



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112013027428-0 B1



(22) Data do Depósito: 25/04/2012

(45) Data de Concessão: 18/05/2021

(54) Título: SISTEMA GUIA DE DISTRIBUIÇÃO DE DOSE E CARREGAMENTO DE DOSE DUPLO PARA SERINGA DE INJEÇÃO, KIT QUE COMPREENDE TAL SISTEMA, E MÉTODO PARA USO DO SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO DE DOSE E CARREGAMENTO DE DOSE DUPLO

(51) Int.Cl.: A61M 5/178; A61M 5/31; A61M 5/315.

(30) Prioridade Unionista: 10/02/2012 US 61/597,248; 25/04/2011 US 61/478,748.

(73) Titular(es): ICON BIOSCIENCE, INC..

(72) Inventor(es): TAN PHAM; WILLIAM S. WHITE; GLENN T. HUANG; MAE W. HU; VERNON G. WONG.

(86) Pedido PCT: PCT US2012035028 de 25/04/2012

(87) Publicação PCT: WO 2012/149040 de 01/11/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/10/2013

(57) Resumo: GUIAS DE DOSE PARA SERINGA DE INJEÇÃO. As presentes modalidades referem-se a dispositivos simples que guiam o carregamento e a distribuição de doses pequenas precisas de fluido a partir de seringas de injeção padrões. A presente invenção refere-se à guia de carregamento de dose removível, guia de distribuição de dose, sistema guia de distribuição de dose e carregamento de dose duplo, kit e método para uso de sistema de distribuição de dose e carregamento de dose duplo.

**"SISTEMA GUIA DE DISTRIBUIÇÃO DE DOSE E CARREGAMENTO DE
DOSE DUPLO PARA SERINGA DE INJEÇÃO, KIT QUE COMPREENDE TAL
SISTEMA, E MÉTODO PARA USO DO SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO DE
DOSE E CARREGAMENTO DE DOSE DUPLO"**

PEDIDOS RELACIONADOS

[001] O presente pedido reivindica o benefício de prioridade dos Pedidos de Patente nº de série U.S. 61/478.748, depositado em 25 de abril de 2011, e nº de série 61/597.248, depositado em 10 de fevereiro de 2012, cada um dos quais é incorporado completamente no presente documento a título de referência.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Uma seringa hipodérmica é uma peça importante de equipamento médico para muitos indivíduos que vão desde cirurgias a pacientes. Com avanços na medicina moderna, agulhas mais curtas, reservatórios mais longos e injeções virtualmente indolores, as seringas mudaram para melhor. No entanto, continua difícil até mesmo para profissionais versados carregar uma seringa com volumes precisos e administrar o volume unitário (por exemplo, a dose) precisamente. Isso é particularmente importante para as injeções em que variações podem resultar em efeitos clínicos adversos, tal como remédios altamente fortes (por exemplo, insulina), em determinadas settings em que doses pequenas são administradas (por exemplo, injeções intraoculares), ou em que o auxiliar de enfermagem é menos versado ou tem dificuldade na manipulação do processo de carregamento da seringa. Há uma necessidade na técnica de meios simples, porém precisos, para o carregamento e distribuição de volumes

mais precisos com o uso de seringas padrões.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[003] A presente invenção fornece um sistema que compreende pelo menos um dispositivo que permite distribuição e/ou carregamento precisos de volumes precisos de fluido (por exemplo, amostra ou medicamento) com o uso de uma seringa de injeção padrão.

[004] Em alguns aspectos da invenção, o sistema compreende uma guia de "espaçador" de carregamento de dose removível de dimensões predeterminadas que, em uso, é colocado adjacente à extremidade de uma seringa padrão onde o êmbolo se estende a partir do corpo de seringa (tipicamente colocado adjacente de modo deslizável ao êmbolo) que é carregada com um excesso de fluido (por exemplo, remédio), a partir da qual o excesso de fluido é expelido, em seguida, conforme regulado pela guia de espaçador para fornecer um carregamento preciso de volume de fluido (por exemplo, dose unitária) dentro da seringa. O espaçador de carregamento de dose é removido, em seguida, da junção seringa/êmbolo, e o volume restante (dose) pode ser distribuído a partir da seringa.

[005] Em outros aspectos, o sistema compreende uma guia de distribuição de dose de dimensões predeterminadas, usado para distribuir uma dose precisa ao sujeito. Em uso, a guia de distribuição de dose é colocada adjacente ao topo do corpo de uma seringa (isto é, onde o êmbolo se estende a partir do corpo) antes ou após a seringa ter sido carregada com o fluido, em seguida, o fluido (por exemplo, a dose de remédio)

é distribuído ao sujeito através de depressão do êmbolo, em que a guia de distribuição de dose regula a distribuição do volume de dose interrompendo-se o movimento do êmbolo de acordo com os parâmetros predeterminados da guia de distribuição de dose. Em um aspecto particular, a guia de distribuição de dose é integral à extremidade proximal da haste de êmbolo.

[006] Em outro aspecto, o espaçador de carregamento de dose e a guia de distribuição de dose são usados em sinergia para fornecer uma distribuição precisa da dose. O espaçador de carregamento de dose define o volume do fluido antes da administração e a guia de distribuição de dose garante uma distribuição mais precisa da dose. A guia de distribuição de dose pode ser posicionada antes ou após a seringa ter sido preenchida com o fluido (por exemplo, o remédio); ou antes ou após o espaçador de carregamento de dose ter sido usado. Se a guia de distribuição de dose estiver no lugar no topo do corpo da seringa, o espaçador de carregamento de dose é posicionado sobre a guia de distribuição de dose (isto é, englobando a guia) ou adjacente à guia de distribuição de dose (por exemplo, adjacente à guia e ao êmbolo), dependendo dos parâmetros predeterminados do espaçador de carregamento de dose, tipicamente, mas não necessariamente após a seringa ter sido preenchida com um excesso de fluido. O excesso de fluido expelido de acordo com o espaçador para fornecer uma dose precisa carregada na seringa; em seguida, o espaçador de carregamento de dose é removido, mas a guia de distribuição de dose é deixada no lugar, de modo que o fluido

restante (dose) seja distribuído ao sujeito através de depressão do êmbolo, em que a guia de distribuição de dose regula a distribuição do volume de dose interrompendo-se o movimento do êmbolo de acordo com os parâmetros predeterminados da guia de distribuição de dose, em uma modalidade específica, a guia de distribuição de dose é integral ao êmbolo para uso com uma seringa de vidro padrão tal como a seringa de vidro BD 0,5 cc Hypak™.

[007] O uso do sistema do espaçador de carregamento de dose e, opcionalmente, a guia de distribuição de dose é relativamente fácil, de modo que pacientes idosos ou crianças de idade apropriada (por exemplo, diabéticos que injetam insulina em casa), possam alcançar a dosagem precisa de modo fácil e preciso.

[008] Um aspecto particular da invenção é uma guia de “espaçador” de carregamento de dose para carregar uma seringa de injeção, sendo que o espaçador tem uma parte de pega e uma parte de colar, a parte de colar configurada para ser colocada na extremidade proximal (de topo) de um corpo de seringa, adjacente de modo deslizável a uma haste de êmbolo de seringa estendida; em que o colar é rígido e inclui uma abertura para receber o êmbolo de seringa estendido, e uma parede interna que se apoia contra a haste de êmbolo para o deslocamento guiado ao longo da mesma, e em que o colar tem dimensões predeterminadas e, em uso, interrompe o movimento do êmbolo em direção ao corpo de seringa em uma distância predeterminada do corpo de seringa, cuja distância é diretamente relacionada ao volume a ser carregado na seringa

de injeção.

[009] Outro aspecto particular da invenção é uma guia de distribuição de dose para controle do volume expelido a partir de uma seringa de injeção carregada, a guia de distribuição de dose configurado para estar na extremidade proximal (de topo) de um corpo de seringa, adjacente de modo deslizável a uma haste de êmbolo de seringa estendida; em que a guia de distribuição de dose é rígido em comprimento e inclui uma abertura para receber a haste de êmbolo de seringa estendida, cuja abertura permite que o êmbolo se mova livremente através da guia até que o movimento do êmbolo seja impedido pela guia, em que a guia de distribuição de dose tem dimensões predeterminadas e uma altura rígida que, em uso, interrompe o movimento do êmbolo em direção ao corpo de seringa em uma distância predeterminada a partir do corpo de seringa, cuja distância é relacionada ao volume (dose) a ser distribuído pela seringa de injeção. A guia de distribuição de dose pode ter uma circunferência contínua para colocação em um êmbolo de seringa antes do êmbolo ser engatado com a seringa, ou pode ter uma circunferência descontínua para colocação em um êmbolo que já está engatado com a seringa. A guia de distribuição de dose pode ser integral à haste de êmbolo. Em uma modalidade específica, a guia de distribuição de dose é integral ao êmbolo para uso com uma seringa de vidro padrão tal com uma seringa de vidro BD 0,5 cc Hypak™.

[010] Outro aspecto da invenção é um sistema de distribuição de dose e carregamento de dose que compreende

tanto uma guia de "espaçador" de carregamento de dose quanto uma guia de distribuição de dose para carregar e expelir o volume (dose) de uma seringa. Em uso, por exemplo, a guia de distribuição de dose é colocada no topo (extremidade proximal) do corpo de seringa, estabilizada tipicamente contra a haste de êmbolo, antes ou após o êmbolo ser engatado com a seringa; o excesso de fluido é carregado na seringa ou a seringa pode ter sido pré-carregada com o excesso de fluido; o espaçador de carregamento de dose é colocado sobre, ou adjacente, aa guia de distribuição de dose, e o excesso de fluido é expelido da seringa conforme determinado pelo espaçador de carregamento de dose (isto é, o êmbolo é pressionado até que o movimento do mesmo é interrompido pelo espaçador de carregamento de dose) e o espaçador de carregamento de dose é removido; o fluido restante na seringa é distribuído, em seguida, ao sujeito através de depressão do êmbolo até que o movimento do êmbolo é interrompido pela guia de distribuição de dose.

[011] Alternativamente, a invenção é um sistema de distribuição de dose e carregamento de dose que compreende uma guia de "espaçador" de carregamento de dose removível e uma guia de distribuição de dose integral à haste de êmbolo para carregar e expelir o volume (dose) de uma seringa. Em uso, por exemplo, a seringa foi pré-carregada ou está carregada com o excesso de fluido; o espaçador de carregamento de dose é colocado sobre, ou adjacente, aa guia de distribuição de dose; o excesso de fluido é expelido da seringa conforme determinado pelo espaçador de carregamento

de dose (isto é, o êmbolo é pressionado até que o movimento do mesmo é interrompido pelo espaçador de carregamento de dose); o espaçador de carregamento de dose é removido; o fluido restante na seringa é distribuído, em seguida, ao sujeito através de depressão do êmbolo até que o movimento do êmbolo é interrompido pela guia de distribuição de dose.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[012] A Figura 1A é uma fotografia que mostra a vista de topo de uma modalidade da invenção. A Figura 1B mostra uma vista de lado de uma modalidade da invenção.

[013] As Figuras 2A e 2B são diagramas esquemáticos que mostram dimensões de uma modalidade da invenção, "N.T.S." indica desenhos não estão à escala.

[014] As Figuras 3A a 3D ilustram o uso de uma modalidade do espaçador de carregamento de dose com uma seringa convencional. Na Figura 3A, a seringa foi carregada com um excesso de volume de fluido; a seta dupla indica o movimento do espaçador em posição. Na Figura 3B, a guia de seringa foi colocada na extremidade proximal (de topo) do corpo de seringa, adjacente à haste de êmbolo; a seta dupla indica o movimento do êmbolo. Na Figura 3C, o êmbolo foi pressionado contra o espaçador de carregamento de dose, que regulou a expulsão do excesso de fluido, mas fez com que a seringa retivesse uma quantidade predeterminada e precisa de fluido. Na Figura 3D, a guia foi removida, e a seringa contém a dose precisa conforme determinado pela guia. Os dispositivos nos desenhos da Figura 3 não estão à escala.

[015] A Figura 4A é uma fotografia de uma seringa que

porta uma guia de distribuição de dose exemplificativa que foi colocado na haste de êmbolo de seringa (seta), e um espaçador de carregamento de dose removível exemplificativo. A Figura 4B é uma fotografia da seringa da Figura 4A com o espaçador de carregamento de dose colocado adjacente à guia de distribuição de dose, ilustrando como os guias podem ser configurados para se encaixar.

[016] As Figuras 5A e 5B são fotografias de guias de distribuição de dose e carregamento de dose exemplificativos com medidas predeterminadas correlacionadas com o volume a ser carregado e distribuído. Nesta modalidade, a guia de distribuição de dose tem uma dimensão de comprimento maior do que a guia de carregamento de dose devido ao flange de seringa na extremidade proximal do corpo ter um recuo que recebe a guia de distribuição de dose à profundidade de 0,6 mm. * indica medição crítica: tolerância deve estar dentro de $\pm 0,02$ mm. ID: dimensão interna; OD: dimensão externa.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[017] Deve-se entender que esta invenção não está limitada à metodologia particular, aos protocolos e reagentes, etc., descritos no presente documento e como tal pode variar. A terminologia usada no presente documento é para o propósito de descrição de modalidades particulares somente, e não é destinada a limitar o escopo da presente invenção, que é definido exclusivamente através das reivindicações.

[018] Conforme usado no presente documento e nas reivindicações, as formas singulares incluem a referência de

plural e vice-versa a menos que o contexto indique claramente de outra forma. O termo "ou" é inclusivo salvo quando modificado, por exemplo, por "ambos". Diferente dos exemplos de operação, ou onde indicado de outra forma, todos os números que expressam quantidades de ingredientes ou condições de reação usadas no presente documento devem ser entendidos como modificados em todos os casos pelo termo "aproximadamente".

[019] Todas as patentes e outras publicações identificadas estão expressamente incorporadas no presente documento a título de referência para o propósito de descrição e revelação, por exemplo, das metodologias descritas em tais publicações que podem ser usadas em conexão com a presente invenção. Estas publicações são fornecidas exclusivamente para a revelação das mesmas antes da data de depósito do presente pedido. Nada a este respeito deve ser interpretado como uma admissão de que os inventores não têm o direito de antedatar tal revelação em virtude da invenção anterior ou por qualquer outra razão. Todas as declarações quanto à data ou representação quanto aos conteúdos desses documentos são com base nas informações disponíveis aos requerentes e não constituem qualquer admissão quanto à exatidão das datas ou conteúdos desses documentos.

[020] A menos que definido de outra forma, todos os termos científicos e técnicos usados no presente documento têm o mesmo significado que aqueles comumente entendidos a um indivíduo de habilidade comum na técnica ao qual esta invenção se refere. Embora quaisquer métodos, dispositivos

e materiais conhecidos possam ser usados na prática ou teste da invenção, os métodos, dispositivos e materiais a este respeito são descritos no presente documento.

[021] Uma modalidade da presente invenção fornece uma guia de “espaçador” de carregamento de dose para carregar o volume correto de fluido (por exemplo, uma dose unitária) em uma seringa padrão hipodérmica. O termo espaçador de carregamento de dose é sinônimo com guia de carregamento de dose, mas em alguns casos no presente documento, o “espaçador” é usado para distinguir adicionalmente da guia de distribuição de dose descrito no presente documento. O espaçador de carregamento de dose pode ser feito de qualquer material adequadamente rígido, tal como plástico ou metal (incluindo materiais reciclados) que podem ser esterilizados ou limpos, de outro modo, para o uso. Os mesmos podem ser removíveis ou permanentes na natureza. A guia de carregamento de dose pode ser reusável e duradouro, ou o mesmo pode ser descartável para uso único.

[022] As dimensões do espaçador, particularmente a altura da parede interior da parte de colar, por exemplo, conforme mostrado como (104) da Figura 1, são projetadas em relação ao volume da seringa a ser usado juntamente com a guia. Esse relacionamento pode ser expresso como:

$$v = \pi r^2 h$$

onde “v” é o volume unitário (ou mm cúbico) a ser distribuído pela seringa; “r” é o raio em mm do interior do cilindro de seringa; e “h” é o mm comprimento que o êmbolo tem de percorrer para distribuir o volume unitário. Por

exemplo, em uma seringa de insulina de calibre 28 do tipo Becton Dickenson (produto nº 309300), $r = 1,475$ mm (uma metade do diâmetro de 2,95 mm). Nesta seringa, cada 1 mm em comprimento corresponde a 6,83 µl de volume. Se o volume unitário a ser distribuído for 7,5 µl, (isto é, $v = 7,5$); um espaçador que tem uma altura de colar de 1,1 mm (isto é $h = 1,1$ mm) pode ser usado para medir uma dose de 7,5 µl (isto é, $7,514 = (3,14) (1,475)^2 (1,1)$). Assim, um indivíduo versado na técnica pode usar a dose de volume e diâmetro de uma dada seringa para projetar a dimensão de colar correspondente. Em uma modalidade particular, uma guia que tem um colar de 1,1 mm é usada para carregar precisamente uma dose de 7,5 µl.

[023] A parte de manípulo do espaçador pode ser de qualquer modelo prático (por exemplo, formato ou textura) que permite que o usuário agarre a guia para colocação na (e, opcionalmente, remoção a partir da) seringa, por exemplo, no topo do corpo de seringa adjacente à haste de êmbolo. A parte de manípulo pode ser fabricada contígua ao colar, ou pode ser conectada (de modo destacável ou fixo) à parte de colar através de qualquer outra abordagem. A guia de carregamento de dose também pode portar um rótulo ou instrução(ões).

[024] Conforme observado, a guia de carregamento de dose da presente invenção pode ser usada com seringas comercialmente disponíveis. Devido ao espaçador ser útil para carregar precisamente volumes pequenos, tipicamente, a seringa usada será para administração de dose pequena, tal como uma seringa de tuberculina (Becton Dickinson, Franklin

Lakes, NJ) ou uma seringa de insulina (Becton Dickinson), por exemplo, a Seringa de Insulina BD 3/10 cc, ou a seringa de vidro BD 0,5 cc Hypak™. O presente guia de carregamento de dose também pode ser usado em outras aplicações onde volumes repetíveis e precisos são exigidos, por exemplo, as seringas usadas para carregar amostras de cromatografia tal como seringas de autoamostragem o de HPLC (por exemplo, Seringas Hamilton, Sigma Aldrich, St. Louis, MO).

[025] Em uso, a seringa hipodérmica é carregada com o fluido (por exemplo, remédio, fármaco, formulação, agente terapêutico, placebo ou amostra) em excesso da quantidade necessária para a dose real. As bolhas de ar podem ser removidas da seringa e da agulha. A guia de carregamento de dose é colocada, em seguida, na extremidade proximal (de topo) do corpo de seringa, adjacente à haste de êmbolo (tipicamente, onde o êmbolo entra no corpo de seringa), e o êmbolo pressionado até que a parte de colar do espaçador interrompa o movimento do êmbolo. Neste processo, o excesso de fluido é expelido da seringa, deixando uma dose precisa carregada no corpo da seringa conforme determinado pelo tamanho da parte de colar do espaçador de carregamento de dose. A guia pode ser removida, em seguida, de modo que o êmbolo possa ser pressionado completamente à medida que a dose é distribuída. Por exemplo, uma guia de carregamento de dose pode ser usada para carregar precisamente 7,5 µl com o uso de uma seringa de tuberculina comercialmente disponível, padrão.

[026] Referindo-se aos Desenhos, a Figura 1 mostra uma

modalidade do espaçador/guia de carregamento de dose de seringa (100). O espaçador tem uma parte de pega (101) que serve como um manípulo ou outro meio através do qual o usuário pode posicionar a guia. A guia tem uma parte de colar (102) que define uma abertura (103) que é colocada, em uso, pelo usuário de modo que a mesma esteja adjacente à extremidade de topo de uma seringa padrão. Em uso, o movimento da haste de êmbolo no corpo da seringa é impedido pela altura do espaçador (104). A Figura 2 apresenta medições de partes particulares de um espaçador de carregamento de dose modalidade.

[027] Referindo-se à Figura 3, uma seringa comercialmente disponível padrão (305) é carregada com a formulação para a injeção (306), em uma quantidade acima da dose desejada. A guia (300) pode ser presa pela parte de pega (301) de modo que a abertura (303) de parte de colar (302) esteja adjacente à extremidade proximal do corpo de seringa (308), por exemplo, na extremidade distal da haste de êmbolo de seringa estendida (307). Conforme indicado pela seta dupla na Figura 3B, o êmbolo (307) é então pressionado no interior do corpo da seringa (305) até que a extremidade proximal do êmbolo (309) contate a guia (300), conforme mostrado na Figura 3C. Assim, a dose que permanece na seringa (306) é regulada diretamente pela dimensão da guia (304). Em seguida, a guia pode ser removida, conforme mostrado na Figura 3D, e a seringa está pronta para a distribuição (por exemplo, administração) da dose precisamente carregada.

[028] Outro aspecto da invenção fornece uma guia de

distribuição de dose (400) que pode ser usado em juntamente com uma guia de carregamento de dose para distribuir de modo preciso pequenos volumes de fluido (por exemplo, medicamento, composição farmacêutica, amostra, etc.) a um alvo (por exemplo, um indivíduo ou um dispositivo). A guia de distribuição de dose (400) tem dimensões predeterminadas, projetadas para encaixe na extremidade superior (proximal) de uma seringa padrão ou integral à haste de êmbolo. A guia é projetada de modo ótimo para permanecer no lugar na seringa durante o uso e não precisa ser mantido no lugar pelo usuário à medida que a seringa está sendo usada para distribuir a dose. Por exemplo, a guia pode ser conformada para ser encaixada ao longo de uma haste de êmbolo de seringa e substancialmente em volta da mesma e para permitir que a haste de êmbolo seja movida através da guia, ou a guia pode ser integral à haste de êmbolo. Essa configuração permite que o usuário injete a seringa com uma mão que segura a seringa e a outra mão livre para qualquer uso particular. A circunferência da guia de distribuição de dose pode ser deformável ou rígida, contínua ou não contínua, de modo que a mesma possa ser colocada adjacente ao êmbolo de seringa antes ou depois do êmbolo ser engatado com sua seringa, respectivamente. A guia pode ser removível ou permanente. A guia pode ser configurada para ser colocada na seringa antes ou depois da seringa ser carregada. A guia de distribuição de dose precisa manter rigidez ao longo da altura do mesmo (isto é, a dimensão relacionada ao volume de dose). A guia de distribuição de dose pode ser produzida a partir de

qualquer material adequado, por exemplo, metal ou plástico esterilizável, o que mantém a dimensão ao longo do comprimento da guia.

[029] O uso do sistema de distribuição de dose e carregamento de dose duplo é vantajoso pelo fato que os dispositivos de seringa têm interfaces de êmbolo/seringa deformáveis, tais como extremidades de borracha, em que a pressão exercida pelo usuário pode levar a um volume maior sendo distribuído do que o pretendido. Devido à distância que o êmbolo percorre dentro do corpo de seringa ser fixa pela altura do espaçador de carregamento de dose e a altura da guia de distribuição de dose (ao invés da depressão do êmbolo contra a seringa), um volume mais preciso e exato de medicamento pode ser administrado. A diferença nas dimensões da altura do espaçador de carregamento de dose e a altura da guia de distribuição de dose são calculadas a partir da fórmula:

$$V = \pi r^2 h$$

em que V é o volume distribuído, r é o raio da dimensão interna do corpo de seringa e h é a distância que o pistão precisa percorrer ao longo do comprimento do corpo de seringa. Por exemplo, se o volume de dose a ser distribuído for 7,5 µl, então:

$$V = 7,5 \text{ µl ou } 7,5 \text{ mm}^3$$

$r = 2,3 \text{ mm}$ (o diâmetro foi medido como sendo 4,6 mm)

$$V = \pi r^2 h, \text{ ou } h = V / \pi r^2$$

$$h = 7,5 \text{ mm}^3 / (3,14) (2,3 \text{ mm}) (2,3 \text{ mm}) = 0,45 \text{ mm}$$

[030] Assim, a diferença nas dimensões da altura do espaçador de carregamento de dose guia e a altura da guia de anel de distribuição de dose para uma seringa com dimensão interna de 4,6 mm e para o carregamento e distribuição de uma dose de 7,5 µl foi calculada como sendo 0,45 mm.

[031] Conforme pode ser visto a partir da Figura 4, a guia de distribuição de dose pode ser conformada como um anel ou cilindro, ou a mesma pode ter qualquer formato de dimensão predeterminada. Em uso, a guia é colocada na seringa, tipicamente na extremidade proximal ou "superior". No exemplo específico mostrado na Figura 4, a guia pode ser colocada em volta da haste de êmbolo da seringa (Figura 4A). Na Figura 4, a dimensão interna (I.D.) da guia de distribuição de dose é ligeiramente maior que a dimensão externa (O.D.) do êmbolo, de modo que a guia possa ser movido livremente ao longo do comprimento do êmbolo. Em outras palavras, na Figura 4, o êmbolo se move através da guia de distribuição de dose. Na modalidade específica mostrada na Figura 4, a guia de distribuição de dose é um "anel" de metal contínuo, e pode ser colocado no êmbolo antes do êmbolo ser engatado com a seringa, ou antes ou depois da seringa ser carregada. Alternativamente, a guia de distribuição de dose pode ter uma abertura na circunferência para permitir que a mesma seja deformada e "encaixe por pressão" um êmbolo estendido, que circunda substancialmente o êmbolo de modo que o mesmo possa ser liberado pelo usuário e manter sua posição ao longo do êmbolo. A guia de distribuição de dose pode se removível ou permanente.

[032] A guia pode ser usada sem ou com o espaçador de carregamento de dose descrito no presente documento. Em uma modalidade particular, a guia de distribuição de dose é configurada para se encaixar confortavelmente na abertura da guia do espaçador de carregamento de dose (Figura 4B). Alternativamente, o espaçador de carregamento de dose é configurado para estar adjacente a qualquer uma das extremidades da guia de distribuição de dose.

[033] Em uso, a guia de distribuição de dose é colocada na seringa antes ou depois da seringa ser carregada com fluido. A quantidade de fluido carregado pode ser determinada de modo tradicional (por exemplo, através de inspeção visual), sem o uso de um espaçador de carregamento de dose. Nessa circunstância, a guia de distribuição de dose é vantajosa quando a seringa é de certa forma deformável, de modo que a guia de distribuição de dose adicione estabilidade e assim um melhor controle sobre a dose distribuído.

[034] Quando usado com o espaçador de carregamento de dose, a guia de distribuição de dose é colocada na seringa antes ou após a seringa ser carregada com o fluido; a seringa é carregada com o excesso de fluido; o espaçador de guia de carregamento de dose é colocado sobre/contra a guia de distribuição de dose; o êmbolo é pressionado até que o espaçador de carregamento de dose interrompe o movimento do êmbolo, expelindo o excesso de fluido; a guia de carregamento de dose é removida; a agulha de seringa é colocada onde o fluido deve ser distribuído; o êmbolo é pressionado até que a guia de distribuição de dose interrompa o movimento do

êmbolo, distribuindo o fluido (por exemplo, administrando a medicação). Em outras palavras, o êmbolo percorre ao longo do comprimento do corpo de seringa a partir do ponto A para o ponto B, a distância entre o ponto A e B é diretamente relacionada com a altura do espaçador de carregamento de dose e a altura da guia de distribuição de dose, e relacionada com o volume (dose) a ser distribuído pela seringa.

[035] Referindo-se à Figura 5, essa modalidade ilustra um sistema de um espaçador de carregamento de dose duplo (Figura 5A) configurado para uso com a guia de distribuição de dose (Figura 5B). Este exemplo foi projetado para uso com uma seringa de vidro BD 0,5 cc Hypak™ com uma agulha BD PrecisionGlide™ 27 G $\frac{1}{2}$ " para distribuir uma dose de 7,5 µl. Nesse exemplo, a seringa tem uma depressão na extremidade proximal em que a guia de distribuição de dose insere 0,6 mm. Assim, as dimensões da guia de distribuição de dose têm uma altura mais longa do que aquela da guia de carregamento de dose, 8,01 mm em comparação a 7,86 mm de espaçador, respectivamente, para levar em conta a depressão na seringa e ainda guiar a distribuição precisa de uma dose de 7,5 µl.

[036] A guia de carregamento de dose, a guia de distribuição de dose e o sistema de guia duplo (guias de carregamento de dose/distribuição de dose) da presente invenção são particularmente úteis em circunstâncias em que os volumes precisos de medicação ou amostra são exigidos. Por exemplo, a distribuição de um volume preciso pode ser importante quando um agente farmacêutico é muito ativo de

modo que uma quantidade pequena resulta em atividade biológica significativa (tal como insulina); ou em que um agente farmacêutico pode ter efeitos colaterais se um volume não preciso for distribuído; ou em que o sítio de administração é pequeno, tal como no olho (por exemplo, IBI-20089, IBI-10090, injeção de ranibizumabe LUCENTIS®, AVASTIN® bevacizumab ou VEGF Trap-Eye).

[037] A guia de carregamento de dose, a guia de distribuição de dose ou sistema de guia duplo da presente invenção também podem estar incluídos em um kit. O kit pode incluir pelo menos uma guia ou um sistema de guia duplo; ou pode incluir uma primeira guia ou sistema de guia duplo para carregar uma primeira unidade de dose, e uma segunda guia ou segundo sistema de guia duplo para carregar um segundo volume unitário de dose, etc. O kit pode incluir pelo menos uma seringa para uso com a guia ou sistema de guia duplo. O kit pode incluir um agente farmacêutico ou outro agente ativo, um padrão (por exemplo, para uso com detecção analítica), ou materiais para prática de usuário (por exemplo, salina). O agente farmacêutico pode ser pré-carregado na seringa, por exemplo, o excesso de agente foi pré-carregado no corpo da seringa.

EXEMPLOS

Exemplo 1. Aprimoramento de precisão de carregamento de seringa de volume pequeno com o espaçador de carregamento de dose

[038] Esse exemplo foi projetado para determinar o desvio padrão de uso de uma seringa de calibre 28 para

distribuir 7,5 µl de uma composição de liberação prolongada (IBI-10090, que tem uma densidade de ~1,15 mg/µl), com ou sem a guia de "espaçador" de carregamento de dose.

[039] Foram dadas dez seringas de insulina comerciais (calibre 28) a quatro pessoas; para cada seringa, aproximadamente 10 µl foram retirados diretamente a partir de uma ampola de amostra. O excesso de amostra foi expresso até que aproximadamente 7,5 µl foi retido na seringa conforme determinado visualmente (isto é, "medindo-se visualmente" o volume correto unitário). O volume unitário foi injetado, em seguida, em uma ampola tarada e o peso foi gravado. Isso foi repetido para todas as dez seringas.

[040] As mesmas quatro pessoas, em seguida, retiraram aproximadamente 10 µl de amostra e expressaram o excesso de volume com o auxílio da guia de carregamento de dose removível conforme descrito no presente documento até que aproximadamente 7,5 µl foram retidos na seringa conforme determinado pela parte de colar da guia de carregamento de dose. Em seguida, o volume unitário foi injetado em uma ampola tarada e o peso foi gravado. Isso foi repetido para todas as dez seringas. Os dados estão mostrados na Tabela 1:

Tabela 1. Precisão comparativa de dosagem, carregamento de seringa, com ou sem a guia

sem guia de carregamento de dose					com guia de carregamento de dose			
Usuário	1	2	3	4	1	2	3	4
Seringa	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
1	7,23	10,85	9,47	7,76	9,52	9,50	9,55	8,15
2	7,54	10,11	7,06	9,56	9,62	9,94	9,01	8,18
3	7,47	9,50	9,36	10,09	8,93	9,37	8,25	9,08
4	8,47	9,96	13,36	6,12	9,60	8,44	7,70	8,30

5	7,10	10,11	12,43	9,85	8,70	8,55	8,48	8,89
6	9,23	11,20	7,94	10,47	8,48	7,63	9,07	8,15
7	9,54	8,51	10,43	8,99	9,20	8,10	8,06	7,89
8	8,32	8,45	10,28	10,06	9,75	8,12	8,74	8,06
9	9,19	11,94	10,72	8,99	8,43	8,15	9,62	8,39
10	9,09	10,06	11,53	7,30	8,79	9,23	7,75	8,11
	Peso médio (mg) 9,39				Peso médio (mg) 8,68			
	SD 1,57				SD 0,63			
	RDS 16,68				RDS 7,28			
	Volume médio (µl) 8,17				Volume médio (µl) 7,48			
	SD 1,36				SD 0,55			
	RDS 16,68				RDS 7,35			

[041] Conforme pode ser observado a partir dos dados na Tabela 1, uma precisão significativa foi alcançada através do uso do dispositivo de espaçador de carregamento de dose.

[042] Em vários experimentos adicionais com o uso da guia de carregamento de dose removível, as seringas foram carregadas com uma composição farmacêutica com o uso da guia, e a precisão foi demonstrada conforme mostrado na Tabela 2:

Tabela 2. Precisão de 300 doses de 7,5 µl guiadas

Nº de seringas	Nº de usuários	Total	mg média	µl média
10	10	100	8,72 ± 1,05	7,58 ± 0,91
10	10	100	8,454 ± 0,79	7,43 ± 0,69
10	10	100	8,55 ± 0,68	7,50 ± 0,59

[043] Um conjunto adicional de dados foi coletado com o uso de água, conforme mostrado na Tabela 3:

Tabela 3. Precisão de 100 doses de 7,5 µl guiadas

Nº de seringas	Nº de usuários	Total	mg média	µl média
10	10	100	7,53 ± 0,44	7,53 ± 0,44

Exemplo 2. Sistema de guia de distribuição de dose/carregamento de dose duplo

[044] Nos experimentos anteriores, com o uso de um espaçador de carregamento de dose de 8,45 mm e um anel de distribuição de dose de 8,00 mm com a seringa de vidro BD 0,5 cc Hypak™ fixada com uma agulha BD PrecisionGlide™ 27 G 1/2", o volume distribuído foi superior ao 7,5 µl esperado. Após o exame cuidadoso da seringa BD Hypak™, observou-se que o flange da extremidade proximal da seringa, onde a haste de êmbolo entra no corpo de seringa, não é perfeitamente plano; mas ao invés disso o mesmo tem uma ranhura ou depressão de 0,6 em que a guia de distribuição na verdade se assenta ou se afunda. As dimensões da guia de carregamento de dose e da guia de distribuição de dose foram reprojetadas, em seguida, para criar um espaçador de 7,85 mm e um anel de 8,0 mm correspondente, que resultou na distribuição mais precisa de uma dose de ~7,5 µl. A Tabela 4 mostra os dados compilados com o uso desse sistema de guia duplo para um fluido que tem uma densidade de 1,16 gm/ml (1,16 mg/µl), de modo que $8,62 \text{ mg} / 1,16 \text{ mg} / \mu\text{l} = 7,43 \mu\text{l}$.

Tabela 4. Distribuição de 7,5 µl com o uso do sistema de guia de distribuição de dose e carregamento de dose duplo.

	Nº de seringa						
	1	2	3	4	5	6	7
	9,10	8,89	8,65	8,27	8,27	9,37	8,71
	9,18	8,69	9,16	8,20	8,90	9,69	7,29
	8,55	8,22	9,17	7,98	8,57	9,99	7,91
	8,38	8,54	8,94	8,70	8,79	8,92	8,37
	9,96	9,03	8,99	8,34	8,58	9,33	8,06

	8,44	8,35	8,62	8,32	8,67	9,20	6,89		
	8,88	8,71	9,02	8,56	8,32	8,56	7,28		
	8,85	8,41	9,11	8,65	8,89	8,41	7,98		
	8,97	8,08	8,44	8,20	8,79	7,93	7,87		
	9,12	8,80	8,88	8,18	8,47	9,42	8,50	Peso (mg)	Volume (µl)
Média	8,94	8,57	8,90	8,34	8,63	9,08	7,89	8,62	7,43
SD	0,46	0,31	0,25	0,23	0,22	0,63	0,58	0,55	0,47
RD	5,12	3,56	2,81	2,75	2,59	6,91	7,38	6,39	6,39

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema guia de distribuição de dose e carregamento de dose duplo para carregamento e distribuição de um volume de dose pequeno unitário a partir de uma seringa de injeção (305), caracterizado por compreender:

(a) uma guia de distribuição de dose (400) configurada para ser colocada pelo menos parcialmente ao redor de uma haste de êmbolo de seringa estendida (307) de uma seringa de injeção (305) em uma localização proximal da extremidade proximal de um corpo de seringa (308) da seringa de injeção, e distal da extremidade proximal da haste de êmbolo estendida (307) para guiar o deslocamento guiado da haste de êmbolo através da mesma, em que a guia de distribuição de dose (400) é rígida ao longo da altura da mesma e tem uma dimensão predeterminada e é configurada para parar o movimento da haste de êmbolo de seringa estendida (307) no corpo de seringa (308) de modo que uma distância predeterminada permanece entre a extremidade proximal do corpo de seringa e a extremidade proximal da haste de êmbolo, a distância predeterminada correspondendo à dimensão predeterminada; e

(b) uma guia de carregamento de dose removível (100) compreendendo uma parte de pega (101) e uma parte de colar (102) conectada à parte de pega (101), a parte de colar (102) configurada para ser colocada de modo removível ao longo da guia de distribuição de dose (400), em que a parte de colar (102) é rígida ao longo da altura da mesma e inclui uma abertura (103) para receber de modo removível a guia de

distribuição de dose (400), em que a parte de colar (102) tem uma dimensão predeterminada e é configurada para parar o movimento da haste de êmbolo de seringa estendida (307) no corpo de seringa (308) de modo que uma distância predeterminada permanece a extremidade proximal do corpo de seringa (308) e a extremidade proximal da haste de êmbolo (307), a distância predeterminada correspondendo à dimensão predeterminada da parte de colar (102) da guia de carregamento de dose removível (100), em que opcionalmente, a guia de carregamento de dose removível (100) compreende uma indicação de um volume de dose a ser retido pela seringa de injeção (305) usando a guia de carregamento de dose removível (100);

em que a diferença entre a dimensão predeterminada da guia de distribuição de dose (400) e a dimensão predeterminada da guia de carregamento de dose (100) é h calculada a partir da fórmula:

$$v = \pi r^2 h$$

em que V é o volume de dose a ser distribuído, r é o raio da dimensão interna do corpo de seringa (308) e h é a distância que a haste de êmbolo (307) tem que percorrer no corpo de seringa para distribuir o volume de dose;

em que, opcionalmente, a dimensão predeterminada da guia de distribuição de dose (400) é ajustada para corrigir uma depressão na extremidade proximal do corpo de seringa (308); e

em que, opcionalmente, a seringa de injeção (305) é uma seringa de vidro.

2. Kit, caracterizado por compreender o sistema guia de distribuição de dose duplo conforme definido na reivindicação 1.

3. Kit, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por compreender uma composição farmacêutica pré-carregada na seringa de injeção (305).

4. Kit, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é selecionada a partir de insulina, IBI-20089, ranibizumabe, bevacizumab, VEGF Trap-Eye, um opióide ou IBI-10090.

5. Método para uso de sistema de distribuição de dose e carregamento de dose duplo, conforme definido na reivindicação 1, caracterizado por compreender as etapas de:

retirar um excesso de fluido de uma seringa (305) compreendendo a guia de distribuição de dose (400);

colocar a parte de colar (102) da guia de carregamento de dose (100) contra a guia de distribuição de dose (400);

pressionar a haste de êmbolo (307) até a guia de carregamento de dose (100) parar o movimento da haste de êmbolo (307); e

remover a guia de carregamento de dose (100).

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por compreender adicionalmente a etapa de pressionar a haste de êmbolo (307) até a guia de distribuição de dose (400) parar o movimento da haste de êmbolo (307).

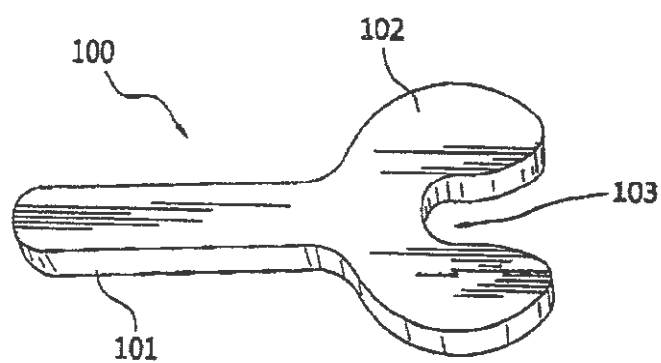


FIG. 1A

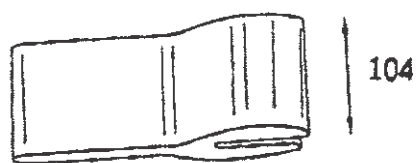
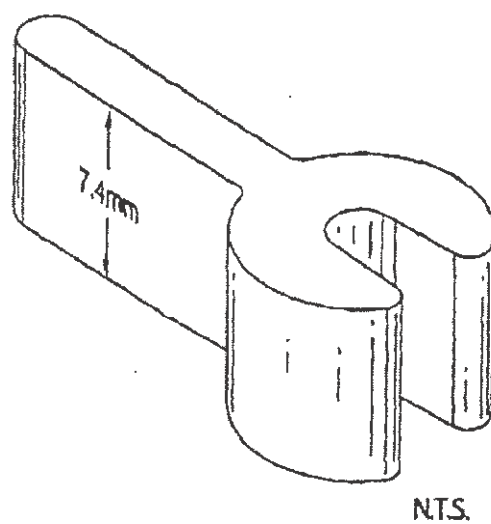
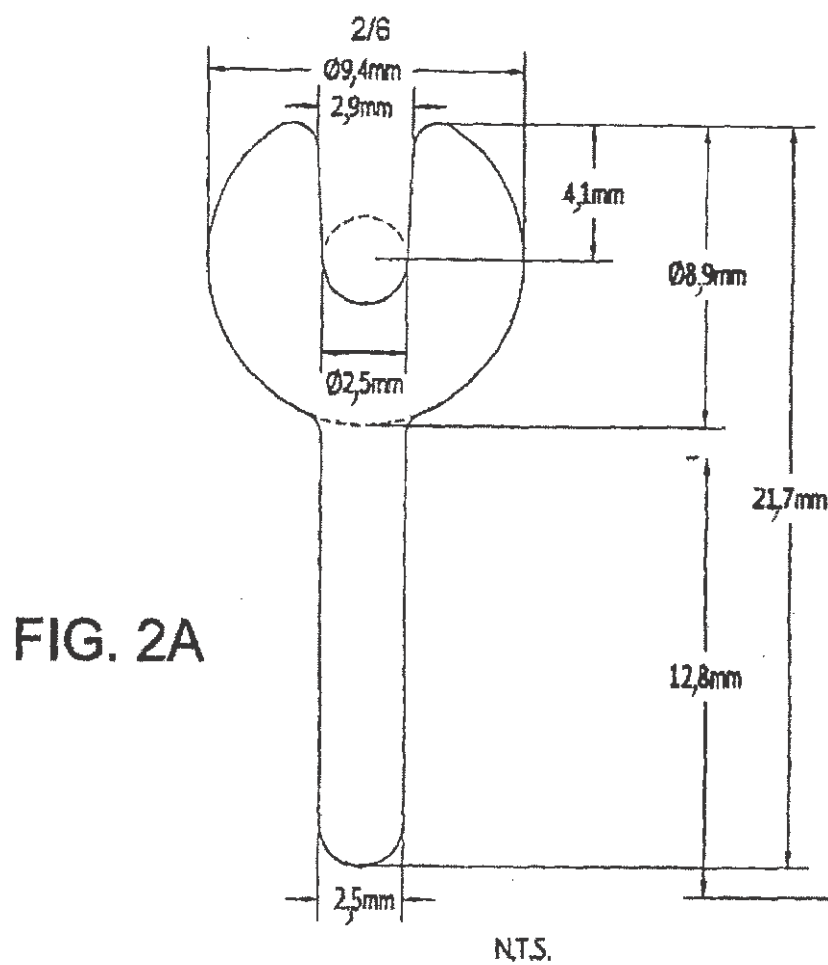


FIG. 1B



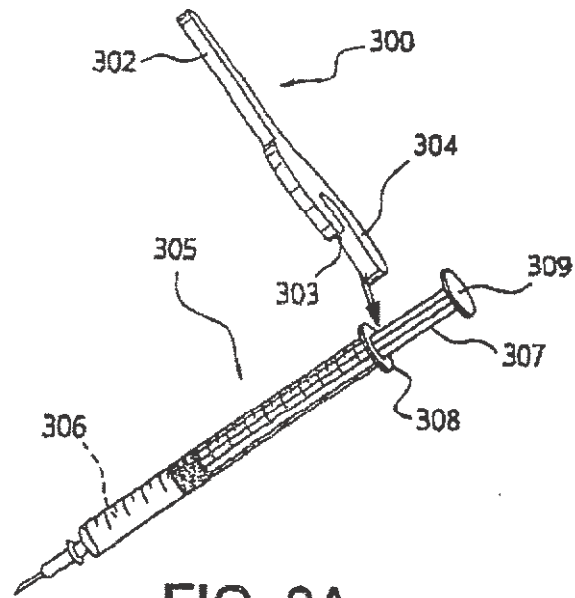


FIG. 3A

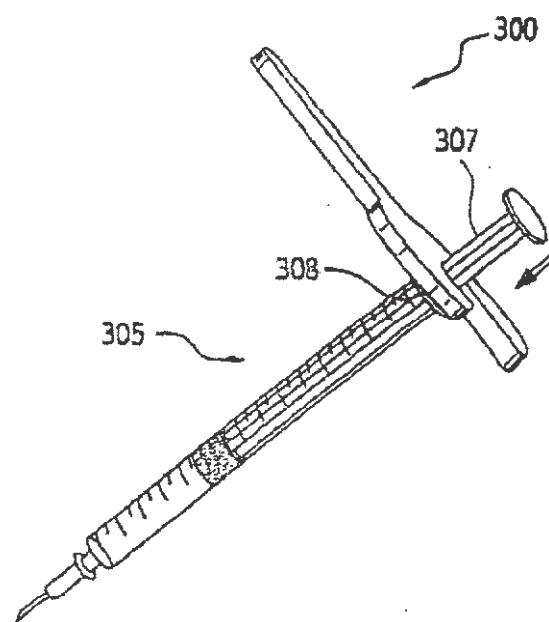


FIG. 3B

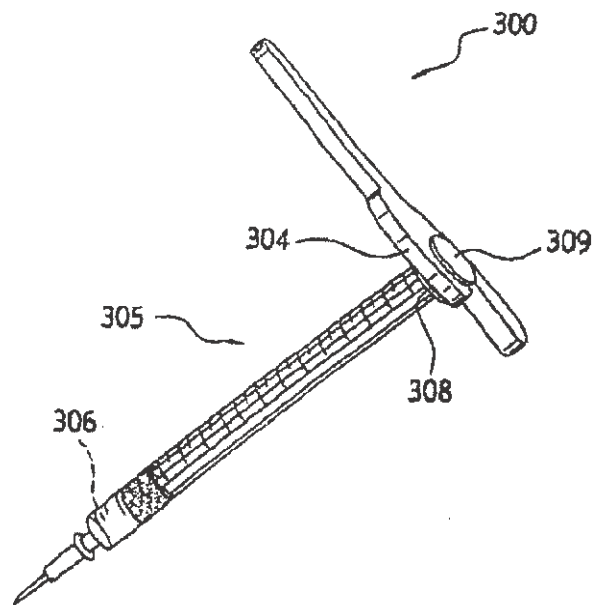


FIG. 3C

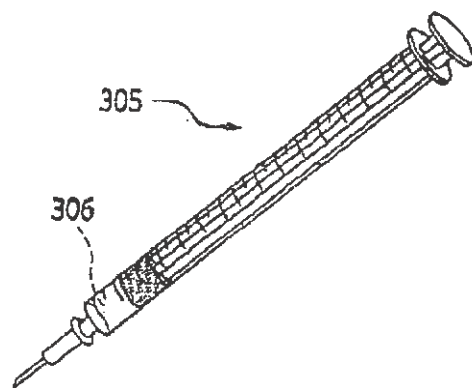


FIG. 3D

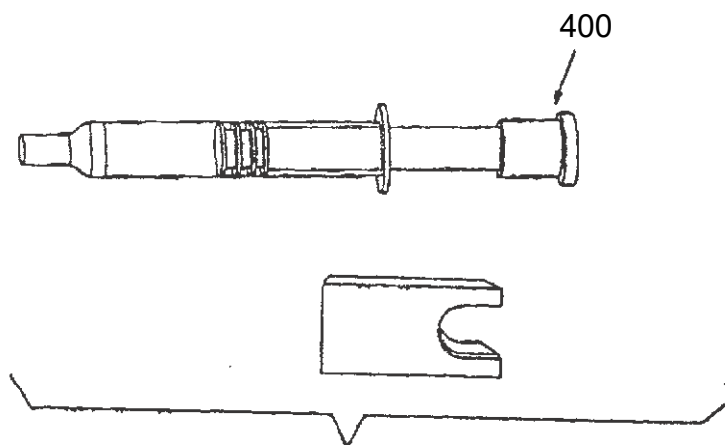


FIG. 4A

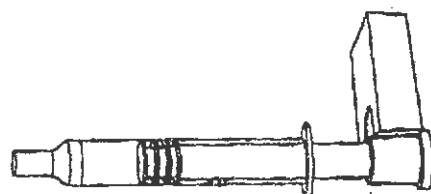
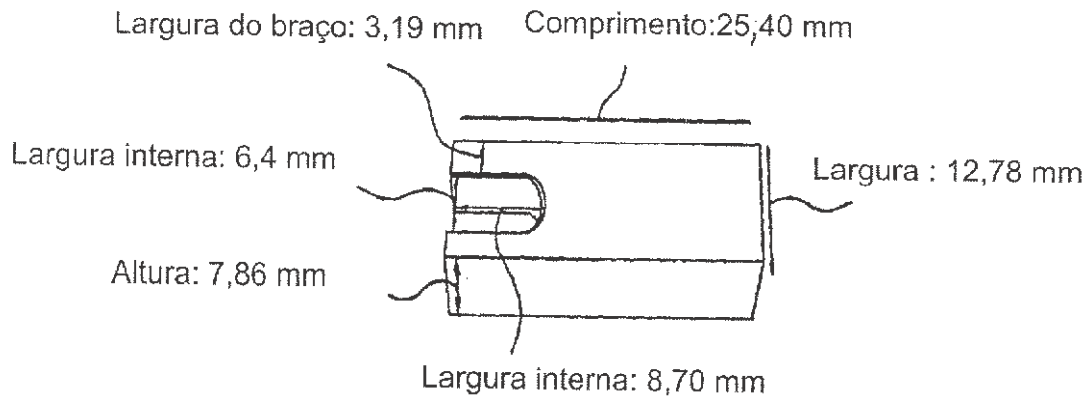
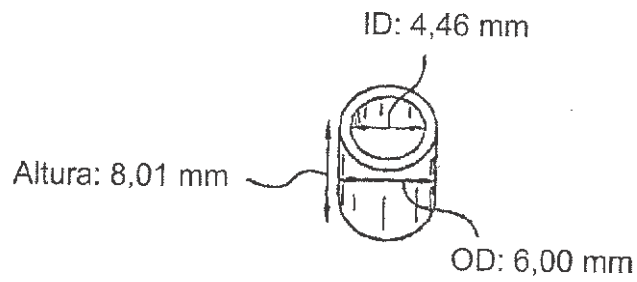


FIG. 4B

**FIG. 5A****FIG. 5B**