

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-510738  
(P2018-510738A)

(43) 公表日 平成30年4月19日(2018.4.19)

|                               |                      |            |
|-------------------------------|----------------------|------------|
| (51) Int.Cl.                  | F I                  | テーマコード(参考) |
| <b>A 6 1 J</b> 1/05 (2006.01) | A 6 1 J 1/05 3 1 3 H | 4 C 0 4 7  |
|                               | A 6 1 J 1/05 3 5 1 A |            |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2017-553141 (P2017-553141)  
 (86) (22) 出願日 平成28年4月7日(2016.4.7)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年12月7日(2017.12.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2016/051965  
 (87) 国際公開番号 W02016/162814  
 (87) 国際公開日 平成28年10月13日(2016.10.13)  
 (31) 優先権主張番号 M12015A000513  
 (32) 優先日 平成27年4月10日(2015.4.10)  
 (33) 優先権主張国 イタリア(IT)

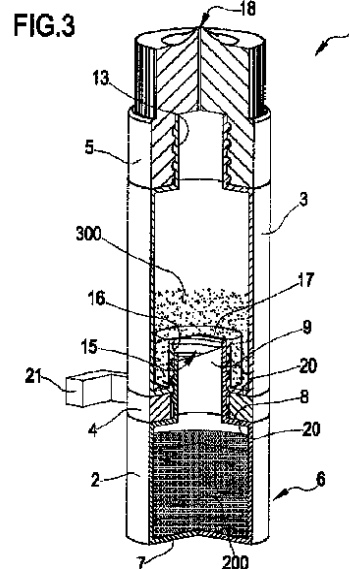
(71) 出願人 516388388  
 ドンペ ファーマスーチシ ソシエタ  
 ル アチオニ  
 イタリア国 アイ-20122 ミラノ  
 ヴィア サン マルティーノ デッラ  
 バッターリア 12  
 (74) 代理人 110001243  
 特許業務法人 谷・阿部特許事務所  
 (72) 発明者 マルコ マリア ジェンティーレ  
 イタリア アイ-67100 ラクイラ  
 ヴィア カンポ ディ ビレ(番地なし)  
 ドンペ ファーマスーチシ ソシエタ  
 ル アチオニ内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 点眼液滴分配装置の製造方法

(57) 【要約】

本発明は、点眼液滴分配装置(1)の製造方法に関する。この方法は、以下のステップを包含している。流体密封方式で係合するように構成された第1の容器(2)及び第2の容器(3)を提供すること、スペーサ(4)を設けること、第1の容器(2)の内部に水性溶液(200)を導入すること、第1の容器(2)及び第2の容器(3)の間にスペーサ(4)を配置すること、第2の容器(3)と第1の容器(2)を流体密封方式で係合させること、及び、薬剤を含有する溶液又は分散液を凍結乾燥させること。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

点眼液滴分配装置の製造の方法であって、当該方法は、少なくとも下記のステップ、  
開口端部（10）を有する管状要素（9）を備える第1の容器（2）を提供すること、  
管状要素（9）の周りに流体密封式に係合されるべく構成された壁（16）を備える第2の容器（3）を提供すること、

実質的に平行に対向して配置されたベース（20）を有するスペーサ（4）を提供すること、

第1の容器（2）の内部に、注入用の水又は水性の溶液（200）を導入すること、

第2の容器（3）の内部に、化学的及び/又は生物学的性質の薬剤を含有する溶液又は分散液を導入すること、

ベース（20）が第1の容器（2）及び第2の容器（3）と接触するように、第1の容器（2）及び第2の容器（3）の間にスペーサ（4）を配置すること、

第1の容器（2）の管状要素（9）の周りに、第2の容器（3）の壁（16）を流体密封式に係合させること、及び

薬剤を含有する溶液又は分散液を凍結乾燥させること、  
を備えることを特徴とする点眼液滴分配装置の製造方法。

**【請求項 2】**

滴下装置などの分配部材（5）を提供し、そして、分配部材（5）を第2の容器（3）に係合させるステップを、さらに備えることを特徴とする請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

化学的及び/又は生物工学的性質の薬剤が、神経成長因子（NGF）を備えることを特徴とする請求項1又は2に記載の方法。

**【請求項 4】**

薬剤を含有する溶液又は分散液を凍結乾燥させるステップは、組み立て後に遂行され、第1の容器/第2の容器/スペーサの組立体を凍結乾燥雰囲気に曝すことを備えることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 5】**

第2の容器（3）は、開口（14）を有するカラー（13）と、座（15）を画成する基部分（12）とを含み、座（15）は一端部で穿孔可能な障壁（17）によって区画され、側方で第2の容器（3）の壁（16）によって区画されており、組立ステップは、管状要素（9）を座（15）の内部に流体密封式に係合させることを含み、第1の容器/第2の容器/スペーサの組立体を凍結乾燥雰囲気に曝すステップは、薬剤を含有する溶液又は分散液の水分含量のカラー（13）の開口（14）からの流出を生じさせて、薬剤を含有する凍結乾燥組成物（300）を得るべく、且つ、注入用の水又は水性溶液を凍結させて、注入用の水又は水性溶液が座（15）から出ることなく凍結するべく行われ、結果として、第1容器/第2容器/スペーサ組立体を凍結乾燥雰囲気から除去した後は、注入用の水又は水性の溶液が再び液体になることを特徴とする請求項4に記載の方法。

**【請求項 6】**

薬剤を含有する溶液又は分散液を凍結乾燥するステップは、組み立て前に行われ、第2の容器（3）を凍結乾燥雰囲気に曝すステップを備えることを特徴とする請求項1又は3に記載の方法。

**【請求項 7】**

第1の容器（2）及び第2の容器（3）及び/又はスペーサ（4）及び/又は分配部材（5）の少なくとも1つを滅菌するための少なくとも1つのステップを備え、滅菌は、ガンマ線を使用するタイプのもの、又はエチレンオキドを使用するタイプのもの、又はオートクレーブ中で蒸気を使用して行われるタイプのものであることを特徴とする請求項1乃至6のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記少なくとも1つの滅菌ステップは、前記組立ステップと、薬剤を含有する溶液又は

10

20

30

40

50

分散液を凍結乾燥するステップとの間で行われることを特徴とする請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの滅菌ステップは、注入用の水又は水性の溶液 (200) 及び薬剤を含有する溶液又は分散液を第 1 の容器 (2) 及び第 2 の容器 (3) の内部にそれぞれ導入する前に行われることを特徴とする請求項 7 又は 8 に記載の方法。

【請求項 10】

分配部材 (5) を第 2 の容器 (3) に係合させるステップは、滅菌環境で行われ、薬剤を含有する溶液又は分散液の凍結乾燥後に行われることを特徴とする請求項 1 乃至 9 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 11】

点眼液滴分配装置 (1) をさらなる滅菌及び / 又は気密容器内に包装することを備え、当該包装ステップは、分配部材 (5) を第 2 の容器 (3) に係合させた後に行われ、且つ窒素含有雰囲気下で行われることを特徴とする請求項 11 に記載の方法。

【請求項 12】

第 1 の容器 (2) は、開口端部 (10) を有する管状要素 (9) を備え、第 2 の容器 (3) は、穿刺可能な障壁 (17) 及び一端部で穿刺可能な障壁 (17) によって区画され、そして第 2 の容器 (3) の壁 (16) によって側方で区画された座 (15) を画定する基部分 (12) を備え、組立ステップは、管状要素 (9) を第 2 の容器 (3) の前記壁 (16) の流体密封の座 (15) の内側に係合させることを含むことを特徴とする請求項 1 乃至 11 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 13】

組立ステップは、スペーサを第 1 の容器 (2) に係合させ、そして第 2 の容器 (3) を第 1 の容器 / スペーサの組立体に係合させることを包含し、第 1 の容器 (2) は実質的に平坦な支持ベース (7) と支持ベース (7) に平行な反対壁 (8) と前記反対壁 (8) から横方向に突出する管状要素 (9) とを含む備える基部分 (6) を備えており、スペーサ (4) を第 1 の容器 (2) に係合させるステップは、スペーサ (4) を管状要素 (9) の周りに、前記反対壁 (8) に近接又は接触させて位置決めすることを包含し、第 2 の容器 (3) は、穿刺可能な障壁 (17) と一端部で穿刺可能な障壁 (17) によって区画され、そして側方で第 2 の容器 (3) の壁 (16) によって区画された座 (15) を画定する基部分 (12) とを備えており、第 2 の容器 (3) を第 1 の容器 / スペーサの組立体に係合させるステップは、管状要素 (9) を第 2 の容器 (3) の前記壁 (16) 上に流体密封式に位置決めすることを包含していることを特徴とする請求項 1 乃至 12 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 14】

管状要素 (9) は、第 1 の容器 (2) 及び第 2 の容器 (3) を機械的に連結する手段 (11) を備え、第 2 の容器 (3) を第 1 の容器 / スペーサの組立体に係合させるステップは、第 2 の容器 (3) を連結手段 (11) によって第 1 の容器 (2) に係合させることを包含していることを特徴とする請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

請求項 1 に従う多点眼溶液を調製する方法であって、第 2 の容器 (3) は、第 1 の容器 (2) 及び第 2 の容器 (3) の内部に包含されるべく意図された物質を分離するように設計された穿刺可能な障壁 (17) を備え、さらに、

40

スペーサ (4) を除去すること、

管状要素 (9) によって障壁 (17) を穿穿孔すること、そして

点眼溶液を得るべく注入用の水又は水性の溶液 (200) 及び薬剤を含有する凍結乾燥組成物 (300) を共に混合すること、

を含むことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

## 【0001】

本発明は、点眼液滴分配装置、点眼液滴分配装置の製造方法、及び多点眼溶液を調製するための方法に関する。特に、本発明は、第1の物質と、治療薬を含む少なくとも1つの第2の物質とを包含する点眼液滴分配装置に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

液滴の分配装置は公知である。既知の液滴分配装置は、通常、本体及び本体に係合された滴下器を有する。滴下器の目的は、投与に際して、所定量の液滴の分配を簡単にするべく、その内部に包含されている物質の投与を許容することである。

## 【0003】

それぞれの容器の中に2つの異なる物質を含有するように設計された装置も知られている。これらの容器は、例えば、溶液を調製するために、2つの物質の混合を防止するか、又はそれらの混合を可能にするように構成されてもよい。しかしながら、上記の装置は多くの欠点を有している。第1に、既知の装置において、各容器内に包含される2つの物質を分離して保持することは複雑な操作であり、故に、この既知の装置は2つの物質の最適な分離を保証することができない。この欠点は、間違った時期に物質の混合が起こると、装置によって分配されるべく意図された溶液の誤った調製をもたらす可能性があるために、特に不利である。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

上記に照らして、本発明の主たる目的は、先行技術において遭遇する1つ又は複数の問題を解決することである。

## 【0005】

本発明の1つの目的は、コンパクトで簡単に信頼性の高い液滴の分配装置を提供することである。

## 【0006】

本発明の別の目的は、装置によって分配されるべく意図された溶液の形成を、単純化することができる液滴の分配装置を提供することである。

## 【0007】

本発明のさらなる目的は、簡単に信頼性の高い方法で自動化することができる、液滴の分配装置の製造方法を提供することである。

## 【0008】

さらに、本発明の目的は、単純で迅速な多点眼溶液の調製方法を提供することである。

## 【0009】

以下の説明からより明らかになるであろう、これらの目的及び他の目的は、単独で、又は互いに、又は添付の請求項のいずれか1つと組み合わせ、及び/又は以下のさらなる態様又は特徴のいずれかと組み合わせ考慮される、1つ以上の添付の請求項及び/又は以下に記載される態様に述べられたものに従う、液滴の分配装置、液滴の分配装置を製造するための方法、及び多点眼溶液を調製する方法によって、本質的に、達成される。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0010】

第1の態様によれば、点眼液滴分配装置(1)が提供され、前記装置は、第1の物質を含有する第1の容器(2)と、治療薬を含む第2の物質を含有する第2の容器(3)と、を備え、第1の容器(2)は、第1の物質が通って流れることを可能にするように開いた、開口端部(10)を有する管状要素(9)を備え、第2の容器(3)は、管状要素(9)の周りに流体密封式に係合するように構成されている壁(16)を備えている。

## 【0011】

第1の態様に従う第2の態様によれば、第1及び第2の物質は、互いに異なる凝集状態

10

20

30

40

50

にある。

【 0 0 1 2 】

第 1 又は第 2 の態様に従う第 3 の態様によれば、第 1 の物質は液体であり、第 2 の物質は凍結乾燥されている。

【 0 0 1 3 】

第 1 又は第 2 又は第 3 の態様に従う第 4 の態様によれば、第 1 の物質は注入用の水又は水性溶液 ( 2 0 0 ) であり、第 2 の物質は薬剤を含有する凍結乾燥組成物 ( 3 0 0 ) である。薬剤は、化学的及び / 又は生物工学的性質のものであってもよく、例えば、神経成長因子を備え得る。

【 0 0 1 4 】

第 1 乃至第 4 の態様のいずれかに従う第 5 の態様によれば、第 2 の容器 ( 3 ) は、第 1 の物質と第 2 の物質との混合を防止するための穿刺可能な障壁 ( 1 7 ) を備えている。

【 0 0 1 5 】

第 5 の態様に従う第 6 の態様によれば、穿刺可能な障壁 ( 1 7 ) は、第 1 の物質と第 2 の物質との混合を防止する少なくとも 1 つの閉状態と、第 1 の物質と第 2 の物質との混合を許容する開状態との間で動作するべく構成されている。

【 0 0 1 6 】

第 6 の態様に従う第 7 の態様によれば、穿刺可能な障壁 ( 1 7 ) は、閉状態と開状態の両方で第 2 の容器 ( 3 ) に係合される。

【 0 0 1 7 】

第 5 又は第 6 又は第 7 の態様に従う第 8 の態様によれば、穿刺可能な障壁 ( 1 7 ) は、第 2 の容器 ( 3 ) の前記壁 ( 1 6 ) に近接して配置される。

【 0 0 1 8 】

第 5 乃至第 8 の態様のいずれか 1 つに従う第 9 の態様によれば、穿刺可能な障壁 ( 1 7 ) は、第 2 の容器 ( 3 ) の前記壁 ( 1 6 ) に対して横方向に延びている。

【 0 0 1 9 】

第 5 乃至第 9 のいずれか 1 つに従う第 1 0 の態様によれば、管状要素 ( 9 ) は、第 2 の容器 ( 3 ) の前記壁 ( 1 6 ) に流体密封式に係合するべく構成され、第 1 の容器 ( 2 ) 及び第 2 の容器 ( 3 ) を共に機械的に連結する手段 ( 1 1 ) を備えている。

【 0 0 2 0 】

第 1 0 の態様に従う第 1 1 の態様によれば、管状要素 ( 9 ) の端部 ( 1 0 ) は、障壁 ( 1 7 ) を穿刺するように構成されている。

【 0 0 2 1 】

第 1 0 又は第 1 1 の態様に従う第 1 2 の態様によれば、管状要素 ( 9 ) の機械的な連結手段 ( 1 1 ) は、管状要素 ( 9 ) が穿刺可能な障壁 ( 1 7 ) から離間されている少なくとも 1 つの位置と、管状要素 ( 9 ) が穿刺可能な障壁 ( 1 7 ) に作用してそれを穿刺する位置との間での、第 1 の容器 ( 2 ) 及び第 2 の容器 ( 3 ) の相対移動を許容するように構成されている。

【 0 0 2 2 】

第 5 の態様乃至第 1 2 の態様のいずれか 1 つに従う第 1 3 の態様によれば、第 2 の容器 ( 3 ) は、座 ( 1 5 ) を画定する基部分 ( 1 2 ) を備え、座 ( 1 5 ) は、穿刺可能な障壁 ( 1 7 ) によって一端部で区画され、且つ第 2 の容器 ( 3 ) の前記壁 ( 1 6 ) によって側方で区画されている。

【 0 0 2 3 】

第 1 3 の態様に従う第 1 4 の態様によれば、前記壁 ( 1 6 ) は、前記管状要素 ( 9 ) の周りに流体密封式に係合するように、管状要素 ( 9 ) の機械的な連結手段 ( 1 1 ) に合致するべく少なくとも部分的に成形されている。

【 0 0 2 4 】

第 1 3 又は第 1 4 の態様に従う第 1 5 の態様によれば、座 ( 1 5 ) は、実質的に、円筒形又は角柱形又は切頭形プリズム又は円錐台形を有している。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 5 】

第 1 0 の態様乃至第 1 5 の態様のいずれか 1 つに従う第 1 6 の態様によれば、管状要素 ( 9 ) の機械的な連結手段 ( 1 1 ) は、第 2 の容器 ( 3 ) の前記壁 ( 1 6 ) に流体密封式に係合するように構成された周囲突起を備えている。

## 【 0 0 2 6 】

第 1 0 の態様乃至第 1 6 の態様のいずれか 1 つに従う第 1 7 の態様によれば、管状要素 ( 9 ) の機械的な連結手段 ( 1 1 ) は、少なくとも 1 つのねじ山を有するタイプ又はスナップ係合又はパヨネット式のものである。

## 【 0 0 2 7 】

第 1 0 乃至第 1 7 のいずれか 1 つの態様に従う第 1 8 の態様によれば、第 2 の容器 ( 3 ) の前記壁 ( 1 6 ) は、管状要素 ( 9 ) の前記連結手段 ( 1 1 ) と流体密封式に係合するように構成されている。

10

## 【 0 0 2 8 】

第 1 乃至第 1 8 のいずれか 1 つの態様に従う第 1 9 の態様によれば、第 1 の容器 ( 2 ) は、第 1 の物質を包含する基部分 ( 6 ) を備え、前記管状要素 ( 9 ) が基部分 ( 6 ) に一体物として形成されている。

## 【 0 0 2 9 】

第 1 9 の態様に従う第 2 0 の態様によれば、基部分 ( 6 ) は、実質的に平坦な支持ベース ( 7 ) と、支持ベース ( 7 ) に平行な反対壁 ( 8 ) とを備え、管状要素 ( 9 ) が前記反対壁 ( 8 ) から横方向に延びている。

20

## 【 0 0 3 0 】

第 1 9 又は第 2 0 の態様に従う第 2 1 の態様によれば、基部分 ( 6 ) は、実質的に円筒形又はプリズム形又は切頭形プリズム又は円錐台形を有している。

## 【 0 0 3 1 】

第 1 乃至第 2 1 の態様のいずれか 1 つに従う第 2 2 の態様によれば、第 1 の容器 ( 2 ) は、一体物として形成されている。

## 【 0 0 3 2 】

第 1 乃至第 2 2 の態様のいずれか 1 つに従う第 2 3 の態様によれば、第 2 の容器 ( 3 ) は、一体物として形成されている。

## 【 0 0 3 3 】

第 1 乃至第 2 3 の態様のいずれか 1 つに従う第 2 4 の態様によれば、管状要素 ( 9 ) は、スペーサ ( 4 ) を受け入れるべく構成された実質的に滑らかな外面を備える第 1 の区分と、管状要素 ( 9 ) を第 2 の容器 ( 3 ) の前記壁 ( 1 6 ) に係合させるべく構成された機械的な連結手段 ( 1 1 ) を備える第 2 の区分とを有している。

30

## 【 0 0 3 4 】

第 2 4 の態様に従う第 2 5 の態様によれば、管状要素 ( 9 ) は、第 2 の容器 ( 3 ) の前記壁 ( 1 6 ) に係合するべく構成された機械的な連結手段 ( 1 1 ) を備え、

第 2 の容器 ( 3 ) は、穿刺可能な障壁 ( 1 7 ) と、座 ( 1 5 ) を画定する基部分 ( 1 2 ) とを備え、座 ( 1 5 ) は、穿刺可能な障壁 ( 1 7 ) によって一端部で区画され、且つ第 2 容器 ( 3 ) の前記壁 ( 1 6 ) によって側方で区画され、前記壁 ( 1 6 ) は、前記管状要素 ( 9 ) の周りに流体密封式に係合するように、管状要素 ( 9 ) の第 2 の部分に合致するべく少なくとも部分的に成形されている。

40

## 【 0 0 3 5 】

第 1 乃至第 2 5 の態様のいずれか 1 つに従う第 2 6 の態様によれば、装置 ( 1 ) は、第 1 の容器 ( 2 ) 及び第 2 の容器 ( 3 ) との間に配置されたスペーサ ( 4 ) を備えている。

## 【 0 0 3 6 】

第 2 6 の態様に従う第 2 7 の態様によれば、スペーサ ( 4 ) は、第 1 の容器 ( 2 ) 及び第 2 の容器 ( 3 ) の間に配置され、且つ接触するように意図された、実質的に平行に両側に配置されたベース ( 2 0 ) を有している。

## 【 0 0 3 7 】

50

第 26 又は第 27 の態様に従う第 28 の態様によれば、第 1 の容器 (2)、第 2 の容器 (3) 及びスペーサ (4) は、実質的に同じ径方向寸法を有している。

【0038】

第 26 又は第 27 又は第 28 の態様に従う第 29 の態様によれば、スペーサ (4) は、第 2 の容器 (3) の壁 (16) が第 1 の容器 (2) の管状要素 (9) の周りに流体密封式に係合されているときでさえ、横方向の抽出を許容する間隙 (22) を備える実質的に環状形状を有している。

【0039】

第 26 乃至第 29 のいずれか 1 つの態様に従う第 30 の態様によれば、スペーサ (4) は、その移動を容易にするための突起部 (21) を備えている。

10

【0040】

第 1 乃至第 30 のいずれか 1 つの態様に従う第 31 の態様によれば、第 2 の容器 (3) は、基部分 (12) と、基部分 (12) とは反対側に配置されたカラー (13) とを備え、カラー (13) は、滴下器のような分配部材 (5) に連結されるように意図されている。

【0041】

第 31 の態様に従う第 32 の態様によれば、カラー (13) は、装置 (1) の使用中に、流体の通過を許容すべく意図された開口 (14) を有している。

【0042】

第 31 又は第 32 の態様に従う第 33 の態様によれば、装置 (1) は、第 2 の容器 (3) のカラー (13) と係合すべく構成された滴下器などの分配部材 (5) を備えている。

20

【0043】

第 33 の態様に従う第 34 の態様によれば、前記分配部材 (5) は、第 2 容器 (3) のカラー (13) に係合されている。

【0044】

第 33 又は第 34 の態様に従う第 35 の態様によれば、分配部材 (5) は、第 2 の容器 (3) の内部に無菌環境を維持しながら液滴の分配をするべく構成されている。

【0045】

第 33 又は第 34 又は第 35 の態様に従う第 36 の態様によれば、前記分配部材 (5) 及び前記カラー (13) は、機械的な連結手段を備えている。

30

【0046】

第 36 の態様に従う第 37 の態様によれば、前記機械的な連結手段は、少なくとも 1 つのねじ山を有する又はスナップ係合又はパヨネット式のタイプのものである。

【0047】

第 1 乃至第 37 のいずれか 1 つの態様に従う第 38 の態様によれば、第 1 の容器 (2) は、第 2 の容器 (3) の材料の硬さよりも大きな硬度を有する材料で形成されている。

【0048】

第 1 乃至第 38 のいずれか 1 つの態様に従う第 39 の態様によれば、第 1 の容器 (2) 及び第 2 の容器 (3) は、それぞれコーティングを備え、第 1 の容器 (2) のコーティングは、第 2 の容器 (3) のコーティングの硬さよりも大きい硬度を有している。

40

【0049】

第 40 の態様によれば、点眼液滴分配装置 (1) の製造方法が提供され、点眼液滴分配装置 (1) は、好ましくは、第 1 ~ 第 39 の態様のいずれか 1 つに従い、少なくとも以下のステップを備える。すなわち、

第 1 の容器 (2)、第 2 の容器 (3)、及びスペーサ (4) を提供すること、

第 1 の容器 (2) の内部に第 1 の物質を導入すること、

第 2 の容器 (3) の内部に第 2 の物質を導入すること、

第 1 の容器 (2)、第 2 の容器 (3) 及びスペーサ (4) を組立て、前記組立ステップは、第 1 の容器 (2) 及び第 2 の容器 (3) との間にスペーサ (4) を配置するステップ

50

を備えていること、

第2の物質を凍結乾燥させること。

【0050】

第40の態様に従う第41の態様によれば、第1の物質は、注入用の水又は水性溶液である。

【0051】

第40又は第41の態様に従う第42の態様によれば、第2の物質は、薬剤を含有する溶液又は分散液である。薬剤は、化学的及び/又は生物工学的性質のものであってもよく、例えば、神経成長因子を含み得る。

【0052】

第40又は第41又は第42の態様に従う第43の態様によれば、第2の物質を凍結乾燥するステップは、組立後に行われ、第1の容器/第2の容器/スペーサの組立体を凍結乾燥雰囲気に曝すステップを備えている。

【0053】

第43の態様に従う第44の態様によれば、第1の容器(2)は開口端部(10)を有する管状要素(9)を備え、第2の容器(3)は、管状要素(9)の周りに流体密封式に係合されるべく構成された壁(16)、開口(14)を有するカラー(13)、及び座(15)を画定する基部分(12)を備え、座(15)は、穿孔可能な障壁(17)によって一端部で区画され、そして、第2の容器(3)の前記壁(16)によって側方で区画されている。

【0054】

第44の態様に従う第45の態様によれば、組み立てステップは、座(15)の内部に管状要素(9)を流体密封式に係合させることを備えている。

【0055】

第45の態様に従う第46の態様によれば、第1の容器/第2の容器/スペーサの組立体を凍結乾燥雰囲気に曝すステップは、薬剤を含有する溶液又は分散液の水分含量のカラー(13)の開口(14)からの流出を生じさせて、薬剤を含有する凍結乾燥組成物(300)を得るべく、且つ、注入用の水又は水性溶液を凍結させて、注入用の水又は溶液が座(15)から出ることなく凍結するべく行われ、結果として、第1容器/第2容器/スペーサの組立体を凍結乾燥雰囲気から除去した後は、注入用の水又は水性の溶液が再び液体になる。

【0056】

第40又は第41又は第42の態様に従う第47の態様によれば、第2の物質を凍結乾燥するステップは、組み立て前に行われ、第2の容器(3)を凍結乾燥雰囲気に曝すステップを含有している。

【0057】

第40乃至第47の態様のいずれか1つに従う第48の態様によれば、方法は、少なくとも第1の容器(2)及び第2の容器(3)及び/又はスペーサ(4)を滅菌する少なくとも1つのステップを含んでいる。

【0058】

第48の態様に従う第49の態様によれば、前記少なくとも1回の滅菌ステップは、組み立てステップと第2の物質を凍結乾燥するステップとの間に行われる。

【0059】

第48又は第49の態様に従う第50の態様によれば、前記少なくとも1回の滅菌ステップは、第1の容器と第2の容器(2,3)との内部に、第1の物質と第2の物質をそれぞれ導入する前に、行なわれる。

【0060】

第48又は第49又は第50の態様に従う第51の態様によれば、滅菌は、ガンマ線を用いるタイプ又はエチレンオキドを使用するタイプのもの、又はオートクレーブ中で蒸気を用いて行われるものである。

10

20

30

40

50

## 【0061】

第48乃至第51の態様のいずれか1つに従う第52の態様によれば、方法は、滴下器などの分配部材(5)を提供するステップを含み、前記少なくとも1つの滅菌ステップは、分配部材(5)を滅菌するステップを含んでいる。

## 【0062】

第40乃至第52の態様のいずれか1つに従う第53の態様によれば、方法は、滴下器などの分配部材(5)を提供し、分配部材(5)を第2の容器(3)に係合させるステップを含んでいる。

## 【0063】

第53の態様に従う第54の態様によれば、分配部材(5)を第2の容器(3)に係合させるステップは、滅菌環境で行われる。

10

## 【0064】

第53又は第54の態様に従う第55の態様によれば、分配部材(5)を第2の容器(3)と係合させるステップは、第2の物質の凍結乾燥後に行われる。

## 【0065】

第40乃至第55の態様のいずれか1つに従う第56の態様によれば、方法は、点眼液滴分配装置(1)をさらなる無菌及び/又は気密の容器内に包装することを備えている。

## 【0066】

第56の態様に従う第57の態様によれば、包装ステップは、分配部材(5)と第2容器(3)との係合に続いて行われる。

20

## 【0067】

第56又は第57の態様に従う第58の態様によれば、包装ステップは、窒素含有雰囲気下で行われる。

## 【0068】

第40乃至第58の態様のいずれか1つに従う第59の態様によれば、第1の容器(2)は、開口端部(10)を有する管状要素(9)を備え、第2の容器(3)は、管状要素(9)の周りに流体密封式に係合されるべく構成された壁(16)を備え、組立ステップは、管状要素(9)を壁(16)に流体密封式に係合させることを包含している。

## 【0069】

第40乃至第59の態様のいずれか1つに従う第60の態様によれば、第1の容器(2)は、開口端部(10)を有する管状要素(9)を備え、第2の容器(3)は、穿刺可能な障壁(17)及び一端部で穿刺可能な障壁(17)によって区画され、そして第2の容器(3)の壁(16)によって側方で区画された座(15)を画定する基部分(12)を備え、組立ステップは、管状要素(9)を第2の容器(3)の前記壁(16)の流体密封の座(15)の内側に係合させることを含む。

30

## 【0070】

第60の態様に従う第61の態様によれば、組立ステップは、管状要素(9)の開口端部(10)が穿刺可能な障壁(17)に面して位置されるように、管状要素(9)を座(15)の内側に係合させることを含んでいる。

## 【0071】

第40乃至第61の態様のいずれか1つに従う第62の態様によれば、組立のステップは、スペーサ(4)を第1の容器(2)に係合させ、そして第2の容器(3)を第1の容器/スペーサの組立体に係合させることを含んでいる。

40

## 【0072】

第62の態様に従う第63の態様によれば、第1の容器(2)は、実質的に平坦な支持ベース(7)と、支持ベース(7)に平行な反対壁(8)とを備える基部分(6)、及び前記反対壁(8)から横に突出する管状要素(9)を備え、スペーサ(4)を第1の容器(2)に係合させるステップは、スペーサ(4)を管状要素(9)の周りで、前記反対壁(8)に近接又は接触させて位置決めすることを包含している。

## 【0073】

50

第 6 2 の態様又は第 6 3 の態様に従う第 6 4 の態様によれば、第 2 の容器 ( 3 ) は、穿刺可能な障壁 ( 1 7 ) と、この穿刺可能な障壁 ( 1 7 ) によって一端部が区画され、そして第 2 の容器 ( 3 ) の壁 ( 1 6 ) によって側方で区画された座 ( 1 5 ) を画定する基部分 ( 1 2 ) とを備え、第 2 の容器を第 1 の容器 / スペースの組立体に係合させるステップは、管状要素 ( 9 ) を第 2 の容器 ( 3 ) の壁 ( 1 6 ) の流体密封の座の内側に位置決めすることを含んでいる。

【 0 0 7 4 】

第 6 2 又は第 6 3 又は第 6 4 の態様に従う第 6 5 の態様によれば、管状要素 ( 9 ) は、第 1 の容器 ( 2 ) 及び第 2 の容器 ( 3 ) を機械的に連結する手段 ( 1 1 ) を備え、第 2 の容器 ( 3 ) を第 1 の容器 ( 2 ) / スペースの組立体に係合させるステップは、第 2 の容器 ( 3 ) を前記連結手段 ( 1 1 ) によって、第 1 の容器 ( 2 ) に係合させることを含んでいる。

10

【 0 0 7 5 】

第 6 4 又は第 6 5 の態様に従う第 6 6 の態様によれば、第 2 の容器 ( 3 ) は、基部分 ( 1 2 ) とは反対側に配置されたカラー ( 1 3 ) を備え、方法は、滴下器のような分配部材 ( 5 ) を提供すること、及び分配部材 ( 5 ) を第 2 の容器 ( 3 ) のカラー ( 1 3 ) に係合させることを含んでいる。

【 0 0 7 6 】

第 4 0 乃至第 6 6 の態様のいずれか 1 つに従う第 6 7 の態様によれば、第 1 の容器 ( 2 ) 、第 2 の容器 ( 3 ) 及びスペース ( 4 ) を提供するステップは、第 1 の容器 ( 2 ) 、第 2 の容器 ( 3 ) 及びスペース ( 4 ) を成形することを含んでいる。

20

【 0 0 7 7 】

第 6 8 の態様によれば、多点眼液を調製する方法が提供され、前記方法は、以下のステップを包含している。すなわち、

第 1 の容器 ( 2 ) 、第 2 の容器 ( 3 ) 及びスペース ( 4 ) であって、第 1 の容器 ( 2 ) は開口端部 ( 1 0 ) を有する管状要素 ( 9 ) を備え、第 2 の容器 ( 3 ) は、第 1 の容器 ( 2 ) 及び第 2 の容器 ( 3 ) の内部に包含されるべく意図された物質を分離するように設計された穿刺可能な障壁 ( 1 7 ) を備える第 1 の容器 ( 2 ) 、第 2 の容器 ( 3 ) 及びスペース ( 4 ) を提供すること、

30

第 1 の容器 ( 2 ) の内部に注入用の水又は水性溶液 ( 2 0 0 ) を導入すること、

第 2 の容器 ( 3 ) の内部に薬剤を含有する溶液又は分散液を導入すること、

第 1 の容器 ( 2 ) 、第 2 の容器 ( 3 ) 及びスペース ( 4 ) を組み立てるステップであって、前記組み立てステップは、第 1 の容器 ( 2 ) 及び第 2 の容器 ( 3 ) との間にスペース ( 4 ) を配置することを含み、

薬剤を含有する凍結乾燥組成物 ( 3 0 0 ) を得るために、薬剤を含有する溶液又は分散液を凍結乾燥すること、

スペース ( 4 ) を除去すること、

前記管状要素 ( 9 ) によって障壁 ( 1 7 ) を穿刺すること、

点眼溶液を得るために、注入用の水又は水性の溶液 ( 2 0 0 ) 及び薬剤を含有する凍結乾燥組成物 ( 3 0 0 ) を一緒に混合すること。

40

【 0 0 7 8 】

第 6 8 の態様に従う第 6 9 の態様は、注入用の水及び水性の溶液 ( 2 0 0 ) と薬剤を含有する凍結乾燥組成物 ( 3 0 0 ) とを混合するステップが、注入用の水又は水性の溶液 ( 2 0 0 ) の第 1 の容器 ( 2 ) から第 2 の容器 ( 3 ) への移行を含んでいる。

【 0 0 7 9 】

第 6 8 又は第 6 9 の態様に従う第 7 0 の態様によれば、管状要素 ( 9 ) による障壁 ( 1 7 ) を穿刺するステップは、第 1 の容器を第 2 の容器 ( 3 ) に対して動かすか、又はその逆によって遂行される。

【 0 0 8 0 】

第 6 8 又は第 6 9 又は第 7 0 の態様に従う第 7 1 の態様によれば、第 2 の容器 ( 3 ) は

50

、管状要素（９）に係合するように構成された壁（１６）を備え、組立てるステップは、管状要素（９）を第２の容器（３）の壁（１６）に流体密封式に係合させることを含んでいる。

【００８１】

第６８乃至第７１の態様のいずれか１つに従う第７２の態様によれば組み立てるステップは、管状要素（９）を穿刺可能な障壁（１７）の近傍に配置するステップを含んでいる。

【００８２】

第７３の態様によれば、多点眼溶液を調製するための方法が提供され、前記方法は、液滴分配装置（１）であって、好ましくは、第１乃至第３９の態様のいずれか１つに従い、且つ、

注入用の水又は水性の溶液を包含する第１の容器（２）であって、開口端部（１０）を有する管状要素（９）を備える第１の容器（２）と、

薬剤を含有する凍結乾燥組成物（３００）を包含する第２の容器（３）であって、開口（１４）を有するカラー（１３）と、注入用の水又は水性の溶液（２００）を、薬剤を含有する凍結乾燥組成物（３００）から分離するように設計された穿刺可能な障壁（１７）と、を備える第２の容器（３）と、

第２の容器（３）のカラー（１３）に係合された、滴下器などの分配部材（５）と、

第１の容器（２）及び第２の容器（３）の間に配置されたスペーサ（４）と、

を備える液滴分配装置（１）を提供するステップ、

スペーサ（４）を除去するステップ、

前記管状要素（９）によって障壁（１７）を穿刺するステップ、

点眼溶液を得るために、注入用の水又は水性の溶液（２００）及び薬剤を含有する凍結乾燥組成物（３００）と一緒に混合するステップ、

を備えている。

【００８３】

薬剤は、化学的及び／又は生物工学的性質のものであってもよく、例えば、神経成長因子を含み得る。

【００８４】

第７３の態様に従う第７４の態様によれば、方法は、前記分配部材（５）によって、１つ以上の用量の点眼溶液を分配することを含んでいる。

【００８５】

第７３又は第７４の態様に従う第７５の態様によれば、注入用の水又は水性溶液（２００）と、薬剤を含有する凍結乾燥組成物（３００）を混合するステップは、第１の容器（２）から第２の容器（３）への注入用の水又は水性溶液（２００）の移行を含んでいる。

【００８６】

第７３又は第７４又は第７５の態様に従う第７６の態様によれば、前記管状要素（９）による障壁（１７）を穿刺するステップは、第１の容器（２）を第２の容器（３）に対して移動させること又はその逆によって行われる。

【図面の簡単な説明】

【００８７】

非限定的な例として、本発明の１つ以上の好ましい実施形態の詳細な説明が提供され、ここで、

【図１】図１は、本発明の一実施形態による液滴分配装置の分解図を示している。

【図２】図２は、図１の液滴分配装置の部分的な分解図を示している。

【図３】図３は、本発明の一実施形態による液滴分配装置の、組み立てられた状態での断面図を示している。

【図４】図４は、本発明の一実施形態による液滴分配装置の、異なる組立状態での断面図を示している。

【図５】図５は、本発明の一実施形態による液滴分配装置の異なる組立状態での断面図を

10

20

30

40

50

示している。

【発明を実施するための形態】

【0088】

図を参照するに、1は、液滴を分配するための装置全体を指示している。液滴分配装置1は、第1の容器2と、第2の容器3と、スぺーサ4と、分配部材5とを備えている。好ましくは、第1の容器2は一体物として形成される。第1の容器2は、注入用の水(WFI)又は注入用の水性の溶液200を包含する基部分6を含む。基部分6は、支持ベース7と、管状要素9が横方向に延在する反対壁8とを有している。管状要素9は、基部分6と一体に形成され、開口端部10を有している。管状要素9はまた、第1の容器2及び第2の容器3の係合を可能にするように設計された機械的な連結手段11を有している。一例として、管状要素9は、スぺーサ4を受け入れることを意図した、第1の実質的に滑らかな部分を有し、機械的な連結手段11は、管状要素9の第2の部分に沿って画定されてもよい。機械的な連結手段11は、少なくとも1つのねじ山を含むことができ、あるいは、連結手段11は、スナップ係合型又はパヨネット型であってもよい。例として、添付の図面は、管状要素9の外面に沿って延在する周囲突起によって画成されたねじ連結手段を備えた管状要素9を示している。開口端部10は、液滴分配装置1のある動作状態において、それを通して第1の容器2から出するための、注入用の水200の通過(移行)を可能にすることが意図されている。

10

【0089】

第2の容器3は、薬剤、例えば神経成長因子(NGF)を含有する凍結乾燥組成物300を包含し、第1の容器2と係合するように構成されている。好ましくは、第2の容器3は一体物として形成される。第2の容器3は、基部分12と、開口14が設けられ、基部分12の反対側に画定されているカラー13とを有している。壁16によって側方で区画され、一端部で壁16に対して横方向に延在する穿孔可能な障壁17によって区画された座15が、第2の容器3の基部分12に画成されている。座15は、実質的に円筒形状を有していてもよく、あるいは、座15は、実質的にプリズム様又は切頭のプリズム又は円錐台形を有していてもよい。図3に示すように、液滴分配装置1の組み立てられた状態において、管状要素9は、少なくとも部分的に座15の内部に包含される。壁16は、管状要素9の機械的な連結手段11と流体密封式に係合されるように意図されており、この目的のために、壁16は、管状要素9の連結手段11と一致するように成形されてもよく、又は連結手段を順に有していてもよい。添付の図は第2の容器3を示し、その壁16が管状要素9のねじ山と一致するように成形されている。この実施形態によれば、第1の容器2及び第2の容器3は、第2の容器3を第1の容器2と一緒にねじ込み又は第1の容器2から緩めることによって、簡単に、係合又は係合解除され得る。第1の容器2と第2の容器3との間の流体密封式の連結を保証するために、第1の容器2は、第2の容器3が作られる材料の硬度よりも高い硬度を有する材料で作られてもよく、例えば、第1容器2をテフロン(登録商標)製とし、第2の容器3をポリエチレン製とすることができる。第1の容器2のためにより硬い材料又はコーティングを設けることによって、第2の容器3は、2つの容器が共に係合されたときに変形され得る。このようにして、管状要素9が第2の容器3の座部15の内部に挿入されたとき、管状要素9の周囲に流体密封式ケーシングを形成するように、座部15自体が変形される。上述したように、座15を画定している第2の容器3の基部分12とは反対側にカラー13が画定されており、分配部材5は、液滴分配装置1の組み立てられた状態において前記カラーに係合されている(図3を見よ)。分配部材5は、第2の容器3と流体連通する流体分配開口部18を含んでいる。添付の図に示すように、分配部材5は、例えば滴下器で構成することができる。カラー13及び分配部材5は、機械的な連結手段19を有していてもよく、添付の図は、例えば、ねじ式の連結手段19が設けられたカラー13と、カラー13のねじ山に合致するように内部的に成形された分配部材5とを示している(図3乃至図5参照)。あるいは、連結手段19は、スナップ係合式又はパヨネット式であってもよい。

20

30

40

【0090】

50

分配部材 5 は、以下でより詳細に説明するように、注入用の水 200 及び薬剤を含有する凍結乾燥組成物 300 から調製された多点眼溶液の分配を可能にするように構成される。特に、分配部材 5 (図 3 乃至図 5 には概略的にのみ示されている) は、第 2 の容器 3 の内部の無菌環境を維持しながら、点眼溶液の滴を分配するように構成されている。分配部材 5 のこの特定の特性のおかげで、それを用いて調製された点眼溶液が複数回投与されるように分配装置 1 を設計することが可能である。言い換えれば、分配装置 1 の内部で溶液が調製された瞬間から、溶液は、開封後 90 日までの長期間にわたって使用することができ、これは、通常、単一の分配装置 1 を用いて治療サイクルが完了されるのを可能にする。容器の無菌性を保つことができる分配部材 5 は、例えば、Nemera La Verpilliere、France による Novelia (登録商標) の商品名で市販されている。

10

#### 【0091】

スペーサ 4 は、スペーサ 4 が第 1 の容器 2 及び第 2 の容器 3 に係合した構成において、第 1 の容器 2 及び第 2 の容器 3 (図 3 参照) と接触する対向及び平行なベース 20 を、さらに有している。したがって、液滴分配装置 1 の組立状態において、スペーサ 4 は、第 1 の容器 2 及び第 2 の容器 3 の間に係合されている。スペーサ 4 のベース 20 と第 1 の容器 2 及び第 2 の容器 3 との間の接触は、第 1 の容器 2 及び第 2 の容器 3 が互いに不注意に接近することを防止する。一例として、スペーサ 4 は、リング又は弾力性のあるリングからなってもよい。スペーサ 4 は、実質的に環状の形状を有し、第 2 の容器 3 の壁 16 が第 1 の容器 2 の管状要素 9 の周りに流体密封的に係合されているときでも、スペーサの側方への抽出を許容する間隙 22 を備えている。このようにして、スペーサ 4 は、装置 1 を分解することなく取り外すことができ、したがって、装置自体及びその内容物の無菌性を保護する。好ましくは、スペーサ 4 は、第 1 の容器 2 及び第 2 の容器 3 と比較して、実質的に同じ半径方向寸法を有する第 1 の容器 2、第 2 の容器 3 及びスペーサ 4 を提供することは、点眼液滴分配装置 1 のコンパクト性を高めるので、特に有利である。選択肢として、スペーサ 4 は、その容易な移動を可能にするべく設計されたラグ 21 を備える (図 1 乃至 3 参照)。図 3 に示されるように、スペーサ 4 は、液滴分配装置 1 の組み立てられた状態において、管状要素 9 が穿孔可能な障壁 17 と接触することを防止することができる。穿孔可能な障壁 17 は、注入用の水と薬剤を含有する凍結乾燥組成物 300 との混合を防止する閉状態 (障壁が穿孔されていない、図 3 参照) と、注入用の水 200 と薬剤を含有する凍結乾燥組成物 300 との混合を許容する開状態 (障壁が穿孔すなわち開かれている、図 5 参照) との間で作用する。図 3 に示される液滴分配装置の組み立てられた状態では、穿孔可能な障壁 17 は、第 2 の容器 3 によって画定されている座 15 を頂部で定める閉状態にあり、第 1 の容器 2 及び第 2 の容器 3 にそれぞれ包含されている物質の混合を防止している。スペーサ 4 の除去及び第 2 の容器 3 に対する第 1 の容器 2 の移動 (又はその逆) の後に続いて、管状要素 9 が穿孔可能な障壁 17 に接触し、それを穿孔、すなわち、その開口を生じさせる (図 5 参照)。図 4 は、代わりに、図 3 に示された構成と図 5 に示された構成との間において、スペーサ 4 は液滴分配装置 1 から取り外されているが、管状要素 9 は穿孔可能な障壁 17 に作用していない液滴分配装置 1 の構成を示している。障壁 17 を穿孔した後に、第 1 の容器 2 及び第 2 の容器 3 の内部に包含されている 2 つの物質は、液滴分配装置 1 を単に振ることによって一緒に混合され得る。2 つの物質を一緒に混合することにより、多点眼の溶液の調製が可能になる。したがって、多点眼の溶液は、分配部材 5 によって投与され、分配され得る。

20

30

40

#### 【0092】

本発明は、さらに、請求項 1 に従う点眼液滴分配装置 1 の製造方法に関する。

#### 【0093】

この方法の第 1 の実施形態によれば、注入用の水 200 又は注入用の水性の溶液が、第 1 の容器 2 の内部に導入される。そして、スペーサ 4 が管状要素 9 の周りで第 1 の容器 2 に係合され、これに関連して、図 2 に示される第 1 の容器 / スペーサ組立体を参照されたい。この時点で、第 2 の容器 3 が第 1 の容器 / スペーサ組立体に係合され、この係合により、第 1 の容器 2 と第 2 の容器 3 との間の流体密封が確保され、したがって、第 1 の容器

50

2の内部に包含された物質が、内部で管状要素9が流体密封式に係合される座15の外に出るのを防止している。特に、流体は、座15を頂部で閉じている穿孔可能な障壁17を設けることによって、且つ、管状要素9と座15を側方で定めている壁16との間の流体密封係合によって、第1の容器2から出ることが防止される。

【0094】

第2の容器3が第1の容器/スペーサ組立体と係合した後、第1の容器/第2の容器/スペーサ組立体の滅菌が行われる。滅菌は、ガンマ線又はエチレンオキシドを使用するタイプであってもよく、又はオートクレーブ中で蒸気を使用して実施されるタイプのものであってもよい。その後、薬剤を含有する溶液又は分散液が第2の容器3の内部に導入される。薬剤は、化学的及び/又は生物工学的性質のものであってもよく、例えば、神経成長因子を含み得る。方法のこの時点で、第1の容器2は、注入用の水200を包含し、第2の容器3に流体密封式に係合され、第2の容器3は、薬剤を含有する溶液又は分散液を包含しており、第2の容器3はカラー13の領域で開いている。

10

【0095】

第1の容器/第2の容器/スペーサ組立体は、次いで、凍結乾燥雰囲気曝される。この目的のために、それは凍結乾燥室内に挿入されてもよい。凍結乾燥雰囲気は、例えば、一次乾燥については、-90及び-20の間、好ましくは、-50及び-30の間、且つ、二次乾燥については、-15及び+35の間、好ましくは、-5及び+15の間の温度を有し、方法中の真空圧力は、20乃至300µbar(マイクロバール)の値を有することができる。凍結乾燥雰囲気は、薬剤を含有する溶液又は分散液の凍結乾燥を許容し、したがって、薬剤を含有する凍結乾燥組成物300が得られるのを許容する。凍結乾燥操作は、薬剤を含有する溶液又は分散液の水分含量を除去する。この水分含量はカラー13の開口14を通して第2の容器3から流出する。第1の容器2は第2の容器3に流体密封式に係合されているので、凍結乾燥雰囲気は、代わりに、第1の容器2に包含されている注入用の水200の凍結乾燥を許容しない。注入用の水200は第1の容器2の内部で凍結するが、それ又は管状要素9が内部に係合されている座15の外に流出することはできない。注入用の水200は第1の容器の内部に閉じ込められているので、凍結乾燥雰囲気からの除去後に、それは液体状態に戻る。

20

【0096】

この時点で、分配部材5は、点眼液滴分配装置1を得るべく、第2の容器3のカラー13に係合され、分配部材5は、単にねじ込むことによってカラー13に係合され一体化される。分配部材5の係合は、滅菌環境で行われてもよい。こうして得られた点眼液滴分配装置1が図3に示されている。

30

【0097】

次に、この方法は、点眼液滴分配装置1を包装するステップを含み、包装ステップは窒素含有雰囲気中で行うことが好ましい。包装ステップは、点眼液滴分配装置1をさらなる滅菌又は密閉容器の中に配置することを含んでもよい。

【0098】

この方法の第2の実施形態によれば、第1の容器2及び第2の容器3は、まず滅菌される。このステップはまた、分配部材5及びスペーサ4の滅菌を含んでもよい。滅菌は、ガンマ線又はエチレンオキシドを使用するタイプのものであってもよく、又はオートクレーブ中で行われる蒸気を使用するタイプのものであってもよい。本方法の第2の実施形態によれば、以下に記載される滅菌後の1つ以上のステップは、滅菌環境において実施されてもよい。滅菌後、注入用の水200が第1の容器2の内部に導入される。次に、スペーサ4が管状要素9の周りで第1の容器2に係合される。薬剤を含有する溶液又は分散液が、第2の容器3の内部に導入され、このステップの間、第2の容器3は第1の容器2と組み立てられない。次いで、第2の容器3は、上述されたのと同じ温度及び圧力値を有する凍結乾燥雰囲気に曝される。このようにして、第2の容器3の内部に包含された薬剤を含有する溶液又は分散液の凍結乾燥が起こる。第2の実施形態によれば、第1の容器2は凍結乾燥雰囲気に曝されない。したがって、凍結乾燥プロセスの終わりに、第2の容器3は、

40

50

薬剤を含有する凍結乾燥組成物 300 を包含している。凍結乾燥に続いて、分配部材 5 は第 2 の容器 3 のカラー 13 に係合され、分配部材 5 の係合が、滅菌環境で行われてもよい。液滴分配装置 1 の組み立てを行うために、第 2 の容器 / 分配部材の組立体が、第 1 の容器 / スペースの組立体に係合される。この組み立て作業は、第 1 の容器 2 が第 2 の容器 3 に流体密封式に連結され（上述のように）、前記容器間の流体の漏れを防止するように実行されてもよい。こうして得られた点眼液滴分配装置 1 が図 3 に示されている。

【0099】

この方法は、その後、点眼液滴分配装置 1 を包装するステップを想定しており、包装ステップは窒素含有雰囲気中に行なわれるのが好ましい。包装ステップは、点眼液滴分配装置 1 をさらなる滅菌又は密閉容器の中に配置することを含んでもよい。

10

【0100】

点眼液滴分配装置 1 の使用については後述する。点眼液滴分配装置 1 の使用は、多点眼剤の調製を実質的に含んでいる。

【0101】

点眼液滴分配装置 1 の組み立てられた状態からの点眼剤の調製を許容するために、スペース 4 が、点眼液滴分配装置 1 から横方向に取り外される。間隙 22 の存在のおかげで、スペース 4 は、第 1 の容器 2 を第 2 の容器 / 分配部材組立体から係合解除されることなく取り外され得る。この時点で、第 1 の容器 2 と第 2 の容器 3 は比較的より接近して動かされる。例えば、この操作は、第 1 の容器 2 に対しての（図 5 に示されるように）第 2 の容器 3 の回転運動によって、又はその逆で実行されてもよい。第 1 の容器 2 及び第 2 の容器 3 のこの運動は、上述した連結手段を設けることにより可能となる。この運動は、第 2 の容器 3 の障壁 17 が、第 1 の容器 2 の管状要素 9 によって穿刺されるのを許容する（図 5 参照）。障壁 17 を穿刺した後、点眼用溶液を得るために、注入用の水 200 と薬剤、例えば神経成長因子を含む凍結乾燥組成物 300 との混合が行われる。

20

【0102】

上述したように、薬剤を含む凍結乾燥組成物 300 は、分配部材 5 が係合されている第 2 容器 3 の内部に導入される。液滴分配装置 1 の使用中には、分配部材 5 の近傍に凍結乾燥組成物 300 が設けられていることにより、液滴分配装置 1 を振ることによって、注入用の水を第 1 の容器から第 2 の容器 3 へ流出させることができ、結果的に、主に第 2 の容器 3 の内部で混合が行われ、かくして、薬剤を含有している凍結乾燥組成物 300 が第 1

30

【0103】

混合後、液滴分配装置 1 の使用中、投与及びその後の点眼剤の適用は、分配部材 5 によってそれらを投与することによって行われる。このように調製された点眼剤の適用は、数日間、最大 90 日まで繰り返すことができる。

【0104】

本発明の結果として、以下の利点の 1 つ以上を得ることができ、先行技術において遭遇する 1 つ以上の問題を解決することができる。第 1 に、本発明により、コンパクトで簡単に人間工学的な点眼剤分配装置を得ることが可能である。

【0105】

本発明はまた、簡単に信頼性の高い方法で自動化され得る液滴分配装置の製造方法を提供する。

40

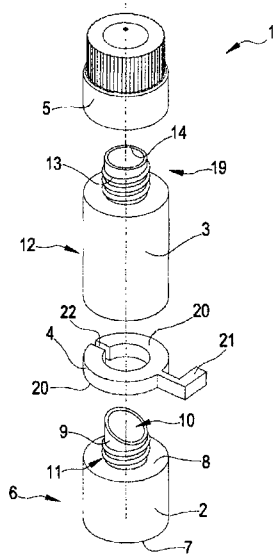
【0106】

本発明はまた、簡単に迅速に実施され得る点眼溶液の調製方法を提供する。

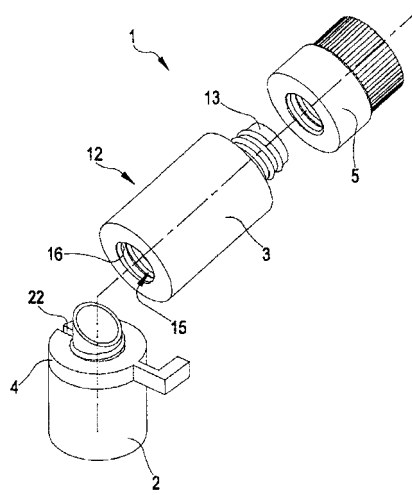
【0107】

本発明はまた、使用するのに便利であり、実施が容易であり、製造するのが簡単で低コストである。

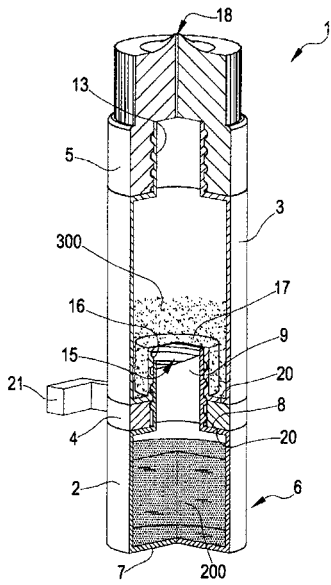
【 図 1 】



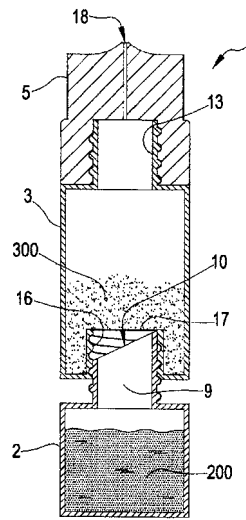
【 図 2 】



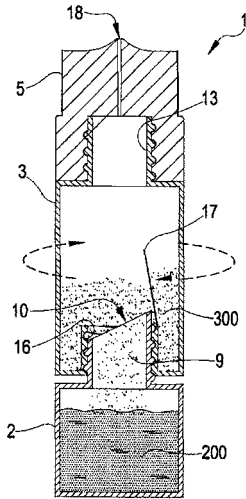
【 図 3 】



【 図 4 】



【図 5】



## 【手続補正書】

【提出日】平成29年2月7日(2017.2.7)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

点眼液滴分配装置の製造の方法であって、当該方法は、少なくとも下記のステップ、  
開口端部(10)を有する管状要素(9)を備える第1の容器(2)を提供すること、  
管状要素(9)の周りに流体密封式に係合されるべく構成された壁(16)を備える第2の容器(3)を提供すること、

実質的に平行に対向して配置されたベース(20)を有するスペーサ(4)を提供すること、

第1の容器(2)の内部に、注入用の水又は水性の溶液(200)を導入すること、

第2の容器(3)の内部に、化学的及び/又は生物学的性質の薬剤を含有する溶液又は分散液を導入すること、

ベース(20)が第1の容器(2)及び第2の容器(3)と接触するように、第1の容器(2)及び第2の容器(3)の間にスペーサ(4)を配置すること、を備え、

さらに、下記のステップ、

第1の容器(2)の管状要素(9)の周りに、第2の容器(3)の壁(16)を流体密封式に係合させること、及び

薬剤を含有する溶液又は分散液を凍結乾燥させること、を備え、

薬剤を含有する溶液又は分散液を凍結乾燥させるステップは、組み立て後に遂行され、

第1の容器/第2の容器/スペーサの組立体を凍結乾燥雰囲気に曝すことを備えることを特徴とする点眼液滴分配装置の製造方法。

【請求項2】

滴下装置などの分配部材(5)を提供し、そして、分配部材(5)を第2の容器(3)に係合させるステップを、さらに備えることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項3】

化学的及び/又は生物工学的性質の薬剤が、神経成長因子(NGF)を備えることを特徴とする請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

第2の容器(3)は、開口(14)を有するカラー(13)と、座(15)を画成する基部分(12)とを含み、座(15)は一端部で穿孔可能な障壁(17)によって区画され、側方で第2の容器(3)の壁(16)によって区画されており、組立ステップは、管状要素(9)を座(15)の内部に流体密封式に係合させることを含み、第1の容器/第2の容器/スペーサの組立体を凍結乾燥雰囲気に曝すステップは、薬剤を含有する溶液又は分散液の水分含量のカラー(13)の開口(14)からの流出を生じさせて、薬剤を含有する凍結乾燥組成物(300)を得るべく、且つ、注入用の水又は水性溶液を凍結させて、注入用の水又は水性溶液が座(15)から出ることなく凍結するべく行われ、結果として、第1容器/第2容器/スペーサ組立体を凍結乾燥雰囲気から除去した後は、注入用の水又は水性の溶液が再び液体になることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項5】

第1の容器(2)及び第2の容器(3)及び/又はスペーサ(4)及び/又は分配部材(5)の少なくとも1つを滅菌するための少なくとも1つのステップを備え、滅菌は、ガンマ線を使用するタイプのもの、又はエチレンオキドを使用するタイプのもの、又はオートクレーブ中で蒸気を使用して行われるタイプのものであることを特徴とする請求項1乃至4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

前記少なくとも1つの滅菌ステップは、前記組立ステップと、薬剤を含有する溶液又は分散液を凍結乾燥するステップとの間で行われることを特徴とする請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記少なくとも1つの滅菌ステップは、注入用の水又は水性の溶液(200)及び薬剤を含有する溶液又は分散液を第1の容器(2)及び第2の容器(3)の内部にそれぞれ導入する前に行われることを特徴とする請求項5又は6に記載の方法。

【請求項8】

分配部材(5)を第2の容器(3)に係合させるステップは、滅菌環境で行われ、薬剤を含有する溶液又は分散液の凍結乾燥後に行われることを特徴とする請求項1乃至7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

点眼液滴分配装置(1)をさらなる滅菌及び/又は気密容器内に包装することを備え、当該包装ステップは、分配部材(5)を第2の容器(3)に係合させた後に行われ、且つ窒素含有雰囲気下で行われることを特徴とする請求項8に記載の方法。

【請求項10】

第1の容器(2)は、開口端部(10)を有する管状要素(9)を備え、第2の容器(3)は、穿孔可能な障壁(17)及び一端部で穿孔可能な障壁(17)によって区画され、そして第2の容器(3)の壁(16)によって側方で区画された座(15)を画定する基部分(12)を備え、組立ステップは、管状要素(9)を第2の容器(3)の前記壁(16)の流体密封の座(15)の内側に係合させることを含むことを特徴とする請求項1乃至9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項11】

組立ステップは、スペーサを第1の容器(2)に係合させ、そして第2の容器(3)を

第 1 の容器 / スペースの組立体に係合させることを包含し、第 1 の容器 ( 2 ) は実質的に平坦な支持ベース ( 7 ) と支持ベース ( 7 ) に平行な反対壁 ( 8 ) と前記反対壁 ( 8 ) から横方向に突出する管状要素 ( 9 ) とを含む備える基部分 ( 6 ) を備えており、スペース ( 4 ) を第 1 の容器 ( 2 ) に係合させるステップは、スペース ( 4 ) を管状要素 ( 9 ) の周りに、前記反対壁 ( 8 ) に近接又は接触させて位置決めすることを包含し、第 2 の容器 ( 3 ) は、穿刺可能な障壁 ( 17 ) と一端部で穿刺可能な障壁 ( 17 ) によって区画され、そして側方で第 2 の容器 ( 3 ) の壁 ( 16 ) によって区画された座 ( 15 ) を画定する基部分 ( 12 ) とを備えており、第 2 の容器 ( 3 ) を第 1 の容器 / スペースの組立体に係合させるステップは、管状要素 ( 9 ) を第 2 の容器 ( 3 ) の前記壁 ( 16 ) 上に流体密封的に位置決めすることを包含していることを特徴とする請求項 1 乃至 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

管状要素 ( 9 ) は、第 1 の容器 ( 2 ) 及び第 2 の容器 ( 3 ) を機械的に連結する手段 ( 11 ) を備え、第 2 の容器 ( 3 ) を第 1 の容器 / スペースの組立体に係合させるステップは、第 2 の容器 ( 3 ) を連結手段 ( 11 ) によって第 1 の容器 ( 2 ) に係合させることを包含していることを特徴とする請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

第 2 の容器 ( 3 ) は、第 1 の容器 ( 2 ) 及び第 2 の容器 ( 3 ) の内部に包含されるべく意図された物質を分離するように設計された穿刺可能な障壁 ( 17 ) を備え、当該方法は、さらに、

スペース ( 4 ) を除去すること、

管状要素 ( 9 ) によって障壁 ( 17 ) を穿穿孔すること、そして

点眼溶液を得るべく注入用の水又は水性の溶液 ( 200 ) 及び薬剤を含有する凍結乾燥組成物 ( 300 ) を共に混合すること、

のステップを含む多点眼溶液を調整するステップを備えることを特徴とする請求項 1 乃至 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IB2016/051965

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>  |   |  |
|---|---|--|
| INV.  | B65D47/18<br>F26B5/06   | A61J1/20<br>A61F9/00<br>B65D25/08<br>B65D81/32                   |
| ADD.<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |   |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>   |   |  |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>B65D A61J A61F F26B  |   |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |   |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data  |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |   |  |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                    | Relevant to claim No.  |
| X   | US 4 153 057 A (KOBEL ERICH)<br>8 May 1979 (1979-05-08)   | 1,2,4-15   |
| Y   | column 2, line 37 - column 3, line 37;<br>figures 1,2a  | 3  |
| Y   | -----<br>US 2008/108045 A1 (GHINELLI EMILIANO [US])<br>8 May 2008 (2008-05-08)<br>paragraphs [0003], [0022]           | 3  |
| X   | -----<br>US 2014/008366 A1 (GENOSAR AMIR [US])<br>9 January 2014 (2014-01-09)<br>paragraph [0159]; figures 15,20a-20g | 1,15   |
| A   | -----<br>EP 1 009 356 A1 (PENTAPHARM AG [CH])<br>21 June 2000 (2000-06-21)<br>paragraphs [0021], [0022]; figure 1     | 1-15   |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.  |   |  |
| * Special categories of cited documents :<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>*B* document member of the same patent family |   |  |
| Date of the actual completion of the international search<br>1 July 2016  |   | Date of mailing of the international search report<br>11/07/2016 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016  |   | Authorized officer<br>Franz, Volker                              |

1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/1B2016/051965

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date   |
|--|------------------|-------------------------|--|
| US 4153057                             | A                | 08-05-1979              | NONE   |
| US 2008108045                          | A1               | 08-05-2008              | AU 2003272536 A1 08-04-2004<br>EP 1549328 A2 06-07-2005<br>US 2004057938 A1 25-03-2004<br>US 2008108045 A1 08-05-2008<br>WO 2004026244 A2 01-04-2004   |
| US 2014008366                          | A1               | 09-01-2014              | CN 103492007 A 01-01-2014<br>EP 2665502 A2 27-11-2013<br>JP 2014508573 A 10-04-2014<br>US 2014008366 A1 09-01-2014<br>WO 2012099898 A2 26-07-2012  |
| EP 1009356                             | A1               | 21-06-2000              | AT 211901 T 15-02-2002<br>AU 4618797 A 16-03-1999<br>CA 2295827 A1 04-03-1999<br>CZ 20000648 A3 16-08-2000<br>DE 69709692 D1 21-02-2002<br>DE 69709692 T2 12-09-2002<br>EP 1009356 A1 21-06-2000<br>ES 2172007 T3 16-09-2002<br>HU 0004820 A2 28-04-2001<br>IL 134356 A 13-04-2008<br>JP 4095770 B2 04-06-2008<br>JP 2001513400 A 04-09-2001<br>US 6237649 B1 29-05-2001<br>WO 9909931 A1 04-03-1999 |

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

Fターム(参考) 4C047 AA06 BB11 BB13 BB35 CC04 CC13 CC24 DD02 DD03 DD05  
DD22 DD32 DD33 DD34 GG23 GG33 HH06