

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 121**

51 Int. Cl.:

A61F 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2017 PCT/EP2017/065163**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.12.2017 WO17220625**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2017 E 17739882 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3442480**

54 Título: **Método de administración tópica**

30 Prioridad:

23.06.2016 EP 16176074
19.07.2016 EP 16180202
06.05.2017 EP 17169837

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2020

73 Titular/es:

NOVALIQ GMBH (100.0%)
Im Neuenheimer Feld 515
69120 Heidelberg , DE

72 Inventor/es:

GRAF, GESCHE;
YASIN, AHMED;
LEGNÉR, STEPHANIE y
KEMP, PHILIP

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 763 121 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 de administración tópica

Campo

5 La presente invención se refiere a un método para la administración tópica de composiciones oftálmicas en forma de gotas, preferiblemente para la administración tópica de composiciones oftálmicas que comprenden alcanos semifluorados (SFAs). Además, la presente invención se refiere al uso de dichos métodos en la prevención o tratamiento de enfermedades o trastornos oculares o cualquier síntoma o condición asociada a ellos. En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a diseños específicos de un dispensador de gotas y a un kit que comprende un dispensador de gotas al menos parcialmente lleno con una composición líquida para el uso en dicho método e indicaciones para el uso de dicho dispensador de gotas.

Antecedentes

15 Los alcanos semifluorados (SFAs) son compuestos lineales o ramificados compuestos de al menos un segmento hidrocarbonado no fluorado y al menos un segmento hidrocarbonado perfluorado. Los alcanos semi-fluorados se han descrito para varias aplicaciones, por ejemplo comercialmente para abrir y poner de nuevo una retina, para taponamiento a largo plazo como sustituto de humor vítreo (H. Meinert et al., European Journal of Ophthalmology, vol. 10(3), págs. 189-197, 2000), y como disoluciones de lavado para el aceite de silicio residual después de cirugía vitreo-retinal.

20 El documento WO2011/073134 describe disoluciones de ciclosporina en alcanos semifluorados de la fórmula $CF_3(CF_2)_n(CH_2)_mCH_3$, opcionalmente en presencia de un co-disolvente tal como etanol, en donde el alcano semifluorado funciona como un vehículo de distribución de fármaco líquido para ciclosporina para el tratamiento tópico de queratoconjuntivitis sicca.

El documento WO2014/041055 describe mezclas de alcanos semifluorados de la fórmula $CF_3(CF_2)_n(CH_2)_mCH_3$. Estas mezclas se describen para ser oftálmicamente aplicables como sustitutos de la película de lágrima o para tratar pacientes con síndrome de ojo seco y/o disfunción de la glándula de meibomio.

25 Se sabe que el volumen de fármaco instilado en el ojo es de particular importancia ya que es una de las fuentes de la variación de respuesta al fármaco (German E.J. et al., Eye 1999, 93-100).

30 El documento US 2010/006600 A1 describe un aparato para medir y dispensar fluido que incluye una sección de dispensado de fluido que tiene un orificio de salida, una entrada de fluido y una ruta que se extiende de la entrada de fluido al orificio de salida. Una parte de la ruta incluye una parte hidrófila para medir un volumen del fluido cuando la sección de dispensación está vertical; y un anillo hidrófobo en la entrada de fluido para evitar que un volumen medido se salga de la parte hidrófila cuando la sección de dispensación está vertical. El aparato incluye además una válvula de un solo camino entre el orificio de salida y la parte hidrófila para dejar que el fluido salga de la parte hidrófila y hacia el orificio de salida cuando se aplica suficiente presión a la entrada de fluido. La válvula de un solo camino también evita que el fluido fluya a través del orificio de salida cuando la parte hidrófila se está llenando con fluido.

35 Las gotas oculares convencionales son normalmente composiciones basadas en agua. Cuando se administran dichas gotas oculares basadas en agua al ojo, el paciente normalmente invierte el frasco cuentagotas que contiene la composición oftálmica y ejerce una fuerza de presión al frasco flexible para forzar que una o más gotas de liberen del frasco cuentagotas. Esto se hace normalmente apretando simplemente el frasco cuentagotas invertido dando por resultado la liberación de una o más gotas (el método mencionado anteriormente se denomina como "método de presión" a lo largo de este documento).

40 Dicho método de administración convencional (método de presión) conocido a partir de composiciones oftálmicas basadas en agua no es adecuado o no es adecuado de forma fiable para administrar composiciones oftálmicas que comprenden SFAs, ya que las gotas que comprenden SFA pueden liberarse desde el cuentagotas de una forma bastante descontrolada. Sin estar atados por la teoría, esto se atribuye a la interacción de las propiedades superficiales especiales de los SFAs anfífilos, específicamente la interacción de altas capacidades de extensión, alta densidad y/o baja tensión superficial.

45 Además, también un método de administración que depende de la inversión del frasco cuentagotas sin ejercer una fuerza de presión al frasco (el método mencionado anteriormente se denomina como "método de inversión" a lo largo de este documento) no es adecuado o no es adecuado de manera fiable para administrar composiciones oftálmicas que comprenden SFAs, ya que las gotas que comprenden SFA también se liberan desde el cuentagotas de una manera altamente descontrolada empleando dicho método de inversión. De nuevo, esto se atribuye a la interacción de las propiedades superficiales especiales de los SFAs anfífilos, concretamente la interacción de altas capacidades de extensión, alta densidad y/o baja tensión superficial.

Por consiguiente, es un objeto de la presente invención establecer un método fiable para la administración controlada, preferiblemente para la administración tópica controlada de composiciones que comprenden alcanos semifluorados (SFAs) al ojo de una manera gota a gota.

Compendio de la invención

5 En un primer aspecto, la invención se refiere a un método para la administración tópica en gotas de una composición líquida (2), que comprende las etapas de:

a) proporcionar un dispensador de gotas (1), que comprende

10 - una parte recipiente (1B) con un volumen interior parcialmente lleno con la composición líquida (2) y una fase gaseosa (3) que llena el resto del volumen interior a presión ambiente, teniendo la parte recipiente (1B) una sección desplazable (1C) y opcionalmente una sección sustancialmente estacionaria, y

- una parte cuentagotas (1A) en conexión física y en comunicación fluida con el volumen interior de la parte recipiente (1B), que comprende un canal de salida (5), que conecta el volumen interior de la parte recipiente (1B) al entorno;

15 b) ejercer una primera fuerza a la sección desplazable (1C) de la parte recipiente (1B) del dispensador de gotas (1) mientras se mantiene al dispensador de gotas (1) en una posición vertical en que el canal de salida (5) no está en contacto con la composición líquida (2), reduciendo así el volumen interior de la parte recipiente (1B) y forzando a la fase gaseosa (3) del volumen interior al menos parcialmente fuera del dispensador de gotas (1) en el entorno;

c) invertir el dispensador de gotas (1) a una posición invertida en que la composición líquida (2) está en contacto con el canal de salida (5);

20 d) quitar dicha primera fuerza de la sección desplazable (1C) de la parte recipiente (1B) al menos parcialmente, reduciendo así la presión dentro de la parte recipiente (1B) por debajo de la presión ambiental; y

25 e) ejercer una segunda fuerza a la sección desplazable (1C) de la parte recipiente (1B), mientras se mantiene aún el dispensador de gotas en la posición invertida en que la composición líquida (2) no está en contacto con el canal de salida (5), elevando así la presión dentro del volumen interior de la parte recipiente (1B) por encima de la presión ambiente y liberando la composición líquida (2) en gotas desde la parte cuentagotas (1A) del dispensador de gotas (1).

En un segundo aspecto, la invención se refiere al uso de un método según el primer aspecto de la invención para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno ocular o cualquier síntoma o condición asociada con ella.

30 En un tercer aspecto, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno ocular o cualquier síntoma o condición asociada con ella, que comprende la administración en gotas de una composición oftálmica líquida según el método según el primer aspecto de la invención.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un dispensador de gotas (1), que comprende

35 - una parte recipiente (1B) con un volumen interior parcialmente lleno con la composición líquida (2) y una fase gaseosa (3) que llena el resto del volumen interior a presión ambiente, teniendo la parte recipiente (1B) una sección desplazable (1C) y opcionalmente una sección esencialmente estacionaria, y

- una parte cuentagotas (1A) en conexión física y en comunicación fluida con el volumen interior de la parte recipiente (1B), que comprende un canal de salida (5), que conecta el volumen interior de la parte recipiente (1B) al entorno; en donde al menos una parte del canal de salida (5) tiene un diámetro interno en el intervalo de 0,09 a 0,19 mm.

40 En un quinto aspecto adicional, la invención se refiere a un kit que comprende

- un dispensador de gotas (1) al menos parcialmente lleno con una composición líquida (2) y una fase gaseosa (3) para el uso en un método según el primer aspecto de la invención y

- indicaciones para el uso del dispensador de gotas (1) en un método según el primer aspecto de la invención.

45 Sorprendentemente, se encontró que la administración de gotas o gotitas de composiciones que comprenden alcanos semifluorados al ojo se realiza preferiblemente utilizando una bajopresión en el frasco cuentagotas. Generando una bajopresión en el volumen interior del frasco cuentagotas, la liberación incontrolada de dichas composiciones que comprenden alcanos semifluorados contenidas en el frasco cuentagotas se previene de forma efectiva y se salvaguarda la administración fiable de dichas composiciones de una forma en gotas. Esto permite la dosificación reproducible de composiciones que comprenden SFAs al ojo, incluyendo composiciones que comprenden ingredientes farmacéuticamente activos además de composiciones que no comprenden ingredientes farmacéuticos activos. La administración fiable es especialmente importante para la administración de composiciones terapéuticas que

50

comprenden alcanos semifluorados ya que los volúmenes correspondientes de gotas (aproximadamente en el intervalo de 5 a 15 µl, en muchos casos en el intervalo de 8 a 15 µl) son mucho menores (en comparación con gotas oculares acuosas) y son por consiguiente más propensas a sobredosis o variación de dosis.

5 Además, los inventores encontraron que el método de la presente invención, que emplea una bajopresión en el frasco
 cuentagotas, no solo funciona para composiciones que comprenden SFAs, sino también para composiciones
 oftálmicas basadas en agua convencionales. Por consiguiente, los inventores de la presente invención
 sorprendentemente encontraron un método de administración universal para composiciones oftálmicas, que incluyen
 composiciones libres de agua (p.ej., basadas en SFA) o basadas en agua. Usando el método del primer aspecto de
 10 la presente invención (dicho método se denomina también como “método de bajopresión” a lo largo de este
 documento) las composiciones oftálmicas pueden administrarse al ojo de un modo altamente controlado, que
 salvaguarda la administración de manera fiable y reproducible de una dosis definida de dichas composiciones
 oftálmicas al ojo.

Incluso además, los inventores encontraron que el método según el primer aspecto de la presente invención, que
 emplea una bajopresión, funciona de forma fiable también por debajo de la temperatura ambiente, concretamente con
 15 composiciones oftálmicas que se almacenaron por debajo de la temperatura ambiente (p.ej., composiciones
 refrigeradas), que es problemática cuando se usa el método de presión además del método de inversión,
 especialmente en el caso de composiciones basadas en SFA. Empleando la presente invención, dichas composiciones
 pueden administrarse directamente sin la necesidad de equilibrar la composición a temperatura ambiente antes del
 uso. El método según el primer aspecto de la presente invención (método de bajopresión) también funciona a pesar
 20 del volumen del espacio de cabeza (volumen gaseoso que llena el resto del volumen interior del frasco cuentagotas
 además de la composición (oftálmica) líquida) en el frasco cuentagotas. Durante el uso en curso de la composición,
 el volumen del espacio de cabeza está aumentando continuamente, ya que el volumen de la composición oftálmica
 líquida está disminuyendo. Dicho volumen del espacio de cabeza creciente impide la administración fiable de las
 composiciones oftálmicas que utilizan el método de presión o método de inversión, especialmente cuando se emplean
 25 composiciones basadas en SFA – que no es el caso cuando se emplea el método de bajopresión según la invención
 presente.

Breve descripción de los dibujos

- Figura 1(A): representación esquemática de un dispensador de gotas (frasco cuentagotas) (1) en la posición vertical
- Figura 1(B): representación esquemática de una parte cuentagotas (1A)
- 30 Figura 2(A): representación esquemática de una configuración ligeramente diferente de un dispensador de gotas (1)
 en la posición vertical
- Figura 2(B): representación esquemática de una parte cuentagotas (1A)
- Figura 3(A): representación esquemática de un dispensador de gotas (frasco cuentagotas) (1) en la posición invertida
 (lado inferior)
- 35 Figura 3(B): representación esquemática de un dispensador de gotas (frasco cuentagotas) (1) en la posición invertida
 (lado inferior)
- Figura 4: representación esquemática del método de administración de la presente invención (método de bajopresión)
- Figura 5: representación esquemática de una realización del método de la presente invención
- Figura 6: representación esquemática de posiciones invertidas alternativas de un dispensador de gotas (1)
- 40 Figura 7: representación esquemática de un dispensador de gotas (frasco cuentagotas) (1) que comprende una parte
 recipiente (parte de frasco) (1B) y una parte cuentagotas (1A)
- Figura 8: representación esquemática de una parte cuentagotas (1A) de un dispensador de gotas (frasco cuentagotas)

Descripción detallada de la invención

45 Los términos “consisten en”, “consiste en” y “que consiste en” como se usan en la presente memoria se denominan
 lenguaje cerrado que significa que solo los componentes mencionados están presentes. Los términos “comprenden”,
 “comprende” y “que comprende” como se usa en la presente memoria se denominan lenguaje abierto, que significa
 que uno o más componentes adicionales pueden o no estar también presentes.

El término “ingrediente farmacéutico activo” (también denominado como “API” a lo largo de este documento) se refiere
 a cualquier tipo de compuesto farmacéuticamente activo o derivado que es útil en la prevención, diagnóstico,
 50 estabilización, tratamiento o – generalmente hablando – gestión de una condición, trastorno o enfermedad.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” como se usa en la presente memoria se refiere a una dosis, concentración o fuerza que es útil para producir un efecto farmacológico deseado.

Según el primer aspecto de la presente invención proporciona un método para la administración tópica en gotas de una composición líquida (2), que comprende las etapas a) a e) que se describirá en más detalle a continuación.

5 El término “en gotas” como se usa en la presente memoria significa que un líquido, más específicamente la composición líquida de la presente invención se proporciona en un modo gota a gota, que significa que una gota discreta, independientemente de su tamaño o volumen, se proporciona o administra en un momento y/o que una pluralidad de gotas o gotitas, preferiblemente de la composición líquida, se proporciona de una manera consecutiva, una cada vez.

10 Además, según la presente invención, la administración en gotas de una composición líquida se realiza de forma tópica, que significa en la superficie, p.ej., a la piel u otro límite externo de un cuerpo humano o animal o cualquier parte del mismo. Preferiblemente, la composición líquida se administra tópicamente a la superficie ocular o un tejido ocular.

15 El término “composición líquida” según la presente invención significa cualquier líquido, disolución, emulsión o dispersión que contiene agua o libre de agua, preferiblemente una disolución líquida que puede aplicarse al cuerpo humano o animal y que puede contener opcionalmente uno o más ingredientes farmacéuticos activos (API) como se define anteriormente o compuestos adicionales como excipientes, pueden contener opcionalmente uno o más ingredientes farmacéuticos activos (API) como se define anteriormente o compuestos adicionales como excipientes, tal como disolventes orgánicos, lípidos, aceites, vitaminas lipófilas, lubricantes, agentes de viscosidad, ácidos, bases, antioxidantes, estabilizantes, agentes sinérgicos, agentes colorantes, agentes espesantes, - y si se necesita en unos casos particulares – un conservante o un tensioactivo y mezclas de los mismos.

Los disolventes orgánicos potencialmente útiles incluyen, aunque no están limitados a, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, etanol, acetona, acetato de etilo, alcohol isopropílico, pentilenglicol, parafina líquida, aceites triglicéridos e hidrofluorocarbonos.

25 Los lípidos potencialmente útiles o excipientes oleosos incluyen, aunque no están limitados a, aceites de triglicéridos (p.ej., aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino, aceite de almendras dulces), aceite mineral (p.ej., petrolato y parafina líquida), triglicéridos de cadena media (MCT), ácidos grasos oleosos, miristato de isopropilo, alcoholes grasos oleosos, ésteres de sorbitol y ácidos grasos, ésteres de sacarosa oleosos, ésteres de colesterol oleosos, ésteres de cera oleosos, glicerofosfolípidos, esfingolípidos, o cualquier sustancia oleosa que esté tolerada fisiológicamente por el ojo.

Los antioxidantes potencialmente útiles incluyen, aunque no están limitados a, vitamina E o derivados de vitamina E, ácido ascórbico, sulfitos, sulfitos de hidrógeno, ésteres de ácido gálico, butilhidroxianisol (BHA), butil-hidroxitolueno (BHT) o acetilcisteína.

35 Según la etapa a) del método de administración según el primer aspecto de la presente invención se proporciona un dispensador de gotas (1). Un “dispensador de gotas” como se usa en la presente memoria puede ser un recipiente, dispensador, aplicador o frasco de cualquier clase para uso portátil que puede contener al menos una dosis sencilla, preferiblemente dosis múltiples de la composición líquida y que puede diseñarse de una única pieza o piezas o partes múltiples y que puede estar hecho típicamente de un material que es esencialmente inerte frente a la composición líquida a administrar y que puede ser rígido tal como cristal (especialmente cuando se usa en combinación con un material flexible) o preferiblemente flexible, tal como, por ejemplo polietileno o polipropileno. En una realización preferida de la presente invención la parte recipiente (1B) del dispensador de gotas (1) está al menos parcialmente hecho de un polímero flexible, preferiblemente de un polímero termoplástico flexible.

40 El dispensador de gotas proporcionado en la etapa a) de la presente invención comprende una parte recipiente (1B) y una parte cuentagotas (1A). La “parte recipiente” es la parte del dispensador de gotas que contiene la composición líquida a administrar en gotas en la cantidad de una dosis sencilla, preferiblemente sin embargo en una cantidad de dosis o gotas múltiples, típicamente en una cantidad de 0,1 a 15 ml, más típicamente en una cantidad de 0,1 a 10 ml, incluso más típicamente en una cantidad de 0,1 a 5 ml. La parte recipiente contiene un espacio o volumen interior que está lleno al menos parcialmente con la composición líquida a administrar. La parte recipiente (1B) también contiene una fase gaseosa (3) que llena el resto del volumen interior que no está lleno con la composición líquida (2). La fase gaseosa consiste típicamente en aire o un gas protector o una mezcla de aire y un gas protector o una mezcla de diferentes gases protectores y partes evaporadas o trazas de los componentes de la composición líquida (2). Según la etapa a) del presente método la fase gaseosa (3) además de la composición líquida (2) se contiene a presión ambiente, que significa que está bajo la misma presión que la presión atmosférica circundante, al menos después de que el recipiente se ha abierto.

55 La parte recipiente (1B) del dispensador de gotas según la etapa a) tiene una sección desplazable (1C) y opcionalmente una sección sustancialmente estacionaria. El término “sección desplazable” como se usa en la presente memoria puede ser cualquier porción o área de la parte recipiente (1B) que puede desplazarse de su posición original respecto a una parte fija del dispensador de gotas, p.ej., respecto a la parte cuentagotas del dispensador de gotas

- mediante una fuerza externa aplicada, por ejemplo presionando, apretando, desplazando, ladeando o inclinando fuera de su posición original a una posición desplazada sin afectar a la integridad física de la parte recipiente (1B). Preferiblemente el desplazamiento de la sección desplazable (1C) de la parte recipiente (1B) induce una deformación, preferible una deformación reversible de la parte recipiente, en que se reduce el volumen interno de la parte recipiente.
- 5 Opcionalmente la parte recipiente (1B) puede comprender también una sección estacionaria o esencialmente estacionaria que no se desplaza o no se desplaza sustancialmente con la sección desplazable cuando se aplica una fuerza externa. La sección estacionaria puede o no estar presente y puede ser una parte separada conectada con la sección desplazable o puede ser una parte de la sección desplazable que puede no ser desplazable respecto a la parte fija del dispensador en gotas.
- 10 El dispensador de gotas proporcionado en la etapa a) de la presente invención también tiene una parte cuentagotas (1A). La "parte cuentagotas" es la parte del dispensador de gotas a través de la que la composición líquida (2) se descarga de la parte recipiente (1B) y se administra posteriormente. Está físicamente conectado con la parte recipiente (1B) y conecta el volumen interior de la parte recipiente (1B) con el entorno a través de un canal de salida (5) a través del que se descarga la composición líquida (2) a administrar. El canal de salida puede comprender opcionalmente un canal de freno de gota (6) que alarga el canal de salida más en el volumen interior de la parte recipiente (1B).
- 15 Según la etapa b) del método de administración de la presente invención una primera fuerza se ejerce a la sección desplazable (1C) de la parte recipiente (1B) del dispensador de gotas (1) mientras que el dispensador de gotas se mantiene en una posición vertical. El término "posición vertical" significa que el dispensador de gotas está orientado de manera que el canal de salida (5) o el canal de freno de gota (6) opcional no está en contacto con la composición líquida (2) contenida en la parte recipiente. Este es normalmente el caso cuando la parte cuentagotas que comprende el canal de salida está orientada hacia arriba y la composición líquida, por la fuerza de la gravedad, se contiene en la parte más baja, es decir, el extremo del fondo del dispensador de gotas. En esta orientación, el canal de salida solo está en contacto con la fase gaseosa (3) y no la composición líquida (2). Por consiguiente, el término "posición vertical" también incluye las orientaciones del dispensador de gotas que no están completamente perpendiculares. También incluye orientaciones inclinadas del dispensador con un ángulo de inclinación de hasta 90°, a menudo con un ángulo de inclinación de aproximadamente 0° a 45°, más a menudo con un ángulo de inclinación de aproximadamente 0° a 30° entre el eje normal del dispensador de gotas (1) y una línea de referencia perpendicular, mientras la composición líquida no esté en contacto con el canal de salida (5) o el canal de freno de gota (6) opcional.
- 20 Preferiblemente, la primera fuerza es una fuerza de presión ejercida a la sección desplazable de la parte recipiente (1B), por ejemplo una fuerza de presión aplicada por los dedos de un usuario del dispensador de gotas a una pared flexible de la parte recipiente (1B). De este modo se reduce el volumen interior de la parte recipiente del dispensador de gotas y la fase gaseosa se fuerza al exterior, al menos parcialmente o en su totalidad, preferiblemente parcialmente, del dispensador de gotas (1) al entorno.
- 25 Según la etapa c) del método de la presente invención el dispensador de gotas se invirtió entonces a una posición invertida en que la composición líquida está en contacto con el canal de salida (5) o, si está presente, el canal de freno de gota (6) opcional. El término "posición invertida" como se usa en la presente memoria significa que el dispensador de gotas está orientado de manera que el canal de salida (5) o el canal de freno de gota (6) opcional está en contacto con la composición líquida (2) contenida en la parte recipiente. Este es normalmente el caso cuando la parte cuentagotas que comprende el canal de salida está orientada hacia abajo y la composición líquida, por la fuerza de gravedad, está contenida en el extremo más inferior del dispensador de gotas. En esta orientación, el canal de salida solo está en contacto con la composición líquida (2) y no la fase gaseosa (3). Por consiguiente, el término "posición invertida" también incluye orientaciones del dispensador de gotas (1) que no están completamente perpendiculares. También incluye orientaciones inclinadas del dispensador con un ángulo de inclinación de hasta 90°, a menudo con un ángulo de inclinación de aproximadamente 0° a 45°, más a menudo con un ángulo de inclinación de aproximadamente 0° a 30° entre el eje normal del dispensador de gotas (1) y una línea de referencia perpendicular, mientras que la composición líquida está en contacto con el canal de salida (5) o el canal de freno de gota (6) opcional de la parte cuentagotas.
- 30 Según la etapa d) del método de la presente invención dicha primera fuerza ejercida a la sección desplazable (1C) de la parte recipiente (1B) en la etapa b) se libera al menos parcialmente mientras aún mantiene el dispensador de gotas en la posición invertida. De este modo, el volumen interno de la parte recipiente (1B) se agranda o se deja agrandar y la presión dentro de la parte recipiente (1B) se reduce al menos temporalmente por debajo de la presión ambiente (también denominado como "bajopresión" en este documento). Esto permite al aire del entorno entrar en el canal de salida (5) de la parte cuentagotas y evita que cualquier composición líquida (2) se filtre involuntariamente o incontrolada desde el canal de salida (5).
- 35 Según la etapa e) del método de la presente invención se ejerce una segunda fuerza a la sección desplazable (1C) de la parte recipiente (1B), mientras que aún se mantiene el dispensador de gotas en la posición invertida en que la composición líquida (2) está en contacto con el canal de salida (5). En una realización preferida, la segunda fuerza es la misma clase de fuerza que se aplica según la etapa b), preferiblemente también una fuerza de presión aplicada por los dedos de un usuario del dispensador de gotas a una pared flexible de la parte recipiente (1B). Ejerciendo la segunda fuerza a la parte desplazable (1C) del dispensador de gotas (1) la presión dentro del volumen interior de la parte
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

recipiente (1B) se eleva al menos temporalmente por encima de la presión ambiente y la composición líquida (2) se libera en gotas de la parte cuentagotas (1A) del dispensador de gotas (1).

En una realización adicional, el método de administración según la presente invención comprende opcionalmente la etapa adicional

- 5 f) administrar en gotas la composición al ojo, preferiblemente al párpado, cavidad ocular o un tejido oftálmico de un sujeto que lo necesita.

En una realización preferida de la presente invención el dispensador de gotas (1) como se describe anteriormente es un frasco cuentagotas (1) con una parte cuentagotas (1A) y una parte recipiente (1B), comprendiendo la parte recipiente (1B) la sección desplazable (1C).

- 10 El término "frasco cuentagotas" (1) como se usa en conexión con esta realización preferida de la invención se refiere a un dispositivo médico que se usa/puede usarse como un sistema de reparto de gotas oculares (cuentagotas), pero que puede ser también útil en la administración de ciertas composiciones en una manera gota a gota a otras partes del cuerpo que son accesibles a la administración tópica, tal como oído, piel, nariz, cabeza, dedos u otras extremidades. Un frasco cuentagotas puede comprender una parte de frasco (1B) y una parte cuentagotas (1A) (véanse las Figuras 1-7). La parte de frasco (1B) es para contener la composición oftálmica líquida a liberar en una manera gota a gota según la presente invención.

- 15 El término "parte de frasco" (1B) del frasco cuentagotas, como se usa en la presente memoria se refiere a la parte del frasco cuentagotas (1) que contiene la composición (oftálmica) líquida (2) a administrar en su volumen interior. Además de la composición (oftálmica) líquida (2) la parte restante del volumen interior se llena mediante una fase gaseosa (3). Como se describe anteriormente, dicha fase gaseosa (3) puede comprender aire u otro gas, tal como gas inerte (p.ej. argón, nitrógeno). Se entiende que, como el volumen de la composición líquida (2) se disminuye tras el uso/liberación repetida de gotas, el volumen de la fase gaseosa (3) se aumenta correspondientemente.

- 20 La "parte cuentagotas" (1A) como se usa en la presente memoria se refiere a la parte del frasco cuentagotas (1) del que la composición (oftálmica) líquida se libera físicamente en una gota, es decir de manera gota a gota. La parte cuentagotas (1A) está montada o puede montarse en la parte de frasco (1B), que conecta el volumen interior de la parte de frasco al entorno. Esta conexión (comunicación fluida) del volumen interior al entorno se efectúa en orden secuencial (del extremo distal al proximal) mediante el canal de freno de gota (6) opcional (véanse las Figs. 1 a 7) al canal de salida (5) con la apertura del conducto (4) en su extremo distal y la boca del cuentagotas (7) en su extremo proximal. Dicha comunicación fluida permite que tanto la composición oftálmica líquida (2), además de la fase gaseosa (3) se liberen del frasco cuentagotas (1) al entorno.

- 25 El término "parte de pared deformable (1C)" como se usa en la presente memoria en conexión con el frasco cuentagotas de esta realización de la invención se refiere a la parte de pared de la parte de frasco (1B) del frasco cuentagotas (1), que está fabricado de tal forma que permite que se deforme mediante una fuerza de presión ejercida en él. La deformación de la parte de pared (1C) logra que el volumen interior se comprima, dando por resultado la liberación de la fase gaseosa (3) y/o la composición (oftálmica) líquida (2) desde el volumen interior al entorno, además de la entrada de una fase gaseosa (p.ej. aire) al volumen interior. La parte de pared deformable se fabrica preferiblemente a partir de un material al menos parcialmente deformable, preferiblemente a partir de un material plástico al menos parcialmente deformable, tal como polipropileno o polietileno. Más preferiblemente la parte de pared deformable se fabrica preferiblemente a partir de un material plástico al menos parcialmente deformable de forma manual. Preferiblemente, la parte de pared deformable se fabrica a partir de un material plástico al menos parcialmente deformable de forma manual con un espesor preferido en el intervalo de 0,4 a 1,6 mm, preferiblemente con un espesor en el intervalo de 0,5 a 1,0 mm, más preferiblemente con un espesor en el intervalo de 0,6 a 0,8 mm.

- 35 El término "canal de freno del cuentagotas" (6) del frasco cuentagotas según esta realización preferida de la invención como se usa en la presente memoria se refiere a un dispositivo tipo canal opcional que se extiende desde la apertura del conducto (4) del canal de salida (5) en el volumen interior de la parte de frasco. Cuando está presente, el canal de freno del cuentagotas (6) está en comunicación fluida con el volumen interior de la parte de frasco (1B) y con el canal de salida (5). El canal de freno del cuentagotas puede actuar como un medio para limitar o reducir el flujo de la composición oftálmica tras la inversión del frasco cuentagotas (1).

- 40 El término "apertura del conducto (4)" del frasco cuentagotas como se usa en la presente memoria se refiere al extremo más distal del canal de salida (5). La apertura del conducto (4) es preferiblemente circular y/o tiene un diámetro preferido en el intervalo de 0,15 a 1,2 mm, preferiblemente su diámetro está en el intervalo de 0,18 a 0,5 mm, más preferiblemente su diámetro está en el intervalo de 0,2 a 0,3 mm.

- 45 El término "canal de salida (5)" como se usa en conexión con esta realización de la invención se refiere a un dispositivo tipo canal que conecta el volumen interior del frasco cuentagotas (1) al entorno, salvaguardando la comunicación fluida (o gaseosa) entre el volumen interior y el entorno. En la presente memoria, el canal de salida (5) está delimitado en su extremo distal por la apertura del conducto (4) situada dentro del volumen interior del frasco cuentagotas y mediante la boca del cuentagotas (7) en su extremo muy proximal situado fuera del volumen interior del frasco cuentagotas. Tras la administración, el líquido, preferiblemente la composición oftálmica líquida se distribuye desde el volumen

interior a través del canal de salida (5) a la boca del cuentagotas (7), donde la composición se libera de manera gota a gota. El canal de salida (5) es preferiblemente un canal circular. Preferiblemente, el canal de salida (5) tiene diferentes diámetros en su extremo distal (abertura del conducto (4)) y en su extremo proximal (boca del cuentagotas (7)). En una realización, el diámetro en el extremo distal (abertura del conducto (4)) es más pequeño que el diámetro en el extremo proximal (boca del cuentagotas (7)). En esta realización, el canal de salida se estrecha desde la boca del cuentagotas (7) proximal a la apertura del conducto (4) distal. En aún una realización adicional, el diámetro en el extremo distal (abertura del conducto (4)) es mayor que el diámetro en el extremo proximal (boca del cuentagotas (7)).

El término "boca del cuentagotas" (7) como se usa en esta realización se refiere al extremo más proximal del canal de salida (5), donde se forman las gotas a liberar. El diámetro de la boca del cuentagotas (7) es preferiblemente circular y/o su diámetro está preferiblemente en el intervalo de 1 a 5 mm, preferiblemente su diámetro está en el intervalo de 2 a 3 mm, más preferiblemente su diámetro está en el intervalo de 2,0 a 2,6 mm, incluso más preferiblemente su diámetro está en el intervalo de aproximadamente 2,0 a 2,4 mm.

El término "fuerza de presión" como se usa en esta realización preferida se refiere a una fuerza que se aplica a la parte de pared deformable (1C) para lograr que el volumen interior de la parte de frasco (1B) se comprima. Preferiblemente, dicha fuerza es presionando manualmente la parte de pared deformable (1C), p.ej., apretando manualmente.

En una realización preferida adicional, el método de administración según la presente invención, la inversión del dispensador de gotas (1) a la posición invertida según la etapa (c) y la liberación de la primera fuerza según la etapa (d) se realiza al menos parcialmente de forma simultánea. Esto significa que la liberación de la primera fuerza, preferiblemente la primera fuerza de presión ejercida a la parte desplazable (1C) del dispensador de gotas puede o no realizarse en su totalidad o en parte durante la inversión del dispensador de gotas según la etapa c). Preferiblemente, sin embargo, la liberación de la primera fuerza no empieza, antes de que el contacto entre la composición líquida y el canal de salida (5) se establezca. Independientemente de si las etapas c) y d) se realizan o no de forma simultánea en la totalidad o en parte el método de administración según la presente invención es beneficioso y preferido cuando tras la liberación de la primera fuerza en la etapa d) el aire se aspira al menos parcialmente al canal de salida (5) formando una barrera para evitar la liberación incontrolada de la composición líquida (2) desde el dispensador cuentagotas (1). Por lo tanto, según esta realización beneficiosa de la presente invención la presión reducida generada dentro del volumen interior de la parte recipiente (1B) evita la imprevista, en muchos casos no en gotas y por lo tanto no reproducible liberación de la composición líquida (2) desde el dispensador de gotas (1).

En una realización adicional del primer aspecto de la invención, el método opcionalmente comprende además las etapas de:

g) Liberar la segunda fuerza de presión desde la parte desplazable (1C) de la parte recipiente o de frasco (1B), mientras se mantiene aún al dispensador de gotas o frasco cuentagotas respectivamente en la posición invertida, deteniendo así la liberación de la composición líquida (2), y

h) Ejercer opcionalmente una o más fuerza(s) de presión adicional(es) a la parte de pared desplazable o deformable (1C) de la parte recipiente o de frasco (1B), mientras se mantiene aún el dispensador de gotas o frasco cuentagotas en una posición invertida, liberando así más composición líquida (2) en forma de gotas desde la parte cuentagotas (1A) y posteriormente liberando la una o más fuerza(s) de presión adicional(es) de la parte desplazable (1C) de la parte recipiente o de frasco (1B).

La composición líquida utilizada en el método de la presente invención puede ser una composición que contiene agua o de forma alternativa libre de agua. Ejemplos de composiciones usadas con éxito en la práctica del método de la presente invención se enumeran en la Tabla 2.

En una realización más preferida de la presente invención la composición líquida (2) a administrar en un modo de gotas es una composición oftálmica, mientras que el término "oftálmica" como se usa en la presente memoria significa que la composición líquida puede administrarse de forma tópica al ojo, a la superficie del ojo o a un tejido ocular de un humano o un animal.

La composición líquida puede comprender agua, sales disueltas, disoluciones tampón y disolventes conocidos por los expertos en la técnica que son compatibles con la administración oftálmica descrita anteriormente.

Por consiguiente, una amplia diversidad de composiciones oftálmicas basadas en agua, disponibles comercialmente, tales como, p.ej. Systane®, Arteleac®, Refresh (véase la Tabla 2) y similares son apropiadas como composiciones líquidas (2) a administrar según el método de la presente invención.

Además, la composición líquida (2) puede comprender uno o más excipientes, tales como un codisolvente orgánico, tal como un aceite seleccionado de aceites de glicérico, ceras líquidas, y parafina líquida o aceite mineral, o dicha composición líquida puede comprender un disolvente orgánico que muestra un alto grado de biocompatibilidad, tal como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol o etanol.

La composición líquida (2) a administrar puede usarse en forma de una disolución o una suspensión o una emulsión. Además, puede usarse generalmente a temperaturas diferentes, tal como diferentes temperaturas ambientales o ambiente. Además, puede usarse en un estado enfriado, por ejemplo después del almacenaje en un refrigerador o congelador. Típicamente, la composición líquida (2) a administrar puede usarse a una temperatura (del líquido, no necesariamente de los alrededores) de aproximadamente de -15 a 40°C, más típicamente de -10°C a 37°C. En una realización preferida de la presente invención la composición líquida tiene una temperatura en el intervalo de -7°C a 30°C, preferiblemente en el intervalo de 20°C a 30°C.

La composición líquida (2) comprende opcionalmente uno o más ingredientes farmacéuticos activos (APIs) tal como por ejemplo: análogos de prostaglandina (p.ej., latanosprost, unoprostona, travoprost, bimatoprost, tafluprost), β -bloqueantes (p.ej., timolol, brimonidina), inhibidores de anhidrasa carbónica (p.ej., acetazolamida, dorzolamida, metazolamida, brinzolamida), antihistaminas (p.ej., olopatadina, levocabastina), corticosteroides (p.ej., loteprednol, prednisolona, dexametasona), antibióticos de fluorquinolona (p.ej., moxifloxacina, gatifloxacina, ofloxacina, levofloxacina), antibióticos de aminoglucósido (p.ej., tobramicina), antibióticos macrólidos (p.ej., azitromicina), inhibidores de VEGF (p.ej., ranibizumab, bevacizumab, aflibercept), inmunosupresores de macrólidos (p.ej., ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), AINEs (p.ej., bromfenac, nepafenac, diclofenac, ceterolac).

En una realización preferida, la composición líquida (2) a administrar de forma tópica según la presente invención comprende un alcano semifluorado líquido o una mezcla de dos o más alcanos semifluorados diferentes.

El término “alcano semifluorado” (también denominado como “SFA” a lo largo de este documento) se refiere a un compuesto lineal o ramificado compuesto de al menos un segmento perfluorado (segmento F) y al menos un segmento hidrocarbonado no fluorado (segmento H). Más preferiblemente, el alcano semifluorado es un compuesto lineal o ramificado compuesto de un segmento perfluorado (segmento F) y un segmento hidrocarbonado no fluorado (segmento H). Preferiblemente, dicho alcano semifluorado es un compuesto que existe en un estado líquido al menos a una temperatura en el intervalo de temperatura de 4 a 40°C, con el segmento perfluorado y/o el segmento hidrocarbonado del dicho SFA que comprende o consiste opcionalmente en un segmento hidrocarbonado cíclico, u opcionalmente dicho SFA en el segmento hidrocarbonado que comprende un resto insaturado.

Preferiblemente, el segmento F de un SFA lineal o ramificado comprende entre 3 a 10 átomos de carbono. Se prefiere además que el segmento H comprenda entre 3 a 10 átomos de carbono. Se prefiere particularmente que el segmento F y el H comprendan, aunque independientemente el uno del otro, 3 a 10 átomos de carbono. Preferiblemente, cada segmento independientemente del otro está teniendo átomos de carbono seleccionados del intervalo de 3 a 10.

Se prefiere además, que el segmento F de un SFA lineal o ramificado comprenda entre 4 a 10 átomos de carbono y/o que el segmento H comprenda entre 4 a 10 átomos de carbono. Se prefiere más particularmente que el segmento F y el H, comprendan, aunque independientemente el uno del otro, 4 a 10 átomos de carbono. Preferiblemente, cada segmento independientemente del otro está teniendo átomos de carbono seleccionados del intervalo de 4 a 10.

Opcionalmente, el SFA lineal o ramificado puede comprender un segmento hidrocarbonado no fluorado ramificado que comprende uno o más grupos alquilo seleccionados del grupo que consiste en $-\text{CH}_3$, C_2H_5 , C_3H_7 y C_4H_9 y/o el SFA lineal o ramificado puede comprender un segmento hidrocarbonado perfluorado ramificado, que comprende uno o más grupos alquilo perfluorados seleccionados del grupo que consiste en $-\text{CF}_3$, C_2F_5 , C_3F_7 y C_4F_9 .

Se prefiere además que la relación de los átomos de carbono del segmento F y el segmento H (dicha relación obtenida dividiendo el número de átomos de carbono en el segmento F por los números de átomos de carbono en el segmento H; p.ej., dicha relación es 0,75 para 1-perfluorohexioctano (F6H8)) de un SFA lineal o ramificado es $\geq 0,5$, más preferiblemente dicha relación es $\geq 0,6$. Se prefiere además que la relación de los átomos de carbono del segmento F y el segmento H esté en el intervalo entre 0,6 y 3,0, más preferiblemente dicha relación está entre 0,6 y 1,0.

En una realización preferida de la presente invención el alcano semifluorado se refiere a un compuesto lineal compuesto de al menos un segmento perfluorado (segmento F) y al menos un segmento hidrocarbonado (segmento H). Más preferiblemente, dicho alcano semifluorado es un compuesto lineal compuesto de un segmento perfluorado (segmento F) y un segmento hidrocarbonado (segmento H).

Según otra nomenclatura, los alcanos semifluorados lineales pueden denominarse como FnHm , en donde F significa el segmento hidrocarbonado perfluorado, H significa el segmento hidrocarbonado no fluorado y n, m es el número de átomos de carbono del respectivo segmento. Por ejemplo, F4H5 se usa para 1-perfluorobutilpentano.

Preferiblemente, el segmento F de un SFA lineal comprende entre 3 a 10 átomos de carbono. Se prefiere también que el segmento H comprenda entre 3 a 10 átomos de carbono. Se prefiere particularmente que el segmento F y el H comprendan, aunque independientemente el uno del otro, 3 a 10 átomos de carbono. Preferiblemente, cada segmento independientemente del otro está teniendo átomos de carbono seleccionados del intervalo de 3 a 10.

Se prefiere además, que el segmento F de un SFA lineal comprenda entre 4 a 10 átomos de carbono y/o que el segmento H comprenda entre 4 a 10 átomos de carbono. Se prefiere más particularmente que el segmento F y el H comprendan, aunque independientemente el uno del otro, 4 a 10 átomos de carbono. Preferiblemente, cada segmento independientemente del otro está teniendo átomos de carbono seleccionados del intervalo de 4 a 10.

- Opcionalmente, el SFA lineal puede comprender un segmento hidrocarbonado no fluorado ramificado que comprende uno o más grupos alquilo seleccionados del grupo que consiste en $-\text{CH}_3$, C_2H_5 , C_3H_7 y C_4H_9 y/o el SFA lineal puede comprender un segmento hidrocarbonado perfluorado ramificado, que comprende uno o más grupos alquilo perfluorados seleccionados del grupo que consiste en $-\text{CF}_3$, C_2F_5 , C_3F_7 y C_4F_9 . Se prefiere además que la relación de los átomos de carbono del segmento F y el segmento H (dicha relación obtenida dividiendo el número de átomos de carbono en el segmento F por los números de átomos de carbono en el segmento H; p.ej., dicha relación es 0,75 para 1-perfluorohexilooctano (F6H8)) de un SFA lineal es $\geq 0,5$, más preferiblemente dicha relación es $\geq 0,6$. Se prefiere además que la relación de los átomos de carbono del segmento F y el segmento H esté en el intervalo de 0,6 a 3,0, más preferiblemente dicha relación está en el intervalo de 0,6 a 1,0.
- Preferiblemente, el alcano semifluorado es un compuesto lineal de la fórmula $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ en donde n y m son números enteros seleccionados independientemente del intervalo de 3 a 10, más preferiblemente el alcano semifluorado es un compuesto lineal de la fórmula $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ en donde n y m son números enteros seleccionados independientemente del intervalo de 4 a 10. Incluso más preferido el alcano semifluorado es un líquido de la fórmula $\text{F}(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{H}$ en donde n y m son números enteros seleccionados independientemente del intervalo de 4 a 10.
- Preferiblemente, el SFA lineal se selecciona del grupo que consiste en F4H4, F4H5, F4H6, F4H7, F4H8, F5H4, F5H5, F5H6, F5H7, F5H8, F6H2, F6H4, F6H6, F6H7, F6H8, F6H9, F6H10, F6H12, F8H8, F8H10, F8H12, F10H10, más preferiblemente dicho SFA lineal se selecciona del grupo que consiste en F4H4, F4H5, F4H6, F5H4, F5H5, F5H6, F5H7, F5H8, F6H2, F6H4, F6H6, F6H7, F6H8, F6H9, F6H10, F8H8, F8H10, F8H12, F10H10, incluso más preferiblemente el SFA lineal se selecciona del grupo que consiste en F4H4, F4H5, F4H6, F5H4, F5H5, F5H6, F5H7, F5H8, F6H4, F6H6, F6H7, F6H8, F6H9, F6H10, F8H8, F8H10, F8H12, F10H10, lo más preferiblemente el SFA lineal se selecciona del grupo que consiste en F4H4, F4H5, F4H6, F5H5, F5H6, F5H7, F5H8, F6H6, F6H7, F6H8, F6H9, F6H10, F8H8, F8H10, F8H12, F10H10. En una realización preferida adicional, el SFA lineal se selecciona del grupo que consiste en F4H5, F4H6, F5H6, F5H7, F6H6, F6H7, F6H8. En una realización incluso más preferida el SFA lineal se selecciona de F4H5 y F6H8.
- La composición líquida (2) a administrar por el método de la presente invención puede comprender opcionalmente agua. En una realización preferida, sin embargo, la composición líquida está libre de agua o al menos sustancialmente libre de agua. Cuando comprende agua la composición líquida puede ser una composición acuosa, que comprende típicamente agua hasta aproximadamente 99% en peso de la composición final o alternativamente la composición líquida puede ser una emulsión, típicamente que comprende hasta aproximadamente 90% en peso de la composición final, más típicamente aproximadamente 0,01 a 80%, incluso más típicamente aproximadamente 0,01 a 50%.
- La composición líquida (2), preferiblemente la disolución sustancialmente libre de agua que comprende un alcano semifluorado líquido o una mezcla de dos o más alcanos semifluorados diferentes a administrar normalmente tiene una densidad medida a 25°C en el intervalo de 0,7 a 1,9 g/cm³, preferiblemente en el intervalo de 1,0 y 1,7 g/cm³, más preferiblemente en el intervalo de 1,2 a 1,4 g/cm³. La viscosidad de la composición líquida (2) medida a 25°C frente al aire normalmente puede estar en el intervalo de 0,3 a 5,2 mPa s, preferiblemente en el intervalo de 0,9 a 4,0 mPa s, más preferiblemente en el intervalo de 1,0 a 3,5 mPa s.
- La tensión superficial de la composición líquida (2) frente al aire medida a 25°C normalmente está en el intervalo de 15 a 75 mN/m, preferiblemente en el intervalo de 15 a 30 mN/m, más preferiblemente en el intervalo de 15 a 23 mN/m.
- Además, la composición utilizada en el método de la presente invención puede comprender uno o más ingredientes farmacéuticos activos (APIs) o alternativamente pueden no comprender un ingrediente farmacéutico activo. Ejemplos de composiciones oftálmicas líquidas se enumeran en la Tabla 2.
- Según la presente invención un amplio intervalo de configuraciones de cuentagotas puede utilizarse cuando se practica el método de administración según la presente invención (método de bajopresión). Ejemplos de dichos cuentagotas se enumeran en la Tabla 1, con sus configuraciones de frasco cuentagotas enumeradas en la Tabla 2. El frasco cuentagotas (1) puede comprender configuraciones de la parte cuentagotas (1A) y la parte de frasco (1B) como se definen anteriormente.
- En aún una realización adicional del primer aspecto de la invención, el método de administración opcionalmente además comprende las etapas de:
- Invertir el dispensador de gotas o frasco cuentagotas (1) para volver a una posición vertical, aspirando así aire del entorno a través del canal de salida (5) en el volumen interior, para lograr el alivio de la bajopresión en el frasco cuentagotas (1);
 - Cerrar y guardar el dispensador de gotas o frasco cuentagotas (1);
 - Opcionalmente repetir las etapas a) a j).
- En un segundo aspecto, la invención se refiere al uso del método según el primer aspecto de la invención para prevenir o tratar una enfermedad ocular o cualquier síntoma o condición asociada con ella.

El término “enfermedad ocular” como se usa en la presente invención se refiere a una enfermedad o un trastorno del ojo, que incluyen trastornos o enfermedades del párpado, sistema lacrimal, órbita, conjuntiva, esclerótica, córnea, iris, cuerpo ciliar, lente, coroides o retina, que incluyen trastornos clasificados por la OMS según los códigos ICD H00-H06, H10-H13, H15-H22, H25-H28, H30-H36, H40-H42, H43-H45, H46-H48, H49-H52, H53-H54, H55-H59.

- 5 Generalmente, la administración de la composición oftálmica (2) según el método de la presente invención puede realizarse de forma regular, tal como hasta una vez por semana, o hasta una vez por día o hasta 8, 7, 6, 5, 4, 3 o hasta 2 veces por día.

10 En un tercer aspecto, la invención se refiere a un método para tratar una enfermedad ocular o cualquier síntoma o condición asociada con ella que comprende la administración en gotas de una composición oftálmica líquida según el método del primer aspecto de la presente invención.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un dispensador de gotas (1), que comprende

- una parte recipiente (1B) con un volumen interior parcialmente lleno con la composición líquida (2) y una fase gaseosa (3) que llena el resto del volumen interior a presión ambiente, teniendo la parte recipiente (1B) una sección desplazable (1C) y opcionalmente una sección sustancialmente estacionaria, y
- 15 - una parte cuentagotas (1A) en conexión física y en comunicación fluida con el volumen interior de la parte recipiente (1B), que comprende un canal de salida (5), que conecta el volumen interior de la parte recipiente (1B) al entorno; en donde al menos una parte del canal de salida (5) tiene un diámetro interno en el intervalo de 0,09 a 0,19 mm.

20 El dispensador de gotas (1) según este aspecto de la invención es particularmente adecuado y puede adaptarse preferiblemente para usarse en el método de administración según el primer aspecto de la invención. Sin embargo, debería entenderse que el dispensador de gotas según este aspecto de la invención puede usarse también independientemente del método de administración según el primer aspecto de la invención. Por consiguiente, como el dispensador de gotas proporcionado en la etapa a) de la presente invención, comprende una parte recipiente (1B) y una parte cuentagotas (1A) que son como se describen en conexión con el primer aspecto de la invención.

25 La parte recipiente (1B) preferiblemente tiene además una sección desplazable (1C) y además contiene una fase gaseosa (3) que llena el resto del volumen interior que no se llena con la composición líquida (2), mientras los términos sección desplazable (1C), fase gaseosa y composición líquida son también como se definen en conexión con el dispensador de gotas proporcionado en el primer aspecto de la invención.

30 Además, el dispensador de gotas del presente aspecto de la invención tiene una parte cuentagotas (1A) como la proporcionada en la etapa a) del presente método de administración. La “parte cuentagotas” es la parte del dispensador de gotas a través de la cual la composición líquida (2) se descarga desde la parte recipiente (1B) y se administra posteriormente. Está físicamente conectada a la parte recipiente (1B) y conecta el volumen interior de la parte recipiente (1B) al entorno a través de un canal de salida (5) a través del que la composición líquida (2) a administrar se descarga. En esta realización además, el canal de salida puede comprender opcionalmente un canal de freno de gota (6) que alarga el canal de salida más en el volumen interior de la parte recipiente (1B).

35 El término “canal de salida (5)” como se usa en conexión con esta realización de la invención se refiere a un dispositivo tipo canal que conecta el volumen interior del frasco cuentagotas (1) al entorno, salvaguardando la comunicación fluida (o gaseosa) entre el volumen interior y el entorno. En la presente memoria, el canal de salida (5) está delimitado en su extremo distal mediante la abertura del conducto (4) situado dentro del volumen interior del frasco cuentagotas y mediante la boca del cuentagotas (7) en su extremo muy proximal situado fuera del volumen interior del frasco cuentagotas. Tras la administración, el líquido, preferiblemente la composición oftálmica líquida se distribuye desde el volumen interior a través del canal de salida (5) a la boca del cuentagotas (7), donde la composición se libera de una manera gota a gota.

40 El dispensador de gotas según este aspecto de la invención se caracteriza en que al menos una parte del canal de salida (5) tiene un diámetro interno en el intervalo de 0,09 a 0,19 mm, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,18 mm, más preferiblemente de aproximadamente 0,11 a aproximadamente 0,17 mm, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,12 a aproximadamente 0,16 mm, aún más preferiblemente de aproximadamente 0,13 a aproximadamente 0,16 mm o incluso de aproximadamente 0,14 a aproximadamente 0,16 mm y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,15 mm. El término “al menos una parte del” canal de salida significa que o el canal entero en su longitud entera tiene un diámetro interno en el intervalo descrito o que solo una porción, parte o fracción del canal de salida tiene un diámetro interno en el intervalo o intervalos definidos. Por ejemplo, aproximadamente 75% o menos, 60% o menos, 50% o menos o incluso 40%, 30% o incluso solo 25% o menos de la longitud total del canal de salida (5) puede tener un diámetro interno en el intervalo como se define anteriormente. En otras realizaciones, solo una pequeña porción, tal como solo el 20% o menos o incluso solo el 10% o menos de la longitud total del canal de salida puede tener un diámetro interno en el intervalo como se define anteriormente.

5 En una realización preferida, la abertura del conducto (4) del canal de salida tiene un diámetro interno en el intervalo de 0,09 a 0,19 mm, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,18 mm, más preferiblemente de aproximadamente 0,11 a aproximadamente 0,17 mm, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,12 a aproximadamente 0,16 mm, aún más preferiblemente de aproximadamente 0,13 a aproximadamente 0,16 mm o incluso de aproximadamente 0,14 a aproximadamente 0,16 mm y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,15 mm. En realizaciones aún adicionales, la abertura del conducto (4) y una parte del canal de salida (5) que comienza en la abertura del conducto tienen un diámetro interno en el intervalo de 0,09 a 0,19 mm.

10 En este aspecto de la invención además, el canal de salida (5) puede tener diferentes formas de secciones transversales, tal como circular, elíptica, rectangular o cuadrada o similar, sin embargo, es preferiblemente un canal circular. En los casos en que el canal del conducto no tenga una forma de sección transversal circular el término “diámetro interno” se va a entender como el diámetro mayor de dicha forma particular. Preferiblemente, el canal de salida (5) tiene diferentes diámetros en su extremo distal (abertura del conducto (4)) y en su extremo proximal (boca del cuentagotas (7)). En una realización, el diámetro en el extremo distal (abertura del conducto (4)) es menor que el diámetro en el extremo proximal (boca del cuentagotas (7)). En esta realización, el canal de salida se estrecha desde la boca del cuentagotas (7) proximal a la abertura del conducto (4) distal. En aún una realización adicional, el diámetro en el extremo distal (abertura del conducto (4)) es mayor que el diámetro en el extremo proximal (boca del cuentagotas (7)).

20 El término “abertura del conducto (4)” del frasco cuentagotas como se usa en la presente memoria se refiere al extremo más distal del canal de salida (5). Por consiguiente, la abertura del conducto (4) es preferiblemente circular y/o tiene un diámetro preferido que puede además estar en el intervalo de 0,09 a 0,19 mm o, en los casos en que la parte del canal de salida (5) que tiene un diámetro interno de 0,09 a 0,19 mm no comprende la abertura del conducto (4), preferiblemente el diámetro interno de la abertura del conducto (4) está en el intervalo de 0,2 a 0,5 mm, más preferiblemente su diámetro está en el intervalo de 0,2 a 0,3 mm.

25 El término “boca del cuentagotas” (7) como se usa en esta realización se refiere al extremo más proximal del canal de salida (5), donde se forman las gotas a liberar. El diámetro de la boca del cuentagotas (7) es preferiblemente circular y/o su diámetro está preferiblemente en el intervalo de 1 a 5 mm, preferiblemente su diámetro está en el intervalo de 2 a 3 mm, más preferiblemente su diámetro está en el intervalo de 2,0 a 2,6 mm, incluso más preferiblemente su diámetro está en el intervalo de aproximadamente 2,0 a 2,4 mm.

30 En una realización particularmente preferida, la abertura del conducto (4) del canal de salida tiene un diámetro interno de aproximadamente 0,15 mm y el diámetro de la boca del cuentagotas (7) es aproximadamente 2,0 a 2,4 mm, preferiblemente aproximadamente 2,4 mm. En aún una realización más particularmente preferida la abertura del conducto (4) del canal de salida tiene un diámetro interno de aproximadamente 0,15 mm y el diámetro interno del resto del canal de salida que incluye la boca del cuentagotas (7) es aproximadamente 2,0 a 2,4 mm, preferiblemente 2,4 mm. En ambas realizaciones, la abertura del conducto (4), el canal de salida (5) y/o la boca del cuentagotas (7) tiene preferiblemente una forma de sección transversal circular.

Según este aspecto de la invención además, se va a entender que el canal de freno de gota (6) opcional, si está presente, no forma parte del canal de salida (5) que se extiende desde la abertura del conducto (4) y por lo tanto no contribuye a la longitud total del canal de salida (5).

40 Una ventaja del diámetro reducido de al menos una parte del canal de salida del dispensador de gotas según el presente aspecto de la invención es que la salida espontánea indeseada o formación de gotas de la composición líquida, preferiblemente la composición oftálmica líquida puede reducirse significativamente para composiciones acuosas además de no acuosas. Especialmente en casos de composiciones no acuosas, especialmente para composiciones que contienen SFA esto se ha encontrado que es particularmente beneficioso.

45 Se ha encontrado que por propósitos prácticos un intervalo de 0,09 a 0,19 mm de al menos una parte del canal de salida es preferible ya que combina salida espontánea significativamente reducida con fuerzas aceptables necesarias para presionar la composición líquida a través del canal de salida (5). Particularmente en vista de un posible uso del dispensador de gotas (1) descrito caracterizado por al menos una parte del canal de salida (5) que tiene un diámetro interno en el intervalo de 0,09 a 0,19 mm en un método de administración según el primer aspecto de la invención que se ha mostrado de considerable importancia para p.ej., usuarios ancianos o discapacitados.

50 Además, se ha encontrado que el dispensador de gotas según el presente aspecto de la invención ofrece mayor precisión y reproducibilidad de los tamaños y volúmenes de gota a dispensar, independiente de la temperatura del dispensador de gotas, composición líquida y/o el entorno además del nivel de llenado real del dispensador de gotas o “espacio de cabeza” por encima de la composición líquida en el dispensador de gotas.

55 El canal de salida (5) con al menos una parte que tiene un diámetro interno en el intervalo de 0,09 a 0,19 mm según este aspecto de la invención puede producirse mediante técnicas estándar, tal como perforación o soldadura con láser.

En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a un kit que comprende

- un dispensador de gotas (1) lleno al menos parcialmente con una composición líquida (2) y una fase gaseosa (3) para el uso en un método según el primer aspecto de la invención e
- indicaciones para el uso del dispensador de gotas (1) en un método según el primer aspecto de la invención.

5 Las indicaciones o instrucciones para usar comprendidas en el kit según este aspecto de la invención pueden estar en cualquier forma adecuada para instruir al usuario de cómo realizar método de administración tópica según el primer aspecto de la invención (método de bajopresión). Puede estar en cualquier forma legible o tangible, preferiblemente en forma impresa o en cualquiera forma legible mediante máquina u ordenador preferiblemente en forma de una etiqueta óptica legible por una máquina tal como, por ejemplo, un código de barras o un código QR. En una realización particularmente preferida las indicaciones para el uso se proporcionan en forma de un folleto de instrucciones, inserto 10 de producto o envase o como una etiqueta cerrada. Preferiblemente las indicaciones o instrucciones para el uso se proporcionan en forma impresa, por ejemplo en forma de una etiqueta impresa, que puede proporcionarse junto con el dispensador de gotas (1) o frasco cuentagotas (1) a usar según el método del primer aspecto de la invención. Por ejemplo, dicha etiqueta puede envasarse junto con el dispensador de gotas (1) o frasco cuentagotas (1) dicho.

En resumen, la presente invención comprende los siguientes puntos numerados:

- 15 1. Un método para la administración tópica en gotas de una composición líquida (2), que comprende las etapas de:
 - a) proporcionar un dispensador de gotas (1), que comprende
 - una parte recipiente (1B) con un volumen interior parcialmente llenos con la composición líquida (2) y una fase gaseosa (3) que llena el resto del volumen interior a presión ambiente, teniendo la parte recipiente (1B) una sección desplazable (1C) y opcionalmente una sección sustancialmente estacionaria, y
 - una parte cuentagotas (1A) en conexión física y en comunicación fluida con el volumen interior de la parte recipiente (1B), que comprende un canal de salida (5), conectando el volumen interior de la parte recipiente (1B) al entorno;
 - 25 b) ejercer una primera fuerza a la sección desplazable (1C) de la parte recipiente (1B) del dispensador de gotas (1) mientras se mantiene el dispensador de gotas (1) en una posición vertical en que el canal de salida (5) no está en contacto con la composición líquida (2), reduciendo así el volumen interior de la parte recipiente (1B) y forzando a la fase gaseosa (3) del volumen interior al menos parcialmente fuera del dispensador de gotas (1) en el entorno;
 - c) invertir el dispensador de gotas (1) a una posición invertida en que la composición líquida (2) está en contacto con el canal de salida (5);
 - 30 d) liberar dicha primera fuerza de la sección desplazable (1C) de la parte recipiente (1B) al menos parcialmente, reduciendo así la presión dentro de la parte recipiente (1B) por debajo de la presión ambiente; y
 - e) ejercer una segunda fuerza a la sección desplazable (1C) de la parte recipiente (1B), mientras aún se mantiene al dispensador de gotas en la posición invertida en que la composición líquida (2) está en contacto con el canal de salida (5), elevando así la presión dentro del volumen interior de la parte recipiente (1B) por encima de la presión ambiente y liberando la composición líquida (2) en gotas desde la parte cuentagotas (1A) del dispensador de gotas (1).
- 35 2. El método según el punto 1, en donde la inversión del dispensador de gotas (1) a la posición invertida según la etapa (c) y la liberación de la primera fuerza según la etapa (d) se realiza al menos parcialmente de forma simultánea.
- 40 3. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la composición líquida comprende un alcano semifluorado líquido.
4. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la composición líquida es una composición que contiene agua o libre de agua.
5. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde el canal de salida se estrecha desde la boca del cuentagotas (7) proximal a la abertura del conducto (4) distal.
- 45 6. El método según uno de los puntos anteriores, en donde las gotas a liberar se forman en la boca del cuentagotas (7) en el extremo proximal del canal de salida (5).
7. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde el empleo de una fuerza de presión es mediante compresión (apretamiento) de forma manual de la parte desplazable o parte de pared deformable (1C).
8. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde el dispensador de gotas o frasco cuentagotas en la etapa (e) está inclinado en la posición invertida durante la liberación de gotas de la composición, preferiblemente el dispensador de gotas o frasco cuentagotas está inclinado hasta 90° en la posición invertida, más preferiblemente el 50

dispensador de gotas o frasco cuentagotas está inclinado hasta 45° en la posición invertida, en donde el ángulo se mide entre el eje normal del dispensador de gotas o frasco cuentagotas y una línea de referencia perpendicular.

- 5 9. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde el aire se aspira desde el entorno a través del canal de salida (5) al volumen interior del recipiente o parte de frasco (1B), cuando dicha primera fuerza de presión se libera.
10. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la bajopresión en el volumen interior del frasco cuentagotas (1) evita la liberación involuntaria y/o incontrolada de composición líquida (2) desde la boca del cuentagotas (7) a través del canal de salida (5).
- 10 11. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la parte cuentagotas (1A) comprende un canal de freno de gotas (6), preferiblemente con una sección transversal circular, que extiende el canal de salida (5) desde la abertura del conducto (4) al volumen interior del recipiente o parte de frasco (1B).
12. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la abertura del conducto (4) es preferiblemente circular y/o tiene un diámetro preferido en el intervalo de 0,15 a 1,2 mm, más preferiblemente en el intervalo de 0,18 a 0,5 mm, e incluso más preferiblemente en el intervalo de 0,2 a 0,3 mm.
- 15 13. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde el diámetro de la boca del cuentagotas (7) está entre 1 y 5 mm, preferiblemente su diámetro está entre 2 y 3 mm, más preferiblemente su diámetro está entre 2,0 y 2,6 mm, incluso más preferiblemente su diámetro es aproximadamente de 2,0 a 2,4 mm.
14. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde el diámetro del canal de freno del cuentagotas (6) es mayor que el diámetro de la abertura del conducto (4).
- 20 15. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la parte cuentagotas (1A) y la parte recipiente o parte de frasco (1B) se fabrican a partir de material plástico, preferiblemente de polipropileno o polietileno.
16. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la parte de frasco (1B) se fabrica con la parte de pared deformable (1C) que es deformable de forma manual, preferiblemente la parte de pared deformable (1C) que tiene un espesor de pared de entre 0,4 y 1,6 mm, que tiene preferiblemente un espesor de pared de entre 0,5 y 1,0 mm, más preferiblemente que tiene un espesor de pared de entre 0,6 y 0,8 mm.
- 25 17. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la fase gaseosa (3) comprende aire y/o un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.
18. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la composición líquida (2) se caracteriza por una densidad medida a 25°C en el intervalo de 0,7 a 1,9 g/cm³, preferiblemente en el intervalo de 1,0 y 1,7 g/cm³, más preferiblemente en el intervalo de 1,2 a 1,4 g/cm³.
- 30 19. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la composición se caracteriza por una viscosidad medida a 25°C frente al aire en el intervalo que está en el intervalo de 0,3 a 5,2 mPa s, preferiblemente en el intervalo de 0,9 a 4,0 mPa s, más preferiblemente en el intervalo de 1,0 a 3,5 mPa s.
20. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la composición se caracteriza por una tensión superficial frente al aire medida a 25°C que está en el intervalo de 15 a 75 mN/m, preferiblemente en el intervalo de 15 a 30 mN/m, más preferiblemente en el intervalo de 15 a 23 mN/m.
- 35 21. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la composición líquida (2) comprende un alcano semifluorado lineal o ramificado líquido compuesto de un segmento perfluorado y un segmento hidrocarbonado no fluorado, teniendo preferiblemente cada segmento independientemente átomos de carbono seleccionados del intervalo de 4 a 10.
- 40 22. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde el alcano semifluorado es un líquido de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ en donde n y m son números enteros seleccionados independientemente del intervalo de 4 a 10.
23. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde el alcano semifluorado es un líquido seleccionado del grupo que consiste en F4H4, F4H5, F4H6, F4H7, F4H8, F5H4, F5H5, F5H6, F5H7, F5H8, F6H2, F6H4, F6H6, F6H7, F6H8, F6H9, F6H10, F6H12, F8H8, F8H10, F8H12, F10H10, más preferiblemente dicho SFA lineal se selecciona del grupo que consiste en F4H5, F4H6, F5H6, F5H7, F6H6, F6H7, F6H8 lo más preferiblemente el alcano semifluorado se selecciona de F4H5 y F6H8.
- 45 24. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la composición está en forma de una disolución o una suspensión o en forma de una emulsión.
- 50 25. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la composición líquida comprende o no un ingrediente farmacéutico activo.

26. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde la composición comprende además uno o más excipientes.
27. El método según cualquiera de los puntos anteriores, que comprende además la etapa de:
- 5 f) administrar en gotas la composición al ojo, preferiblemente al párpado, cavidad ocular o un tejido oftálmico de un sujeto que lo necesita.
28. El método según el punto 27, en donde la administración de la composición oftálmica (2) se realiza hasta una vez por semana, o hasta una vez por día o hasta 8, 7, 6, 5, 4, 3 o hasta 2 veces por día.
29. El método según cualquiera de los puntos anteriores, que comprende además las etapas de:
- 10 g) liberar la segunda fuerza de presión desde la parte desplazable (1C) de la parte recipiente o de frasco (1B), mientras aún se mantiene el dispensador de gotas o frasco cuentagotas respectivamente en la posición invertida, deteniendo así la liberación de la composición líquida (2), y
- 15 h) ejercer opcionalmente una o más fuerza(s) de presión adicional(es) a la parte de pared desplazable o deformable (1C) de la parte recipiente o de frasco (1B), mientras aún se mantiene el dispensador de gotas o frasco cuentagotas en una posición invertida, liberando así más composición líquida (2) de una forma en gotas desde la parte cuentagotas (1A) y posteriormente liberando la una o más fuerza(s) de presión adicional(es) de la parte desplazable (1C) de la parte recipiente o de frasco (1B).
30. El método según el punto 29, que comprende además las etapas de:
- 20 i) invertir el dispensador de gotas o frasco cuentagotas (1) para volver a una posición vertical, aspirando así aire del entorno a través del canal de salida (5) en el volumen interior, para lograr el alivio de la bajopresión en el frasco cuentagotas (1);
- j) cerrar y almacenar el dispensador de gotas o frasco cuentagotas (1);
- k) repetir opcionalmente las etapas a) a j).
31. El método según cualquiera de los puntos anteriores, en donde el dispensador de gotas (1), comprende
- 25 - una parte recipiente (1B) con un volumen interior parcialmente lleno con la composición líquida (2) y una fase gaseosa (3) que llena el resto del volumen interior a presión ambiente, teniendo la parte recipiente (1B) una sección desplazable (1C) y opcionalmente una sección sustancialmente estacionaria, y
- una parte cuentagotas (1A) en conexión física y en comunicación fluida con el volumen interior de la parte recipiente (1B), que comprende un canal de salida (5), que conecta el volumen interior de la parte recipiente (1B) al entorno; en donde al menos una parte del canal de salida (5) tiene un diámetro interno en el intervalo de 0,09 a 0,19 mm.
- 30 32. El uso de un método según cualquiera de los puntos anteriores para prevenir o tratar una enfermedad ocular o cualquier síntoma o condición asociada con ella.
33. El método de tratamiento de una enfermedad o trastorno ocular o cualquier síntoma o condición asociado con ella, que comprende la administración en gotas de una composición oftálmica líquida según el método de cualquiera de los puntos anteriores.
- 35 34. Un dispensador de gotas (1), que comprende
- una parte recipiente (1B) con un volumen interior parcialmente lleno con la composición líquida (2) y una fase gaseosa (3) que llena el resto del volumen interior a presión ambiente, teniendo la parte recipiente (1B) una sección desplazable (1C) y opcionalmente una sección sustancialmente estacionaria, y
- 40 - una parte cuentagotas (1A) en conexión física y en comunicación fluida con el volumen interior de la parte recipiente (1B), que comprende un canal de salida (5), que conecta el volumen interior de la parte recipiente (1B) al entorno; en donde al menos una parte del canal de salida (5) tiene un diámetro interno en el intervalo de 0,09 a 0,19 mm.
35. Un kit que comprende
- un dispensador de gotas (1) lleno al menos parcialmente con una composición líquida (2) y una fase gaseosa (3) para el uso en un método según el método de cualquiera de los puntos 1 a 30 e
- 45 - indicaciones para el uso del dispensador de gotas (1) en un método según el método de cualquiera de los puntos 1 a 30.
36. El kit según el punto 34, en donde las indicaciones para el uso se proporcionan en forma de un folleto de instrucciones, inserto de producto o envase o como una etiqueta cerrada.

Descripción de los dibujos

Lista de números de referencia:

	1	dispensador de gotas o frasco cuentagotas
	1A	parte cuentagotas del dispensador de gotas o frasco cuentagotas
5	1B	parte recipiente del dispensador de gotas o parte de frasco del frasco cuentagotas
	1C	sección desplazable de la parte recipiente o frasco cuentagotas
	2	composición líquida
	3	fase gaseosa
	4	abertura del conducto del canal de salida
10	5	canal de salida
	6	canal de freno de gota
	7	boca del cuentagotas del canal de salida

La Figura 1(A) muestra una representación esquemática de un dispensador de gotas (1) o un frasco cuentagotas (1) en la posición vertical con la boca del cuentagotas (7) mirando hacia arriba. El dispensador de gotas o frasco cuentagotas (1) comprende una parte recipiente o de frasco (1B) y una parte cuentagotas (1A). La parte recipiente o parte de frasco (1B) comprende un volumen interior que está lleno al menos parcialmente con la composición oftálmica líquida (2). El resto del volumen interior de la parte recipiente o de frasco (1B) está llena con una fase gaseosa (3). La pared de la parte recipiente o de frasco tiene una sección desplazable (1C) para permitir que una fuerza de presión comprima el volumen interior (p.ej., apretando de forma manual). La parte cuentagotas (1A) se monta en la parte recipiente o de frasco (1B), conectando el volumen interior de la parte de frasco (1B) por medio del canal de freno de gota (6) opcional y por medio del canal de salida (5) con el entorno. En la presente memoria, la comunicación fluida del volumen interior de la parte recipiente o de frasco (1B) al entorno se logra en orden secuencial (desde el extremo distal al proximal) mediante el canal de freno de gota (6) opcional y el canal de salida (5). El canal de salida (5) está delimitado por la abertura del conducto (4) en el extremo distal y mediante la boca del cuentagotas (7) en el extremo proximal. En esta posición vertical la composición líquida (2) no está en contacto ni con el canal de salida (5) ni con el canal de freno de gota (6) opcional.

La Figura 1(B) es una representación esquemática de la parte cuentagotas (1A) del dispensador de gotas o frasco cuentagotas (1), que muestra las posiciones de diámetro del canal de freno del cuentagotas (6) opcional, de la abertura del conducto (4) y de la boca del cuentagotas (7).

La Figura 2(A) muestra una representación esquemática de una configuración ligeramente diferente del dispensador de gotas o frasco cuentagotas (1) en la posición vertical (con la boca del cuentagotas (7) mirando hacia arriba) que comprende una parte de frasco o recipiente (1B) y una parte cuentagotas (1A). La parte de frasco (1B) comprende un volumen interior que está lleno al menos parcialmente con la composición oftálmica líquida (2) y el resto del volumen interior de la parte de frasco (1B) está llena con una fase gaseosa (3). La pared de la parte de frasco (1C) es deformable para permitir que una fuerza de presión comprima el volumen interior (p.ej., apretando de forma manual). La parte cuentagotas (1A) está montada en la parte de frasco (1B), conectando el volumen interior de la parte de frasco (1B) por medio del canal de freno de gota (6) opcional y, por medio del canal de salida (5), con el entorno. En la presente memoria, la comunicación fluida del volumen interior de la parte de frasco (1B) al entorno se logra en orden secuencial (desde el extremo distal al proximal) mediante el canal de freno de gota (6) opcional y el canal de salida (5). El canal de salida (5) está delimitado por la abertura del conducto (4) en el extremo distal y por la boca del cuentagotas (7) en el extremo proximal. En contraste con la representación esquemática de la Figura 1 el diámetro del canal de salida (5) no está aumentando de forma continua en la dirección de la abertura del conducto (4) a la boca del cuentagotas (7) del canal de salida.

La Figura 2(B) muestra una representación esquemática agrandada de la parte cuentagotas (1A) modificada según la Figura 2(A), que muestra las posiciones de diámetro del canal de freno del cuentagotas (6) opcional, de la abertura del conducto (4) y de la boca del cuentagotas (7).

La Figura 3(A) muestra una representación esquemática del dispensador de gotas o frasco cuentagotas (1) en la posición invertida (con la boca del cuentagotas (7) mirando hacia abajo) cuando se aplica un método convencional (p.ej., método de presión o método de inversión) conocido a partir de la administración de composiciones oftálmicas basadas en agua para la administración de unas composiciones oftálmica que comprenden unos SFAs: Como puede verse el canal de salida (5) está lleno con la composición oftálmica que comprende SFA y la composición líquida (2) se libera involuntariamente (incontrolada) de la boca del cuentagotas (7) de un modo en gotas o no en gotas. Este normalmente es el caso cuando se aplica el método de presión conocido o el método de inversión conocido sin ejercer

una fuerza de presión a la parte de pared deformable del frasco cuentagotas (1C) mientras el frasco cuentagotas (1) está (aún) en la posición vertical.

La Figura 3(B) muestra una representación esquemática del frasco cuentagotas (1) en la posición invertida cuando el método según el primer aspecto de la presente invención (método de bajopresión) se aplica para la administración de una composición oftálmica que comprende SFAs: De este modo, la bajopresión en el volumen interior del frasco cuentagotas (1) evita la liberación incontrolada e involuntaria de composición líquida (2) desde la boca del cuentagotas (7) a través del canal de salida (5). Solo cuando se ejerce una segunda fuerza de presión a la parte de pared deformable (1C) del frasco cuentagotas se liberan gotas de la composición líquida (2) que comprende un SFA de forma controlada desde el dispensador de gotas (1). Según la presente invención, la bajopresión generada en el volumen interior (principalmente en la fase gaseosa (3) de la parte de frasco (1B) garantiza que la liberación incontrolada (involuntaria) de gotas de las composiciones que comprenden SFAs se evite de forma efectiva.

La Figura 4 es una representación esquemática del método de administración de la presente invención (método de bajopresión) que comprende secuencialmente las etapas a) a e) como se describe anteriormente:

La Figura 4(A) muestra de forma esquemática la posición de partida con el frasco cuentagotas (1) en la posición vertical, sin bajopresión presente en el volumen interior de la parte de frasco (1B), la boca del cuentagotas (7) apuntando hacia arriba.

En la Figura 4(B) se ejerce una primera fuerza de presurización a la parte de pared deformable del frasco (1C) (dicho ejercicio de una fuerza de presión representada como flechas apuntando hacia la parte de pared deformable). Haciendo eso, el volumen interior de la parte de frasco (1B) se comprime, forzando así a la fase gaseosa (3) al menos parcialmente fuera del frasco cuentagotas (1) a través del canal de freno de gota (6) opcional y el canal de salida (5).

En la Figura 4(C) la primera fuerza de presión aún ejercida a la parte de pared deformable (1C), se invierte el frasco cuentagotas (1) a una posición invertida con la boca del cuentagotas (7) apuntando hacia abajo y con la composición líquida estando en contacto con el canal de salida (5) y el canal de freno de gota (6) opcional, llenando opcionalmente parcialmente el canal de salida (5) con la composición oftálmica líquida (2).

En la Figura 4(D) el frasco cuentagotas (1) está aún en la posición invertida y liberando la primera fuerza de presión de la parte de pared deformable (1C) (dicha liberación de la fuerza de presión representada como flechas apuntando fuera de la parte de pared deformable), el aire se aspira del entorno al volumen interior del frasco cuentagotas. El aire y opcionalmente la composición líquida (2) ya en el canal de salida (5) fluye secuencialmente a través del canal de salida (5), y el canal de freno de gota (6) opcional mediante la fuerza de la bajopresión generada en el volumen interior de la parte de frasco (1B).

La Figura 4(E) muestra la situación en que ejerciendo una segunda fuerza de presión a la parte de pared deformable (1C) de la parte de frasco (1B) (dicho ejercicio de una fuerza de presión representado como flechas apuntando hacia la parte de pared deformable), con el frasco cuentagotas (1) aún en la posición invertida (hacia abajo), la composición oftálmica (2) se libera del frasco cuentagotas (1) de una manera en gotas controlada. Tras la liberación, la composición oftálmica líquida (2) que se origina desde el volumen interior está fluyendo secuencialmente a través del canal de freno del cuentagotas (6) opcional y el canal de salida (5), con las gotas de la composición líquida a liberar formándose en el extremo proximal del canal de salida (5), específicamente en la boca del cuentagotas circular (7).

La Figura 5 es una representación esquemática de una realización del método de administración de la presente invención (método de bajopresión), en donde la inversión del frasco cuentagotas (1) a la posición invertida (Figura 3C) y la liberación de la fuerza de presión (Figura 3D) se realiza de forma simultánea. Por consiguiente, esta realización de la presente invención que comprende secuencialmente las etapas a) a e), en donde las etapas c) y d) se realizan de forma simultánea:

La Figura 5(A) muestra la posición de partida según la etapa a) del método de la presente invención. El frasco cuentagotas (1) en la posición vertical, sin bajopresión presente en el volumen interior de la parte de frasco (1B), la boca del cuentagotas (7) apuntando hacia arriba.

La Figura 5(B) muestra la situación en que una primera fuerza de presurización se ejerce a la parte de pared deformable del frasco (1C) (dicho ejercicio de una fuerza de presión representado como flechas que apuntan hacia la parte de pared deformable). Haciendo eso, el volumen interior de la parte de frasco (1B) se reduce, forzando así a la fase gaseosa (3) al menos parcialmente fuera del frasco cuentagotas (1) en el entorno, fluyendo así secuencialmente a través del canal de freno de gota (6) opcional y el canal de salida (5).

En la Figura 5(D) el frasco cuentagotas (1) se muestra en la posición invertida después de la inversión y liberación simultánea de dicha primera fuerza de presión (dicha liberación de una fuerza de presión representada como flechas apuntando fuera de la parte de pared deformable), con la boca del cuentagotas (7) apuntando hacia abajo y la composición líquida estando en contacto con el canal de flujo (5) y el canal de freno de gota (6) opcional. El aire (y opcionalmente la composición líquida (2) ya en el canal de salida (5)) se aspira del entorno al volumen interior del frasco cuentagotas (1), fluyendo secuencialmente a través del canal de salida (5) y el canal de freno de gota (6) opcional, mediante la fuerza de la bajopresión generada en el volumen interior de la parte de frasco (1B).

La Figura 5(E) muestra la situación en que ejerciendo una segunda fuerza de presión a la parte de pared deformable (1C) de la parte de frasco (1B) (dicho ejercicio de una fuerza de presión representado como flechas que apuntan hacia la parte de pared deformable), con el frasco cuentagotas (1) aún en la posición invertida, la composición oftálmica (2) se libera del frasco cuentagotas (1) en una manera gota a gota controlada. Tras la liberación, la composición oftálmica líquida (2) que se origina desde el volumen interior se hace fluir secuencialmente a través del canal de freno del cuentagotas (6) opcional y el canal de salida (5), con las gotas formándose en el extremo proximal del canal de salida (5), específicamente en la boca del cuentagotas (7) (circular).

La Figura 6 es una representación esquemática de realizaciones alternativas en que el dispensador de gotas o frasco cuentagotas (1) está en posición invertida permitiendo la liberación en gotas controlada de composiciones oftálmicas líquidas según el método de administración de la presente invención.

En la Figura 6(A) se muestra una situación en que ejerciendo una segunda fuerza de presión a la parte de pared deformable (1C) de la parte de frasco (1B) (dicho ejercicio de una fuerza de presión representada como flechas apuntando hacia la parte de pared deformable), con el frasco cuentagotas (1) en una posición totalmente invertida se libera la composición oftálmica del frasco cuentagotas (1) en una manera en gotas controlada (con la boca del cuentagotas (7) apuntando hacia abajo y con el eje central del frasco cuentagotas (representado como una línea discontinua) estando en una posición aproximadamente perpendicular y con la composición líquida (2) estando en contacto con el canal de salida (5).

La Figura 6(b) muestra una situación en que, ejerciendo una segunda fuerza de presión a la parte de pared deformable (1C) de la parte de frasco (1B) (dicho ejercicio de una fuerza de presión representado como flechas apuntando hacia la parte de pared deformable), con el frasco cuentagotas (1) en una posición invertida inclinada se libera la composición oftálmica del frasco cuentagotas de una manera en gotas controlada (con la boca del cuentagotas (7) apuntando hacia abajo y con el eje central del frasco cuentagotas (representado como una línea discontinua) estando en un ángulo de aproximadamente 45 a 90° en relación con la posición perpendicular).

Se entiende que según la presente invención la liberación de la composición oftálmica líquida de una manera en gotas puede realizarse no solo a dichas 2 posiciones ejemplares representadas en la Figura 6(A) o 6(B), sino también en todas las posiciones intermedias, específicamente en un ángulo de entre 0° y hasta 90° en comparación con un eje perpendicular.

La Figura 7 muestra una representación esquemática de un frasco cuentagotas (1) que comprende una parte de frasco (1B) y una parte cuentagotas (1A).

En la Figura 7(A) se muestra una parte de frasco ejemplar (1B), que comprende un volumen interior que está lleno al menos parcialmente con la composición oftálmica líquida (2) y una fase gaseosa (3) que llena el resto del volumen interior de la parte de frasco (1B). La pared de la parte de frasco es deformable (1C) para permitir que una fuerza de presión (p.ej., apretando de forma manual) comprima el volumen interior.

La Figura 7(B) muestra una parte cuentagotas (1A) ejemplar que comprende secuencialmente desde su extremo distal a su extremo proximal un canal de freno de gota (6) y un canal de salida (5), estando en comunicación fluida el uno con el otro, estando el canal de salida (5) delimitado en su extremo distal por la abertura del conducto (4) y por la boca del cuentagotas (7) en su extremo proximal.

La Figura 7(C) muestra un frasco cuentagotas (1) ejemplar que comprende dicha parte cuentagotas (1A) montada en la parte de frasco (1B).

La Figura 8 muestra otra parte cuentagotas (1A) ejemplar que comprende secuencialmente desde su extremo distal a su extremo proximal un canal de freno de gota (6) y un canal de salida (5), estando en comunicación fluida el uno con el otro, estando el canal de salida (5) delimitado en su extremo distal por la abertura del conducto (4) y por la boca del cuentagotas (7) en su extremo proximal. En esta realización particular, la abertura del conducto (4) tiene un pequeño diámetro interno de, p.ej., 0,15 mm y el canal de salida tiene un diámetro interno mayor que se aumenta hacia la boca del cuentagotas (7), es decir, el extremo proximal del canal de salida (5) a un diámetro p.ej. en el intervalo de 2,0 a 2,4 mm.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención sin limitarla, sin embargo, en ningún sentido:

Ejemplos

Ejemplo 1: composición oftálmica NovaTears®

La composición oftálmica NovaTears® líquida (Novaliq GmbH, Alemania) para tratar la enfermedad del ojo seco, comprende 1-perfluorohexiloctano (F6H8) y se proporciona en un frasco cuentagotas (1) con una parte cuentagotas (1A) de polietileno montado en una parte de frasco (1B) de polipropileno para contener 3 ml de NovaTears®. La parte cuentagotas (1A) comprende un canal de salida (5) con una boca de cuentagotas (7) (diámetro 2,4 mm) en su extremo proximal y una abertura del conducto (4) (0,3 mm de diámetro) en su extremo distal. La parte cuentagotas (1A) comprende además un canal de freno del cuentagotas (6) que extiende el canal de salida (5) desde la abertura del

conducto (4) al volumen interior de la parte de frasco (1B). El canal de salida (5) y el canal de freno del cuentagotas (6) están en comunicación fluida con el volumen interior de la parte de frasco (1B), permitiendo – tras la inversión del frasco cuentagotas (1) – que la composición oftálmica líquida fluya desde el volumen interior al extremo proximal del canal de salida (5). En la presente memoria, el líquido primero llena el canal de freno de gota (6) opcional, antes de entrar en el canal de salida (5) en la abertura del conducto (4) y continúa a la boca del cuentagotas (7), donde se libera como una gota.

Ejemplo 2: Administración de una composición oftálmica que comprende SFA (NovaTears®) empleando el método de inversión

Después de abrir el frasco cuentagotas (1), la cabeza de los sujetos se inclina hacia atrás ligeramente, mientras miran hacia arriba. El párpado inferior se empuja ligeramente hacia abajo, antes de que el frasco cuentagotas (1) se coloque con la parte cuentagotas (1A) por encima del párpado inferior. El frasco cuentagotas se invierte entonces con la boca del cuentagotas (7) mirando al ojo del sujeto. Haciendo esto, las gotas se liberan instantáneamente de una forma incontrolada desde la boca del cuentagotas (7). El goteo comienza involuntariamente liberándose gotas en frecuencia media. El goteo del frasco solo puede pararse invirtiendo de nuevo el frasco a la posición inicial.

Ejemplo 3: Administración de una composición oftálmica que comprende SFA (NovaTears®) empleando el método de presión

Después de abrir el frasco cuentagotas (1), la cabeza de los sujetos se inclina hacia atrás ligeramente, mientras miran hacia arriba. El párpado inferior se empuja ligeramente hacia abajo, antes de que el frasco cuentagotas (1) se coloque con la parte cuentagotas (1A) por encima del párpado inferior. El frasco cuentagotas (1) se invierte entonces con la boca del cuentagotas (7) mirando al ojo del sujeto y después la parte de pared deformable (1C) de la parte de frasco (1B) se aprieta ligeramente con la mano. Haciendo esto, las gotas se liberan instantáneamente de una manera incontrolada desde la boca del cuentagotas (7). El goteo comienza involuntariamente liberándose las gotas en alta frecuencia. El goteo del frasco puede pararse solo liberando la fuerza de presión y revirtiendo el frasco de nuevo a la posición inicial.

Ejemplo 4: Administración de una composición oftálmica que comprende SFA (NovaTears®) empleando el método de la presente invención (método de bajopresión)

Después de abrir el frasco cuentagotas (1), la cabeza de los sujetos se inclina ligeramente hacia atrás, mientras miran hacia arriba tu cabeza hacia atrás y mirando hacia arriba. El párpado inferior se empuja ligeramente hacia abajo, antes de que el frasco cuentagotas (1) se coloque con la parte cuentagotas (1A) por encima del párpado inferior. Mientras está aún en la posición vertical la parte de pared deformable (1C) de la parte de frasco (1B) del frasco cuentagotas (1) se aprieta ligeramente para forzar a algo del volumen gaseoso en el espacio de cabeza de la parte de frasco (1B) fuera del frasco cuentagotas (1). Después, el frasco cuentagotas (1) se invierte (con la boca del cuentagotas (7) mirando hacia el ojo) y simultáneamente la presión se libera desde la parte de pared deformable (1C), generando así una bajopresión dentro del volumen interior del frasco cuentagotas (1). Simultáneamente, se aspira aire del entorno a través del canal de salida (5) en el volumen interior. La bajopresión generada evita la liberación involuntaria o incontrolada de gotas desde el frasco cuentagotas (1). La liberación controlada de la composición de una manera gota a gota se inicia solo cuando una segunda fuerza de presión se aplica a la parte de pared deformable (1C). Por la presente, el número de gotas a liberar se controla fácilmente mediante la segunda fuerza de presión. El goteo puede pararse fácilmente mediante la liberación de dicha segunda fuerza de presión y reiniciarse aplicando de nuevo una o más fuerzas de presión adicionales a la parte de pared deformable (1B) del frasco cuentagotas (1). Después de las etapas anteriores, la composición oftálmica NovaTears® se administra de forma fiable a pacientes que padecen de enfermedad de ojo seco (queratoconjuntivitis sicca).

Ejemplo 5: Administración de una composición oftálmica que comprende un SFA y un ingrediente farmacéutico activo que emplea el método de la presente invención (método de bajopresión)

La composición oftálmica líquida para tratar la enfermedad de ojo seco, que comprende 1 mg/ml de ciclosporina A, disuelta en 1% en peso de etanol en 1-perfluorobutil-pentano (F4H5) se proporciona en un frasco cuentagotas (1) con una parte cuentagotas (1A) de polietileno montada en una parte de frasco (1B) de polipropileno.

Dicha composición basada en SFA oftálmica que contiene ciclosporina (3) se administra como se describe en el Ejemplo 4. En la presente memoria, la bajopresión generada evita la liberación involuntaria o incontrolada de gotas de la composición farmacéutica desde el frasco cuentagotas (1). La liberación controlada de la composición de una manera gota a gota se inicia solo cuando una segunda fuerza de presión se aplica a la parte de pared deformable (1C). Por la presente, el número de gotas a liberar se controla fácilmente mediante dicha segunda fuerza de presión. El goteo de la composición farmacéutica puede fácilmente pararse mediante la liberación de dicha segunda fuerza de presión y reiniciarse aplicando de nuevo una o más fuerzas de presión adicionales a la parte de pared deformable (1B) del frasco cuentagotas (1). Después de las etapas anteriores, la composición oftálmica que contiene ciclosporina se administra de forma fiable a pacientes que padecen de enfermedad de ojo seco (queratoconjuntivitis sicca).

Ejemplo 6: Prueba paralela de diferentes composiciones oftálmicas líquidas y frascos cuentagotas

En lo siguiente, el método de administración de la presente invención (método de bajopresión) se compara con el método de inversión. En la presente invención, diferentes composiciones oftálmicas líquidas y diferentes configuraciones de frasco cuentagotas se probaron cuando se usaban o en el método de bajopresión o el método de inversión.

El procedimiento experimental para el método de bajopresión (según la presente invención):

Un frasco cuentagotas (1) como se enumera en la Tabla 1 posterior se proporcionó y se llenó con una composición oftálmica líquida como se identifica en la Tabla 2. Después las paredes laterales como la parte de pared deformable (1C) del frasco cuentagotas (1) se apretaron ligeramente para forzar a la fase gaseosa (3) parcialmente fuera del frasco cuentagotas (1). Después, los frascos se invirtieron manualmente a una posición invertida. Durante o después de la inversión de los frascos cuentagotas el apretón se paró y la fuerza de presión se liberó, generando de forma simultánea bajopresión en el volumen interno del frasco cuentagotas (1). Finalmente, los frascos de gota invertidos se montaron en un contenedor de frasco adecuado a una inclinación fijada frente al eje perpendicular. Durante un periodo de 30 segundos se observó si las gotas se liberan involuntariamente de una forma incontrolada sin aplicar una segunda fuerza de presión a la parte de pared deformable del frasco y el número de gotas liberadas se grabó.

El procedimiento experimental para el método de inversión (no según la presente invención):

Un frasco cuentagotas (1) como se enumera en la Tabla 1 posterior se proporcionó y se llenó con una composición oftálmica líquida como se identifica en la Tabla 2. Después los frascos cuentagotas se invirtieron de forma manual a una posición invertida. Finalmente, los frascos de gotas invertidos se montaron en un contenedor de frasco adecuado a una inclinación fija frente al eje perpendicular. Durante un periodo de 30 segundos se observó si las gotas se liberan de forma involuntaria en un modo incontrolado sin aplicar una segunda fuerza de presión a la parte de pared deformable del frasco y el número de gotas liberadas se grabó.

Tabla 1: Configuraciones de frasco cuentagotas como se emplean en el Ejemplo 6:

Tipo de cuentagotas	Cuentagotas, fabricante	Parte de frasco (1B)	Parte cuentagotas (1A)	Diámetro de la abertura de la boca del cuentagotas (7) / mm	Diámetro de la abertura del conducto (4) / mm	Canal de freno del cuentagotas (6)
1	Packsys GmbH	Polipropileno	Polietileno	2,4	0,3	Si
2	Packsys GmbH	Polietileno	Polietileno	2,4	0,3	Si
3	Packsys GmbH	Polipropileno	Polietileno	2,4	0,8	No
4	Packsys GmbH	Polipropileno	Polietileno	2,4	1,2	No
5	Packsys GmbH	Polipropileno	Polietileno	2,4	0,2	Si
6	Cuentagotas Systane®	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Si
7	Cuentagotas Artelac® (Bausch + Lomb)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Si
8	Refresh® por cuentagotas Artelac®	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	Si
9	Thealoz® Abak*	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
10	Nemera Novelia®**	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

* parte cuentagotas equipada con membrana de filtro de 0,2 µm

** parte cuentagotas equipada con un sistema de válvula de un sentido

Tabla 2:

Disolvente	Tipo de formulación	API, excipientes	Tipo de cuentagotas	Diámetro de la abertura del conducto / mm	Liberación de la primera fuerza de presión	Ángulo de goteo	Método de inversión con	Método de bajopresión con éxito
F6H8	Disolución	n.a.	1	0,3	Después de la inversión	0°	No	Si
F6H8	Disolución	n.a.	1	0,3	Después de la inversión	Inclinado (45°)	No	Si
F4H5	Disolución	n.a.	1	0,3	Después de invertir	0°	No	Si
F4H5	Disolución	n.a.	1	0,3	Después de la inversión	Inclinado (45°)	No	Si
F4H5	Disolución	Ciclosporina (0,1% en p/v), etanol (1% en p/p)	1	0,3	Después de la inversión	0°	No	Si
F4H5	Disolución	Ciclosporina (0,1% en p/v), etanol (1% en p/p)	1	0,3	Después de la inversión	Inclinado (45°)	No	Si
F6H8	Disolución	n.a.	1	0,3	Durante la inversión	0°	No	Si
F6H8	Disolución	n.a.	1	0,3	Durante la inversión	Inclinado (45°)	No	Si
F6H8	Disolución	n.a.	2	0,3	Durante la inversión	0°	No	Si
F6H8	Disolución	n.a.	2	0,3	Durante la inversión	Inclinado (45°)	No	Si
F6H8	Disolución	n.a.	2	0,3	Durante la inversión	Inclinado (45°)	No	Si
F4H5	Disolución	n.a.	3	0,8	Durante la inversión	0°	No	Si
F4H5	Disolución	n.a.	4	1,2	Durante la inversión	0°	No	Si
Agua	Disolución	n.a.	4	1,2	Durante la inversión	0°	(Si)	Si
F4H5	Suspensión	Sacarosa (0,025% en p/p)	1	0,3	Durante la inversión	0°	n.a.	Si
Etanol	Disolución	n.a.	5	0,2	Durante la inversión	0°	(si)	Si
F4H5	Disolución	Ciclosporina (0,1% en p/v), etanol (1% en p/p)	5	0,2	Durante la inversión	0°	No	Si

Disolvente	Tipo de formulación	API, excipientes	Tipo de cuentagotas	Diámetro de la abertura del conducto / mm	Liberación de la primera fuerza de presión	Ángulo de goteo	Método de inversión con	Método de bajopresión con éxito
Agua	Disolución	Systane® (gotas oculares comerciales)	6	n.a.	Durante la inversión	0°	(si)	Si
Agua	Disolución	Artelac® (gotas oculares comerciales)	7	n.a.	Durante la inversión	0°	No	Si
F4H5	Disolución	n.a.	6	n.a.	Durante la inversión	0°	No	Si
F4H5	Disolución	n.a.	7	n.a.	Durante la inversión	0°	No	Si
Propiletilenglicol	Disolución		5	0,2	Durante la inversión	0°	No	No
Agua	Disolución	Refresh® (gotas oculares comerciales)	8	n.a.	Durante la inversión	0°	No	Si
F6H8	Disolución	n.a.	8	n.a.	Durante la inversión	0°	No	Si
Agua	Disolución	Thealoz® Dúo (gotas oculares comerciales)	9	n.a.	Durante la inversión	0°	Si	Si
Agua	Disolución	Thealoz® Dúo (gotas oculares comerciales)	9	n.a.	Después de la inversión	0°	Si	Si
F4H5	Disolución	n.a.	10	n.a.	Durante la inversión	0°	Si	Si
F4H5	Disolución	n.a.	10	n.a.	Después de la inversión	0°	Si	Si
F4H5	Disolución	n.a.	1	0,3	Durante la inversión	0°	No	Si
F4H5	Disolución	n.a.	1	0,3	Durante la inversión	90°	No	Si
F4H5	Disolución	n.a.	1	0,3	Después de la inversión	0°	No	Si
F4H5	Disolución	n.a.	1	0,3	Después de la inversión	90°	No	Si

En la presente memoria, el método de inversión o el método de bajopresión se consideraron exitosos (“si”) cuando no se liberaron gotas en 30 segundos involuntariamente desde la boca del cuentagotas (7) del frasco cuentagotas de modo incontrolado sin ninguna presión aplicada a la parte de pared deformable (1C) del frasco cuentagotas (1). Además, “(si)” en corchetes se refiere a solo una gota liberada involuntariamente en dicho periodo de observación de 30 segundos.

Ejemplo 7: Prueba del método de bajopresión con volúmenes y temperaturas diferentes

Según los protocolos como se describen en el ejemplo 6 anterior para el método de inversión y el método de bajopresión, respectivamente, se realizaron medidas adicionales a 21°C y 5°C con fase gaseosa (3) creciente (volumen en el espacio de cabeza) en el volumen interior del frasco cuentagotas (1). Los resultados se enumeran en la Tabla 3:

5

Tabla 3:

Disolvente	Tipo de formulación	Tipo de cuentagotas	Temperatura / °C	Volumen de la composición / ml	Método de inversión exitoso	Método de bajopresión exitoso
F6H8	Disolución	1	21	5	No	Si
F6H8	Disolución	1	21	4	No	Si
F6H8	Disolución	1	21	3	No	Si
F6H8	Disolución	1	21	2	No	Si
F6H8	Disolución	1	21	1	No	Si
F6H8	Disolución	2	21	5	No	Si
F6H8	Disolución	2	21	4	No	Si
F6H8	Disolución	2	21	3	No	Si
F6H8	Disolución	2	21	2	No	Si
F6H8	Disolución	2	21	1	No	Si
F6H8	Disolución	1	5	5	No	Si
F6H8	Disolución	1	5	4	No	Si
F6H8	Disolución	1	5	3	No	Si
F6H8	Disolución	1	5	2	No	Si
F6H8	Disolución	1	5	1	No	Si
F6H8	Disolución	2	5	5	No	Si
F6H8	Disolución	2	5	4	No	Si
F6H8	Disolución	2	5	3	No	Si
F6H8	Disolución	2	5	2	No	Si
F6H8	Disolución	2	5	1	No	Si

En la presente memoria, el método de inversión o el método de bajopresión se consideraron exitosos (“si”) cuando no se liberaron gotas en 30 segundos involuntariamente desde la boca del cuentagotas (7) del frasco cuentagotas de una forma incontrolada sin ninguna presión aplicada a la parte de pared deformable (1C) del frasco cuentagotas (1). Además, “(si)” en corchetes se refiere a solo una gota liberada involuntariamente en dicho periodo de observación de 30 segundos.

10

Ejemplo 8: Análisis comparativo de tamaño de gota de dispensador de gotas de polipropileno con diferentes diámetros del canal de salida lleno con F6H8 a diferentes niveles de llenado

Tres cuentagotas de polipropileno (Packsys®) con un diámetro de abertura de conducto de 0,3 mm y un diámetro de boca de 2,4 mm (“Cuentagotas 14182”) se llenaron con 1 ml, 3 ml y 5 ml de F6H8. Antes de la prueba los frascos se cerraron con el cuentagotas y tapón. El tapón se quitó y el fluido de muestra F6H8 se dispensó en gotas. Se recogieron 5 gotas de F6H8 del principio, mitad y final de cada muestra (5 ml; 3 ml; 1 ml respectivamente) se pesaron y se

15

calcularon los correspondientes tamaños de gota en base a la densidad de F6H8 (1,331 gcm⁻³). La Tabla 4 muestra los pesos y volúmenes de gota promedio resultantes:

Tabla 4:

Cuentagotas 14182	F6H8			
	5 mL	3 mL	1 mL	Promedio
Peso de gota promedio (mg)	14,967	15,458	15,035	15,153
% DER del peso de la gota	0,940	0,873	1,061	0,964
Volumen de gota promedio (µL)	11,245	11,614	11,296	11,385
% DER del tamaño de gota	0,706	0,656	0,797	0,725

5 El experimento se repitió usando tres cuentagotas de polipropileno (Packsys®) con un diámetro de apertura del conducto de 0,15 mm y un diámetro de boca de 2,4 mm ("Cuentagotas 14014"). La Tabla 5 muestra los pesos y volúmenes de gota promedio resultantes:

Tabla 5:

Cuentagotas 14014	F6H8			
	5 mL	3 mL	1 mL	Durante la vida
Peso de gota promedio (mg)	14,509	14,540	14,498	14,516
% DER del peso de la gota	0,646	0,760	0,699	0,687
Volumen de gota promedio (µL)	10,901	10,924	10,893	10,906
% DER del tamaño de gota	0,486	0,571	0,525	0,516

La Tabla 6 muestra los pesos de gota en mg como se mide para los tres cuentagotas, teniendo cada uno un diámetro de apertura de conducto de 0,3 mm y un diámetro de boca de 2,4 mm (Cuentagotas 14182).

10

Tabla 6:

Volumen de llenado	14182		
	Peso de gota de F6H8 (mg)		
	1	2	3
5 mL	15,260	16,089	14,115
	13,397	15,257	13,251
	15,168	15,620	16,119
	14,873	14,525	16,155
	14,105	14,813	15,753
3 mL	15,693	14,928	17,034
	15,739	15,120	16,204
	14,668	14,648	16,424
	15,949	14,665	16,584
	15,058	13,855	15,295
1 mL	14,637	15,426	16,599
	14,877	13,054	16,255
	13,947	14,200	13,827
	15,543	14,526	16,084
	16,526	14,572	15,451

La Tabla 7 muestra la comparación de los tamaños de gota generados con cuentagotas que tienen una abertura de conducto de 0,3 mm o 0,15 mm. Como puede verse, un diámetro más pequeño de la abertura del conducto ayuda a ajustar el volumen de la gota a un volumen de gota diana de 10 µl. Además, una abertura del conducto más pequeña permite realizar volúmenes de gota más constantes, independientes del nivel de llenado del frasco cuentagotas usado.

5

Tabla 7:

	Material: F6H8			
	5 mL	3 mL	1 mL	Promedio
Volumen de gota promedio de 14182 (µL)	11,245	11,614	11,296	11,385
% DER del tamaño de gota de 14182	0,706	0,656	0,797	0,725
Volumen de gota promedio de 14014 (µL)	10,901	10,924	10,893	10,906
% DER del tamaño de gota de 14014	0,486	0,571	0,525	0,516

Ejemplo 9: Prueba de un dispensador de gotas de polipropileno con un diámetro de abertura del conducto de 0,15 mm a temperatura reducida a 5°C con F4H5 y F6H8

10

Un dispensador de gotas (Packsys GmbH) con un volumen de 5 ml, una abertura del conducto con un diámetro de 0,15 mm y una boca del cuentagotas con un diámetro de 2,4 mm se probó a 5°C con F4H5 y F6H8 a diferentes volúmenes.

Tres de los frascos cuentagotas de polipropileno descritos anteriormente se llenaron con diferentes volúmenes de F4H5 y F6H8 (5 ml; 3 ml; 1 ml). Antes de la prueba, los frascos se cerraron con cuentagotas y tapón; después se almacenaron toda la noche a 5°C. Esto se repitió con los tres frascos que contenían cada material.

15

Sin presionar el frasco se invirtió automáticamente a 180° durante 30 segundos. La formación de gotas de F4H5 o F6H8 y liberación se observó en papel azul y se contó. Por propósitos de análisis de datos cualquier gotita que no cayó pero se observó se contó como una gota. La Tabla 8 muestra el número de gotas observadas.

Tabla 8:

Volumen de llenado	F4H5			F6H8		
	1	2	3	1	2	3
5 mL	0	0	0	0	0	0
3 mL	2	3	2	0	1	1
1 mL	2	2	1	1	2	2

20

Además, 5 gotas de cada SFA se recogieron de cada uno de los 3 dispensadores de gotas paralelos del principio, mitad y final de cada muestra (5 ml; 3 ml; 1 ml respectivamente), se pesaron y el tamaño de gota se calculó en base a la respectiva densidad (F4H5, 1,29 g/cm³; F6H8, 1,331 g/cm³). La Tabla 9 muestra los tamaños de gota observados para cada uno de los 3 dispensadores de gotas probados en paralelo.

Tabla 9:

Volumen de llenado	Peso de la gota de F4H5 (mg)			Peso de la gota de F6H8 (mg)		
	1	2	3	1	2	3
5 mL	14,209	13,560	13,998	15,391	15,448	15,265
	15,132	13,543	13,160	15,078	15,406	16,189
	14,408	12,940	15,184	14,308	15,406	16,092
	13,724	12,989	13,177	15,714	16,137	15,987
	12,268	13,932	13,449	14,587	15,864	15,310

Volumen de llenado	Peso de la gota de F4H5 (mg)			Peso de la gota de F6H8 (mg)		
	1	2	3	1	2	3
3 mL	12,881	14,085	13,914	15,749	15,819	15,696
	15,184	12,648	14,611	12,865	15,067	15,597
	13,935	13,912	14,462	15,587	14,946	16,227
	13,287	12,881	13,411	14,672	15,383	15,440
	13,176	13,687	14,569	15,909	15,022	15,446
1 mL	14,651	13,984	14,068	15,845	13,675	13,202
	13,519	13,997	13,428	15,345	15,501	15,472
	13,473	14,600	13,841	15,019	15,541	15,680
	13,211	10,317	13,176	15,501	13,537	14,010
	12,102	13,885	12,675	14,160	14,996	14,869

La Tabla 10 muestra los pesos promedio además de los volúmenes promedio de las gotas observadas.

Tabla 10:

Resumen	F4H5				F6H8			
	5 ml	3 ml	1 ml	Promedio	5 ml	3 ml	1 ml	Promedio
Peso de gota promedio (mg)	13,712	13,776	13,395	13,628	15,479	15,295	14,824	15,199
% DER del peso de la gota	0,800	0,734	1,082	0,881	0,547	0,786	0,873	0,783
Volumen de gota promedio (µl)	10,629	10,679	10,384	10,564	11,629	11,491	11,137	11,419
% DER del tamaño de gota	0,620	0,569	0,839	0,683	0,411	0,591	0,656	0,588

Ejemplo 10: Prueba de un dispensador de gotas de polipropileno con un diámetro de abertura de conducto de 0,15 mm lleno con F6H8 a diferentes niveles de llenado.

- 5 En este experimento 3 series de 5 cuentagotas de polipropileno con un diámetro de abertura de conducto de 0,15 mm y un diámetro de boca de 2,4 mm ("Cuentagotas 14014") y un volumen total de 5 ml se llenaron con F6H8 a diferentes volúmenes de llenado: 5 cuentagotas (cuentagotas 1 a 5) se llenaron con 0,2 ml de F6H8 cada uno (nivel de llenado "casi vacío"); 5 cuentagotas se llenaron con 3 ml de F6H8 cada uno (nivel de llenado "medio lleno") y 5 cuentagotas se llenaron con 5 ml de F6H8 cada uno (nivel de llenado "lleno") a temperatura ambiente. Los frascos cuentagotas se abrieron y se invirtieron a 180° a una orientación vertical con la boca del cuentagotas apuntando hacia abajo. Durante un periodo de 10 s se observó si ocurría la formación espontánea de gotas. Las gotas, si se formaron, se contaron. La Tabla 11 resume los resultados del experimento con "OK" representando que no se formaron gotas en 10 s desde la inversión del frasco.

Tabla 11:

Cuentagotas	Volumen de llenado de 0,2 ml (casi vacío)	Volumen de llenado de 3 ml (medio lleno)	Volumen de llenado de 5 ml (lleno)
1	OK	OK	OK
2	OK	OK	OK
3	OK	OK	OK

ES 2 763 121 T3

Cuentagotas	Volumen de llenado de 0,2 ml (casi vacío)	Volumen de llenado de 3 ml (medio lleno)	Volumen de llenado de 5 ml (lleno)
4	OK	OK	OK
5	OK	OK	OK

REIVINDICACIONES

1. Un método para la administración tópica en gotas de una composición líquida (2), que comprende las etapas de:
- a) proporcionar un dispensador de gotas (1), que comprende
- 5 - una parte recipiente (1B) con un volumen interior parcialmente lleno con la composición líquida (2) y una fase gaseosa (3) que llena el resto del volumen interior a presión ambiente, teniendo la parte recipiente (1B) una sección desplazable (1C) y opcionalmente una sección sustancialmente estacionaria, y
- una parte cuentagotas (1A) en conexión física y en comunicación fluida con el volumen interior de la parte recipiente (1B), que comprende un canal de salida (5), que conecta el volumen interior de la parte recipiente (1B) al entorno;
- 10 b) ejercer una primera fuerza a la sección desplazable (1C) de la parte recipiente (1B) del dispensador de gotas (1) mientras se mantiene el dispensador de gotas (1) en una posición vertical en que el canal de salida (5) no está en contacto con la composición líquida (2), reduciendo así el volumen interior de la parte recipiente (1B) y forzando a la fase gaseosa (3) del volumen interior al menos parcialmente fuera del dispensador de gotas (1) al entorno;
- c) invertir el dispensador de gotas (1) a una posición invertida en que la composición líquida (2) está en contacto con el canal de salida (5);
- 15 d) liberar dicha primera fuerza de la sección desplazable (1C) de la parte recipiente (1B) al menos parcialmente, reduciendo así la presión dentro de la parte recipiente (1B) por debajo de la presión ambiente; y
- e) ejercer una segunda fuerza a la sección desplazable (1C) de la parte recipiente (1B), mientras aún se mantiene el dispensador de gotas en la posición invertida en que la composición líquida (2) está en contacto con el canal de salida (5), elevando así la presión dentro del volumen interior de la parte recipiente (1B) por encima de la presión ambiente y liberando la composición líquida (2) en gotas desde la parte cuentagotas (1A) del dispensador de gotas (1).
- 20
2. El método según la reivindicación 1, en donde el dispensador de gotas (1) es un frasco cuentagotas con una parte cuentagotas (1A) y una parte recipiente (1B), comprendiendo la parte recipiente (1B) la sección desplazable (1C).
- 25
3. El método según la reivindicación 1 o 2, en donde la inversión del dispensador de gotas (1) a la posición invertida según la etapa (c) y la liberación de la primera fuerza según la etapa (d) se realiza al menos parcialmente de forma simultánea.
4. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición líquida (2) es una composición oftálmica.
- 30
5. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición líquida (2) comprende un alcano semifluorado líquido.
6. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición líquida (2) comprende opcionalmente agua.
- 35
7. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la presión reducida generada dentro del volumen interior de la parte recipiente (1B) evita la liberación imprevista de la composición líquida (2).
8. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición líquida (2) tiene una densidad medida a 25°C en el intervalo de 1,0 y 1,7 g/cm³.
9. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición líquida (2) tiene una viscosidad medida a 25°C frente al aire en el intervalo de 0,9 a 4,0 mPa s.
- 40
10. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición líquida (2) tiene una tensión superficial frente al aire medida a 25°C en el intervalo de 15 a 30 mN/m.
11. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición líquida (2) comprende un alcano semifluorado lineal o ramificado líquido que tiene un segmento perfluorado y un segmento hidrocarbonado no fluorado, teniendo preferiblemente cada segmento de forma independiente un número de átomos de carbono seleccionado del intervalo de 3 a 10.
- 45
12. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición líquida (2) comprende opcionalmente uno o más ingredientes farmacéuticos activos.
13. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la etapa de:

f) administrar en gotas la composición al ojo, preferiblemente al párpado, cavidad ocular o un tejido oftálmico de un sujeto que lo necesita.

14. Un kit que comprende

- 5
- un dispensador de gotas (1) lleno al menos parcialmente con una composición líquida (2) y una fase gaseosa (3) para el uso en un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 e
 - indicaciones para el uso del dispensador de gotas (1) en un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

Fig. 1

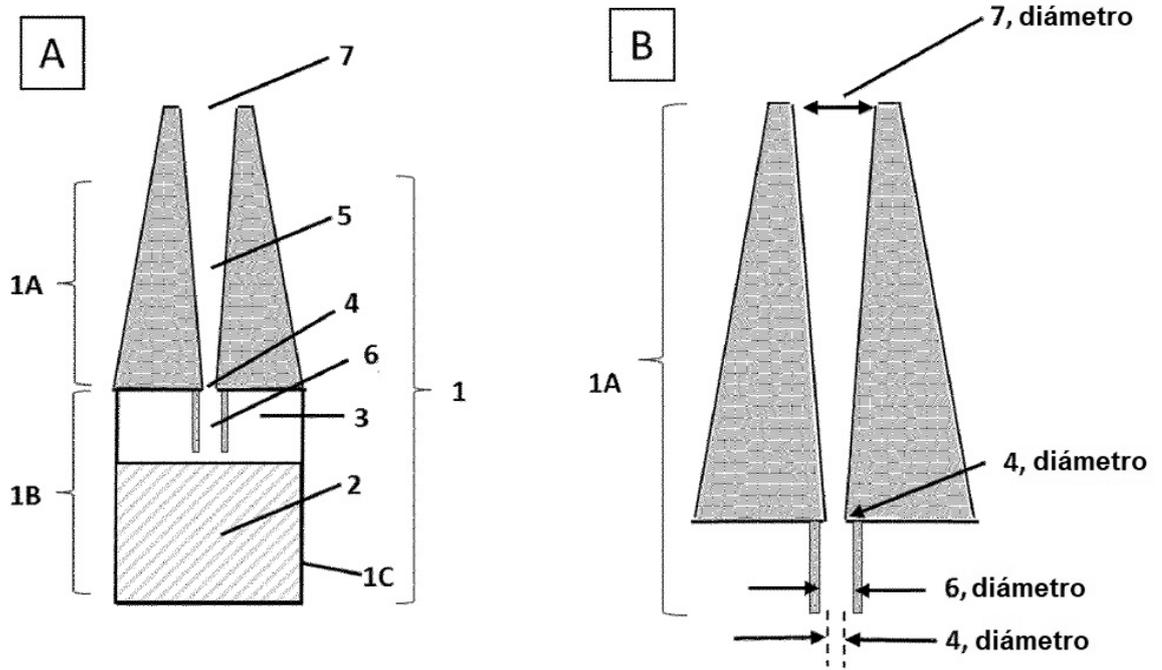


Fig. 2

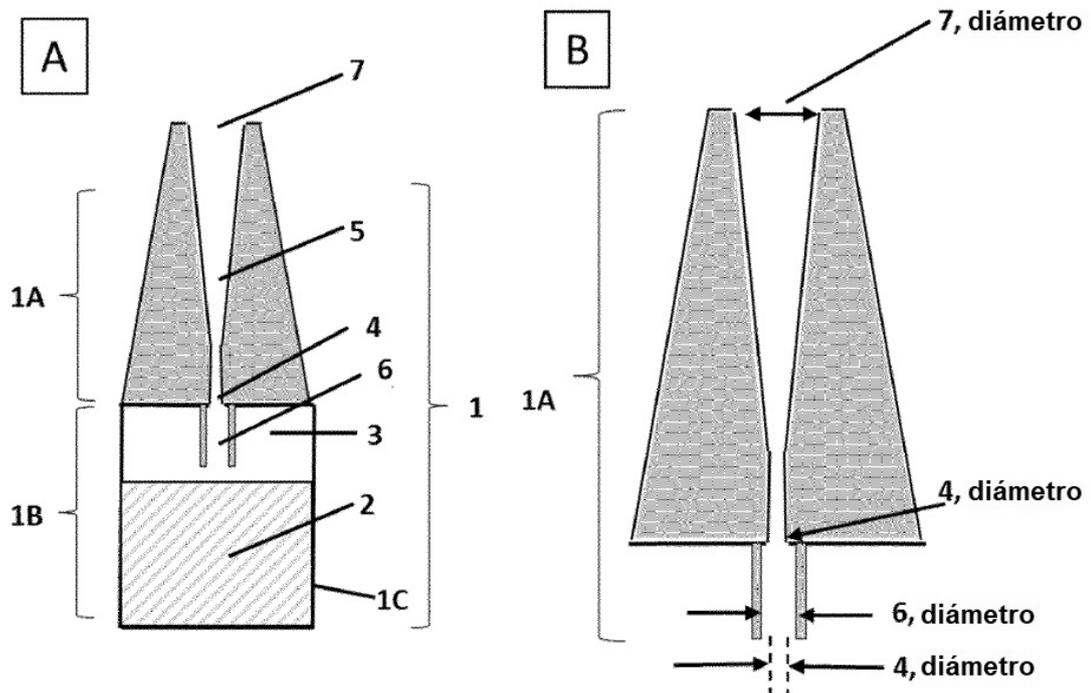


Fig. 3

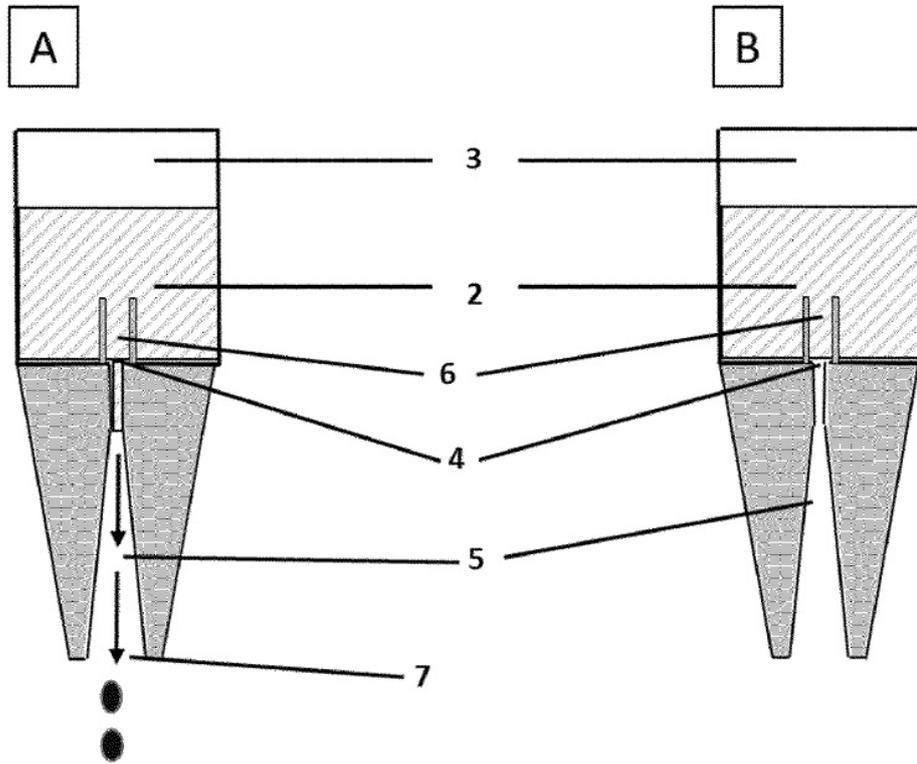


Fig. 4

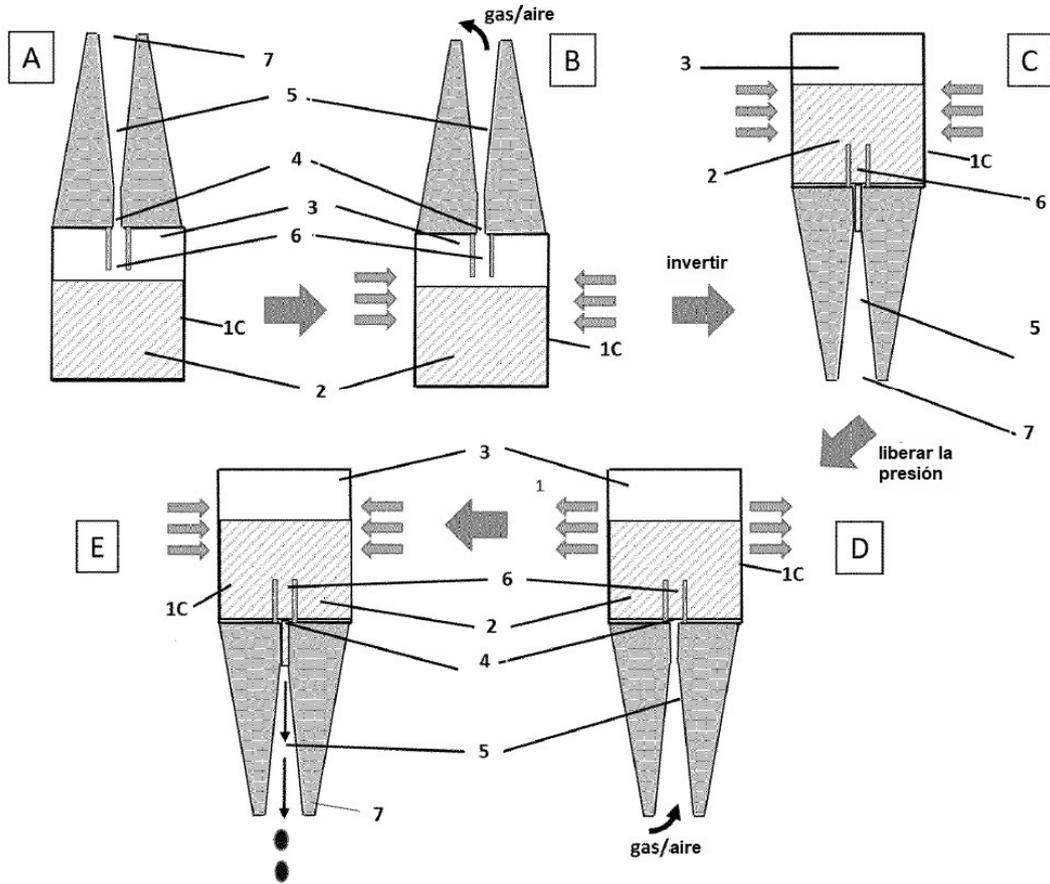


Fig. 5

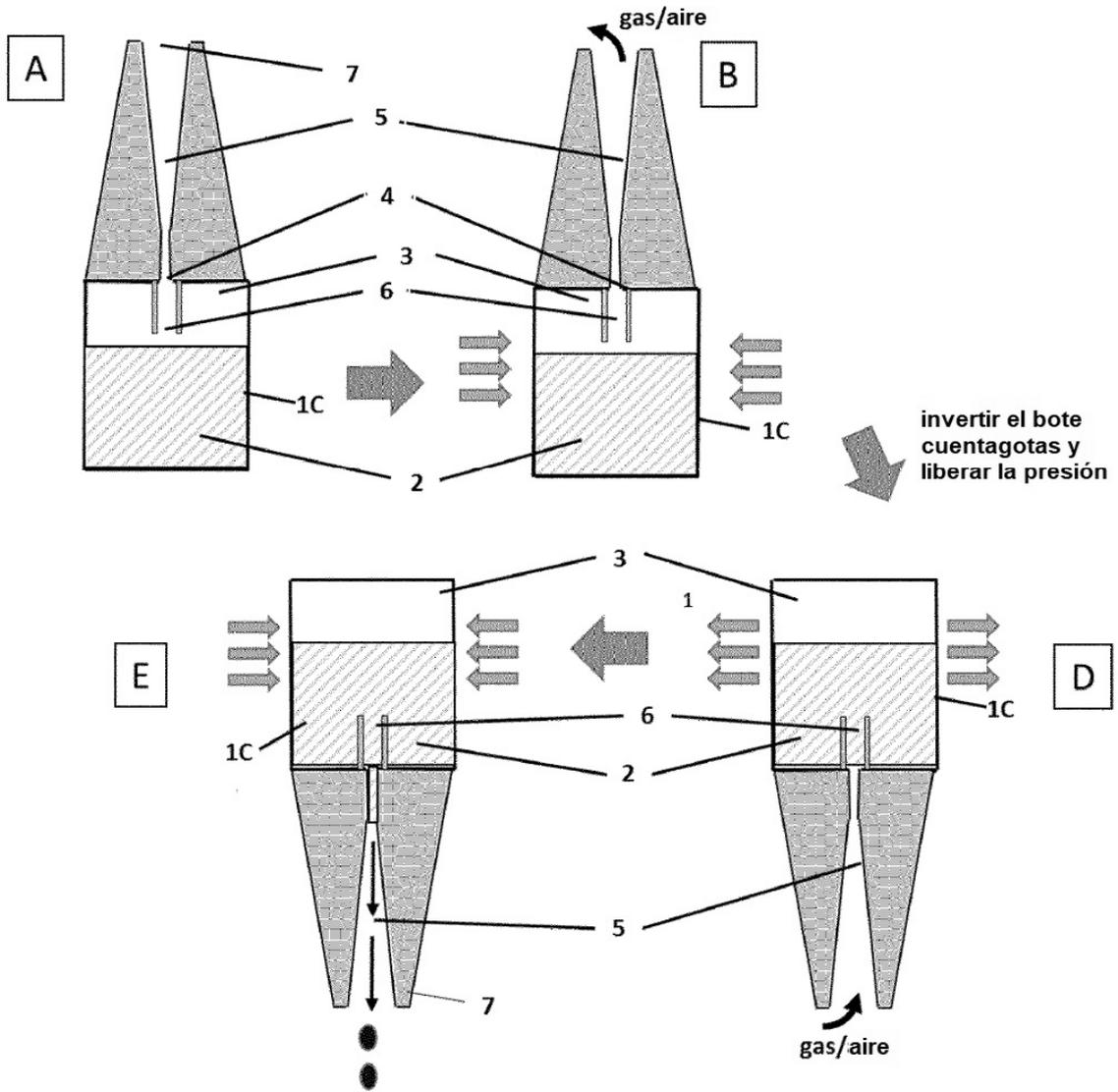


Fig. 6

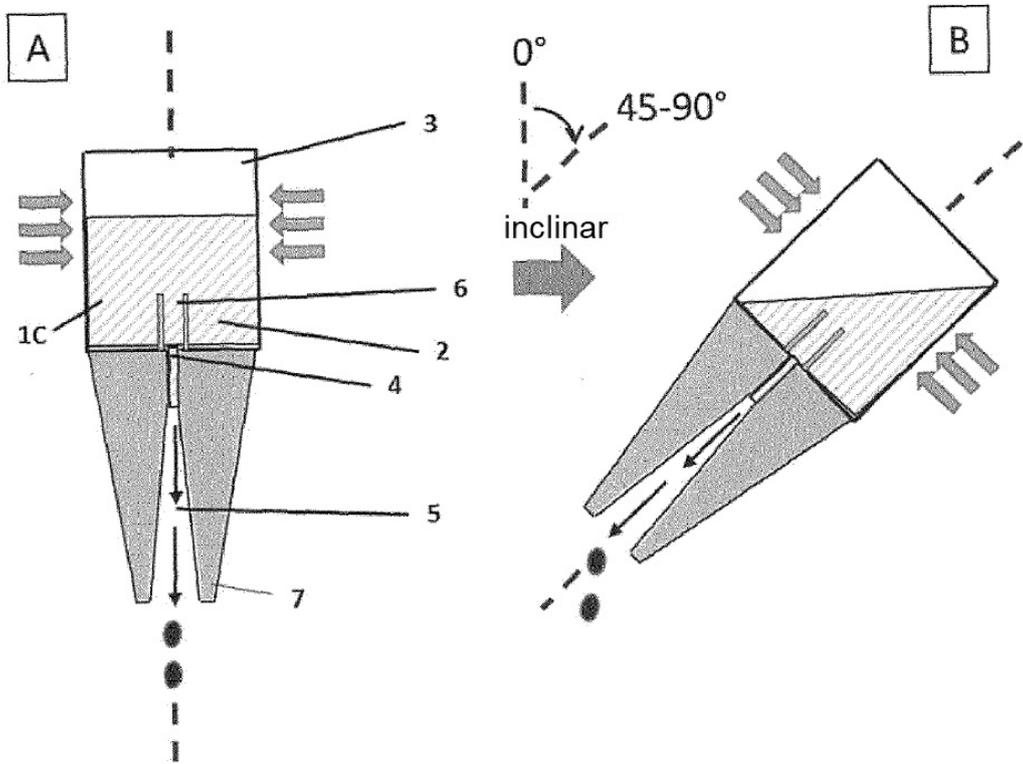


Fig. 7

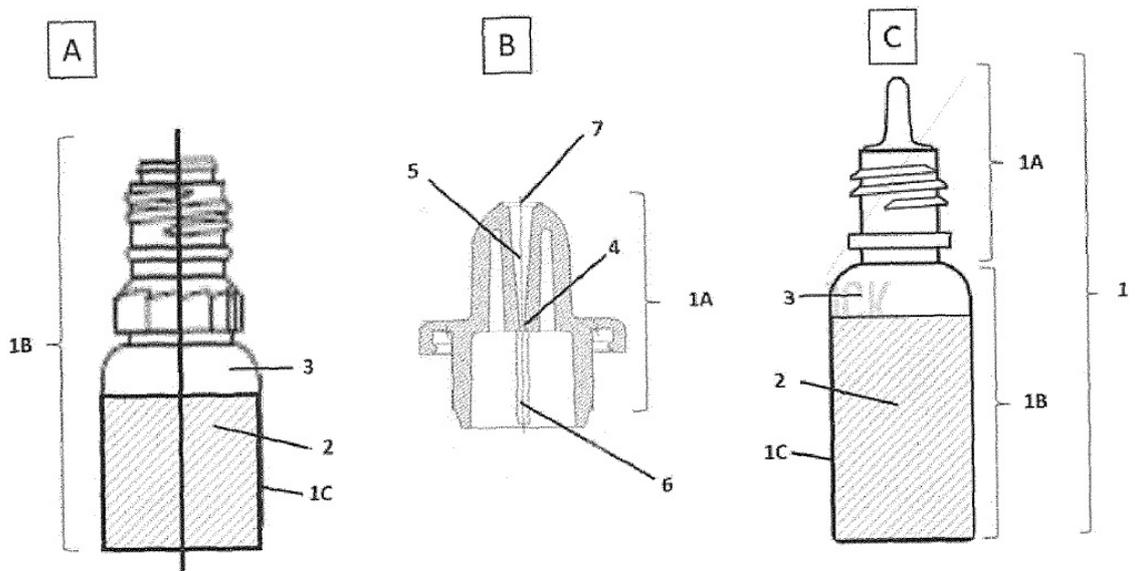


Fig. 8

