

## TRANSKORNEAALNE SÜSTEEM RAVIMITE MANUSTAMISEKS

- 5 Käesolev leiutus käsitleb uut ravimite manustamise süsteemi ravimite kontrollitud manustamiseks pikema aja vältel.

Leiutise eesmärk on luua transkorneaalne süsteem ravimite kontrollitavaks manustamiseks, minnes mööda mao-soole-traktist. Süsteemi oluline koostisosa on  
10 seade, mis võimaldab manustada medikamenti pikema aja vältel, vältides naha sarvkihte.

Leiutisel põhineva seadme põhilised koostisosad on reservuaar ravimi jaoks ja vähemalt üks - tavaliselt mitu - kapillaarsete avadega mikronõela, mis on  
15 reservuaariga ühendatud nii, et ravim pääseb toimeainet sisaldava lahusena reservuaarist mikronõeltesse. Asetades transkorneaalse süsteemi nahale, läbivad mikronõelad *Stratum corneum*'i ja vajaduse korral epidermise, nii et tekib vahetu juurdepääs innerveeritud nahakihi. Nii on ravimil võimalik jõuda reservuaarist mikronõelte kapillaarsete avade kaudu kuni naha vaskulariseeritud osadeni,  
20 pääsemaks sealt kapillaarse vereringesüsteemi kaudu vereringesse. Mikronõelte asemel võib kasutada ka mikrolõiketeri, mis nahale asetatuna uurendavad end naha sisse.

Leiutisel põhineva süsteemi oluline eelis seisneb selles, et seda süsteemi  
25 kasutades on võimalik vältida transdermaalselt manustatavate ravimite põhilist barjääri - *Stratum corneum*'i. Just patsientide pealmise nahakihi individuaalselt erinevad omadused on põhjuseks, miks toimeainete transdermaalne manustamine põhjustab selliseid probleeme nagu ebapiisav bioloogiline omastatavus ja allergilised nähud. Transkorneaalse manustamise eriline eelis seisneb selles, et  
30 taoline manustamise viis ei piirdu mitte üksnes selliste toimeainetega, mis

tungivad läbi naha, nagu näiteks transdermaalse manustamise puhul. Sobivateks toimeaineteks on näiteks valuvaigistid nagu näiteks morfiin, *Naltrexon*, fentanüül, *Oxymorphon*; Parkinsoni tõve ravimid nagu näiteks *L-Dopa*, *Pramipexol*; südameveresoonehaiguste ravimid, nitroglütseriin, kõrgvererõhutõve ja vasodilatoorsete haiguste ravimid nagu näiteks *Clonidin*, nifidepiin, verapamiil, diltiaseem; antikoagulandid nagu näiteks hepariin, *Hirudin*; vähihaiguste ja immuunsuspuudulikkuse pikaajalise ravi vahendid; sõltuvuse pikaajalise ravi vahendid; peptiidid; ACE inhibiitorid; neurokiniini antagonistid; hormoonid, nagu näiteks östradiool.

10

Tavaliselt on toimeaine lahuse kujul, tagamaks takistuseta transporti läbi transkorneaalse süsteemi mikronõelte kapillaarsete avade. Põhimõtteliselt on võimalik kasutada kõiki füsioloogiliselt talutavaid lahusteid või lahustite segusid, milles toimeaine piisavas koguses lahustub. Piisava koguse all mõeldakse toimeaine selliseid kontsentratsioone lahustis, mis teevad võimalikuks selle, et saab manustada terapeutiliselt mõjuva koguse toimeainet.

15

Lahustitena eelistatakse vett ja etanooli. Kui peaks osutama vajalikuks, võib toimeaine lahustis lahustumise tõhustamiseks kasutada lahustumise tõhustajaid ja kompleksimoodustajaid. Tundlikele toimeainetele võib säilimise stabiilsuse suurendamiseks lisada lisaaineid.

20

Leitutisel põhineval süsteemil on reservuaar toimeaine lahuse säilitamiseks, kusjuures vedelikku juhtiv ühendus reservuaari ja mikronõelte vahel teeb võimalikuks selle, et ravim transporditakse reservuaarist mikronõelte kapillaarsete avade kaudu kuni *Stratum corneum*'i alla välja, nii et ravimi saab naha välimist kihti vältides viia otse vereringesse.

25

Ravimi transport, näiteks vesilahuse kujul, võib toimuda ühelt poolt "passiivselt", st tekkiva kontsentratsiooni languse kaudu toimeainelahuse kontsentratsiooni

30

vahel reservuaaris ja veres, või "aktiivselt", näiteks reservuaaris oleva ülerõhu, elektrostaatiliste või kapillaarsete jõudude või süsteemi integreeritud pumbaga. Eelistatud on toimeainelahuse aktiivne transport, näiteks pumba või piesoelektrilise membraani abil. Ravimi manustamise kogust  
5 (milliliitrit/ajaühikus) saab reguleerida või kontrollida ühe või mitme lisaventiiliga või juurdevoolu tõkestiga reservuaari ja mikronõelte vahel.

Sõltuvalt reservuaari suuruselt, toimeaine kontsentratsioonist, samuti nõutavast terapeutilisest annusest sobib leiutisel põhinev transkorneaalne süsteem ravimi  
10 manustamiseks ühe või mitme päeva kuni nelja nädala jooksul või isegi kauem, enamasti 7-14 päeva vältel.

Ühe teostusvariandina on süsteem tema mõõtmete ja kaalu osas tehtud sedavõrd miniatuurseks, et teda saab kanda vabalt pikema aja jooksul nahale või naha sisse  
15 fikseerituna, sarnaselt plaastri või käekellaga. Transkorneaalset süsteemi saab kinnitada käesideme, nahasõbraliku kleepevahendi või ka mikronõelte enda abil.

Leitisel põhineva süsteemi valmistamine, samuti reservuaari täitmine toimub kontrollitud tingimustes; ravimi ohutuse huvides võib leiutisel põhinev süsteem  
20 olla kuni tema kasutamiseni steriilses keskkonnas õhukindlalt pakendatud või kinni pitseeritud.

Tavaliselt moodustavad leiutisel põhineva süsteemi reservuaar ja mikronõelad ühest või mitmest osast koosneva ühes kapslis oleva konstruktsioonilise terviku.  
25 Mõeldavad on aga ka sellised teostusvariandid, milles reservuaar ja mikronõelad on konstrueeritud üksteisest eraldatuna, olles omavahel peene vooliku või kapillaari kaudu ühendatud. Seda tuleks eelistada eelkõige siis, kui ravimit on vaja manustada suuremas koguses pikema aja vältel.

30 Leiutisel põhineva transkorneaalse süsteemi funktsioneerimiseks on otsustava

tähtsusega mikronõelte, samuti kapillaarsete avade tehnoloogiline ja konstruktsiooniline teostus, mis on vajalikud toimeainelahuse transportimiseks.

*Stratum corneum*'i läbimiseks on nõutav, et mikronõelte pikkus oleks vähemalt  
5 10 µm, eelistatavalt 50-100 µm, eriti eelistatult aga kuni 1 mm. Leiutise kohaselt  
on mikronõelad koonilised või silindrikujulised, kusjuures nõelte otste tüüpiline  
raadius jääb µm-piiridesse, eelistatavalt alla 10 µm. Sellega saab hoida naha  
vigastamist ja valutundlikkust ravimi manustamisel võimalikult minimaalsena.  
Tagamaks toimeaine lahuse piisavas koguses manustamist patsiendi kapillaarsesse  
10 vereringesse, on leiutisel põhinevatel mikronõelatel kapillaarsed avad, näiteks  
augud või pilud või nende mõlema kombinatsioon. Toimeainelahuse manustamist  
võimaldavad ka teatud kindla poorsusega materjalist mikronõelad.

Leiutisel põhinevate mikronõelte eriliseks teostusvariandiks võivad olla näiteks  
15 kapillaarsed avad, mis on kombinatsioon keskel asuvast august ja viimasest  
väljuvatest piludest.

Toimeaine lahuse transporti saab soodustada või reguleerida sõltuvalt lahuse  
viskoossusest mehhaaniliste, keemiliste ja/ või pindaktiivsete jõududega.  
20 Põhjusest redundantsusest, aga ka manustatava koguse ja juhtimistakistuse  
reguleerimiseks tuleks iga transkorneaalse süsteemi kohta kasutada suurt hulka  
mikronõelu. Tavapärast on mikronõelad asetatud sellele pinnale, mis on  
transkorneaalse süsteemi naha poole pööratud küljeks. Selle pinna suurus võib  
olla mõnest ruutmillimeetrist mõne ruutsentimeetrini. Mikronõelte tüüpiline arv  
25 jääb 10 ja 100 vahele, kusjuures see näitaja ei tohiks mitte mingil viisil pärssida  
novaatorlikku mõtlemist.

Toimeaine, millest mikronõelad on valmistatud, peab olema nahasõbralik ja  
bioloogiliselt vastuvõetav. Väiksemate kuludega seotud masstootmise huvides  
30 sobivad keraamiliste materjalide kõrval klaas ja metallid, näiteks titaan. Eelistada

tuleks kergesti töödeldavaid sünteetilisi materjale. Bioloogiliselt lagundatavatel polümeeridel, nagu näiteks polülaktiid ja teised, on see eelis, et juhuslikult naha sisse jäänud nõelte materjali osad on võimalik lagundada. Bioloogiliselt lagundatavad polümeerid on juba pikemat aega tehnika vallas tuntud ja on end 5 õigustanud näiteks õmblusmaterjali ning luude lahastena.

Fig. 1 kujutab ühte transkorneaalse süsteemi eriti lihtsat teostusvarianti läbilõikes. Süsteem koosneb anumast (21), mille põhjast (22) on vormitud mikronõelad (23). Anuma sisemus on toimeainelahuse (25) tarvis mõeldud reservuaariks (24). 10 Sõltuvalt viskoossusest on toimeainelahus kui selline vahetult reservuaaris või hoitakse teda matriitsis, mis on näiteks imamisvõimelisest materjalist või polümeerist. Anumal ja mikronõelatel on vedelikku mitte läbilaskev välissein (26), mis on mehhaaniliselt nii stabiilne, et ravimi manustamise aktiveerimiseks mõeldud süsteemi saab asetada nahale ning mikronõelad kerge survega vajutada 15 naha sisse. Kuna välissein (26) on mikronõelte teravike (27) piirkonnas katkestatud, moodustades väljundava (28), võib toimeaine lahus kapillaarse jõu tulemusel, vältides transkorneaalset nahakihti, jõuda kapillaarsesse vereringesse ning avaldada sealt oma süsteemipärast mõju. Reservuaari piires on ette nähtud võimalus tekitada rõhu tasakaalu, milleks on ventilatsioonikoht (29). Tavapäraselt 20 on ventilatsioonikoht varustatud filtriga, vältimaks mustuse sattumist süsteemi. Toimeainelahuse manustamise toetamiseks võib kavandada abinõu, lisamaks reservuaari täiendavat rõhku. Süsteemi täitmine võib toimuda näiteks toimeainelahuse injektsiooniga reservuaari, süsteemi kastmisega toimeainelahusesse või toimeainega immutatud matriitsi paigutamiseega süsteemi. 25 Iseenesestmõistetavalt on viimati nimetatud juhul transkorneaalne süsteem konstrueeritud kahest osast koosnevana, näiteks alumisest osast, mis moodustab mikronõelad, ja pealmisest osast, millega süsteem toimeainega immutatud matriitsi sissepaigutamise järel suletakse. Vastavalt toimeaine liigile võib ta esineda vees või orgaanilises füsioloogiliselt vastuvõetavas lahustis või 30 lahustisegus lahustatud kujul. Sobivad lahustid on näiteks vesi, etanool, propanool

ja teised segud. Samas võivad toimeained olla lahustatud ka želeest, näiteks mingist polümeersest materjalist matriitsis.

Anuma ja mikronõelte valmistamise materjalina tulevad kõne alla eelkõige  
5 termoplastid, mida on lähtudes nende peeneteralistest graanulitest võimalik  
vormis paagutada. Selliseid parameetreid nagu rõhku, temperatuuru (tüüpiline ja  
allpool materjali sulamistemperatuuri) ja aega sobivalt valides reguleeritakse seda  
reprodutseeritava poorsuseni (tüüpiline 50%). Järgneva konstruktsiooniosa  
pealispinna sihipärase sulatamisega viimane suletakse, nii et tekib tiheda  
10 välisseinaga poorne anum. Seina need alad, mis tuleb hoida läbilaskvatena, nagu  
näiteks ventilatsioonikohad, nõelaotsad, hoitakse jahutamise teel allpool  
sulamistemperatuuri. Poorse seina tihendamiseks tulevad muuseas kõne alla ka  
mingi teisest materjalist täiendava kihi ja kaitsekihi pealekandmine, mis aga  
teostustehniliselt toovad kaasa ka suuremad kulud. Poorsuse aste ja väljundavade  
15 ristlõige nõelte otstes on teatud piirides varieeritavad, olles seega parameetrid  
doseeritava koguse reguleerimisel. Teised sobivad materjalid on näiteks  
polüetüleenid, polüpropüleenid või polüsulfoonid.

Edasiarendatud süsteemi kujutab fig. 2. Transkorneaalne süsteem (30) koosneb  
20 korpuse alumisest osast (31a) ja korpuse pealmisest osast (31b). Korpuse alumisel  
osal (31a) on naha pinna poolsel küljel kapillaarsete avadega (33) mikronõelad  
(32), milledest on parema edasiandmise huvides kujutatud vaid kolme, kuid  
suurendatud kujul. Toimeainelahuse reservuaari (34) moodustavad liikuv kolb  
(37) ja korpuse alumise osa külgedel asuv tihendlõõts (38). Tihendlõõtsa võib  
25 loomulikult asendada teiste tihendusvõimalustega, näiteks täpselt sobiva  
suurusega kolvi sisestamisega korpuse alumisse ossa. Korpuse ülemises osas on  
mikropump (39), mis avaldab kolvile teatud kindlat survet ning manustab seega  
toimeaine mikronõelte kaudu kapillaarsesse vereringesüsteemi. Korpuse alumise  
osa siseküljel võivad kapillaarsete avade ees olla mikroventiilid (39a), takistamaks  
30 ravimi enneaegset manustamist. Kolvile võib avaldada survet pneumaatiliselt

pumba abil, samuti ka, nagu ühe teise teostusvariandi puhul, miniatuurse elektrimootori ja sellega ühendatud ajami abil puhtalt mehhaanilisel viisil.

Toimeaine doseerimise juhtimise ja reguleerimise tõhustamiseks võib süsteemi  
5 laiendada mikrosensorite (39c), mikroaktuaatorite (39e), näiteks mikroventiilide  
aktiivseks juhtimiseks (ei ole kujutatud), sisse-väljapääsu võimaldava  
elektroonilise skeemi (39b) ja vooluvarustusega. Sensorid on eelkõige  
reguleeritavate suuruste ja häirivate suuruste registreerimiseks ja jälgimiseks, nagu  
näiteks toimeaine kontsentratsioon veres, patsiendi kehatemperatuur ja aktiivsus,  
10 ning süsteeminäitajate registreerimiseks ja jälgimiseks, nagu näiteks aeg,  
läbijooks, rõhk, temperatuur. Elektroonilise skeemi salvestusala on  
programmeeritav ette antud andmete ja parameetritega valmistaja poolt või arsti  
või patsiendi poolt vastavalt sobiva lõikumiskoha kaudu. Sensorite näidud  
registreeritakse ja töödeldakse elektrooniliselt. Vastavalt ette antud juhtimis- ja  
15 reguleerimisfunktsioonile antakse siit edasi reguleerimissignaaliid  
mikroaktuaatoritele.

Leiutisel põhineva transkornealse süsteemi oluline koostisosa on erinevalt  
teostatud mikronõelad.

20 Nõelte (41) teostusvariante kujutab fig. 3. Fig. 3a kujutab tipus poorset ja seega  
toimeainelahuse läbipääsu võimaldavat nõela (41). Fig. 3b on kujutatud nõel (42),  
mille väliskest on täiesti tihe. Nõela tipus on jätk (44), mis sissetorkamisel oma  
"juure" kohalt, s.t. selleks vastavalt konstrueeritud murdekohalt (43) murdub ja sel  
25 moel algselt tiheda nõelaotsa sellel murdekohal avab. Teine võimalus nõelaotste  
avamiseks seisneb selles, et algselt kilega (45) "kinni pitseeritud" nõelaotsad  
tõmmatakse murdekohalt maha ja nõelaotsad "rebitakse lahti" (fig. 3c).  
Transkornealse süsteemi fikseerimiseks võib nõeltele vormida kidad, vt fig. 3d.  
Nõelad on valmistatud põhimõtteliselt bioloogiliselt vastuvõetavast materjalist,  
30 nagu näiteks metallid, keraamilised materjalid ja polümeerid, nagu näiteks

bioloogiliselt lagundatavad polümeerid glükoliidi ja/või laktiidi baasil, võimalikud on ka kopolümeerid teiste bioloogiliselt lagundatavate polümeeridega. Nõelad võivad olla valmistatud ka poorsest, toimeainet läbilaskvast materjalist, näiteks termoplastilistest sünteetilisest materjalidest, nii et toimeaine manustamine toimub kogu nõelapinna ulatuses.

Fig. 4 kujutab vannikujulist reservuaari (50), mille puhul toimeainelahus (51) on väljastpoolt kaetud elastse membraaniga (54). Vastavalt leiutisel põhineva transkorneaalse süsteemi teostusvariandile moodustavad reservuaar ja naha sisse tungivad mikronõelad (53) konstruktsioonilise terviku. Reservuaari seinad (55) ja nõelad (53) on vastavalt eelnevale kirjeldusele poorsest materjalist, mille välispind on tihendatud. Toimeainelahus injitseeritakse kerge ülerõhu all toimeainematriitsi (52). Ülerõhku hoitakse elastse membraaniga (54) ning ta on seega läbiva koguse konstantsena hoidmiseks. Läbivat kogust saab väljastpoolt (patsient) membraanile vajutades ka lühiajaliselt suurendada, võimaldamaks täiendava annuse manustamist. Fig. 4a kujutab leiutisel põhinevat süsteemi algolekus. Väljapoole võlvunud membraan (54) hoolitseb selle eest, et toimeainelahus on rõhu all ja toimeainereservuaarile (52) avaldatakse survet. Toimeaine pääseb mikronõelte (53) kaudu läbi transkorneaalse nahakihi, avaldamaks oma süsteemipärast toimet. Fig. 4b kujutab membraani (54) pärast seda, kui suur osa toimeainelahusest on ära kasutatud.

Fig. 5 kujutab lõiget transkorneaalsest süsteemist (1). Korpuses (10) on toimeainereservuaar (2), mis on pealt suletud sülfooniga (3). Toimeainereservuaaris paikneb toimeainelahus (4), mis pääseb toimeainereservuaari alumiselt küljelt sisselaskekanali (5) kaudu pumbakambrisse (6). Väljalaskekanali (7) kaudu pääseb toimeainelahus korpuse alumisel küljel paiknevate mikronõelten (8) ning sealt mikronõelte kapillaarsete avade (9) kaudu välja. Korpuse külgmised osad (10a) ja korpuse alumised osad (10b) moodustavad koos mikronõeltega konstruktsioonilise terviku, mille puhul eelistatakse



termoplastilist sünteetilist materjali. Korpuse kaanes on energiavarustusüsteem patareist (11) ja elektroonilisest juhtskeemist (12), ventilatsioonikoht (13) võimaldab seda, et sülfoon saaks toimeainelahuse eraldamisel mikronõelte kaudu kohanduda selle vähendatud kogusega. Toimeainelahuse transport toimub 5 piesoelektrilise membraani (14) abil, mis liigutab elektriliselt juhivat pumpa. Sisselaskekanal (5) on tehtud nii, et toimeainelahus pumbatakse piesoelektrilise membraani (14) abil mikronõelte väljalaskeavadeni. See toimub kas ventiili abil või sel moel, et sisselaskekanali ristlõige on väiksem kui väljalaskekanali (7) ristlõige. Enne transkorneaalse süsteemi kasutamist on mikronõelad kaitstud 10 nõelakaitsega (15), milleks võib olla näiteks vastav kate.

Fig. 6 kujutab mõningaid leiutisel põhinevaid mikronõelu läbilõikes ja pealtvaates.

15 Fig. 6a kujutab mikronõela keskel asuva avaga (9) ja silindrilise väliskujuga (8) ning koonilise tipuga (10).

Fig. 6b kujutab mikronõela, mille avaks on pilu (9) ja mis on silindrilise väliskujuga (8).

20

Fig. 6c kujutab mikronõela, millel on lamenevad välisküljed (8), kusjuures ava on teostatud pilukujulisena.

Fig. 6d kujutab silindrilise väliskujuga ja viltuse otsaga mikronõela (10).

25

Fig. 6e kujutab leiutisel põhinevate mikrolõiketerade, mida võib kasutada mikronõelte asemel, teostusvarianti läbilõikes ja pealtvaates.

Ava (9) toimeainelahuse jaoks on tavaliselt vahetult lõiketera (8a) kõrval

reservuaari alumisel küljel (10b) (vaata fig. 5), nii et toimeainelahus pääseb sealt naha uurendatud pealispinnast läbi ja saab avaldada oma toimet.

5 Fig. 6f kujutab mikrolõiketera teostusvarianti, mis on graanuli kujuline ja millel on teravad, nahka uurendavad servad (8b). Ava(d) (9) paiknevad graanuli lähipiirkonnas.

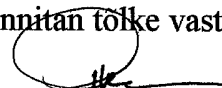
Mikrolõiketerade mõõtmed on enam-vähem samades suurusjärgudes nagu juba kirjeldatud mikronõelte puhul.

10

Üksikud mikronõelad või mikrolõiketerad paiknevad tavaliselt transkorneaalse süsteemi alumisel küljel ning moodustavad ühe konstruktsioonilise terviku. Nende arv on 10 kuni 100.

15 Ravimi doseerimist saab juhtida manustatava koguse kaudu, mis omakorda sõltub mikronõelte avade ristlõigete summast.

Kinnitan tõlke vastavust originaalile



Riho Pikkor

20

**PATENDINÕUDLUS**

1. Transkorneaalne süsteem ravimite kontrollitavaks manustamiseks, mis sisaldab  
5 toimeaine reservuaari, samuti mikronõeltega või mikrolõiketeradega seadet  
toimeaine manustamiseks.
2. Transkorneaalne süsteem vastavalt nõudluspunktile 1, **mida iseloomustab** see,  
et mikronõeltel või mikrolõiketeradel on pikkus (sügavus), mis vastab vähemalt  
10 korneaalsete nahakihtide paksusele.
3. Transkorneaalne süsteem ravimite kontrollitavaks manustamiseks, mis sisaldab  
toimeaine reservuaari, samuti mikronõeltega seadet, mille kaudu manustatakse  
lahusti kujul olevat toimeainet.  
15
4. Transkorneaalne süsteem vastavalt nõudluspunktile 1, 2 või 3, **mida**  
**iseloomustab** see, et tal on naha poole pööratud küljel terve hulk mikronõelu.
5. Transkorneaalne süsteem vastavalt ühele eelpooltoodud nõudluspunktidest,  
20 **mida iseloomustab** see, et tal on seade, mis võimaldab transportida toimeaine  
reservuaarist naha sisse läbi mikronõelte avade.
6. Transkorneaalne süsteem vastavalt ühele eelpooltoodud nõudluspunktidest,  
**mida iseloomustab** seade süsteemi energiaga varustamiseks.  
25
7. Transkorneaalne süsteem vastavalt ühele eelpooltoodud nõudluspunktidest,  
**mida iseloomustab** seade toimeaine manustamise kontrollimiseks ja juhtimiseks.
8. Transkorneaalne süsteem vastavalt ühele eelpooltoodud nõudmistest, **mida**  
30 **iseloomustab** see, et vähemalt üks reservuaari piirdepindadest on liikuv.

9. Mikronõel ravimilahuse manustamiseks, **mida iseloomustab** see, et nõela pikkus on vähemalt 10  $\mu\text{m}$ .
10. Mikronõel vastavalt ühele nõudlustest 1 kuni 8, **mida iseloomustab** see, et tal on vähemalt üks kapillaarne ava, millel on augu/aukude ja/või pilu(de) kuju.
11. Mikronõel vastavalt nõudlusele 9 või 10, **mida iseloomustab** see, et nõel on toimeainereservuaari integreeritud koostisosaks.
- 10 12. Mikronõel vastavalt nõudlusele 9 kuni 11, **mida iseloomustab** see, et ta koosneb termoplastilisest sünteetilisest materjalist.
13. Mikronõel vastavalt ühele nõudlustest 9 kuni 12, **mida iseloomustab** see, et tema tipu kumera otsa raadius on väiksem kui 10  $\mu\text{m}$ .
- 15 14. Mikronõel vastavalt ühele nõudlustest 9 kuni 13, **mida iseloomustab** see, et ta koosneb poorsest, vedelikku läbilaskvast materjalist.
15. Transkorneaalse süsteemi kasutamine, nagu on defineeritud ühes nõudluspunktis punktidest 1 kuni 8, süsteemselt toimivate ravimite kontrollitud manustamiseks.
- 20

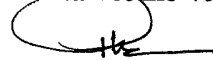
Kinnitan tõlke vastavust originaalile

## LÜHIKOKKUVÕTE

Leiutis käsitleb transkorneaalset ravimite manustamise süsteemi.

5

Kinnitan tõlke vastavust originaalile



Riho Pikkor

**ABSTRACT**

The invention concerns a novel transcorneal drug-release system.

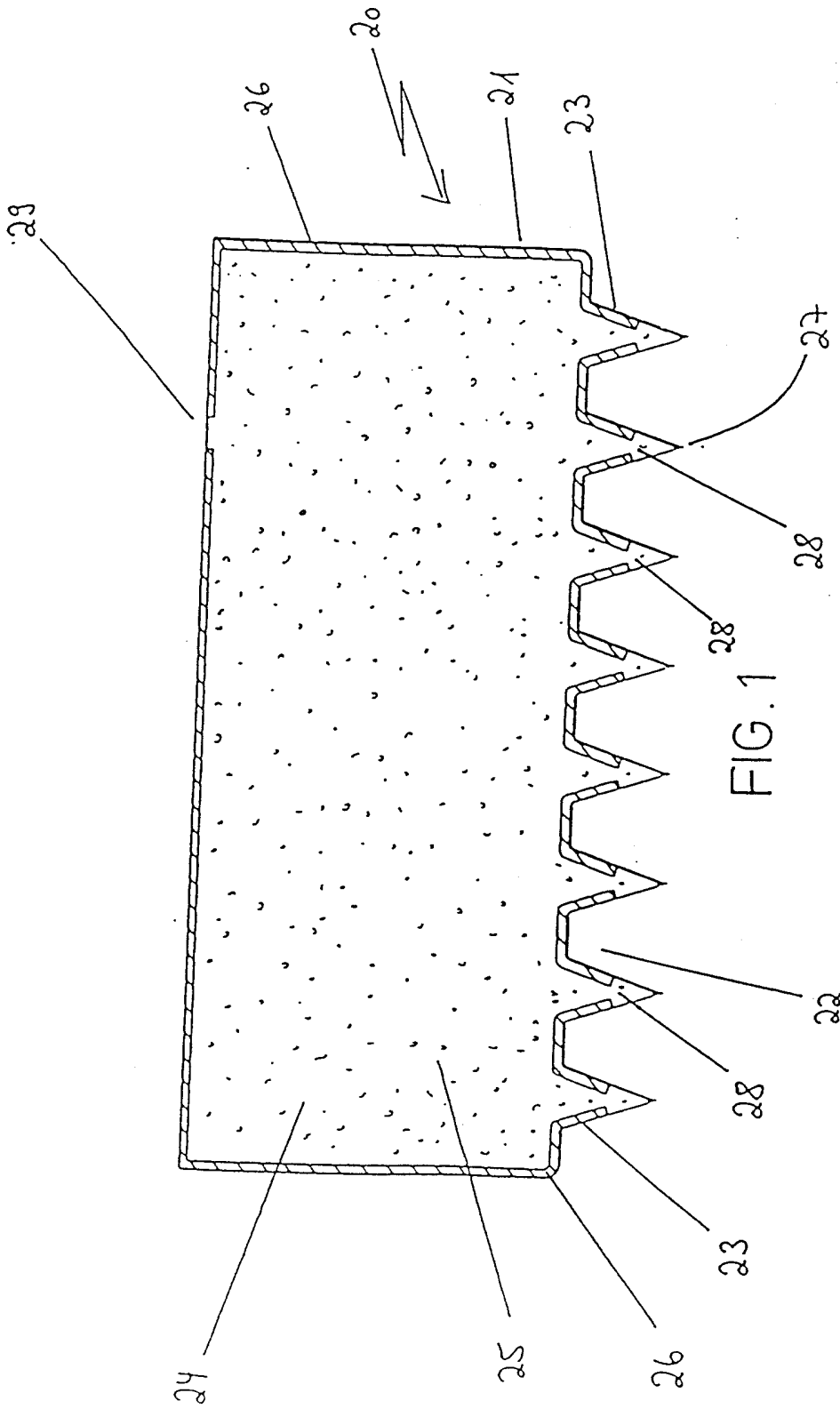


FIG. 1

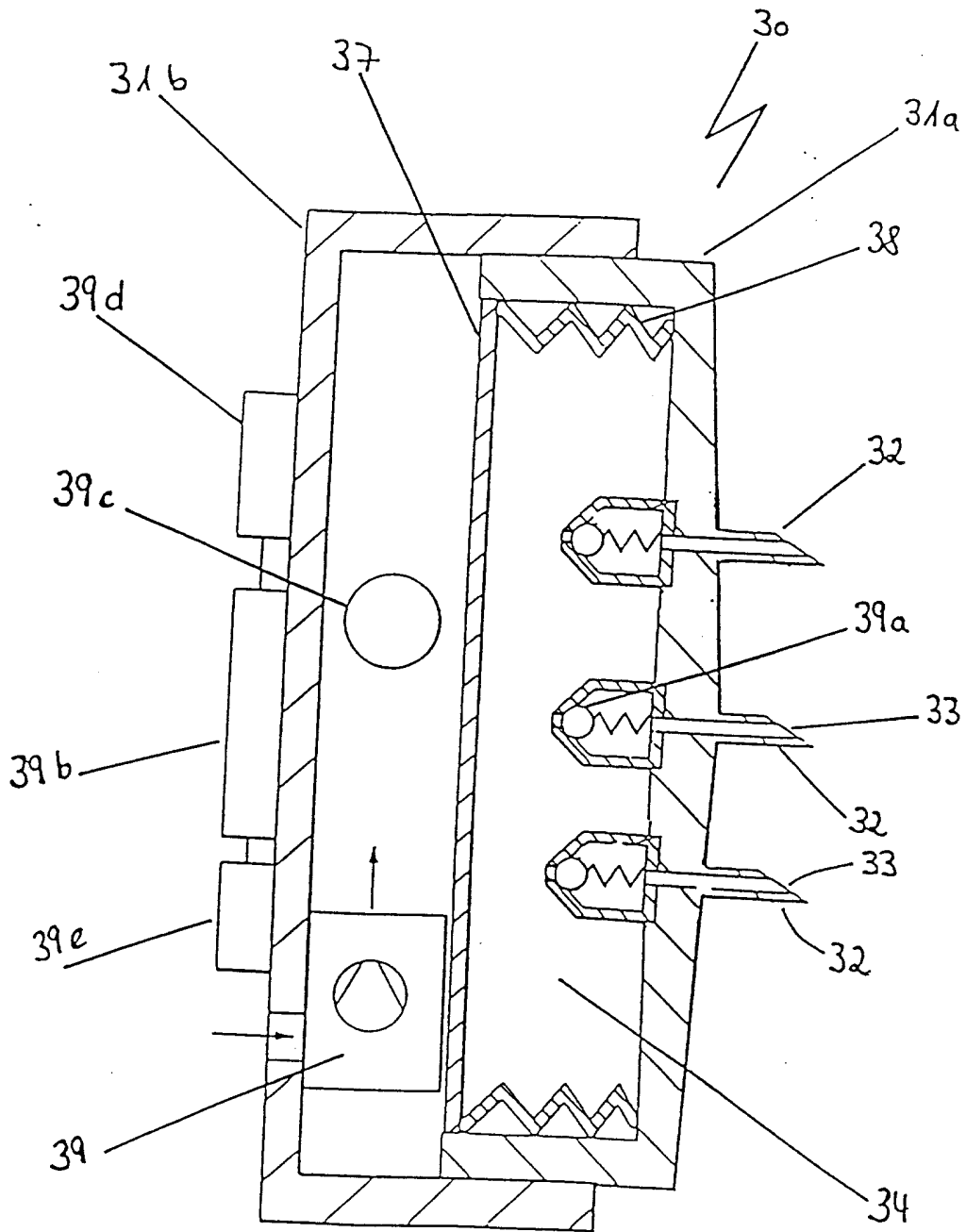


FIG. 2



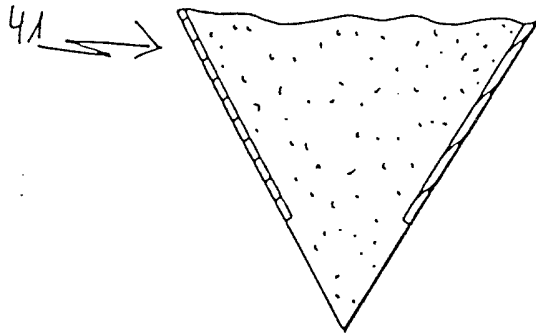


FIG. 3a

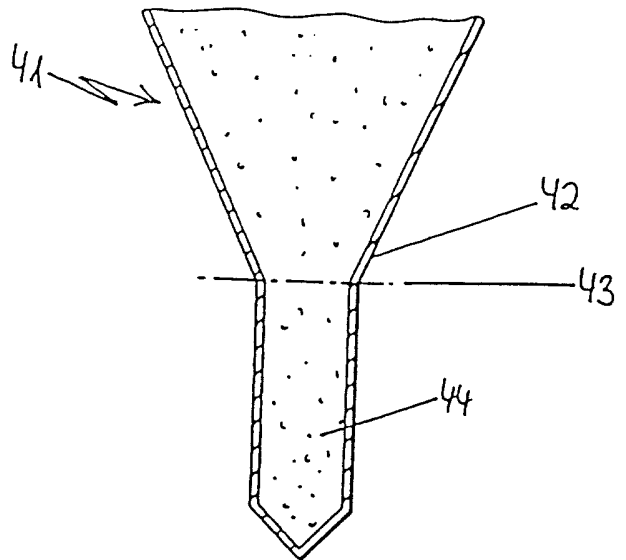


FIG. 3b

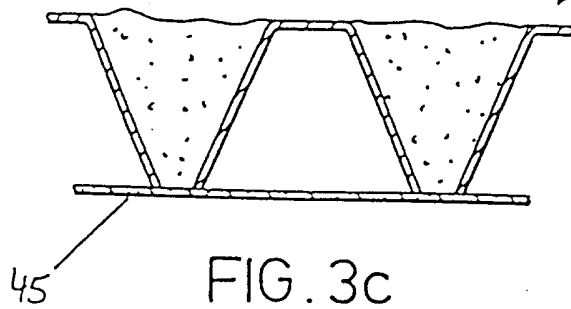


FIG. 3c

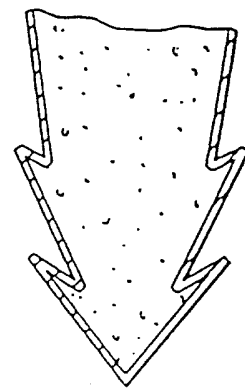


FIG. 3d

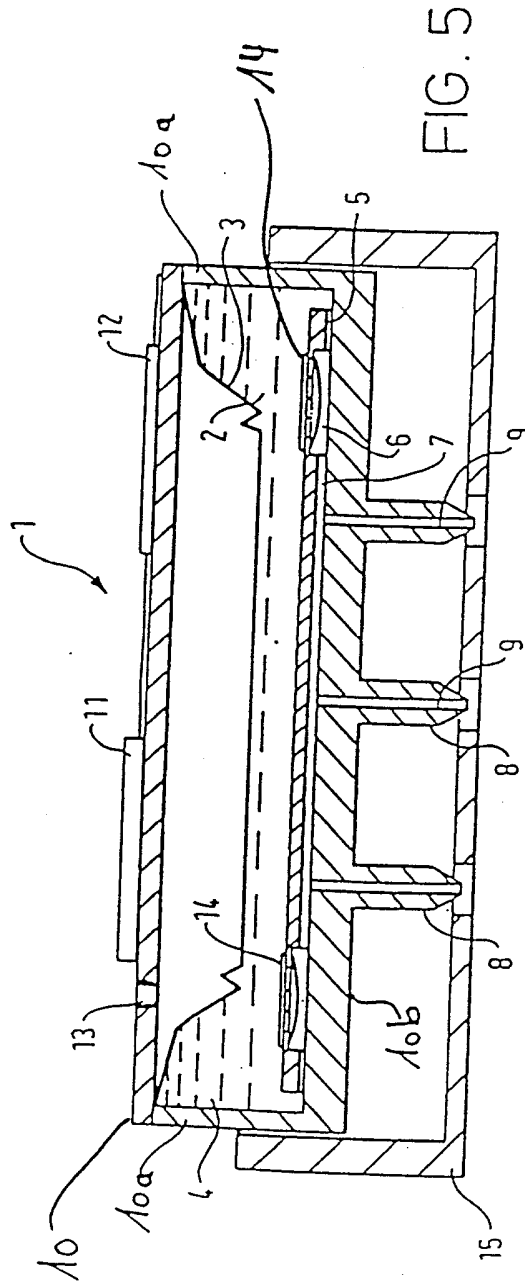
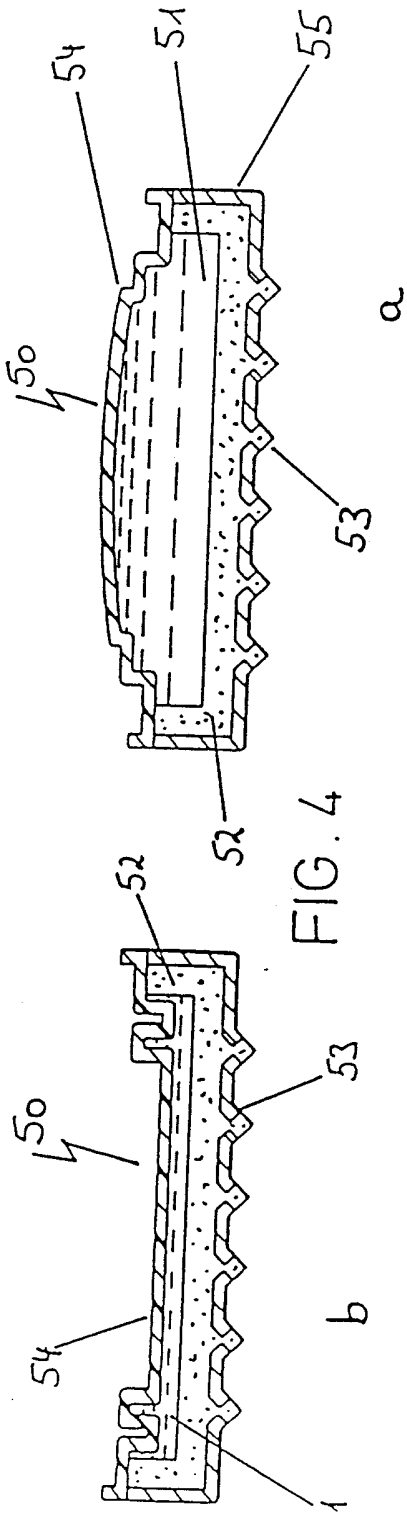


FIG. 5

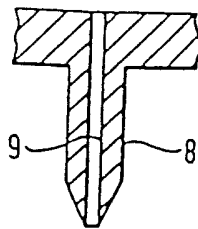
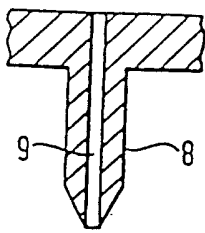
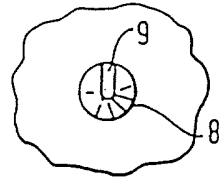
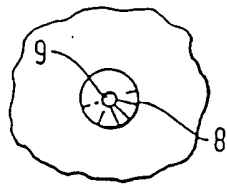


FIG. 6a

FIG. 6b

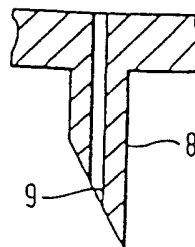
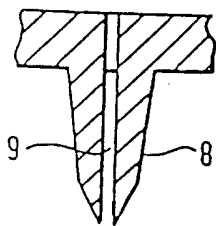
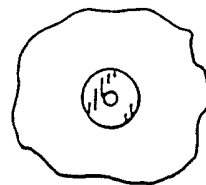
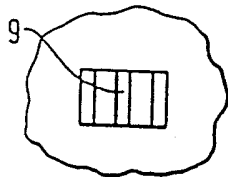


FIG. 6c

FIG. 6d

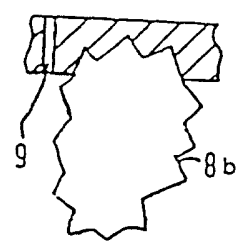
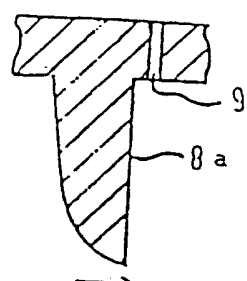
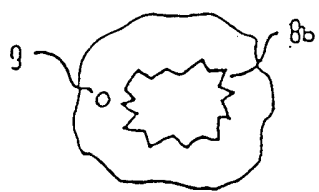
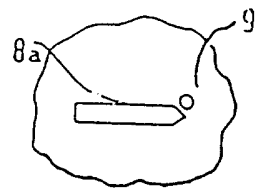


FIG. 6 d

FIG. 6 e