo bao gồm tấm phát bao gồm các chỗ đục thủng trong PEEK bằng đá nguyên khối hoặc “PIMP”. Các kết cấu PIMP có thể là bộ gồm 4 cột được gắn vào, mảnh toàn bộ của PEEK hoặc là “nguyên gốc” hoặc bột tan được nạp với cơ cấu bơm phụt có mẫu lỗ được khoan ở trung tâm.

Trong một số kết cấu, cơ cấu bơm phụt có thể “được che chắn”, trong đó tấm thép không gỉ ở cơ cấu bơm phụt được giữ ở điện thế tiếp đất (0). Trong kết cấu không lai tạo, vòng thép không gỉ được gắn vào trên đỉnh của cơ cấu bơm phụt PIMP và được giữ ở điện thế tiếp đất (0). Trong kết cấu này, vòng thép không gỉ được sử dụng bởi vì PEEK là vật liệu cách điện, và điện tích dẫn lưu từ nó sẽ là khó khăn. Các kết cấu

được che chắn là hữu dụng để thử nghiệm hiệu quả việc tạo điện tích do ma sát của tấm phát đơn lẻ.

Trong kết cấu nhất định, việc đặt các điện cực tích điện cũng thay đổi. Trong một kết cấu, các vòng (tấm bơm phụt) được giữ ở điện thế cao/nóng hoặc điện thế dương tính và mạch mềm được gắn vào tấm giữ (phần giữ dây mềm) được giữ để tiếp đất (“AHFG”). Các kết cấu khác là dạng nghịch đảo của AHFG, trong đó các vòng (tấm bơm phụt) được giữ để tiếp đất và phần giữ dây mềm được giữ ở điện thế nóng (“AGFH”).

Các hình vẽ từ Fig.33A đến Fig.33C thể hiện điện tích bị ảnh hưởng trong pico-Coulombs theo gam đối lại với điện áp được áp dụng đến bề mặt của cơ cấu bơm phụt. Đối với từng cơ cấu bơm phụt được thử nghiệm (các đoạn mô tả trên đây), mỗi quan hệ tuyến tính được thể hiện giữa được áp dụng điện thế và được đo điện tích trên các giọt nhỏ. Đáng chú ý là, khi bề mặt của cơ cấu bơm phụt được giữ ở cùng điện thế làm điện cực bên ngoài, không có điện trường có mặt và không có điện tích đo được ảnh hưởng đến các giọt nhỏ.

Fig.33D minh họa điện tích bị ảnh hưởng nhờ tạo điện tích do ma sát với việc bơm phụt ở tốc độ gần bằng 0 đối với các kết cấu cơ cấu bơm phụt khác nhau (được mô tả trên đây). Như được thể hiện, việc tạo điện tích do ma sát bị ảnh hưởng ít nhất 3 lần thấp hơn biên độ so với điện tích cảm ứng.

Các hình vẽ từ Fig.33E đến Fig.33G minh họa điện tích của cả hai loại đó là nước muối và thuốc mắt đại diện, latanoprost, thiết lập rằng điện tích cảm ứng kiểm soát được của các giọt nhỏ có thể đạt được đối với các chất lưu đại diện khác nhau.

Để so sánh, các hình vẽ từ Fig.33H đến Fig.33I minh họa dữ liệu điện tích trung bình để phân phối bằng pipet các giọt nhỏ, thể hiện cơ cấu đối khác để kiểm soát điện tích trên các giọt nhỏ.

Ví dụ 17

Mục đích của nghiên cứu này là phân tích sự tương tác bề mặt của các giọt nhỏ được bơm phụt nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế với bản thủy tinh được

điện tích dương. Nghiên cứu tập trung vào tranh đua sự khác biệt điện tích giữa bề mặt của mắt và thiết bị bơm phụt dạng phun.

Vật liệu và phương pháp

Đối với thực nghiệm này bản thủy tinh được sử dụng để kích thích bề mặt của mắt. Điện tích dương tính được dẫn đến trong bản thủy tinh. Điện tích trong thiết bị bơm phụt dạng phun được dẫn đến nhờ điện tích bù trừ DC. Điện tích trong việc phun được đo nhờ khung Faraday.

Kết quả

Với điện tích phun dương tính, các giọt nhỏ có xu hướng tạo hạt trên bề mặt bản thủy tinh. Với điện tích phun âm tính, các giọt nhỏ có xu hướng làm ướt bề mặt bản thủy tinh.

Đánh giá

Có sự khác biệt nhận thấy được ở hành vi trong tương tác bề mặt tùy thuộc vào sự khác biệt điện tích giữa các giọt nhỏ và bề mặt bản thủy tinh. Về khía cạnh này, bề mặt của mắt có điện tích âm tính thực, và do đó điện tích phun dương có thể đẩy mạnh việc phân phối chất lỏng và việc dính bám vào bề mặt mắt. Tương tự, điện tích âm tính có thể đẩy mạnh sự chảy ra được giảm từ bề mặt mắt do các chiều phân cực tương đương của điện tích.

Ví dụ 18

Ví dụ này đề cập đến các nghiên cứu lâm sàng sử dụng chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp để đánh giá hiệu quả của điện tích giọt nhỏ đối với việc điều trị.

Vật liệu và phương pháp

Các nghiên cứu được động học in-vivo (PD) ở chó săn thỏ mắc bệnh tăng nhãn áp và nghiên cứu được động học (PK) ở chó săn thỏ thông thường đã thể hiện áp lực nội nhãn tốt hơn (IOP) thấp hơn hiệu quả và mức sinh khả dụng được tăng một cách rõ rệt của các chất chủ vận prostaglandin có trên thị trường được phun lên võng mạc bằng thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế (tham khảo các ví dụ từ 2 đến 15). Thiết bị

sử dụng cho các nghiên cứu được phát hiện ra là có tạo điện tích do ma sát và việc tạo điện tích cảm ứng dương tính.

Các nghiên cứu của ví dụ này còn khảo sát hiệu quả của điện tích giọt nhỏ đối với việc điều trị. Việc lựa chọn động vật và việc dùng thuốc có thể được tiến hành như được mô tả trên đây trong các ví dụ từ 2 đến 15. Trong các nghiên cứu này, 0,002%, 0,004%, hoặc 0,0005% travoprost (Travatan Z®, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX USA) được dùng cho các động vật nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế với điện tích giọt nhỏ kiểm soát được.

Kết quả

Việc điện tích giọt nhỏ kiểm soát được nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế cải thiện hiệu quả thấp hơn IOP, kéo dài khoảng thời gian hiệu quả, và làm tăng sinh khả dụng của tiền dược chất kháng PF2a prostaglandin mà không cần để tạo dạng lại cho thuốc.

Cụ thể hơn là, như được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.34A đến Fig.34H, liều travoprost thấp hơn (3 micro lít, 0,002% và 0,0005%) tạo ra việc giảm IOP nhiều hơn khi được phân phối nhờ thiết bị bơm phụt dạng phun theo sáng chế với điện tích giọt nhỏ kiểm soát được. Việc dùng phun điện tích giọt nhỏ kiểm soát được đạt được tác dụng làm giảm IOP 3 lần, với việc giảm 3 lần tương ứng trong các chất bảo quản, và 4 lần mức sinh khả dụng của cùng nhóm thuốc kháng PF2a prostaglandin, so với việc phân phối thông thường với lọ nhỏ mắt hoặc pipet. Việc dùng phun điện tích giọt nhỏ kiểm soát được tạo ra hiệu quả của travoprost trong việc làm giảm IOP kéo dài (với liều 1xqd@hs), tạo ra việc giảm IOP trong toàn bộ 24 giờ và giảm các đường cong IOP hàm-răng quan sát được với việc dùng thông thường. Dữ liệu còn cho biết sự thiên lệch thụ thể phối tử được cải thiện và sự chuyển dạng sinh học được tăng cường có lợi cho dạng hoạt hóa được của travoprost xuất hiện với việc dùng điện tích giọt nhỏ được kiểm soát.

Các hình vẽ từ Fig.34A đến Fig.34D thể hiện việc giảm đường kính đồng tử mắt ít hơn và làm giảm IOP nhiều hơn (so với các giọt nhỏ phóng điện) với liều rất thấp (0,0005%, 0,002%), travoprost mang điện tích dương (3mcl), tạo ra sự thiên dịch có thể thụ thể GPCR của phối tử. Các hình vẽ Fig.34C và Fig.34D

Các hình vẽ Fig.34E và Fig.34F thể hiện hiệu quả của paradoxical IOP/đường kính đồng tử mắt của cả hai việc dùng travoprost điện tích phun được giọt nhỏ đối chứng dương tính và đối chứng âm tính, tạo ra sự liên kết bởi các thụ thể phức (các thụ thể đối kháng PF2a prostaglandin, các thụ thể cation và anion), tạo tín hiệu nội bào của phối tử (dược chất) bị thiên lệch, và sự chuyển dạng sinh học được xúc tiến. Các hình vẽ Fig.34F và Fig.34G thể hiện việc giảm IOP nhiều hơn (so với các giọt nhỏ phóng điện) với 0,004%, travoprost mang điện tích dương và âm, còn đề xuất rằng việc dính bám điện tích trái dấu vào võng mạc không chỉ là cơ chế tác dụng hiệu quả của dược chất.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả với sự tham khảo đến các phương án lấy làm ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng các thay đổi khác nhau có thể được tạo ra và các dạng tương đương có thể được thay thế đối với các yếu tố của nó, mà không tách rời phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, các biến đổi có thể được tạo ra để mô phỏng nội dung của sáng chế đến các tình huống và các vật liệu cụ thể, mà không tách rời phạm vi cơ bản của nó. Do đó, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ cụ thể mà được bộc lộ ở đây, mà bao gồm tất cả các phương án dưới đây trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Cơ cấu bơm phụt cách điện để tạo ra các giọt chất lưu nhỏ bao gồm:

tấm phát (1632) có nhiều lỗ hồng (1626) được hình thành xuyên qua độ dày của nó;

lớp dẫn thứ nhất; và

lớp dẫn thứ hai;

khác biệt ở chỗ, cơ cấu dẫn động áp điện (1604) vận hành được để làm dao động theo cách trực tiếp hoặc gián tiếp tấm phát (1632) tùy thuộc vào việc áp dụng điện áp; và

lớp điện môi (1662);

trong đó lớp dẫn thứ nhất tách biệt cơ cấu dẫn động áp điện (1604) khỏi lớp điện môi (1662), lớp điện môi (1662) tách biệt lớp dẫn thứ nhất khỏi lớp dẫn thứ hai, và lớp dẫn thứ hai tách biệt lớp điện môi (1662) khỏi tấm phát (1632), nhờ đó cách điện và tiếp đất tấm phát (1632).

2. Cơ cấu bơm phụt theo điểm 1, trong đó cơ cấu bơm phụt này còn bao gồm tấm bơm phụt (1602) được ghép với tấm phát (1632); cơ cấu dẫn động áp điện (1604) vận hành được để làm dao động tấm bơm phụt (1602), và theo đó cả tấm phát (1632), và lớp điện môi (1662) tách biệt tấm bơm phụt (1602) khỏi lớp dẫn.

3. Cơ cấu bơm phụt theo điểm 2, trong đó tấm bơm phụt (1602) có vùng hở trung tâm được căn thẳng hàng với tấm phát (1632), và cơ cấu dẫn động áp điện (1604) được ghép với vùng ngoại vi của tấm bơm phụt (1602) để không làm nghiêng nhiều lỗ hồng của tấm phát (1632).

4. Cơ cấu bơm phụt theo điểm 3, trong đó nhiều lỗ hồng của tấm phát được bố trí trong vùng trung tâm của tấm phát (1632) mà không được bao phủ bởi cơ cấu dẫn động áp điện (1604) và được căn thẳng hàng với vùng hở trung tâm của tấm bơm phụt (1602).

5. Cơ cấu bơm phụt theo điểm 3, trong đó tấm phát (1632) có kích cỡ được làm giảm so với tấm bơm phụt (1602), và kích cỡ của tấm phát (1632) được xác định, ít nhất một

phần, bởi diện tích được chiếm bởi vùng trung tâm và cách bố trí của nhiều lỗ hổng (1626).

6. Cơ cấu bơm phụt theo điểm 1, trong đó lớp điện môi (1662) và các lớp dẫn được tạo kết cấu như cấu trúc mạch in mềm.

7. Cơ cấu bơm phụt theo điểm 1, trong đó cơ cấu bơm phụt này còn bao gồm một hoặc nhiều lớp chất kết dính.

8. Cơ cấu bơm phụt theo điểm 1, trong đó cơ cấu bơm phụt này còn bao gồm ít nhất một lớp bổ sung được kim loại hóa.

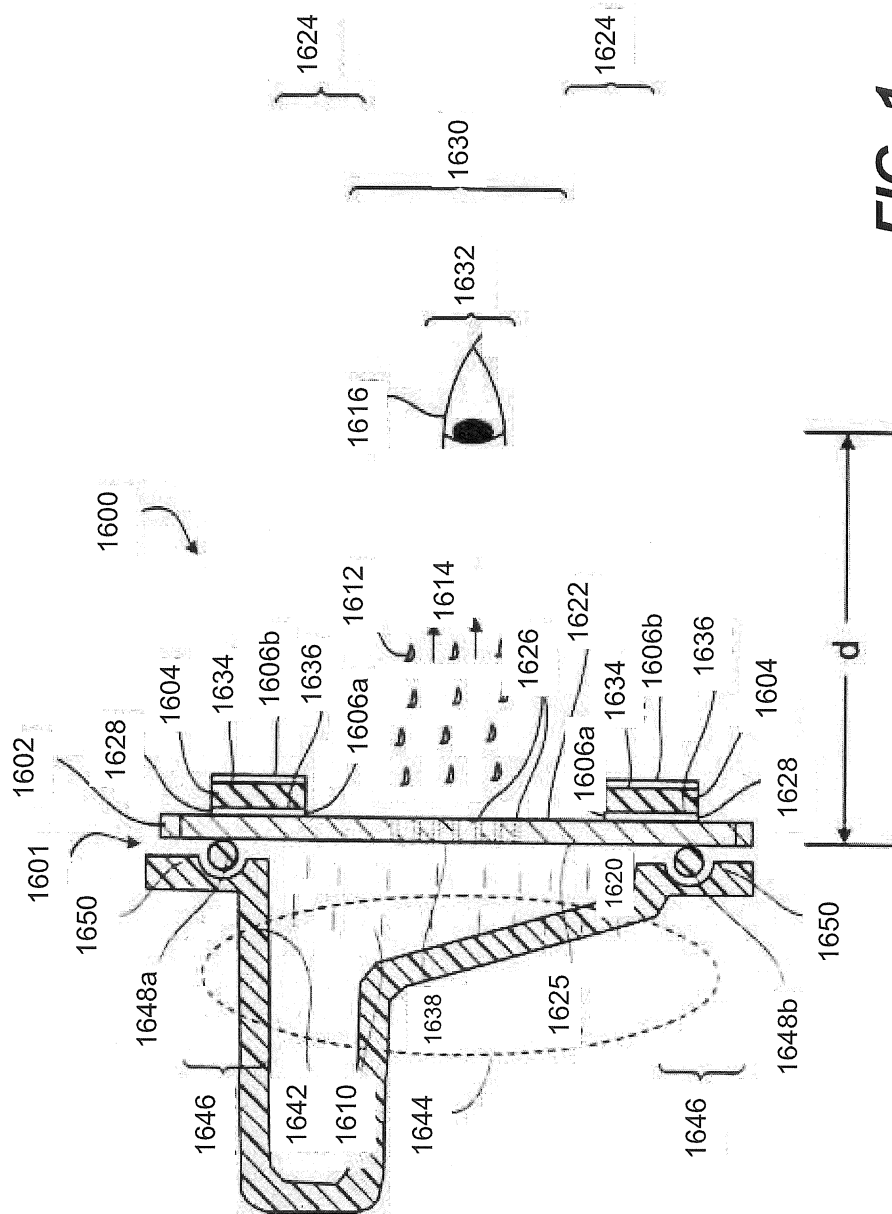
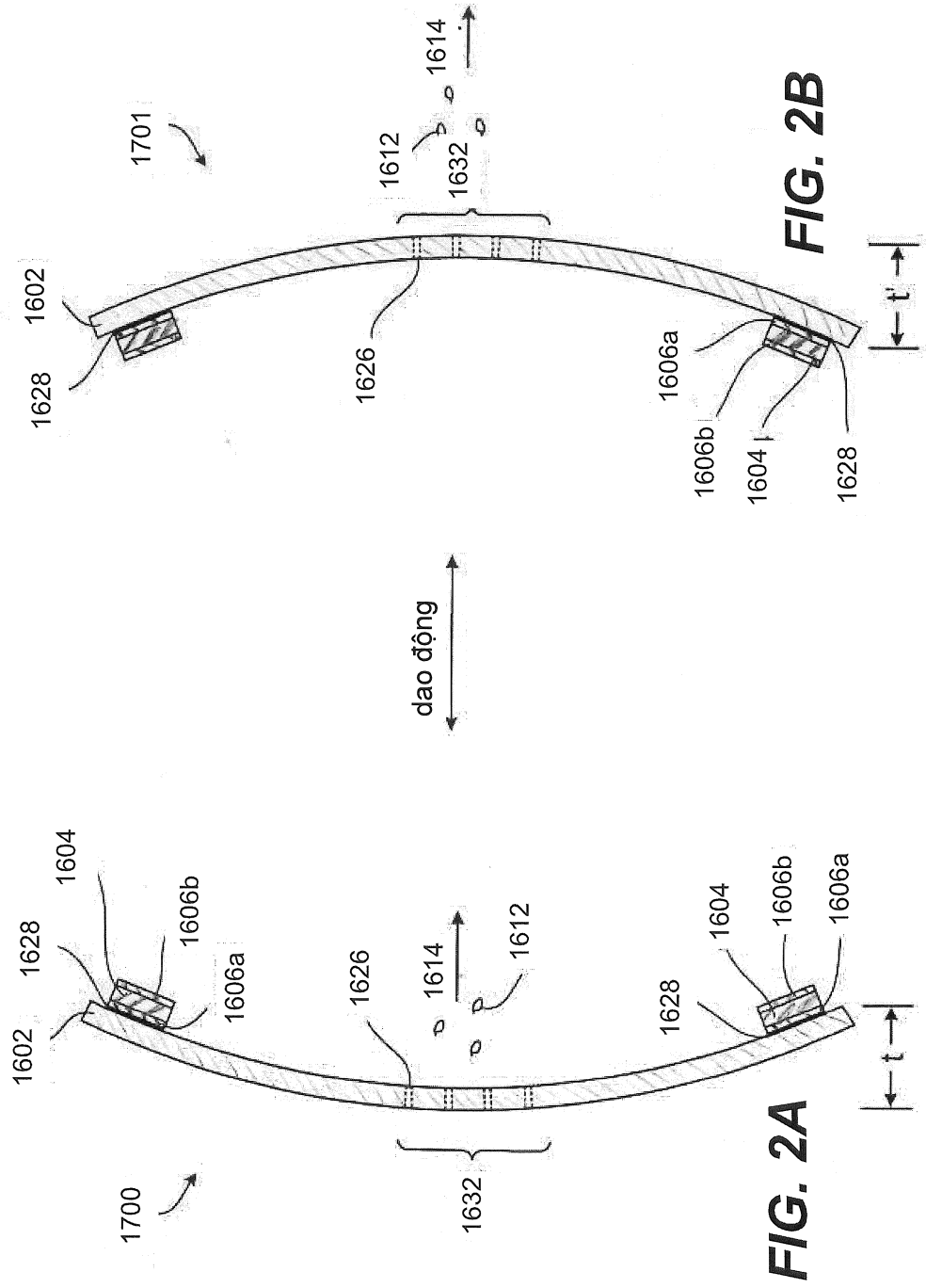


FIG. 1



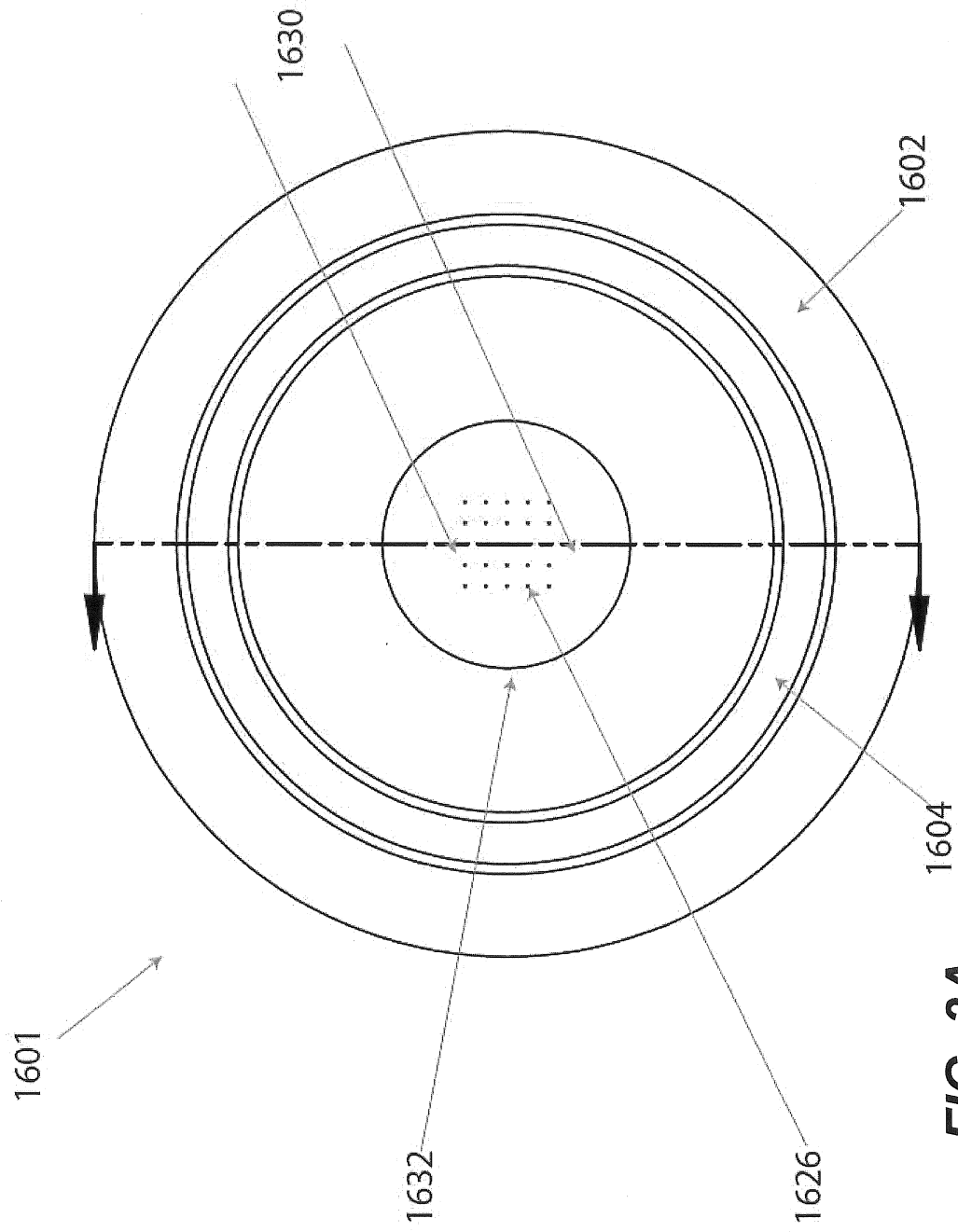


FIG. 3A

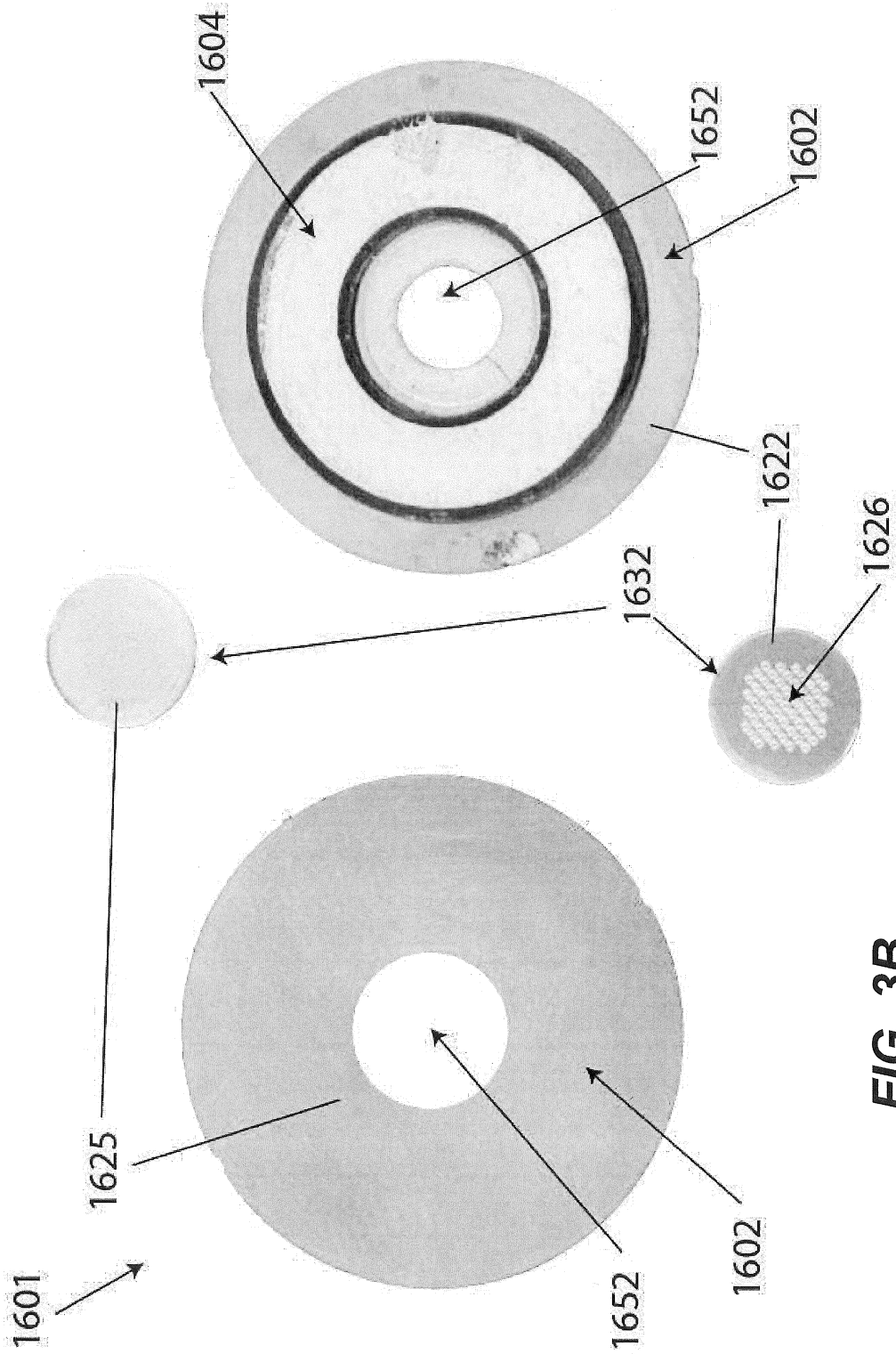


FIG. 3B

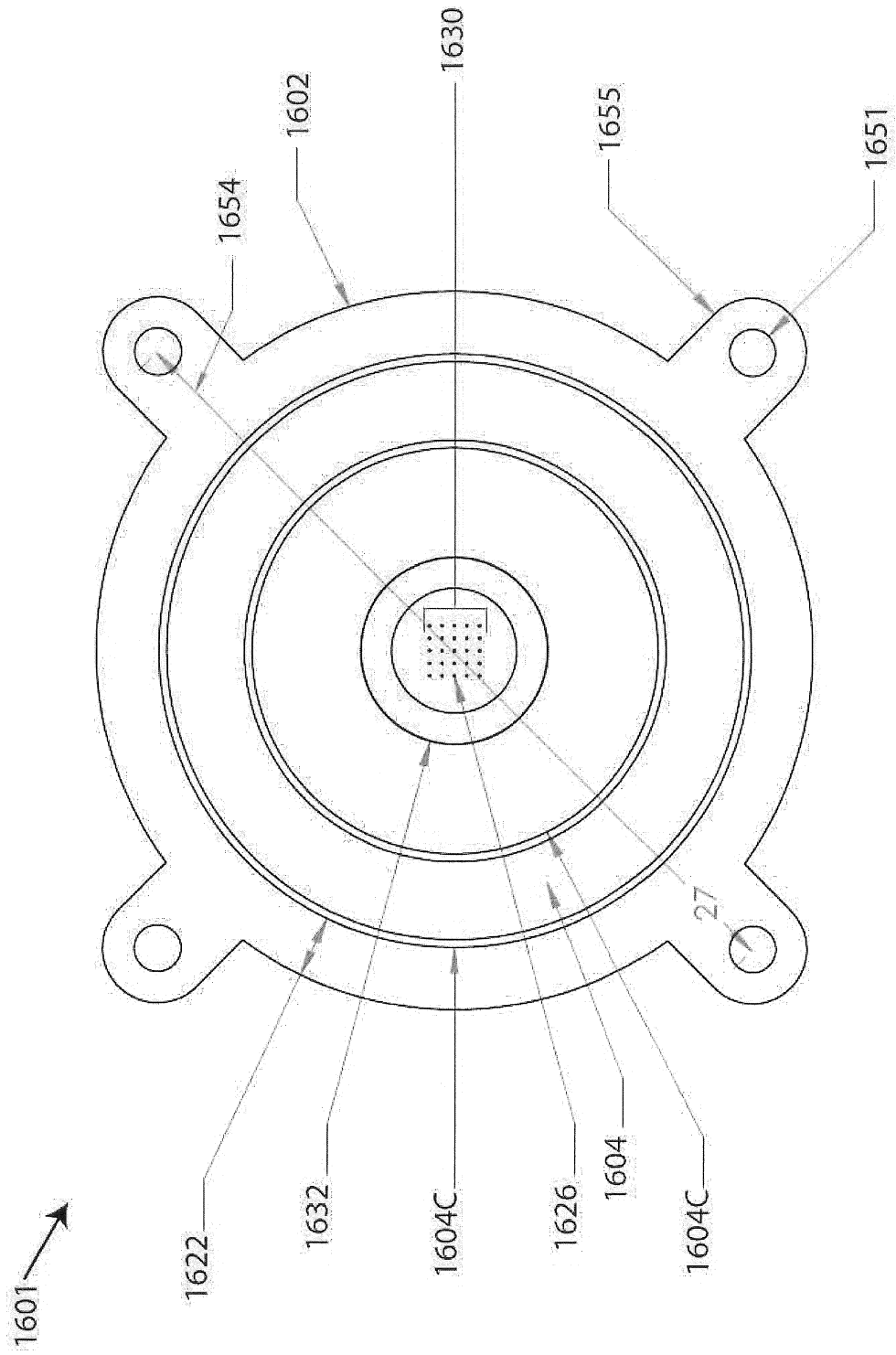


FIG. 3C

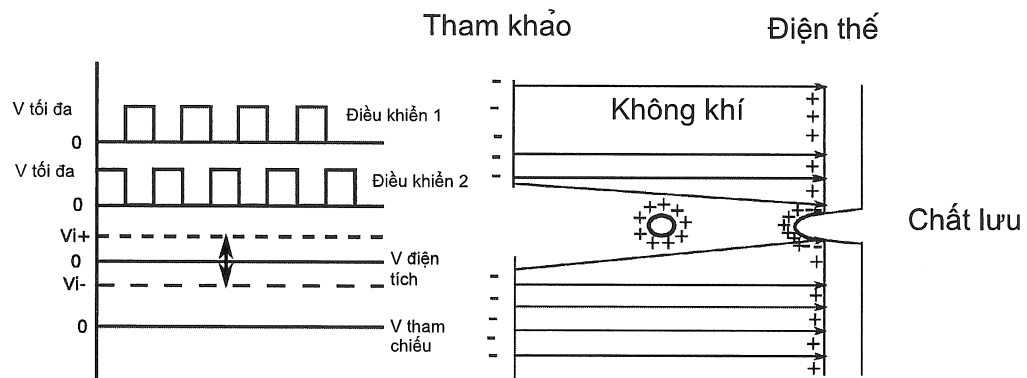


FIG. 4A

FIG. 4B

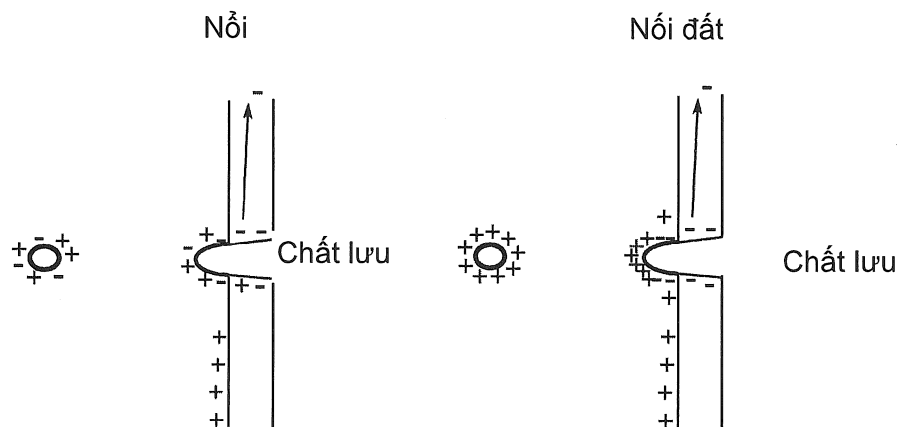
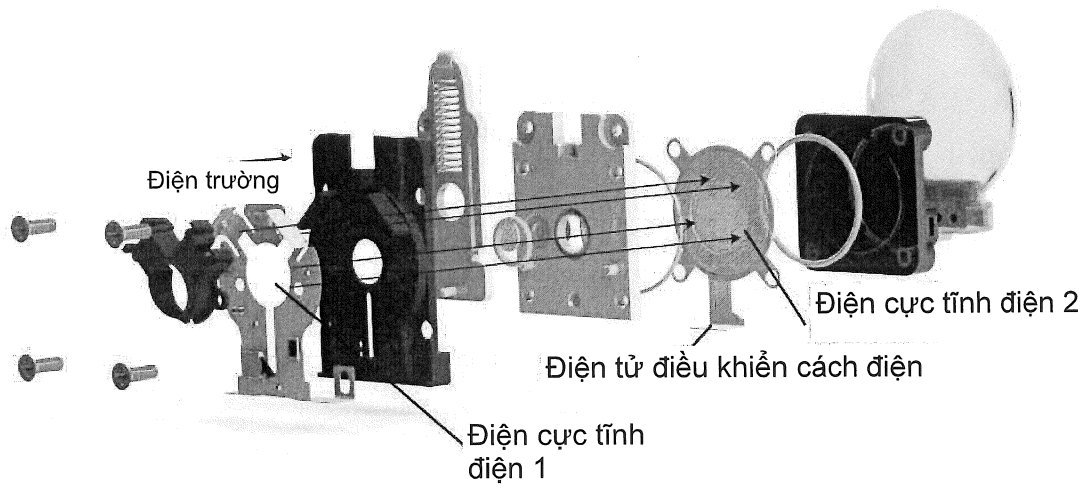
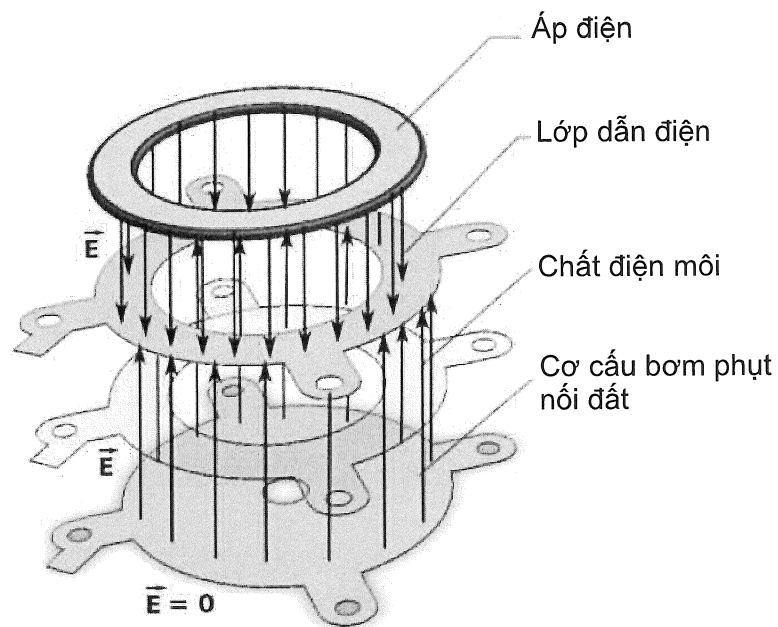


FIG. 4C

FIC. 4D

**FIG. 5****FIG. 6**

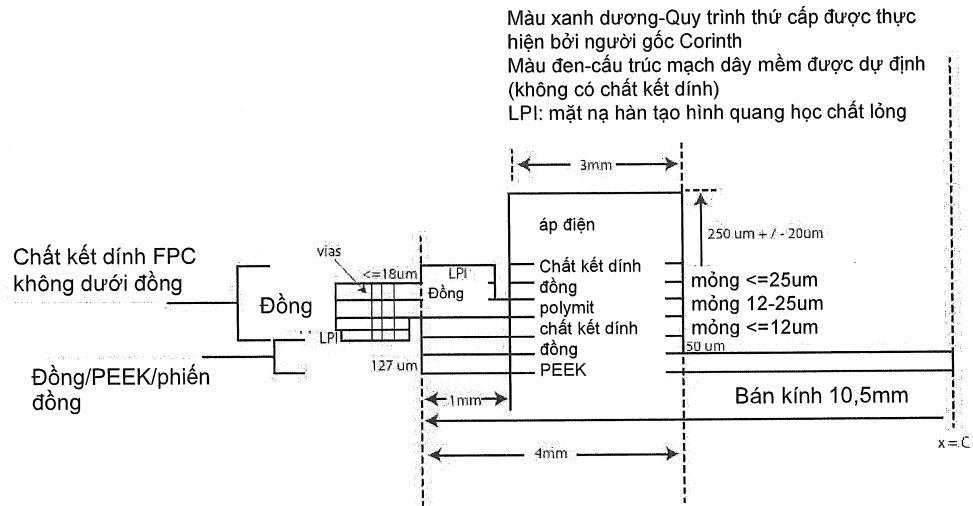


FIG. 7A

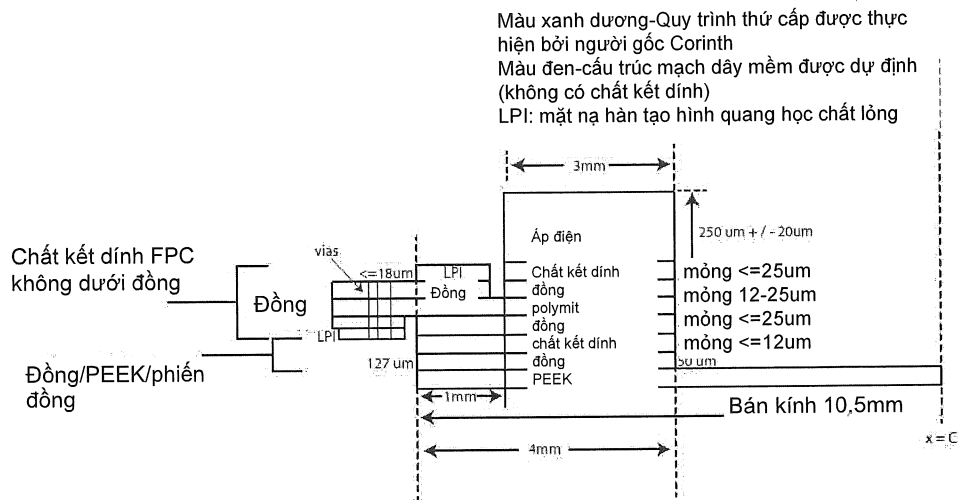
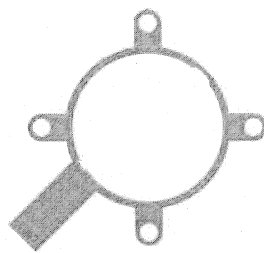
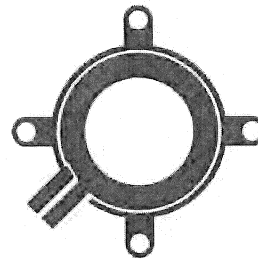


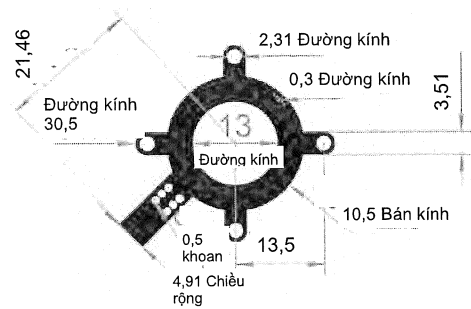
FIG. 7B



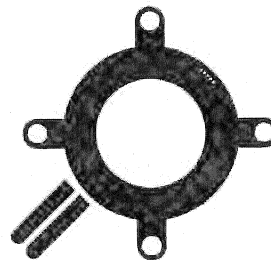
LPI phía trên cùng



Đồng phía trên cùng



Polyimit ở giữa



· Đồng phía đáy



LPI phía đáy



Đồng phía đáy

FIG. 8

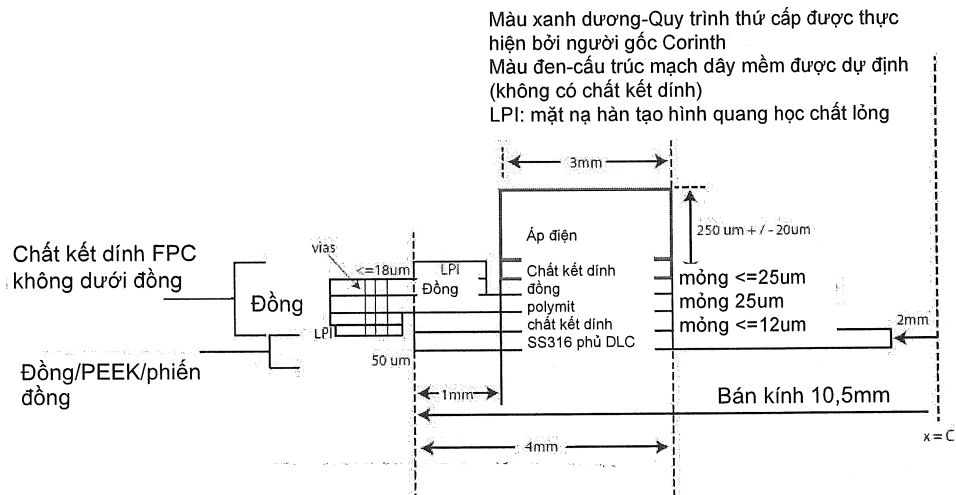


FIG. 9A

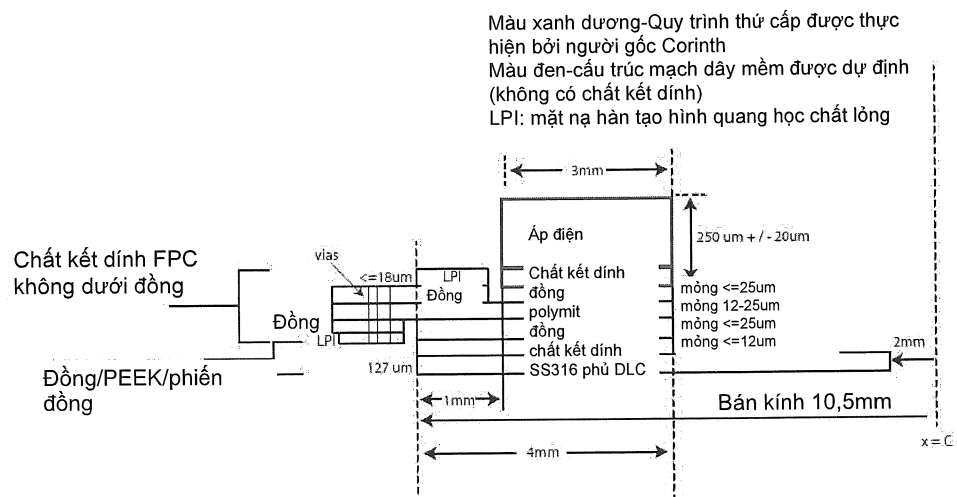
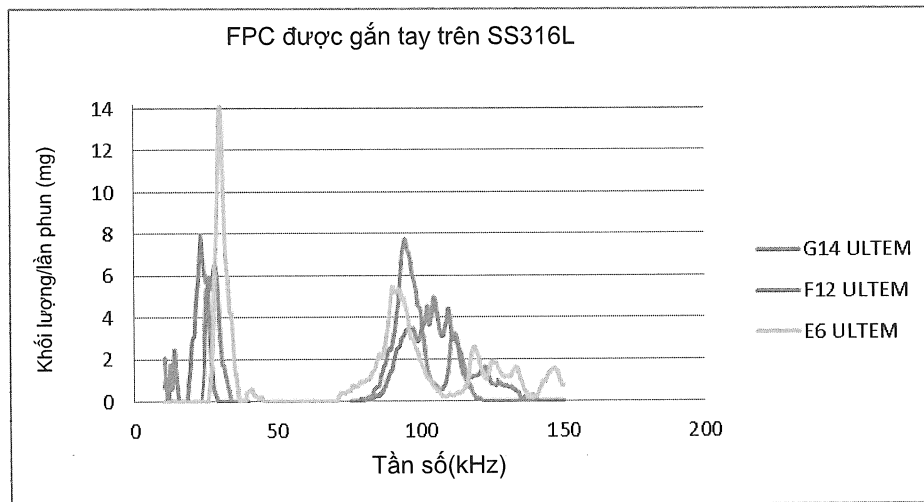
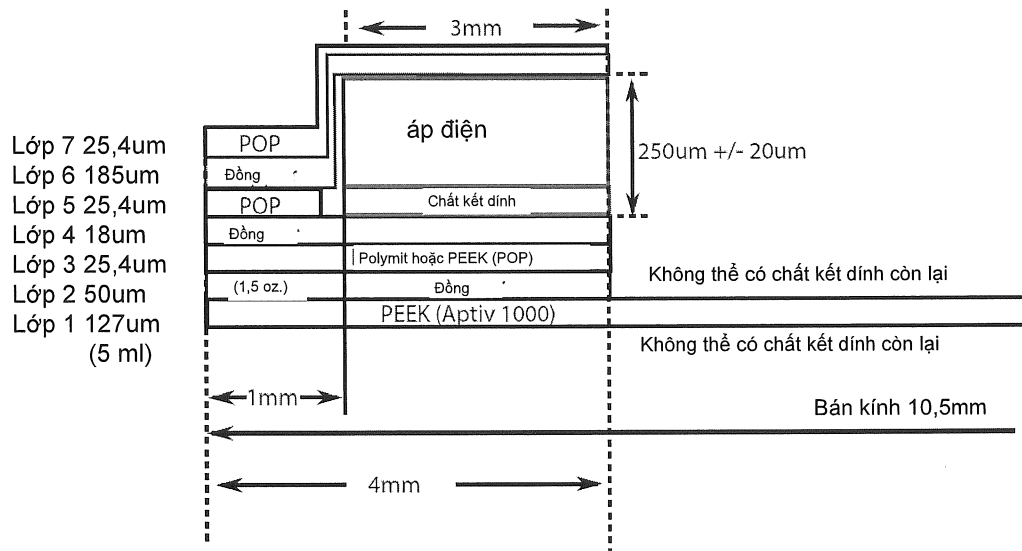
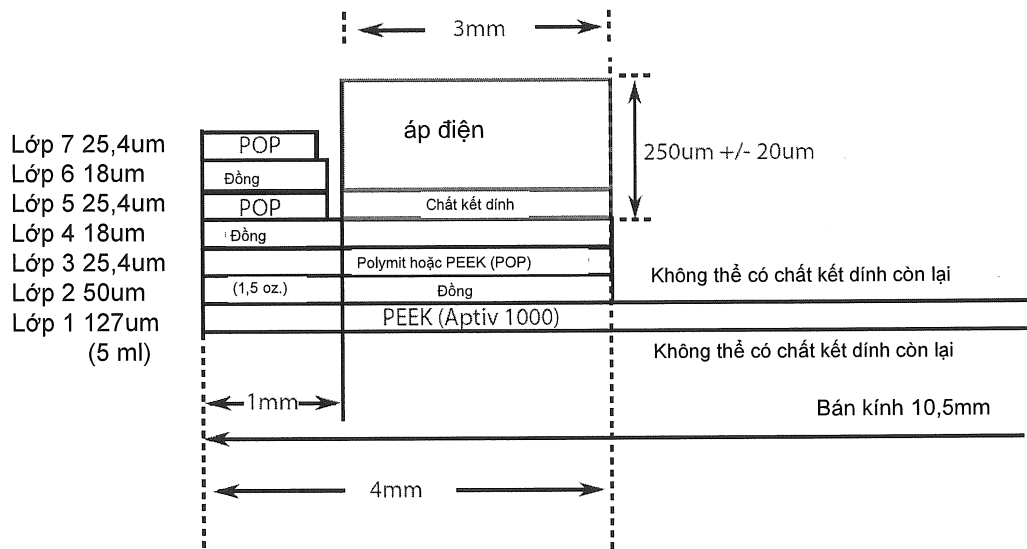
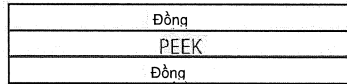


FIG. 9B

**FIG. 10**

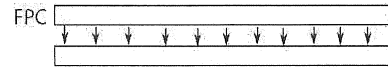
**FIG. 11A****FIG. 11B**

1.) phiên đồng/PEEK/đồng nén nhiệt



* được cung cấp bởi công ty Roger hoặc FPC

2.) liên kết FPC với đồng/PEEK/đồng với chất kết dính



đồng/PEEK/đồng

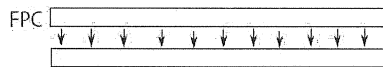
3. khắc đồng phía trên cùng được phơi trần và đồng phía đáy loại bỏ phiên PEEK. Để lại đồng bên ngoài của mạch dây mềm để trợ giúp việc ngăn ngừa việc xoắn panen trong khi xử lý. Màu vàng được khắc cùng lúc. Các vùng màu xanh lá cây không được khắc để ngăn ngừa việc xoắn panen



FIG. 12

1.) liên kết FPC với SS316 được phủ DLC

¹ bằng chất kết dính



đồng/PEEK/đồng

2.) bấm lỗ bán kính 2mm ở tâm của vành 316L được phủ DLC (được thể hiện màu xanh lá cây)



FIG. 13

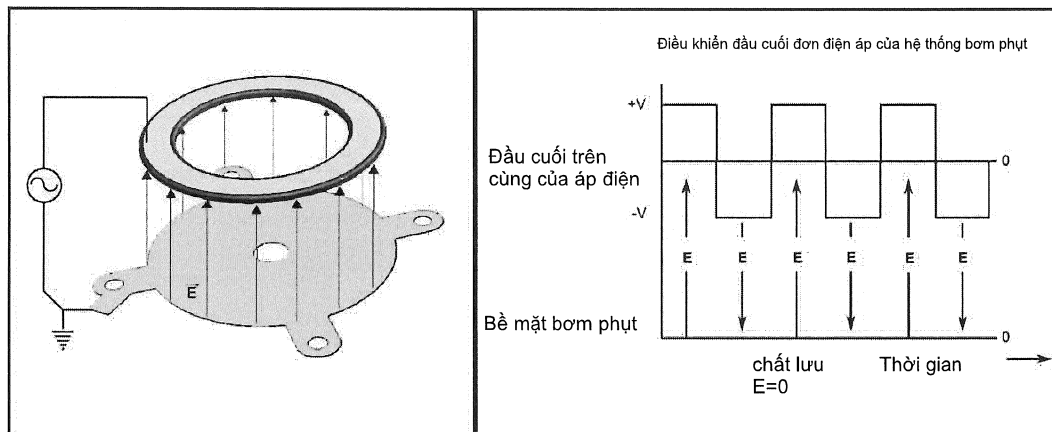


FIG. 14A

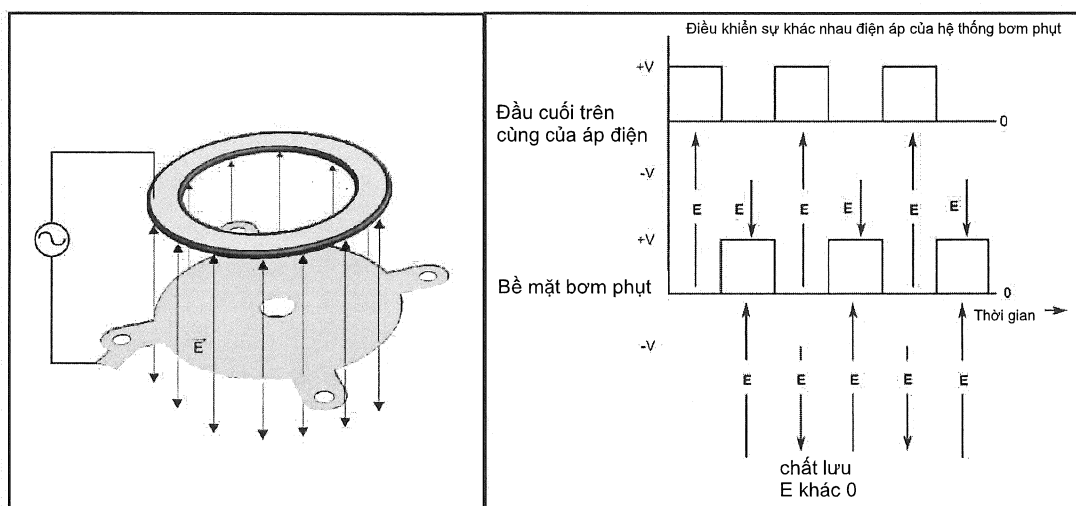
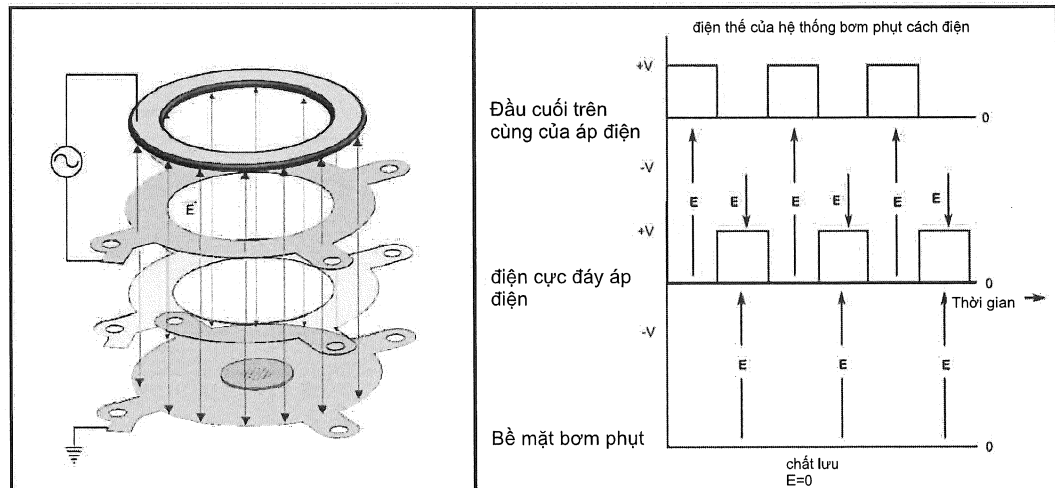


FIG. 14B

**FIG. 14C**

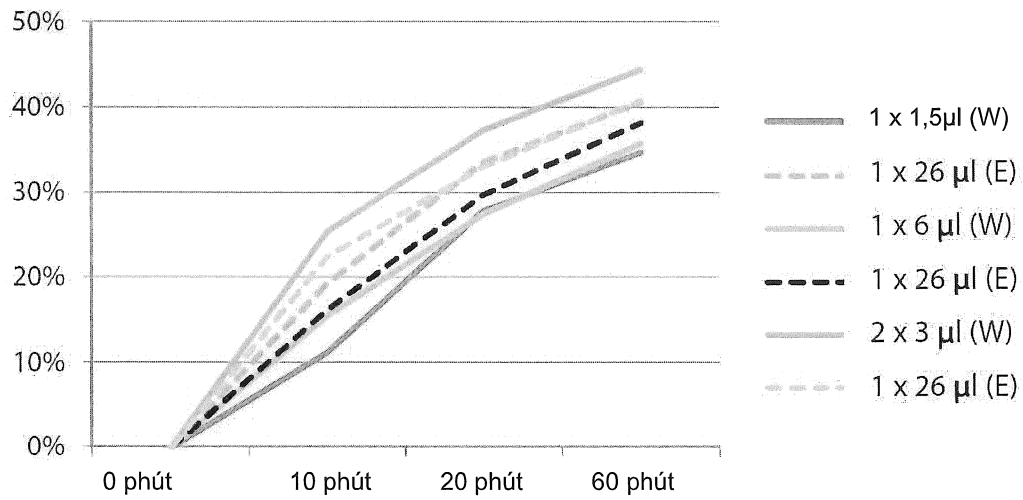
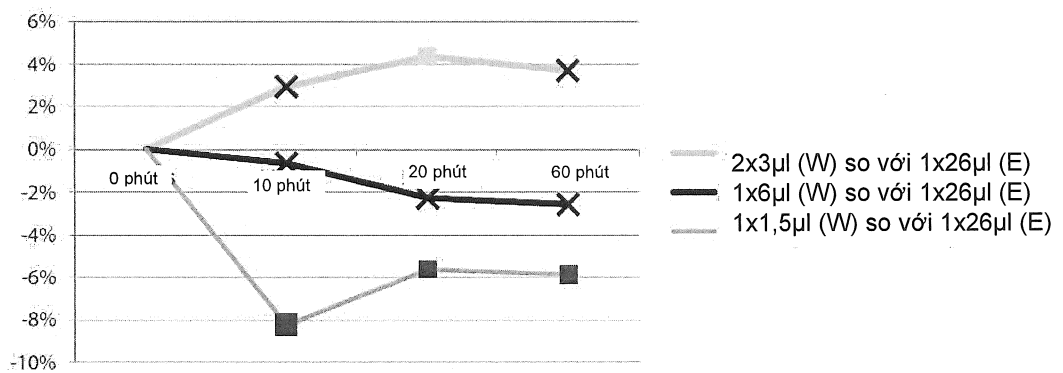


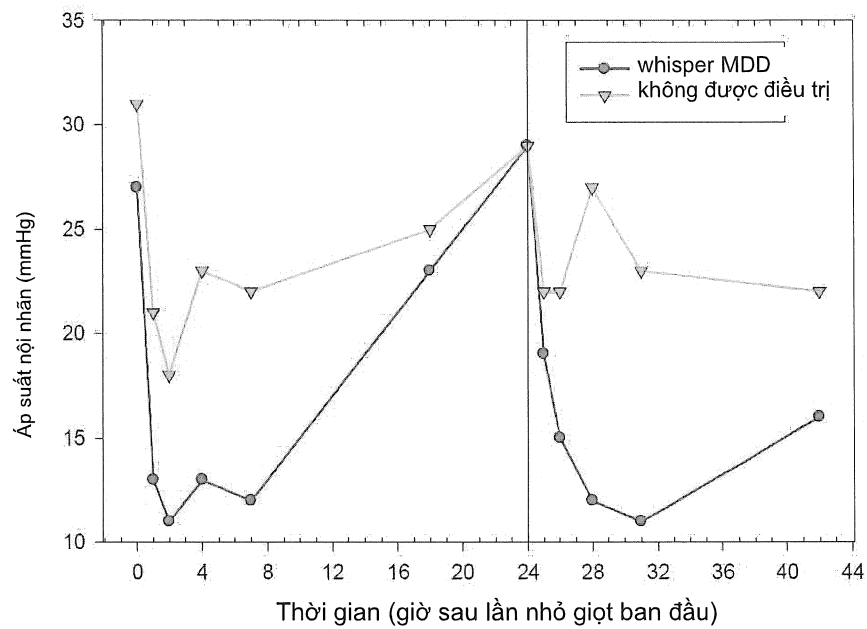
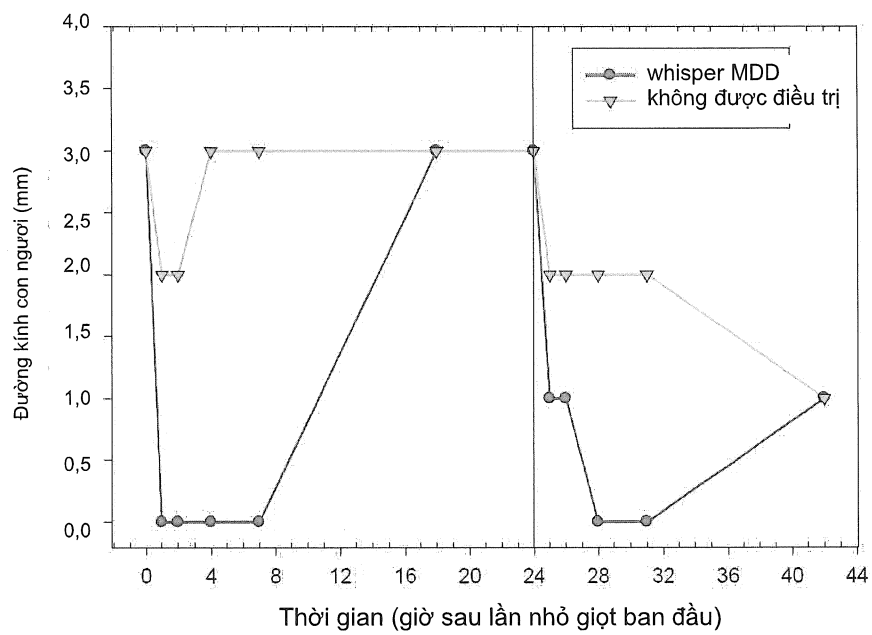
FIG. 15A

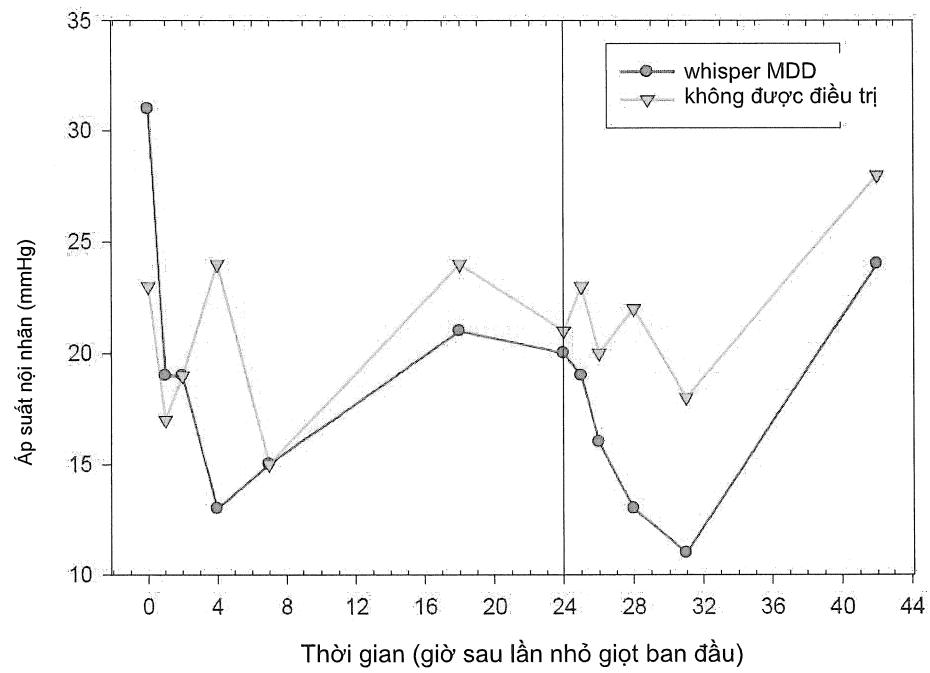
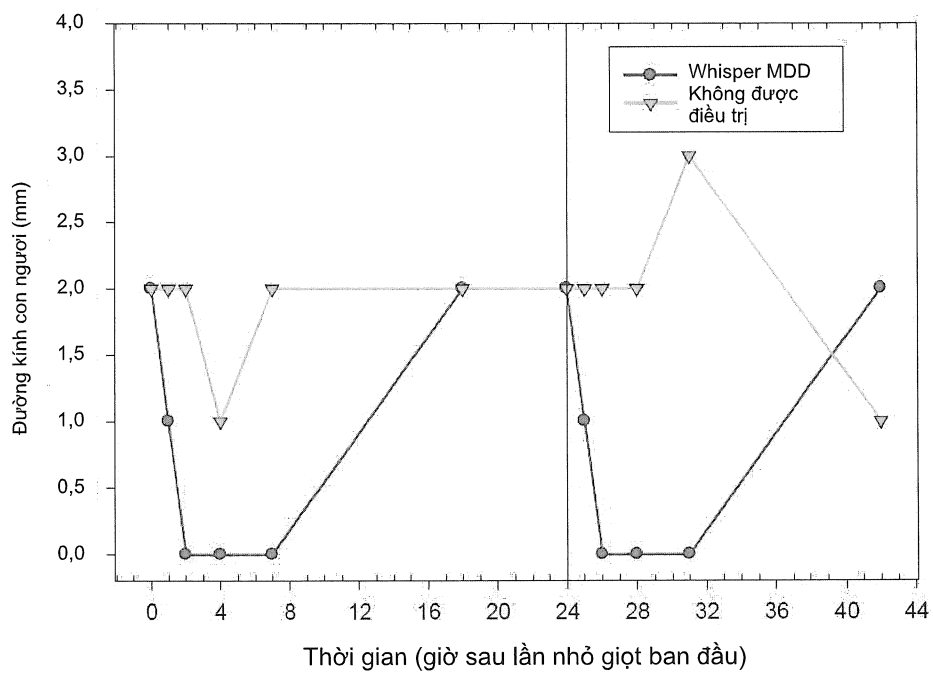


Khóa

X = % giãn nở trung bình đối với thiết bị bơm phụt là không khác nhau về mặt thống kê với ống nhỏ giọt dùng cho mắt
 ■ = % giãn nở trung bình đối với thiết bị bơm phụt là tốt hơn một cách đáng kể so với ống nhỏ giọt dùng cho mắt
 ■ = % giãn nở trung bình đối với thiết bị bơm phụt là kém hơn một cách đáng kể so với ống nhỏ giọt dùng cho mắt

FIG. 15B

**FIG. 16A****FIG. 16B**

**FIG. 17A****FIG. 17B**

IOP ở 6 động vật được điều trị bằng Whisper
MDD 9ul mỗi 24 giờ trong năm ngày

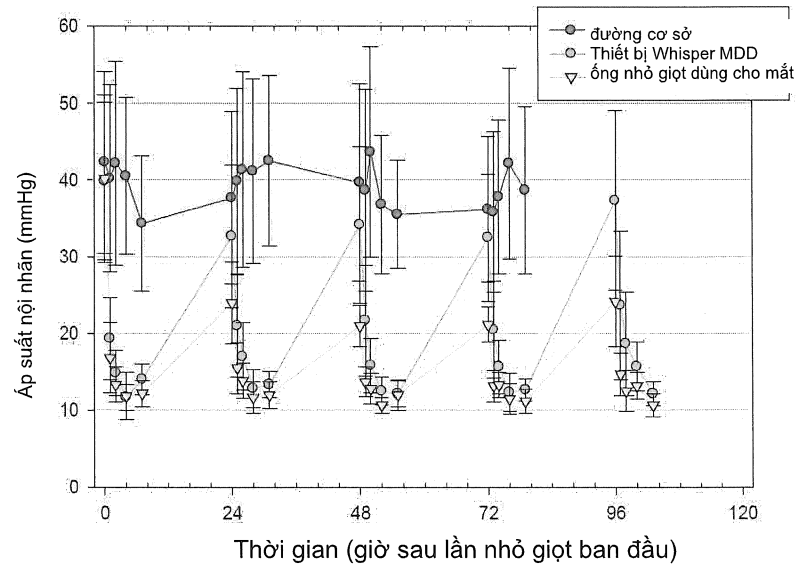


FIG. 18A

IOP ở 6 động vật được điều trị bằng Whisper
MDD 9ul mỗi 24 giờ trong năm ngày

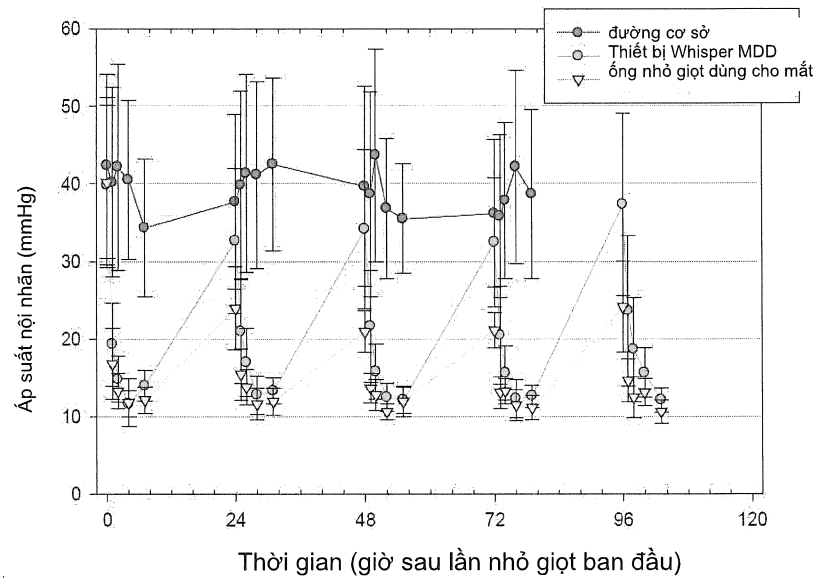
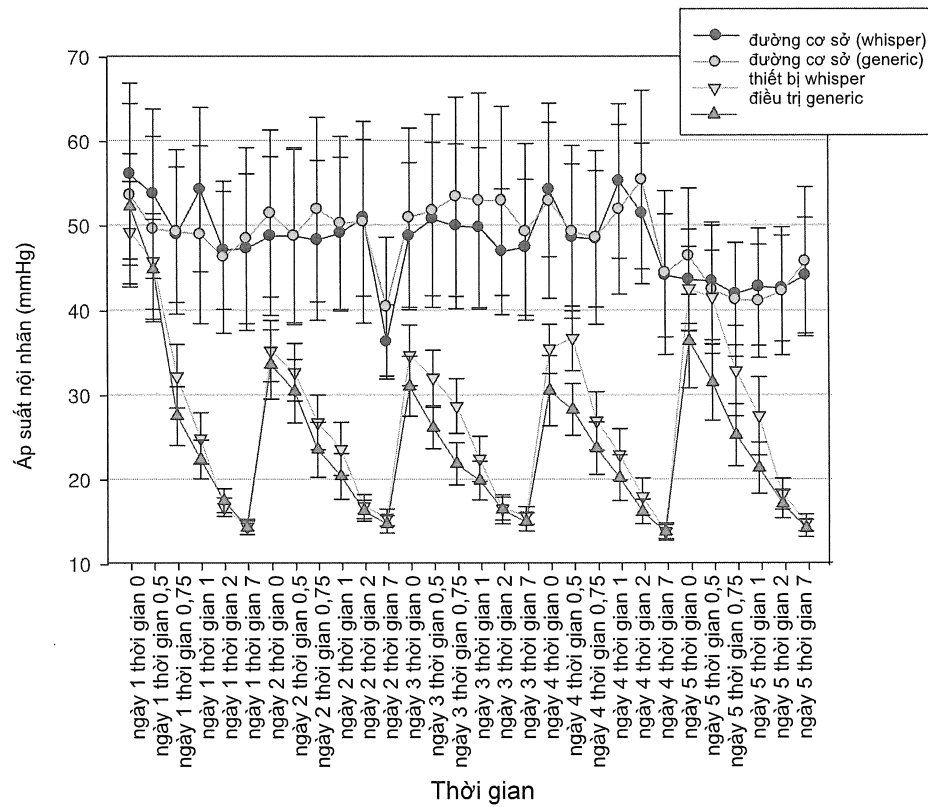


FIG. 18B



Thời gian
FIG. 19A

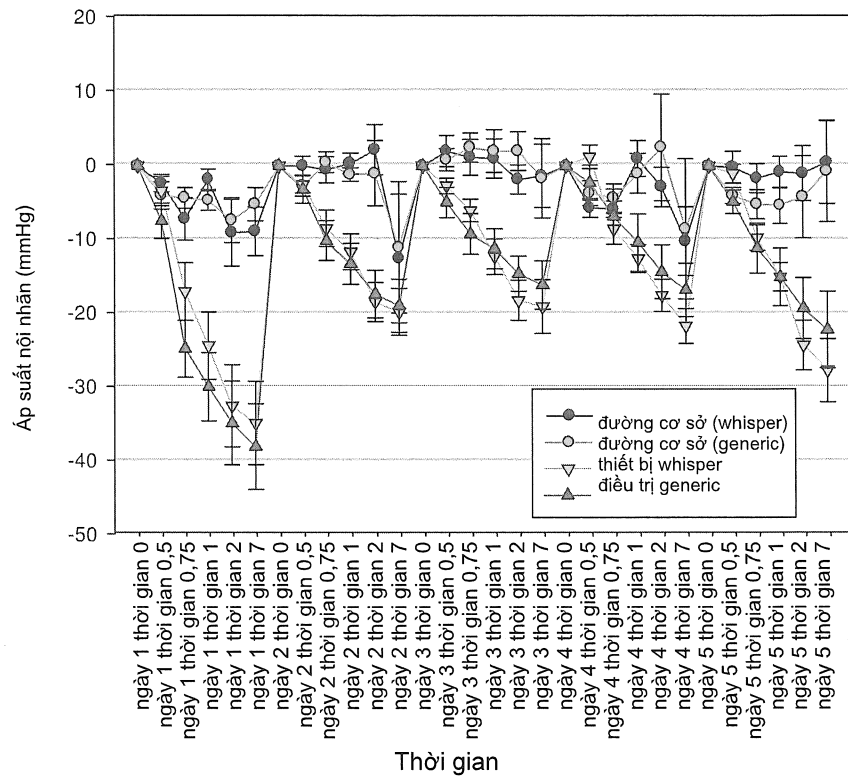
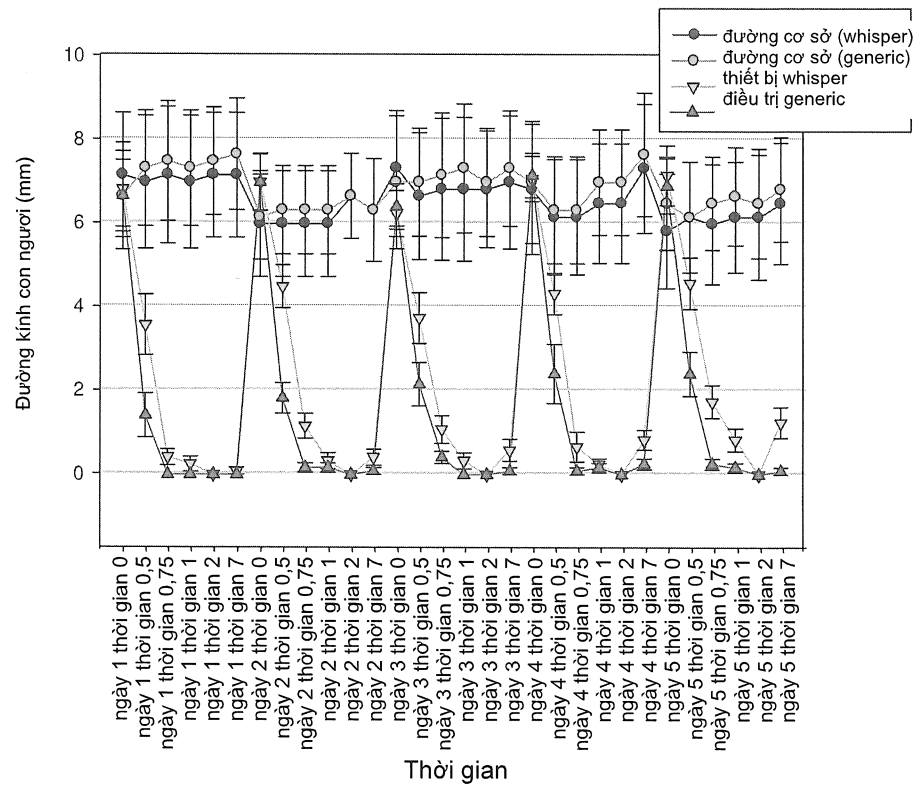


FIG. 19B



Thời gian
FIG. 19C

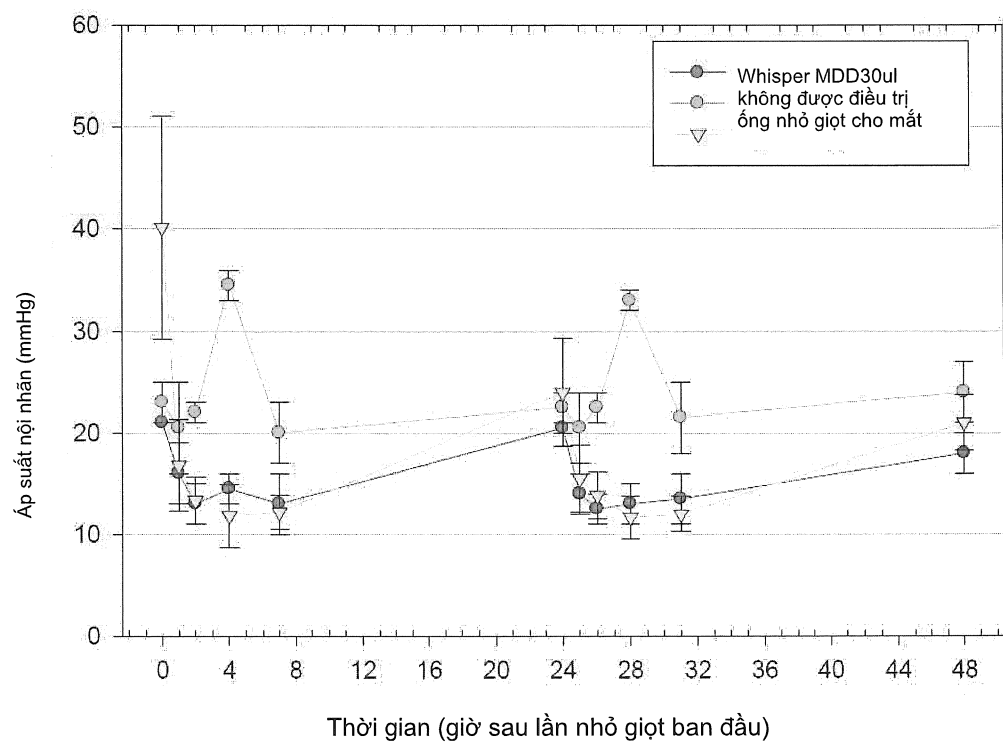
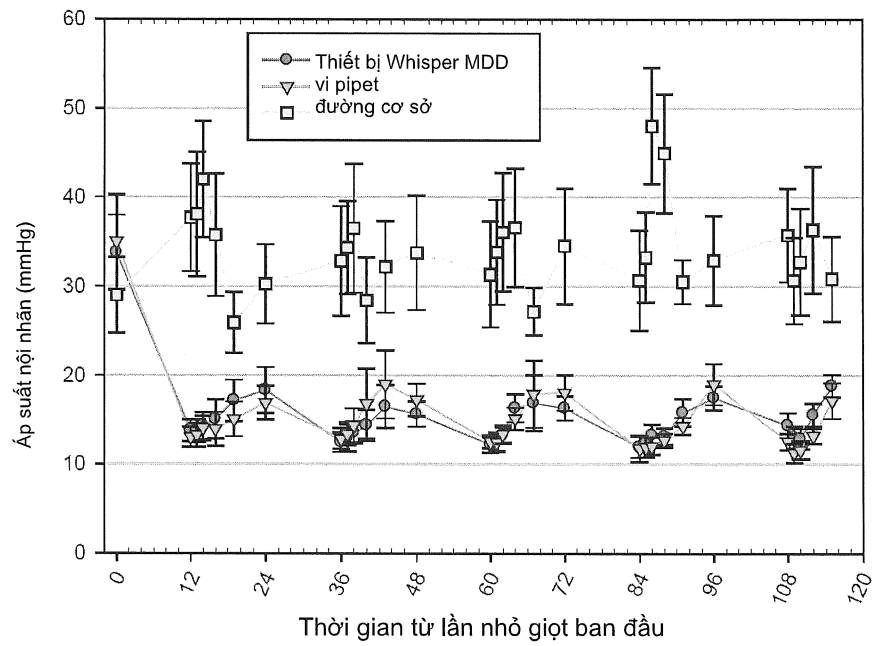
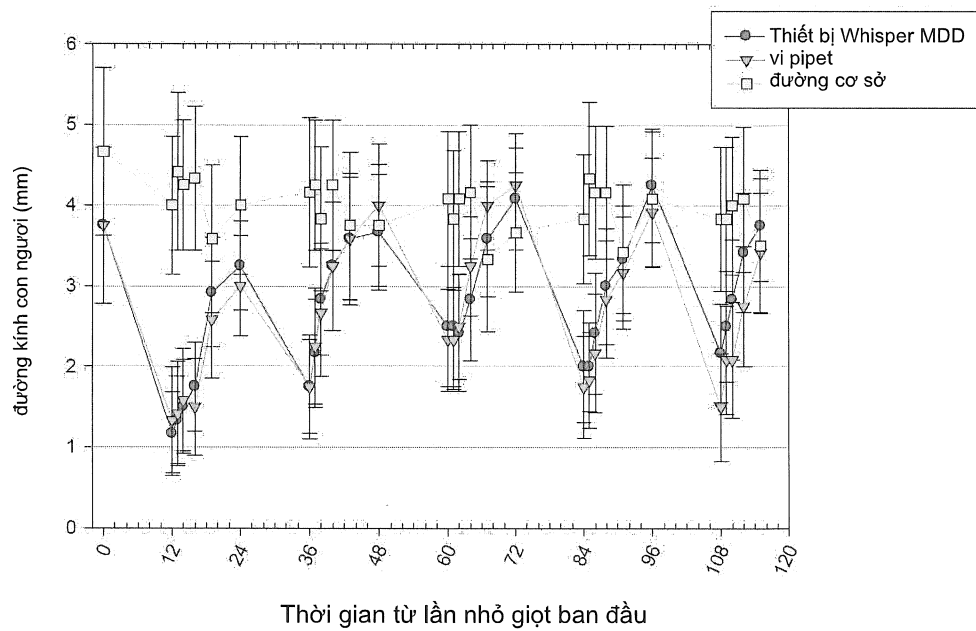
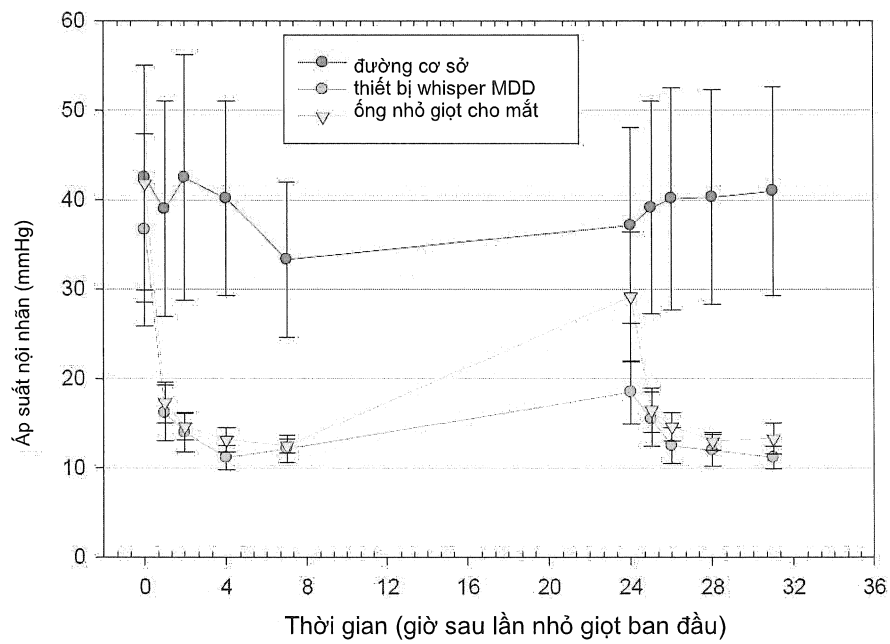
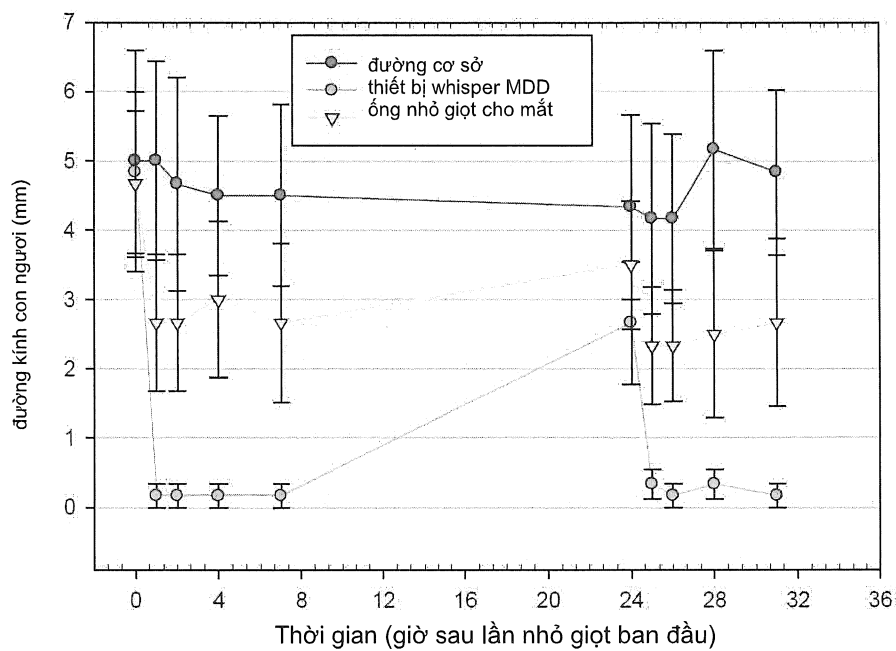
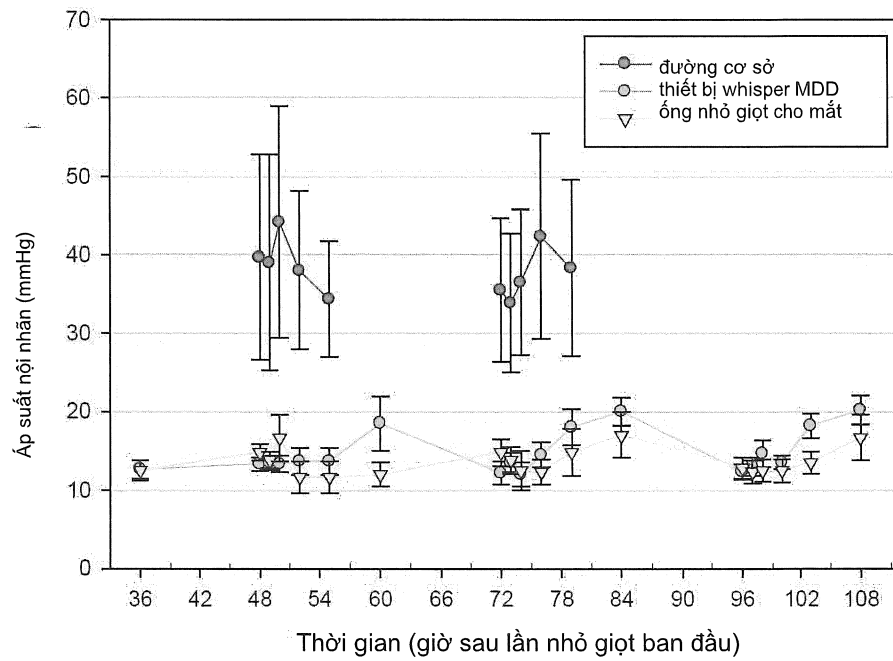
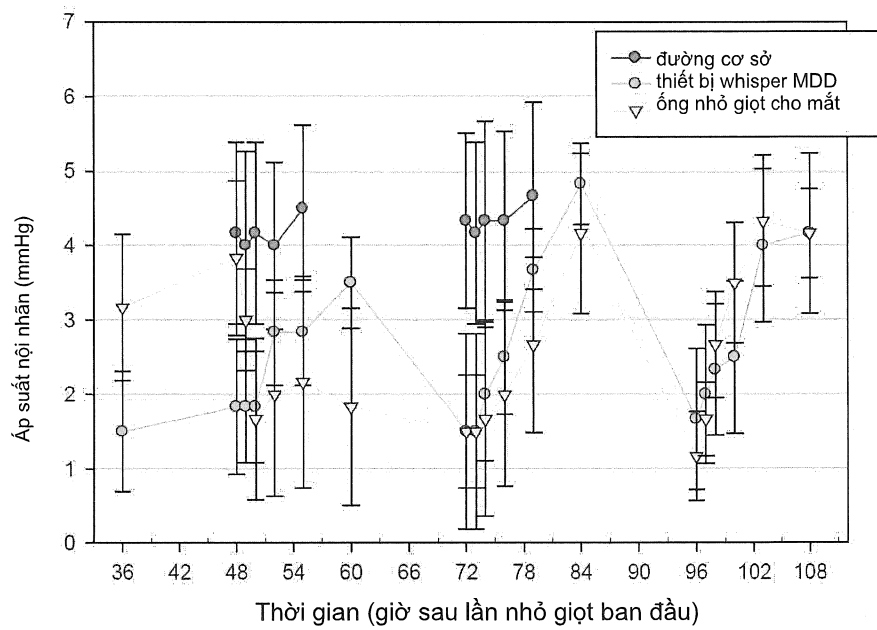


FIG. 20

**FIG. 21A****FIG. 21B**

**FIG. 22A****FIG. 22B**

**FIG. 22C****FIG. 22D**

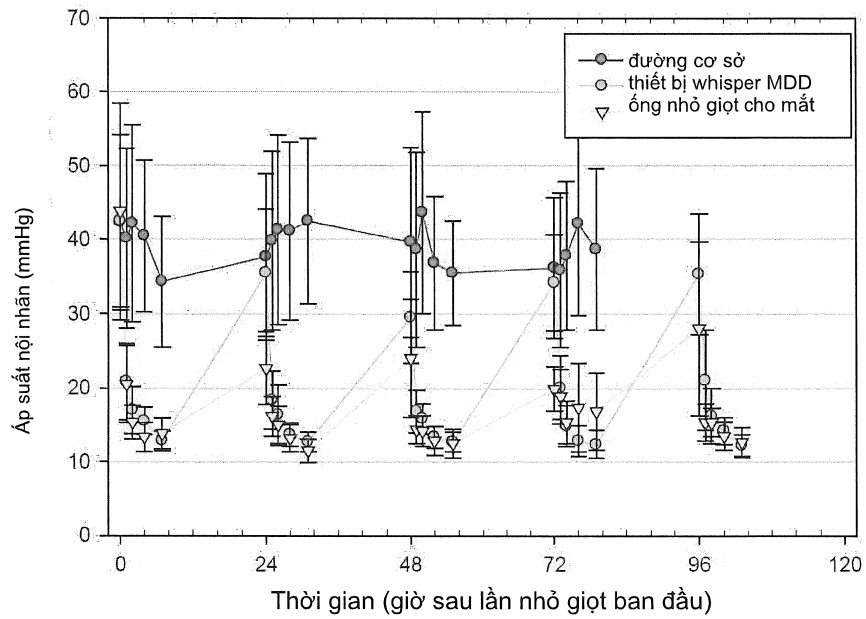


FIG. 23A

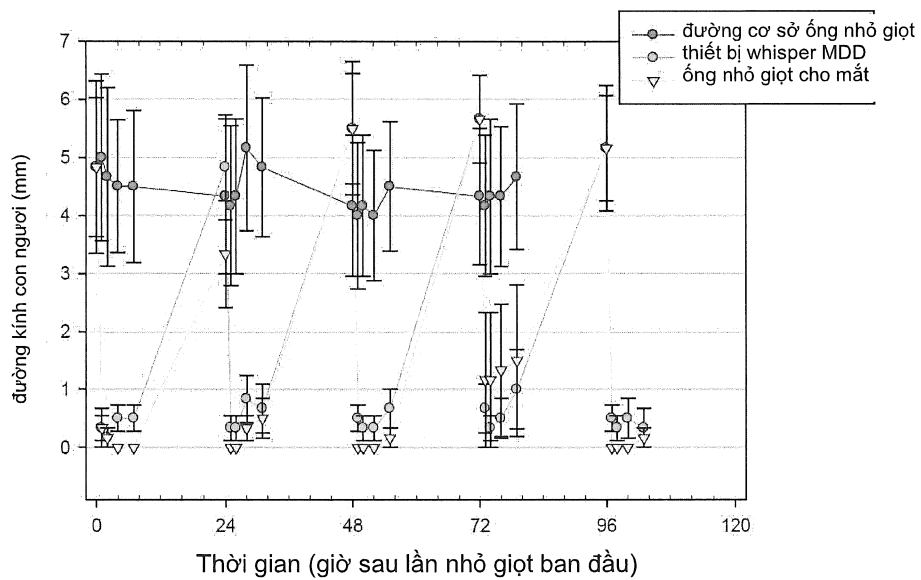


FIG. 23B

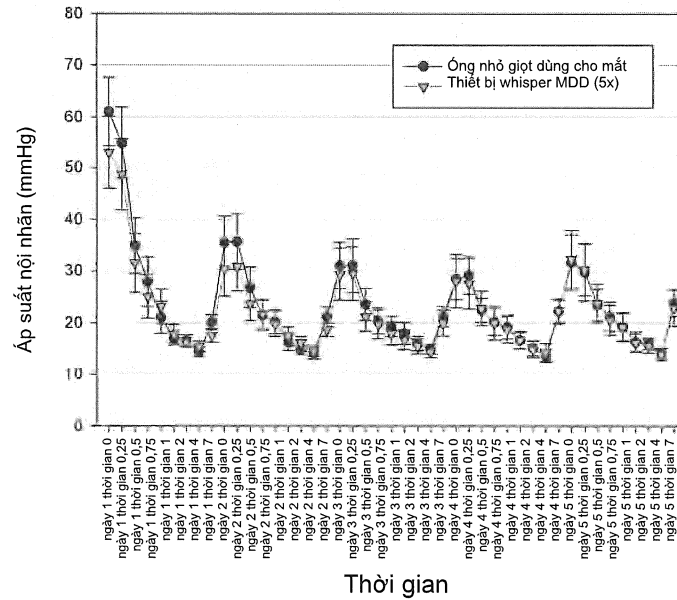


FIG. 24A

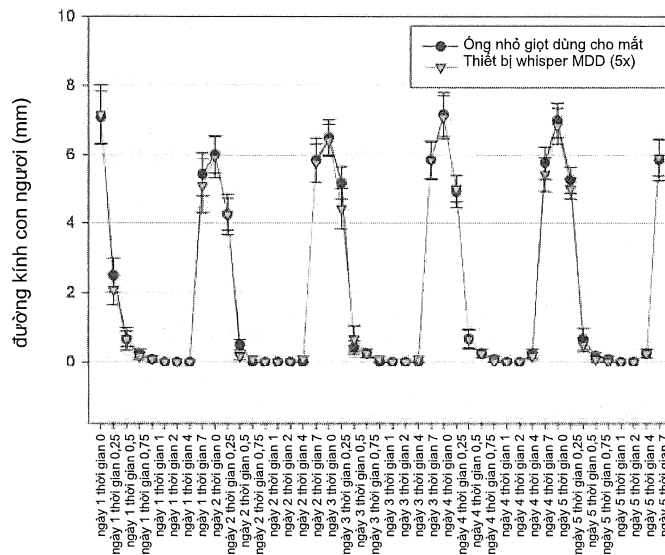


FIG. 24B

IOP ở 4 động vật được điều trị bằng whisper MDD mỗi 12 giờ trong năm ngày

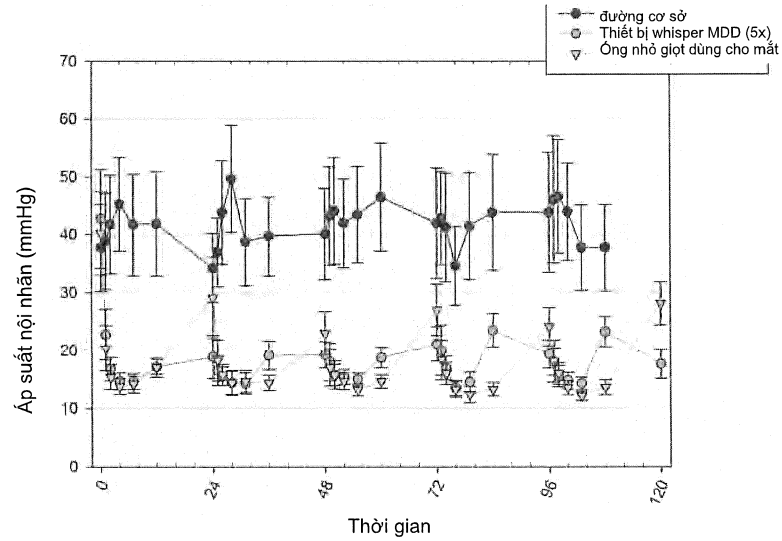


FIG. 25A

đường kính con ngươi ở 4 động vật được điều trị bằng whisper MDD mỗi 12 giờ trong năm ngày

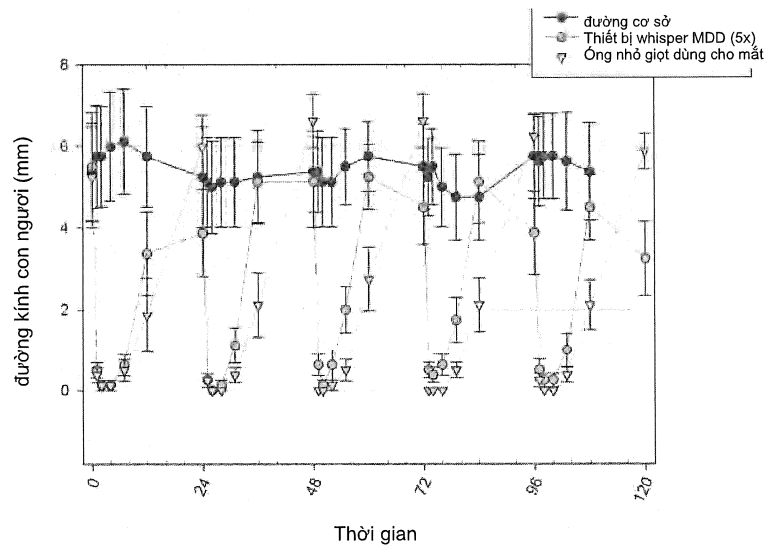


FIG. 25B

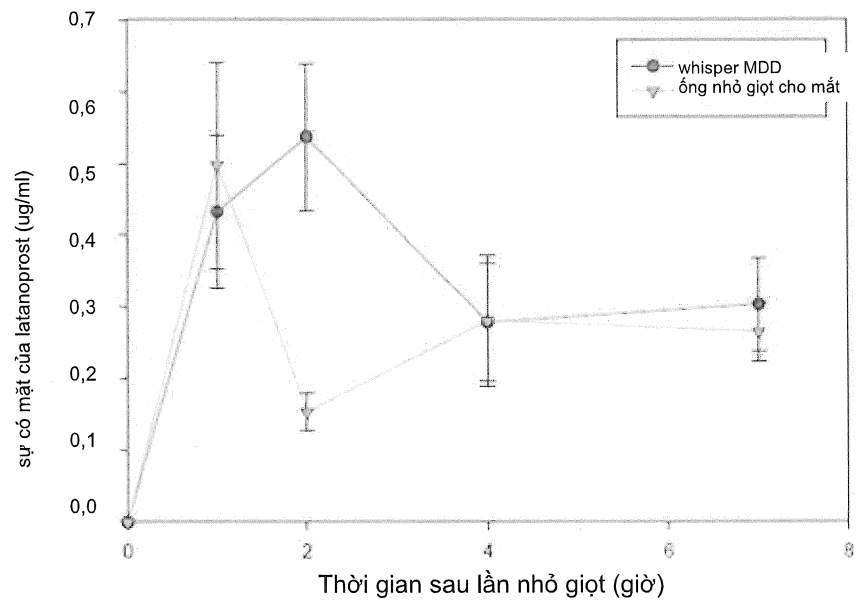


FIG. 26A

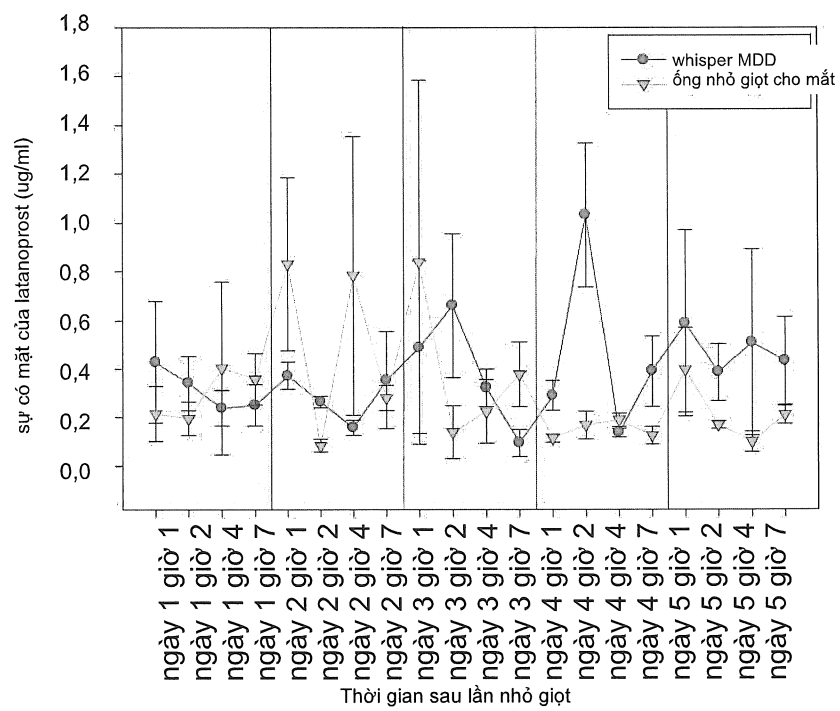
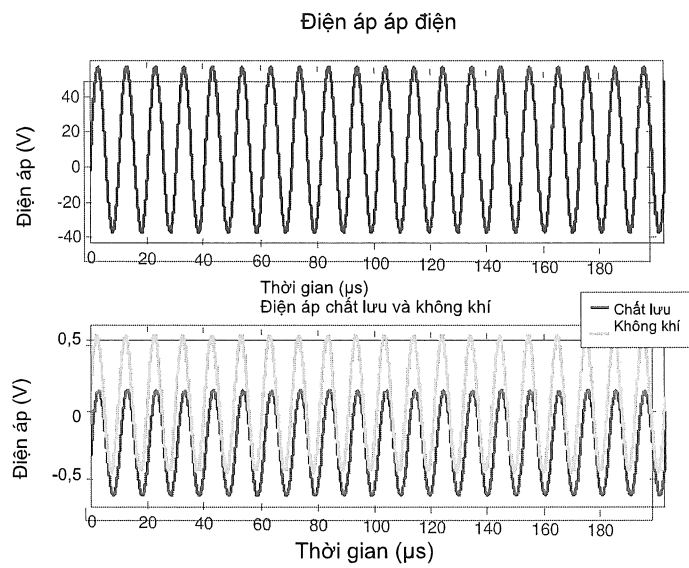
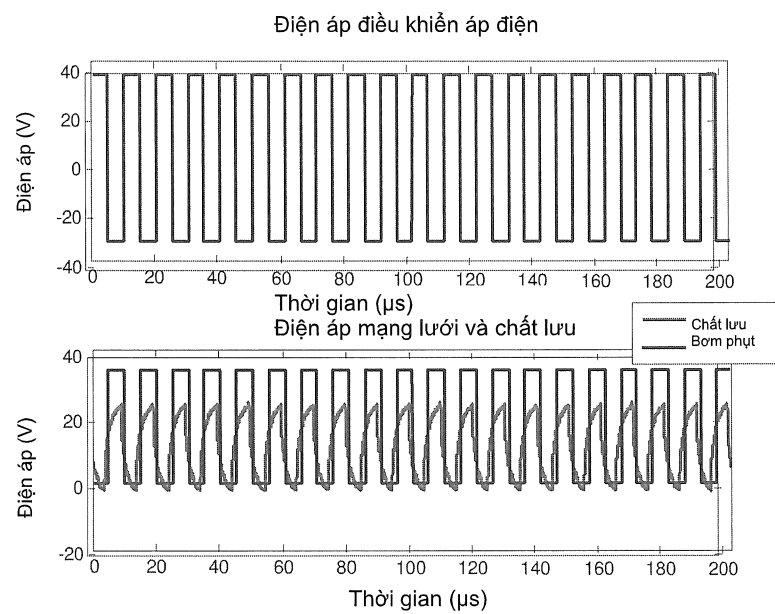
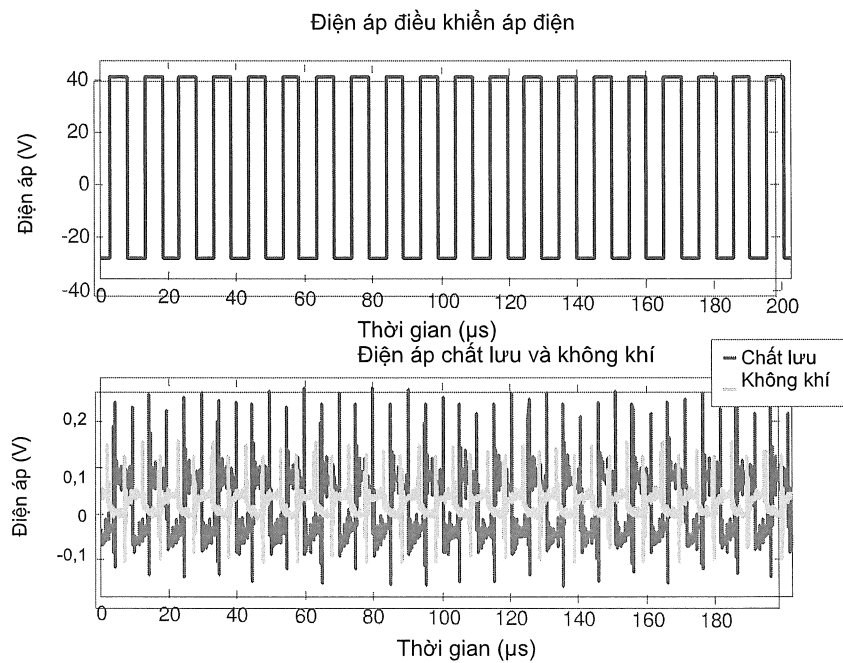
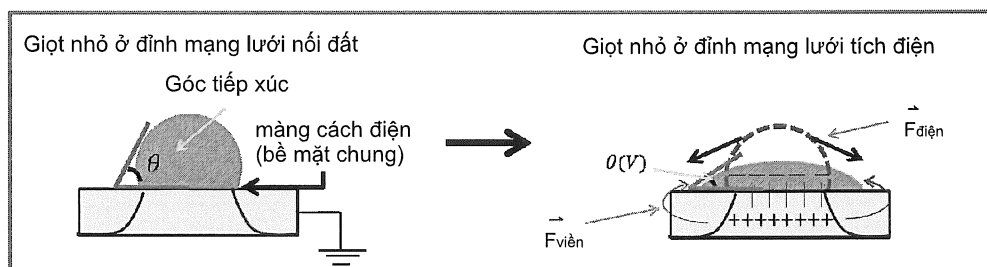
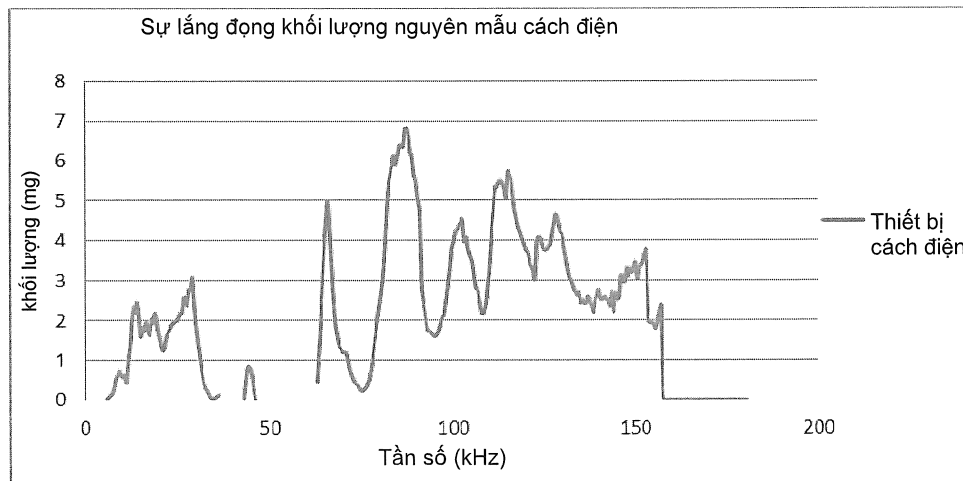
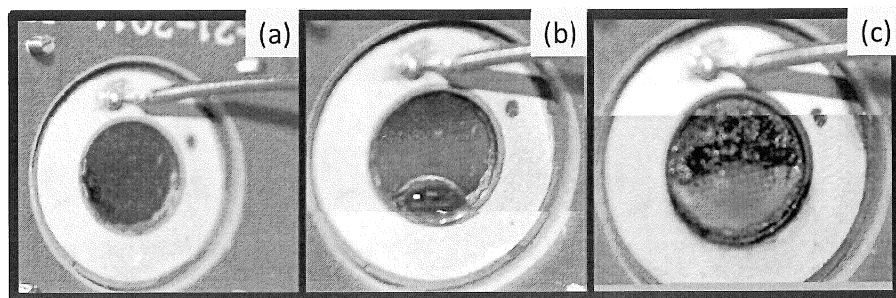


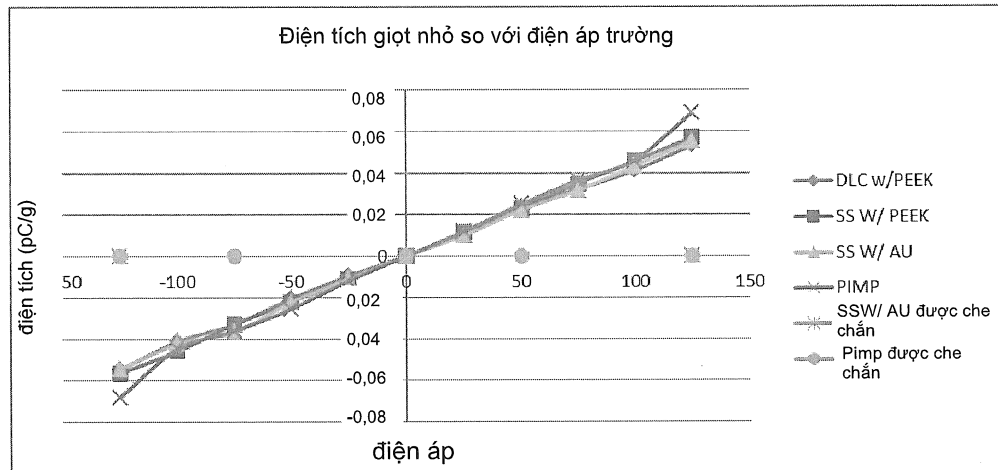
FIG. 26B

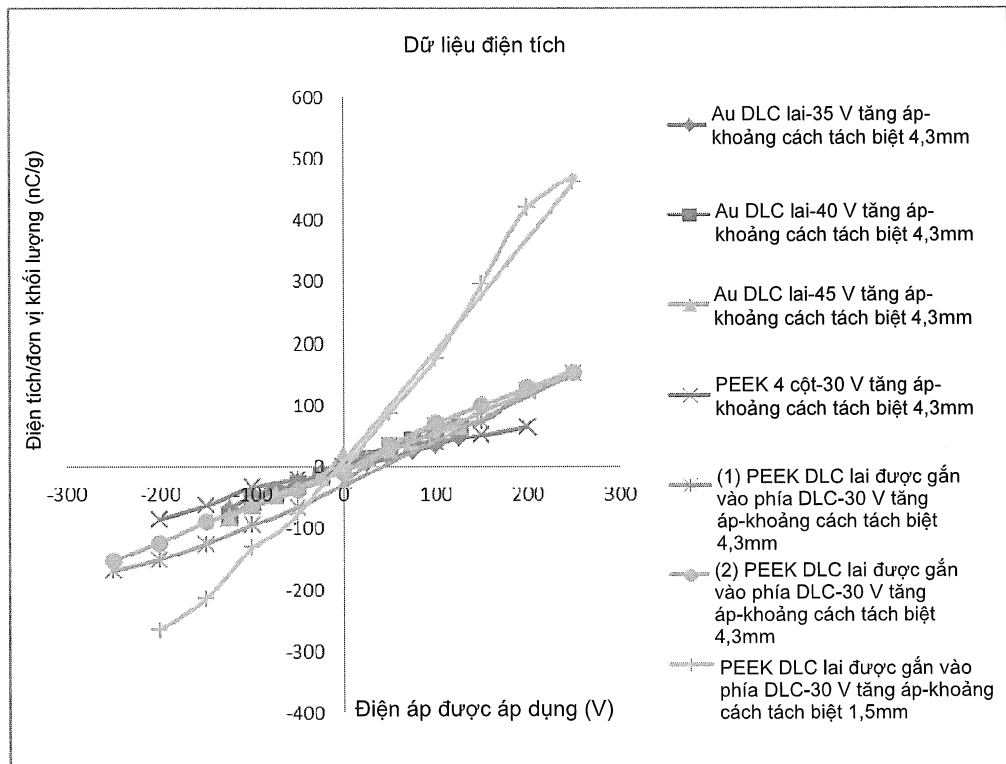
**FIG. 27A****FIG. 27B**

**FIG. 27C****FIG. 28**

**FIG. 29****FIG. 30A-C**

**FIG. 31****FIG. 32**

**FIG. 33A**

**FIG. 33B**

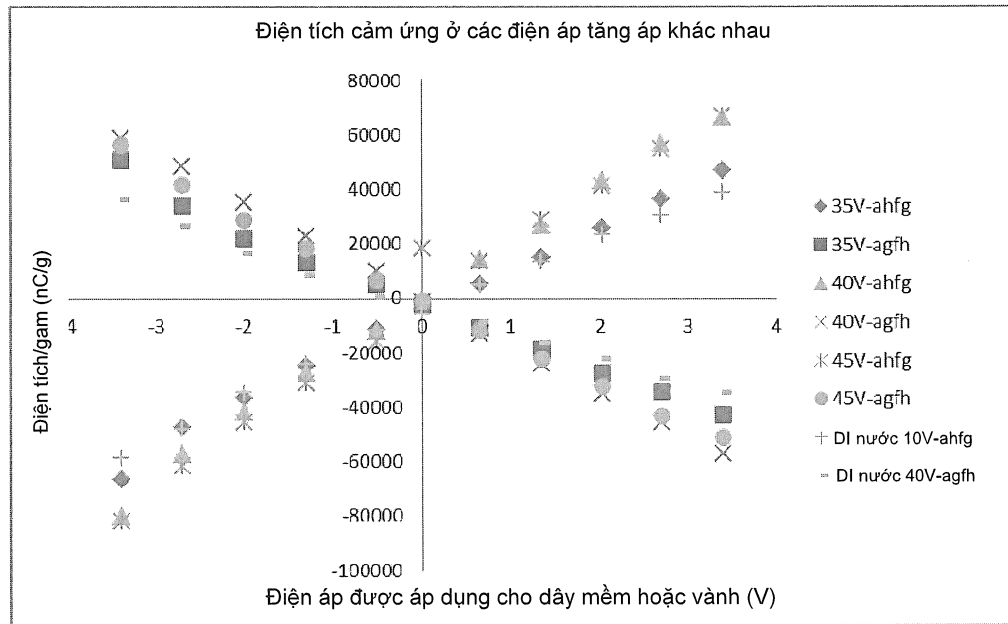


FIG. 33C

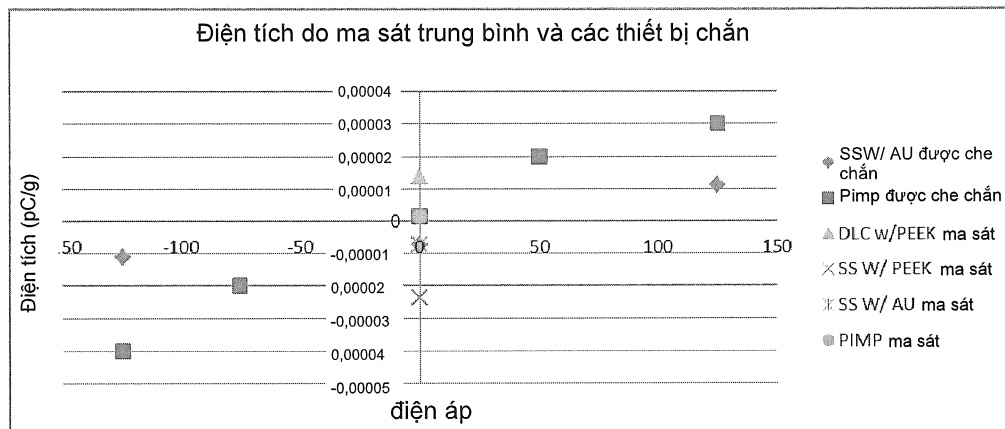
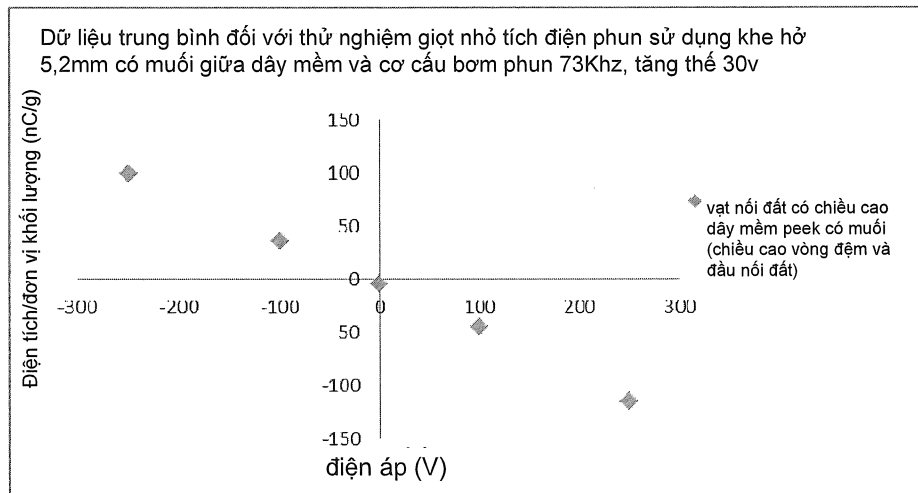
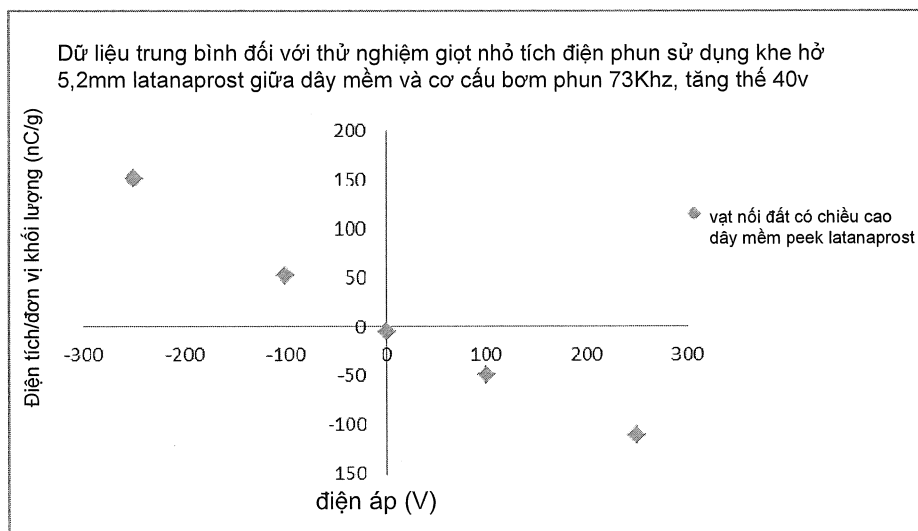
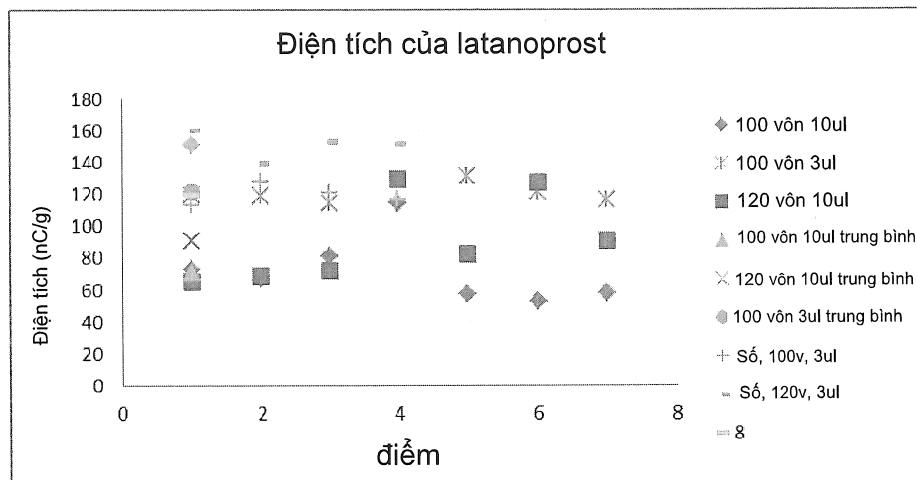
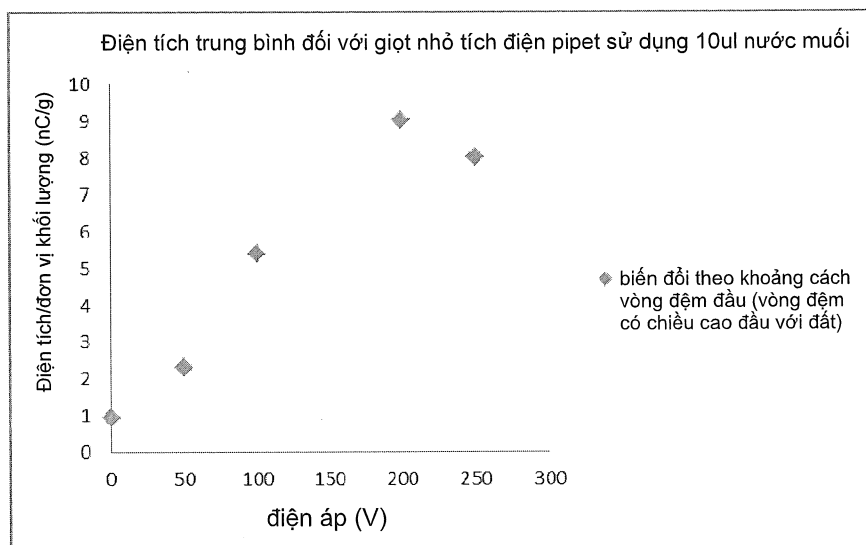
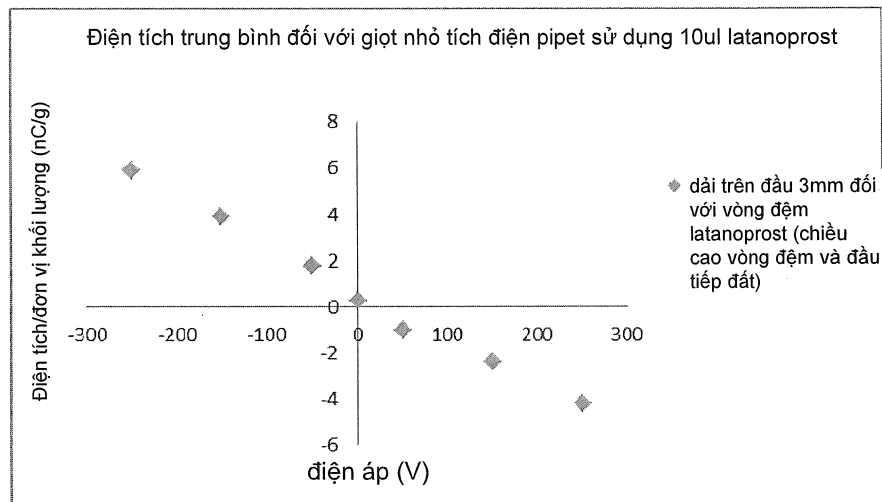


FIG. 33D

**FIG. 33E****FIG. 33F**

**FIG. 33G****FIG. 33H**

**FIG. 33I**

đường kính con người với travatan 0,0005%
tất cả các điện tích

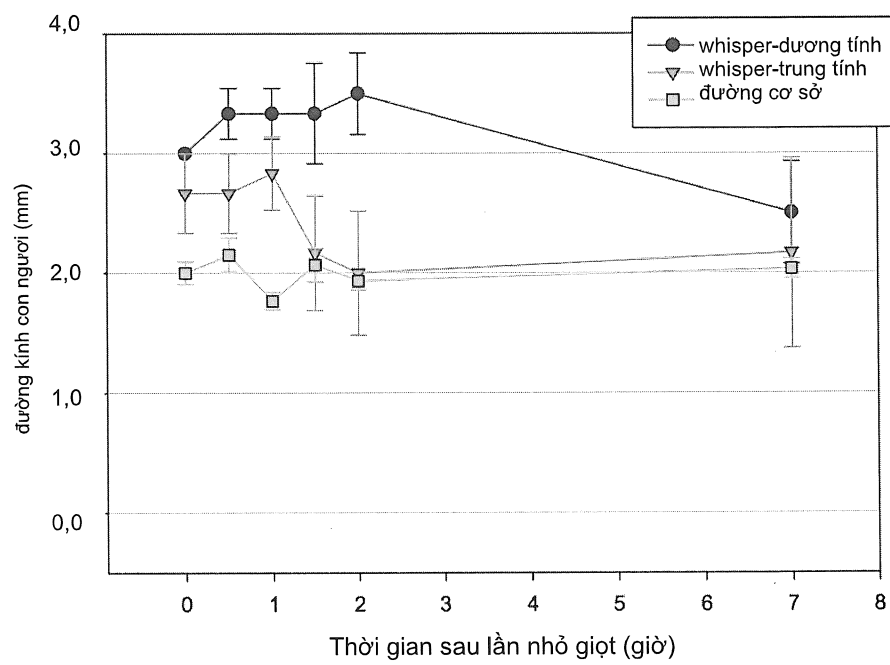


FIG. 34A

áp suất nội nhãn với travatan 0,0005%
tất cả các điện tích

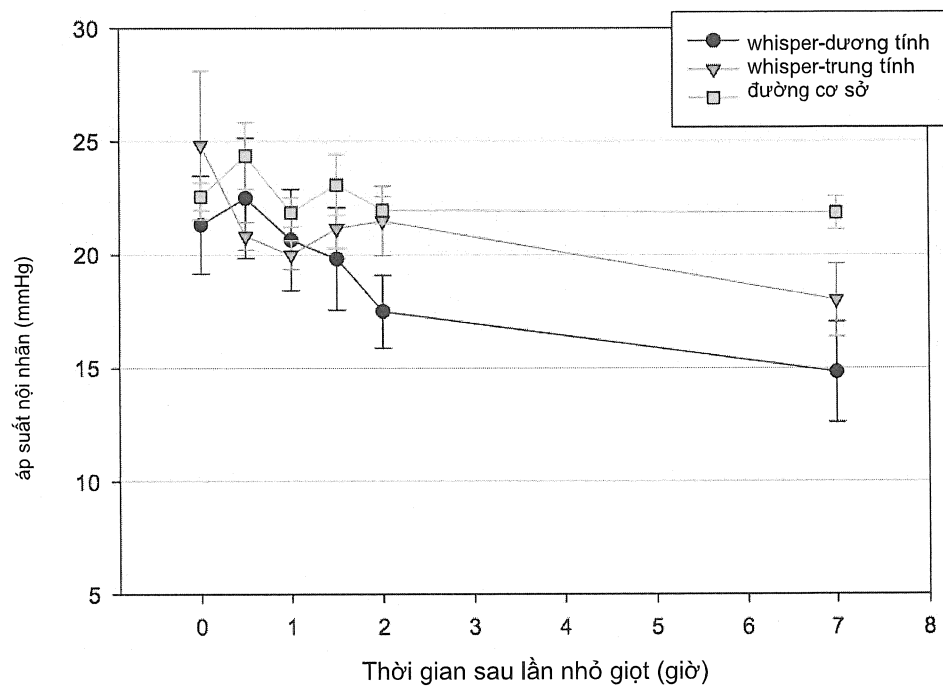


FIG. 34B

đường kính con người với travatan 0,002%
tất cả các điện tích

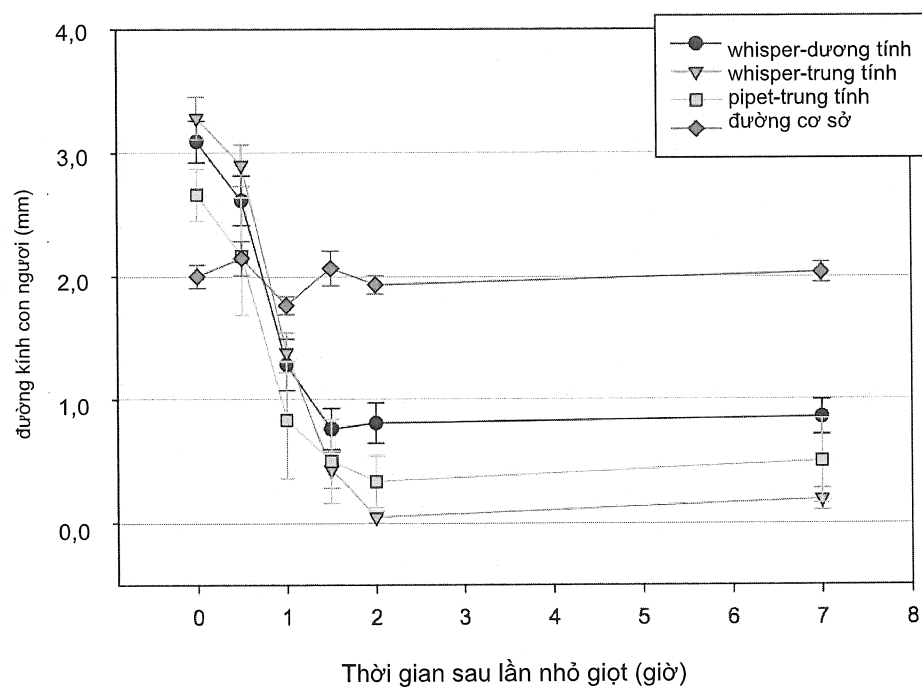


FIG. 34C

áp suất nội nhãn với travatan 0,002%
tất cả các điện tích

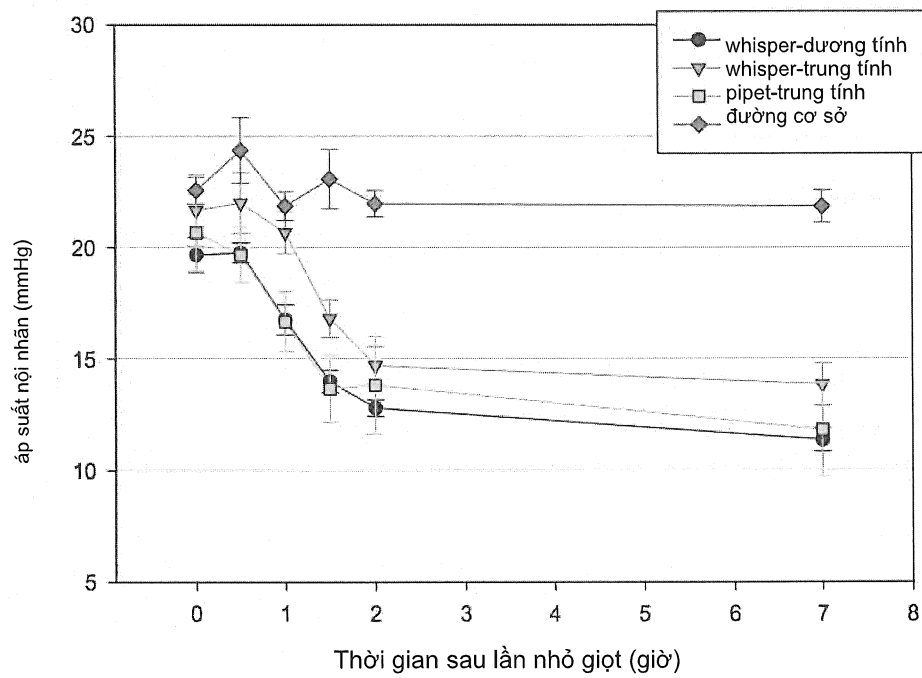


FIG. 34D

Đường kính con người với travatan 0,004%
tất cả các điện tích

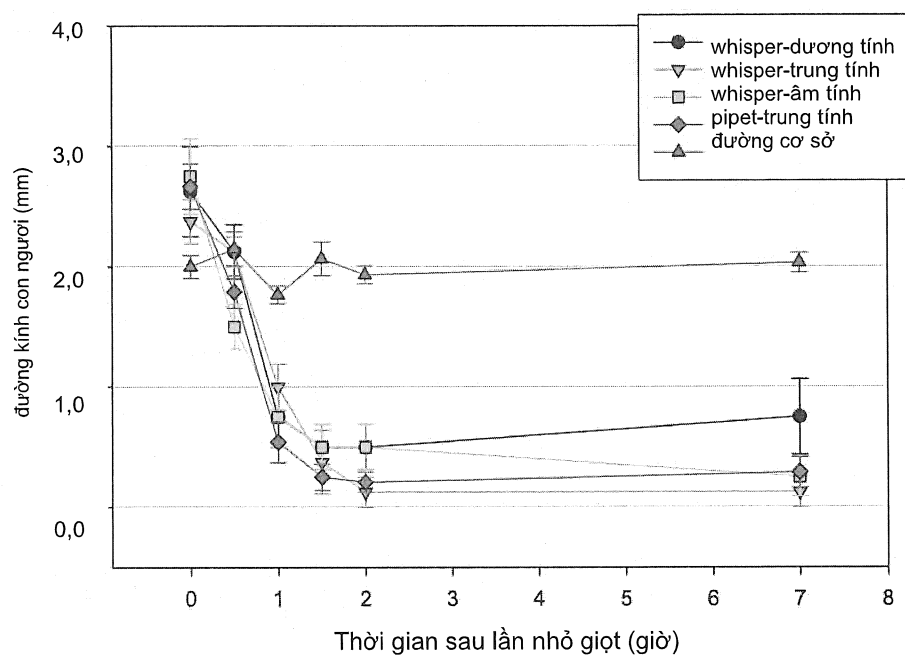


FIG. 34E

áp suất nội nhãn với travatan 0,004%
tất cả các điện tích

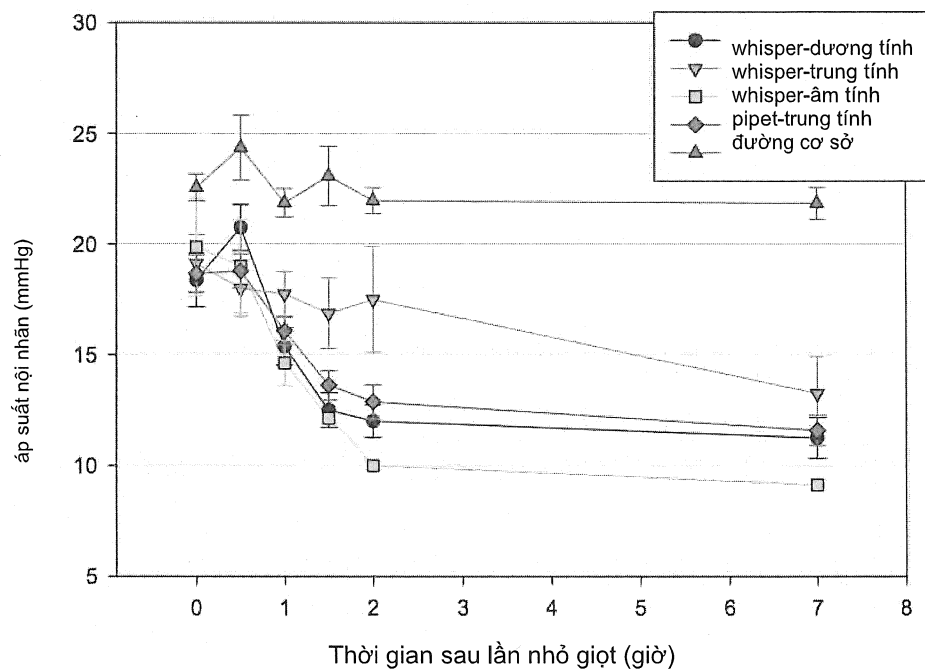


FIG. 34F

Sự thay đổi hàng ngày về áp suất nội nhãn với travatan 0,004%
tất cả các điện tích

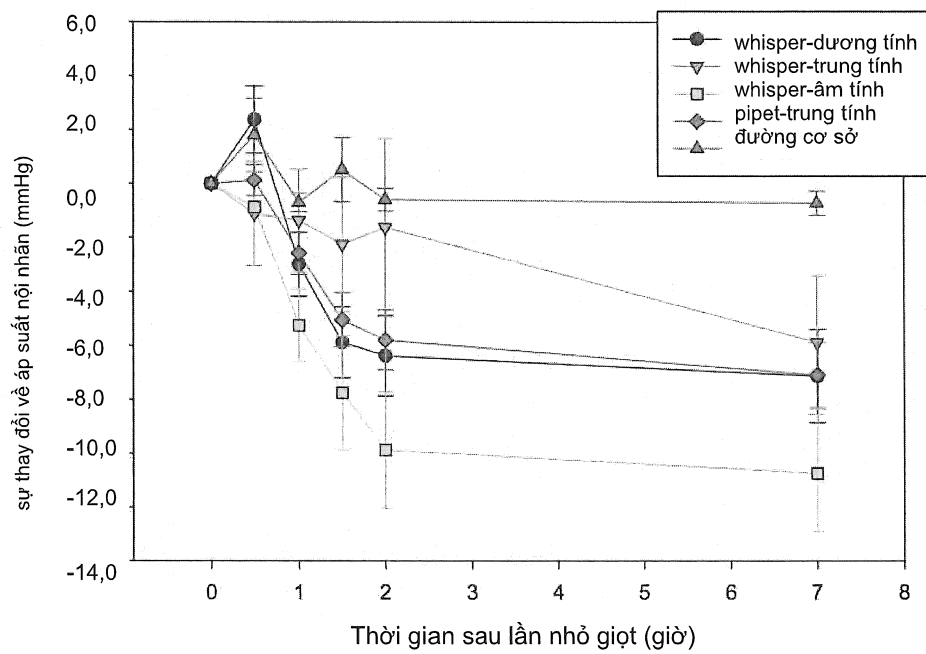


FIG. 34G