



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0123247
(43) 공개일자 2022년09월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61F 9/00 (2021.01) A61B 10/00 (2006.01)
A61H 33/14 (2006.01) A61H 35/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61F 9/0008 (2013.01)
A61B 10/0045 (2019.05)
- (21) 출원번호 10-2022-7025525
- (22) 출원일자(국제) 2020년12월30일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년07월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2020/088057
- (87) 국제공개번호 WO 2021/136820
국제공개일자 2021년07월08일
- (30) 우선권주장
P201931176 2019년12월31일 스페인(ES)

- (71) 출원인
우니베르시다드 미구엘 에르난데스 데 엘체 (유엔 에이치)
스페인 03202 알리산테 엘체 아베니다 데 라 우니 베르시다드 에스/엔
콘세호 수페리오르 데 인베스티가시오네스 시엔티 피카스
스페인, 마드리드 이-28006, 칼레 세라노 117
- (72) 발명자
벨몬테 마르티네스 카를로스
스페인 03550 산 후안 데 알리칸테 카예 마에스트 로 보나폰테 20 피1 넘버2비
가야르 마르티네스 후아나
스페인 03550 산 후안 데 알리칸테 카예 레판토 3 넘버1
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

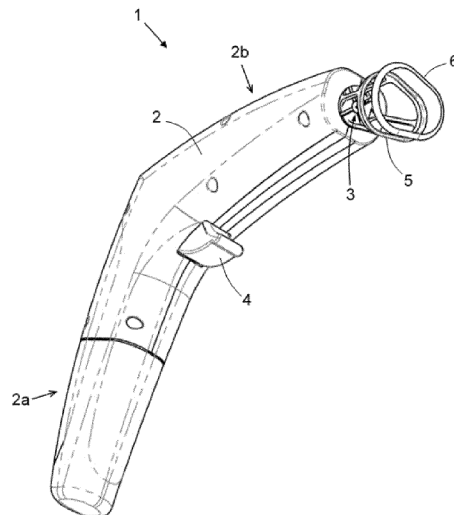
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **반사 눈물 분비를 생성하는 방법 및 디바이스 및 유발된 눈물 유동의 크기를 측정하는 키트**

(57) 요약

반사 눈물 분비를 생성하는 방법으로서, 적어도 80% 의 CO₂ 라는 높은 CO₂ 함량을 갖는 제어된 기체 제트를 적용함으로써 대상자의 눈의 각막의 화학적 자극을 포함한다. 반사 눈물 분비를 생성하기 위한 콤팩트 디바이스 (1, 1') 로서, 적어도 80% 의 CO₂ 조성을 갖는 가압 기체를 함유하는 일회용 유형의 카트리지 형태의 기체 공급원 (7); 및 상기 기체 공급원 (7) 의 출구를 상기 디바이스 (1, 1') 의 기체 출구 노즐 (3) 과 연결하는 공압식 회로를 포함하고, 상기 공압식 회로는 미리 결정된 압력 및 유량으로 출구 노즐 (3) 을 통해 기체 펄프들을 배출하기에 적합한 압력 조절 수단 (8) 및 유량 조절 수단 (17) 을 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61B 3/101 (2013.01)

A61H 35/02 (2013.01)

A61B 2010/0067 (2013.01)

A61H 2033/145 (2013.01)

A61H 2201/0153 (2013.01)

A61H 2201/0157 (2013.01)

A61H 2201/5097 (2013.01)

A61H 2205/024 (2013.01)

(72) 발명자

아코스타 보 마리아 카르멘

스페인 03110 무차미엘 카예 아이게스 10

메리노 수아레스 마리아 루이사

스페인 03110 무차미엘 카예 무시코 암브로시오 데
코테스 9

명세서

청구범위

청구항 1

반사 눈물 분비를 생성하는 방법으로서,

상기 방법은, 눈물의 H₂O 와 CO₂ 의 눈물에서의 상호작용으로 인한 탄산의 즉각적인 형성으로 인해 대상자의 눈의 각막을 덮는 눈물막의 pH 의 일시적인 감소를 야기하기 위해, 적어도 80% 의 CO₂ 라는 높은 CO₂ 함량을 갖는 기체 혼합물의 제어된 제트를 상기 각막에 적용함으로써 상기 각막의 화학적 자극을 포함하여, 각막 표면의 다중모드 통각수용체 (polymodal nociceptors) 의 신경 말단들을 자극하는 양성자의 방출을 유도하고,

상기 화학적 자극은, 기체 제트에 의해 유발된 기계적 및 지온 자극과 조합하여, 최대 반사 눈물 분비를 야기하며, 상기 최대 반사 눈물 분비의 크기는 눈물 분비 장애, 특히 안구 건조증을 위한 진단을 위한 안과 및 검안에 사용되는 눈물 유동 측정용 종래의 기술에 의해 측정될 수 있는 것을 특징으로 하는, 반사 눈물 분비를 생성하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 각막 표면을 향해 적용된 상기 기체 제트의 출구 압력은 대기압보다 높은 것을 특징으로 하는, 반사 눈물 분비를 생성하는 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

사용된 상기 기체의 함량은 약 99% 의 CO₂ 의 백분율을 포함하는 것을 특징으로 하는, 반사 눈물 분비를 생성하는 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기체 제트는 150 ml/분 이상, 바람직하게는 200 ml/분의 유량으로 상기 각막 표면을 향해 적용되는 것을 특징으로 하는, 반사 눈물 분비를 생성하는 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기체 제트는 2 내지 6 초, 바람직하게는 4 초인 미리 설정된 시간 동안 상기 각막 표면의 방향으로 적용된 짧은 지속기간의 퍼프 (puff) 인 것을 특징으로 하는, 반사 눈물 분비를 생성하는 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 기체 제트 또는 기체 퍼프는 1 mm 이상, 바람직하게는 10 mm 이격 간격을 유지하면서 상기 각막 표면에 적용되는 것을 특징으로 하는, 반사 눈물 분비를 생성하는 방법.

청구항 7

반사 눈물 분비를 생성하기 위한 컴팩트 디바이스 (1, 1') 로서,

적어도 80% 의 CO₂ 조성을 갖는 가압 기체를 함유하는 일회용 유형의 카트리지 형태의 기체 공급원 (7), 및

상기 기체 공급원 (7) 의 출구를 상기 디바이스 (1, 1') 의 기체 출구 노즐 (3) 과 연결하는 공압식 회로를 포함하고,

상기 공압식 회로는 각각 1 내지 1.5 bar 및 적어도 150 ml/분의 미리 결정된 압력 및 유량으로 상기 출구 노즐 (3) 을 통해 기체 펄스들을 배출하기에 적합한 압력 조절 수단 (8) 및 유량 조절 수단 (17) 을 포함하며,

상기 기체 공급원 (7) 및 상기 공압식 회로는 케이싱 (2) 내에 조립되어, 한 손으로 파지될 수 있거나 일반적인 안과용 검사 테이블의 기구 유지 바에 부착될 수 있고,

상기 디바이스 (1, 1') 는 또한 사용자-작동가능한 기체 펄프 트리거 (4), 및 기체 출구 노즐 (3) 과 대상자의 각막 표면 사이에 이격 간격을 제공하기 위해 상기 출구 노즐 (3) 주위의 하우징 (2) 에 결합되는 근위 단부와, 상기 디바이스 (1, 1') 를 발사하는 동안 대상자의 목표 안와 (eye socket) 상에 지지되도록 인체공학적으로 구성된 주변 에지가 제공되는 원위 단부를 가진 스페이서 브라켓 (5) 을 포함하는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 압력 조절 수단 (8) 은 상기 기체 공급원 (7) 의 출구에 기밀하게 연결되고 그리고 상기 기체 공급원 (7) 의 출구에서 기체 유동의 압력을 1.2 내지 1.6 bar 의 미리 형성된 설정점으로 조절하여 상기 노즐 (3) 의 출구에서 약 1.0 내지 1.5, 바람직하게는 1.25 bar 의 미리 결정된 압력을 제공하도록 구성되는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 9

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서,

상기 공압식 회로는 또한 상기 출구 노즐 (3) 을 향한 상기 기체 유동의 통과를 제어하도록 구성된, 상기 압력 조절 수단 (8) 의 하류측에 배열된 전자밸브 수단 (13) 을 포함하고, 상기 유량 조절 수단 (17) 은 솔레노이드 밸브 수단 (13) 의 하류측에 배열되며 상기 출구 노즐 (3) 에 연결되는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 10

제 7 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 공압식 회로는 상기 기체 유동 경로를 따라 하나 이상의 중간 지점들에서 압력 (P1, P2) 을 측정하도록 구성된 압력 센서 수단 (25, 26) 을 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 기체 유동의 상기 압력 센서 수단은, 상기 압력 조절 수단 (8) 의 출구에 존재하는 중간 압력 (P1) 을 측정하도록 설계된 제 1 압력 센서 (25), 및 상기 유량 조절 수단 (17) 으로의 입구에 존재하는 중간 압력 (P2) 을 측정하도록 설계된 제 2 압력 센서 (26) 를 포함하는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 12

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서,

상기 공압식 회로는, 또한 상기 압력 센서 수단 (25, 26) 에 의해 검출된 압력 (P1, P2) 이 각각의 중간 측정 지점들에서 설정된 압력값보다 높을 때, 기체 유동의 배출을 보장하도록 구성된 안전 밸브 수단 (9, 16) 을 포함하는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 13

제 7 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 공압식 회로는 또한 상기 기체 유동 경로를 따른 하나 또는 여러 개의 중간 지점들에 배열된 고체 입자들

의 여과 수단 (10, 14) 을 포함하는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 14

제 7 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,
전기 공급 수단 (14) 을 포함하는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 15

제 14 항에 있어서,
상기 전기 공급 수단은 전기 공급 네트워크에 연결된 외부 충전기 (31) 에 의해 재충전가능한 전기 배터리 (24) 로 구성되는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 16

제 7 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,
그 중에서도, 온 또는 오프 상태, 트리거 단계의 활성화, 압력 상태 알람, 전력 공급 수단의 부하 수준과 같은, 상기 디바이스 (1, 1') 의 상이한 상태 및 알람 상황에 연결된 광 (21, 22, 23) 및/또는 음향 표시 수단을 또한 포함하는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 17

제 14 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,
작동 신호를 솔레노이드 밸브 수단 (13) 에 전송하여 상기 노즐 (3) 을 통해 제어된 기체 퍼프를 투사하기 위한 목적으로, 즉 대상자의 각막의 방향으로 적용된 미리 결정된 시간 동안 출구 압력 및 유동의 미리 형성된 조건으로, 활성화된 트리거 단계 동안 압력 센서들 (25, 26) 에 의해 검출된 신호들 및 전력 공급 수단 (24) 의 충전 상태의 신호를 처리하도록 구성된, 적절한 소프트웨어가 제공된 마이크로프로세서 (27) 에 의해 지배되는 제어 수단을 포함하는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 18

제 17 항에 있어서,
상기 마이크로프로세서 (27) 는 NFC 기술을 이용한 카트리지의 식별과 연관된 정보를 획득하기 위해 인터페이스/애플리케이션을 통해 판독/기록 액션들을 수행할 수 있는 외부 디바이스와의 연결을 허용하는 개인 영역 통신 (PAN) 을 구비하는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 19

제 7 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 스페이서 브라켓 (5) 은 비대칭이고, 상기 대상자의 한쪽 눈 또는 다른쪽 눈에서 상호교환가능하게 사용될 수 있도록 상기 출구 노즐 (3) 을 중심으로 회전가능한 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 20

제 7 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 안와와 접촉하도록 의도된 상기 스페이서 브라켓 (5) 의 주변 에지는 더 큰 위생 및 편안함을 위해 항균 및 저알레르기 특성을 갖는 실리콘과 같은 생체적합성 재료로 제조된 보호 요소 (6) 에 의해 덮이는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 21

제 20 항에 있어서,
상기 보호 요소 (6) 에는 배치 및 제거를 용이하게 하기 위해 상기 스페이서 브라켓 (5) 과의 접촉면 상에 접착제와 같은 제거가능한 체결 수단이 제공되고, 상기 보호 요소 (6) 는 각각의 대상자에 대해 일회용이고 단일 용

도인, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 22

제 7 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 콤팩트 디바이스는 피스톨 또는 이와 유사한 형태로, 휴대가능하고 한 손으로 파지할 수 있도록 하는 치수로 형상화되며, 여기에서 상기 케이싱 (2) 에는 손잡이형 부분 (2a) 과 본체 (2b) 가 제공되고, 상기 본체의 전방 단부에는 CO₂ 퍼프들의 출구 노즐 (3) 이 있고, 상기 트리거 (4) 는 상기 하우징 (2) 의 영역에 통합된 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1, 1').

청구항 23

제 22 항에 있어서,

상기 트리거는 파지부 (2a) 를 유지하는 동일한 손의 적어도 손가락에 의해 작동될 수 있는 손잡이 (2a) 로부터 인체공학적인 거리에 위치한 트리거 (4) 로 구성되는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1).

청구항 24

제 22 항 또는 제 23 항에 있어서,

상기 케이싱 (2) 은, CO₂ 카트리지 (7) 의 배치를 위한 내부 공동이 제공된, 상기 손잡이 (2a) 의 영역에 위치한 제거가능한 부분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1).

청구항 25

제 7 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 콤팩트 디바이스는 통상의 안과 검사 테이블의 기구 유지 바에 결합되도록 형상화되고, 상기 트리거는 상기 케이싱 (2) 으로부터 분리된 원격 작동 수단을 포함하는 것을 특징으로 하는, 콤팩트 디바이스 (1').

청구항 26

눈물 유동 크기의 측정 분석을 수행하는 키트로서,

제 7 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 따른 콤팩트 디바이스 (1, 1'), 및 안과 질병, 특히 안구 건조증의 진단을 위한, 쉬르머 검사를 수행하기 위한 한 세트의 측정 스트립들 (40) 을 포함하고,

측정 스트립 (40) 은 상기 콤팩트 디바이스 (1, 1') 에 의해 생성되는 최대 반사 눈물 분비의 크기를 측정하는데 사용되기에 특히 적합하며,

상기 측정 스트립은 30 mm 초과 길이를 갖는 밀리미터 여과지의 스트립 (40) 으로 제조되고, 상기 밀리미터 여과지의 스트립의 근위 단부는 날카로운 각도를 없애고 그리하여 자극을 방지하기 위해 라운딩처리된 에지들을 갖는 탭으로서 안구 결막과 눈꺼풀 (41) 사이의 공간 내로 삽입되도록 의도되고,

상기 여과지 스트립 (40) 은 멸균되고 상기 탭 (41) 은 안구 마취제의 건조 용액을 함유하는 것을 특징으로 하는, 키트.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

상기 여과지 스트립 (40) 은 대략 5 내지 10 mm 의 폭 및 대략 50 mm 의 총 길이를 가지는 것을 특징으로 하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 사람 또는 동물의 각막 표면에 화학적 자극을 인가하여 최대 반사 눈물 분비를 유발하는 방법 및 디바이스에 관한 것이다. 자극에 반응하여 분비되는 눈물 양의 측정은 안과 및 자가면역 질환, 특히 안구 건

[0001]

조증의 진단에 사용될 수 있다.

[0002] 본 발명은, 또한 상기 디바이스에 추가하여, 높은 분비 양을 커버하는 쉬르머 검사 (Schirmer test) 를 수행하기 위한 변형된 측정 스트립들 세트를 포함하는, 상기 디바이스에 의해 발생된 눈물 유동의 크기를 측정하는 키트에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 건성각결막염 (keratoconjunctivitis sicca) 또는 안구 건조증 (또한 약어 DED 로 알려짐) 은 현재 안구 질환 분야에서 가장 많은 연구 노력을 집중시키는 질환들 중 하나이다. 일반적으로, DED 의 근본적인 원인은 눈물 생성의 감소 또는 그 조성의 변경으로 인해서 눈물막의 과도한 증발이고, 안구 표면의 항상성을 유지하는 것을 담당하는 복잡한 조절 메카니즘이 있으며, 이의 변경은 질병의 질환에 결정적인 역할을 한다는 것이 잘 확립되어 있다. 그러나, 안구 표면 수분 조절 시스템의 기능적 특성 및 질환 상황에서의 그의 장애 중 다수는 여전히 공지되어 있지 않다.

[0004] 안구 표면은 그를 덮는 눈물막 덕분에 적절한 정도의 습도를 유지하며, 이는 상피와 접촉하는 점액성 층과 외부 지질 층에 의해 형성된다. 눈물은 전문 분비선에 의해 지속적으로 분비되어 눈꺼풀의 정기적인 폐쇄 덕분에 안구 표면 전체에 균질하게 분포한다. 한편, 증발은 주로 환경 인자에 의존하여, 눈물막의 수성 성분을 연속적으로 감소시키는 경향이 있다. 눈물막을 변형시키는 경향이 있는 가변성 내인성 (눈물의 조성 및 양의 변화) 또는 환경 (습도, 바람, 온도) 인자에도 불구하고, 이는, 정상적인 조건 하에서, 육상 포유류의 눈이 지속적으로 노출되는 변화하는 환경 조건에 대해 눈물의 유동 및 깜박거림 리듬을 조정하는 복잡한 신경 조절 메카니즘 덕분에 일정한 조성 및 양을 유지한다.

[0005] 각막은 안구 표면에 작용하는 화학적, 기계적 및 열적 자극에 반응하는 다수의 민감한 신경 말단을 갖는다. 다중모드 통각수용체 (polymodal nociceptor), 메카노-통각수용체 (mechano-nociceptor) 및 저온 열수용체 각각 뉴런 유형에 속하는 이들 말단들의 자극은, 안구 표면의 항상성 균형을 재확립하고 또한 자극이 모든 각막 다중모드 통각수용체 신경 섬유를 활성화시킬 때 최대가 되는 눈물 분비의 반사 증가를 통해 안구 표면을 건조증, 외부 침범 또는 이물질로부터 보호하는 목적을 갖는 반사 아크 (reflex arc) 를 활성화시킨다. 이러한 발견은 눈의 표면에 감각 신경 말단의 활성의 직접적인 생체 내 및 시험관 내 전기생리학적 기록으로 확인되었다. 인간에게서, 눈물샘에서 반사적으로 작용하는 신경 활성화는 눈물 분비의 양을 조절하는 것으로 직접 기록할 수 없다. 눈물샘의 최대 분비 반응을 알기 위해서는 간접적인 기법을 이용하여 측정해야 한다. DED 환자에 의해 분비될 수 있는 최대 눈물 양을 결정하는 것은 안구 표면의 건조를 상쇄시키는 그들의 눈물샘의 실제 능력을 평가하는데 중요하다. DED 를 진단하기 위해 가장 많이 사용되는 기법 중 하나는 기저 눈물 분비를 측정하는 쉬르머 검사이다. 임상적인 관점에서, 기저 눈물 분비는 단위 시간 동안 생성되는 눈물의 양으로 규정된다.

[0006] 쉬르머 검사는 눈의 하부 외부 3 분의 1 에 35 mm 길이의 흡수지 스트립을 삽입하는 것으로 이루어지며, 이는 눈을 감고 유지하면서 특정 시간, 일반적으로 5 분 동안 유지된다. 흡수지 스트립의 상부에 접촉하는 안구 결막을 덮는 눈물막은 그 길이를 따라 점차 진전하면서 눈물액으로 젖는다. 검사 시간이 경과하면, 흡수지 스트립이 제거되고, 눈물에 의해 적셔진 스트립의 길이가 측정되어, 기저 눈물 분비 유동을 밀리미터 단위로 표현한다. 건강한 환자에서의 정상적인 측정은 흡수지 스케일 상에서 5 분 내에 10 mm 초과와 습윤 길이에 상응한다. 의료진은 기저 눈물 분비 값에 따라 DED 환자를 상이한 범주와 중증도 수준으로 분류한다.

[0007] 흡수지 스트립과 결막 표면의 접촉으로 인해 발생할 수 있는 자극에 의한 환자에게 주는 불편함을 최소화하기 위해, 마취와 함께 쉬르머 검사에서, 검사를 수행하기 몇 분 전에 양쪽 눈에 안과용 마취제 점적들을 도포하였다. 국소 마취 하에서 쉬르머 검사는 기저 눈물 유동을 측정하여, 눈의 표면으로부터 기인하는 임의의 신경 반사 성분을 제거한다. 그러나, 기저 눈물 분비를 보다 자연적으로 측정하기 위해서는, 이의 활성 반사 긴장성 성분으로 기저 눈물 분비 비율을 측정하는, 마취 없는 쉬르머 검사가 바람직하다. 그러나, 자극성 반사 성분을 정량화할 수 없고, 마취 없는 쉬르머 검사는 눈물 분비에 대한 눈의 표면 상의 신경의 신경 흥분 기여도 또는 그러한 자극이 유발될 수 있는 최대값을 정확하게 측정하지 못한다.

[0008] 결과적으로, 제어된 신경 자극에 반응하여, 건강한 눈 및 질병이 있는 눈에서 눈물샘의 최대 분비 능력의 효율적인 평가를 허용하고, 눈의 표면에서의 기저 눈물 부족이 눈물샘에 의한 질환의 감소된 분비 능력 또는 다른 과정 (눈물, 지질막, 또는 안구 표면의 다른 질환 과정의 조성의 장애로 인한 증가된 증발) 에 기인하는지 여부를 규정하도록 하는 방법이 현재 없다. 유사하게, 눈의 전안부의 수술 (광굴절 수술, 백내장, 녹내장 등)

을 받는 환자에서, 안구 표면의 신경은 불가피하게 가변적인 정도로 손상되며, 이는 기저 눈물 분비를 자극하도록 이들 신경의 능력을 감소시켜, 눈의 DED 및 표면 장애를 초래한다. 이러한 환자의 눈물샘의 최대 분비 능력에 대한 수술 전의 지식은 안구 건조증의 증상을 발생시키는 이러한 수술의 잠재적인 위험을 방지하는데 중요하다. 콘택트 렌즈 착용자와 유사한 것이 발생하는데, 여기서 이들이 충분한 눈물 분비 능력을 갖는지를 아는 것이 각막 병변의 출현을 방지하는데 필요하다 (TFOS DEWS II® Report, <http://www.tfosdewsreport.org/> 참조).

[0009] 따라서, 눈물샘의 최대 분비 능력 및 부적절한 기능에 의해 야기되는 눈물 유동의 감소 정도를 아는 것은 안구 표면의 질병 진단 및 예방에 중요하다. 이러한 최대 분비 능력을 아는 가장 직접적인 방법은, 이들 눈물샘의 분비를 반사적으로 활성화시키는 안구 표면의 감각 신경의 활성화의 극대 자극을 통한 것이다.

[0010] 반사 눈물 분비의 유동을 결정하는데 사용되는 가장 전통적인 정성적인 방법은 면봉을 사용한 코 자극이다. 디바이스 (8 cm 길이, 상부에서 3.5 mm 두께) 를 비강 내로 삽입하여, 이를 약간 상향으로 그리고 측방향 벽에 평행하게 배치한다. 이어서, 면봉을 비강 내에 유지하면서 쉬르며 검사 스트립을 5 분 동안 하부 눈꺼풀 외부의 3 분의 1 에 배치한다. 10 mm 미만의 값은 불량한 반사 분비 비율을 나타내는 것으로 간주된다. 또한, 비강 내에서 전기적 방전의 방출을 발생시켜 눈물분비를 유발하기 위해 그 말단에 전극이 제공된 하나 또는 2 개의 로드들에 의해 구성된 기저 눈물 분비 비율을 반사적으로 활성화시키고자 하는 코 자극 디바이스가 있다. 그러나, 실제로 이 디바이스는, 특히 전기 자극에 대한 이차적인 비강의 손상, 코 출혈 및 안와주위 불쾌감과 같은 일련의 부작용을 갖는다. 따라서, 코 자극의 양 시스템들은 제어되지 않은 강도의 간접 자극을 발생시키고, 비-안구 조직에 대한 가능한 자극적인 영향을 미친다.

[0011] 각막의 감도를 평가하는데 사용되는 안구 공기압-감각계는 안구 표면과 직접적인 접촉을 확립하지 않고, 오히려 거리를 두고 안구 신경을 자극하기 위해 기체 유동을 사용한다 (Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, Gallar J. 각막은 결막과 각막의 선택적인 기계적, 화학적, 열적 자극에 의해 유발된다. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001; 42, 2063-7; Murphy PJ, Patel S, Marshall JA new non-contact corneal aesthesiometer (NCCA) Ophthalmic Physiol Opt 1996 16: 101-7). 예로서, 특허 문헌 WO 9412104 에는, 감도가 결정되어야 하는 눈의 각막 또는 결막에, CO₂ 및 공기의 혼합물을 다양한 농도로 함유하는 기체 스트림을 도포하여, 정량적 심미도를 수행하는 단계를 포함하는 방법이 기재되어 있으며, 이는 언어적 응답 또는 논리적 스케일의 사용을 통해, 기계적, 열적 및 화학적 자극에 대한 역치 및 자극에 의해 유발된 불쾌감의 강도를 결정하는 역할을 한다. 이 특허는, 또한 3-방향 밸브를 통해 연속적인 유동을 환자의 눈에 초점을 맞춘 이젝터 캐논러를 향해 유도하고, 공기 및 CO₂ 혼합물의 연속적인 유동을 제공하는, 방법을 구현하기 위한 장비를 개시하고 있다. 적절한 유동은 3-방향 밸브의 상류에 배열된 유동 조절기에 의해 달성되며, 이는, 실험 데이터에 기초하여 또는 압력 변환기를 장비에 통합함으로써, 기체 혼합물에 의해 가해진 압력을 추정한다 (Belmonte C, Acosta MC, Schmelz M, Gallar J. CO₂ 감각계로 기계적 및 화학적 자극에 대한 각막 민감도 측정. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999 40: 513-9).

[0012] 기술된 것과 같은 감각계는, 기체의 혼합물의 펄스의 투사에 의해 가해지는 제어된 압축에 의해, 눈의 표면의 역 감도를 측정하도록 설계되며, 이의 목적은 환자의 각막의 감도 정도를 결정하는 것이다 (Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, Gallar J. 결막 및 각막의 선택적인 기계적, 화학적 및 열적 자극에 의해 유발되는 감각. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001; 42, 2063-7). 그러나, 이 기술은 반사 눈물 분비의 최대 유동을 발생시키기 위해 각막의 다중모드 통각수용체의 제어된 지속적인 화학적 자극을 생성하는 것을 지향하거나 이에 적합하지 않으며, 이의 측정은 질환, 예를 들어 DED, 전신 자가면역 질환, 바람직하지 않은 수술후 눈 표면 건조 위험의 예측 또는 콘택트 렌즈의 사용에 바람직하지 않은 결과의 진단 및 예측을 가능하게 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 따라서, 각막 통각수용체의 선택적이고 제어된 자극을 통해 획득되는 반사 눈물 분비의 유동의 최대 증가를 생성하기 위해 특히 적합하고 간단한 해결책을 갖는 것이 바람직할 것이며, 따라서 획득되는 눈물 분비 양의 값 (쉬르며 검사 기술에 의해 측정됨) 은, 건강한 눈 및 질병이 있는 눈의 눈물샘의 분비 능력을 객관적으로, 재현성있게 및 최적으로 정량화할 수 있게 되고; 따라서 이는 안과 질환의 정확한 진단을 보장할 수 있도록 하고, 상이한 정도의 눈물 분비 능력을 갖는 환자, 예를 들어 무증상 안구 건조증을 갖는 환자 대 쇼그렌 (Sjogren) 증후군을 앓고 있는 환자로부터 건강한 대상자를 보다 신뢰성 있게 구별할 수 있게 된다.

[0014] 또한, 다중모드 각막 통각수용체의 화학적 자극을 통해 최대 반사 눈물 분비를 생성하기 위한 디바이스가 자극 감 및 불편감을 방지하면서 환자에게 최소로 침습적이라면, 관심의 대상이 될 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 제기된 문제에 대한 해결책을 제공하기 위해, 반사 눈물 분비를 생성하는 방법으로서, 눈물의 H₂O 와 CO₂ 의 눈물에서의 상호작용으로 인한 탄산의 즉각적인 형성으로 인해 대상자의 눈의 각막을 덮는 눈물막의 pH 의 일시적인 감소를 야기하기 위해, 적어도 80% 의 CO₂ 라는 높은 CO₂ 함량을 갖는 기체 혼합물의 제어된 제트를 상기 각막에 도포함으로써 각막의 화학적 자극을 포함하여, 각막 표면의 다중모드 통각수용체의 신경 말단을 자극하는 양성자 H⁺ 의 방출을 유도하고, 이러한 화학적 자극은 최대 반사 눈물 분비를 야기하며, 이러한 최대 반사 눈물 분비의 크기는 안과적 질병, 특히 안구 건조 질병 (DED) 의 진단을 위한 통상적인 기술에 의해 측정될 수 있다.

[0016] 따라서, 각막 표면의 다중모드 통각수용체의 신경 말단의 최대 자극은 높은 CO₂ 함량, 적어도 80% CO₂ 를 갖는 기체 퍼프의 제어된 적용을 통해 달성되며, 이는 당업계에서 사용되는 바와 같은 쉬르머 검사로 측정된 기준선 눈물 분비에 비해 반사 눈물 분비 유동에서 상당한 증가를 제공한다. 마찬가지로, 풍부한 CO₂ 기체 제트는, 각막 표면과 접촉시, 메카노수용체 말단을 자극할 수 있고 일시적으로 각막의 온도를 감소시킬 수 있으며, 이는 또한 각막의 저온 열수용체 말단을 자극하여, 눈물 분비를 조절하는 감각 신경의 완전한 자극을 전체적으로 달성한다 (Acosta MC, Peral A, Luna C, Pintor J, Belmonte C, Gallar J. 눈물 분비는 각막 및 결막 감각 신경 섬유의 선택적인 자극에 의해 유도된다. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45:2333-2336).

[0017] 결과적으로, 본 발명의 방법에 의해 생성된 반사 눈물 분비 유동의 결정으로, 심지어 이 질환의 무증상 수준의 의심스러운 경우에도, 건강한 환자를 DED 에 의해 영향받은 환자로부터 명확하게 구별할 수 있게 하여, 더 나은 진단 및 더 효과적인 치료를 가능하게 할 뿐만 아니라, 안구 표면 상의 잠재적으로 공격적인 치료 방법 (광굴절 수술, 콘택트 렌즈의 피팅) 의 적용으로 DED 의 증상의 출현을 초래할 수 있는 위험이 있는 환자의 식별을 가능하게 한다.

[0018] 마찬가지로, 각막에 한정되고 매우 짧은 지속기간의 퍼프인 풍부한 CO₂ 기체 제트의 적용은, 기껏해야 환자에 의해 매우 잘 용인되는 경미한 불편함의 짧은 지속감을 불러일으킨다.

[0019] 바람직하게는, 각막 표면을 향해 적용되는 CO₂ 기체가 풍부한 기체의 퍼프의 출구 압력은 대기압보다 높다. 후술하는 바와 같이, 기체를 배출하는 출구 노즐의 출력에서 측정되는 힘은 대략 6 mN 일 수 있다.

[0020] 바람직하게는, 사용되는 기체의 함량은 대략 99% CO₂ 의 백분율을 포함한다.

[0021] 바람직하게는, 기체 제트는 150 이상, 보다 바람직하게는 약 200 ml/분의 유량으로 각막 표면을 향해 적용된다.

[0022] 또한 바람직하게는, 기체 제트는 2 내지 6 초, 바람직하게는 4 초의 미리 설정된 시간 동안 각막 표면에 수직으로 적용되는 짧은 지속기간의 퍼프이다.

[0023] 기체 제트 또는 기체 퍼프는 1 mm 이상, 바람직하게는 10 mm 의 이격 거리를 유지하면서 각막 표면에 적용된다.

[0024] 다른 양태에 따르면, 본 발명은 또한 반사 눈물 분비를 생성하기 위한 컴팩트 디바이스에 관한 것으로서, 상기 컴팩트 디바이스는 적어도 80% 의 CO₂, 바람직하게는 99% 의 CO₂ 조성을 갖는 가압 기체를 함유하는 일회용 유형의 카트리지 형태의 기체 공급원, 및 상기 기체 공급원의 출구를 디바이스의 기체 출구 노즐과 연결하는 공압식 회로를 포함하는 것을 특징으로 한다. 회로는 각각 1.0 내지 1.5 bar 및 적어도 150 ml/분의 미리 결정된 압력 및 유량으로 출구 노즐을 통해 기체 퍼프를 배출하기에 적합한 압력 및 유량을 조절하기 위한 수단을 포함한다. 기체 공급원 및 공압식 회로는 한 손으로 파지될 수 있거나 일반적인 안과용 검사 테이블의 기구의 클램핑 바에 부착될 수 있는 하우징 내에 조립되고, 디바이스는 사용자-작동가능한 기체 퍼프 트리거, 및 기체 출구 노즐과 대상자의 각막 표면 사이에 1 cm 일 수 있는 이격 간격을 제공하기 위해, 출구 노즐 주위의 하우징에 결합되는 근위 단부와, 디바이스의 기체 발사 동안 대상자의 목표 안와 (eye socket) 상에 놓이도록 인체공학적으로 구성된 주변 에지가 제공되는 원위 단부를 가진 스페이서 브라켓을 더 포함한다.

[0025] 본 발명의 일 실시형태에서, 디바이스의 출구 노즐은 0.5 내지 0.1 mm 직경의 출구 오리피스를 가지며, 바람직한 값은 0.25 mm 직경이다.

[0026] 디바이스의 다른 특징에 따르면, 압력 조절 수단은 상기 기체 공급원의 출구에 단단히 연결되고, 상기 기체 공

급원의 출구에서 상기 기체 유동의 압력을 미리 설정된 값, 바람직하게는 1.2 내지 1.6 bar 로 조절하도록 구성되며, 상기 미리 설정된 값은, 1.0 내지 1.5, 바람직하게는 1.25 bar 인 대기압과는 멀지 않은 수준의 출구에서 미리 결정된 압력을 제공하도록 계산된다.

- [0027] 스페이서 브라켓의 치수 및 형상에 의해 결정된 각막의 중심으로부터의 고정 거리에서, 출구 노즐 오리피스의 직경, 기체 유동, 노즐 팁에서의 기체 제트의 CO₂ 농도 및 출구 노즐 오리피스의 수직 위치와 같은 전문화된 특징들은 역원뿔형 기체 제트를 생성하며, 이의 기저는 최대 반사 눈물 분비를 유발하기에 충분한 각막 신경 단자의 자극을 얻는데 필요한 기체 제트의 CO₂ 농도, 압력 및 온도로 각막의 표면을 덮는다.
- [0028] 디바이스의 다른 특징에 따르면, 공압식 회로는, 또한 압력 조절 수단의 하류에 배열되고, 출구 노즐을 향한 CO₂ 유동의 통로를 제어하도록 구성된 전자밸브 수단을 포함하고, 유동 조절 수단은 솔레노이드 밸브 수단의 하류에 배열되고 상기 출구 노즐에 연결된다.
- [0029] 디바이스의 다른 특징에 따르면, 공압식 회로는 또한 기체 유동 통로 회로를 따라 하나 이상의 중간 지점들에서 압력을 측정하도록 구성된 압력 센서 수단을 포함한다.
- [0030] 바람직하게는, 제 1 기체 유동 압력 센서는 입구에서의 입구 압력을 측정하고, 기계식 조절기/감압기 출구와 절단 솔레노이드 밸브 사이에 위치된다. 제 2 센서는 출력 압력을 측정하는 역할을 하고, 솔레노이드 밸브 뒤에 그리고 출구 니들 전에 위치된다. 솔레노이드 밸브는 3.1 bar 의 기계적 한계를 갖지만, 전자적으로 입구 압력 및 출구 압력은 1 bar 내지 1.7 bar 로 제한되며, 바람직한 값은 1.5 bar 이다.
- [0031] 디바이스의 다른 특징에 따르면, 공압식 회로는 기체 유동 통로 회로를 따라 하나 이상의 중간 지점들에 배열된 고체 입자 여과 수단을 더 포함한다.
- [0032] 다른 특징에 따르면, 디바이스는 전기 공급 수단을 포함한다. 바람직하게는, 상기 전기 공급 수단은 전기 공급 네트워크에 연결된 외부 충전기에 의한 재충전가능한 전기 배터리로 구성된다.
- [0033] 유리하게는, 상기 디바이스는, 또한 특히, 온 또는 오프 상태, 트리거 단계의 활성화, 기체 압력 상태 알람, 전기 공급 수단의 부하 수준 및 쉬르머 스트립을 폐기하기 위한 순간을 신호하기 위한 타이머와 같은, 디바이스의 상이한 상태 및 알람 상황에 연결된 노즐 출력 및/또는 음향 표시기 수단과 동공을 정렬시키기 위한 광원 기준을 포함한다.
- [0034] 다른 특징에 따르면, 상기 디바이스는, 작동 신호를 솔레노이드 밸브 수단에 전송하여 노즐을 통해 CO₂ 의 제어된 퍼프를 투사하기 위해, 즉 각막에 인가된 자극의 미리 결정된 시간 동안 출구 압력 및 유동, 및 기체 보틀로부터 획득된 펄스의 수의 카운터의 미리 형성된 조건으로, 활성화된 트리거 단계 동안 압력 센서에 의해 검출된 신호들 및 전력 공급원의 충전 상태의 신호를 처리하도록 구성된, 적절한 소프트웨어에 의해 마이크로프로세서에 의해 지배되는 제어 수단을 포함한다. 디바이스는, 예를 들어 블루투스를 통한 개인 영역 통신 (PAN) 을 이용하여, NFC 기술을 사용하여 카트리지의 식별과 연관된 정보를 획득하기 위해 인터페이스/애플리케이션을 통해 판독/기록 액션들을 수행할 수 있는 외부 디바이스와의 연결을 허용할 수 있다.
- [0035] 유리하게는, 스페이서 브라켓은 비대칭적이고 출구 노즐 주위에서 회전가능하여, 우측 안와 또는 좌측 안와에 불분명하게 적용될 수 있다.
- [0036] 추가로, 안와와 접촉하도록 의도된 스페이서 브라켓의 주변 에지는 더 큰 위생 및 편안함을 위해 항균 및 저알레르기 특성을 갖는 실리콘과 같은 생체적합성 재료로 제조된 보호 요소에 의해 덮인다.
- [0037] 바람직하게는, 상기 보호 요소는 그 배치 및 제거를 용이하게 하기 위해 스페이서 브라켓과 접촉하는 면 상에 접착제와 같은 제거가능한 체결 수단을 구비한다. 상기 보호 요소는 각 대상자에 대해 일회용이고 단일 용도이다.
- [0038] 제 1 바람직한 실시형태에 따르면, 상기 디바이스는 한 손으로 휴대하고 파지가능하도록 피스톨 등의 형태로 치수적으로 향상되며, 상기 하우징에는 손잡이형 부분 및 전방 단부가 CO₂ 퍼프의 출구 노즐인 본체가 제공되고, 상기 트리거는 상기 하우징의 일 영역에 통합된다.
- [0039] 이러한 방식으로, 휴대용 손잡이형 디바이스가 획득되고, 자율적이고, 인체공학적이며, 가볍고, 사용하기 쉽고, 유지관리하기 쉽다.
- [0040] 바람직하게는, 트리거는 과지부를 유지하는 동일한 손의 적어도 하나의 손가락에 의해 작동될 수 있는 과지부로

부터 인체공학적 거리에 위치한 트리거로 구성된다.

- [0041] 추가적으로, 하우징은 CO₂ 카트리지의 배치를 위한 내부 공동이 제공되는, 손잡이 내에 위치한 제거가능한 부분을 포함한다.
- [0042] 제 2 바람직한 실시형태에 따르면, 디바이스는, 전방 지지 요소 및 턱 받침대가 제공된 슬릿 램프와 같은, 일반적인 안과용 검사 테이블의 기구 유지 바에 결합되도록 형성된다. 이러한 방식으로, 이러한 고정 디바이스는 그러한 테이블 상에서 이용가능한 전방 지지체 및 턱 가드 덕분에 대상자의 머리가 고정된 위치에서 유지될 때 대상자의 눈에 CO₂ 퍼프를 적용할 수 있게 한다.
- [0043] 마찬가지로, 이러한 고정된 디바이스의 트리거는 사용자가 트리거를 눌러 CO₂ 퍼프를 생성할 때 케이싱 상의 임의의 원하지 않는 움직임을 방지하기 위해, 적외선 원격 제어 또는 작동 페달과 같이 케이싱으로부터 분리된 원격 제어 수단을 포함한다.
- [0044] 한편, 쉬르머 검사에 사용되는 종래의 여과지 스트립은 그 표면에 인쇄된 눈금 스케일에 표시된 30 mm의 길이를 갖는다는 점에 유의해야 한다. 그러나, 본 특허 출원의 발명자들은, 일부 경우에, 종래의 여과지 스트립은 눈물에 의해 적셔진 영역이 스트립의 원위 단부에 도달하기 때문에, CO₂ 를 갖는 반사 분비가 본 발명의 디바이스에 의해 유발될 때 너무 짧다는 것을 발견하였다.
- [0045] 이러한 이유로, 본 발명은 또한 안과 질병, 특히 안구 건조 질병의 진단을 위해 의도된 쉬르머 검사를 수행하기 위한 개선된 측정 스트립들 세트를 또한 제공하며, 상기 측정 스트립은 본 발명의 디바이스에 의해 발생된 최대 반사 눈물 분비의 크기를 측정하는데 사용되는 용도에 특히 적합하다. 상기 측정 스트립은 30 mm 초과 길이를 가진 밀리미터 여과지 스트립으로 구성되며, 상기 밀리미터 여과지 스트립의 근위 단부는 안구결막과 눈꺼풀 사이의 공간으로 삽입되도록, 예지가 라운딩처리된 탭 형태를 형성되어 날카로운 각도를 없애서 기계적 자극을 감소시키는 것을 특징으로 한다. 또한, 여과지 스트립은 멸균되고, 탭의 단부는 눈물막에 의해 젖었을 때 국부적으로 작용하는 안구 마취제의 건조된 용액을 함유하여, 자극 시간 동안 눈 표면의 신경 말단에 마취제의 현저한 확산 없이, 눈꺼풀과 안구 점막의 작은 영역과 탭의 직접적인 접촉에 의해 유발된 이물감을 감소시킨다.
- [0046] 이러한 세트는 디바이스와 함께, 키트로서 시판될 수 있거나, 또는 본 발명의 디바이스와 함께 조합하여 사용하기에 특히 적합한 소모품으로서 별도로 제공될 수 있다.
- [0047] 바람직한 실시형태에 따르면, 여과지 스트립은 대략 5 내지 10 mm의 폭 및 대략 50 mm의 총 길이를 갖는다. 이러한 방식으로, 기저 눈물 분비의 측정을 위해 시판되는 현존하는 스트립보다 더 긴 길이 및 더 작은 폭의 종이 스트립이 얻어지며, 이는 매우 풍부한 눈물분비가 있을 때 그 포화를 방지한다.

도면의 간단한 설명

- [0048] 첨부된 도면은, 비제한적인 예로서, 본 발명의 대상자인 반사 눈물 분비를 생성하는 디바이스의 2 개의 바람직한 실시형태들을 도시한다.
 - 도 1 은 본 발명의 제 1 바람직한 실시형태에 따른 휴대용 손잡이형 콤팩트 디바이스의 사시도이다.
 - 도 2 는 도 1 의 디바이스의 측면 입면도이다.
 - 도 3 은 도 1 의 디바이스의 전방 입면도이다.
 - 도 4 는 도 1 의 디바이스의 상부 평면도이다.
 - 도 5 는 내부 구성요소를 나타내는 도 1 의 디바이스의 종단면도이다.
 - 도 6 은 CO₂ 유동 회로의 튜브의 연결을 나타내는 도 5 의 확대도이다.
 - 도 7 은 본 발명의 제 1 실시형태에 따른 디바이스의 주요 구성요소의 블록도이다.
 - 도 8 및 도 9 는 종래의 안과용 검사 테이블 상의 기구 유지 바에 부착가능한, 본 발명의 제 2 바람직한 실시형태에 따른, 본질적으로 수평인 구성의 디바이스의 2 개의 사시도들이다.
 - 도 10 은 본 발명의 디바이스에 의해 분비된 눈물 유동의 양을 측정하기에 특히 적합한 쉬르머 검사 스트립의

개략도이다.

도 11 은 건강한 대상자의 그룹에서 CO₂ 로 자극하기 전 및 후의 눈물 분비 값을 나타내는 그래프이다.

도 12 는 건강한 대상자의 그룹에서 CO₂ 에 대한 정상 및 강한 반응자에 의해 나타나는 CO₂ 자극된 눈물 분비 값들의 차이를 나타내는 그래프이다.

도 13 은 건강한 대상자의 그룹 내에서 STR 의 차이를 도시한다.

도 14 는 무증상 환자에서 CO₂ 자극 디바이스에 의한 CO₂ 자극의 영향을 나타내는 그래프이다.

도 15 는 쇼그렌 증후군 환자의 그룹에서 CO₂ 자극에 대한 반응 곡선을 도시한다.

도 16 은 건강한 대상자, 무증상 DED 환자 및 SS 환자의 그룹에서 BTR (흑색) 및 STR (회색)의 평균값들을 비교한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0049] 각막 표면의 화학적 자극에 의한 반사 눈물 분비의 생성을 위한 본 발명에 따른 디바이스의 제 1 바람직한 실시 형태가 피스톨로서 구성된 휴대용 손잡이형 디바이스 (1) 를 도시하는 도 1 내지 도 6 에 도시되어 있다.
- [0050] 디바이스 (1) 는 적어도 99% 의 CO₂ 조성을 가진 가압 기체를 함유하는 일회용 유형 카트리지 형태의 기체 공급원 (7); 및 상기 기체 공급원 (7) 의 출구를 디바이스 (1) 의 기체 출구 노즐 (3) 과 연결하는 공압식 회로를 포함한다. 회로는 미리 결정된 압력 및 유량으로 노즐 출구 (3) 를 통해 기체 퍼프를 배출하기에 적합한 압력 조절 수단 (8) 및 유량 조절 수단 (17) 을 포함한다. 기체 공급원 (7) 및 공압식 회로는 케이싱 (2) 내에 조립되어 있다. 디바이스 (1) 는 사용자에게 의해 작동가능한 CO₂ 퍼프의 트리거 (4) 를 더 포함한다.
- [0051] 이 제 1 실시형태에서, 디바이스 (1) 는 피스톨 형태로 한 손으로 휴대가능하고 파지가능하도록 하는 것과 같은 치수로 형상화되고, 하우징 (2) 에는 손잡이와 같은 부분 (2a) 및 CO₂ 퍼프를 위한 출구 노즐 (3) 이 전방 단부에 있는 본체 (2b) 가 제공된다. 또한, 트리거는, 이 예에서, 손잡이 (2a) 를 유지하는 동일한 손의 적어도 하나의 손가락에 의해 용이하게 작동되도록 손잡이 (2a) 로부터 인체공학적인 거리에 위치되는 트리거 (4) 에 의해 형성된다.
- [0052] 압력 조절 수단 (8) 은 기체 공급원 (7) 의 출구에 단단히 연결되고, 기체 공급원 (7) 의 출구에서의 CO₂ 유동의 압력을 대략 대기압의 노즐 (3) 의 출구에서 미리 결정된 압력을 제공하도록 계산된 미리 설정된 설정점, 바람직하게는 1.2 bar 이상으로 조절하도록 구성된다.
- [0053] 공기 중으로 확산되는 CO₂ 의 양은, 각 검사에서 CO₂ 유량 및 기체 출구의 개방 시간에 의해 결정된다. CO₂ 유량은 고정된 값으로 조절되고 사용자에게 의해 수정될 수 없다. CO₂ 출구의 개방 시간은 디바이스 프로그래밍에 미리 설정되고 사용자에게 의해 수정될 수 없다. 구성요소의 선택 및 디바이스의 조절에 따라, 노즐 (3) 의 출구에서 CO₂ 유동은 주위 조건 (1 bar 압력 및 25°C 온도) 하에 50 ml/분 초과와 같은 값으로 (공장에서) 조절될 것이다. 이 적용예에서, 4초 동안 적용되는 200 ml/분의 유량이 예상된다.
- [0054] 눈의 표면 상의 CO₂ 농도는 출구 노즐 (3) 을 통한 CO₂ 퍼프의 확산 지점과 눈의 표면 사이의 거리 뿐만 아니라 눈에 대한 그의 궤적 동안 대기 공기 중에서 CO₂ 의 희석 정도에 의해 결정된다.
- [0055] 이를 위해, 디바이스 (1) 는, 기체 출구 노즐 (3) 과 대상자의 각막 표면 사이의 최적의 이격 간격을 제공하기 위해, 출구 노즐 (3) 주위에서 하우징 (2) 에 결합된 근위 단부 및 디바이스 (1) 의 활성화 동안 대상자의 목표 안와에 지지되도록 인체공학적으로 구성된 주변 예지가 제공된 원위 단부를 갖는 스페이서 브라켓 (5) 을 포함한다. 이러한 예에서, 이격 간격은 10 mm 이지만, 이는 출구 노즐 (3) 에서 CO₂ 퍼프의 설정된 유동 및 압력 파라미터들에 따라 변할 수 있다. 최소 거리는 적절한 위치결정 시스템과 함께 적절하게 사용되는 한 1 mm 이다.
- [0056] 이 실시예에 따르면, 상기 스페이서 브라켓 (5) 은 불분명하게 환자의 한쪽 눈 또는 다른 쪽 눈에서 검사를 수행할 수 있도록 출구 노즐 (3) 주위에서 비대칭이고 회전가능하다. 안와와 접촉하도록 의도된 주변 예지는

편안함을 향상시키기 위해 보호 요소 (6) 에 의해 덮여 있고, 이는 각각의 새로운 환자에 대한 교체를 용이하게 교체가능하다. 이 예에서, 보호 요소 (6) 는 더 큰 위생 및 편안함을 위해 항균 및 저알레르기 특성을 갖는 생체적합성 실리콘으로 제조된 부직포로 제조된다. 추가로, 스페이서 브라켓 (5) 과 접촉하는 면 상에 제거 가능한 접착제를 포함하여, 그 제거를 용이하게 하고, 일회용이며, 각각의 환자에 대해 단일 사용된다.

- [0057] 예에서, 검사 동안 눈의 검사를 허용하기 위해 개방 벽들을 갖는 스페이서 브라켓 (5) 이 도시되어 있다. 그러나, 눈의 시각화를 허용하면서 CO₂ 의 분산을 방지하기 위해 투명한 재료 내의 폐쇄된 벽체로 제조된 스페이서 브라켓이 사용될 수 있다.
- [0058] 따라서, 본 발명의 디바이스 (1) 는 기체의 제어된 펄스 또는 브레스 (breath) 에 높은 함량의 CO₂ 를 제공하도록 구성되는데, 이는 미리 설정된 시간 동안 일정한 유량으로 80% CO₂, 바람직하게는 99% CO₂ 로부터 시작하여 각막 표면으로부터 미리 설정된 안전 거리를 유지하는 모든 다중모드 통각수용체 각막 신경의 자극을 보장하고, 이들 모두는 눈물의 H₂O 와 CO₂ 의 상호작용으로 인해 탄산의 즉각적인 방출로 인해 각막을 덮는 눈물막에서의 pH 의 감소를 생성하는 것을 목적으로 하고, 이는 각막 표면 상의 다중모드 통각수용체 신경 말단을 자극하는 H+ 양성자의 형성을 야기한다. 이러한 자극은 반사 눈물 분비를 매개하는 신경 중심을 중뇌에서 활성화시키면서 중간의 자극 감각으로서 환자의 뇌에서 인지되며, 눈물 분비의 양은 특히 안구 건조 질병에 대한 눈 질병의 진단에 사용되는 종래의 기술로 측정될 수 있다.
- [0059] 이러한 방식으로, 사용자는 CO₂ 퍼프의 적어도 하나의 슈트를 한쪽 눈 또는 양쪽 눈에 적용하는 것으로 구성된 각각의 환자에 대한 검사를 수행할 것이다.
- [0060] 본 발명의 디바이스는 사용자에게 임의의 유형의 검사 결과를 제공하지 않는다는 것에 유의해야 한다. 검사 결과는, 환자가 경험하는 눈물 분비의 유동의 변화에 기초하여 사용자에게 의해 평가될 것이며, 바람직하게는 본 발명의 디바이스와 조합하여 사용되기에 특히 적합한 쉬르머 스트립으로 측정될 것이며, 이는 미리 추가로 설명될 것이다. 따라서, 디바이스 (1) 는 검사 평가 또는 진단을 실시하지 않는다.
- [0061] 다음으로, 도 5 및 도 6, 특히 주요 구성요소들의 블록도를 나타내는 도 7 을 참조하여, 디바이스 (1) 의 전자 구성요소들을 설명한다.
- [0062] 본 발명의 제 1 바람직한 실시형태에 따른 디바이스 (1) 는 다음의 구성요소들을 포함한다:
- [0063] - 기체 공급원 (7):
- [0064] 기체 공급 공급원은 일회용 CO₂ 카트리지 (7) (재충전 불가능) 이다. 각 CO₂ 카트리지는 한 명 초과 환자가라도 1 번 초과 검사에 사용될 수 있다. 이 예에서, 대략 50 bar 의 압력에서 저장된 대략 12 g 의 CO₂ 를 (전부하에서) 함유하는 의료용 등급의 CO₂-함유 강 카트리지가 사용된다. 카트리지는 인가되지 않은 카트리지를 가진 디바이스의 사용을 방지하는 식별 시스템을 제공한다.
- [0065] - 압력 조절 수단 (8).
- [0066] 이 예에서, 3/8" 나사결합된 CO₂ 카트리지를 위한 입구 포트를 갖는 기체 압력 조절기가 사용된다. 이는 카트리지 (7) 의 기체 출구 압력을 디바이스 (1) 의 작동 압력 (설정 압력) 으로 조정된 후, 조절 설정을 차단할 수 있게 한다. 이러한 작동 압력의 조절은 제조시 수행될 것이며 사용자에게 의해 조작되어서는 안 된다.
- [0067] - 입구 안전 밸브 (9).
- [0068] 기계식 압력 해제 밸브. 압력 조절기에 설정된 압력보다 높은 우발적인 압력으로부터 회로를 보호한다. CO₂ 는 디바이스 (1) 의 하우징 (2) 내의 개구를 통해 외부로 방출된다. 밸브 (9) 는 적절한 압력으로 설정된 스프링에 의해 조절된다. 압력이 정상값으로 복귀하면, 밸브 (9) 는 자동으로 폐쇄된다.
- [0069] - 입구 필터 (10).
- [0070] 금속 스크린 (AISI 316) 은 고체 입자가 회로에 유입되어 하류측에 배열된 솔레노이드 밸브 (13) 또는 환자에게 손상을 야기할 수 있는 것을 방지한다. 스크린 피치는 40 마이크론이다.
- [0071] - 입구 필터 하우징 (11).

- [0072] 입구 필터 (10) 를 위한 하우징. 이는 CO₂ 용 입구 및 출구 연결부들을 가진다.
- [0073] - 매니폴드 (12).
- [0074] 이는 솔레노이드 밸브 (13) 를 지지하며, 그것의 입구 및 출구 포트들을 연결하도록 한다.
- [0075] - 솔레노이드 밸브 (13).
- [0076] 솔레노이드 밸브 (13) 는 환자의 눈에서 CO₂ 확산 회로의 개방을 제어하는데 사용된다. 이는 쌍안정 유형의 2-방향, 2-위치 솔레노이드 밸브이다. 이는 12-알루미늄 매니폴드를 통합한다. 솔레노이드 밸브 (13) 의 작동은, 마이크로프로세서 (27) 에 의해 생성된 2 개의 신호들에 의해 제어되고, 후속하여 솔레노이드 밸브 드라이버 (29) 에 의해 구동되며, 둘 다 후술되는 바와 같이 전자 제어 보드 (18) 상에 모두 배열된다.
- [0077] - 출구 필터 (14).
- [0078] 금속 스크린 (AISI 316) 은 고체 입자가 회로에 유입되어 하류측에 배열된 유량 조절 수단 (17) 에서 방해를 야기할 수 있거나 환자에게 도달하는 것을 방지한다. 스크린 피치는 40 미크론이다.
- [0079] - 출구 필터 하우징 (15).
- [0080] 출구 필터를 위한 하우징 (14). 이는 CO₂ 입구 및 출구 연결부들을 가진다.
- [0081] - 출구 안전 밸브 (16).
- [0082] 기계식 압력 해제 밸브. 압력 조절 수단 (8), 여기서는 압력 조절기에 설정된 설정 압력보다 높은 우발적인 압력으로부터 회로를 보호한다. CO₂ 는 디바이스 (1) 의 하우징 (2) 내의 개구를 통해 외부로 방출된다. 밸브 (16) 는 적절한 압력으로 설정된 스프링에 의해 조절된다. 압력이 정상값으로 복귀하면, 밸브 (16) 는 자동으로 폐쇄된다.
- [0083] - 유량 조절 수단 (17).
- [0084] 이 예에서, 출구 유동 제한기가 사용되며, 이는 주어진 압력에 대해 CO₂ 출구 유동을 미리 정해진 값으로 유지할 수 있게 하는 노즐 (3) 또는 교정된 CO₂ 분배 니들 (직경 및 길이) 을 포함한다.
- [0085] - 전자 제어 보드 (18).
- [0086] 전자 보드 (18) 는 기본적으로 디바이스 (1) 를 제어하기 위해 필요한 모든 구성요소를 통합한다:
- [0087] · 디바이스 (1) 의 온/오프 푸시 버튼 (19)
- [0088] · Li-이온 배터리 (24) 및 그 충전 회로 (28)
- [0089] · 마이크로프로세서 (27)
- [0090] · 입력: 디지털 트리거 버튼 (20), 아날로그 입구 압력 센서 (25) 및 출력 압력 센서 (26).
- [0091] · 출력: 솔레노이드 밸브 드라이버 (29) 를 통한 솔레노이드 밸브 (13) 의 작동.
- [0092] · 광 표시기들 (21, 22 및 23).
- [0093] - 온/오프 버튼 (19).
- [0094] 디바이스가 오프이면, 온/오프 버튼을 잠시 누르면 디바이스가 켜진다.
- [0095] 디바이스가 온이면, 온/오프 버튼을 잠시 누르면 디바이스가 꺼진다.
- [0096] 이 버튼은 또한 디바이스를 잠시 누르거나 미리 정해진 비활성 기간 후에, 디바이스를 매우 낮은 소비 대기 또는 "절전" 상태로 둘 수 있도록 한다.
- [0097] - 트립 버튼 (20).
- [0098] (트리거 (4) 에 의해) 사용자에게 의해 활성화될 때 전자 제어 보드 (18) 에 디지털 입력 신호를 생성하는 푸시버튼.

- [0099] 이 신호는, 모든 필요한 조건이 충족된다면, 검사를 시작하고, 이에 따라 CO₂ 퍼프를 생성하기 위해 마이크로프로세서 (27) 에 의해 사용되며, 이에 대해서는 후술한다.
- [0100] - 전력 표시기 (21).
- [0101] LED 유형 표시기 (녹색).
- [0102] 연속 모드에서 온은 디바이스 (1) 가 온임을 나타낸다.
- [0103] 발진 모드에서 켜짐은, 낮은 배터리 충전 수준 (24) 을 나타낸다.
- [0104] - 배터리 충전 상태 표시기 (22, 24).
- [0105] 배터리 충전 프로세스 (24) 의 상이한 상태들: 충전중 및 충전됨의 구별을 허용하는 LED 유형 표시기(청색).
- [0106] - 트립/압력 표시기 (23).
- [0107] 2 색상 LED 표시기 (녹색/적색).
- [0108] - 녹색에서는, CO₂ 슈팅 기간 동안 연속적으로 켜진다.
- [0109] - 녹색에서는, CO₂ 회로의 낮은 압력을 나타내기 위해 발진 모드로 켜진다.
- [0110] - 적색에서는, CO₂ 회로의 방해를 나타내기 위해 연속 모드로 켜진다.
- [0111] - 적색에서는, CO₂ 회로의 과도한 압력을 나타내기 위해 발진 모드로 켜진다.
- [0112] - 배터리 (24).
- [0113] 3.7 V 의 공칭 전압 및 시간당 165 mA/시의 대략적인 용량을 갖는 24 개의 재충전가능한 리튬-이온 배터리. 이 예에서, 배터리는 통합되어서 사용자가 액세스가능하지 않다.
- [0114] - 입구 압력 센서 (25)
- [0115] 차동 유형 압력 센서 (25) 및 아날로그 출력. 이는 압력 조절 수단 (8) 의 출구에서 압력 P1 을 측정하여 마이크로프로세서 (27) 가 적절한지를 검증할 수 있다. 이는 빈 카트리지 (7), 과도한 조절 수단 (8) 출구 압력 또는 CO₂ 회로 막힘을 검출하는데 사용된다.
- [0116] - 출구 압력 센서 (26).
- [0117] 차동 유형 및 아날로그 출력의 압력 센서 (26). 이는 CO₂ 출구 유동 제한기로의 입구에서 압력 P2 을 측정하여 마이크로프로세서 (27) 가 적절한지를 검증할 수 있다. 이는 유동 제한기에서의 과도한 압력 또는 CO₂ 회로의 장애의 검출에 사용된다.
- [0118] - 마이크로프로세서 (27).
- [0119] 이는 디바이스의 상태 정보를 처리하고, 입력에 기초하여, 출력의 상태를 관리한다. 이는 입력 신호들 (디지털 및 아날로그) 및 출력 신호들 (솔레노이드 밸브 및 LED 표시기들의 작동) 을 관리할 그의 작동을 위해 필요한 제어 소프트웨어 프로그램을 포함한다.
- [0120] - 배터리 충전 회로 (28).
- [0121] 배터리 충전 (24) 을 모니터링한다. 배터리 충전 상태 표시기 (22) 의 작동을 모니터링한다.
- [0122] - 솔레노이드 밸브의 드라이버 (29).
- [0123] 이는 솔레노이드 밸브 (13) 의 요구에 적응시키기 위해 (마이크로프로세서 (27) 에서 생성된) 솔레노이드 밸브 (13) 의 개방 및 폐쇄 신호들을 조절한다.
- [0124] - 배터리 충전을 위한 USB (30) 입력.
- [0125] 마이크로 USB 커넥터, 표준 USB 충전기와 호환가능하다. 전력 핀만 사용한다. 데이터 핀이 연결되지 않는다. 대안적으로, 잭 커넥터와 같은 다른 유형의 커넥터가 사용될 수 있다.

- [0126] - 외부 충전기 (31).
- [0127] 마이크로 USB 충전 입력 또는 잭 커넥터를 위한 충전 입력을 가진 디바이스들용 표준 충전기.
- [0128] 입력 전압: 110/220 V; 50/60 Hz.
- [0129] 출력 전압: 연속 = 5 V.
- [0130] 따라서, 손잡이형 디바이스 (1) 는 배터리들 (24) 에 의해 전력을 공급받고, 통상적으로 전기 네트워크에 대한 접속 없이 사용된다. 낮은 배터리 수준의 경우에, 디바이스 (1) 는 또한 배터리들 (24) 을 재충전하기 위해 메인들에 접속되는 동안 사용될 수 있다. 배터리들 (24) 의 재충전은, 메인 전력 공급원-낮은 전압 (110/220 V; 50/60 Hz) 에 연결된 외부 충전기 (31) 를 이용하여 수행될 것이다.
- [0131] 마찬가지로, 디바이스 (1) 의 하우징 (2) 은, 사용 위치에서 카트리지의 밀봉을 보장하는 나사산 수단과 같은 상호 결합 수단에 의해 압력 조절 수단 (8) 에 결합될 수 있는 CO₂ 카트리지의 배치를 위한 내부 공동이 제공된, 손잡이 (2a) 의 영역에 위치한 제거가능한 부분을 포함한다.
- [0132] 다음으로, 도 6 및 도 7 을 참조하여, 본 발명의 디바이스 (1) 의 작동을 간략하게 설명한다.
- [0133] CO₂ 카트리지 (7) 는 압력 조절 수단 (8), 여기서는 압력 조절기에 높은 압력 (카트리지가 완전히 충전될 때 50 bar 와 카트리지가 비어 있을 때 0 bar 사이) 에서 CO₂ 의 유동을 공급한다. 이를 위해, 카트리지 (7) 는 압력 조절기의 나사식 입구 포트에 나사결합되어야 한다. 이는 과도한 기체 손실을 피하기 위해 가능한 한 빨리 행해져야 한다.
- [0134] 압력 조절기는 디바이스 (1) 의 제조시 설정된 설정치에 따라 그 출구 압력을 조절할 것이다. 이 압력은 1.2 bar (17.4 psia) 이상일 것이다.
- [0135] 압력 조절기의 출력은 3 개의 연결부에서 튜브에 의해 유도된다:
- [0136] · 입구 압력이 형성된 최대 안전성을 초과하면, 기체는 회로, 사용자 또는 환자에 대한 가능한 손상을 피하면서 외부로 직접 빠져나오도록, 입구 안전 밸브 (9) 로의 연결부.
- [0137] · 마이크로프로세서 (27) 가 대응하는 표시기 (23) 에 의해 기체 회로에서의 가능한 고장 (낮은 압력, 과도하게 높은 압력 또는 회로의 막힘) 을 신호할 수 있도록, 전자 제어 보드 (18) 상에 위치한 입구 압력 센서 (25) 로의 연결부.
- [0138] · CO₂ 회로의 입구 필터 (10) 의 하우징 (11) 으로의 연결부. CO₂ 유동이 입구 필터 (10) 의 케이싱 (11) 을 통과하자마자, 입구 필터 (10) 의 케이싱 (11) 의 출구는 튜브에 의해 솔레노이드 밸브 (13) 의 매니폴드 (12) 의 입구에 연결된다.
- [0139] 매니폴드 (12) 의 출구는 배관에 의해 출구 필터 (14) 의 하우징 (15) 의 입구에 연결된다.
- [0140] 출구 필터 (14) 의 케이싱 (15) 의 출구는 튜브에 의해 3 개의 연결부들에서 유도된다:
- [0141] · 입구 압력이 출구를 위해 형성된 최대 안전성을 초과하면, 기체는 회로, 사용자 또는 환자에 대한 가능한 손상을 피하면서 외부로 직접 빠져나오도록, 출구 안전 밸브 (16) 로의 연결부.
- [0142] · 전자 제어 보드 (18) 상에 위치한 출구 압력 센서 (26) 로의 연결부. 그 목적은 출구 압력이 원하는 CO₂ 유량을 달성하기에 적절하고 마이크로프로세서 (27) 가 대응하는 표시기 (23) 에 의해 기체 회로에서의 가능한 고장 (낮은 압력, 과도하게 높은 또는 회로의 차단) 을 신호할 수 있는지를 확인하는 것이다.
- [0143] · 미리 형성된 유동으로 CO₂ 를 외부로 방출시키기 위해, 출구 유량 (17) 조절 수단, 여기서 유량 제한기로의 연결부.
- [0144] 설명된 예에서, 디바이스 (1) 는 3 개의 정상 상태 (대기; 온; 및 슈팅), 2 개의 경고 상태 (낮은 압력 온, 및 장애 온) 및 경고 및 차단 상태 (과도한 압력) 에 있을 수 있다. 이러한 각 상태 각각에 대해 이하 간략하게 설명한다:
- [0145] - 대기 상태: LED (21, 22, 23) 가 오프되고 비필수 주변기기 전력 공급이 불능화되고; 마이크로프로세서 (27) 로의 전력 공급만 활성화되지만, 클럭 및 주변기기가 비활성화된 "절전" 상태로 남아 있다. 충분한 시간

(약 2 초) 동안 온/오프 버튼 (19) 을 누름으로써 이 상태 ("온" 상태로 진행) 를 나갈 수 있다.

- [0146] - 온 상태: 시스템 전력 공급이 완전히 활성화되고 마이크로프로세서 (27) 및 내부 발전기가 실행된다.
- [0147] - 슈팅 상태: 이 상태는 적절한 작동 조건들 (정확한 작동을 위한 적절한 배터리 수준 및 설정점의 미리 결정된 상한 및 하한 사이의 입구 압력 P1) 하에서 트리거 (4) 를 활성화함으로써 액세스된다.
- [0148] - 낮은 압력 온 상태 (경고): 이 상태는 CO₂ 회로에서 낮은 입구 압력 문제 P1 을 검출할 때 액세스된다.
- [0149] - 장애 온 상태 (경고): 이 상태는 CO₂ 회로에서 장애 문제를 검출할 때 (슈팅 상태 동안 검출됨) 액세스된다.
- [0150] - 과도한 압력 상태 (경보 및 차단): 이 상태는 허용되는 최대치보다 높은 CO₂ 유동의 입구 압력 P1 을 검출할 때 액세스된다. 이 문제는 디바이스가 절전 상태에 있지 않은 동안 언제든지 검출될 수 있다.
- [0151] 본 발명의 제 2 바람직한 실시형태가, 예를 들어 슬릿 램프와 같이, 종래의 안과용 검사 테이블 (도시되지 않음) 의 기구 유지 바에 고정식으로 부착가능한, 본질적으로 수평인 구성의 고정 디바이스 (1') 를 나타내는 도 8 및 도 9 에 도시되어 있다. 이러한 방식으로, 이러한 고정 디바이스 (1') 는 그러한 검사 테이블에 의해 제공된 전방 지지 요소 및 턱 받침대 덕분에 환자의 머리가 고정된 위치에서 유지될 때, 환자의 눈에 CO₂ 퍼프를 적용할 수 있게 한다. 제 1 실시형태의 손잡이형 휴대용 디바이스 (1) 에 공통되는 요소들을 식별하기 위해 동일한 도면 번호가 사용되었다.
- [0152] 마찬가지로, 이러한 고정된 디바이스 (1') 의 트리거는 사용자가 트리거를 눌러 CO₂ 퍼프를 생성할 때 하우스징 (2) 상의 임의의 원하지 않는 움직임을 방지하기 위해, 적외선 원격 제어 또는 작동 페달과 같이 케이싱 (2) 으로부터 분리된 원격 작동 수단 (도시하지 않음) 을 포함한다.
- [0153] 진술한 바와 같이, 쉬르머 검사에 사용되는 종래의 여과지 스트립들은 그 표면에 인쇄된 눈금 스케일에 표시된 30 mm 의 길이를 갖는다. 본 특허 출원의 발명자들은, 일부 경우에, 종래의 여과지 스트립들은 눈물에 의해 적셔진 영역이 스트립의 원위 단부에 도달하기 때문에, CO₂ 를 갖는 반사 분비가 본 발명의 디바이스를 사용하여 유발될 때 너무 짧다는 것을 발견하였다.
- [0154] 이러한 이유로, 본 발명은 또한 특히 본 발명의 디바이스 (1, 1') 에 의해 생성된 최대 반사 눈물 생성의 측정을 수행하기에 적합한, 쉬르머 검사의 수행을 위한 개선된 측정 스트립들 (40) 의 세트를 제공한다. 이러한 목적을 위해, 매우 풍부한 눈물이 있을 때 포화를 방지하기 위해, 기저 눈물 분비의 측정을 위해 시장에 존재하는 것들보다 더 큰 길이 및 더 작은 폭의 밀리미터 크기의 이용가능한 흡수지의 일부 스트립들 (40) 이 있다.
- [0155] 도 10 에서, 본 발명에 따른 개선된 스트립 (40) 이 예로서 도시되어 있고, 이는 대략 5 내지 10 mm 의 폭과 대략 50 mm 의 총 길이를 갖는 여과지 (예를 들어, Whatman® No. 41) 의 스트립 (40) 에 의해 형성되고, 안구 결막과 눈꺼풀 사이의 공간으로 들어가도록 의도된 근위 단부는 날카로운 각도를 제거하고 이에 따라 자극을 피하기 위해 라운딩처리된 에지를 갖는 설형 형상 (41) 을 갖는다. 또한, 상기 스트립들 (40) 은 산화에틸렌으로 살균되고, 탭 (41) 의 단부는 안구 마취제의 건조된 용액을 함유한다.
- [0156] 도 11 은 건강한 대상자의 눈물 비율에 대한 디바이스에 의한 CO₂ 자극의 영향을 도시한다. 각 환자의 BTR (흑색 점) 및 STR (백색 점) 의 개별 값들은 화살표로 연결되고, 이들의 BTR 크기에 의해 순차적으로 정렬된다. 눈물 예비물 (Tearing reserve; Tr) 의 양성 값 및 음성 값은 더 높은 BTR 값들을 갖는 대상자 중에서 음성 눈물 예비물 값의 증가된 발생을 강조하기 위해 각각 적색 및 청색으로 랩핑되었다.
- [0157] 도 12 는 건강한 대상자들이 그들의 양의 눈물 예비물 (Tr) 의 크기에 따라 순서화되는 것을 도시한다. BTR < 18 mm (적색 화살표) 또는 ≥ 18 mm (녹색 화살표) 인 대상자들은 따로 플로팅되었다. Tr 값들이 0 또는 음성 대상자는 제외되었다.
- [0158] 도 13 은 건강한 대상자의 집단 내 STR 의 차이를 도시한다. 기저 눈물 쉬르머 값이 10 mm 이하인 건강한 대상자는 최대 반사 자극 (밝은 적색 박스) 에 대한 양성 반응을 유지한다. 10 mm 이상의 BTR 값을 갖는 건강한 대상자는 자극이 눈물을 증대 또는 감소시키지 않거나 (청색 박스) 많은 눈물 예비물을 유지하지 않는 (적색 박스) 2 개의 별개의 그룹으로 분리된다. BTR > 10 mm (+) 인 대상자의 STR 값은 BTR < 10 mm (Kruskal Wallis, Dunn 의 방법, p < 0.05) 인 대상자와 상이하였다.
- [0159] 도 14 는 무증상 환자에서 CO₂ 자극 디바이스에 의한 CO₂ 자극의 영향을 도시한다. 도 11 에서와 같이, 각

환자의 BTR (흑색 점) 및 STR (백색 점) 의 개별값들은 화살표로 연결되고, BTR 크기에 의해 순차적으로 순서화된다. 눈물 예비물의 양성 및 음성 값들은 각각 적색과 청색으로 랩핑되었다.

[0160] 도 15 는 쇼그렌 증후군 환자의 그룹에서 CO₂ 자극에 대한 반응 곡선을 도시한다. 데이터는 도 11 에서와 같이 표시되었다. 각 환자의 BTR (흑색 점) 및 STR (백색 점) 의 개별 값들은 화살표로 연결되고, BTR 크기에 의해 순차적으로 정렬된다. 눈물 예비물의 양성 및 음성 값들은 각각 적색과 청색으로 랩핑되었다.

[0161] 도 16 은 건강한 대상자, 무증상 DED 환자 및 SS 환자 그룹에서 BTR (흑색) 및 STR (회색) 의 평균값들 *p < 0.05 Mann Whitney 검사를 비교한다.

[0162] 실시예들

[0163] 본 발명자들은, 2 가지 증증도 수준에서 눈 건조도를 가지고 건강한 양 성별의 대상자에서 본 발명에 기재된 디바이스로 안구 표면의 각막 통각수용체 및 저온 열수용체의 자극에 의해 획득된 눈물샘의 최대 반사 자극에 의해 유발된 눈물 분비 양을 양 성별의 인간 대상자에서 측정하여, 눈물 분비를 자극하는 디바이스의 효과 및 재현성을 평가하였다: 기저 쉬르머 검사 값들, 눈물 메니스커스 크기를 사용하여 진단된 쇼그렌 증후군을 가진 무증상; 눈물막 파괴 시간 (TBUT), Oxford 스케일 및 Mcmonnies 증상 설문으로 등급화된 각막 착색 수준. 두 그룹의 환자가 사용되었다:

[0164] 그룹 1 (대조군) 은 3 분내 쉬르머 검사 > 8 mm, TBUT > 7 초 및 0 도의 표재성 점상 각막염 (SPK) 을 가진 20 세 내지 69 세 (n=53) 의 건강한 및 무증상 양 성별 지원자들을 포함하였다.

[0165] 그룹 2 (안과 환자) 는 20 세 내지 69 세의 양 성별의 46 명의 대상자들을 포함하였고, 이 또한 다음으로 나누었다:

[0166] A. 3 분내 쉬르머 검사 < 10 mm 및 TBUT < 7 초 (n=13) 의 무증상 DED 환자들.

[0167] B. 이 질환 (n=30) 의 식별을 위해 확립된 표준 기준에 따라 1 차 또는 2 차 SS 와 연관된 안구 건조증으로 진단된 쇼그렌 증상 (SS) 환자.

[0168] 쉬르머 검사 값들은, 대조군 대상자들 및 무증상 낮은 BTR 및 증증 안구 건조 질환 (SS) 을 갖는 환자들에서, 본 발명의 디바이스로 4 s CO₂ 펄스 (자극된 눈물 비율 STR) 의 적용 직후, 한쪽 눈에서 기저 조건들 (기저 눈물 비율, BTR) 하에서 그리고 반대쪽 눈에서 10 분 후에 획득하였다.

[0169] 쉬르머 종이 스트립을 적용하기 직전에, 3 μ l 의 2% 리도카인을 마이크로피펫으로 결막과 접촉한 스트립의 플랩에 점적하여, 이 부위 안개 점막만을 국소적으로 마취시켜, 결막의 기계적 자극을 방지하였다. BTR 은 휴식 조건에서 3 분 동안 측정하였다.

[0170] CO₂ 자극에 의해 유발된 반사 눈물 분비를 대조군 측정의 것과 반대측 눈에서 10 분 후에 수행하였다. 이를 위해, 안와를 케도 상에 적용하였고 환자는 유출 오리피스를 직접 보도록 하였다. 그 후, 99% CO₂ 펄스를 적용하였다. 직후에, 2% 리도카인 3 μ l 가 함침된 탭을 갖는 쉬르머 스트립을 자극된 눈의 하부 눈꺼풀 상에 배치하였고, 이를 3 분 동안 유지하고 STR 을 획득하였다. 주목할만한 것은, 마취하에서 쉬르머 검사의 일반적인 실행에서, 0.4% 옥시부프로카인 10 μ l 를 결막낭에 점적하고, 쉬르머 검사를 수행하기 전에 5 분 동안 대기한다.

[0171] CO₂ 자극은 상당한 눈물 유동 증가를 유발하였다. 양성 반응자들의 평균 STR 은 20.8 \pm 1.3 mm 였고, 이는 이들의 평균 BTR 값 (14.2 \pm 1.1 mm) (p < 0.001, Wilcoxon 검사) 의 46.5% 증가를 나타낸다. 남성 및 여성 건강한 대상자들 사이에서 BTR 및 STR 값들의 통계적 차이는 발견되지 않았다 (각각 p = 0.981 및 p = 0.306, Mann Whitney 검사).

[0172] 도 12 에서, 건강한 대상자의 그룹 (n=46) 의 모든 구성원의 BTR 및 STR 의 개별 값들은 이들의 BTR 값에 따라 순서화되었다. 이러한 도시는 자극에 대한 양성 응답 (적색 화살표) 의 높은 발생률 (전체의 72.4%) 을 입증하고, 또한 CO₂ 에 의해 유발된 STR 값들이 그들의 BTR 을 넘지 않는 대상자들의 수가 적었다는 것을 입증한다. STR 값의 진폭은 5 mm 내지 40 mm 근처의 최고 피크 값의 범위로 다소 가변적이었다. 도 12 는 또한 자극에 대한 널 (null) 또는 음성 반응이 예비-자극 BTR 값이 10 mm 미만인 건강한 대상자들 중 어느 것에서도 관찰되지 않았지만, 더 높은 예비-자극 BTR 수준을 갖는 대상자들 중에서 주파수가 증가하고 음성 값들이 더

큰 것으로 나타나는 경향이 있음을 도시한다.

[0173] 각각의 건강한 대상자에서, BTR 과 STR 사이의 차이, 눈물 예비물 (Tr) 이라고 명명하고 건강한 대상자들에서 통상적으로 양성 (적색 화살표, 도 12) 인 파라미터를 측정하였다. 7 내지 10 mm (n = 16) 의 낮은 예비-자극 BTR 값들을 갖는 모든 대상자들은 $+6.8 \pm 0.9$ mm 의 평균 Tr 로 자극에 양성 반응하였다. 10 mm (n = 30) 초과인 BTR 수준을 나타내는 대상자들 중에서, 2/3 는 여전히 CO₂ 자극으로 눈물을 증가시킬 수 있었으며, 유사한 평균 Tr = $+7.1 \pm 0.8$ mm 인 반면, 나머지는 음성 Tr 을 나타내었다 (청색 화살표, 도 12). 주목할 만한 것은, BTR ≥ 18 mm 를 나타내는 14 명의 대상자들의 그룹 내에서, 11 명은 여전히 CO₂ 자극에 반응하여 격렬한 눈물을 생성하였고, $+6.6 \pm 1.0$ mm (n=11) 의 평균 Tr 값에 도달하였다 (도 13, 녹색 화살표). 도 13 은 많은 총 눈물 양을 생성하는 대상자들의 하위그룹의 놀라운 능력을 강조한다. 여기서, 양성 반응하는 건강한 대상자들의 BTR 및 STR 값들은 이들의 Tr 값의 크기에 따라 순서화되었지만, 18 mm 미만 (적색) 또는 18 mm 초과 (녹색) 의 BTR 값을 갖는 대상자들을 별도로 플로팅하였다. 이 그래프는 높은 BTR 을 나타내는 대상자들의 하위그룹이 여전히 눈물 분비의 현저한 증가 (즉, 정상적인 눈물 예비물 값을 유지함) 로 반응하는 능력을 유지하여, 더 낮은 BTR 을 갖는 대상자들과 비교하여 더 높은 최종 STR 값들을 유발할 수 있음을 보여준다. 따라서, 이미 높은 BTR (≥ 18 mm) 을 갖는 강력하게 반응하는 대상자의 이러한 하위그룹에서의 STR (30.0 ± 2.0 mm) 의 평균값은 BTR < 18 mm (17.0 ± 0.9 mm; $p < 0.001$, Mann Whitney 검사) 로 CO₂ 자극에 양성 반응하는 대상자들에서보다 상당히 더 높다.

[0174] 도 14 에서는, 모든 건강한 대상자의 평균 STR 을 나타냈다. BTR ≤ 10 mm 인 대상자 (전체의 34.8%, 연한 적색 상자) 는 CO₂ 자극에 대해 양성 반응하였다. 더 높은 BTR 값들을 갖는 대상자들은, 자극을 받았을 때 눈물 비율을 더 증가시킬 수 없거나 심지어 더 낮은 눈물 비율을 나타내는 것 (전체의 17.4%, 청색 박스), 및 자극 하에서 눈물을 증가시키는 능력을 유지하는 그룹 (전체의 47.8%, 적색 박스) 사이에서 세분될 수 있다.

[0175] 종합하면, 데이터에서는, 건강한 대상자들에서 총 눈물 분비 능력의 개별적인 차이가 충분하고, 그들의 BTR 값에 의해 통상적으로 간주되는 대상자가 실제로 그들의 최대 눈물 능력에 근접할 수 있음을 나타낸다.

[0176] 개인들의 무증상 DEP 환자의 그룹은, McMonnies 설문에서 그들의 점수에 따라 질병의 주관적 징후 없이, 중간 DED 를 상피 증상적으로 암시하는 중간 수준의 각막-결막 상피병증, BTR < 7 mm 및/또는 TBUT < 7 s, 낮은 눈물 메니스커스 높이를 특징으로 하였다.

[0177] 이 무증상 그룹에 속한 12 명의 환자들에서 CO₂ 자극에 의한 눈물 비율 변화를 도 14 에 도시하였다. 이들의 반응 곡선의 프로파일은 건강한 대상자들에서 획득한 프로파일과 질적으로 매우 유사하다 (도 11 과 비교). 그러나, 이들과 대조적으로, 무증상 DED 환자에서, CO₂ 자극에 대한 음성 반응 또는 무반응의 발생률이 더 높았으며, 이는 이미 낮은 BTR 값들을 갖는 대상자들에서 나타났다. 더욱이, 오직 2 명의 무증상 환자들에서만 피크 STR 의 값이 16 mm 를 초과한다. 여전히, 7 mm 미만의 BTR 을 갖는 환자들에서 기저 조건 하에서 낮은 눈물 분비는, 명백하게 통각성 자극 하에서 분비를 증가시키는 그들의 눈물샘의 능력을 완전히 손상시키지 않는다. 실제로, 그룹의 평균 눈물 예비물 (Tr) 값은 $+6.1 \pm 1$ mm, n = 7 이었으며, 이는 BTR 이 10 mm 미만인 건강한 대상자들에서의 동등한 Tr 값보다 단지 약간 더 낮았다 (도 11 및 도 14 비교). 그러나, 무증상 DED 환자들의 절반 초과는 CO₂ 자극 하에서 10 mm 의 피크 눈물 양에 도달할 수 없었다. 통계 분석은 무증상 DED 대상자들에서 BTR 과 STR 간에 유의한 상관관계를 보이지 않았으나 ($p=0.6$, 피어슨 상관관계수 = -0.168), BTR 과 Tr 사이에서는 음성 상관관계를 보였다 ($p=0.024$, 피어슨 상관관계수 = -0.642).

[0178] SS-DED 환자들의 그룹은, 류마티스과에 의한 안과에서 파생되고 일차 SS (9 명의 환자) 또는 이차 SS (21 명의 환자) 로 진단된 30 명의 환자로 구성되었다.

[0179] SS 그룹의 모든 구성원 중 CO₂ 에 대한 개별 반응은 도 15 에 나타내었다. 거기에서, 환자들은 대조군 그룹 및 무증상 그룹에서와 같이 그들의 BTR 값의 함수로서 순서화되었다. BTR 값들 ≤ 7 mm 까지, 대부분의 환자들 (17/21) 은 CO₂ 자극에 대해 양성이지만 온화한 눈물 반응 (평균 상승: $+3.1 \pm 0.6$ mm, n=17) 을 보였다. BTR > 7 mm 에 대해서, 9 명의 환자들 중 3 명만이 1 ~ 3 mm 에서 그들의 쉬르머 검사 점수를 증가시킨 반면, 나머지는 변하지 않거나 감소한 채로 있다. 종합하면, 이들 데이터는, SS 환자의 Tr 이 일반적으로 매우 낮음을 나타내고, BTR 이 환자들의 약 50% 에서 이미 기저 조건 하에서 최대 수준 또는 그 근처인 것으로 나타남을 나타낸다.

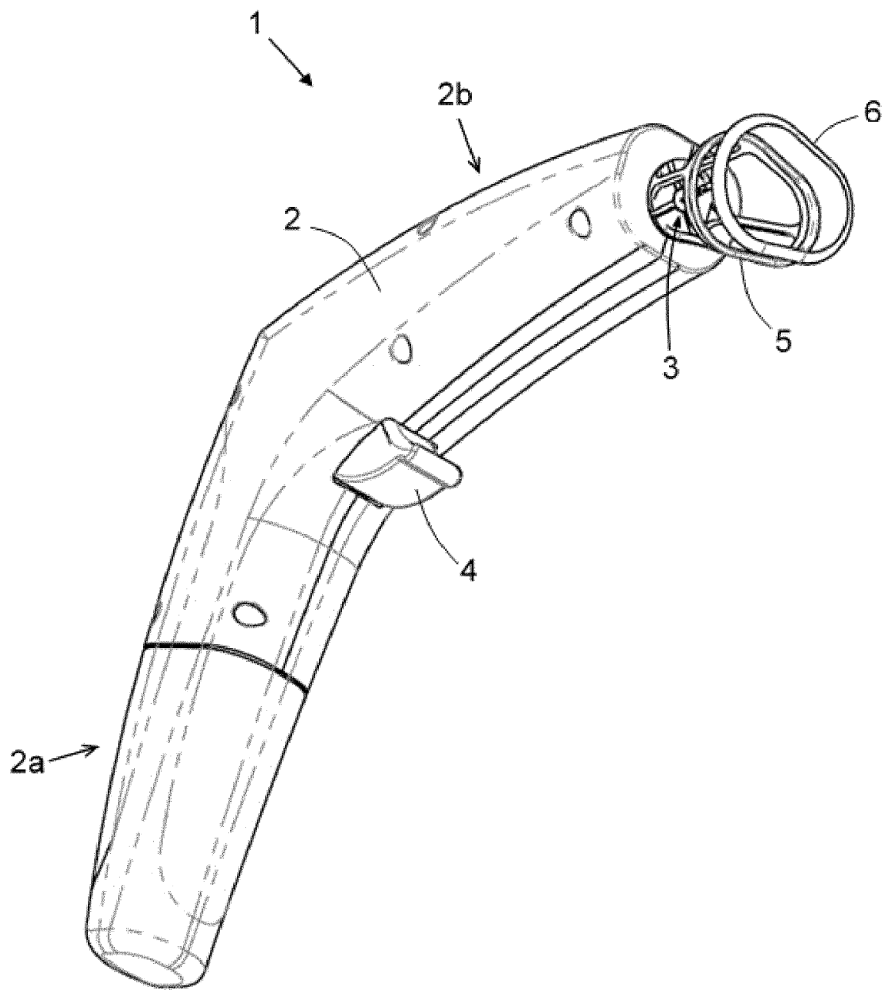
[0180] 도 16 은 건강한 무증상 DED 대상자들 및 SS-DED 환자들에서 획득된 BTR 및 STR 의 평균값을 요약하며, 이는 SS-DED 환자들 이 기저 조건 하에서 현저히 낮은 눈물 분비를 나타냄을 확인하지만, 또한 이들 환자들에서, 이들의 눈물샘의 기능적 불충분성에도 불구하고, 최대 반사 자극 하에서 눈물 유동을 증가시키는 능력이 여전히 남아 있음을 보여준다. 유사한 분비 패턴이 또한 무증상 환자들에서 관찰되며, 여기서 BTR 및 STR 의 약간 더 높은 값들은 개방 DED 증상의 발생을 명백히 방지한다.

[0181] 여기에서 각막 표면을 신경분포시키는 감각 신경 말단의 CO₂-유발 최대 자극을 발생시켜, 눈물샘 분비의 강한 반사 활성화 및 수성 눈물 유동의 상승을 유발하는 새로운 안과용 기기로 획득된 결과를 보고한다. 눈물 양의 이러한 갑작스런 증가는 아마도 분비선의 최대 급성 분비 능력을 나타낸다. 건강한 대상자와 DED 로 진단된 환자 사이의 상기 방법으로 획득된 결과의 비교는, CO₂ 자극에 의해 유발된 그의 기저 수준에 걸친 눈물 유동의 상승이 규정된 DED 안구 징후 및 증상을 나타내는 쇼그렌 증후군 환자에게서 매우 낮았지만, 또한 DED 의 주관적인 증상을 호소하지 않으면서, 비정상 눈물막 안정성 및 양, 그리고 개별 각막 상피 손상과 같은 DED 의 중간 징후를 나타내는 환자에게서도 매우 낮았다는 것을 입증한다. 따라서, 이러한 간단한 방법에 의한 최대 반사 눈물샘 분비의 측정은 환자의 눈물샘의 기능적 상태 및 안구 표면 건조도의 발병을 방지하는 그들의 능력에 관한 유용한 정보를 제공할 수 있다. 낮은 BTR 을 갖지만 질병의 증상이 없는 대상자들에서 DED 로의 발병을 따르고 예측하는 것이 또한 유용할 수 있다. 그들 거의 모두는 자극 하에서 그들의 기저 눈물 비율을 증가시킬 수 없었고, 양성 반응하는 이들의 STR 은 건강한 대상자들에 의해 나타난 BTR 의 평균값을 결코 넘어서지 않았다. 반응 곡선은 SS 환자들 중 하나와 밀접하게 유사하며, 따라서 이들은 아마도 눈물샘 기능부전의 차폐된 (masked) 초기 단계의 환자일 것이라는 경향이 강화된다. 증상적으로, SS 환자의 기저 눈물 수준은 일반적으로 자가면역 장애에 의해 생성된 눈물샘 손상의 크기의 중요한 기능적 신호로서 사용된다. 데이터에서는, 건강한 대상자와 대조적으로, 대부분의 SS 환자가 BTR 로부터 좁은 범위에서 이동하고 거의 12 mm 를 넘지 않는 최대 분비 능력을 가짐을 나타낸다. 이러한 관찰의 결론은, 환자의 낮은 기저 눈물을 향상시키기 위해 SS 환자의 눈물 예비물을 증가시키는 것을 목표로 하는 치료 방법에서는 이들 환자에 대해 여전히 이용가능한 잠재적인 눈물 양 증가의 실제 범위를 고려해야 한다는 것이다.

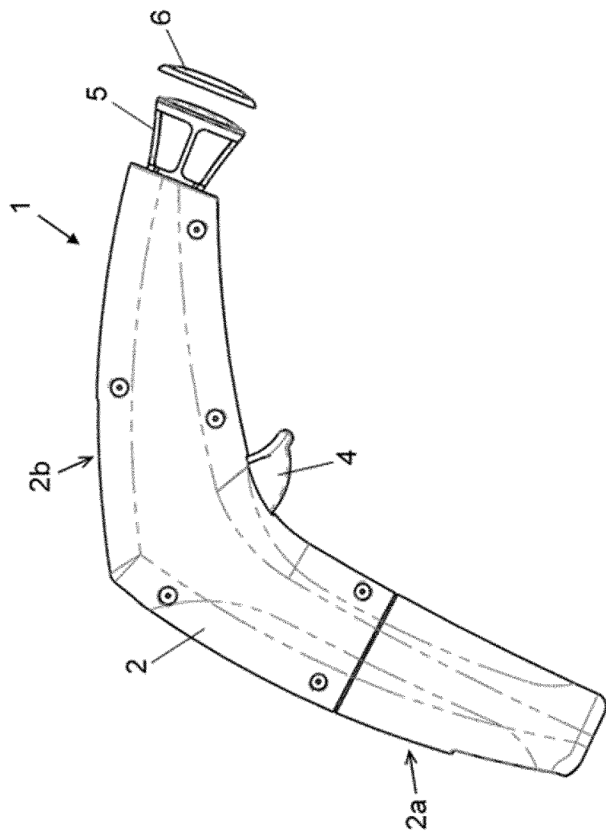
[0182] 종합하면, 이러한 관찰은 각막 신경의 반사 화학적 자극으로 유발된 최대 눈물 유동값이 눈물 분비선의 기능적 상태를 합리적인 정확도로 반영한다는 경향을 지지한다. 더욱이, 최대 분비 용량 및 눈물 예비물의 값은 환경적 도전에 반응하도록 그리고 안구 표면 감염 및/또는 염증을 동반하는 다양한 전신 또는 안구 장애에 대해 반응하도록 눈물샘의 기능적 능력을 예측하는데 유용할 수 있으며, 여기서 불충분한 눈물 유동은 눈 표면의 변경된 조건을 악화시키는데 기여한다. 수술 후 또는 연장된 콘택트렌즈 착용 하에서 안구 표면 스트레스에 반응하는 반사 보상 눈물은, 각막 상피 및 그의 신경의 손상 및 수반되는 염증 및 불쾌한 건조 및 통증 감각들을 방지하는데 중요하다는 것이 잘 알려져 있다. 광굴절 수술 또는 콘택트 렌즈 사용자의 예비 환자에서 눈 표면의 제어된 반사 자극을 사용하는 눈물샘 분비 조건에 대한 지식은, 눈 관리 전문가가 눈의 반사 상태를 개선하기 위해 이들을 적용하기 전에 일부 환자에서 이들 기술의 편의성 및 잠재적인 위험에 대한 정보 있는 결정을 채택하는 것을 도울 수 있다.

도면

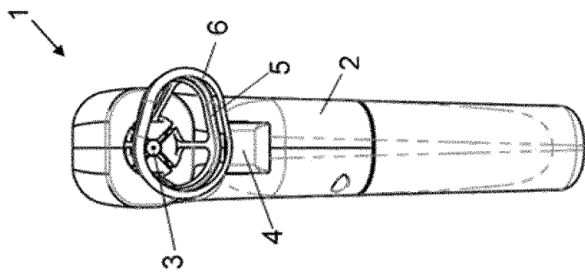
도면1



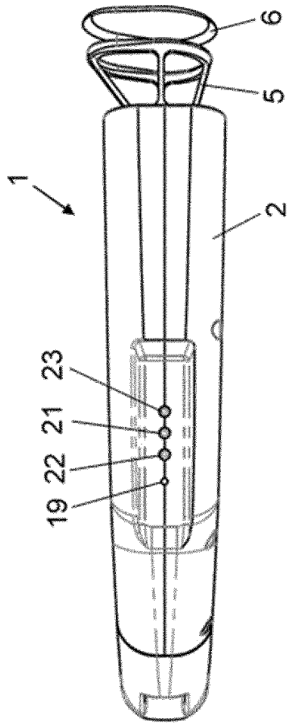
도면2



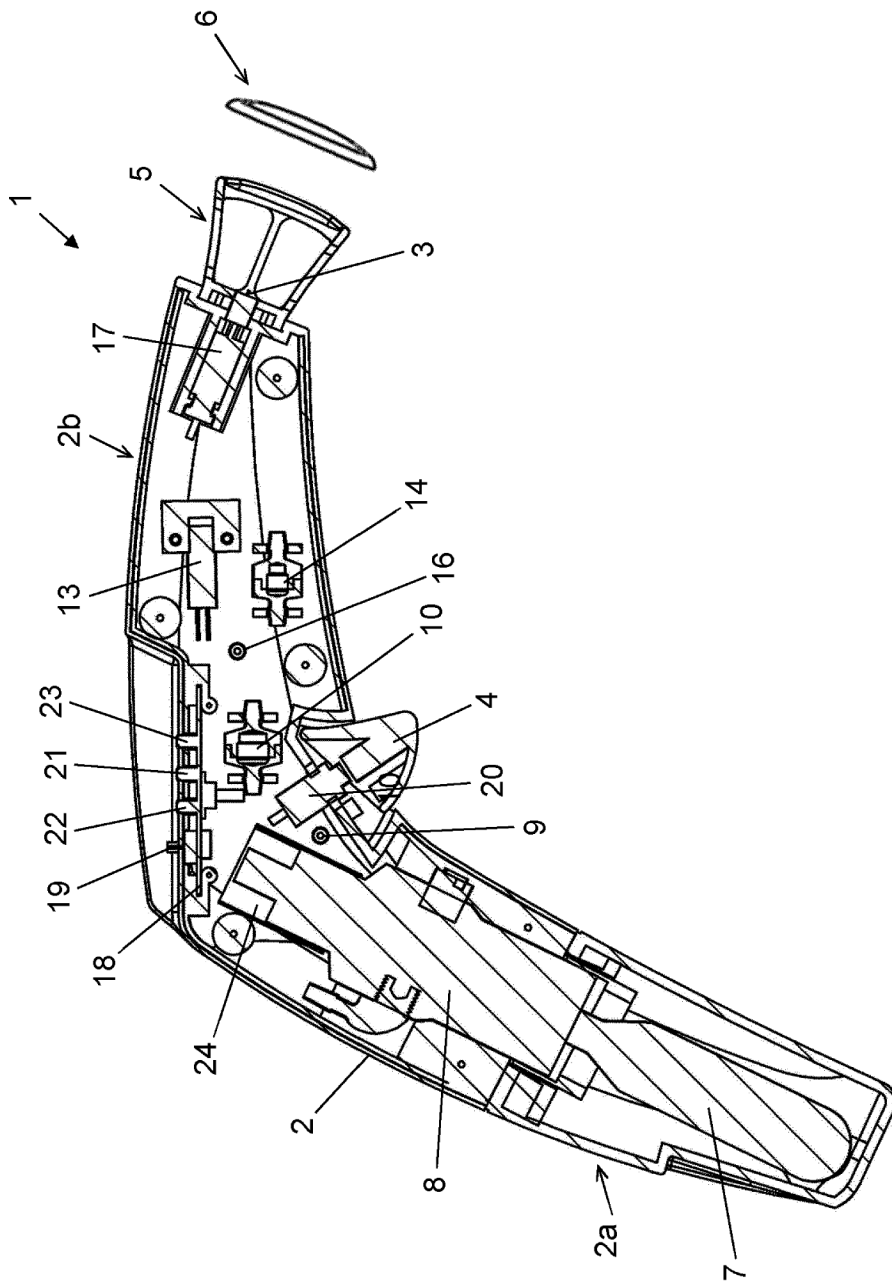
도면3



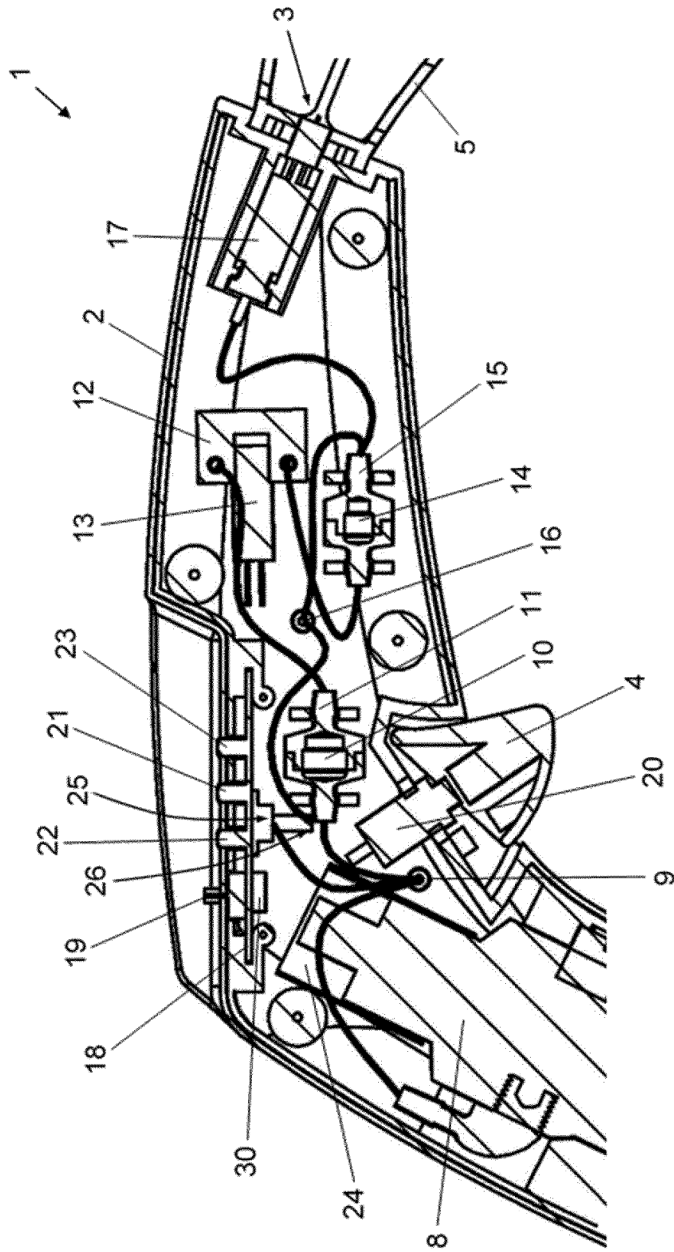
도면4



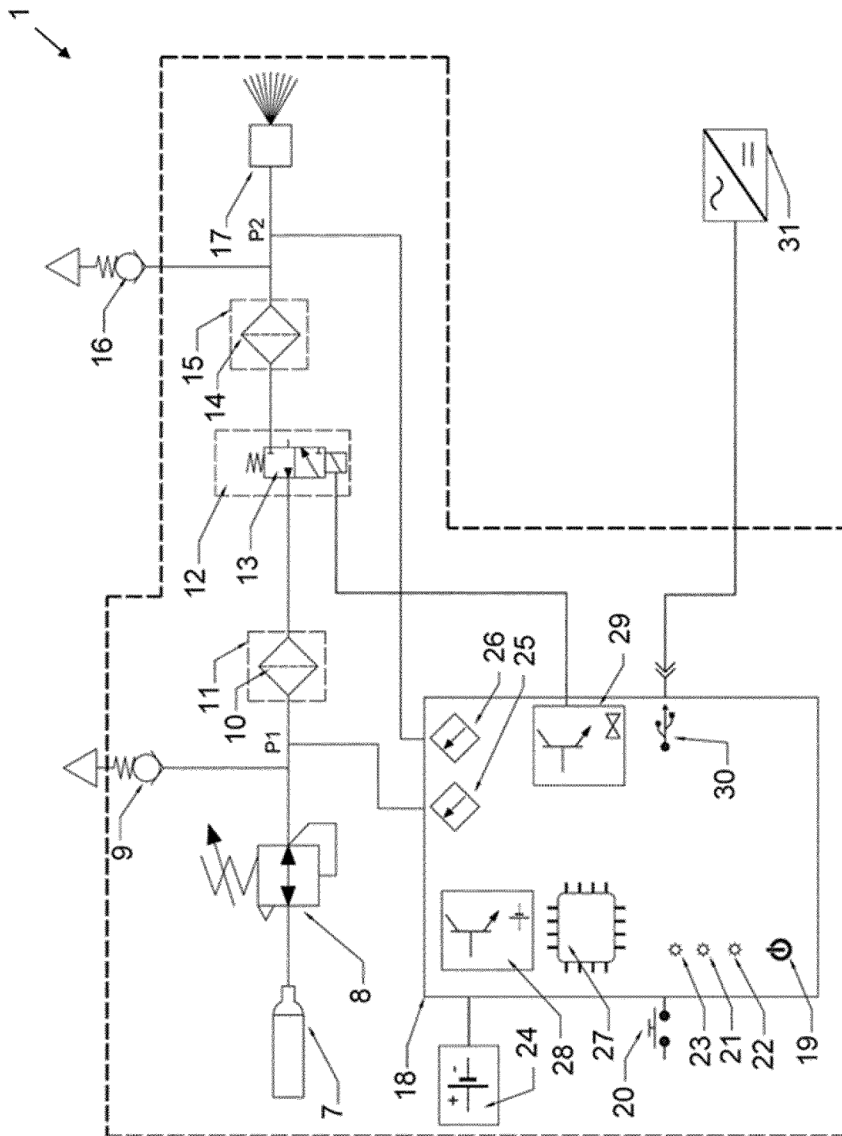
도면5



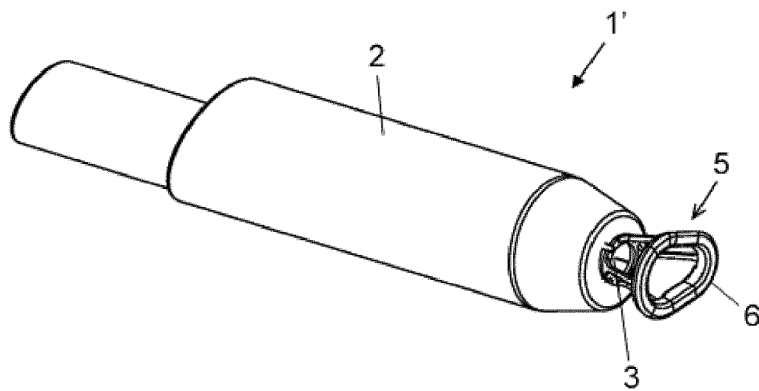
도면6



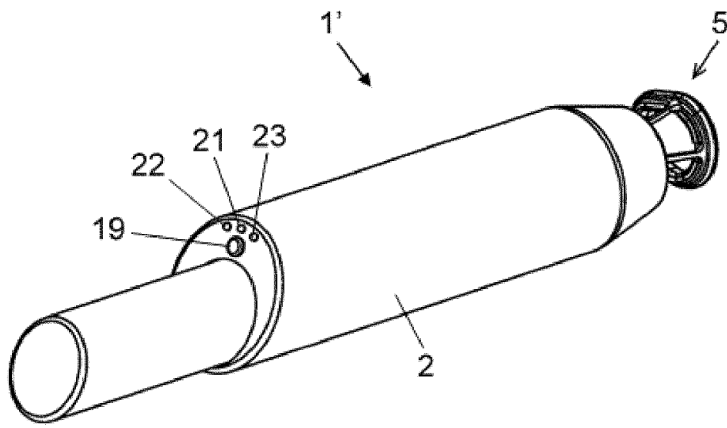
도면7



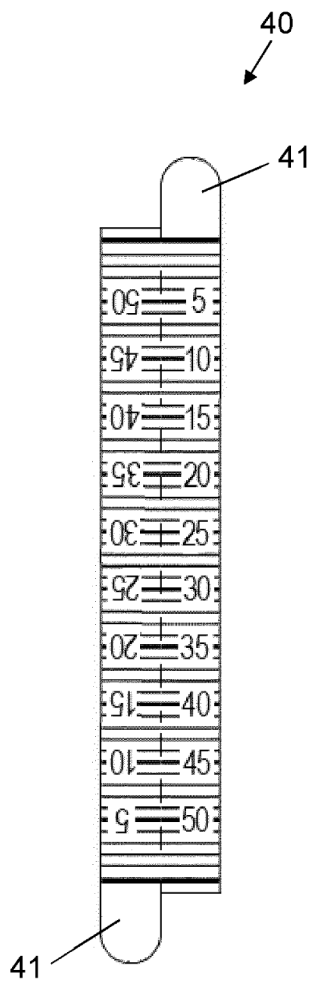
도면8



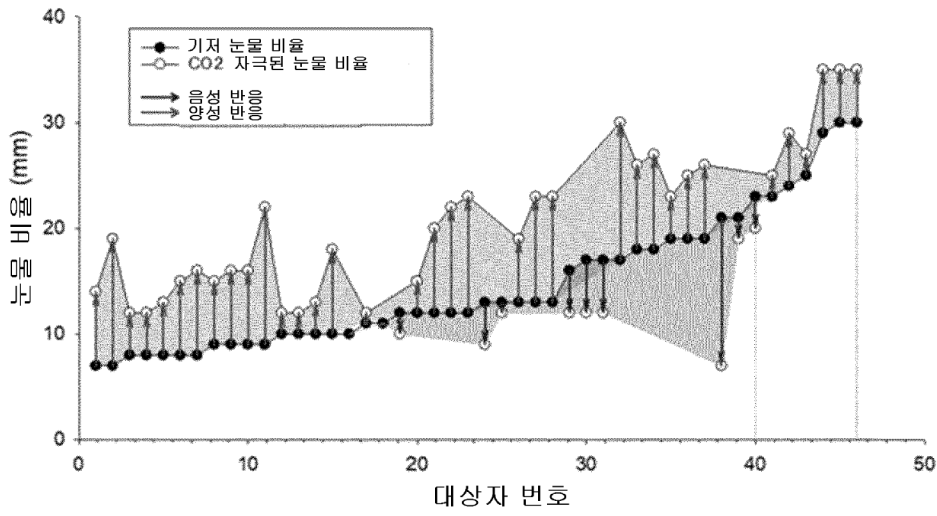
도면9



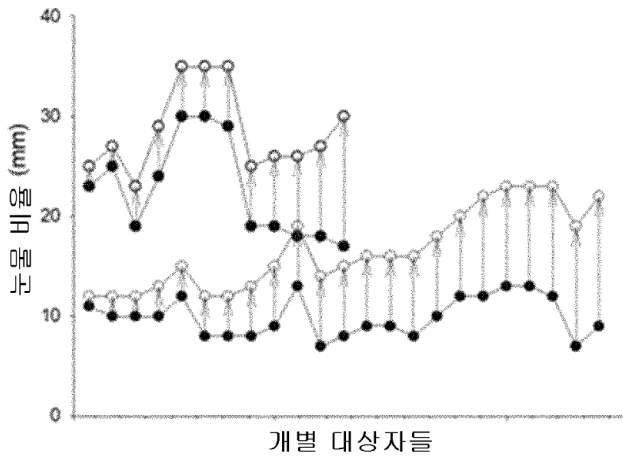
도면10



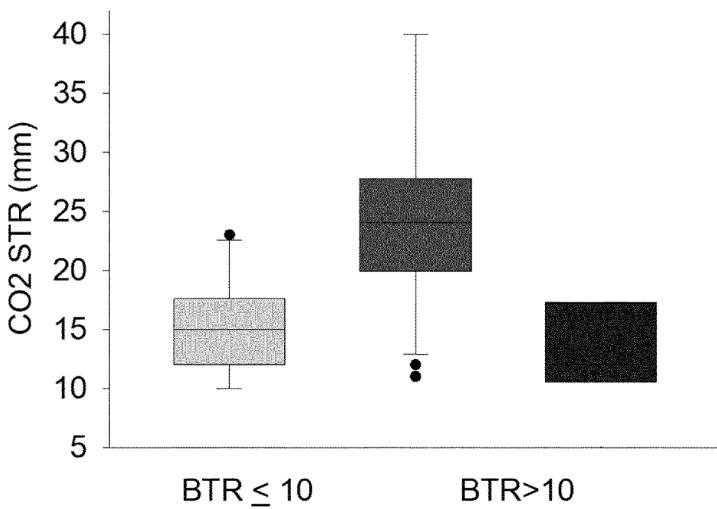
도면11



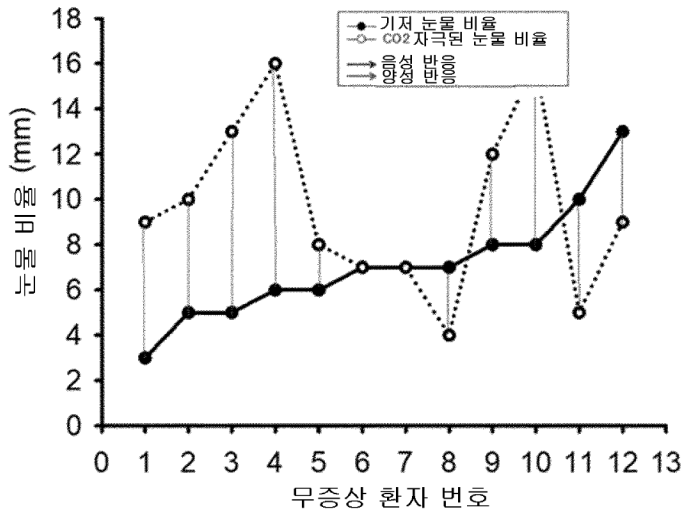
도면12



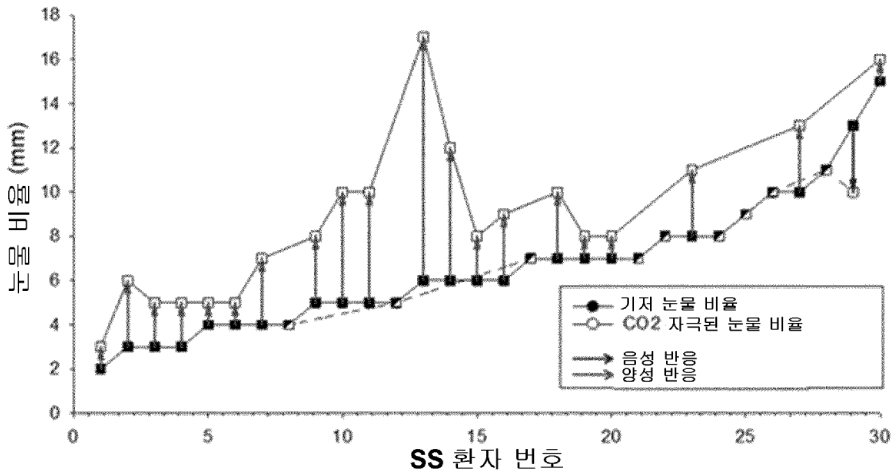
도면13



도면14



도면15



도면16

