



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0619660-8 A2**

(22) Data de Depósito: 03/11/2006
(43) Data da Publicação: 25/09/2012
(RPI 2177)



(51) *Int.Cl.:*
B65D 5/72

(54) Título: CONJUNTO DE VÁLVULA UNILATERAL DE VEDAÇÃO CONTÍNUA, SISTEMA PARA DISPENSAR UMA SUBSTÂNCIA FLUÍDA E SISTEMA DE LIBERAÇÃO

(30) Prioridade Unionista: 03/11/2005 US 11/267.868, 17/03/2006 US 60/783.451, 17/03/2006 US 60/783.569, 24/08/2006 US 60/840.377

(73) Titular(es): Reseal International Limited Partnership

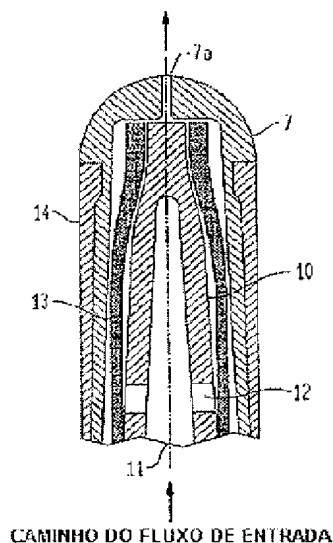
(72) Inventor(es): Greg Pardes, Llan Hofman, Stewart Swiss, Wesley Domareki

(74) Procurador(es): Nascimento Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT US2006043113 de 03/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/056233 de 18/05/2007

(57) Resumo: CONJUNTO DE VÁLVULA UNIDIRECIONAL DE VEDAÇÃO CONTÍNUA, SISTEMA PARA DISPENSAR UMA SUBSTÂNCIA FLUÍDA E SISTEMA DE LIBERAÇÃO. Unidade de válvula unidirecional de vedação contínua reutilizável e sistema de liberação de fluxo de substâncias fluídas estéreis de uma fonte para um orifício de saída e prevenindo qualquer fluxo de volta de contaminantes através da conjunto de válvulas unidirecional de vedação contínua quando a substância fluída cessa de fluir. A conjunto de válvula inclui uma membrana elastomérica que auxilia na prevenção de qualquer fluxo de volta de contaminantes quando a administração da substância fluída é paralisada. Múltiplas dosagens de substâncias fluídas livres de contaminantes são providas.



“CONJUNTO DE VÁLVULA UNIDIRECIONAL DE VEDAÇÃO CONTÍNUA, SISTEMA PARA DISPENSAR UMA SUBSTÂNCIA FLUÍDA E SISTEMA DE LIBERAÇÃO”

Esta solicitação reivindica prioridade à solicitação de patente de nº de série U.S. 11/267.868, apresentada em 3 de novembro de 2005, e solicitação de patente provisória de nº de série U.S. 60/783.451, apresentada em 17 de março de 2006, e solicitação de patente provisória de nº de série U.S. 60/783.569, apresentada em 17 de março de 2006 e solicitação de patente provisória de nº de série U.S. 60/840,377, apresentada em 24 de agosto de 2006, sendo que todas elas estão incorporadas aqui na sua totalidade.

A presente invenção relata um sistema de dispersão e liberação incluindo um conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua para dispersar uma substância fluida estéril, que poderá incluir conservante ou ser livre de contaminantes, prevenindo um fluxo de volta dos contaminantes na fonte da substância fluída. O sistema de dispersão e liberação inclui, por exemplo uma conjunto de válvula fechada por um membro flexível deslocável por pressão ou membro elastomérico para efetuar a passagem da substância fluída em uma saída controlada, prevenindo qualquer fluxo de volta da substância fluída após dispersar porções individuais ou doses da substância fluída.

No passado, para manter a substância fluída livre de contaminantes, os contaminantes eram misturados na substância fluída no reservatório à partir do qual ela seria dispersada. O uso de contaminantes tende a ser prejudicial aos usuários e freqüentemente limita a eficácia da substância fluída, particularmente quando a substância fluída for uma substância farmacêutica como uma solução para proteção dos olhos (colírio), um remédio intranasal, tratamento cosmético ou produto para o tratamento da pele. Este grupo de medicamentos prescritos ou não prescritos eram freqüentemente formulados com contaminantes em formatos de multidose. A substância fluída poderá também ser um produto alimentício, uma bebida, um produto nutricional ou cosmético. Outra consideração é a habilidade da conjunto de válvula para liberar uma seleta quantidade de substância fluída para a saída sem causar qualquer dano ao usuário, quando da aplicação de um colírio diretamente no olho. Anteriormente, membranas flexíveis eram usadas para controlar o fluxo da substância fluída

para a saída da conjunto de válvula unidirecional prevenindo qualquer fluxo de volta à fonte da substância fluída. Entretanto referidas válvulas, como a válvula descrita na Patente Norte-Americana No. RE34.243, que é incorporada à presente por referência em sua integridade, descreve o uso dos anéis-O com conjunto com uma membrana flexível espessa uniforme para efetuar uma vedação. Outras conjuntos de válvulas também usam partes cilíndricas quando requeridas, por exemplo, deslizando a pretendida membrana flexível sobre o núcleo lateral plano durante a montagem, prevenindo a montagem rápida de alta automação. Assim sendo, uma eficaz designada conjunto de válvula unidirecional deverá ser habilitada a ser fabricada, por exemplo através de muito alta produção automatizada, e limitando os custos de fabricação pela redução das partes componentes e permitindo o uso da alta velocidade de produção automatizada, não provida anteriormente.

De acordo com uma exemplar configuração da presente invenção, um sistema de dispersão e liberação conduz a substância fluída à partir de uma fonte fechada, como um reservatório retrátil prevenindo qualquer fluxo de volta de oxigênio ou outros contaminantes da atmosfera ambiente através da conjunto de válvula e na fonte da substância fluída após uma parte da substância ter sido dispersada. O reservatório retrátil poderá ser, por exemplo, um reservatório tipo fole, um tubo retrátil, uma bolsa interna ou outro tipo de reservatório apropriado designado para dispersar praticamente todo o seu conteúdo. De acordo com uma exemplar configuração da presente invenção, o sistema de dispersão e liberação tem um orifício de saída controlado fechado normalmente para dispersar uma quantidade controlada de substância fluída fora da conjunto de válvula. O reservatório é vedado em contato com a conjunto de válvula de modo que seu conteúdo não receba nenhum conservante quando a substância fluída for dispersada.

A dispersão da substância fluída é efetuada pela aplicação da pressão ao reservatório diretamente através de uma bomba de maneira que seu conteúdo flua para e através da conjunto de válvula unidirecional . O conteúdo poderá ser um produto farmacêutico, como soluções para a proteção dos olhos (colírios) e/ou géis ou soluções nasais e/ou géis que devam ser livres de contaminantes durante a dispersão. De acordo com uma configuração da presente invenção,

um múltiplo número de quantidade dispersada poderá ser provido livre de contaminantes durante a dispersão.

O reservatório é protegido por um gabinete de modo que a pressão não seja acidentalmente aplicada.

- 5 O conjunto de válvula inclui, por exemplo, uma estrutura se estendendo axialmente aberta ao dispensador ou reservatório da substância fluída. A conjunto de válvula poderá ser formada de um núcleo interno se estendo axialmente se abrindo ao reservatório e formado de um componente de plástico rígido. O interior do nucleio poderá ter um corredor para receber a substância fluída do reservatório. Ao menos uma parte se estendendo do corredor poderá ser provida e propiciando o fluxo da substância fora do núcleo interno. O núcleo interno poderá ser projetado com uma forma substancialmente afilada ou substancialmente cônica.

- 15 Uma membrana flexível se estendendo axialmente compacta fecha o núcleo interno o cobre a extremidade de saída da porta através do núcleo interno. A membrana flexível se move exteriormente a partir do núcleo interno quando a substância fluída é pressurizada passando através da porta e fluindo em direção da extremidade de saída da membrana flexível. A membrana flexível é estruturada de maneira que ela seja, por exemplo, mais espessa na extremidade próxima da válvula de abertura, por exemplo, a membrana flexível não é uniformemente espessa ao longo de seu comprimento. Esta espessura permite a válvula vedar na extremidade mais espessa primeiramente. Alternativamente, mesmo se a membrana tiver uma uniforme espessura, a elasticidade da membrana poderá ser variada de modo que a parte da membrana mais próxima da abertura da válvula seja menos elástica, resultando na parte da membrana mais próxima à abertura fechar primeiramente.

- 25 Em configurações exemplares, a membrana flexível e, como acima descrito, o núcleo interno, são de uma substancial forma cônica ou substancial forma afilada, permitindo a rápida montagem resistente da membrana flexível sobre o núcleo interno. Uma tampa da válvula é posicionada lateralmente externa à partir das extremidades da membrana flexível do orifício de saída controlado. A substância fluída pressurizada percorre entre a membrana flexível estendida externamente de maneira radial e a superfície externa do núcleo interno fluindo

para o orifício de saída controlado. O orifício de saída provê as quantidades controlados da substância fluída a ser dispersada.

Uma tampa superior cobre o exterior da válvula para proteger a conjunto da válvula unidirecional durante o armazenamento. Um colar ou anel poderá se unir a conjunto de válvula ao reservatório e permitir um sistema de vedação prevenido qualquer fluxo de contaminantes no reservatório. O colar e a área do pescoço do reservatório são projetados com características de bloqueamento que permitem sobrepujar o colar durante a montagem mas subsequente previnem o desparafusamento e a desmontagem do colar e a abertura de uma provável contaminação do sistema.

As várias características de novidade que caracterizam a presente invenção são apontadas com particularidades nas reivindicações em anexo, fazendo parte desta revelação. Para um melhor compreensão e entendimento da presente invenção, sua operação, vantagens e matéria descritiva na qual preferidas incorporações serão ilustradas nos desenhos que acompanham o presente pedido de patente, apresentados em caráter exemplificativo e ilustrativo, e não limitativo, nos quais:

- A Figura 1 é uma vista se estendendo axialmente de um sistema de dispersão e liberação de acordo com uma exemplar configuração da presente invenção;

- A Figura 2A é uma vista explodida de um sistema de dispersão e liberação tal como mostrado na Figura 1, de acordo com uma exemplar configuração da presente invenção que inclui uma bomba para dispersar a substância fluída;

- A Figura 3 é uma vista explodida da tampa maleável e sei orifício de saída controlado de acordo com uma exemplar configuração da presente invenção onde o orifício de saída controlado é um corte transversaal;

- A Figura 4 A é uma vista parcial axialmente ampliada da conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua com uma tampa maleável plana afilada de acordo com uma exemplar configuração da presente invenção;

- A Figura 4B é uma vista parcial axialmente ampliada da conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua com uma tampa maleável arredondada de acordo com uma exemplar configuração da presente invenção, onde a conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua se encontra em posição de descanso;

- A Figura 4C é uma vista parcial axialmente ampliada da conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua com uma tampa maleável arredondada de acordo com uma exemplar configuração da presente invenção onde a conjunto válvula unidirecional de vedação contínua se encontra em posição de dispersão;

5 - A Figura 4D é uma vista parcial estendida axialmente ampliada da conjunto de válvula unidirecional onde a abertura na tampa maleável contém uma porta da membrana flexível e o núcleo interno da conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua de acordo com uma exemplar configuração da presente invenção;

10 - A Figura 5 é uma vista estendida axialmente parcial ampliada da conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua mostrada nas Figuras 4B e 4C de acordo com uma exemplar configuração da presente invenção;

- A Figura 6A é uma vista parcial estendida axialmente da conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua com uma porta e uma porta de saída de acordo com uma exemplar configuração da presente invenção;

15 - A Figura 6B é uma vista parcial estendida axialmente ampliada da conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua com uma porta e uma porta de saída de acordo com uma exemplar configuração da presente invenção.

20 Como mostrado nas Figuras 1, 2A, e 2B, o sistema de dispersão e liberação 1 de acordo com exemplares incorporações da presente invenção é compreendido de um reservatório do tipo fole ou fonte 2 localizada no interior de um gabinete 6. O gabinete 6 e reservatório de retenção da substância fluída, preferivelmente uma substância fluída pura ou estéril, um conjunto de válvula 3 (mostrada em detalhes nas Figuras 2A, 2B e 4A-D) para conduzir a substância fluída do reservatório 2 para uma saída quando pressão é aplicada ao reservatório 2 ou à um atuador 2a conectado ao reservatório 2.

25 Uma tampa superior 15 cobre a conjunto de válvula 3 para prevenir que contaminação entre na conjunto de válvula 3 durante o armazenamento. O gabinete 6 tem superfícies 6a para reter a conjunto. Um colar 8 conecta a conjunto de válvula 3 ao reservatório 2 permitindo uma conexão vedada de maneira que ambientes contaminados não possam passar no reservatório 2. Referindo-se novamente às Figuras 1, 2A, 2B, o reservatório tipo fole ou fonte 2 é suficientemente grande para permitir múltiplas doses a serem dispersadas do

30

reservatório e fechando quando pressão é aplicada ao reservatório. Outros apropriados reservatórios poderão ser usados, como um cano dobradiço ou uma bolsa interna em um reservatório que permita multi-doses de dispersão da substância fluída. A conjunto de válvula 3 e o colar 8 preferivelmente previnem ar ou outra contaminação de entrarem no reservatório seguindo o procedimento de dispersão. Com referência ainda às Figuras 1, 2A e 2B, o reservatório fole ou fonte 2 é lateralmente fechado, por exemplo, por um gabinete estendido axialmente 6 para prevenir a acidental aplicação de pressão ao reservatório. Uma fenda 6b estendida axialmente no gabinete permite ao usuário ganhar acesso à um atuador 2a do reservatório quando a substância fluída é pressionada para fora. O gabinete 6 tem superfícies 6a para reter o gabinete quando a substância fluída estiver sendo dispersada.

Referindo-se agora às Figuras 2A e 2B, a conjunto de válvula 3 tem uma tampa na válvula que circunda a membrana flexível. A conjunto de válvula 3 é compreendida de um núcleo interno 10, um corredor inibidor estendido axialmente 11, portas 12, uma membrana flexível 13, uma tampa na válvula 14 com uma flange 14a, e uma tampa maleável 7 com um orifício de saída controlado 7a (todos os quais descritos em grandes detalhes em conexão com as descrições das Figuras 4A-D). Enquanto a membrana flexível é côncava de modo a acomodar o núcleo interno 10, será entendido que quando montada com o dispositivo, ela é preenchida com o núcleo interno 10 de modo que nenhuma fissura permaneça quando a conjunto de válvula estiver em repouso.

A extremidade da tampa da válvula 14 adjacente ao reservatório 2 tem uma flange estendida exteriormente de forma radial 14a direcionando contra a flange na extremidade da membrana flexível efetuando a vedação da conjunto de válvula na abertura do reservatório 2. A abertura ou área do pescoço do reservatório 2 veda contra a flange 14a, por exemplo, pelo meio de uma rosca que se une com o colar 8. Alternativamente, ou em adição, o colar 8 e a abertura ou a área do pescoço do reservatório são projetados com características de bloqueio permitindo a superação do colar 8 durante a montagem mas subseqüentemente prevenindo o desatarraxamento e desmontagem do colar 8 e a abertura do sistema. Isto previne qualquer não intencionada contaminação pelo consumidor e ainda elimina a possibilidade de recarregamento do sistema.

Com referência à Figura 2B, em uma configuração apropriada para o bombeamento da substância fluída, uma conjunto de bomba 16 é unida à conjunto de válvula 3a e à um reservatório 2 e à um frasco. O colar 8 circunda a conexão entre a conjunto de bomba 16 e a conjunto de válvula 3a. A conjunto de bomba 16 é conectada ao frasco 16 pela rosca. A abertura ou área do pescoço do frasco 5 veda contra o conjunto de bomba 16, por exemplo, por meio de uma rosca que se une a conjunto de bomba vedando a flange 2c do reservatório 2 entre o frasco 6 e a conjunto de bomba 16. Alternativamente, ou em adição, o colar 8 e a abertura ou área do pescoço do reservatório 2 são projetados com características de bloqueio que permitem a superação anulação do conjunto de bomba 16 durante a montagem mas subsequente prevenindo o desatarraxamento ou desmontagem do conjunto de bomba 16 e a abertura do sistema. Isto previne qualquer não intencionada contaminação pelo consumidor e também elimina a possibilidade de recarregamento do sistema.

O conjunto de bomba 16 é então conectada a uma conjunto de válvula 3a tendo um atuador 17, um núcleo interno 10, um corredor inibido estendido axialmente 11, portas 12, uma membrana flexível, uma tampa de válvula 14 com uma flange 14a, e uma tampa maleável 7 com um orifício de saída controlado 7a (ainda descrita abaixo em conexão com as descrições das Figuras 4A-D).

Opcionalmente, o atuador 17 poderá ser conectado à ou incluindo um pulverizador. Em operação o atuador 17 serve para transferir força por via de uma válvula de checagem do conjunto de bomba 16 para retirar a substância fluída do reservatório 2, e assim provendo a necessária força para dispersar a substância fluída. Por exemplo, convencionais bombas poderão ser utilizadas desta maneira.

Além disso, o reservatório 2 poderá estar disposto dentro de um frasco 6 cuja extremidade de abertura é vedada por um plugue 2c. O plugue 2c serve para proteger o reservatório 2 de danos, ruptura ou inadvertida aplicação de força no reservatório 2.

Com referência à Figura 3, o orifício de saída controlado 7a é um corte transversal capacitando substancialmente sem gotejamento a dispersão da substância fluída. O corte transversal ocasiona o orifício de saída controlado 7a se fechar nele mesmo após a pressão ser liberada.

O orifício de saída controlado 7a poderá ser formado como desejado para prover um spray ou um fluxo de substância fluída. Alternativamente, pelo seletivo dimensionamento o orifício de saída controlado 7a, uma ínfima quantidade de substância fluída poderá ser dispersada, por exemplo se uma solução para a

5 proteção dos olhos (colírio) estiver sendo dispersada. Se uma grande quantidade de substância fluída está para ser dispersada, o orifício de saída controlado 7a poderá ser formado pela dispersão de uma grande quantidade de substância fluída, por exemplo, uma solução para os olhos ou solução nasal e/ou gel.

Com relação às Figuras 4A-D, a conjunto de válvula 3 preferivelmente tem um

10 núcleo interno 10, um corredor inibido estendido axialmente 11, portas 12, uma membrana flexível 13, um tampa de válvula 14 com um flange 14a, e uma tampa maleável 7 com um orifício de saída controlado 7a. Uma tampa superior 17 é colocada sobre o conjunto de válvula 3 quando ela não está em uso, protegendo-a do contato com ambientes contaminadores.

15 No conjunto de válvula 3, um núcleo interno estendido axialmente 10 conduz contra a abertura do reservatório 2 de modo que flua do reservatório e entre no corredor inibido estendido axialmente 11 no núcleo interno. O corredor 11 se estende para uma maior parte do comprimento axial do núcleo interno. Em

20 aproximadamente metade da extensão do corredor 11, o núcleo interno tem um par de portas 12 se estendendo transversalmente do eixo do corredor a partir da superfície do corredor para a superfície externa do núcleo interno. O núcleo interno 10 é formado, por exemplo de um material plástico rígido e limitando internamente a extremidade de saída do conjunto de válvula. Além disso, em

25 exemplares incorporações, na montagem e preenchimento do conjunto nenhum ar está presente no interior do corredor 11 e das portas 12. Deverá ser notado que adicionais portas 12 poderão ser localizadas através do núcleo interno 10. Além disso, em exemplares incorporações, o núcleo interno e a membrana flexível 13 são construídos de modo que eles sejam firmemente fixados juntos, por exemplo tendo muito pouca tolerância que venham a permitir o ar ser

30 formado entre a membrana flexível 13 e o núcleo interno 10.

Em outras incorporações o processo de moldagem para a membrana flexível 13 e o núcleo interno 10, bem como para outros componentes descritos acima como a vedação contra um outro é um processo de moldagem assimétrica que cria

uma superfície substancialmente livre de defeitos ou linhas rachadas nas áreas de contato onde a vedação ocorre. De acordo com isso, em uma configuração exemplar de muito pouca tolerância entre as partes, por exemplo entre o núcleo interno 10 e a membrana flexível 13 e outras partes, são usadas para prover uma vedação ideal e operação do conjunto de válvula. Uma membrana flexível 13, como um membro elastomérico, é ajustado firmemente sobre a superfície externa do núcleo interno se estendendo a partir da abertura do reservatório 2 à extremidade oposta do núcleo interno 10. Como poderá ser notado nas Figuras 4A-D, a espessura da membrana é preferivelmente variável ao longo de seu comprimento axial. Na região da extremidade de saída do núcleo interno há, por exemplo uma extremidade ininterrupta contínua estendida axialmente consideravelmente mais espessa do que o restante da membrana flexível 13. Isto representa dizer que a faixa ou banda não é separada na direção axial pelos cortes estendidos axialmente. A extremidade mais espessa assegura que após a válvula ter dispersado fluído, como ainda será abaixo descrito a válvula fecha a extremidade nas próxima da abertura 7a primeiramente, e assim prevenindo qualquer fluxo de volta. Isto é efetuado pela pesada espessura da parede que provê uma grande tensão. Como resultado, a membrana flexível 13 exibe tensão não uniforme.

Em outro exemplo, ainda em outras incorporações, a espessura da membrana poderá ser variável ao longo do seu comprimento axial e a região circundante da extremidade externa do núcleo interno tendo, por exemplo, uma banda ou faixa anular ininterrupta contínua estendida axialmente consideravelmente mais espessa do que o restante da membrana flexível 13. Além disso, em certas incorporações, a banda não é separada na direção axial pelos cortes estendidos axialmente. Alternativamente, a elasticidade ou durômetro da extremidade da membrana flexível mais próxima à abertura da válvula poderá ser variada, por exemplo, ela poderá ser reduzida, de modo que a extremidade mais próxima à abertura da válvula vede primeiramente quando a pressão for liberada.

Em uma adicional configuração, a membrana flexível 13 e o núcleo interno 10 são substancialmente afilados ou substancialmente cônicos na extremidades mais próximas ao orifício de saída controlado 7a de modo que o núcleo interno 10 embuta na membrana flexível 13 uma na outra quando estiver sendo montada

por equipamento de produção de alta automação. Na sua extremidade adjacente à abertura do reservatório 2, a membrana flexível 13 tem um flange estendido exteriormente direcionada contra um flange no núcleo interno localizado na abertura do reservatório. Uma tampa de válvula estendida axialmente 14 circunda a membrana flexível 13 e como mostrado na posição de repouso na Figura 2a, é espaçada radialmente para o exterior da superfície externa da membrana flexível. A extremidade da tampa da válvula 14 adjacente ao reservatório 2 tem uma flange estendida exteriormente de maneira radial 14a direcionada contra a flange na extremidade da membrana flexível efetuando a vedação do conjunto de válvula na abertura do reservatório 2.

A tampa da válvula 14 é formada, por exemplo, de uma camada interna de um material elastomérico estendido axialmente a partir de sua flange 14a para e sobre a extremidade de saída do conjunto de válvula 3. O material elastomérico forma uma tampa maleável 7 sobre a extremidade de saída da tampa da válvula 14 que é particularmente vantajosa quando a conjunto de válvula for usada para dispensar uma solução para a proteção dos olhos (colírio). A tampa maleável 7 previne, por exemplo, qualquer possibilidade de dano às delicadas superfícies externas da vista ou tecido circundante. A tampa maleável 7 tem um orifício de saída controlado 7a para dispersar a substância fluída. O orifício de saída é fechado na posição de repouso do conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua e aberta na posição de dispersão. Referindo-se novamente às Figuras 4A-D e Figura 5, várias incorporações do conjunto de válvula 3 são descritas tendo variações na estrutura da tampa maleável 7 como abaixo descrito. Referindo-se agora especialmente à Figura 4A,, um conjunto de válvulas tendo uma tampa maleável superior plana 7 é provida. A tampa maleável 7 tem uma parte superior aplanada, que permite que menos substância fluída venha a aderir ao orifício de saída controlado 7a face ao cume aplanado resultando em um mais curto orifício de saída controlado 7a. A tampa maleável 7 tem um orifício de saída controlado 7a que poderá ser formado como desejado para prover um spray ou fluxo da substância fluída. Além disso, o orifício de saída controlado 7a poderá ser uma fenda transversal como mostrado na Figura 3. Alternativamente, pelo seletivo dimensionamento do orifício de saída controlado 7a, uma quantidade do tipo gotejante da substância fluída poderá ser dispersada, por

exemplo em uma solução protetora dos olhos (colírio) ou outra solução tipicamente liberada em gotas, sendo dispersada. Se uma maior quantidade de substância fluída é dispersada, por exemplo por ter um maior diâmetro de abertura para produtos como soluções oculares ou nasais e/ou géis.

- 5 Referindo-se agora especialmente à Figura 4B-C, uma conjunto de válvula tendo uma tampa maleável arredondada 7 é provida. A tampa maleável 8 tem uma parte superior arredondada adequada para dispersar substância fluída nas superfícies externas do olho ou tecido circundante ou outras áreas sensíveis do corpo. Face a ponta arredondada necessitar de bordas afiadas, danos ao olhos
- 10 ou outros tecidos sensíveis serão evitados por reduzidos e acidental contatos ocorrerem durante a administração da substância fluída. A tampa maleável 7 tem um orifício de saída controlado 7a que poderá ser formado como desejado para prover um spray ou fluxo da substância fluída. Além disso, o orifício de saída controlado 7a poderá ser uma fenda transversal como mostrado na Figura 3.
- 15 Alternativamente, pelo seletivo dimensionamento do orifício de saída controlado 7a, uma quantidade tipo gotejamento de substância fluída poderá ser dispersada, por exemplo se a solução protetora dos olhos (colírio) ou outra solução tipicamente liberada na forma de gotas, estiver sendo dispersada. Se uma maior quantidade de substância fluída for dispersada, o orifício de saída
- 20 controlado 7a poderá ser formado para dispersar uma maior quantidade de substância fluída, por exemplo por ter uma maior diâmetro de abertura para produtos como soluções oculares ou nasais e/ou gels.

Referindo-se novamente à Figura 4D, uma conjunto de válvula tendo uma tampa plana 7 que tem uma versão ampliada do orifício de saída controlado 7a é

25 provida.

A versão ampliada do orifício de saída controlado 7a é habilitada para acomodar o núcleo interno 10 e a membrana flexível 12 sendo apropriado para dispersar substâncias fluídas viscosas como loções, cremes e emolientes, mas poderão também ser usados para qualquer substância fluída. A versão ampliada do

30 orifício de saída controlado 7a permite a substância fluída ser dispersada sem necessitar mover-se através de duas aberturas – notadamente a abertura na extremidade do elastômero flexível 13 e o orifício de saída controlado 7a, uma vez que as mesmas são agora fluxos aquosos.

Referindo-se agora à Figura 5, a fissura formada entre o núcleo interno 10 e a membrana flexível 13 pela pressurização fluída flutuante fora das portas 12 poderá ser mais facilmente vista. O orifício de saída controlado 7a na tampa maleável 7 poderá ainda ser visto e poderá por exemplo ser adequadamente dimensionado como descrito nos parágrafos precedentes.

Referindo-se agora às Figuras 6A-B, em outra configuração, a substância fluída flutua através de uma única porta 12 no núcleo interno 10 expandindo a membrana flexível 13, se enrolando em volta do núcleo interno, e saindo através de uma porta de saída 12a como mostrado nas Figuras 6A e 6B. Isto resulta na necessidade de menor pressão para dispersar a substância fluída sendo particularmente vantajosa para uso com, mas não se limitando à substâncias fluídas tendo altas viscosidades como soluções visco-elásticas e o gel visco-elásticos. Deverá ser notado que adicionais portas 12 poderão ser posicionadas através do núcleo interno 10.

Em exemplar operação, quando a substância fluída está para ser dispersada, a tampa superior 15 é removida e a pressão é aplicada ao atuador 2a do reservatório 2 de modo que uma quantidade de substância fluída passe fora do reservatório 2 no corredor 11 e no núcleo interno 10. A substância flui através das portas 12 expandindo a membrana flexível 13 radialmente para o exterior e fluindo em direção da extremidade de saída da membrana flexível onde ela saia da membrana flexível radialmente interna no orifício de saída controlado 7a da tampa e sendo dispersada.

Quando a substância fluída for dispersada e sair da extremidade de saída da membrana flexível, ela flui radialmente de forma interna ao orifício de saída controlado 7a que então se abre permitindo a substância fluir fora da conjunto de válvula.

Quando a substância fluída é dispersada e a pressão na fonte é retirada o orifício de saída controlado 7a se fecha bloqueando qualquer fluxo de volta na conjunto de válvula. Uma tampa superior 15 é colocada sobre a conjunto de válvula 3 quando ela não estiver em uso, protegendo-a de contato com ambientes contaminados.

Em outra configuração, como descrito nas Figura 6A e 6B por exemplo, a substância fluída flui em volta do exterior do núcleo interno 10, e saindo através

de uma porta de saída 12a como mostrado nas Figuras 6A e 6B. Isto resulta na necessidade de menor pressão para dispersar a substância fluída e sendo particularmente vantajoso para uso para, mas não limitado à substâncias fluídas tendo alta viscosidade como soluções visco-elásticas e/ou gels visco-elásticos.

5 Pela liberação da pressão no atuador 2a do reservatório, a operação de dispersão é terminada e a membrana flexível 13 retorna internamente em contato com a superfície externa do núcleo interno 10. O movimento interno da membrana flexível se inicia na sua extremidade de saída e em função de seu aumento de espessura e propiciando gradual contato com a superfície externa
10 do núcleo interno, retornando qualquer substância fluída de volta através das portas do reservatório e assim contaminantes não poderão entrar no reservatório. A dispersão de individuais porções da substância fluída poderá ser continuada até o reservatório estar quase completamente esvaziado. Como um resultado da estrutura e operação do conjunto de válvula, a conjunto de válvula
15 de acordo com uma exemplar configuração da presente invenção provê uniforme pressão nos componentes da válvula através da pressurização da substância fluída.

Em ainda uma configuração exemplar, por exemplo, uma bomba borrifadora, tal como, aquela descrita na figura 2B, um acionador 16 serve para transferir a força
20 do conjunto de bomba 16 quando ela é comprimida. Em resposta, a comprimindo o reservatório 2, então prove a força necessária para abrir a conjunto de válvula e em determinadas configurações descritas acima, porta de saída controlável 7a, para dispersar substância fluível.

Elastômeros apropriados para formar a cobertura macia 7, a membrana flexível
25 13 e a válvula de cobertura 14 em configurações exemplares da presente invenção inclui elastômeros termoplásticos tais como Dynaflex[®] fabricado por GLS Corp., C-Flex fabricado por CPTInc., ou Santoprene[®] fabricado por Advanced Elastomer Systems, Inc. Os elastômeros, e os materiais compreendendo qualquer um dos outros componentes do dispositivo pode ser
30 integrado, impregnado, ou por outro lado, colocado dentro de ingredientes antimicrobianos tal como, íons de prata contido dentro de condutor de cerâmica, tal como aqueles fornecidos por AgION, ou compostos de prata iônicos com liberação sustentada, tais como, aquelas fornecidas por Westlake Plastic

Tecnologias os quais são conhecidos a serem usados na fabricação de plásticos antimicrobiais. Ademais, outros antimicrobiais apropriados para composição com ou revestimentos plásticos podem ser usados. Ademais, a tampa macia 7 ou a membrana flexível 13 ou ambas poderiam, por exemplo, ser positivamente carregada para repelir substâncias dispersáveis residuais, revestida em por exemplo, plásticos do tipo Teflon[®], tiveram aumentada a tensão da superfície ou anti-unidade ou qualquer combinação do acima de modo a repelir substância fluída.

5
10 Em ainda outras configurações, incluindo aquelas descritas acima, durômetro de elastômeros pode variar em relação a viscosidade da substância fluída. Por exemplo, conjuntos contendo substâncias comparativamente com viscosidade mais altas poderiam utilizar um mais macio, isto é, durômetros para elastômeros mais macios, para reduzir a força de ruptura necessária para que a substância fluída disperse, considerando substâncias fluídas de baixa viscosidade poderiam utilizar os mais duros, isto é, durômetros para elastômeros mais altos para manter uma vedação forte. Provavelmente, substâncias fluídas contendo lubrificantes poderiam também utilizar os mais duros, isto é, durômetros para elastômeros para manter uma vedação forte.

15
20 Como descrito acima, as partes do dispositivo de liberação e dispersão, incluindo a conjunto de válvula pode ser fabricada para fechar tolerâncias, de modo que elas formem vedação de ar-comprimido e são fechadas por encaixe garantindo ótima vedação e a operação do dispositivo.

25 Produtos oftalmológicos ou produtos otorrinolaringológicos como descritos abaixo, podem ser dispersados onde é importante mantê-los livre de contaminantes a partir da atmosfera ambiente. As características de fluidez do material sendo disperso determinada o tipo e dimensão da conjunto de válvula.

30 Como mencionado, a substância fluída pode ser, produto farmacêutico livre de conservante, tais com, produtos oftalmológicos ou produtos otorrinolaringológicos dos exemplos abaixo, todos os quais são intencionados a estar mantidos livres de contaminantes oriundos da atmosfera ambiente e de contaminantes durante a armazenagem dentro do reservatório 2. Os produtos oftalmológicos ou otorrinolaringológicos dos exemplos abaixo são responsáveis para armazenar e dispersar a partir dos reservatórios usando a conjunto de

válvula unidirecional de vedação contínua e sistema de liberação da presente invenção.

Os seguintes exemplos provêm configurações descrevendo categorias dos produtos medicinais os quais são responsáveis pela armazenagem e dispersão dos reservatórios usando um conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua e sistema de dispersão da presente invenção. Armazenagem e a dispersão destas formulações livres de contaminantes podem também estar acompanhadas pelo provimento, por exemplo, de medida de múltipla-dose, sistemas livre de contaminantes e de altas barreiras, como descrito na Patente U.S. Nos. RE 34.234; 5.092.505.783; 5.279.447; 5.305.786; e 5.353.961 todos os quais estão aqui incorporados por referencia em sua inteireza.

Exemplos

Exemplo 1

Em uma configuração exemplar, produtos oftalmológicos livres de contaminantes são responsáveis para armazenar e dispersar dos reservatórios usando a conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua e sistema de liberação da presente invenção. Por exemplo, gotas para os olhos, e preferivelmente gotas para os olhos em cuidados de doenças crônicas, por exemplo, olhos secos, glaucoma, alergias e NSAIDs, e também aquelas que as gotas nos olhos tem por finalidade o cuidado de casos agudos, por exemplo, durante a cirurgia ocular, são responsáveis para armazenar e dispersar a partir dos reservatórios usando a conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua e sistema de liberação da presente invenção. Como um exemplo adicional, aquela gota usada nos olhos alivia a fadiga, aquelas gotas nos olhos para aliviar a secura nos olhos, aquelas gotas nos olhos usadas para a secura nos olhos devido ao uso de computador, uso de televisão devido a períodos prolongados de atenção é responsável para armazenar e dispersar a partir de reservatórios usando a conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua e o sistema de liberação da presente invenção.

Exemplos de produtos para olhos secos podem incluir produtos compreendendo, mas não se limitando a, derivados de celulose, hialuronano de diferentes pesos moleculares incluindo alto peso molecular (HMW) sozinho ou em combinação com u, componente hialuronano com peso molecular baixo (LMW), polietileno



glicol 400 0,4%, propileno glicol 0,3%, glicerina, dextrano, polisobato 80 e e óleos minerais. Exemplos de produtos para glaucoma incluindo produtos compreendendo timolol 0,25%/0,50%, tartrato de brimonidina 0,1%, bimatoprost 0,03% e travaprost 0,004%. Exemplos de produtos de alergia inclui

5 produtos de alergia compreendendo olopatadine HCL 0,1%, e acetato de predisalone 1%. Exemplos de produtos NSAID inclui produtos NSAID ceterolac 0,5% e diclofenac 0,1%.

Ainda, em preferidas configurações para uso nos olhos, uma formulação de hialuronano e demulcentes, ao longo dos excipientes apropriados, é armazenado

10 e disperso a partir de reservatórios usando a conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua e sistema de liberação da presente invenção. Exemplos e métodos para fabricação das formulações são providas abaixo.

Hialuronano e/ou seus derivados, os quais podem ser formulados na sua forma de sal, potássio, cálcio ou outros sais com concentrações as quais em

15 determinadas configurações podem variar em cerca de 0,05 até cerca de 3,0 por cento (w/v) e com um peso molecular na faixa de 300.000 daltons até cerca de 7.000.000 daltons em sua forma primitiva e até 25.000.000 daltons em sua forma de ligação transversal, são utilizados nas formulações presentes.

Preferivelmente uso de cerca de 10 até cerca 15 milhões ou cerca 10 até cerca

20 de 25 milhões Dalton (alto peso molecular AH) prove benefícios substanciais durante procedimentos de cirurgia ocular. Uma vez que os pacientes, submetidos à cirurgia, freqüentemente sedados de várias maneiras, um hialuronano de alto peso molecular pode ser usado sem a desvantagem de desfocar a visão e causar sensações estranhas ao corpo ou irritação aos olhos a

25 partir de um alto peso molecular AH e o qual provê o aumento dos benefícios. Por exemplo, o requerimento para repetidamente irrigar os olhos durante uma cirurgia ocular é substancialmente reduzido por causa dos atos de alto peso molecular AH quando uma esponja molecular, armazenando e liberando mais dos demulcentes e água. Adicionalmente, a presente ligação transversal em alto

30 peso molecular AH permite uma concentração mais baixa de hialuronano a ser usado na formulação. Em adição, este tipo de formulação pode ser vantajoso quando usado para revestir a superfície da córnea durante a ablação a laser quando for usado em cirurgia refrativa de olhos. Desde então, a obscuridade,

destrução visual, e a sensação estranha no corpo deixaram de ser problemas neste tipo de cirurgia refrativa a laser, o uso do mais alto peso molecular AH será vantajoso. Adicionalmente, a presente ligação transversal em um alto peso molecular AH permite uma concentração mais baixa de hialuronano a ser usado na formulação.

5

Em uma configuração preferida, cerca de 1,4 até 2,0 ou cerca de 1,5 até cerca de 2,0 milhões Dalton de hialuronano prove benefícios substanciais na formulação para olhos secos e outros usos não cirúrgicos. Por exemplo, o efeito colateral, tal como, a obscuridade da visão e a sensação de corpo estranho, bem como, irritação são minimizadas e o efeito de inerência do tempo de cada aplicação é aumentada. Isto resulta em uma menor necessidade para a re-aplicação do produto nos olhos.

10

Ademais, usando hialuronano nos acima descritos pesos moleculares prove um aumento e prolongação da liberação de demulcentes e uma hidratação superior da superfície da córnea enquanto se mantém as propriedades de elasticidade e viscosidade vitais para gotas para os olhos.

15

Então a elasticidade e a viscosidade da formulação é mantida, antes, durante, e após o processo constante de cintilação o qual ajuda a cobertura e revestimento das superfícies oculares dos olhos e a superfície interna da pálpebra.

20

Em configurações adicionais, hialuronano e/ou seus derivados em combinação com glicerina e/ou qualquer outro componente demulcente atua como um intensificador de muco adesivo, provendo tempo de inerência aumentado e um revestimento intensificado.

25

Em ainda configurações adicionais, as formulações viscoadaptivas podem ser usadas para a liberação de drogas em combinação com um dispositivo ou bomba de liberação livre de conservante nos tecidos oculares com o propósito de intensificar o tempo de inerência. Por exemplo, o tempo de inerência dos antibióticos nos tecidos oculares pode ser aumentado a partir de minutos até horas. Exemplos de drogas liberáveis desta maneira inclui anti-glaucoma, antialérgicos, esteróides, antibióticos, NSAIDs, inflamatórios, anti-inflamatórios, antifúngicas e outras drogas as quais são liberadas topicamente nos tecidos oculares.

30

A referida formulação viscoadaptivas pode ser usada no tratamento de olhos secos devido à nocividade das condições ambientais. Cirurgias, fadiga devido ao uso do computador, viagens aéreas, aquecimento, olhos secos iatrogênica, síndromes dos olhos secos, trauma, medicamentos e disfunções.

- 5 Configurações da presente invenção prove uma variedade de surpreendentes benefícios, incluindo, por exemplo, um revestimento superior, uma intensificação tensão da superfície do muco adesivo nas superfícies oculares, tempo maior de inércia, superioridade no conforto do paciente, umectação superior, visibilidade limpa dos segmentos cirúrgicos para os cirurgiões, revestimento superior e mais assimétrico da superfície da córnea durante a cirurgia refrativa a laser para permitir a ablação seletiva das irregularidades da córnea e produtos dispersante de múltiplo uso, múltipla dose livres de conservantes.

- 10 Por exemplo, configurações da invenção provêm superior revestimento da superfície da córnea dos olhos, e a conjuntiva com um mais inerente *in vivo* tempo devido em pelo menos uma parte da nova combinação de hialuronano possuindo uma faixa de tamanho particular e/ou seus derivados com outros componentes demulcentes, incluindo, mas, não se limitando à glicerina.

- 15 Ademais um superior conforto ao paciente é provido devido à elasticidade e viscosidade do hialuronano e/ou seus componentes derivados que é alcançado devido aos novos tamanhos e concentrações usadas nas configurações.

- 20 Adicionalmente uma umidade superior devido ao hialuronano e/ou aos seus componentes derivados devido aos novos tamanhos e concentrações do hialuronano usado nas configurações permite que o hialuronano atue como uma esponja molecular, embebedando-se e liberando emolientes e água quando o paciente pisca. Ademais, as configurações permitem maior clareza na visão do

- 25 paciente devido ao uso do componente hialuronano em baixas concentrações. Um adicional benefício surpreendentemente é a promoção de um campo claro sob a vista dos cirurgiões quando as composições são usadas durante a cirurgia como se fosse um escudo, uma proteção através de um fluido viscoadaptivo corneal (gotas nos olhos) sob a superfície dos olhos e a cobertura polidora da superfície da córnea durante a cirurgia refrativa a laser.

- 30 Além disso, um sistema de dispensa livre de conservantes capaz de conter e dispensar múltiplas dosagens de colírios e manter a formulação livre de

contaminação e/ou degradação foi desenvolvido, eliminando os altos custos e desperdício relacionados a uma unidade de dosagem única.

Tais colírios viscoadaptativos são, portanto, bem adaptados ao tratamento de condições de irritações nos olhos devido a, por exemplo, condições ambientais nocivas, cirurgias, cansaço por utilização de computadores, viagens aéreas, aquecimento, irritações iatrogênicas nos olhos, síndromes de irritação nos olhos, traumas, doenças e uso intra e pós-cirúrgico.

Em certas configurações, um colírio viscoadaptativo, de acordo com a presente invenção, pode incluir combinações de derivados de celulose, dextranos, gelatina, polióis, alcoóis polivinílicos e povidona.

Os derivados de celulose incluem, entre outros, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e metilcelulose. Derivados de celulose podem representar cerca de 0,05 a 2,5%, por peso, da composição.

Dextrano ou derivados de dextrano também podem ser incluídos. Por exemplo, dextrano 70 pode ser usado em formulações de acordo com a presente invenção. Tipicamente, concentrações de cerca de 0,1% de dextrano podem ser usadas quando outro agente demulcente polimérico e o sistema de distribuição da presente invenção são utilizados.

Gelatina também pode ser incluída. Quando incluída, gelatina pode representar cerca de 0,01%, por peso.

Os polióis podem incluir glicerina, polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, polissorbato 80 e propilenoglicol. Tipicamente, as concentrações de polióis vão de 0,05 a 1%, por peso, da composição. Além disso, glicerina também pode ser fornecida em quantidades de cerca de 0,05% a cerca de 0,5%

Álcool polivinílico (PVA), tipicamente em concentrações de 0,1 a cerca de 4% e povidona (PVP) tipicamente em concentrações que vão de 0,1 a 2%, também podem ser usados.

As porcentagens de peso mencionadas acima podem variar sobre determinadas condições como será apreciado por uma pessoa capacitada no assunto, conforme a presente divulgação.

Em certas configurações, fosfato ou outros agentes tamponadores podem ser incorporados à formulação para manter o pH entre cerca de 6,0 a cerca de 8,0.

O cloreto de sódio ou outros sais podem ser incorporados em determinadas composições para manter a osmolalidade entre cerca de 130 a cerca de 380 mOsmol/kg. Água pode ser utilizada para a obtenção de um meio aquoso.

- 5 Em certas configurações, composições podem ser formuladas com ou sem conservantes, dependendo da embalagem do produto final, de forma a manter a esterilização. Algumas opções de embalagem incluem, por exemplo: reservatórios de dosagem única sem conservantes, reservatórios multidosagem com conservantes e reservatórios multidosagem (que não permitem entrada de ar sem conservantes e seringas ou
- 10 ampolas.

Em certas configurações, o ácido hialurônico usado tem peso molecular que vai de cerca de 1,4 milhões a cerca de 2,0 milhões de daltons.

- Em certas configurações, úteis em cirurgias oculares, conforme descrito acima, o ácido hialurônico é fornecido com um peso molecular que vai de cerca de 2 até
- 15 cerca de 15 milhões de daltons ou preferencialmente de cerca de 10 a cerca de 25 milhões de daltons ou mais, ou mais preferencialmente ainda, de cerca de 10 a cerca de 15 milhões de daltons.

Em certas configurações, o ácido hialurônico está presente em uma concentração de cerca de 0,05 a cerca de 0,5 %.

- 20 Em certas configurações, o ácido hialurônico biofermentado é fornecido, eliminando a necessidade de utilização de fonte animal para a molécula. Isto reduz o risco de contaminação biológica viral ou de outro tipo do ácido hialurônico.

- Em certas configurações, demulcentes, também conhecidas como dopantes, são
- 25 fornecidos em conjunto com o ácido hialurônico. Por exemplo, polióis, PVA e PVP podem ser usados como dopantes porque eles são menos viscosos e, portanto, menos sujeitos a causarem desconforto ou visão borrada e, além disso, proporcionam, tempo maior de residência na córnea. Portanto, em certas configurações, polióis, seriam usados para colírios para utilização com lentes de
- 30 contato, colírios diurnos e noturnos, ou para conjuntivite ou irritação nos olhos, bem como aplicações veterinárias em animais que dependam da sua acuidade visual nos períodos de atividade e para alívio dos sintomas noturnos de irritações nos olhos, bem como utilização durante cirurgias refrativas a laser.

5

Em certas configurações, derivados de celulose são usados como dopantes, em conjunto com o ácido hialurônico. Por exemplo, derivados de celulose, que são mais viscosos, seriam usados à noite, e em aplicações intraoperatórias, pós-cirúrgicas e em casos moderados ou graves de conjuntivite bem como em aplicações veterinárias em que o animal não dependa basicamente da sua acuidade visual.

Em certas configurações, composições podem ser formuladas em uma mistura e/ou solução aquosa, conforme descrito na tabela a seguir:

Tabela 1:

Ingrediente	Quantidade
Ácido hialurônico	1,5 mg/ml
Glicerina	2,0 mg/ml
NaCl	8,5 mg/ml
Fosfato dibásico	0,27 mg/ml
Fosfato monobásico	0,04 mg/ml

10

Exemplo 1.1

Em um exemplo, a composição da tabela 1 é usada para lubrificação do olho de um paciente que passa por cirurgia ocular refrativa a laser, entre outras cirurgias oculares. Exemplos de cirurgias oculares incluem, transplante de córneas, catarata, implante de lentes intraoculares, glaucoma e cirurgia da retina. Durante a cirurgia, a equipe cirúrgica não precisa irrigar e re-irrigar o olho tão freqüentemente como deveria fazer se estivesse utilizando qualquer composto substituto disponível.

15

Exemplo 1.2

Em outro exemplo, a composição da tabela 1 é aplicada no olho de um paciente que apresenta síndrome do olho seco, ou outras condições de secura nos olhos ou formas suaves, moderadas ou graves de irritações devido a doenças, condições ambientais nocivas, insuficiência de lágrimas naturais ou condições relacionadas ao trabalho, como utilização prolongada de computadores, que retarda ou diminui o processo natural das piscadas que levam à lubrificação insuficiente, secura e irritação. Os sintomas de secura nos olhos do paciente são aliviados e o paciente não precisa reaplicar o colírio tão freqüentemente quanto deveria se tivesse usado uma das composições substitutas disponíveis.

20

25

Exemplo 1.3

Em outro exemplo, a composição da tabela 1 é aplicada ao olho de um paciente que sofre de secura nos olhos devido a problemas no ar, ambientais, utilização de lentes de contato ou motivos relacionados a alergias. Os sintomas de secura nos olhos do paciente são aliviados e o paciente não precisa reaplicar o colírio tão frequentemente quanto deveria se tivesse usado uma das composições substitutas disponíveis.

Portanto, certas formulações que combinam ácido hialurônico e demulcentes e/ou armazenamento livre de conservantes e seu fornecimento são fornecidas para pacientes que passam por cirurgias oculares ou sofrem de irritação nos olhos, e condições relacionadas a secura nos olhos são fornecidas com um colírio viscoadaptativo livre de conservantes com viscosidade melhorada e fornecimento de lubrificantes demulcentes ao olho. Além disso, estas configurações geralmente são usadas para aplicações nos olhos, nariz e garganta.

Exemplo 2

Em uma configuração exemplar, produtos de otorrinolaringologia livres de conservantes são compatíveis com o armazenamento e dispensa por reservatórios que utilizam conjunto de válvulas e sistema de distribuição de fluidos de única direção com vedação constante da presente invenção. Por exemplo, medicamentos nasais e, preferencialmente, sprays nasais, creme externos para o ouvido, gotas para o ouvido, gotas esteroidais para o ouvido, gotas antibióticas para o ouvido, gotas nasais e gotas nasais que contenham fenilefrina 0,25% e pseudoefedrina 30 mg, são compatíveis com o armazenamento e dispensa por reservatórios que utilizam conjunto de válvulas e sistema de distribuição de fluidos de única direção com vedação constante da presente invenção. Além disso, nas configurações preferenciais para utilização nas cavidades nasais e sinusais, uma formulação de ácido hialurônico e demulcentes, em conjunto com os excipientes adequados é armazenada e dispensada por reservatórios que utilizam conjunto de válvulas e sistema de distribuição de fluidos de única direção com vedação constante da presente invenção. Exemplos e métodos para fabricação destas formulações são apresentados abaixo. O ácido hialurônico e/ou seus derivados, que podem ser

- formulados em sódio, potássio, cálcio, zinco ou outras formas de sais com concentrações que, em certas configurações, podem variar de 0,05 até cerca de 3,0% com peso molecular variando de 300.000 daltons até cerca de 7.000.000 daltons em sua forma nativa e até cerca de 25.000.000 em formas híbridas, são
- 5 utilizados nas presentes formulações. Preferencialmente, uma formulação viscoadaptativa que inclui de 10 a 15 milhões ou 10 a 25 milhões de daltons de ácido hialurônico (AH de alto peso molecular) em combinação com uma demulcente de baixo peso molecular, descrito abaixo, proporciona benefícios substanciais durante ou após procedimentos cirúrgicos nasais ou transnasais.
- 10 Por exemplo, uma formulação viscoadaptativa de AH de alto peso molecular pode ser fisicamente bombeada para as cavidades nasais ou sinusais do paciente, eliminando a dificuldade associada à administração de fluidos umectantes nasais e/ou antiadesão ao paciente pelos métodos tradicionais. Além disso, as ligações híbridas presentes no AH de alto peso molecular permitem
- 15 que uma concentração mais baixa de ácido hialurônico seja usada na formulação.
- Em uma configuração preferencial, o ácido hialurônico de 1,0 a 2,0 ou 1,5 a 2,0 milhões de daltons proporciona benefícios substanciais em formulações para
- 20 secura no nariz e outras utilizações não-cirúrgicas e pós-cirúrgicas. Por exemplo, o efeito negativo de aplicações repetidas de soluções salinas para manutenção de um nível mínimo de conforto e umidade são minimizados porque o tempo de residência efetivo é aumentado. Menos aplicações necessárias para manutenção do conforto, umidade, hidratação e proteção são um significativo benefício físico e clínico da invenção.
- 25 Estas formulações viscoadaptativas podem ser usadas para o tratamento de secura, espirros e/ou irritações no nariz causadas, por exemplo, por resfriados, gripe, alergias, poeira, fumaça, poluição do ar, aparelhos de ar condicionado, aquecedores para o inverno, altas altitudes, viagens, terapias com oxigênio, secura causada por certos medicamentos, irritações no nariz induzidas
- 30 iatrogenicamente e causadas por cirurgias e anestesia.
- Em outras configurações, o ácido hialurônico e/ou seus derivados em combinação com glicerina e/ou outros demulcentes age como um mucoadesivo melhorado, possibilitando maior tempo de residência e melhor revestimento.

Ainda em outras configurações, as formulações viscoadaptativas podem ser usadas para o fornecimento de medicamentos por meio de uma bomba ou dispositivo de dispensa livre de conservantes para os tecidos nasais, possibilitando maior biodisponibilidade e tempo de residência aumentado, em uma magnitude de dez vezes ou mais. Por exemplo, o tempo de residência dos antibióticos no tecido nasal seria ampliado de minutos para horas.

Exemplos de medicamentos que podem ser dispensados desta maneira incluem medicamentos antialérgicos, esteróides, antibióticos, antiinflamatórios não esteróides, medicamentos inflamatórios, antiinflamatórios, antifúngicos e outros, dispensados diretamente no tecido nasal ou sinusal.

Em certas configurações, um fluido nasal viscoadaptativo, de acordo com a presente invenção, pode incluir combinações de derivados de celulose, dextranos, gelatina, polióis, álcool polivinílico e povidona.

Configurações da presente invenção oferecem vários benefícios surpreendentes, incluindo, por exemplo, melhor revestimento, melhor tensão mucoadesiva às superfícies nasais e sinusais, maior tempo de residência, umidificação superior, aplicação mais fácil, revestimento mais uniforme das superfícies nasais e sinusais durante e após cirurgias e dispensa multidosagem, multiuso livre de conservantes do produto.

Além disso, uma formulação viscoadaptativa com AH de alto peso molecular pode ser fisicamente bombeada até o paciente, eliminando a dificuldade associada à administração de fluidos umectantes nasais ao paciente pelos métodos tradicionais e proporcionando revestimento mais uniforme das superfícies nasais e sinusais, incluindo cavidades inacessíveis e superfícies de tecidos durante cirurgias.

Além disso, um sistema de dispensa livre de conservantes capaz de conter e dispensar múltiplas dosagens do fluido umectante nasal e manter a formulação livre de contaminação e/ou degradação foi desenvolvido, eliminando os altos custos e desperdício relacionados a uma unidade de dosagem única.

Em certas configurações, um fluido nasal viscoadaptativo, de acordo com a presente invenção, pode incluir combinações de derivados de celulose, dextranos, gelatina, polióis, álcool polivinílico e povidona.

Os derivados de celulose incluem, entre outros, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e metilcelulose. Derivados de celulose podem representar cerca de 0,05 a 2,5%, por peso, da composição.

5 Dextrano ou derivados de dextrano também podem ser incluídos. Por exemplo, dextrano 70 pode ser usado em formulações de acordo com a presente invenção. Tipicamente, concentrações de cerca de 0,1% de dextrano podem ser usadas quando outro agente demulcente polimérico e o sistema de distribuição da presente invenção são utilizados.

10 Gelatina também pode ser incluída. Quando incluída, gelatina pode representar cerca de 0,01%, por peso.

Os polióis podem incluir glicerina, polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, polissorbato 80 e propilenoglicol. Tipicamente, as concentrações de polióis vão de 0,05 a 1%, por peso, da composição. Além disso, glicerina pode ser fornecida em quantidades de cerca de 0,05% a cerca de 0,5% por peso.

15 Álcool polivinílico (PVA), tipicamente em concentrações de 0,1 a cerca de 4% e povidona (PVP), tipicamente em concentrações que vão de cerca de 0,1 a cerca de 2%, também podem ser usados.

As porcentagens de peso mencionadas acima podem variar sobre determinadas condições como será apreciado por uma pessoa capacitada no assunto, conforme a presente divulgação.

20 Em certas configurações, fosfato ou outros agentes tamponadores podem ser incorporados à formulação para manter o pH entre cerca de 5,0 a cerca de 8,0 mas, preferencialmente, de cerca de 6,0 a cerca de 8,0. O cloreto de sódio ou outros sais podem ser incorporados em determinadas composições para manter a osmolalidade entre cerca de 270 a cerca de 350 mOsmol/kg. Água pode ser utilizada para a obtenção de um meio aquoso.

25 Em certas configurações, composições podem ser formuladas com ou sem conservantes, dependendo da embalagem do produto final, de forma a manter a esterilização. Algumas opções de embalagem incluem, por exemplo:

30 reservatórios de dosagem única sem conservantes, reservatórios multidosagem com conservantes e reservatórios multidosagem (que não permitem entrada de ar) sem conservantes e seringas ou ampolas.

Em certas configurações, o ácido hialurônico usado tem peso molecular que vai de cerca de 1,0 milhão a cerca de 2,0 milhões de daltons ou de cerca de 1,4 milhões a cerca de 2,0 milhões de daltons.

- 5 Em certas configurações, úteis em cirurgias nasais ou sinusais, conforme descrito acima, o ácido hialurônico é fornecido com um peso molecular que vai de cerca de 10 até cerca de 25 milhões de daltons ou preferencialmente de cerca de 10 a cerca de 15 milhões de daltons.

- 10 Em certas configurações, o ácido hialurônico está presente em uma concentração de cerca de 0,05 a cerca de 0,5 %. Ainda em outras configurações, úteis para aplicações cirúrgicas ou pós-cirúrgicas, o ácido hialurônico está presente em uma concentração de cerca de 0,15% a cerca de 0,5 %. Ainda em outra configuração, úteis para utilização diária ou tratamento de secura no nariz, o ácido hialurônico está presente em concentrações de cerca de 0,15 a cerca de 0,3% ou de cerca de 0,05 a cerca de 0,5 %.

- 15 As porcentagens de peso mencionadas acima podem variar sobre determinadas condições como será apreciado por uma pessoa capacitada no assunto, conforme a presente divulgação.

- 20 Em certas configurações, composições podem ser formuladas com ou sem conservantes, dependendo da embalagem do produto final, de forma a manter a esterilização. Algumas opções de armazenamento e/ou fornecimento incluem, por exemplo: reservatórios de dosagem única sem conservantes, reservatórios multidosagem com conservantes e reservatórios multidosagem (que não permitem entrada de ar) sem conservantes e seringas ou ampolas.

- 25 Em certas configurações, o ácido hialurônico biofermentado é fornecido, eliminando a necessidade de utilização de fonte animal para a molécula. Isto reduz o risco de contaminação biológica viral ou de outro tipo do ácido hialurônico.

- 30 Em certas configurações, demulcentes, também conhecidas como dopantes, são fornecidos em conjunto com o ácido hialurônico. Por exemplo, polióis, PVA e PVP podem ser usados como dopantes porque eles são menos viscosos e, portanto, menos sujeitos a causarem desconforto e, além disso, proporcionam, tempo maior de residência no tecido nasal.

Em certas configurações, derivados de celulose são usados como dopantes, em conjunto com o ácido hialurônico. Por exemplo, derivados de celulose, que são mais viscosos, podem ser usados à noite e em aplicações intraoperatórias, pós-cirúrgicas e em casos moderados ou graves de irritação no nariz.

- 5 Em certas configurações, composições podem ser formuladas em uma mistura e/ou solução aquosa, conforme descrito na tabela a seguir:

Tabela 1

Ingrediente	Quantidade
Ácido hialurônico	1,5 mg/ml
Glicerina	2,0 mg/ml
NaCl	8,5 mg/ml
Fosfato dibásico	0,27 mg/ml
Fosfato monobásico	0,04 mg/ml

- Em certas configurações, o ácido hialurônico e/ou seus derivados podem ser fornecidos separadamente ou em combinação com outros demulcentes como um fluido viscoadaptativo em um dispositivo de bombeamento, utilizando o sistema de válvulas e distribuição de fluidos de única direção da presente invenção, para aplicação direta nas narinas de forma a otimizar a facilidade e higienização da aplicação, sem contato direto com a área afetada. Além disso, este produto também pode ser fornecido em uma configuração de tubo ou em um reservatório, utilizando o sistema de válvulas e distribuição de fluidos de única direção da presente invenção. Além disso, a utilização de um dispositivo de bombeamento oferece uma cobertura higiênica superior da área e afetada com facilidade de utilização, sem necessidade de contato direto com a área afetada. Portanto, configurações da invenção também se relacionam à utilização do ácido hialurônico e/ou seus derivados separadamente ou em combinação com outros demulcentes em dispositivo de bombeamento projetado especificamente para indicações intranasais e transnasais.

- 20 Configurações da presente invenção oferecem vários surpreendentes benefícios, incluindo, por exemplo revestimento superior, maior conforto do paciente, umidificação superior, hidratação superior e dispensa multidosagem, multiuso do produto livre de conservantes.

Por exemplo, as configurações da invenção possibilitam revestimento melhorado das superfícies dos tecidos nasal e sinusal com tempo de residência *in vivo* mais longo devido a, pelo menos em parte, a nova combinação de ácido hialurônico e/ou seus derivados de um determinando tamanho, descrito acima, com outros componentes demulcentes, entre outros, a glicerina.

Além disso, é dado maior conforto ao paciente devido a elastoviscosidade do ácido hialurônico e/ou seus componentes derivados, obtida pelos novos tamanhos e concentrações de ácido hialurônico usados nas formulações.

Além disso, é fornecida umidificação superior, devido ao ácido hialurônico e/ou seus compostos derivados porque os novos tamanhos e concentrações do ácido hialurônico usado nas configurações permitem que este aja como uma esponja molecular, armazenando e liberando demulcentes e água conforme necessário para o tecido.

Além disso, um sistema de dispensa livre de conservantes capaz de conter e dispensar múltiplas dosagens de fluidos nasais e manter a formulação livre de contaminação e/ou degradação foi desenvolvido, eliminando os altos custos e desperdício relacionados a uma unidade de dosagem única.

Estes fluidos nasais viscoadaptativos são, portanto, bem adaptados para o tratamento de condições de secura nasal causadas por, por exemplo, resfriados, gripe, alergias, poeira, fumaça, poluição do ar, aparelhos de ar condicionado, aquecedores para o inverno, grandes altitudes, viagens, terapias com oxigênio, secura causada por certos medicamentos, irritações no nariz induzidas iatrogenicamente e causadas por cirurgias e anestesia.

Exemplo 2.1

A composição da tabela 1 é aplicada às vias nasais ou sinusais de um paciente que passa por uma cirurgia nasal ou sinusal. Durante, a cirurgia, o cirurgião pode ter dificuldade consideravelmente menor na aplicação do fluido de umidificação às cavidades nasais e sinusal. Além disso, a solução viscoadaptativa tem tempo de residência superior no tecido nasal, que permite revestimento, umidificação, lubrificação e proteção prolongados de tecidos nasais delicados e para tecidos nasais cirurgicamente alterados ou cortados para prevenção de adesões pós-operatórias indesejadas nas superfícies do tecido, especialmente na presença de sangue residual após a cirurgia.

Exemplo 2.2

A composição da tabela 1 é aplicada às vias auditivas de um paciente submetendo-se a cirurgia do ouvido médio ou interno. Durante, a cirurgia, o cirurgião pode ter dificuldade consideravelmente menor na aplicação do fluido de umidificação às cavidades e superfícies do ouvido. Além disso, a solução viscoadaptativa tem um tempo de residência superior no tecido, permitindo maior umidificação, proteção, lubrificação e impedindo ainda adesões indesejadas de tecido durante o período pós-operatório. Desta forma, a solução viscoadaptativa pode facilitar o processo de cura evitando adesões indesejadas de tecido durante o período pós-operatório, por exemplo, na presença de sangue remanescente após a cirurgia.

Exemplo 2.3

A composição da tabela 1 é aplicada às vias nasais ou sinusais de um paciente que passa por uma cirurgia nasal ou sinusal. Os sintomas de irritação nasal do paciente são aliviados e o paciente não precisa reaplicar o fluido nasal tão freqüentemente, em comparação com soluções nasais salinas ou de outro tipo que exibem propriedades físicas diferentes e menor tempo de residência.

Exemplo 2.4

A composição da tabela 1 é aplicada às vias nasais ou sinusais de um paciente que sofre de secura nasal devido a problemas no ar, ambientais, de certos medicamentos ou motivos relacionados a alergias. Os sintomas de secura nasal do paciente são aliviados e o paciente não precisa reaplicar a solução nasal tão freqüentemente quanto deveria se tivesse usado uma das composições substitutas disponíveis.

Portanto, formulações que combinam ácido hialurônico e demulcentes e/ou armazenamento e fornecimento livre de conservantes destas formulações são fornecidos de forma que os pacientes que sofram de problemas nasais recebam um fluido nasal viscoadaptativo livre de conservantes, e um dispositivo para a administração deste, que tenha propriedades melhoradas e mais duradouras de umidificação, proteção e lubrificação. Além disso, estas configurações também são úteis de forma geral para aplicações no ouvido, nariz, boca e garganta e também vaginais, em que um fluido de umidificação seja necessário.

Embora o sistema seja projetado para utilização com várias formulações livres de conservantes, também pode ser usado com formulações que não sejam livres de conservantes.

REIVINDICAÇÕES

1. **“CONJUNTO DE VÁLVULA UNILATERAL DE VEDAÇÃO CONTÍNUA E SISTEMA PARA DISPENSAR UMA SUBSTÂNCIA FLUÍDA”**, caracterizado por compreender uma fonte de armazenamento da substância fluída, a fonte tendo uma abertura; um conjunto de válvula acoplado à abertura da fonte, referido conjunto de válvula incluindo:

(i) um núcleo interno tendo uma abertura na entrada para receber a substância fluída em um corredor e ao menos uma porta abrindo o corredor;

(ii) uma membrana fole flexível tendo uma primeira extremidade e uma segunda extremidade, a primeira extremidade sendo mais espessa do que a segunda extremidade, onde a membrana fole flexível é fixada sobre uma superfície externa do núcleo interno e onde a substância fluída é colocada sob pressão na substância fluída existente através de ao menos uma porta abrindo e expandindo a referida membrana exteriormente a partir da superfície externa do referido núcleo interno;

- uma tampa fechando a membrana flexível e tendo um orifício de saída para dispensar a substância fluída do conjunto de válvula quando a pressão é aplicada à substância fluída,

e onde a pressão da substância fluída é liberada, a primeira extremidade da membrana fole flexível se move de volta mantendo firme contato com a superfície externa do núcleo interno antes do restante da membrana fole flexível se mover de volta mantendo firme contato com a superfície externa do núcleo interno, onde a fonte é preenchida com um produto para o cuidado nasal ou cuidado dos olhos livre de conservante compreendendo hialuronato ou derivados de hialuronato.

2. **“CONJUNTO”**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a membrana fole flexível ter uma faixa contínua ininterrupta axialmente estendida na primeira extremidade da membrana fole flexível adjacente ao orifício de saída na tampa e completamente circundando o núcleo.

3. **“CONJUNTO”**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida membrana ter uma flange se estendendo exteriormente de forma radial na segunda extremidade da mesma adjacente ao corredor do núcleo interno, e a tampa ter também uma flange se estendendo exteriormente de forma radial

pressionando a flange da membrana mantendo firme contato com a flange que se estende exteriormente de forma radial na abertura do corredor do núcleo interno.

4. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por compreender um membro anel e conector na fonte ligando o conjunto de válvula à fonte.
5. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o membro conector ser um parafuso rosqueado que une ao anel.
6. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o membro anel e conector na fonte ligar o conjunto de válvula à fonte e tendo um lacre positivo evitando a abertura da fonte.
7. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o orifício de saída na tampa ser harmonizado de modo que possa dispensar uma selecionada quantidade de substância fluída.
8. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o orifício de saída na tampa ser formado de um material maleável.
9. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o orifício de saída na tampa ser formado de um material flexível.
10. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a tampa ser formada de um membro flexível se estendendo axialmente, lateralmente incluso por uma concha plástica rígida se estendendo axialmente.
11. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por uma sobre-tampa ser harmonizada para fixar e formar um lacre com o referido conjunto de válvula suficiente para prevenir a contaminação externa de entrar em contato com o conjunto de válvula durante o armazenamento.
12. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ao menos duas portas se estenderem a partir do corredor através do núcleo interno para a superfície interna da membrana flexível.
13. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a fonte compreender um reservatório dobrável redutível no volume em proporção à substância fluída que é dispensada do reservatório dobrável.
14. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por o reservatório dobrável ser um fole, um cano e uma bolsa interna.

15. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por um alojamento se estendendo axialmente lateralmente fechar a fonte.
16. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por o alojamento ter um fenda se estendendo na direção axial para a aplicação da
5 pressão dispensadora à um atuador do reservatório dobrável.
17. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a tampa ter um orifício de saída que se abre para dispensar a substância fluída da tampa quando a pressão dispensada é aplicada à fonte.
18. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por o orifício
10 de saída na tampa ser impermeável à substância fluída e não reter a substância fluída internamente no orifício de saída.
19. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o núcleo interno ser conectado à um conjunto de bomba e à um atuador de modo que a substância fluída seja dispensada do orifício de saída quando o atuador for
15 deprimido.
20. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a fonte ser preenchida com um produto para cuidar dos olhos livre de conservante compreendendo hialuronato ou derivados de hialuronato e um ou mais calmantes.
- 20 21. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por o hialuronato ou derivados de hialuronato atingirem um tamanho de aproximadamente 300.000 dáltons à 7.000.000 de dáltons.
22. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por o hialuronato ou derivados de hialuronato atingirem um tamanho de
25 aproximadamente 1.4 milhões de dáltons à 2.0 milhões de dáltons.
23. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por o hialuronato ou derivados de hialuronato atingirem um tamanho de aproximadamente 2.0 milhões de dáltons à 15 milhões de dáltons.
24. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por o
30 hialuronato ou derivados de hialuronato atingirem um tamanho de aproximadamente 10 milhões de dáltons à 15 milhões de dáltons.
25. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por o hialuronato ou derivados de hialuronato atingirem um tamanho de

aproximadamente 10 milhões de dáltons à 25 milhões de dáltons.

26. **“CONJUNTO”**, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por o hialuronato ou derivados de hialuronato estarem presentes em aproximadamente 0.05-0.5%.

5 27. **“CONJUNTO”**, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por o hialuronato ou derivados de hialuronato estarem presentes em aproximadamente 0.05-3%.

28. **“CONJUNTO”**, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por o hialuronato ou derivados de hialuronato serem obtidos a partir da bio-fermentação.

10 29. **“CONJUNTO”**, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por a fonte ser preenchida com um produto para cuidar dos olhos livre de conservante compreendendo hialuronato ou derivados de hialuronato, um ou mais calmantes e um produto selecionado de um ou mais dos seguintes: timolol 0.25%/0.50%, tartarato de brimonida 0.1%, bimatoprost 0.03% e travaprost 0.004%.

30. **“CONJUNTO”**, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por a fonte ser preenchida com um produto para cuidar dos olhos livre de conservante compreendendo hialuronato ou derivados de hialuronato, um ou mais calmantes e um produto selecionado de um ou mais dos seguintes: olopatadina HCL 0.1% e acetato de prednisolona 1%.

20 31. **“CONJUNTO”**, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por a fonte ser preenchida com um produto para cuidar dos olhos livre de conservante compreendendo hialuronato ou derivados de hialuronato, um ou mais calmantes e um produto selecionado de um ou mais dos seguintes: cetorolaco 0.5% e diclofenaco 0.1%.

32. **“CONJUNTO”**, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por o calmante ser selecionado de um ou mais dos seguintes: derivados de celulose, dextranas, gelatina, poliols, álcool polivinil, e povidona.

30 33. **“CONJUNTO”**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a fonte ser preenchida com um produto para cuidado nasal livre de conservante compreendendo hialuronato ou derivados de hialuronato, um ou mais calmantes.

34. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o hialuronato ou derivados de hialuronato atingirem um tamanho de aproximadamente 1.4 milhões de daltons à 2.0 milhões de daltons.
- 5 35. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o hialuronato ou derivados de hialuronato atingirem um tamanho de aproximadamente 1 milhão de daltons à 2 milhões de daltons.
36. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o hialuronato ou derivados de hialuronato atingirem um tamanho de aproximadamente 10 milhões de daltons à 15 milhões de daltons.
- 10 37. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o hialuronato ou derivados de hialuronato atingirem um tamanho de aproximadamente 10 milhões de daltons à 25 milhões de daltons.
38. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o hialuronato ou derivados de hialuronato estarem presentes em aproximadamente
- 15 0.05-0.5%
39. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o hialuronato ou derivados de hialuronato estarem presentes em aproximadamente 0.15-3%
40. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o
- 20 hialuronato ou derivados de hialuronato estarem presentes em aproximadamente 0.15-0.5%.
41. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o hialuronato ou derivados de hialuronato serem obtidos a partir da bio-fermentação.
- 25 42. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por a fonte ser preenchida com um produto para cuidar dos olhos compreendendo: hialuronato ou derivados de hialuronato, um ou mais calmantes e um produto selecionado de um ou mais dos seguintes: timolol 0.25%/0.50%, tartarato de brimonidina 0.1%, bimatoprost 0.03% e travaprost
- 30 0.004%
43. **"CONJUNTO"**, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por a fonte ser preenchida com um produto para cuidar dos olhos compreendendo: hialuronato ou derivados de hialuronato, um ou mais calmantes e um produto

selecionado de um ou mais dos seguintes: olopatadina HCL 0,1% e acetato de prednisolona 1%.

44. **“CONJUNTO”**, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por a fonte ser preenchida com um produto para cuidar dos olhos compreendendo:

5 hialuronato ou derivados de hialuronato, um ou mais calmantes e um produto selecionado de um ou mais dos seguintes: ceterolaco 0.5% e diclofenaco 0.1%.

45. **“CONJUNTO”**, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por o calmante ser selecionado de um ou mais dos seguintes: derivados de celulose, dextranos, gelatina, poliols, álcool polivinil, polisorbato 80 e povidone.

10 46. **“CONJUNTO”**, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por poder dispensar múltiplas doses do produto livre de conservante

47. **“CONJUNTO”**, caracterizado por compreender:

- uma fonte para armazenamento da substância fluída livre de conservante, a fonte tendo uma abertura; um conjunto de válvula acoplado à abertura da fonte,

15 referido conjunto de válvula incluindo:

(i) um núcleo interno tendo uma abertura de entrada para receber a substância fluída livre de conservante em um corredor e ao menos uma porta abrindo a partir do corredor;

(ii) uma membrana fole flexível tendo uma primeira extremidade e uma segunda

20 extremidade, a primeira extremidade sendo mais espessa que a segunda extremidade, onde a membrana fole flexível é fixada sobre uma superfície externa do núcleo interno e onde a substância fluída livre de conservante é colocada sob pressão na existente substância fluída livre de conservante através de ao menos uma porta abrindo e expandindo a referida membrana

25 exteriormente a partir da referida superfície externa do núcleo interno;

uma tampa fechando a membrana flexível e tendo um orifício de saída para dispensar a substância fluída livre de conservantes do conjunto de válvula quando a pressão é aplicada na substância fluída livre de conservante, e quando a pressão da substância fluída livre de conservante é liberada, a primeira

30 extremidade da membrana fole flexível se move de volta entrando em firme contato com a superfície externa do núcleo interno e onde a fonte é preenchida com um produto para cuidar dos olhos ou para cuidado nasal compreendendo hialuronato ou derivados de hialuronato e um ou mais calmantes.

48. **“CONJUNTO”**, caracterizado por compreender:

- uma fonte para armazenamento da substância fluída livre de conservante, a fonte tendo uma abertura; um conjunto de válvula acoplado à abertura da fonte, referido conjunto de válvula incluindo:

5 (i) um núcleo interno tendo uma abertura de entrada para receber a substância fluída livre de conservante em um corredor e ao menos uma porta abrindo a partir do corredor;

(ii) uma membrana fole flexível tendo uma primeira extremidade e uma segunda extremidade, a primeira extremidade sendo mais espessa que a segunda

10 extremidade, onde a membrana fole flexível é fixada sobre uma superfície externa do núcleo interno e onde a substância fluída livre de conservante é colocada sob pressão na existente substância fluída livre de conservante através de ao menos uma porta abrindo e expandindo a referida membrana exteriormente a partir da referida superfície externa do núcleo interno;

15 uma tampa fechando a membrana flexível e tendo um orifício de saída para dispensar a substância fluída livre de conservantes do conjunto de válvula quando a pressão é aplicada na substância fluída livre de conservante, e quando a pressão da substância fluída livre de conservante é liberada, a primeira extremidade da membrana fole flexível se move de volta entrando em firme

20 contato com a superfície externa do núcleo interno e onde a fonte é preenchida com um produto para cuidar dos olhos ou para cuidado nasal compreendendo hialuronato ou derivados de hialuronato e um ou mais calmantes.

49. **“SISTEMA DE LIBERAÇÃO”**, caracterizado por compreender:

- uma fonte para armazenamento da substância fluída livre de conservante, a

25 fonte tendo uma abertura; um conjunto de válvula acoplado à abertura da fonte, referido conjunto de válvula incluindo:

(i) um núcleo interno tendo uma abertura de entrada para receber a substância fluída livre de conservante em um corredor e ao menos uma porta abrindo a partir do corredor;

30 (ii) uma membrana fole flexível tendo uma primeira extremidade e uma segunda extremidade, a primeira extremidade sendo mais espessa que a segunda extremidade, onde a membrana fole flexível é fixada sobre uma superfície externa do núcleo interno e onde a substância fluída livre de conservante é

colocada sob pressão na existente substância fluída livre de conservante através de ao menos uma porta abrindo e expandindo a referida membrana exteriormente a partir da referida superfície externa do núcleo interno;

- 5 uma tampa fechando a membrana flexível e tendo um orifício de saída para dispensar a substância fluída livre de conservantes do conjunto de válvula quando a pressão é aplicada na substância fluída livre de conservante, e quando a pressão da substância fluída livre de conservante é liberada, a primeira extremidade da membrana fole flexível se move de volta entrando em firme contato com a superfície externa do núcleo interno e onde a fonte é preenchida com um produto para cuidar dos olhos ou para cuidado nasal compreendendo hialuronato ou derivados de hialuronato.

50. "**CONJUNTO**", caracterizado por compreender uma fonte de armazenamento da substância fluída, a fonte tendo uma abertura; um conjunto de válvula acoplado à abertura da fonte, referido conjunto de válvula incluindo:

- 15 (i) um núcleo interno tendo uma abertura na entrada para receber a substância fluída em um corredor e ao menos uma porta abrindo o corredor;
- (ii) uma membrana fole flexível tendo uma primeira extremidade e uma segunda extremidade, a primeira extremidade sendo mais espessa do que a segunda extremidade, onde a membrana fole flexível é fixada sobre uma superfície
- 20 externa do núcleo interno e onde a substância fluída é colocada sob pressão na substância fluída existente através de ao menos uma porta abrindo e expandindo a referida membrana exteriormente a partir da superfície externa do referido núcleo interno;
- uma tampa fechando a membrana flexível e tendo um orifício de saída para
- 25 dispensar a substância fluída do conjunto de válvula quando a pressão é aplicada à substância fluída,
- e onde a pressão da substância fluída é liberada, a primeira extremidade da membrana fole flexível se move de volta mantendo firme contato com a superfície externa do núcleo interno antes do restante da membrana fole flexível
- 30 se mover de volta mantendo firme contato com a superfície externa do núcleo interno, onde pelo menos um deles seja o referido núcleo interno, membrana fole flexível e tampa compreende um material anti-microbiano e onde a fonte é preenchida com um produto para o cuidado nasal ou cuidado dos olhos livre de

conservante compreendendo hialuranato ou derivados de hialuranato e um ou mais calmantes.

51."CONJUNTO", de acordo com a reivindicação 50, caracterizado por referido material anti-microbiano ser selecionado a partir de um íon de prata contido dentro de um condutor de cerâmica e compostos de prata iônicos de com liberação sustentada. ata prateados.

52. "CONJUNTO", caracterizado por compreender:

- uma fonte para armazenamento da substância fluída livre de conservante, a fonte tendo uma abertura; um conjunto de válvula acoplado à abertura da fonte, referido conjunto de válvula incluindo:

(i) um núcleo interno tendo uma abertura de entrada para receber a substância fluída livre de conservante em um corredor e ao menos uma porta abrindo a partir do corredor;

(ii) uma membrana fole flexível tendo uma primeira extremidade e uma segunda extremidade, a primeira extremidade sendo mais espessa que a segunda extremidade, onde a membrana fole flexível é fixada sobre uma superfície externa do núcleo interno e onde a substância fluída livre de conservante é colocada sob pressão na existente substância fluída livre de conservante através de ao menos uma porta abrindo e expandindo a referida membrana exteriormente a partir da referida superfície externa do núcleo interno;

uma tampa fechando a membrana flexível e tendo um orifício de saída para dispensar a substância fluída livre de conservantes do conjunto de válvula quando a pressão é aplicada na substância fluída livre de conservante, e quando a pressão da substância fluída livre de conservante é liberada, a primeira extremidade da membrana fole flexível se move de volta entrando em firme contato com a superfície externa do núcleo interno e onde pelo menos uma delas membrana fole flexível e tampa compreenda um material hidrofóbico.

53."CONJUNTO", de acordo com a reivindicação 52, caracterizado por referido material hidrofóbico ser selecionado a partir de um material positivamente carregado, material de pequeno atrito, material de alta tensão da superfície, ou ou material anti-umidade.

54."CONJUNTO", de acordo com a reivindicação 52, caracterizado por o referido material de pequeno atrito ser Teflon.

FIG. 1

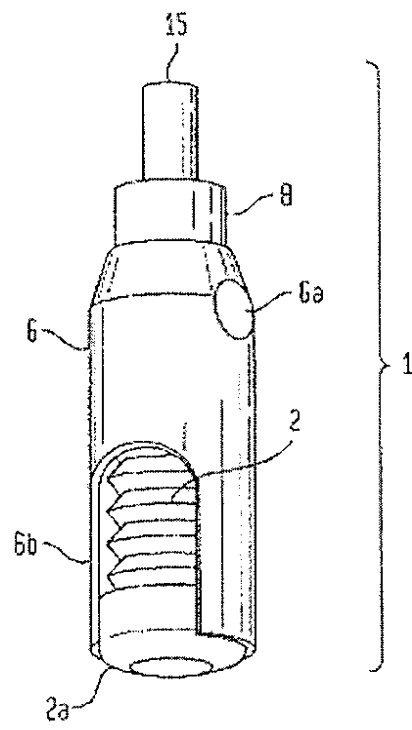


FIG. 2A

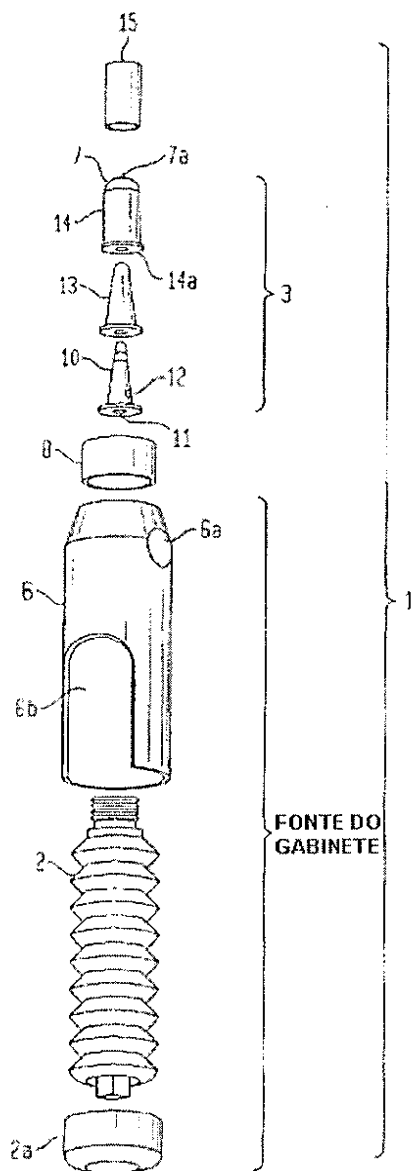


FIG. 2B

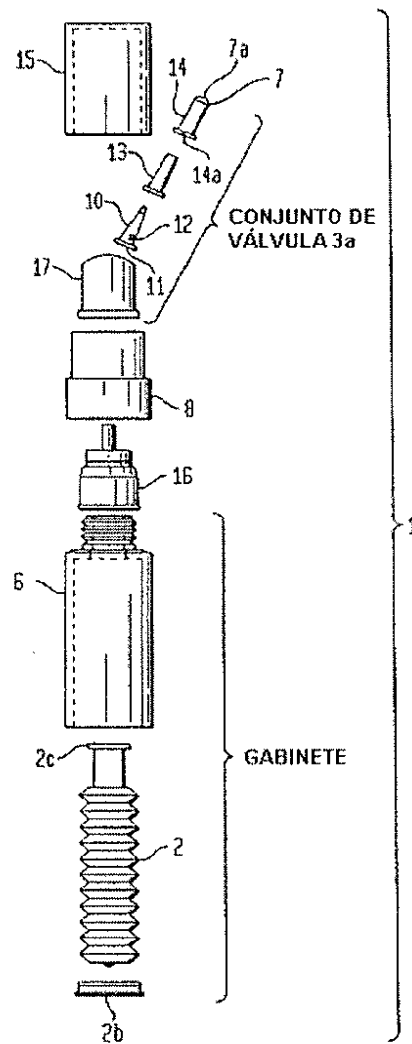


FIG. 3

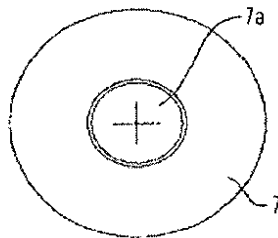


FIG. 4A

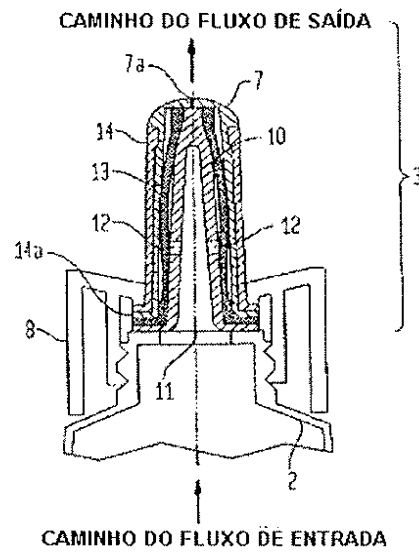


FIG. 4B

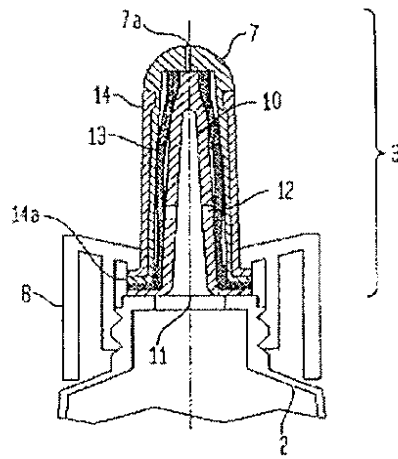


FIG. 4C

CAMINHO DO FLUXO DE SAÍDA

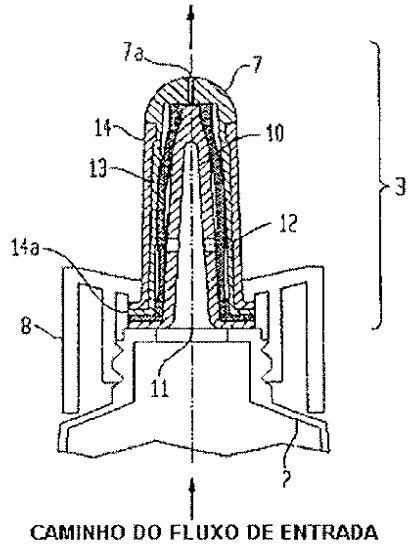


FIG. 4D

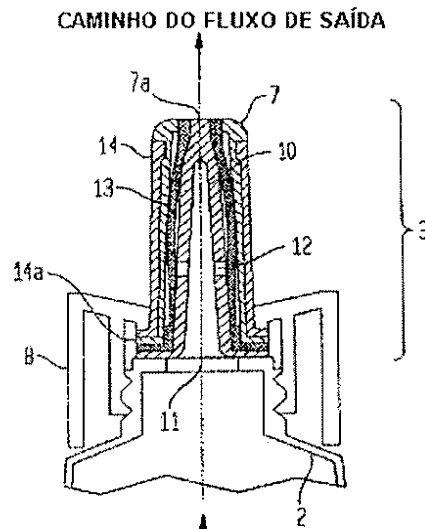


FIG. 5

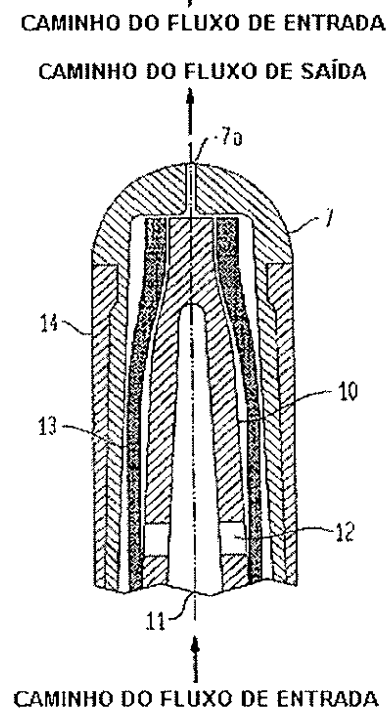
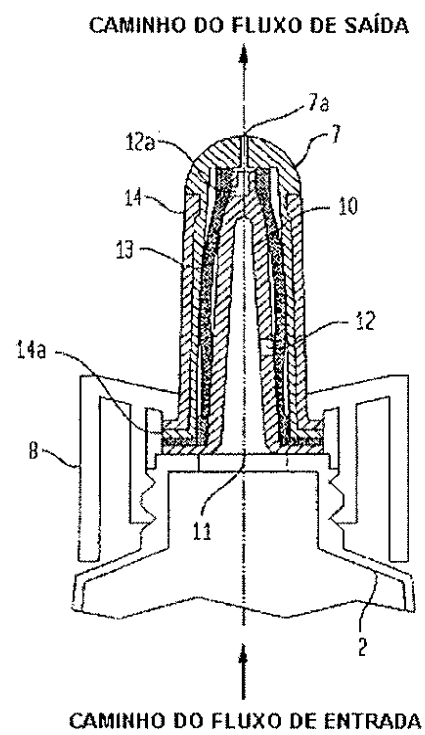
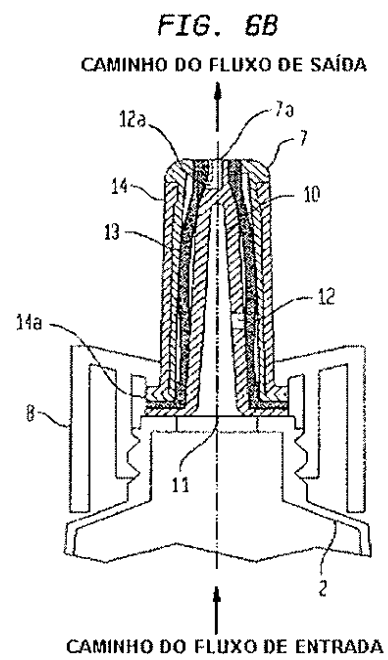


FIG. 6A





RESUMO**“CONJUNTO DE VÁLVULA UNIDIRECIONAL DE VEDAÇÃO CONTÍNUA, SISTEMA PARA DISPENSAR UMA SUBSTÂNCIA FLUÍDA E SISTEMA DE LIBERAÇÃO”**

- 5** Unidade de válvula unidirecional de vedação contínua reutilizável e sistema de liberação de fluxo de substâncias fluídas estéreis de uma fonte para um orifício de saída e prevenindo qualquer fluxo de volta de contaminantes através da conjunto de válvula unidirecional de vedação contínua quando a substância fluída cessa de fluir. A conjunto de válvula inclui uma membrana elastomérica
- 0** que auxilia na prevenção de qualquer fluxo de volta de contaminantes quando a administração da substância fluída é paralisada. Múltiplas dosagens de substâncias fluídas livres de contaminantes são providas.