

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 689**

51 Int. Cl.:

A61F 9/00 (2006.01)

B65D 47/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2015 PCT/IB2015/000423**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2016 WO16156897**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2015 E 15717226 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024 EP 3277233**

54 Título: **Dispositivo dispensador de líquido desde un frasco de envasado estéril con membrana bifuncional**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2024

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

72 Inventor/es:
**DEFEMME, ALAIN y
MERCIER, FABRICE**

74 Agente/Representante:
SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 986 689 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

Dispositivo dispensador de líquido desde un frasco de envasado estéril con membrana bifuncional

5 La invención aborda la tecnología de frascos para el envasado estéril de líquidos que deben ser expulsados del frasco en distintas etapas a lo largo del tiempo. Esta se refiere más precisamente a las disposiciones que tienen como objetivo garantizar lo mejor posible el mantenimiento de la esterilidad del líquido durante todas las etapas de su consumo, centrándose tanto en el líquido que permanece en el depósito dentro del frasco como en el que se expulsa en cada etapa de dispensado fuera del frasco.

10 La invención se aplica de manera preferente, aunque no restrictiva, al campo de las composiciones líquidas con actividad farmacéutica o parafarmacéutica, particularmente en aplicaciones oftalmológicas. Esta es un área donde las cuestiones de pureza del producto distribuido y precisión en el dispensado discontinuo son particularmente importantes. Necesidades muy similares se pueden encontrar también, por ejemplo, en cosmología o dermatología, en particular en lo que respecta a la precisión en el lugar donde llevar la gota o el chorro expulsado de un depósito para recoger el líquido interno al frasco, así como, en su caso, para respetar una dosis de administración predeterminada en cada etapa de dispensado.

20 Es conocido equipar frascos de envasado estériles del tipo de pared flexible, para una deformación elásticamente reversible, con un cabezal dispensador de líquido anular que se inserta en una conexión sellada en un cuello rígido del frasco para extraer el líquido del mismo por medio de una boquilla que sobresale del exterior del frasco y que comprende, a través del conducto interno, una membrana de protección bacteriológica capaz de filtrar microorganismos del tamaño de bacterias y servir así para proteger el líquido contenido en el frasco de agentes contaminantes que podrían penetrar en ella desde el medio exterior.

25 Independientemente de dicha protección, sabemos que, en frascos con paredes elásticamente deformables en general, el dispensado del líquido se asegura mediante la compresión manual del frasco, y que el retorno del frasco a su forma original inflada provoca una entrada de aire que reemplaza el volumen de líquido que se extrajo. En lugar de equipar el frasco con una válvula mecánica para gestionar la alternancia entre la expulsión de líquido y la entrada de aire, se ha convertido en una práctica común utilizar membranas con permeabilidad selectiva para este fin, en una disposición que permita que el líquido y el aire pasen a través de ellas alternativamente dependiendo de las diferencias de presión en cada lado. Se conocen, en particular por documentos de patente, dispositivos en los que están dispuestas varias membranas en el interior del frasco para conseguir esta permeabilidad selectiva, mientras que en los frascos fabricados industrialmente por el solicitante, en particular de conformidad con la patente francesa publicada en el estado de solicitud con el número FR 2872137 (solicitud internacional correspondiente WO2006 000897), dicha membrana está dispuesta a lo largo de un único conducto que proporciona paso al flujo de aire y de líquido entre el interior y el exterior del frasco, en una dirección y en la otra.

40 El documento WO2011/095877 se refiere a un frasco dispensador de un líquido estéril y tiene una enseñanza similar.

45 Esta operación es posible porque como membrana única se utiliza una denominada membrana bifuncional, que está hecha en parte de un material de naturaleza hidrófila y en parte de un material de naturaleza hidrófoba. La característica de estas membranas es que permiten ser atravesadas, a veces preferentemente por el líquido acuoso del frasco y otras veces preferentemente por el aire proveniente del exterior, en función de un diferencial de presión entre sus dos caras, que varía de manera alternada según la presión del fluido sea mayor o menor en el lado interno de la membrana, en su cara orientada hacia el interior del frasco, o según la presión ejercida en su cara externa, orientada hacia el exterior del frasco.

50 La presencia de una membrana de este tipo, que permite, por una parte, el paso del líquido en el sentido de dispensado, bajo el efecto de una presión ejercida manualmente por el usuario sobre la pared deformable del frasco, y, por otra parte, el paso del aire en sentido inverso, desde el exterior hacia el interior del frasco, cuando la presión en la pared se libera después del dispensado de una dosis de líquido, representa uno de los factores que permite envasar los líquidos de pureza biológica en frascos multidosis sin necesidad de incorporar agentes conservantes en su composición.

60 Las aplicaciones habituales implican el dispensado de líquido y la aspiración de aire en la misma atmósfera, es decir, el entorno de vida del consumidor, que es inherentemente no estéril. Además, en numerosas aplicaciones, por ejemplo, en oftalmología, se debe prestar especial atención a la contaminación por agentes bacterianos presentes en la piel o las mucosas de las personas en tratamiento.

65 De ahí la necesidad de mejorar aún más la protección antibacteriana, lo que ha llevado según la presente invención a conferir aún otra función de conservación de la esterilidad a la misma membrana. El documento US 5 681 468 divulga un frasco dispensador de un producto estéril usando una membrana de filtración que lleva un agente bacteriostático o bactericida.

Así es como la invención propone cerrar el depósito de envasado estéril del frasco, en la base de una boquilla para expulsar su contenido fuera del frasco, mediante una membrana que sea a la vez filtrante para bacterias o microorganismos similares y semipermeable bifuncional respecto a los fluidos, que además está cargado en su masa de un agente biocida por efecto de oxidación iónica. Un agente de este tipo lo proporcionan más particularmente macromoléculas que llevan iones metálicos cargados positivamente, como las que ofrece una técnica anterior ahora bien conocida en forma de polímeros minerales de la familia de los aluminosilicatos, denominados zeolitas, que retienen iones metálicos lábiles en su interior. Entre los iones útiles, son los iones de plata (Ag^+ o Ag^{++}) los que han demostrado ser los más ventajosos en el contexto industrial de las membranas protectoras antibacterianas utilizadas según la presente invención.

Por tanto, la presente invención consiste, principalmente, en proporcionar un frasco de envasado estéril cerrado por una membrana de protección biológica que combina las tres funciones, la de membrana filtrante, la de membrana denominada bifuncional que separa los flujos de fluidos que la atraviesan distinguiendo el aire del líquido, el del material cargado de un agente con efecto biocida iónico sobre los productos que entran en contacto con él. En ese sentido, esta conduce a aprovechar las particularidades constitutivas de la membrana en un modo de implementación del efecto biocida iónico que se manifiesta de manera diferente según actúe en presencia de aire o en presencia de líquido.

Para asegurar mejor el papel de tal membrana en el contexto de su implementación, la invención prevé añadir a esta característica principal varias características complementarias que combinan sus efectos en el funcionamiento de un frasco de envasado estéril de líquido del tipo con una pared elásticamente deformable mediante presión manual. Estas características se refieren principalmente a la realización de la propia membrana, a la constitución del cabezal dispensador de líquido fuera del frasco en la que está dispuesto, a través de un gran conducto de circulación de fluido, a la configuración de los elementos rígidos que enmarcan la membrana a través de este conducto. Las características de estas tres series innovadoras de la invención serán aún más eficaces para conseguir una protección de buena calidad contra los contaminantes biológicos con total seguridad en las condiciones normales de uso de los frascos que se aplicarán en combinación entre sí.

En cuanto a la propia membrana, la presente invención prevé ventajosamente que esté realizada a partir de un material poroso constituido por un material polimérico de naturaleza hidrófila cargado homogéneamente de agente con efecto biocida por oxidación iónica, constituyendo dicha membrana en toda su masa y siendo luego, localmente en parte de la extensión de la membrana que atraviesa el conducto de circulación de fluido entre el interior y el exterior del frasco, hidrófoba mediante un tratamiento de polimerización complementario que preserva su actividad biocida.

Esto permite proporcionar un volumen adecuado para poner en contacto la fase gaseosa, constituida por aire, con el material polimérico cargado de iones activos dentro de la masa porosa en todo el espesor de la membrana. En la misma dirección juega el hecho de que el material de la base hidrófila de la membrana está hecho de un material finamente homogéneo, lo que excluye las realizaciones anteriores de las membranas filtrantes hechas de un material con una base fibrosa que retiene partículas cargadas entre las fibras. Según la invención, se prefiere partir de una base polimérica fundida que comprende gránulos fundibles de una mezcla maestra que integra macromoléculas minerales que portan iones activos.

Mientras que convencionalmente, la filtración de bacterias requiere una porosidad fina, que no supera los $0,2 \mu m$, la presencia de un agente biocida dentro de la membrana permite preservar la esterilidad satisfactoriamente con porosidades más gruesas, preferiblemente de aproximadamente $0,3$ o $0,4 \mu m$, o más amplias de hasta $0,5 \mu m$, o incluso hasta $0,6$ o $0,7 \mu m$, o incluso $1 \mu m$, lo que resulta ventajoso desde el punto de vista de las pérdidas de carga y permite el tratamiento de líquidos viscosos. En la práctica, la invención prevé así, según un modo de realización preferido, realizar la membrana de manera que presente un diámetro de poro medio adaptado a la filtración de microorganismos de dimensiones superiores a un tamaño de partícula comprendido entre $0,3$ y $1 \mu m$, en particular entre $0,3$ y $0,6$ micrómetros.

Las macromoléculas que soportan los iones activos son ventajosamente, como ya se ha indicado, polímeros minerales del tipo aluminosilicato en los que están integrados los iones activos, actuando más concretamente, de forma en sí conocida, iones metálicos tales como iones de plata o metales similares en forma iónica, que se unen a los sitios libres de las cadenas de polisiloxano mediante enlaces covalentes polares. Estos polímeros minerales son preferentemente polímeros cristalinos. La concentración de iones activos en la membrana se elige preferentemente, aunque sin limitarnos a las condiciones de aplicación de la invención, entre 100 y $100\,000$ ppm, tomando como ejemplo el caso de un polímero mineral a base de aluminosilicatos que llevan iones de plata en una membrana con una porosidad de aproximadamente $0,2$ - $0,3$ micrómetros.

Nos centraremos ahora en las características ventajosas de la invención relacionadas con el dispositivo dispensador de líquido desde un frasco de embalaje estéril según la invención, en el que una membrana constituida como anteriormente está montada a través de un conducto de circulación de fluidos entre el interior y el exterior del frasco.

Nos ocuparemos más particularmente de los medios de organización de la circulación de fluidos líquido y aire a través de dicha membrana que el dispositivo incluye en combinación con ella, después de haber recordado que la membrana bifuncional a este respecto se coloca luego en el conducto de circulación de los fluidos entre una parte de sección grande situada en un recipiente o inserto de conexión estanco con el frasco, aguas arriba de la membrana (con respecto a la dirección del flujo de líquido saliente), y un canal de sección capilar que atraviesa una boquilla que extiende dicho recipiente fuera del frasco hacia arriba a un puerto de expulsión de líquido. A lo largo de este canal, situado aguas abajo de la membrana, circulan alternativamente los fluidos líquido y aire, ya sea para salir del frasco o para entrar en este. En efecto, en aplicaciones de este tipo, la membrana en funcionamiento actúa como un separador de flujos, distinguiendo el líquido y el aire en sus mezclas al llegar a ella, debido a su naturaleza en parte hidrófila, siendo así selectivamente permeable al líquido en presencia de aire, y en parte hidrófoba, siendo selectivamente permeable al aire en presencia de líquido.

Entre las características en cuestión, encontramos el hecho de que en la base de boquilla contigua a la membrana en el lado exterior, están previstos medios para guiar respectivamente el aire aspirado desde el exterior y el líquido restante no distribuido destinado a entrar en el frasco, que están configurados, en las proximidades de la membrana, para promover un efecto biocida sobre el flujo de aire aspirado ejercido dentro de la membrana, dentro del material poroso hidrófobo, y más bien para favorecer el arrastre del agente con efecto biocida fuera de la membrana por el flujo de líquido que lo atraviesa en su parte de naturaleza hidrófila. Como ejemplo preferido de implementación de la invención, esto se obtiene mediante medios de guiado que tienden, en particular mediante ranuras excavadas radialmente en el material de la boquilla, a desviar hacia la parte de la extensión de la membrana que permanece con propiedades hidrófilas cualquier flujo de líquido que precede al aire exterior aspirado por el canal de la boquilla, y que tienden inversamente, posiblemente gracias a ondulaciones complementarias más superficiales que dichas ranuras, a dividir finamente el flujo de aire concentrándose en la parte de la extensión de la membrana hecha hidrófoba, ventajosamente esta parte hidrófoba está prevista a este efecto frente al canal de la boquilla.

Se observará aquí que la diferenciación del efecto del agente biocida con carga iónica en función de si afecta a un flujo de líquido o a un flujo de aire no se puede obtener a partir de una membrana realizada multicapa, incluso suponiendo que entre una serie de capas superpuestas, hechas de material poroso de naturaleza fibrosa o no, había una capa de naturaleza hidrófoba o una capa hidrófila, o incluso una capa hidrófoba y una capa hidrófila, ya que las zonas específicamente con propiedades hidrófilas o propiedades hidrófobas de la membrana sólo podían ser incapaz de separar los flujos distinguiendo el líquido y el aire en el flujo total que llega a él.

Según otras características más de la invención, los medios para organizar la circulación de fluidos en el dispositivo dispensador de líquido desde un frasco de embalaje estéril comprenden un tapón poroso montado a través del conducto de circulación de fluidos en el recipiente o inserto, es decir aguas arriba de la membrana, que está fabricado de un material capaz de recibir y absorber el agente con actividad biocida transportado por el líquido fuera de la membrana evitando su penetración en el interior del frasco. Sabiendo que tales tapones son conocidos por su función de reguladores de flujo al crear una pérdida de presión en el recorrido del líquido expulsado del frasco, la presente invención pretende hacer que desempeñen un nuevo papel en la protección contra los contaminantes de la esterilidad, de tal forma que constituyen una reserva de agente activo en la destrucción de bacterias.

En la medida en que el material que constituye el tapón ("plug" en inglés) no haya sido cargado con agente biocida durante su fabricación, la reserva de agente activo disponible sólo se constituye a partir del primer uso del frasco en el consumo de su contenido. Por tanto, en relación con las particularidades de este material, en particular en su naturaleza y porosidad, que afectan a su capacidad de retener el agente biocida y a su vida útil, la longitud axial del tapón atravesado por los fluidos a la salida, así como en la entrada se puede determinar, sin especial dificultad para el experto en la técnica, de manera que allí se vaya recogiendo el agente biodestructivo progresivamente empezando por las capas de la cara exterior, sin poder llegar a las últimas capas de la cara interior. Esto supone no correr el más mínimo riesgo de contaminación del medio ambiente en el interior del frasco, al menos durante el tiempo normal de uso del frasco hasta el completo consumo de su contenido.

Se observará que dicho tapón poroso no tiene que desempeñar las mismas funciones como elemento filtrante o separador de flujo que la membrana, ya que está situado en la parte del conducto de circulación de fluido donde el líquido y el aire pueden mezclarse libremente. De ello se deduce que, en las formas de implementación de la invención más ventajosas en la práctica, el tapón está hecho a partir de material fibroso compactado. Este material tiene preferentemente propiedades hidrófobas, en la medida en que la porosidad sea relativamente gruesa.

Si fuese necesario, se puede perfeccionar aún más el resultado de la actividad biocida conjunta de la membrana y del tapón poroso, completando el diseño del dispositivo según la invención con características conocidas en sí mismas que se refieren a la constitución de la boquilla de expulsión del líquido extraído del frasco, estando más particularmente interesado en las aplicaciones de la invención a frascos con boquilla cuentagotas como

los utilizados para líquidos que se dispensan en dirección descendente como es la práctica común en oftalmología. Es así como la invención utiliza realizaciones donde la boquilla para expulsar dosis de líquido está hecha de un material en sí mismo cargado con agente biocida, como se ha descrito en particular en la solicitud internacional de patentes WO 10/013131 (también publicado en la solicitud de patente US 11/0125111), lo que permite actuar sobre los fluidos que ya se encuentran fuera de la membrana, donde los fluidos de aire y líquidos circulan alternativamente en un fino canal central de la boquilla.

En general, la cooperación de estructuras con actividad biocida que se suceden unas a otras en el recorrido de los fluidos proporciona una seguridad de esterilidad tal que es posible reducir significativamente los requisitos de calidad antibacteriana de la membrana en términos de filtración. Si bien normalmente se prescribe una calidad de filtración expresada por una porosidad de 0,1 a 0,2 μm (en diámetro medio de poro), resulta ventajoso, según la invención, fijar esta porosidad en un valor comprendido entre 0,3 y 1 μm , o, mejor aún, entre 0,4 y 0,6 o 0,7 μm , como ya se ha indicado. La pérdida de presión que sufre el líquido al atravesar la membrana se reduce significativamente, lo que puede permitir, incluso si ello implica aumentar la pérdida de presión al atravesar el tapón regulador de flujo, ampliar la longitud axial de este tapón, y mejorar así su función en retención de cargas iónicas disponibles en su actividad biocida para el tratamiento complementario de los fluidos que pasan por sus poros. Pero también una porosidad menos fina de la membrana es de por sí muy útil para abrir más posibilidades en las aplicaciones industriales de los frascos, en la medida en que su funcionamiento será menos sensible a la viscosidad del líquido envasado. Por tanto, está previsto utilizar los frascos diseñados y fabricados según la invención para envasar colirios a base de polímeros cuya consistencia sea similar a la de los geles.

La invención se describirá ahora más completamente en el contexto de las características preferidas y sus ventajas, centrándose en una realización particularmente adecuada para envasar una solución acuosa tal como un colirio, y con referencia a las figuras 1 a 5 en las que:

- la figura 1 representa, en sección longitudinal y despiezada, los diferentes elementos de un frasco de envasado estéril de pared deformable que está dotado de un dispositivo según la invención para el dispensado de un líquido a expulsar del frasco en dosis sucesivas a través de una membrana de protección bacteriológica, hasta que se agote el líquido contenido en estado estéril al momento de su primer uso;
- la figura 2 muestra, en una sección longitudinal más particularmente el dispositivo dispensador, una vez ensamblados sus propios elementos para constituir un cabezal dispensador de líquido y una entrada de aire externa que se inserta en el cuello del frasco;
- la figura 3 ilustra, en sección longitudinal, una realización alternativa del cabezal dispensador de líquido de la figura 2;
- la figura 4 ilustra la configuración de la base de la boquilla en su superficie orientada hacia el recipiente;
- y la figura 5 ilustra el funcionamiento de la membrana de protección bacteriológica en conjunto con el del tapón poroso que absorbe el agente biocida en el recorrido de retorno de los fluidos hacia el interior del frasco después de la expulsión de una dosis de líquido.

En su constitución general y tal como está representado en todos sus elementos en la figura 1, el frasco descrito parece ajustarse al diseño habitual de los frascos de envasado estériles de las patentes anteriores del solicitante. Pero se diferencia por las características propias de la invención que se distribuyen en sus elementos constitutivos esenciales para el dispensado bajo protección bacteriológica asegurada según la invención, a saber, la membrana (7), el tapón poroso (8) que ocupa el espacio interno del recipiente (4) y la base (3) de la boquilla (5) para el dispensado del líquido fuera del frasco (2), así como en su conjunto relativo ligado a la circulación de fluidos a través de la membrana.

Según la invención, la membrana contenida en el frasco para envasar un colirio en estado estéril se utiliza para separar los flujos de líquido y de aire que lo atraviesan, como membrana de protección bacteriológica por filtración y, por su material que contiene macromoléculas minerales que transportan iones de plata con un efecto biocida de oxidación iónica, que destruye bacterias o microorganismos similares en los fluidos que lo atraviesan.

Una vez montada en el frasco, en la interfaz entre el interior y el exterior del frasco, esta participa en un conjunto de organización de la circulación de fluidos a través de ella que conduce a una alternancia de los flujos de líquido y aire en el canal de expulsión con una sección de paso fino que está prevista en el centro de la parte cónica de cánula (19) de la boquilla (5), configurada aquí como dispensador de gotas. La circulación de fluidos se alterna aguas abajo de la membrana en el circuito de expulsión, mientras que aguas arriba, el aire y el líquido se mezclan en el conducto con un gran tramo de paso que precede a la membrana en el recipiente (4) para la conexión estanca del conjunto al frasco, en su cuello (10).

En el interior de este conducto, aguas arriba de la membrana en el lado interior del frasco, se encuentra también un tapón poroso (8) una de cuyas funciones sigue siendo la de regulador de caudal que participa en la organización de los flujos a través de la membrana creando una pérdida de presión en el recorrido del líquido que sale del frasco. En funcionamiento, la membrana está en presencia de aire o líquido durante las operaciones de dispensado de líquido. El mismo tapón tiene también la función, según la invención, de actuar como tapón con respecto a la transferencia de cargas iónicas activas en la destrucción de bacterias. Este recoge del líquido que vuelve al interior del frasco (2) y las retiene en el material poroso, de modo que la actividad biocida queda disponible para continuar la acción destructiva de las bacterias también sobre el aire que entra en el frasco para compensar la dosis de líquido que fue expulsado.

Según la invención, la membrana (7) está constituida de manera homogénea en toda su masa con respecto a la distribución del polímero cristalino que soporta los iones biocidas, más particularmente en este caso una zeolita cargada de iones de plata. Para asegurar esta homogeneidad tanto en la parte de la membrana que es hidrófila (en 22 en la figura 5) como en la que es hidrófoba (en 23 en la figura 5), optamos por hacer la membrana de un material polimérico a base de resina de poliéster modificada por una resina de poliamida o polietersulfona a la que se le da forma en estado fundido después de haber incorporado la zeolita.

El grado de polimerización del material polimérico base y las características de porosidad y espesor son entonces tales que conducen a una membrana con propiedades hidrófilas. Es entonces cuando hacemos hidrófobo el material, en su masa en todo el espesor de la membrana, pero localmente en una zona definida de la extensión de su superficie. Esta zona constituye la parte hidrófoba de la membrana mientras que el resto de su extensión conserva su naturaleza hidrófila. La exposición local a la irradiación bajo radiación ultravioleta representa una buena manera de modificar la estructura del polímero in situ mediante reacciones de reticulación radical entre sus constituyentes preservando al mismo tiempo las propiedades de los iones activos atrapados en la zeolita.

En funcionamiento, durante las operaciones de dispensado de dosis de líquido fuera del frasco, la estructura de la membrana, junto con la organización de la circulación de los fluidos a través de ella, tiende a favorecer una acción destructiva de los microorganismos por la oxidación iónica que se ejerce sobre el flujo de aire dentro del propio material hidrófobo, por contacto entre el aire y el polímero cargado de iones en la superficie de los poros, mientras que por el contrario en la parte hidrófila de la membrana la carga iónica biocida tiende a ser transportada por el líquido que atraviesa la membrana.

El flujo de aire que entra por la boquilla del frasco es un fluido gaseoso que entra en contacto directo con los iones biocidas dentro de los poros y reacciona de inmediato con el agente de actividad biocida, mientras que el líquido residual que regresa al frasco no consume en el lugar la totalidad de la carga iónica que es capaz de extraer del material de la membrana, de modo que el flujo de líquido que regresa hacia el interior del frasco lleva consigo una carga iónica que estará disponible para ejercer su actividad biocida más adelante.

El resultado presenta una verdadera ventaja en cuanto a la eficacia de la destrucción de las bacterias en el aire procedente del exterior, tratado así principalmente antes de entrar en el frasco. Respecto a la zona hidrófila atravesada por el líquido, es más importante que el efecto iónico permanezca en el líquido reaspirado hacia el interior del frasco. La carga iónica biocida se recoge entonces y se retiene en el material poroso del tapón poroso (8) en la medida en que los iones biocidas no se consumen en el espacio existente dentro del recipiente entre la membrana y el tapón. A través del conducto de circulación de fluido entre el interior y el exterior del frasco, aguas arriba de la membrana, los iones están entonces disponibles para actuar sobre cualquier contaminante orgánico restante que llegue allí.

Cabe señalar que la longitud axial del tapón en el recorrido de los fluidos se elige suficiente para que los iones con actividad biocida nunca sean transportados a través de él hasta el depósito dentro del frasco. En la práctica, la elección de las características dimensionales del tapón y de su porosidad, así como la elección del intervalo vacío de material que la separa de la membrana en el recipiente, resultan de un compromiso entre las necesidades de circulación de fluidos en términos de presión y aquellos específicos a los efectos de la carga iónica inicial de la membrana. En el caso particular descrito, el tapón está hecho de material polimérico a base de poliésteres, más especialmente a base de polietileno, que tiene una forma con propiedades hidrófilas y una porosidad del orden de 100 μm , más generalmente entre 20 y 150 μm de diámetro medio de poro. Su longitud a lo largo del eje del frasco está comprendida entre 3 y 10 mm. Su distancia a la membrana considerada en su cara interior del frasco es del mismo orden de magnitud.

De este lado, aguas arriba de la membrana en la parte ancha del conducto de circulación del fluido que proporciona la forma anular del recipiente (4), queda expuesta la superficie libre de la membrana. Sin embargo, en el recipiente, en el lado interno, se forman aletas de soporte (16 y 17 en la figura 5) para limitar los esfuerzos que se pueden ejercer en funcionamiento en la periferia de la membrana, donde se fija pegada a una corona periférica de la base de la boquilla de eyección de líquido, pero dejan la membrana libre para sobresalir de la base (3) de la boquilla.

Frente a la cara externa de la membrana vista en su carácter hidrófilo, la base (3) de la pieza terminal (5) forma una superficie de apoyo de la membrana en las fases de expulsión de líquidos, que se une a la pared del canal de expulsión central (18) a la altura de su boca ancha (28).

5 Alrededor de esta boca, la superficie libre de la boquilla está ahuecada con ranuras radiales que ofrecen una gran sección para el paso del líquido en las proximidades de la membrana en el lado exterior del frasco. Estas ranuras en disposición radiante son visibles en 31 en la vista frontal de la figura 4. Su función es recoger el líquido que sale del frasco guiándolo hacia la boca del canal de expulsión después de haber atravesado la membrana en su zona hidrófila, pero su función es también la del líquido restante no expulsado que es reaspirado hacia el frasco en la fase de entrada de aire para compensar el líquido expulsado, para facilitar que bajo la presión del aire se dirija hacia la zona hidrófila (22, figura 5), despejando la zona hidrófoba central (23, figura 5) para el aire que luego llega a él.

15 La superficie de la base (3) presenta además corrugaciones que tienden a dividir finamente cualquier corriente de aire que se origine al salir de la boca del canal central de la boquilla, lo que tiende a reducir la velocidad a la que luego atraviesa la membrana, incluso cuando esta es empujada hacia afuera de la superficie transversal de la base de la boquilla.

20 En la realización preferida de una boquilla así producida de acuerdo con la invención, particularmente en el caso de una boquilla de cuentagotas donde es importante, para la calidad de la formación de gotas, que el aire no se mezcle con el líquido en el canal de expulsión de gotas, las corrugaciones de división de cualquier vena de aire circulante están presentes en forma de ranuras (32, figura 4) relativamente estrechas y poco profundas, por lo tanto de sección de paso fina, que tienen, cada una de ellas, forma anular y están distribuidas en una disposición concéntrica entre sí alrededor del canal central de la boquilla. Estas ranuras (32) están excavadas en la superficie de la base de la boquilla, en los sectores de la base conservados por las ranuras (31) para guiar el flujo de líquido, donde la superficie de la base de la boquilla está más bien reservada para servir como soporte de apoyo de la membrana cuando esta es empujada por la presión interna del frasco comprimida para expulsar el líquido.

30 Entendemos que, en funcionamiento, la configuración particular de la superficie de la boquilla frente a la membrana juega un papel importante en la organización de la circulación de los fluidos, y esto no sólo favorece una alternancia entre el flujo de líquido y el flujo de gas en el canal central de la boquilla, sino también guía los fluidos en su recorrido de retorno como lo muestran las flechas en la figura 5. Las flechas f1 ilustran que el líquido restante no expulsado, recuperado primero, se desvía de un recorrido axial directo y se orienta hacia la parte hidrófila de la membrana (22). Esto evita que se proyecte sobre la parte central de la membrana, donde tendería a mojar el material de la membrana, que tiene una cualidad hidrófoba en este lugar. El flujo de aire aspirado hacia el frasco tiene por tanto libre acceso al material hidrófilo de la membrana en su parte central (23), como ilustran las flechas f2.

40 Con referencia ahora a las figuras 2 y 3, enfatizaremos los modos preferidos de implementación de la invención, donde la membrana cargada con iones Ag asociados con el tapón poroso que recibe los mismos iones también combina sus efectos con los de una boquilla propiamente hecha de un material cargado con agente biocida, aquí también proporcionado por una carga de zeolita que soporta los iones.

45 Un cabezal dispensador cuya boquilla está cargada con un agente biocida, mientras que el material que constituye el recipiente carece de él, está suficientemente descrito en la solicitud de patente anterior WO2010/013131 de la Solicitante, por lo que no es necesario describir más detalles aquí. Lo mismo ocurre con la variante de la figura 3, en la que observamos el núcleo poroso 9, hecho de material polimérico hidrófobo, que ocupa el espacio interno del canal de expulsión 18. La finalidad de este núcleo poroso es dividir el flujo de gas favoreciendo su contacto con la superficie libre intrínseca sin ralentizar excesivamente la circulación cuando se trata de un flujo de líquido. Cuando el material que constituye el núcleo está cargado de un agente biocida, en particular de zeolita portadora de plata iónica, se favorece el efecto destructivo de las bacterias ejercidas sobre el aire exterior nada más llegar a la boquilla.

55 Independientemente de qué parte de la boquilla esté cargada con iones biocidas, la propia boquilla o un núcleo poroso en el canal central (u otros medios para dividir el flujo como se ha descrito en los textos de las patentes ya mencionadas), es notable que en el cabezal dispensador completo, la boquilla constituye una fuente de reposición de la membrana de protección bacteriológica al dejar escapar hacia ella, principalmente con el flujo del líquido, la carga iónica activa en la destrucción de las bacterias que puedan haber sido liberadas sin ser consumidas enteramente in situ.

65 Volviendo ahora a la figura 1, complementada por la figura 2, observamos otros detalles de realización del cabezal dispensador de líquido fuera de un frasco de embalaje estéril que, al ser en sí mismos frascos clásicos fabricados industrialmente por la Solicitante, no dejan de ser medios que participan en la implementación de la presente invención por la calidad de conservación de la esterilidad en el frasco.

En este sentido notaremos la presencia de los gallones periféricos externos (15) del recipiente (4), que aseguran una estanqueidad antibacteriana con el cuello del frasco (10) a la altura del tapón poroso (8). Obsérvese también la configuración del tapón (6) que es tal que, al enroscarlo (en 12) sobre el cuello del frasco, cierra la boca externa del canal 18. Su función es, entre otras cosas, garantizar una caída de presión aguas abajo de la membrana que impida que ésta sea mojada por el líquido contenido en el frasco, siempre que el anillo de seguridad (26) no se haya roto en un primer uso (primera expulsión de una gota de colirio).

En la misma línea, destacamos también la forma del recipiente (8) en su extremo aguas arriba, en el interior del frasco. Su utilidad se sentirá en primer lugar en producciones destinadas al dispensado de colirios con particularidades fisicoquímicas tensioactivas o viscosas, y en tales casos los medios ilustrados se explotarán ventajosamente en combinación con formas de implementación más específicas de la invención, es decir, aquellas que proporcionan una membrana de porosidad relativamente gruesa que conduce a una menor calidad de protección por filtración de microorganismos al mismo tiempo que un tapón poroso hecho particularmente eficaz desde el punto de vista de la retención de la carga iónica todavía activa en la destrucción de bacterias. Estos medios residen en la configuración formando arcos (13) alrededor de una pastilla central (11) y están dispuestos en el frasco (2) más allá de su cuello (10). Estos han sido descritos completamente en la solicitud de patente WO 2011/095877. Estos contribuyen a una organización de la circulación de fluidos favorable a las necesidades de la presente invención en el caso de los mismos líquidos.

Mediante pruebas que complementen los datos de cálculo preliminares, determinaremos caso por caso las especificaciones que deben respetar los diferentes elementos implicados en la migración de iones activos (en particular en términos de dimensiones, porosidad, composición del material, concentración inicial de carga iónica lábil), dependiendo de la composición del líquido a expulsar del frasco, de sus características fisicoquímicas, del grado de esterilidad a conservar, dependiendo también de las condiciones de uso del frasco y de su vida útil.

En la práctica, durante toda la vida útil del frasco después de su primer uso, el tapón poroso interno al recipiente bloquea los iones de Ag provenientes de la membrana 5, y en cada etapa de dispensado del líquido por la expulsión de una gota de colirio, se impregna gradualmente de la actividad iónica no consumida, capa por capa a medida que el líquido las atraviesa. El agente biocida está así disponible allí, para actuar tanto sobre el líquido como sobre el aire dentro del material poroso, y así destruir los últimos contaminantes orgánicos que aún puedan estar presentes antes de que entren en la reserva de líquido que queremos mantener estéril hasta que el líquido se consuma por completo.

Al mismo tiempo, dado que se parte de un frasco cuyo cabezal dispensador de líquido está provista de una boquilla de polímero que incorpora partículas que contienen iones de plata, la membrana se recarga con iones de plata durante las diferentes operaciones de dispensado de una dosis de líquido, cuando en cada ocasión es atravesada por el exceso de líquido no expulsado que regresa al frasco después de haber rozado el material de la boquilla. De hecho, se ha observado que, también en este caso, el flujo gaseoso del aire exterior que penetra en el frasco consume los iones con carga positiva cuando entra en contacto con el material, mientras que, al extraer la carga iónica activa del material, el flujo en fase líquida reabsorbido tiende más a arrastrarla con él que a consumirla inmediatamente en el lugar. Como la membrana permanece empapada de líquido de una operación de dispensado a otra, la actividad iónica continúa gracias a esta realimentación repetitiva que recarga la membrana con iones biocidas.

A modo de ejemplo, se utilizó un frasco fabricado según la invención tal como se acaba de describir para envasar colirios y se llevaron a cabo varias pruebas durante la duración normal de uso del frasco, para un consumo simulado de una gota cada mañana y cada noche, estimándose cada dosis de dispensado en 30 microlitros para un frasco que contiene inicialmente 10 mililitros de colirio.

Las mediciones se repitieron para varias soluciones de colirio, determinando cada vez el contenido de plata del líquido que quedaba disponible en el frasco primero al abrir el frasco (primer uso), luego después de un mes de uso del frasco, y luego también después de dos meses de uso. Dado que los resultados siguen siendo inferiores a 0,1 µg/ml, parece que los valores observados siguen estando muy por debajo de los requisitos prácticos para colirios que no contienen conservantes antibacterianos. No existe riesgo de agresión para las mucosas del ojo.

En ensayos completamente diferentes, se midió la concentración de iones de plata presentes dentro del tapón poroso ubicado en la parte del recipiente del dispositivo según la invención, después de haber cortado el tampón en tres discos una vez consumido el colirio, simulando como anteriormente, una gota por la mañana y otra por la noche cada día. Se observó claramente que por un lado el contenido de plata en el material sólido del tapón disminuye a lo largo del tapón, en su dirección axial, desde las capas exteriores a través de las cuales penetran los fluidos al regresar de una fase de dispensado a las capas internas más cercanas a la reserva de líquido contenida en el frasco, y que por otro lado disminuye en cada capa con el tiempo, lo que sugiere que la plata se consume cada vez que los fluidos pasan por el frasco.

ES 2 986 689 T3

Los ensayos anteriores se realizaron utilizando un frasco equipado con un cabezal dispensador de líquido en el que, según la invención, se eligió la carga iónica inicial en la membrana, expresada en peso del elemento Ag^+ o Ag^{++} , entre 100 y 10 000 ppm para una membrana de 2,3 cm^2 de extensión total. Por supuesto, se trata de casos ejemplares, que pueden adaptarse modificando los datos cifrados según las condiciones encontradas en la práctica en cada caso de aplicación de la invención.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo dispensador de líquido fuera de un frasco estéril del tipo que comprende una membrana de protección bacteriológica (7) montada a través de un conducto de circulación de fluidos entre el interior y el exterior del frasco, para retener los microorganismos que puedan estar presentes en el exterior, y que está constituida por un material con propiedades hidrófilas en una primera parte (22) de la extensión de la membrana a través de dicho conducto, y con propiedades hidrófobas en una segunda parte (23) de esa extensión,

10 el dispositivo que comprende medios de organización de la circulación de fluidos de líquido y aire a través de dicha membrana que comprenden un tapón poroso (8) montado a través del conducto de circulación de fluidos aguas arriba de la membrana del lado interior del frasco,

15 el dispositivo que comprende además aguas abajo de la membrana en el lado exterior del frasco una boquilla dispensadora de líquido fuera del frasco en dosis sucesivas, caracterizado porque dicha membrana está formada por un material que integra un agente con actividad biocida por oxidación iónica,

20 porque el tapón poroso (8) está hecho de un material de tal naturaleza y porosidad que es capaz de recibir y absorber dicho agente con actividad biocida transportado por el líquido fuera de la membrana evitando su penetración en el interior del frasco,

25 y porque la boquilla está hecha de un material polimérico no poroso cargado con un agente biocida del mismo tipo que el presente en dicha membrana y capaz de migrar a través del material hacia su superficie libre para ser liberado progresivamente durante el paso de los fluidos, de modo que el exceso no consumido en contacto con el material es arrastrado con cualquier flujo de líquido que regresa al frasco, sirviendo así para recargar la membrana con agente biocida.
- 30 2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho agente con actividad biocida está basado en iones metálicos cargados positivamente.
- 35 3. Dispositivo según la reivindicación 2, caracterizado porque dicho agente con actividad biocida se basa en iones de plata soportados por una estructura macromolecular mineral, en particular de tipo zeolita.
- 40 4. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicha membrana está hecha a partir de un material poroso de material polimérico de naturaleza hidrófila cargado de agente biocida por oxidación iónica que la constituye en toda su masa, estando entonces dicho material polimérico, localmente en todo el espesor de la membrana en una parte de su extensión que atraviesa dicho conducto, hidrófobo mediante un tratamiento de polimerización complementario que preserva su actividad biocida.
- 45 5. Dispositivo según la reivindicación 4, caracterizado porque dicho material polimérico inicialmente de naturaleza hidrófila se vuelve localmente hidrófobo mediante una reacción de reticulación radical entre sus constituyentes que se inicia mediante irradiación local de la membrana bajo radiación ultravioleta.
- 50 6. Dispositivo según la reivindicación 5, caracterizado porque la parte hidrófoba de la membrana está situada en su zona central.
- 55 7. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dichos medios de organización de la circulación de fluidos comprenden además, en el lado exterior de la membrana, medios de guía respectivos del aire aspirado desde el exterior y cualquier líquido restante no distribuido destinado para entrar en el frasco, que están configurados para promover un efecto biocida sobre el flujo de aire aspirado ejercido dentro de la membrana y para promover el arrastre del agente con efecto biocida fuera de la membrana por el flujo de líquido que la atraviesa.
- 60 8. Dispositivo según una de las reivindicaciones 4 a 6, en el que dicha membrana (7) está montada entre un recipiente (4) para una conexión estanca con el frasco y una boquilla (5) que extiende dicho recipiente fuera del frasco, y en el que dicho conducto la circulación de fluidos está limitado en dicha boquilla a un canal central (18) de sección reducida para la circulación alterna de fluidos líquidos y aire, caracterizado porque dichos medios de organización de la circulación de fluidos comprenden además, en el lado exterior de la membrana, medios de guía respectivos del aire aspirado desde el exterior y de cualquier líquido restante no distribuido destinado a entrar en el frasco, que están configurados para desviar hacia la parte de la extensión de la membrana con propiedades hidrófilas cualquier flujo de líquido que precede al aire exterior en dicho canal y para facilitar el impacto del flujo de aire en la parte de la extensión de la membrana con propiedades hidrófobas, esta parte hidrófoba de la membrana se proporciona ventajosamente en dicho canal para este fin.
- 65 9. Dispositivo según la reivindicación 8, caracterizado porque dichos medios de guía se realizan en la superficie de una base de dicha boquilla frente a la membrana y porque comprenden ranuras radiales

de amplia sección dispuestas radialmente alrededor de la boca de dicho canal y ranuras circulares concéntricas de sección fina alrededor de dicha boca frente a la parte hidrofóbica de la membrana.

- 5
10. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la membrana presenta un diámetro medio de poro adaptado a la filtración de microorganismos de dimensiones superiores a una granulometría comprendida entre 0,3 y 1 μm , en particular entre 0,3 y 0,6 micrómetros.
- 10
11. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el tapón poroso (8) está hecho para desempeñar también una función de regulador de flujo que contribuye a la organización de la circulación de fluidos a través de dicha membrana.
- 15
12. Dispositivo según la reivindicación anterior, en el que dicho tapón está hecho de un material fibroso hidrófobo y en el que tiene un diámetro de poro medio equivalente comprendido entre 20 y 120 micrómetros.
- 20
13. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el material que constituye dicha boquilla es a base de un polímero de tipo polietileno.
- 25
14. Dispositivo según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el material que constituye dicha boquilla es a base de un polímero de tipo polietileno y contiene en su masa un agente con efecto biocida por oxidación iónica en forma de iones Ag integrados en macromoléculas minerales.
- 30
15. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha boquilla está configurada como una boquilla cuentagotas, con un canal central de sección capilar que se abre al exterior del frasco a través de un orificio de calibración de gotas.
- 35
16. Dispositivo según la reivindicación 15, caracterizado porque el canal central de expulsión comprende un núcleo para dividir el flujo que circula por él, realizado ventajosamente en forma de un núcleo poroso (9), que a su vez está realizado en un material que incorpora un agente biocida, en la forma de iones de plata sobre un soporte de macromoléculas minerales.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
17. Dispositivo según cualquiera de las presentes reivindicaciones, en su aplicación a la producción de un frasco dispensador de líquido en dosis sucesivas con una pared con deformación elásticamente reversible mediante presión manual, que garantiza la aspiración de aire exterior durante el retorno de la pared a su forma original tras la expulsión de una dosis de líquido a través de la membrana bajo el efecto de una presión manual ejercida sobre dicha pared.

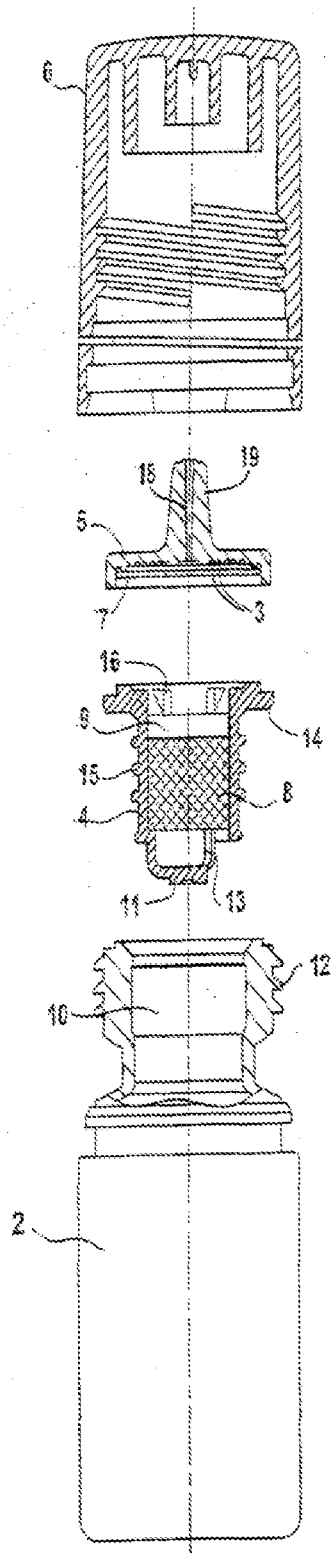


FIGURA 1

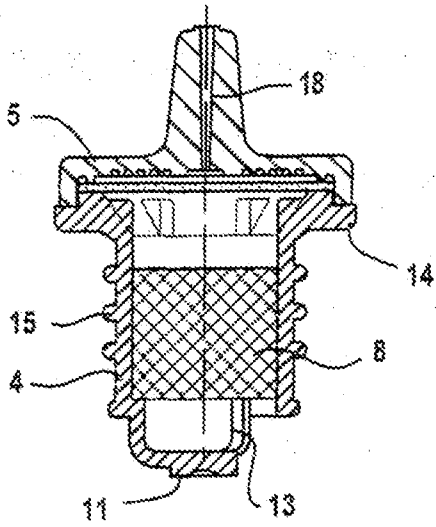


FIGURA 2

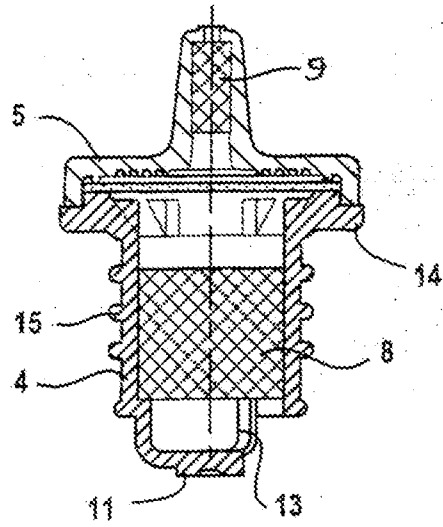


FIGURA 3

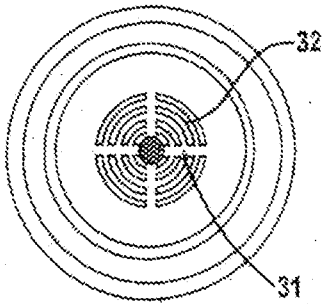


FIGURA 4

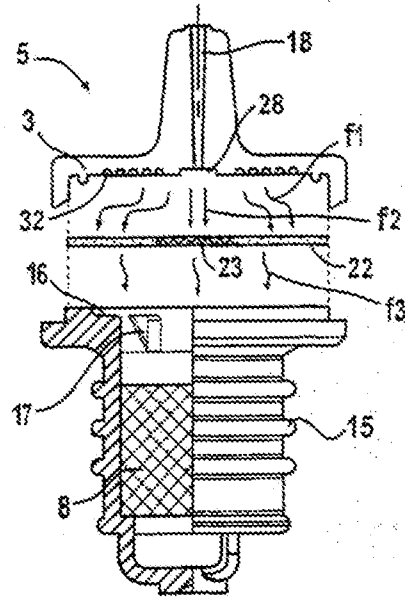


FIGURA 5