

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 140**

51 Int. Cl.:

**A61F 9/00** (2006.01)

**B65D 47/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2011** E 11713035 (1)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016** EP 2531154

54 Título: **Frasco de envasado de un líquido con cabezal de distribución gota a gota**

30 Prioridad:

**04.02.2010 FR 1000457**

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

**11.10.2016**

73 Titular/es:

**LABORATOIRES THEA (100.0%)  
12, rue Louis Blériot, Zone Industrielle du Brézet  
63100 Clermont-Ferrand, FR**

72 Inventor/es:

**DEFEMME, ALAIN y  
MERCIER, FABRICE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 586 140 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**

Frasco de envasado de un líquido con cabezal de distribución gota a gota

5 La presente invención se refiere al diseño y la realización de un recipiente de envasado y de distribución controlada de un líquido. En el ámbito, en particular, de una utilidad para distribución en gota a gota, sus características principales están divulgadas en las reivindicaciones y se refieren al cabezal de distribución del líquido a partir del depósito de un frasco de pared con deformación elásticamente reversible que vuelve a su forma inicial por aspiración de aire hacia el interior del frasco después del suministro de una dosis de líquido.

10 La invención se aplica de manera preferida, aunque no restrictiva, al campo de las composiciones líquidas farmacéuticas, en particular en las aplicaciones oftalmológicas. Se trata de un ámbito en el que las cuestiones de pureza del producto distribuido y de precisión de la distribución son particularmente importantes. Unas necesidades muy similares pueden encontrarse, por ejemplo, en cosmetología o dermatología, en particular en lo que se refiere a la precisión del sitio en el que llevar la gota expulsada, llegado el caso en lo que se refiere, al respecto, a una dosis de administración predeterminada.

15 La invención tiene más particularmente por objeto, como se indica en las reivindicaciones, un frasco de envasado con depósito de pared con deformación elásticamente reversible y con cabezal de distribución de líquido por una boquilla cuenta-gotas que sobresale por el exterior del frasco que comprende una membrana filtrante anti-bacteriana que protege el líquido contenido en el depósito de los agentes contaminantes del medio exterior. En unos frascos fabricados industrialmente por la solicitante, de conformidad, en particular, con la solicitud de patente francesa publicada bajo el número FR 2 872 137, que divulga las características técnicas incluidas en el preámbulo de la reivindicación 1, tal membrana está dispuesta entre el depósito de líquido interno del frasco y la boquilla de distribución, en la base del canal de expulsión de gotas, a través del conducto de circulación de líquido, y es este mismo conducto el que sirve también para la entrada de aire exterior que viene a inflar el frasco en sustitución del líquido anteriormente expulsado, después de cada operación de distribución.

20 Este funcionamiento se hace posible gracias a que se utiliza como membrana filtrante antibacteriana una membrana bifuncional, parcialmente hidrófila y parcialmente hidrófoba, del tipo de las que se sabe que se obtienen, por ejemplo, de polímero a base de poliéter sulfona. La particularidad de estas membranas es dejarse atravesar, de forma alternativa, tanto preferiblemente por el líquido acuoso del frasco, como preferiblemente por el aire procedente del exterior, en función de un diferencial de presión entre la presión existente en el lado de la membrana orientada hacia depósito y la presión existente en el lado opuesto de la membrana orientada hacia el canal de distribución.

25 La presencia de tal membrana, que permite, por un lado, el paso del líquido en el sentido de la distribución, bajo el efecto de una presión ejercida por el usuario sobre la pared del depósito y, por otro lado, el paso del aire en sentido inverso, del exterior hacia el depósito, cuando la presión sobre el frasco se libera después de la distribución de una gota de líquido, representa uno de los factores que permiten envasar los líquidos oftálmicos en unos frascos multidosis sin que sea necesario incorporar unos agentes conservantes en su composición.

30 Pero el funcionamiento correcto de los frascos multidosis así constituidos requiere un control preciso de la producción de las gotas que, en los frascos realizados por la solicitante y como se describe en la patente ya citada, pasa por la utilización de un cabezal de distribución que presenta, a través de la circulación del líquido entre el depósito y la membrana, un inserto de cuerpo hueco que contiene un tampón poroso (más precisamente microporoso) que desempeña una función de regulador del flujo de líquido. El tampón está, a este efecto, colocado corriente abajo del depósito, en el sentido de la circulación del líquido desde el depósito hacia la boquilla de distribución, y corriente arriba de la membrana bifuncional. Se realiza ventajosamente de un material de propiedades hidrófobas.

35 La utilización de tales frascos, aunque se considera satisfactoria en numerosos casos, plantea no obstante unos problemas específicos de funcionamiento en el gota a gota cuando se trata de envasar unas soluciones que presentan unas propiedades tensioactivas. Hasta tal punto que, en este caso, para evitar recurrir a agentes conservantes, se llega a preferir las ampollas de envasado unidosis, a pesar de sus inconvenientes en términos de consumo de producto (excedente de contenido que se pierde en cada utilización). El problema de la mala calidad de formación de las gotas se encuentra en particular para formulaciones oftálmicas que contienen o bien unos principios activos que son, de por sí, de propiedades tensioactivas, o bien unos aditivos tensioactivos utilizados como agentes solubilizantes (por ejemplo polisorbato, glicerol, polietilenglicol ricinoleato), o también otros excipientes, como algunos agentes viscosantes o lubricantes de la familia de los derivados polivinílicos o de la de los polietilenglicoles.

40 El origen de la invención, parecía que la distribución en gota a gota en tales situaciones puede ser molesta por el hecho de que se forma una espuma a la salida del tampón poroso y que el funcionamiento de la membrana bifuncional hidrófila/hidrófoba se encuentra perturbada, a partir del momento en el que pueden entrar en contacto con una mezcla bifásica líquido/gas.

Para resolver el problema y encontrar sustancialmente la misma eficacia en la distribución gota a gota que en la que se aprecia en el caso de líquidos no espumantes, se dedicó entonces no ya a trabajar sobre las condiciones de circulación del líquido durante su expulsión del frasco, sino más bien sobre las condiciones en las que se efectúa la reentrada de aire después de cada operación de distribución. Es así como se ha conseguido una forma de construcción del cabezal de distribución que tiende a evitar la retención de aire en el interior del tampón poroso, permaneciendo el aire restante en el tampón a cada paso, haciéndose responsable de la formación de espuma en el líquido que atraviesa después el tampón en el sentido inverso.

Conforme a la invención, se propone conformar el inserto del cabezal de distribución, que por la periferia de su cuerpo principal se monta estanco en el cuello del depósito, con una base que prolonga dicho cuerpo más allá del tampón poroso que penetra en el interior del frasco, y disponiendo unos pasos de aire distribuidos en estrella que guían el aire radialmente hacia la periferia del frasco. Favoreciendo al mismo tiempo la llamada del aire en extracción del tampón poroso, gracias a una sección de paso ampliamente abierta que no provoca pérdida de carga en este sitio, tales pasos tienen por efecto distribuir el aire uniformemente sobre toda la sección del frasco, por encima de la superficie del líquido todavía contenido en el depósito. La misma base del inserto forma, más allá de estos pasos radiales, una pastilla central que obstaculiza una proyección de aire directamente hacia la superficie del líquido en el eje de revolución general del frasco.

En complemento de lo anterior, la invención prevé ventajosamente que en el cuerpo principal del inserto, el tampón poroso esté distante de la membrana bifuncional de una altura axial que deja a cualquier burbuja de aire salir del tampón a cualquier latitud para estallar antes de llegar a nivel de la membrana, incluso en el caso de una formulación de propiedades tensioactivas. Se evita así cualquier riesgo de formación de espuma en la gota expulsada. Se asegura que en el momento de la extracción de una gota, la membrana esté recubierta de una película de líquido exenta de aire. Se constatará que la parte hidrófoba de la membrana representa entonces el punto crítico, ya que en superficies iguales el caudal de aire sobre la parte hidrófoba es muy superior al caudal de líquido de la parte hidrófila. En una formulación sin propiedad tensioactiva, las burbujas de aire estallan instantáneamente en el momento de su formación a la salida del tampón poroso bajo el efecto de la presión ejercida sobre el cuerpo del frasco. Por el contrario, una solución de carácter espumante favorece la creación de burbujas de tamaño más importante, cuya particularidad es poder deformarse antes de poder estallar, lo que les da un tiempo de vida más largo en el interior del cabezal de distribución.

Evitando los efectos perturbadores de una mezcla bifásica en el líquido expulsado y las consecuencias de una disfunción de la membrana bifuncional, la invención permite asegurar la reproducibilidad del volumen de líquido en cada gota del líquido suministrado en cada operación de distribución, así como la composición de este líquido. Se trata de los dos factores esenciales para que la dosis de administración prescrita sea respetada por un enfermo en el caso de gotas oftálmicas. Estas ventajas aportadas por la invención se obtienen preservando al mismo tiempo las condiciones de buen funcionamiento que están relacionadas a las condiciones de circulación del líquido, tanto mejor cuando se desempeña con la circulación del aire a nivel de su entrada en el depósito interno al frasco, por lo tanto corriente arriba del paso del tampón poroso en el sentido de circulación del líquido.

De manera más precisa, el frasco según la invención, destinado al envasado de un líquido a distribuir gota a gota, presenta ventajosamente las particularidades expuestas a continuación a considerar separadamente o en cualquier combinación técnicamente realizable, de forma que el resultado entra dentro del campo de las reivindicaciones. Comprende un depósito de pared con deformación elásticamente reversible por admisión de aire en el interior de dicho depósito por medio de un cabezal de distribución por el cual el líquido es suministrado bajo el efecto de una presión ejercida contra dicha pared, comprendiendo dicho cabezal de distribución un inserto de cuerpo hueco, por el cual se monta de manera estanca en el cuello del frasco, en comunicación con dicho depósito. Este cabezal de distribución comprende una boquilla que lo prolonga en el exterior del frasco que está perforado por un canal central que desemboca en un orificio de expulsión del líquido. Comprende también una membrana filtrante antibacteriana, realizada parcialmente hidrófila y parcialmente hidrófoba, que está montada en la base de dicha boquilla, entre ésta y dicho inserto. Permite a través de ella el paso del líquido en el sentido de la distribución y el paso en el sentido inverso de aire llamado a entrar en compensación en el frasco después de una distribución de líquido. El inserto contiene un tampón poroso regulador de flujo sobre la trayectoria del líquido impulsado desde depósito hacia el canal de expulsión (durante una disminución del volumen interno bajo el efecto de la presión ejercida manualmente sobre la pared del frasco). Este tampón, ventajosamente realizado de material hidrófobo, está colocado a través del conducto formado por el hueco central del tampón, en una posición axial corriente abajo del depósito y corriente arriba de una cámara que está, ella misma, delimitada corriente abajo por la membrana filtrante dispuesta corriente arriba de la boquilla. Las expresiones corriente arriba y corriente abajo se definen aquí con respecto al sentido de circulación del líquido durante su distribución, es decir del depósito de envasado hacia el canal de expulsión de las gotas.

Según la invención, el inserto de cuerpo hueco se termina ventajosamente, en su extremo dirigido hacia el depósito, por una base formada por unos arcos longitudinales que soportan una pastilla central de diámetro inferior al diámetro interior del inserto, a distancia de la periferia interna del frasco a nivel de su espacio interno que constituye el depósito receptor del líquido en reposo. Su forma deja un espacio abierto importante para el paso del líquido que abandona el depósito hacia el cabezal de distribución, y sobre todo dispone pasos ampliamente abiertos en el frasco

en dirección radial, lo que facilita la reentrada del aire compensatorio aspirado a través del tampón poroso entre dos operaciones de expulsión de líquido, que lo distribuye inmediatamente sobre toda la sección del frasco, incluso en la proximidad de su pared periférica.

- 5 Los arcos de la base del inserto se presentan ventajosamente en forma de patas longitudinales que se repliegan radialmente en su extremo inferior para soportar la pastilla central y unirla a la corona exterior del cuerpo. Tal forma confiere al inserto una buena resistencia a la compresión a nivel de su base. Aporta una buena resistencia mecánica al inserto en el sentido longitudinal, evitando el alabeo. Permite guiar este conjunto, aportándole al mismo tiempo la resistencia mecánica, durante su colocación por inserción en el cuello del frasco por empuje longitudinal según el eje del cuello. Permite también retener el tampón poroso que correría el riesgo de deslizarse hacia el depósito del frasco durante manipulaciones. Además, contribuye a asegurar la individualización de los elementos de un conjunto de cabezales de distribución durante su almacenamiento y su transporte cuando se almacenan a granel antes de su montaje en los frascos. El volumen de las bases de inserto (arcos y pastilla central) impide que los cabezales de distribución se encuentren unidos juntos por penetración de una boquilla de uno en el conducto central del inserto del otro, y se evita así la limitación que representaría, a nivel del procedimiento de fabricación industrial de las adherencias, el hecho de tener que separar unos cabezales que se haya vueltos solidarios.

El frasco provisto de un cabezal de distribución según la presente invención se considerará muy ventajoso en términos de regulación de flujo y de control del volumen de las gotas expulsadas, debido a la estructura particular de la base del inserto dispuesto en el cuello del depósito y que contiene el tampón microporoso regulador de flujo. Tal estructura permite en particular un retorno fácil del aire en el depósito de almacenamiento del líquido, alejado de la membrana, después de cada operación de distribución. Esta regularización de los flujos de aire y de líquido disminuye la cantidad de burbujas de aire en el líquido que se escurre hacia la membrana en el momento de la distribución de las gotas de líquido, en particular de los líquidos tensioactivos. Se dispone, por otro lado, para la cámara intermedia entre el tampón poroso y la membrana de una distancia apropiada necesaria para el estallido de las burbujas de aire que pueden estar presentes en la interfaz de salida del tampón cuando el flujo de líquido arrastra con él el aire que se ha quedado absorbido dentro del tampón entre dos operaciones de expulsión. Se puede considerar que esta cámara tiene, para el flujo de líquido de la salida, una función de tampón regulador de caudal complementario al del tampón material, así como una función distribuidora en el sentido transversal antes de atravesar la membrana si ésta presenta una distribución homogénea de las zonas hidrófilas y de las zonas hidrófobas. Además, haciendo dicha cámara un cojín de aire, asegura también una función distribuidora en sección transversal durante su funcionamiento en la reentrada de aire entre la boquilla que admite el aire y la cara externa del tampón material, lo que favorece unas buenas condiciones de reentrada de aire. Favorece el suministro de dosis regulares de líquido. Esta cámara asegura también, como ya se conoce anteriormente, el mantenimiento de la membrana en seco entre dos operaciones de distribución, cuando el recipiente reposa en su posición normal, es decir en apoyo sobre la base, recibiendo en su interior el líquido residual no expulsado.

Según unos modos de realización preferidos en la práctica industrial, la invención responde además a las características siguientes, puestas en práctica separadamente o en cada una de sus combinaciones técnicamente operativas.

Según una característica ventajosa de la invención, los arcos están en número de tres, dispuestos equidistantes los unos de los otros, con el fin de abrir ampliamente la sección de paso ofrecida al aire que penetra en el frasco, confiriéndole al mismo tiempo una buena solidez a la base del cuerpo de inserto.

En el mismo objetivo de evitar cualquier pérdida de carga sobre el flujo de aire que entra en el frasco, en unos modos de realización preferidos de la invención, los arcos presentan una altura comprendida entre 1 y 5 mm, en particular entre 2 y 4 mm.

El tampón microporoso hidrófobo situado en el cuerpo, del cual ocupa toda la sección, y a través del cual se crea una pérdida de carga, asegura la regulación de los flujos de líquido. Favorece así la distribución controlada de las dosis de líquido. Impide también que el líquido contenido en el depósito se derrame cuando no se ejerce ninguna presión sobre la pared de éste.

Según una característica ventajosa de la invención, el tampón está diseñado para atrapar el mínimo de aire en sus poros.

La porosidad de este tampón está adaptada al flujo entrante (aire) y saliente (líquido) para no provocar una pérdida de carga demasiado importante y debe también garantizar un tamaño adecuado de las burbujas de aire para que puedan estallar fácilmente antes de alcanzar la superficie de la membrana.

Así, en unos modos de realización preferidos de la invención, el tampón microporoso hidrófobo presenta una porosidad equivalente comprendida entre 20 y 120  $\mu\text{m}$ .

El tampón está preferentemente constituido de polietileno de baja densidad, que le confiere un carácter hidrófobo de manera que no es humectable. Su carácter microporoso permite, sin embargo, el paso del líquido a través de él,

bajo el efecto de un diferencial de presión suficiente, inducida entre el depósito y el exterior por la presión ejercida por el usuario sobre su pared deformable. Su naturaleza es tal que no presenta interacciones con la formulación del líquido, más particularmente con el principio activo.

5 Para obtener la altura de cámara (distancia entre la cara superior del tampón y la membrana) necesaria para el estallido de las burbujas de aire antes de que alcancen la membrana, se puede jugar con el espesor longitudinal (altura) y/o la disposición del tampón.

10 Según una característica ventajosa de la invención, el tampón presenta un espesor longitudinal que es suficientemente importante para constituir una pérdida de carga apta para impedir al líquido mojar la membrana antes del primer uso del frasco, a fin de evitar el deterioro de esta última, siendo al mismo tiempo suficientemente débil para asegurar que la cámara, dispuesta entre él y la membrana, presente una altura importante. Así, durante la utilización del frasco, las burbujas que pueden formarse en la superficie superior del tampón, es decir la superficie dirigida hacia la cámara, tienen todo el espacio para estallar en el interior de la cámara sin correr el riesgo de alcanzar la membrana bifuncional. Esta última está así bien preservada de estas burbujas de aire.

15 Según un modo preferido de la invención, la altura de la cámara, es decir la distancia entre la cara superior del tampón poroso y la membrana, es superior a 2 mm. Preferentemente es superior o igual a aproximadamente 3 mm. Más preferentemente, tiene un valor comprendido entre 4 y 10 mm, en particular entre 5 y 9 mm.

20 El espesor longitudinal del tampón, una vez introducido en el inserto, está preferentemente comprendido entre aproximadamente 0,3 y 0,8 mm. El tampón es comprimido durante su colocación en el cuerpo hueco y su espesor puede así ser disminuido en un 50%. Está dispuesto en el inserto de manera que la cámara que está situada por encima corriente abajo (en el sentido de circulación del líquido) presenta una altura suficiente, como se ha definido anteriormente, para permitir a las burbujas de aire que pueden formarse en el líquido en la salida del tampón estallar antes de alcanzar la membrana.

25 La membrana bifuncional es clásica en sí misma. Está por ejemplo realizada de polímeros a base de resina de poliamida o de resina de poliéter sulfona. Se le da un carácter hidrófilo de base, de naturaleza para permitir selectivamente el paso del líquido a través de ella durante la operación de distribución. Se hace parcialmente hidrófoba en una parte de su superficie, lo que permite selectivamente el paso del aire del exterior hacia el depósito después de cada operación de distribución, mediante la modificación de su estructura, en particular por injerto en presencia de un iniciador de reacciones radicalares. Este tratamiento es realizado en particular en una banda media que ocupa del 20 al 50% de su superficie dispuesta a través del trayecto del líquido. La membrana presenta además preferentemente un diámetro de poros medio del orden de 0,1 a 0,2  $\mu\text{m}$ , con el fin de desempeñar una función antibacteriana por filtración preservando el líquido todavía presente en el frasco de cualquier contaminación biológica que procede del exterior.

30 Según una característica ventajosa de la invención, el inserto de cuerpo hueco está diseñado para poder ser instalado a presión en el cuello del frasco por empuje según un eje longitudinal. Preferentemente, está ensamblado en el interior del recipiente por encajado en contacto estrecho.

35 La pastilla central soportada por los arcos a distancia de la parte principal del inserto, es ventajosamente útil para aportar la resistencia durante la introducción, realizada a presión, del inserto en el cuello del recipiente durante la fabricación de éste. Es muy útil en el caso en el que el procedimiento de fabricación del inserto se realiza por inyección de materia plástica, ya que permite situar el punto de inyección a su nivel y prevenir problemas de estanqueidad que plantearían unas rebabas de moldeo que se sitúan en el contorno del cuerpo de inserto.

40 En unos modos de realización preferidos de la invención, el cuerpo de inserto es elásticamente deformable en su periferia para facilitar su colocación por inserción a presión en el interior en el cuello del recipiente. Comprende en su borde superior una corona de diámetro más ancho que se apoya contra el borde superior del cuello del recipiente, a fin de asegurar un buen posicionamiento del inserto en el cuello. Durante el montaje, esta corona sirve también ventajosamente de apoyo para el empuje del inserto en el interior del cuello.

45 El inserto está preferentemente equipado en su superficie exterior de al menos una junta tórica, preferentemente de una pluralidad de juntas tóricas axialmente repartidas, que aseguran la estanqueidad del contacto entre el inserto y el cuello del recipiente. Estas juntas tóricas, denominadas molduras ovaladas, constituyen en particular un conjunto monobloque con el inserto.

50 El inserto, como los demás elementos constitutivos del recipiente según la invención, son de manera preferida ventajosamente fabricados por moldeo, y después ensamblados los unos a los otros.

55 El recipiente según la presente invención ofrece además las ventajas, tales como se pueden describir en las patentes de la solicitante y, en particular, de la patente publicada bajo el número FR 2 872 137, relacionados con la presencia de un depósito de pared con deformación reversible, de una membrana filtrante antibacteriana, de un tampón regulador de flujo y de una cámara intercalada entre estos dos últimos elementos. En particular, la pared con

- deformación reversible asegura una utilización óptima de todo el líquido contenido en el depósito: este último conserva una capacidad de expulsión intacta durante las operaciones de distribución sucesivas, gracias a la admisión de aire que lleva la presión de expulsión a su valor inicial después de cada operación de expulsión. La membrana protege el líquido contenido en el depósito de las contaminaciones exteriores. Constituye también una causa de pérdida de carga, que se añade a la generada por el tampón microporoso para mejorar la regulación del flujo de líquido, y para asegurar la ausencia de fugas fuera del depósito cuando no se ejerce ninguna presión sobre la pared de este último.
- El recipiente según la invención, además de su eficacia citada en términos de control del volumen de líquido suministrado, de conservación del líquido en el depósito y de optimización de la utilización de la totalidad del volumen de líquido, presenta además las ventajas de una estructura simple, de un coste de fabricación limitado y muy apropiado al campo de aplicación de los productos consumibles, desechables después de su uso, así como de una gran facilidad de utilización para el consumidor.
- Como se indica, la invención se aplica más particularmente a un frasco utilizado para el envasado y la distribución de un líquido que contiene unos compuestos que presentan unas propiedades tensioactivas, en particular un colirio.
- La invención puede encontrar aplicación en todos los campos en los que se utilizan unos frascos cuenta-gotas, y esto, más particularmente, en cualquier situación en la que el producto a suministrar es un producto espumante, que contiene un compuesto que tiene unas propiedades tensioactivas que favorecen la formación de burbujas de aire.
- La invención se refiere también al cabezal de distribución tal como se ha descrito anteriormente, destinado a equipar unos depósitos de pared elástica de frasco cuenta-gotas.
- La invención se describirá ahora más completamente en el ámbito de las características preferidas y de sus ventajas, haciendo referencia a las figuras 1 a 3, en las que:
- la figura 1 representa en sección axial un frasco según la invención;
  - la figura 1A representa, en despiece, el frasco en sección axial de la figura 1;
  - la figura 2 ilustra el inserto de cuerpo hueco del cabezal de distribución del frasco de la figura 1, en vista en perspectiva;
  - y la figura 3 muestra el inserto de la figura 2 en vista desde arriba.
- Un recipiente de envasado de un líquido a ser suministrado gota a gota se ilustra en las figuras 1 y 1A en forma de un frasco destinado más particularmente al envasado de un colirio. Sus elementos están globalmente constituidos de un material plástico compatible con la aplicación para la conservación de una solución oftálmica. Están realizados, en particular, cada uno de polímero de la familia de los polietilenos.
- El frasco comprende un depósito de almacenamiento 2 del líquido cuya pared periférica cilíndrica es de deformación elásticamente reversible, para permitir una distribución del líquido 1 a partir de una compresión manual ejercida sobre ella por el usuario, y después un retorno espontáneo a su forma inicial por admisión de aire cuando esta compresión se libera. La reentrada de aire en compensación de cada gota de líquido expulsada se efectúa según la trayectoria inversa de esta expulsión a través del cabezal de distribución que ocupa el cuello del frasco. No es posible ninguna otra reentrada de aire; en particular, no existe ningún orificio de equilibrado de presión a través de la pared del frasco en la base del cuello. La pared periférica cilíndrica presenta, en su extremo libre, una porción de estrechamiento 20 que se prolonga por un cuello 10.
- El cabezal de distribución del líquido gota a gota comprende un inserto a cuerpo hueco 4, dispuesto al interior del cuello 10 del frasco, una boquilla (o tubo) de distribución 5 y, llegado el caso, como aquí, un capuchón desmontable 6 de obturación de la boquilla, que se enrosca de manera clásica alrededor del cuello del frasco. Comprende también un tampón microporoso 8 incluido en el cuerpo hueco 4 y una membrana antibacteriana 7 dispuesta en la base de la boquilla 5.
- La membrana filtrante antibacteriana 7, parcialmente hidrófila y parcialmente hidrófoba, está dispuesta aguas arriba de la boquilla 5, en el sentido de la circulación del líquido desde el depósito hacia la boquilla de distribución, para proteger por filtración el líquido 1 de las contaminaciones exteriores, en particular de las bacterias. Esta membrana 7 está libremente soportada en funcionamiento por aplicación contra la base de la boquilla 5. Está fijada sobre su contorno mediante soldadura térmica entre una corona periférica de esta base (que presenta aquí un burlate que se funde durante la operación de soldadura entre las dos piezas) y una zona de contacto cooperante en la cara terminal del inserto 4. Está, por ejemplo, constituida de poliéter sulfona, hecha parcialmente hidrófoba en una parte de su superficie. Presenta una porosidad del orden de 0,1 a 0,2  $\mu\text{m}$ . La base de la boquilla tiene la forma de un disco hueco que se encaja sobre el cuerpo hueco 4; comprende sobre su cara interna unos microcanales 3 que facilitan el drenaje del líquido hacia el orificio de expulsión.

El inserto 4 tiene una forma globalmente cilíndrica, aquí de un diámetro interno de aproximadamente 1 cm, que se ensancha en su parte terminal superior para alcanzar un diámetro de aproximadamente 1,5 cm, para formar la zona de contacto cooperante, que está provista de aletas 16 para soportar la membrana 7 cuando está pegada entre el inserto y la boquilla. Existe en este ejemplo una altura de aproximadamente 1,5 cm en su cuerpo principal (sin la base formada por los arcos y la pastilla). Aloja en su hueco interior un tampón microporoso 8, de forma cilíndrica, que se adapta a la de este hueco, realizado de un material hidrófobo. Está constituido, en particular, de un fieltro de trama de polietileno. Su presencia, tiene por efecto regular el flujo de líquido distribuido e impedir el paso del líquido del depósito 2 hacia la boquilla 5 en ausencia de una compresión de la pared del recipiente, y para regular el flujo de líquido distribuido. Este tampón 8 está dispuesto corriente arriba y a distancia de la membrana 7, en el sentido de la circulación del líquido desde el depósito hacia la boquilla de distribución, a fin de disponer entre él y esta última una cámara intercalada 9. La cámara 9 permite, en particular, a las burbujas de aire del líquido distribuido estallar antes de alcanzar la membrana 7. Permite también recoger el líquido residual no expulsado.

El tampón 8 presenta una porosidad equivalente de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ . Presenta también una altura, aquí de aproximadamente 0,5 cm, en estado comprimido cuando se coloca en el inserto 4, es decir igual a aproximadamente el 33% de la altura del cuerpo de inserto. Antes de ser introducido, el tampón tiene una altura de aproximadamente 1 cm. Está dispuesto en la parte inferior del cuerpo del inserto, de manera que la cámara 9 dispuesta entre él y la membrana 7 presenta una altura importante, aquí de aproximadamente 6 mm. Las burbujas de aire que pueden ser atrapadas en el tampón después de la aspiración de aire consecutiva a una operación de expulsión de una gota de líquido, tienen un tamaño tal que cuando se expulsan del tampón durante una operación de distribución del líquido ulterior, al mismo tiempo que el líquido, estallan en la cámara intercalada 9, antes de llegar a la membrana bifuncional.

El inserto 4 comprende en su base, en el extremo dirigido hacia el interior del depósito que contiene el líquido, como se ilustra de manera más detallada en la figura 2, una pastilla central 11 de diámetro ampliamente inferior al diámetro de la parte cilíndrica principal del inserto, aquí de aproximadamente 0,4 cm. Esta pastilla está soportada por unos arcos longitudinales 13. Estos arcos están en forma de patas relativamente largas y específicamente orientadas en la dirección longitudinal, que reúnen, en un extremo, la parte cilíndrica del inserto 4, y que, en sus extremos opuestos, se curvan radialmente hacia el eje del inserto a fin de sostener la pastilla 11 centrada sobre este eje.

Los arcos 13 presentan una altura suficiente para disponer entre ellas unos pasos ampliamente abiertos a la circulación del aire que penetra en el depósito del frasco por el conducto axial del cabezal de distribución. Esta altura es en particular aproximadamente igual a 3,5 mm. Las patas que los constituyen tienen cada una una longitud total de aproximadamente 5 mm. Los arcos ofrecen un espacio en la base del inserto de un volumen de aproximadamente 0,40  $\text{cm}^3$ , desde donde el aire se escapa principalmente en el sentido radial todo alrededor del eje del conjunto. Se comprende que importa que los pasos formados entre los arcos permiten, por un lado, la circulación de líquido desde el depósito hacia el exterior a través del tampón de manera que la base no dificulte la distribución de líquido, y que estos pasos permiten, por otro lado, orientar el retorno de aire hacia las paredes del depósito. Así, el retorno de aire está orientado radialmente sobre las paredes y no directamente sobre el líquido todavía presente en el depósito. La pastilla central presenta, para ello, una forma de disco cuyo diámetro es suficientemente grande para bloquear el paso de aire axial que procede del tampón y así dirigir el aire que entra en el depósito hacia las paredes de éste. Como se puede ver en la figura 1, es particularmente ventajoso que cuando el inserto está montado en el cuello del frasco, la pastilla central esté dispuesta a nivel de la porción de estrechamiento 20 del frasco en la que la pared periférica no es esencialmente vertical. El aire entrante que se separa radialmente después de la obturación de la pastilla llega sobre esta parte inclinada de la pared periférica del frasco, de manera que el aire entrante no impacte frontalmente en la pared, sino que sea guiado en un flujo laminar a lo largo de esta pared hacia el líquido todavía presente en el depósito.

Como se puede ver en la figura 3, los arcos 13 son en número de tres, y dispuestos equidistantes los unos de los otros, a fin de asegurar la solidez de esta parte del inserto, en particular en términos de resistencia a la compresión en la dirección longitudinal. Se entenderá que el número de arcos y su disposición pueden ser diferentes a partir del momento en el que se disponen unos pasos abiertos para la circulación de líquido para su expulsión y para la circulación de retorno de aire.

La pastilla central 11 facilita la introducción a presión del inserto en el cuello 10 del frasco. Comprende en su centro, sobre su cara externa, un punto 12 que resulta del punto de inyección de la materia de polímero para formar el conjunto. La pastilla central tiene una función de tope durante la inserción del inserto en el cuello del frasco, permitiendo al mismo tiempo con los arcos facilitar el guiado axial de este inserto. Evita deteriorar y desprender el tampón poroso durante el transporte a granel de los cabezales de distribución provistos de su boquilla. Su presencia es asimismo útil en el ámbito del procedimiento preferido de fabricación del inserto, por moldeo por inyección. Comprende en 12 la traza del punto de inyección del polímero en el molde. Se evita que un punto de inyección que se encontrara en un lado externo del inserto pueda crear un punto de fuga nefasto para la estanqueidad necesaria entre el inserto y el cuello del frasco.

En el borde superior del inserto 4 está formada una corona periférica 14 de mayor diámetro, aquí de aproximadamente 2 cm. Esta corona desempeña la función de tope que permite un posicionamiento adecuado del inserto 4 en el cuello 10 del frasco durante el ensamblaje.

5 Durante el montaje, el inserto 4 es ensamblado por encajamiento a presión en el interior del cuello 10 del frasco. Esto se hace posible por la ligera capacidad de deformación elástica del material que constituye el inserto. Este encajamiento se realiza por medio de juntas tóricas circulares 15, denominadas molduras ovaladas, dispuestas en la periferia del inserto. Estas juntas son realizadas preferentemente en monobloque con el inserto, en la misma etapa de fabricación por moldeo. Aseguran la estanqueidad de contacto con la pared interna del cuello 10. Aseguran  
10 también el guiado del inserto en el momento del montaje por presión axial, a fin de conducir globalmente a un encajamiento en contacto estrecho sin riesgo de posicionamiento sesgado.

Se realizan unos ensayos del frasco según la invención descrito con una solución tamponada que comprende un principio activo solubilizado en un agente solubilizante que tiene unas propiedades tensioactivas para verificar la  
15 regularidad del calibrado de la gota de solución expulsada en función de la altura de la cámara, para una configuración del inserto y un tampón poroso dados, que responde a las especificaciones indicadas anteriormente. La regularidad del calibrado de la gota se verifica pesando diez gotas expulsadas y repitiendo tres veces cada ensayo. Estos ensayos muestran que, para una cámara que tiene una altura de al menos 3 mm, la variación del volumen de la gota expulsada es inferior al 10%, lo que da lugar a una calidad suficiente en la práctica en la mayoría  
20 de las situaciones. Para una altura de 6 mm, los resultados son aún mejores, con una variación inferior al 5%.

La descripción anterior explica claramente como la invención permite alcanzar los objetivos que se han fijado. En particular, proporciona un recipiente de envasado y de distribución de un líquido, en particular de un líquido oftálmico, del tipo de reentrada de aire y de membrana filtrante bifuncional, asegurando una buena regularidad de la  
25 distribución, evitando en particular la presencia de aire en las gotas distribuidas, incluso en los casos en los que el líquido presenta unas propiedades tensioactivas. La invención permite controlar el buen calibrado de la gota, así como la repetibilidad de la dosis distribuida a fin de garantizar la buena eficacia del medicamento y la ausencia de los efectos secundarios que podrían provocar una dosificación inapropiada. Pero, por supuesto, la invención no está limitada a los modos de realización que han sido específicamente descritos, y se extiende al campo definido en las  
30 reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Frasco de envasado de un líquido a distribuir gota a gota que comprende un depósito de pared con deformación elásticamente reversible por admisión de aire en el interior de dicho depósito por medio de un cabezal de distribución por el cual el líquido está suministrado bajo el efecto de una presión ejercida contra dicha pared,
- 5 en el que dicho cabezal de distribución comprende un inserto de cuerpo hueco, por el que se monta de manera estanca en un cuello del frasco, en comunicación con dicho depósito, y una boquilla de distribución que sobresale en prolongación de dicho cuerpo en el exterior del frasco que está perforado por un canal central que desemboca por un orificio de expulsión del líquido,
- 10 así como una membrana filtrante antibacteriana, parcialmente hidrófila y parcialmente hidrófoba, que está montada a través de dicho inserto en la base de dicha boquilla, para permitir el paso del líquido en el sentido de la distribución y en el sentido inverso el paso del aire llamado a entrar en compensación, en el frasco, después de una distribución de líquido,
- 15 conteniendo dicho inserto un tampón poroso regulador del flujo de líquido que lo atraviesa en dirección de la membrana,
- 20 caracterizado por que el inserto (4) se termina en el interior de dicho depósito, más allá de dicho tampón, por una base que forma unos arcos longitudinales (13) que soportan una pastilla central (11) que dispone entre ellos unos pasos abiertos de una circulación radial, hacia la periferia del depósito, para el aire que penetra en el frasco después de haber atravesado dicho tampón.
- 25 2. Frasco según la reivindicación 1, caracterizado por que dicha pastilla central es de diámetro inferior al diámetro interior del inserto (4) y centrada en el eje del frasco, a fin de dejar un espacio abierto para el paso del aire alrededor de ella, constituyendo al mismo tiempo un obstáculo para un chorro axial directo en la salida del inserto.
- 30 3. Frasco según la reivindicación 2, caracterizado por que el inserto (4) está montado en el cuello (10) del frasco con su base que se extiende a nivel de una porción de estrechamiento (20) de la pared periférica del frasco, de manera que el aire entrante, que está dirigido radialmente hacia la pared periférica del frasco por obstrucción de la pastilla central, sea guiado en un flujo laminar a lo largo de dicha pared.
- 35 4. Frasco según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que dichos arcos (13) son en número de tres, dispuestos a equidistancia angular los unos de los otros alrededor del eje del cuello del frasco.
- 40 5. Frasco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el tampón poroso es un tampón microporoso de material hidrófobo en forma de un fieltro que presenta un diámetro de poros equivalente comprendido entre 20 y 120  $\mu\text{m}$ .
- 45 6. Frasco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la distancia entre la cara superior del tampón poroso (8) y la membrana (7) es superior a 2 mm, preferentemente superior o igual a aproximadamente 3 mm.
- 50 7. Frasco según la reivindicación 6, caracterizado por que la distancia entre la cara superior del tampón poroso (8) y la membrana (7) está comprendida entre 4 y 10 mm, preferentemente entre 5 y 9 mm.
- 55 8. Frasco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que los arcos del inserto (13) presentan una altura comprendida entre 1 y 5 mm, preferentemente entre 2 y 4 mm.
- 60 9. Frasco según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el inserto (4) está ensamblado en el frasco por encajamiento a presión en el interior del cuello (10) del frasco y por que comprende en su borde superior una corona (14) de diámetro más ancho que hace apoyo contra el borde superior del cuello (10) del frasco a fin de asegurar un buen posicionamiento de dicho inserto (4) en dicho cuello (10).
- 65 10. Frasco según la reivindicación 8 o 9, caracterizado por que la superficie exterior del inserto (4) está equipada de una pluralidad de juntas tóricas axialmente repartidas.
11. Frasco según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que el tampón poroso (8) está realizado de polietileno de baja densidad.
12. Frasco según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se utiliza para el envasado de un líquido que contiene unos compuestos que presentan unas propiedades tensioactivas, en particular un colirio.

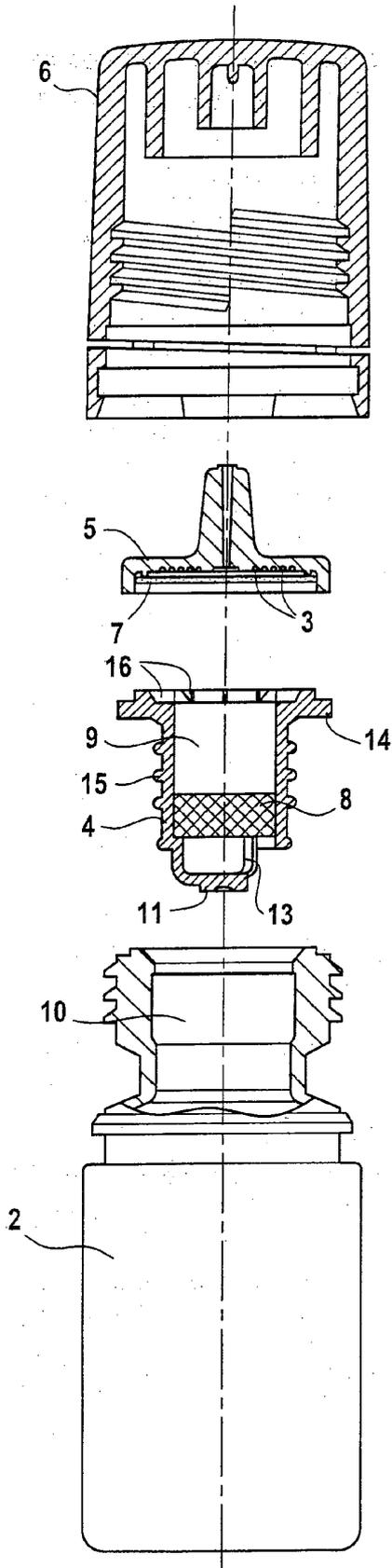


FIG.1A

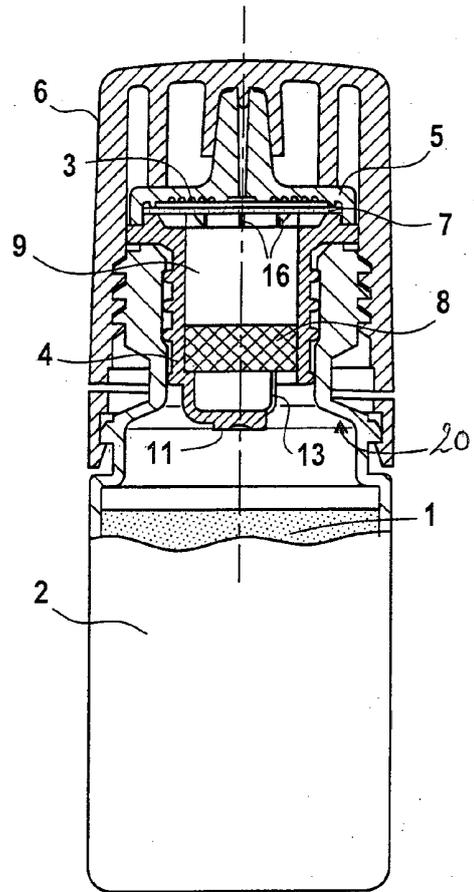
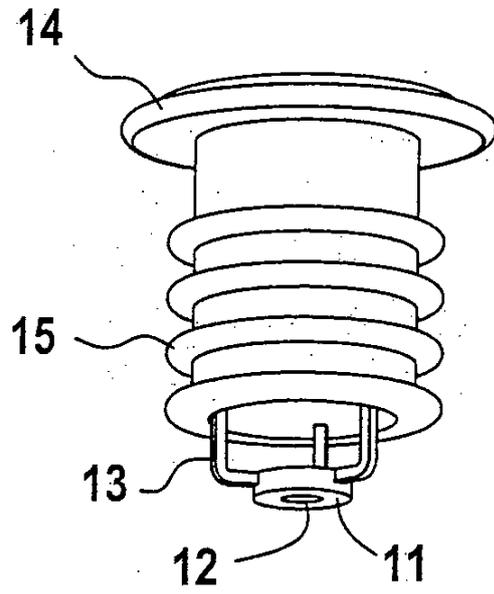
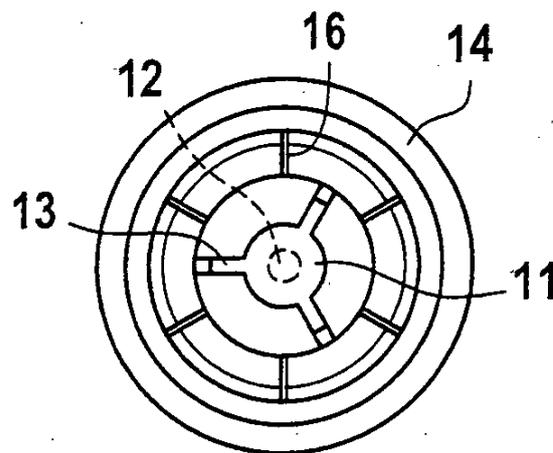


FIG.1



**FIG. 2**



**FIG. 3**