

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 450**

51 Int. Cl.:

B65D 47/18	(2006.01)
A61J 1/20	(2006.01)
A61F 9/00	(2006.01)
B65D 25/08	(2006.01)
B65D 81/32	(2006.01)
F26B 5/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2016 PCT/IB2016/051965**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2016 WO16162814**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2016 E 16725222 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 3280654**

54 Título: **Método para fabricar un dispositivo dispensador para gotas para los ojos**

30 Prioridad:

10.04.2015 IT MI20150513

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.03.2021

73 Titular/es:

**DOMPÉ FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via San Martino 12
20122 Milan, IT**

72 Inventor/es:

GENTILE, MARCO MARIA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 812 450 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para fabricar un dispositivo dispensador para gotas para los ojos

5 La presente invención se relaciona con un proceso para la producción de un dispositivo para dispensar gotas para los ojos que contienen una primera sustancia y al menos una segunda sustancia que comprende un agente terapéutico.

10 Se conocen dispositivos dispensadores de gotas. Los dispositivos dispensadores de gotas conocidos generalmente tienen un cuerpo principal y un gotero acoplado con el cuerpo principal. El propósito del gotero es permitir, después de la administración, la dosificación de la sustancia contenida en su interior, para simplificar la dispensación de una cantidad predeterminada de gotas.

15 También se conocen dispositivos diseñados para contener dos sustancias diferentes dentro de recipientes respectivos. Estos recipientes pueden configurarse para evitar la mezcla de las dos sustancias o permitir la mezcla de las mismas, por ejemplo, para preparar una solución.

En el documento US4153057 se divulga un dispositivo para dispensar fármacos liofilizados y un proceso para producirlo.

20 Los dispositivos descritos anteriormente tienen, sin embargo, una serie de inconvenientes. En primer lugar, en los dispositivos conocidos, mantener separadas las dos sustancias contenidas dentro de los recipientes respectivos es una operación compleja; por lo tanto, los dispositivos conocidos no pueden garantizar una separación óptima de las dos sustancias. Este inconveniente es particularmente desventajoso ya que, si la mezcla de las sustancias se produce en el momento incorrecto, puede dar lugar a una preparación incorrecta de la solución que el dispositivo debe dispensar.

A la luz de lo anterior, el objetivo principal de la presente invención es resolver uno o más de los problemas encontrados en la técnica anterior.

30 Un objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo dispensador de gotas que sea compacto, simple y confiable.

35 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un dispositivo dispensador de gotas que pueda simplificar la formación de una solución que el dispositivo debe dispensar. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un proceso para la producción de un dispositivo dispensador de gotas capaz de automatizarse de una manera simple y confiable. Además, un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para preparar una solución ocular de múltiples dosis que sea simple y rápido.

40 Estos objetos junto con otros, que serán más claros a partir de la siguiente descripción, se logran esencialmente mediante un dispositivo dispensador de gotas, un proceso para producir un dispositivo dispensador de gotas y un proceso para preparar una solución ocular de múltiples dosis de acuerdo con lo establecido en una o más de las reivindicaciones adjuntas y/o los siguientes aspectos, considerados individualmente o en combinación entre sí o en combinación con cualquiera de las reivindicaciones adjuntas y/o en combinación con cualquiera de los aspectos o características adicionales que se describen a continuación.

45 La invención se define por la reivindicación 1.

50 El fármaco puede ser de naturaleza química y/o biotecnológica, por ejemplo, puede comprender el factor de crecimiento nervioso.

55 El primer recipiente (2) comprende un elemento (9) tubular con una porción (10) de extremo abierto, el segundo recipiente (3) comprende una pared (16) configurada para acoplarse de manera hermética a fluidos alrededor del elemento (9) tubular, un collar (13) con una abertura (14) y una porción (12) de base que define un asiento (15), estando el asiento (15) delimitado en un extremo por una barrera (17) que se puede perforar y siendo delimitado lateralmente por dicha pared (16) del segundo recipiente (3). Preferiblemente, el paso de ensamblaje comprende acoplar el elemento (9) tubular de manera hermética a fluidos dentro del asiento (15).

60 Preferiblemente, el paso de someter el primer recipiente/segundo recipiente/ensamblaje espaciador a una atmósfera de liofilización se realiza para provocar la salida de un contenido acuoso de la solución o dispersión que comprende el fármaco desde la abertura (14) del collar (13), obteniendo una composición (300) liofilizada que comprende el fármaco y para congelar el agua o la solución inyectable con base en agua, el agua o congelando la solución inyectable con base en agua sin salir del asiento (15) de modo que, después de retirar el primer recipiente/segundo recipiente/ensamblaje espaciador de la atmósfera de liofilización, el agua o la solución inyectable con base en agua se vuelve líquida nuevamente.

65

- Preferiblemente, el proceso comprende al menos un paso de esterilización de al menos los recipientes (2, 3) primero y segundo y/o el espaciador (4).
- 5 Preferiblemente, dicho al menos un paso de esterilización se realiza entre el paso de ensamblaje y el paso de liofilización de la segunda sustancia.
- Preferiblemente, dicho al menos un paso de esterilización se realiza antes de introducir la primera sustancia y la segunda sustancia dentro de los recipientes (2, 3) primero y segundo, respectivamente.
- 10 Preferiblemente, la esterilización es del tipo que usa rayos gamma o del tipo que usa óxido de etileno o se realiza con vapor en un autoclave.
- Preferiblemente, el proceso comprende proporcionar un miembro (5) dispensador tal como un gotero, donde dicho al menos un paso de esterilización comprende esterilizar también el miembro (5) dispensador.
- 15 Preferiblemente, el proceso comprende proporcionar un miembro (5) dispensador tal como un gotero y acoplar el miembro (5) dispensador con el segundo recipiente (3).
- 20 Preferiblemente, el paso de acoplar el miembro (5) dispensador con el segundo recipiente (3) se realiza en un ambiente estéril.
- Preferiblemente, el paso de acoplar el miembro (5) dispensador con el segundo recipiente (3) se realiza después de la liofilización de la segunda sustancia.
- 25 Preferiblemente, el proceso comprende empacar el dispositivo (1) dispensador de gotas para los ojos dentro de otro recipiente estéril y/o herméticamente sellado.
- Preferiblemente, el paso de empacado se realiza después del acoplamiento del miembro (5) dispensador con el segundo recipiente (3).
- 30 Preferiblemente, el paso de empacado se realiza en una atmósfera que contiene nitrógeno.
- Preferiblemente, el primer recipiente (2) comprende un elemento (9) tubular con una porción (10) de extremo abierto y el segundo recipiente (3) comprende una barrera (17) que se puede perforar y una porción (12) de base que define un asiento (15) delimitado en un extremo por la barrera (17) que se puede perforar y delimitado lateralmente por una pared (16) del segundo recipiente (3), donde el paso de ensamblaje comprende acoplar el elemento (9) tubular dentro del asiento (15) hermético al fluido sobre dicha pared (16) del segundo recipiente (3).
- 35 Preferiblemente, el paso de ensamblaje comprende acoplar el elemento (9) tubular dentro del asiento (15) de modo que la porción (10) de extremo abierto del elemento (9) tubular se coloca frente a la barrera (17) que se puede perforar.
- 40 Preferiblemente, el primer recipiente (2) comprende una porción (6) de base que comprende una base (7) de soporte sustancialmente plana y una pared (8) opuesta paralela a la base (7) de soporte y un elemento (9) tubular sobresaliente transversalmente desde dicha pared (8) opuesta, donde el paso de acoplar el espaciador (4) con el primer recipiente (2) comprende colocar el espaciador (4) alrededor del elemento (9) tubular y cerca o en contacto con dicha pared (8) opuesta.
- 45 Preferiblemente, el segundo recipiente (3) comprende una barrera (17) que se puede perforar y una porción (12) de base que define un asiento (15) delimitado en un extremo por la barrera (17) que se puede perforar y delimitado lateralmente por una pared (16) del segundo recipiente (3), donde el paso de acoplar el segundo recipiente (3) con el primer ensamblaje de recipiente/espaciador comprende ubicar el elemento (9) tubular dentro del asiento (15) hermético al fluido en dicha pared (16) del segundo recipiente (3).
- 50 Preferiblemente, el elemento (9) tubular comprende medios (11) para conectar mecánicamente entre sí los recipientes (2, 3) primero y segundo, donde el paso de acoplar el segundo recipiente (3) con el primer ensamblaje de recipiente/espaciador comprende acoplar el segundo recipiente (3) con el primer recipiente (2) por medio de dichos medios (11) de conexión.
- 55 Preferiblemente, el segundo recipiente (3) comprende un collar (13) dispuesto sobre el lado opuesto a la porción (12) de base, donde el proceso comprende proporcionar un miembro (5) dispensador, tal como un gotero, y acoplar el miembro (5) dispensador con el collar (13) del segundo recipiente (3).
- 60 Preferiblemente, el paso de proporcionar el primer recipiente (2), el segundo recipiente (3) y el espaciador (4) comprende moldear el primer recipiente (2), el segundo recipiente (3) y el espaciador (4).
- 65

Preferiblemente, el proceso comprende además un paso de preparación de solución de gotas para los ojos de múltiples dosis que comprende los pasos de:

5 - quitar el espaciador (4),

- perforar la barrera (17) por medio de dicho elemento (9) tubular,

- mezclar agua o solución con base en agua para inyección (200) y composición (300) liofilizada que comprende el fármaco para obtener una solución ocular.

10 Preferiblemente, el paso de mezclar agua y solución con base en agua para inyección (200) y composición (300) liofilizada que comprende el fármaco comprende el paso de agua o solución con base en agua para inyección (200) desde el primer recipiente (2) en el segundo recipiente (3).

15 Preferiblemente, el paso de perforar la barrera (17) por medio de dicho elemento (9) tubular se realiza moviendo el primer recipiente con relación al segundo recipiente (3), o viceversa.

Preferiblemente, el proceso comprende dispensar una o más dosis de solución ocular por medio de dicho miembro (5) dispensador.

20 A modo de ejemplo no limitativo, se proporciona ahora la descripción detallada de una o más realizaciones preferidas de la invención, en la que:

25 La Figura 1 muestra una vista despiezada del dispositivo dispensador de gotas producido por un proceso de acuerdo con una realización de la presente invención;

La Figura 2 muestra una vista despiezada parcial del dispositivo dispensador de gotas de la Figura 1;

30 La Figura 3 muestra una vista en sección transversal del dispositivo dispensador de gotas producido de acuerdo con una realización de la presente invención, en la condición ensamblada;

Las Figuras 4 y 5 muestran vistas en sección transversal de un dispositivo dispensador de gotas producido de acuerdo con una realización de la presente invención, en diferentes condiciones ensambladas.

35 Con referencia a las figuras, 1 denota en general un dispositivo para dispensar gotas. El dispositivo 1 dispensador de gotas comprende un primer recipiente 2, un segundo recipiente 3, un espaciador 4 y un miembro 5 dispensador. Preferiblemente, el primer recipiente 2 está formado como una sola pieza. El primer recipiente 2 comprende una porción 6 de base que contiene agua para inyección (WFI) 200 o una solución con base en agua para inyección. La porción 6 de base tiene una base 7 de soporte y una pared 8 opuesta, desde la cual se extiende transversalmente un elemento 9 tubular. El elemento 9 tubular está formado como una sola pieza con la porción 6 de base y tiene una porción 10 de extremo abierta. El elemento 9 tubular también tiene medios 11 de conexión mecánica diseñados para permitir el acoplamiento de los recipientes 2, 3 primero y segundo. A modo de ejemplo, el elemento 9 tubular puede tener una primera sección sustancialmente lisa destinada a recibir un espaciador 4, y los medios 11 de conexión mecánica pueden definirse a lo largo de una segunda sección del elemento 9 tubular. Los medios 11 de conexión mecánica pueden comprender al menos una rosca; alternativamente, los medios 11 de conexión pueden ser del tipo de acoplamiento rápido o de bayoneta. A modo de ejemplo, las figuras unidas muestran un elemento 9 tubular provisto con medios de conexión roscados definidos por proyecciones periféricas que se extienden a lo largo de una superficie exterior del elemento 9 tubular. La porción 10 de extremo abierto está destinada a permitir, en ciertas condiciones de funcionamiento del dispositivo 1 dispensador de gotas, el paso de agua para inyección 200 a través de este y, por lo tanto, fuera del primer recipiente 2.

55 El segundo recipiente 3 contiene una composición 300 liofilizada que comprende un medicamento, por ejemplo, un factor de crecimiento nervioso (NGF), y está configurado para acoplarse con el primer recipiente 2. Preferiblemente, el segundo recipiente 3 está formado como una sola pieza. El segundo recipiente 3 tiene una porción 12 de base y un collar 13 provisto con una abertura 14 y definido sobre el lado opuesto a la porción 12 de base. Un asiento 15 delimitado lateralmente por una pared 16 y en un extremo por una porción 17 que se puede perforar que se extiende transversalmente con respecto a la pared 16 se define sobre la porción 12 de base del segundo recipiente 3. El asiento 15 puede tener una forma sustancialmente cilíndrica; alternativamente, el asiento 15 puede tener una forma sustancialmente similar a un prisma o de prisma truncado o frustocónica. Como se muestra en la Figura 3, en la condición ensamblada del dispositivo 1 dispensador de gotas, el elemento 9 tubular está alojado al menos parcialmente dentro del asiento 15. La pared 16 está destinada a acoplarse de manera hermética a fluidos con los medios 11 de conexión mecánica del elemento 9 tubular; para este propósito, la pared 16 puede estar conformada para que coincida con los medios 11 de conexión del elemento 9 tubular o puede tener a su vez medios de conexión. Las figuras adjuntas muestran un segundo recipiente 3, cuya pared 16 está conformada para coincidir con la rosca del elemento 9 tubular. De acuerdo con esta realización, los recipientes 2, 3 primero y segundo pueden acoplarse o desacoplarse simplemente atornillando o desatornillando el segundo recipiente 3 junto con/desde el primer recipiente

2. Con el fin de asegurar una conexión hermética a fluidos entre los recipientes 2, 3 primero y segundo, el primer recipiente 2 puede estar hecho de un material que tenga una dureza mayor que la del material del que está hecho el segundo recipiente 3; por ejemplo, el primer recipiente 2 puede estar hecho de teflón y el segundo recipiente 3 puede estar hecho de polietileno. Al proporcionar un material más duro, o un recubrimiento, para el primer recipiente 2, el segundo recipiente 3 puede deformarse cuando los dos recipientes se acoplan entre sí. De esta manera, cuando el elemento 9 tubular se inserta dentro del asiento 15 del segundo recipiente 3, el propio asiento 15 se deforma para formar una carcasa hermética a fluidos alrededor del elemento 9 tubular. Como se mencionó anteriormente, un collar 13 se define sobre el lado opuesto a la porción 12 de base del segundo recipiente 3 que define el asiento 15, donde el miembro 5 dispensador se acopla con dicho collar en la condición ensamblada del dispositivo 1 dispensador de gotas (véase la Figura 3). El miembro 5 dispensador comprende una abertura 18 de distribución de fluido en comunicación fluida con el segundo recipiente 3. Como se muestra en las figuras adjuntas, el miembro 5 dispensador puede consistir, por ejemplo, en un gotero. El collar 13 y el miembro 5 dispensador pueden tener medios 19 de conexión mecánica; las figuras adjuntas muestran, por ejemplo, un collar 13 provisto con medios 19 de conexión roscados y un miembro 5 dispensador internamente conformado para que coincida con el roscado del collar 13 (véanse las Figuras 3 a 5). Alternativamente, los medios 19 de conexión pueden ser del tipo de acoplamiento rápido o de bayoneta.

El miembro 5 dispensador está configurado para permitir la dispensación de una solución ocular de múltiples dosis preparada a partir de agua para inyección 200 y composición 300 liofilizada que comprende el fármaco, como se describirá con mayor detalle a continuación. En particular, el miembro 5 dispensador (que se muestra solo esquemáticamente en las Figuras 3 a 5) está configurado para dispensar gotas de solución ocular mientras se mantiene un ambiente estéril dentro del segundo recipiente 3. Debido a esta característica particular del miembro 5 dispensador es posible diseñar el dispositivo 1 dispensador de modo que la solución ocular preparada con este pueda ser de múltiples dosis. En otras palabras, desde el momento en que la solución se prepara dentro del dispositivo 1 dispensador, la solución puede usarse durante un período prolongado, hasta 90 días después de abrirse, y esto generalmente permite completar un ciclo de terapia usando un solo dispositivo 1 dispensador. Un miembro 5 dispensador capaz de preservar la esterilidad del recipiente se distribuye comercialmente, por ejemplo, bajo el nombre comercial Novelia®, de Nemera La Verpilliere, Francia.

El espaciador 4 tiene además bases 20 opuestas y paralelas que, en la configuración donde el espaciador 4 está acoplado con los recipientes 2, 3 primero y segundo, hacen contacto con los recipientes 2, 3 primero y segundo (véase la Figura 3). Por lo tanto, en la condición ensamblada del dispositivo 1 dispensador de gotas, el espaciador 4 se acopla entre los receptores 2, 3 primero y segundo. El contacto entre las bases 20 del espaciador 4 y, respectivamente, los recipientes 2, 3 primero y segundo evita que estos últimos se puedan acercar entre sí inadvertidamente. A modo de ejemplo, el espaciador 4 puede consistir en una junta tórica o anillo resiliente. El espaciador 4 tiene una forma sustancialmente anular y comprende una brecha 22 que permite la extracción lateral del espaciador incluso cuando la pared 16 del segundo recipiente 3 se acopla de manera hermética a fluidos alrededor del elemento 9 tubular del primer recipiente 2. De esta manera, el espaciador 4 puede retirarse sin desmontar el dispositivo 1, salvaguardando así la esterilidad del propio dispositivo 1 y su contenido. Preferiblemente, el espaciador 4 tiene un cuerpo principal que tiene sustancialmente el mismo tamaño radial en comparación con los recipientes 2, 3 primero y segundo. Proporcionar el primer recipiente 2, el segundo recipiente 3 y el espaciador 4 con el mismo tamaño radial es particularmente ventajoso ya que aumenta la compacidad del dispositivo 1 dispensador de gotas para los ojos. Opcionalmente, el espaciador 4 comprende una lengüeta 21 diseñada para permitir un fácil movimiento del mismo (véanse las Figuras 1-3). Como se muestra en la Figura 3, el espaciador 4 puede evitar, en la condición ensamblada del dispositivo 1 dispensador de gotas, que el elemento 9 tubular entre en contacto con la porción 17 que se puede perforar. La porción 17 que se puede perforar opera entre una condición cerrada (barrera no perforada, véase la Figura 3), en la que evita la mezcla de agua para inyección y la composición 300 liofilizada que comprende el fármaco, y una condición abierta (barrera perforada o abierta, véase la Figura 5), en la que permite mezclar agua para inyección 200 y composición 300 liofilizada que comprende el fármaco. En la condición ensamblada del dispositivo dispensador de gotas que se muestra en la Figura 3, la porción 17 que se puede perforar está en una condición cerrada en la que delimita en la parte superior el asiento 15 definido por el segundo recipiente 3 y evita la mezcla entre sí de las sustancias contenidas respectivamente dentro de los recipientes 2, 3 primero y segundo. Después de retirar el espaciador 4 y un movimiento del primer recipiente 2 contra el segundo recipiente 3 (o viceversa), el elemento 9 tubular entra en contacto con la porción 17 que se puede perforar, perforándola o provocando la apertura de la misma (véase la Figura 5). En cambio, la Figura 4 muestra una configuración del dispositivo 1 dispensador de gotas entre la configuración mostrada en la Figura 3 y la que se muestra en la Figura 5, donde el espaciador 4 se ha retirado del dispositivo 1 dispensador de gotas, pero el elemento tubular 9 no actúa sobre la barrera 17 que se puede perforar. Después de perforar la barrera 17, las dos sustancias contenidas dentro de los recipientes 2, 3 primero y segundo se pueden mezclar simplemente agitando el dispositivo 1 dispensador de gotas. La mezcla entre sí de las dos sustancias permite la preparación de una solución ocular de múltiples dosis. Por tanto, la solución ocular de múltiples dosis se puede dosificar y dispensar por medio del miembro 5 dispensador.

La presente invención se relaciona con un proceso para la producción de un dispositivo 1 para dispensar gotas para los ojos, de acuerdo con la reivindicación 1.

De acuerdo con una primera realización del proceso, se introduce agua para inyección 200 o una solución para inyección con base en agua dentro del primer recipiente 2. Luego, el espaciador 4 se acopla con el primer recipiente 2 alrededor del elemento 9 tubular; a este respecto, véase el primer ensamblaje de recipiente/espaciador que se muestra en la Figura 2. En este punto, el segundo recipiente 3 está acoplado con el primer ensamblaje de recipiente/espaciador; este acoplamiento asegura un sellado hermético al líquido entre el primer recipiente 2 y el segundo recipiente 3 y evita por lo tanto que la sustancia contenida dentro del primer recipiente 2 salga del asiento 15 dentro del cual el elemento 9 tubular está acoplado de manera hermética al líquido. En particular, se evita que el fluido salga del primer recipiente 2 por la provisión de la porción 17 que se puede perforar que cierra el asiento 15 en la parte superior y por el acoplamiento hermético al fluido entre el elemento 9 tubular y la pared 16 que delimita lateralmente el asiento 15.

Después del acoplamiento del segundo recipiente 3 con el primer ensamblaje de recipiente/espaciador, se realiza la esterilización del primer recipiente/segundo recipiente/ensamblaje espaciador. La esterilización puede ser del tipo que usa rayos gamma u óxido de etileno o puede ser del tipo que se realiza usando vapor en un autoclave. Posteriormente, se introduce una solución o dispersión que comprende un fármaco dentro del segundo recipiente 3. El fármaco puede ser de naturaleza química y/o biotecnológica, por ejemplo, puede comprender el factor de crecimiento nervioso. En este punto del proceso, el primer recipiente 2 contiene agua para inyección 200 y se acopla de manera hermética a fluidos con el segundo recipiente 3, y el segundo recipiente 3 contiene la solución o dispersión que comprende el fármaco; el segundo recipiente 3 está abierto en la región del collar 13.

El primer recipiente/segundo recipiente/ensamblaje espaciador se somete luego a una atmósfera de liofilización; para este fin, se puede insertar dentro de una cámara de liofilización. La atmósfera de liofilización puede tener, por ejemplo, una temperatura entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ para el secado primario y una temperatura entre $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+35\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $+15\text{ }^{\circ}\text{C}$ para secado secundario; la presión de vacío durante el proceso puede tener un valor de entre 20 y 300 μbar (microbar). La atmósfera de liofilización permite la liofilización de la solución o dispersión que comprende el fármaco y, por lo tanto, permite obtener una composición 300 liofilizada que comprende el fármaco. La operación de liofilización elimina el contenido de agua de la solución o dispersión que comprende el fármaco; este contenido de agua fluye desde el segundo recipiente 3 a través de la abertura 14 del collar 13. Dado que el primer recipiente 2 está acoplado de manera hermética a fluidos con el segundo recipiente 3, la atmósfera de liofilización al contrario no permite la liofilización del agua para inyección 200 contenida en el primer recipiente 2; el agua para inyección 200 se congela dentro del primer recipiente 2, sin embargo, sin poder salir del mismo o del asiento 15 dentro del cual está acoplado el elemento 9 tubular. Como está confinado dentro del primer recipiente, el agua para inyección 200 vuelve al estado líquido después de la eliminación de la atmósfera de liofilización.

En este punto, un miembro 5 dispensador se desacopla con el collar 13 del segundo recipiente 3 para obtener un dispositivo 1 para dispensar gotas para los ojos, el miembro 5 dispensador se puede acoplar con el collar 13 simplemente atornillándolo con este. El compromiso del miembro 5 dispensador puede realizarse en un ambiente estéril. El dispositivo 1 para dispensar gotas para los ojos así obtenidas se muestra en la Figura 3.

El proceso entonces implica un paso para empacar el dispositivo 1 dispensador de gotas para los ojos; el paso de empaquetado se realiza preferiblemente en una atmósfera que contiene nitrógeno. El paso de empaquetado puede implicar colocar el dispositivo 1 dispensador de gotas para los ojos dentro de otro recipiente estéril o herméticamente cerrado.

De acuerdo con una segunda realización del proceso, el primer recipiente 2 y el segundo recipiente 3 se esterilizan en primer lugar. Este paso también puede involucrar la esterilización del miembro 5 dispensador y el espaciador 4. La esterilización puede ser del tipo que usa rayos gamma u óxido de etileno o puede ser del tipo que usa vapor realizado en un autoclave. De acuerdo con la segunda realización del proceso, uno o más de los pasos posteriores a la esterilización, que se describirán a continuación, se pueden realizar en un entorno estéril. Después de la esterilización, se introduce agua para inyección 200 dentro del primer recipiente 2. Luego se acopla un espaciador 4 con el primer recipiente 2 alrededor del elemento 9 tubular. Se introduce una solución o dispersión que comprende el fármaco dentro del segundo recipiente 3; durante este paso, el segundo recipiente 3 no se ensambla con el primer recipiente 2. El segundo recipiente 3 se somete entonces a una atmósfera de liofilización que tiene los mismos valores de temperatura y presión descritos anteriormente; de esta manera se produce la liofilización de la solución o dispersión que comprende el fármaco contenido dentro del segundo recipiente 3. De acuerdo con la segunda realización, el primer recipiente 2 no se somete a la atmósfera de liofilización. Al final del proceso de liofilización, el segundo recipiente 3 contiene una composición 300 liofilizada que comprende el fármaco. Después de la liofilización, el miembro 5 dispensador se acopla con el collar 13 del segundo recipiente 3; el acoplamiento del miembro 5 dispensador puede realizarse en un ambiente estéril. Con el fin de realizar el ensamblaje del dispositivo 1 dispensador de gotas, el segundo de recipiente/ensamblaje de miembro dispensador se acopla con el primer de recipiente/ensamblaje espaciador. Esta operación de ensamblaje puede realizarse de modo que el primer recipiente 2 esté conectado de manera hermética a fluidos con el segundo recipiente 3 (como se describió anteriormente) con el fin de evitar fugas de líquido entre dichos recipientes. El dispositivo 1 para dispensar gotas para los ojos así obtenidas se muestra en la Figura 3.

El proceso prevé entonces un paso para empaquetar el dispositivo 1 dispensador de gotas para los ojos; el paso de empaquetado se realiza preferiblemente en una atmósfera que contiene nitrógeno. El paso de empaquetado puede implicar colocar el dispositivo 1 dispensador de gotas para los ojos dentro de otro recipiente estéril o herméticamente cerrado.

5 El uso del dispositivo 1 dispensador de gotas para los ojos se describirá a continuación. El uso del dispositivo 1 dispensador de gotas para los ojos implica sustancialmente la preparación de una solución ocular de múltiples dosis.

10 Para permitir la preparación de la solución ocular, a partir del estado ensamblado del dispositivo 1 dispensador de gotas para los ojos, el espaciador 4 se retira lateralmente del dispositivo 1 dispensador de gotas para los ojos. Debido a la presencia de la brecha 22, el espaciador 4 puede retirarse sin desacoplarse del primer recipiente 2 desde el segundo recipiente/ensamblaje de miembro dispensador. En este punto, el primer recipiente 2 y el segundo recipiente 3 se mueven relativamente más cerca entre sí; por ejemplo, esta operación se puede realizar por medio del movimiento de rotación del segundo recipiente 3 con respecto al primer recipiente 2 (como se muestra en la Figura 5) o viceversa.

15 El movimiento de los recipientes 2, 3 primero y segundo es posible debido a la provisión de los medios de conexión descritos anteriormente. Este movimiento permite que la barrera 17 del segundo recipiente 3 sea perforada por medio del elemento 9 tubular del primer recipiente 2 (véase la Figura 5). Después de perforar la barrera 17, con el fin de obtener la solución ocular, se realiza la mezcla de agua para inyección 200 y la composición 300 liofilizada que comprende el fármaco, por ejemplo, el factor de crecimiento nervioso.

20 Como se mencionó anteriormente, la composición 300 liofilizada que comprende el fármaco se introduce dentro del segundo recipiente 3, con el que está acoplado el miembro 5 dispensador. Durante el uso del dispositivo 1 dispensador de gotas, debido a la provisión de la composición 300 liofilizada en la proximidad del miembro 5 dispensador, al agitar el dispositivo 1 dispensador de gotas, se puede hacer que el agua para inyección salga del primer recipiente 2 en el

25 segundo recipiente 3 y, en consecuencia, la mezcla se realiza principalmente dentro del segundo recipiente 3, evitando así tener la composición 300 liofilizada que comprende el fármaco dentro del primer recipiente 2.

30 Después de la mezcla, durante el uso del dispositivo 1 dispensador de gotas, la dosificación y posterior aplicación de las gotas para los ojos se realiza dosificándolas por medio del miembro 5 dispensador. La aplicación de las gotas para los ojos así preparadas puede repetirse durante varios días, hasta un máximo de 90 días.

35 Como resultado de la presente invención, es posible obtener una o más de las siguientes ventajas y resolver uno o más de los problemas encontrados en la técnica anterior. En primer lugar, con la invención es posible obtener un dispositivo dispensador de gotas para los ojos que es compacto, simple y ergonómico.

La invención también proporciona un proceso para la producción de un dispositivo dispensador de gotas que puede automatizarse de una manera simple y confiable.

40 La invención también proporciona un proceso para la preparación de una solución ocular que es simple y puede implementarse rápidamente.

La invención también es conveniente de usar, fácil de implementar y simple y de bajo coste de producción.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la producción de un dispositivo (1) dispensador de gotas para los ojos, que comprende al menos los siguientes pasos:
- 5
- proporcionar un primer recipiente (2) que comprende un elemento (9) tubular con una porción de extremo abierto (10),
 - proporcionar un segundo recipiente (3) que comprende una pared (16) configurada para acoplarse de manera hermética a fluidos alrededor del elemento (9) tubular,
 - proporcionar un espaciador (4) que tiene bases (20) dispuestas de forma opuesta que son sustancialmente paralelas,
 - introducir agua o solución con base en agua para inyección (200) dentro del primer recipiente (2),
 - introducir una solución o dispersión que comprende un fármaco de naturaleza química y/o biotecnológica dentro del segundo recipiente (3),
 - disponer el espaciador (4) entre los recipientes (2, 3) primero y segundo para que las bases (20) estén en contacto con los recipientes (2, 3) primero y segundo,
 - acoplar de manera hermética a fluidos la pared (16) del segundo recipiente (3) alrededor del elemento (9) tubular del primer recipiente (2); y caracterizado en
 - liofilizar la solución o dispersión que comprende el fármaco,
- en el que el paso de liofilizar la solución o dispersión que comprende el fármaco se realiza después del ensamblaje y comprende someter el primer recipiente, el segundo recipiente y el conjunto espaciador a una atmósfera de liofilización.
2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además los pasos de proporcionar un miembro (5) dispensador, tal como un gotero, y acoplar el miembro (5) dispensador con el segundo recipiente (3).
3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el fármaco de naturaleza química y/o biotecnológica comprende un factor de crecimiento nervioso (NGF).
4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el segundo recipiente (3) comprende un collar (13) con una abertura (14) y una porción (12) de base que define un asiento (15), estando el asiento (15) delimitado en un extremo por una barrera (17) que se puede perforar y delimitada lateralmente por dicha pared (16) del segundo recipiente (3), donde el paso de ensamblaje comprende acoplar el elemento (9) tubular de manera hermética a fluidos dentro del asiento (15), donde el paso de someter el primer recipiente/segundo recipiente/ensamblaje espaciador a una atmósfera de liofilización se lleva a cabo para hacer que el contenido de agua de la solución o dispersión que comprende el fármaco fluya desde la abertura (14) del collar (13) obteniendo una composición (300) liofilizada que comprende el fármaco y para congelar el agua o la solución con base en agua para inyección, donde el agua o la solución para inyección con base en agua se congela sin salir del asiento (15) que, después de retirar el primer recipiente/segundo recipiente/ensamblaje espaciador de la atmósfera de liofilización, el agua o la solución con base en agua para inyección se vuelve líquida nuevamente.
5. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos un paso para la esterilización de al menos los recipientes (2, 3) primero y segundo y/o del espaciador (4) y/o del miembro (5) dispensador, siendo la esterilización del tipo que usa rayos gamma o del tipo que usa óxido de etileno o del tipo que se realiza usando vapor en un autoclave.
6. Proceso de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que dicho al menos un paso de esterilización se realiza entre el paso de ensamblaje y el paso de liofilización de la solución o dispersión que comprende el fármaco.
7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que dicho al menos un paso de esterilización se realiza antes de introducir agua o solución con base en agua para inyección (200) y solución o dispersión que comprende el fármaco, respectivamente dentro de los recipientes (2, 3) primero y segundo.
8. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el paso de acoplar el miembro (5) dispensador con el segundo recipiente (3) se realiza en un entorno estéril y se realiza después de la liofilización de la solución o dispersión que comprende el fármaco.
9. Proceso de acuerdo con la reivindicación anterior, que comprende empaquetar el dispositivo (1) dispensador de gotas para los ojos en otro recipiente estéril y/o herméticamente cerrado, realizándose el paso de empaquetado

después del acoplamiento del miembro (5) dispensador con el segundo recipiente (3) y se realiza en una atmósfera que contiene nitrógeno.

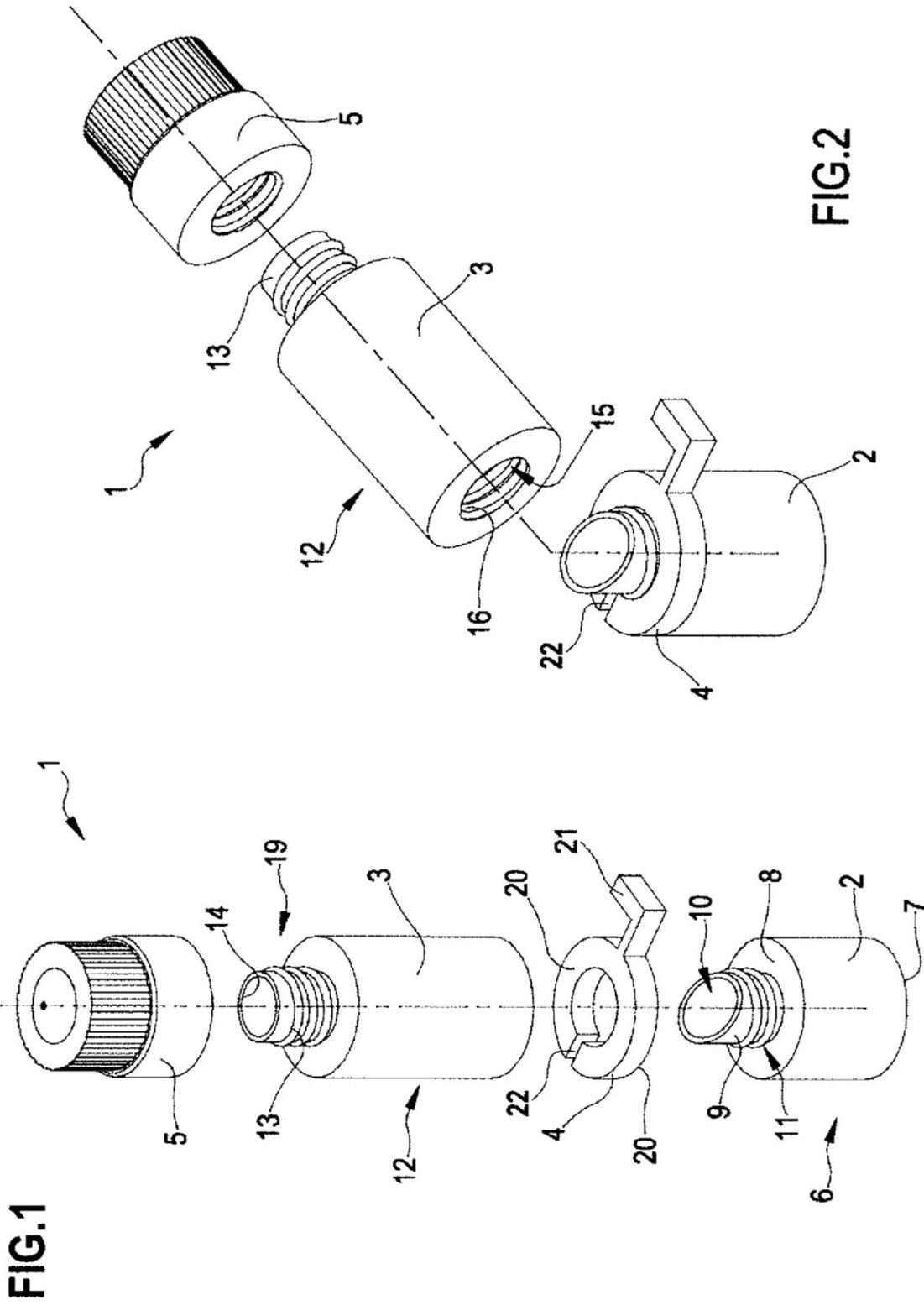
5 10. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el primer recipiente (2) comprende un elemento (9) tubular con una porción (10) de extremo abierto y el segundo recipiente (3) comprende una barrera (17) que se puede perforar y una porción (12) de base que define un asiento (15) delimitado en un extremo por la barrera (17) que se puede perforar y delimitado lateralmente por una pared (16) del segundo recipiente (3), comprendiendo el paso de ensamblaje acoplar el elemento (9) tubular dentro del asiento (15) hermético al fluido en dicha pared (16) del segundo recipiente (3) y de modo que la porción (10) de extremo abierto del elemento (9) tubular se posicione hacia la barrera (17) que se puede perforar.

15 11. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el paso de ensamblaje comprende: acoplar el espaciador con el primer recipiente (2) y acoplar el segundo recipiente (3) con el primer recipiente/ensamblaje espaciador, donde el primer recipiente (2) comprende una porción (6) de base que comprende una base (7) de soporte sustancialmente plana y una pared (8) opuesta paralela a la base (7) de soporte y el elemento (9) tubular que se proyecta transversalmente desde dicha pared (8) opuesta, donde el paso de acoplar el espaciador (4) con el primer recipiente (2) comprende ubicar el espaciador (4) alrededor del elemento (9) tubular y cerca de o en contacto con dicha pared (8) opuesta, donde el segundo recipiente (3) comprende una barrera (17) que se puede perforar y una porción (12) de base que define un asiento (15) delimitado en un extremo por la barrera (17) que se puede perforar y delimitado lateralmente por una pared (16) del segundo recipiente (3), donde el paso de acoplar el segundo recipiente (3) con el primer recipiente/ensamblaje espaciador comprende ubicar el elemento (9) tubular dentro del asiento (15) de manera hermética a fluidos sobre dicha pared (16) del segundo recipiente (3).

25 12. Proceso de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que el elemento (9) tubular comprende medios (11) para conectar mecánicamente entre sí los recipientes (2, 3) primero y segundo, donde el paso de acoplar el segundo recipiente (3) con el primer recipiente/ensamblaje espaciador comprende acoplar el segundo recipiente (3) con el primer recipiente (2) por medio de dichos medios (11) de conexión.

30 13. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el segundo recipiente (3) comprende una barrera (17) que se puede perforar diseñada para separar sustancias destinadas a estar contenidas dentro del primer recipiente (2) y el segundo recipiente (3), donde el proceso comprende además un paso de preparación de la solución de gotas para los ojos de múltiples dosis que comprende los pasos de:

- 35 - retirar el espaciador (4),
- perforar la barrera (17) por medio de dicho elemento (9) tubular,
- 40 - mezclar entre sí agua o solución con base en agua para inyección (200) y composición (300) liofilizada que comprende el fármaco para obtener una solución ocular.



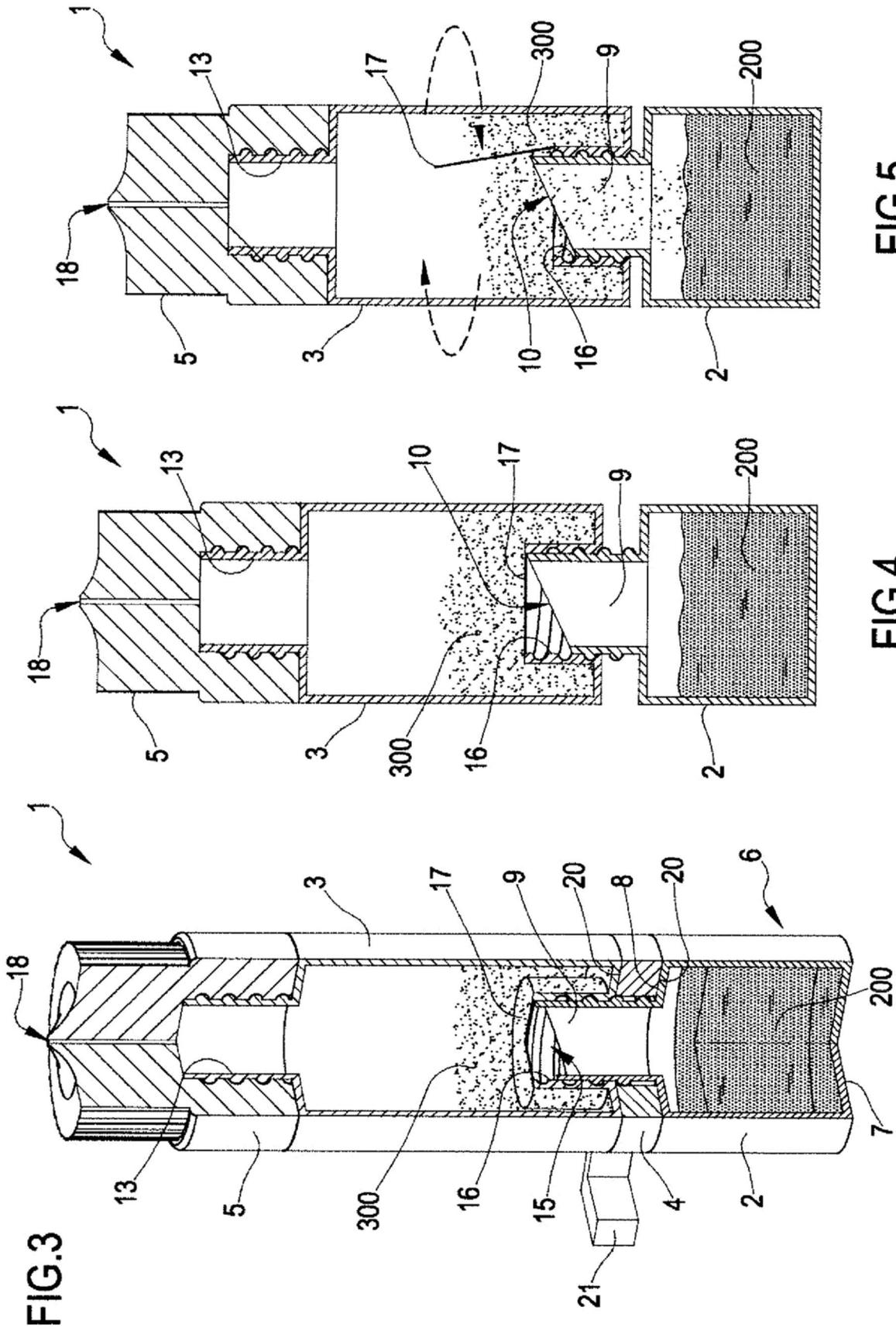


FIG.3

FIG.4

FIG.5