

(12) **PEDIDO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2016.08.02	(73) Titular(es): HOVIONE FARMACIENCIA SA SETE CASAS 2674-506 LOURES	PT
(30) Prioridade(s):		
(43) Data de publicação do pedido: 2018.02.02	(72) Inventor(es): LEANDRO MARTINS	PT
(45) Data e BPI da concessão: /	(74) Mandatário:	

(54) Epígrafe: **MÉTODO E APARELHO PARA MELHORAR O DESENVOLVIMENTO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E DE PREPARAÇÃO DE AMOSTRAS PARA MEDIÇÃO PRECISA E REPRODUTÍVEL DO TAMANHO DE PARTÍCULAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO RELACIONA-SE COM UM MÉTODO E UM APARELHO PARA MELHORAR A PRECISÃO E A REPRODUTIBILIDADE DA ANÁLISE DE TAMANHO DE PARTÍCULAS POR DIFRAÇÃO LASER. TÍPICAMENTE, A PREPARAÇÃO DE PARTÍCULAS DE PÓ DESTINADAS A ANÁLISE DE DIFRAÇÃO A LASER RECORRE À UTILIZAÇÃO DE BANHOS DE ULTRASSONS, OS QUAIS DISPERSAM OS AGLOMERADOS DESSAS PARTÍCULAS, POSSIBILITANDO ASSIM, UMA MEDIÇÃO RIGOROSA. CONTUDO, A PRECISÃO E REPRODUTIBILIDADE DA DISPERSÃO DE AGLOMERADOS É AFETADA PELO DESGASTO, CORROSÃO E IDADE DA SONDA DE ULTRASSONS UTILIZADA PARA EFETUAR AS MEDIÇÕES. AS DIFERENÇAS NO DESEMPENHO DA SONICAÇÃO PODE SER COMPENSADA POR AJUSTES DE VOLTAGEM DA SONDA DE ULTRASSONS, CONDUZINDO A UMA MELHORIA SUBSTANCIAL NA PRECISÃO E REPRODUTIBILIDADE DA DETERMINAÇÃO DA DIMENSÃO DE PARTÍCULAS.

RESUMO

Método e aparelho para melhorar o desenvolvimento de métodos analíticos e de preparação de amostras para medição precisa e reprodutível do tamanho de partículas

A presente invenção relaciona-se com um método e um aparelho para melhorar a precisão e reprodutibilidade da análise de tamanho de partículas por difração a laser.

Tipicamente, a preparação de partículas de pó destinadas a análise de difração a laser recorre à utilização de banhos de ultrassons, os quais dispersam os aglomerados dessas partículas, possibilitando assim, uma medição rigorosa.

Contudo, a precisão e reprodutibilidade da dispersão de aglomerados é afetada pelo desgaste, corrosão e idade da sonda de ultrassons utilizada para efetuar as medições.

As diferenças no desempenho da sonicação pode ser compensada por ajustes de voltagem da sonda de ultrassons, conduzindo a uma melhoria substancial na precisão e reprodutibilidade da determinação da dimensão de partículas.

DESCRIÇÃO

Método e aparelho para melhorar o desenvolvimento de métodos analíticos e de preparação de amostras para medição precisa e reprodutível do tamanho de partículas

5

REFERÊNCIA A PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS:

O presente pedido de patente beneficia e reivindica a prioridade do pedido de patente provisório português nº 109563, apresentado a 2 de Agosto de 2016.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção relaciona-se com um método e um aparelho para melhorar a preparação de amostras para medição do tamanho de partículas por difração a laser, particularmente para a calibração de sondas de ultrassons usadas na preparação ultrassónica de amostras de pós de elevada coesão para medição de dimensão de partículas.

20

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A difração a laser é uma técnica bem conhecida para medição de tamanhos de partículas em pós, em estado seco ou em suspensões líquidas. Uma luz laser é dirigida através do pó ou da suspensão que contém as partículas a serem medidas. Estas provocam a difração da luz, sendo o grau ou ângulo de difração dependente do tamanho das partículas em suspensão. Através da medição da difração do laser é assim possível calcular a dimensão das partículas de uma determinada amostra. Esta técnica é descrita, por exemplo, no artigo "Particle Size analysis by laser diffraction: ISO 1332, Standard Operating Procedures, and Mie theory" de Rod Jones, publicado no American Laboratory, Jan. 2003, pp. 44-47.

30

A medição precisa e rigorosa do tamanho de partículas, do tamanho médio de partículas e da distribuição do tamanho das partículas é importante, especialmente na indústria farmacéutica, onde o tamanho da partícula é um atributo de
5 qualidade crítico na determinação da forma como os fármacos ativos podem ser formulados, quão estáveis são os fármacos ativos e o quanto é a sua biodisponibilidade. Para determinadas aplicações, é necessário que as partículas de um fármaco sejam formuladas de forma a terem um tamanho médio de partículas
10 variável, no máximo, de ± 0.2 micron ou mesmo de ± 0.1 micron. Trata-se, portanto, de um nível de rigor excepcional. Na indústria farmacéutica, a precisão e reprodutibilidade das medições de tamanho de partículas são imprescindíveis ao desenvolvimento do processo de produção e de validação, bem
15 como para fins de controlo de qualidade e desenvolvimento de produtos genéricos.

Desta forma, existe a necessidade de se produzir estas partículas com um elevado nível de precisão. No entanto, isto
20 é apenas assegurado se o método analítico for suficientemente rigoroso, ao ponto de ser possível efetuar a medição do tamanho das partículas com o adequado nível de precisão.

Infelizmente, desde que o método de difração a laser passou a
25 ser uma técnica largamente utilizada, têm sido reportadas variações inexplicáveis ao nível do rigor de medição de tamanho de partícula com esta técnica. Estas variações inexplicáveis, na precisão das medições, constituem um obstáculo à obtenção das vantagens acima mencionadas e, mais importante ainda,
30 impedem que laboratórios de análise química, efetuem, de forma independente, a verificação e comparação dos resultados obtidos por uma outra entidade. Foram já enunciadas várias teorias para explicar estas variações, tais como os artefactos

de algoritmos ocorrentes na interpretação da difração dos feixes de laser, a natureza caótica do movimento das partículas, a presença de picos de bolhas, de artefactos térmicos, de artefactos de dispersão a seco, de artefactos de modelos óticos ou do ângulo de incidência do raio laser na superfície das partículas. Estes problemas encontram-se abundantemente descritos na literatura (1, 2, 3, 4 e 5), tendo sido apontadas soluções para os mesmos. Contudo, nenhuma das soluções propostas resolveu o problema da precisão da medição do tamanho das partículas.

A investigação subjacente à presente invenção está direccionada para a melhoria da desagregação das partículas testadas.

É amplamente reconhecido que as partículas apresentam propensão para se aglomerarem ou se unirem. Isto é particularmente verdade nos casos de partículas que foram sujeitas a processos de redução de tamanho, tais como a moagem, micronização em moinho de jato ou "wet polishing". As partículas sujeitas a estes processos de redução de tamanho apresentam um nível de coesão muito alto, i.e. as partículas unem-se e formam aglomerados de partículas. Por esta razão, é preferível suspender as partículas num meio de suspensão adequado, o qual irá promover a desagregação dos agrupamentos assim formados. Na ausência deste passo de suspensão, a medição do tamanho de partículas realizado num equipamento de difração a laser pode resultar em leituras de medição grandemente imprecisas devido ao facto do método de difração a laser ser incapaz de distinguir entre partículas individuais, de grande dimensão, e partículas de menores dimensões, que se uniram e formam um grande aglomerado com as mesmas dimensões.

Para se realizar a desagregação das partículas em suspensão, e para aumentar a precisão da medição de tamanho de partículas, é reconhecida a prática de se colocar a suspensão em banho ultrassônico, numa fase anterior à da medição do tamanho de partículas. O banho de ultrassons contém uma sonda de ultrassons, a qual excita as partículas na suspensão, causando a sua desagregação e provocando assim a separação uma das outras. Este processo é divulgado, por exemplo, no documento EP 1 879 688 B1 (Orion) ou no documento WO 2008/016691 A2 (Covaris, Inc.).

Durante o referido processo de desagregação, é importante que a sonda de ultrassons seja definida com os parâmetros de voltagem corretos. Caso o parâmetro de voltagem definido seja demasiado baixo, as partículas não se separam completamente umas das outras ou o processo demorará demasiado tempo. No caso da voltagem definida ser demasiado alta, a agitação das partículas pode causar a rutura de partículas individuais para uma menor dimensão da que é resultante do processo de produção. Foi descoberto que em todos estes casos, a deficiente desagregação das partículas conduz a uma incorreta medição de tamanho das mesmas.

Na prática corrente, os pós de interesse para medições de tamanho de partículas devem ser submetidos a um passo de preparação da amostra de forma a assegurar que essa medição é de precisão mais provável, sempre que estas partículas se encontrem em suspensão em meio líquido, ao invés de se encontrarem no estado seco. Quando se encontram numa suspensão líquida, os aglomerados de partículas devem ser totalmente dispersos, para que o feixe de laser seja difratado por partículas individualizadas e não por aglomerados das partículas. É de notar que a difração do feixe de laser, pelos

aglomerados das partículas, obviamente resultará em medições de tamanho incorretas.

Para este efeito, amostras de pós selecionadas são usualmente colocadas num anti-solvente adequado, no qual poderão ser suspensos. Poderá ser também adicionado um dispersante para promover a desagregação destes pós. A suspensão é então colocada num banho de ultrassons, o qual compreende uma sonda de ultrassons conectada a uma fonte de energia e a um controlador de voltagem. A amostra é então sonicada por um período estabelecido, obtendo-se assim a dispersão dos aglomerados de pós.

Nos equipamentos de difração que se encontram comercialmente disponíveis, tais como os modelos produzidos pela Malvern Instruments (Malvern, UK), o banho de ultrassons é fornecido no interior do próprio aparelho, mas a amostra pode ser também preparada num banho de ultrassons independente, mas adequadamente adjacente ao referido aparelho. Neste tipo de equipamento, a voltagem que é aplicada à amostra é fornecida pela representação analógica numa escala de potência, a qual varia de 0% a 100% de potência máxima no programa do equipamento do fabricante. O utilizador desliza o comando de controlo de potência, no monitor do computador, para variar a voltagem da sonda de ultrassons. Nos equipamentos em que o banho de ultrassons não faz parte integrante do equipamento de difração de laser, a potência pode ser definida de várias formas; em alguns modelos, o banho de ultrassons funciona a voltagem constante, sendo o tempo de duração da sonicação a única variável que determina a obtenção de diferentes níveis de sonicação. Já noutros equipamentos, a energia aplicada pode variar pela utilização do controlo percentual de uma dada potência, ou ainda pela definição de um nível de potência em

watts ou volts. Noutras palavras, os métodos de definição dos parâmetros de energia a aplicar pela sonda de ultrassons varia de acordo com o equipamento usado.

5 Logo que a amostra é sonicada, de acordo com um dado método validado, é então introduzida no equipamento de difração a laser e a medição é realizada, sendo obtida informação acerca do tamanho das partículas, da distribuição de tamanho de partículas, área de superfície, etc.

10

Para ser possível obter uma medição rigorosa do tamanho de partículas de um determinado pó, é necessário executar dois passos distintos: primeiro, o método analítico deve ser desenvolvido e validado, sendo cada método analítico

15

específico para um dado produto. Este desenvolvimento do método é importante, uma vez que permite, em teoria, que a medição seja repetida por diferentes utilizadores mesmo usando diferente equipamento de difração a laser, em diferentes laboratórios, e obter resultados válidos - em princípio devem

20

ser obtidos os mesmos resultados quando se testa produtos do mesmo lote.

Correntemente, no desenvolvimento do método, o passo de sonicação e o seu correto processamento são importantes. Para

25

se obter uma definição correta para análise do tamanho de partículas de um dado composto, é necessário executar um procedimento de calibração de forma a se obter a correta definição da potência da sonda de ultrassons e de se determinar o tempo certo de sonicação para a suspensão. Deve ser

30

sublinhado que esta calibração varia de produto para produto, uma vez que os produtos diferem em termos de coesão e na forma como respondem à sonicação. A potência definida para a cabeça da sonda de ultrassons é estabelecida através de um comando

controlador, o qual tem uma escala de 0% a 100%, sendo 100% o nível de potência máximo. O comando controlador de potência é, portanto definido de maneira a que o utilizador selecione o nível de potência baseado numa percentagem da potência nominal máxima para a sonda de ultrassons. Para o desenvolvimento do método e procedimento de validação é selecionada uma potência definida pelo comando controlador, sendo uma suspensão de amostra, contendo partículas de dimensão conhecida, exposta à sonicação ou à agitação de ultrassons. A medição de tamanho de partículas por difração a laser é realizada e registada em intervalos de tempo regulares até que a completa desagregação das partículas tenha sido confirmada, o tempo máximo seja atingido ou que a rutura das partículas seja detetada (a medição do tamanho de partículas é inferior ao tamanho das partícula da amostra, no caso das suas dimensões serem conhecidas).

O processo é então completado a diferentes níveis de potência definidos para a sonda de ultrassons e os resultados são analisados por difração a laser, para determinação do nível de potência ótimo e tempo de exposição para o tipo de partícula da amostra. As definições de potência são então registadas como a definição percentual que deve ser estabelecida no comando de controlo de potência. Esta definição da potência é então estabelecida como parte do procedimento de desenvolvimento do método e subsequentemente repetida usando-se diferentes lotes do mesmo produto, para obtenção de dados robustos sobre os quais se irá basear a aplicação das definições quando no futuro se trabalhar com amostras do mesmo produto. Este procedimento é conhecido como desenvolvimento de método e validação e, dado o tempo necessário para completar todo o ciclo, só é normalmente efetuado quando um novo produto é testado pela primeira vez. As definições assim validadas são

depois aplicadas quando da utilização do mesmo tipo de banhos de ultrassons e de equipamento de medição de tamanho de partículas por difração a laser.

- 5 Após a realização do desenvolvimento de método e validação do estado da técnica, o segundo passo da operação é mera análise de rotina, na qual o utilizador consulta os dados de desenvolvimento de método relevantes para o produto de interesse, define os parâmetros da sonda de ultrassons e da
10 cabeça de ultrassons para a potência de sonicação requerida e para o tempo prescrito, determinando assim a dimensão da partícula utilizando o aparelho de difração a laser.

Teoricamente, a determinação do tamanho de partículas por
15 difração a laser, dado um pó homogêneo, deverá sempre apresentar o mesmo resultado. Contudo, na prática isto não acontece, sendo observadas variações significativas mesmo quando o mesmo lote de pó é testado em diferentes aparelhos de difração a laser. Na verdade, foi relatado que, ocasionalmente,
20 ocorre um desvio significativo nos resultados obtidos por medição em diferentes aparelhos de difração a laser, mas do mesmo modelo de fabricante e usando as mesmas definições apuradas no mesmo lote de um produto. Testes efetuados usando dois aparelhos diferentes nem sempre produzem resultados
25 idênticos, em particular quando os requisitos de precisão são muito elevados - como no caso de partículas de dimensões muito reduzidas, como as requeridas para produtos inaláveis. Se o tamanho de partícula alvo for de 50 micron, então uma variação de ± 3 micron não é significativa. Contudo, se o tamanho alvo
30 for de 4 micron, então a mesma variação é extremamente significativa.

De forma análoga foi observado que o mesmo aparelho pode produzir resultados diferentes ao testar diferentes amostras do mesmo lote de produto em ocasiões diferentes.

5 O problema é ainda constituído pelo facto de que este evento ocorre de forma intermitente. Em determinadas ocasiões, dois aparelhos de difração a laser diferentes apresentam diferentes dados de medição de tamanho de partículas para um mesmo lote de pó. Contudo, noutras ocasiões, neste caso a tempos de
10 medição posteriores, diga-se, meses depois, os mesmos dois aparelhos apresentaram dados concordantes, sendo estes dados substancialmente semelhantes para os dois aparelhos.

Será de notar como a natureza intermitente destas variações
15 dos dados obtidos nos testes de medição, teve um importante impacto nas operações analíticas da indústria farmacêutica. A difração a laser é considerada como um método analítico de precisão, o que é confirmado pela vasta aceitação desta técnica, não apenas para investigação e desenvolvimento, mas
20 ainda com grande importância no controlo de qualidade. Nesta função, quando um fabricante fornece um produto produzido de acordo com determinadas especificações de partículas e o comprador precisa de verificar que o referido produto cumpre de facto as devidas especificações de qualidade, discordâncias
25 sobre os dados dos testes já levaram a situações em que o comprador tivesse rejeitado lotes de produtos que aparentemente não cumpriam os requisitos das características das partículas, com custos elevados para o fabricante. Este é um problema conhecido há mais de 20 anos, mas tal como
30 mencionado anteriormente, nenhuma solução foi encontrada. Por vezes, utilizadores recorrem à aquisição de novas sondas de ultrassons, de custo elevado, mas não há fundamentos científicos que suportem este ato. Noutros casos, há a

culpabilização do técnico de análises, após se ter incorrido em onerosas investigações. Em casos extremos, a análise de partículas através de difração a laser é substituída, na folha de especificação do produto, por um outro método menos rigoroso
5 mas de maior reprodutibilidade.

A presente invenção reside na identificação da causa o problema acima mencionado, i.e. da falta de reprodutibilidade dos resultados das medições, devida a diferenças e variações da
10 sonicação por ultrassons originadas por zonas desgastadas e/ou danificadas das cabeças nas sondas de ultrassons. Foi observado que, à medida que as sondas de ultrassons iam sendo usadas, as respectivas superfícies de vibração se tornavam erodidas e desgastadas. As sondas erodidas e desgastadas conferem menos
15 energia, e portanto apresentavam uma menor capacidade de sonicação, enquanto sondas defeituosas ou danificadas podem sonicar a amostra em demasia e causar a rutura das partículas. Em consequência, ao definir a potência de sonicação através do estabelecimento percentual da potência, pelo comando de
20 controlo de potência, que foi estabelecido durante o desenvolvimento do método e processo de calibração, a potência efetivamente fornecida pela cabeça de ultrassons, pode ser diferente para diferentes sondas de ultrassons, como foi agora observado em várias ocasiões. Ou seja, a potência estabelecida
25 pela utilização do comando controlador, de acordo com o desenvolvimento do método e processo de validação, nem sempre resulta na mesma voltagem que é produzida pela cabeça de ultrassons. Os inventores verificaram que esta diferença, relacionada com a potência de sonicação, explica as variações
30 encontradas nas medições de tamanho de partículas que têm sido relatadas ao longo do tempo.

A necessidade de controlo da voltagem, na sonda de ultrassons, é conhecida e existem várias referências no estado da técnica a este facto e aos mecanismos de controlo usados no ajuste da voltagem. Por exemplo, o documento US20100191120A1 reivindica
5 um sistema de ultrassons que compreende uma sonda de ultrassons e um processador, em que um sensor é configurado para detetar um nível de parâmetro associado a um objeto em contacto com esse sensor. O processador, acoplado à sonda, encontra-se configurado para gerar um sinal, o qual se encontra associado
10 a uma ação, sempre que seja detetado um nível de pelo menos um dos parâmetros associados a esse objeto e que se encontre numa determinada gama de parâmetros pré-determinados, incluindo estes a voltagem. O sistema de ultrassons é controlado em função de alterações de capacitância detetadas na superfície
15 da sonda de ultrassons. No entanto, o objetivo deste sistema é o de tornar a operação do próprio sistema mais simples por parte do utilizador, através da redução do número de comandos manuais. Ou seja, o sistema fornece informação ao utilizador da ocorrência de alterações em certos parâmetros operativos,
20 incluindo os de voltagem, que poderiam eventualmente conduzir a ações de compensação de perda de eficiência da sonda. Sublinha-se que este documento não contém qualquer divulgação que permita ao perito identificar variações de voltagem durante a sonicação, que sejam devidas a níveis variáveis de corrosão
25 da sonda de ultrassons, como causa fundamental da dispersão imperfeita de aglomerados de partículas e, conseqüentemente, resultem na baixa reprodutibilidade da análise de tamanho de partículas por difração a laser. Adicionalmente, os requisitos de validação necessários na indústria farmacéutica, não teriam
30 permitido a definição automática de um nível de potência de sonicação diferente do nível pré-determinado no desenvolvimento de método e fase de validação.

A dificuldade em identificar a razão de raiz destas variações reside no facto de que alterações de voltagem produzidas por sondas envelhecidas ocorre em períodos muito longos e, por esse motivo, as diferenças inexplicáveis que são observadas nos dados das análises, até à data, não foram atribuídas a problemas relacionados com a sonicação e dispersão das partículas e, ainda menos, à variação da voltagem de saída das sondas de ultrassons.

10 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção propõe um método de aplicação e energia elétrica a uma sonda de ultrassons em banho de ultrassons, que compreende a medição da voltagem real, produzida por uma cabeça de ultrassons da sonda de ultrassons. Esta voltagem é medida por um voltímetro conectado a uma sonda de ultrassons, a qual é lida pelo utilizador, que posteriormente usa o controlador de potência percentual até que a voltagem visualizada seja substancialmente idêntica à voltagem desejada.

20 Numa primeira aplicação deste método, é possível realizar um desenvolvimento de método de análise de tamanho de partículas e validação por sonicação e difração a laser, de uma forma correta e reprodutível, de maneira a se preparar e analisar um pó de interesse.

Este método para desenvolvimento e validação de um procedimento analítico inclui um produto de interesse, tal como, mas não limitado a um produto farmacêutico, e a sua sonicação a uma dada potência de leitura, conferida pelo comando de controlo de potência, enquanto se olha para o voltímetro conectado à sonda de ultrassons, e o registo da potência definida e da correspondente voltagem. Enquanto o produto é sonicado a este

primeiro nível de potência, partes da amostra são medidas por difração a laser, para obtenção de informação da adequação da definição de potência escolhida, para efetuar a desagregação das partículas, bem como para identificação da duração de sonicação mais adequada, para aquele nível de potência. A amostra é então submetida a um segundo e diferente nível de potência, através da utilização do comando controlador de potência, sendo a voltagem real, produzida pela sonda de ultrassons, apresentada no voltímetro. O utilizador ajusta de novo a correspondente voltagem no voltímetro. São efetuadas, de novo, medições de tamanho de partículas em variados intervalos de tempo, através de difração a laser, sendo o processo repetido até que a medição de tamanho de partículas estabilize. O passo de desenvolvimento de método e validação encontra-se concluído, neste ponto, e o utilizador regista nível de potência percentual final estabelecido, bem como a correspondente voltagem do voltímetro (voltagem validada), usado para a sonicação da amostra e a duração deste processo.

Estas sonicações, desagregações e medições de tamanho de partículas são operações que são realizadas para todas as definições de potência efetuadas, sendo estas definições sempre verificadas pela observação do valor apresentado no voltímetro conectado à sonda de ultrassons.

Numa segunda aplicação do presente método, o utilizador usa os dados da potência percentual e voltagem validada, obtida no desenvolvimento de método e fase de validação para efetuar os subsequentes testes de rotina de medição do tamanho de partículas, para o mesmo produto para o qual o método foi desenvolvido. Enquanto no estado da técnica o utilizador podia apenas basear-se na escala de potência percentual de medição da potência fornecida à sonda de ultrassons, para estabelecer

as definições do sonicador, no caso da presente invenção o utilizador pode ajustar o comando de controlo de potência pela comparação dos valores apresentados no voltímetro com os valores de voltagem validados previamente. Desta forma, é possível ajustar a escala de potência percentual até que a voltagem apresentada no voltímetro iguale substancialmente a voltagem validada e concluindo assim as definições do sonicador e o processo de ajuste. A amostra pode ser agora sonicada de acordo com os parâmetros do desenvolvimento do método e validação, e testada posteriormente por difração a laser.

Tem-se verificado que, à medida que as cabeças das sondas de ultrassons envelhecem e ficam desgastadas, a leitura da potência percentual determinada durante o desenvolvimento do método e validação, deixa de corresponder à voltagem validada inicialmente: para uma determinada potência percentual, a voltagem medida na sonda de ultrassons torna-se menor, requerendo um aumento, na escala de potência percentual, de forma a se obter a voltagem ao nível da voltagem validada. Este ajuste, efetuado na potência percentual, compensa a redução da voltagem observada na sonda de ultrassons desgastada, permitindo assim, que as sondas sejam usadas sempre à voltagem validada, independentemente da sua idade e tempo de uso. Em consequência, a amostra de pó em suspensão é sempre sonicada com a mesma potência, sendo assim dispersa com o mesmo nível de eficiência.

Também deve ser notado que, no caso do desenvolvimento de método e de validação forem efetuados numa sonda de ultrassons velha e desgastada, o utilizador terá de reduzir a potência na escala de potência percentual, para que a voltagem apresentada, numa sonda nova e de eficiência mais elevada, seja concordante com a potência validada originalmente.

Para além disso, é de salientar que certos equipamentos de difração de laser incluem os seus próprios componentes de "hardware" de medição de potência ou voltagem e que, portanto, não será necessária a inclusão de um voltímetro adicional, uma vez que os circuitos desse equipamento são capazes de medir a voltagem realmente produzida correntemente pela sonda de ultrassons.

10 A presente invenção relaciona-se ainda com um aparelho para preparar amostras de um produto para realizar medição de tamanho de partículas. Este aparelho compreende uma fonte de alimentação, um comando controlador de potência, um controlador eletrónico, capaz de calcular a voltagem a partir de informação de potência percentual fornecida pelo comando controlador de potência e, em seguida, de converter a voltagem da fonte de alimentação em voltagem calculada adequada à sonda de ultrassons em banho de ultrassons contendo a suspensão das partículas de interesse, e um voltímetro conectado a uma sonda de ultrassons, a qual pode ser consultado pelo utilizador, para poder variar a voltagem até que a voltagem validada seja atingida. Pode também ser usado um comparador para variar, de forma automática, a voltagem até que seja atingida a voltagem validada. Um controlador de sonda pode integrar o voltímetro, o controlador de potência e o comparador.

A presente invenção relaciona-se ainda com um método, no qual a energia de ultrassons é usada para dispersar, de uma forma rigorosa e reprodutível, aglomerados de partículas de interesse que se encontrem em suspensão em meio líquido.

É ainda proposto, na presente invenção, um método em que a voltagem real, que é fornecida a uma sonda de ultrassons, possa

ser ajustada através de um comando de controle de potência variável e que este ajuste possa compensar as diferenças de desempenho de sonicação causadas por diferentes níveis de desgaste e corrosão na sonda de ultrassons.

5

Também é aqui proposto o uso de um aparelho de preparação de amostras para preparar uma amostra de partículas de interesse para medição de tamanho de partículas por difração a laser.

10 Outra proposta refere-se a um método no qual as diferenças na eficiência de sonicação, produzidas por diferentes sondas de ultrassons, possam ser compensadas e reduzidas, através do ajuste do comando de controle de potência, a um determinado nível alcançando uma leitura constante de voltagem validada
15 num voltímetro conectado à sonda de ultrassons.

A presente invenção relaciona-se ainda com um método de sonicação de uma suspensão de partículas para uso em análise de partículas por difração a laser. Este inclui a identificação
20 da definição da voltagem da sonda de ultrassons e do tempo de sonicação requerido para efetuar a desagregação das partículas de um produto específico, estabelecendo a potência da sonda pela medição da voltagem real fornecida pela sonda, ajuste das definições de potência da sonda até que a voltagem medida seja
25 a mesma que a voltagem validada, e a sonicação da suspensão durante o tempo identificado.

Na sua utilização, o método da presente invenção distingue-se dos do estado da técnica no facto do utilizador, quer no
30 desenvolvimento de um novo método para aplicação a um novo produto de interesse, ou na realização de uma análise de rotina, poder basear-se não apenas no comando de controle de potência, como forma única de definir a voltagem da sonda de

ultrassons, mas também na informação fornecida pelo voltímetro conectado à sonda de ultrassons, uma vez que a leitura conferida pelo voltímetro fornece uma leitura que é independente do desgaste ou da corrosão da sonda. O utilizador
5 poderá assim usar a leitura do voltímetro para ajustar o comando de controlo de potência.

No desenvolvimento de método da presente invenção, o utilizador prepara a suspensão de um dado produto de interesse usando os
10 métodos conhecidos na arte. É definido um valor de potência percentual inicial no comando de controlo, sendo 100% a potência máxima. À medida que a sonicação se inicia, o utilizador regista a voltagem real que corresponde à potência definida no comando de controlo de potência. É então realizada
15 uma primeira medição de tamanho por difração a laser, continuando o utilizador a realizar a sequência de sonicação e medição de tamanho de partículas, sendo os resultados registados, a intervalos de tempo regulares, até que a completa desagregação seja confirmada, o tempo máximo seja atingido ou
20 a rutura das próprias partículas seja detetada (a dimensão das partículas medida é inferior à dimensão das partículas da amostra, caso seja conhecida). O processo é completado a definições de potência diferentes da sonda de ultrassons, incluindo a verificação e o registo da correspondente voltagem
25 apresentada no voltímetro, sendo os resultados analisados por difração a laser. Na conclusão do processo, a voltagem do voltímetro é registada como sendo o valor a usar em preparação de amostras e testes a realizar no futuro. Preferencialmente, as medições de tamanho de partículas, efetuadas em períodos
30 regulares, são obtidas com uma pluralidade de diferentes definições de potência da sonda, sendo a voltagem real, produzida pela sonda, medida e registada para cada um das definições de potência, sendo a medição de tamanho de

partículas analisada para todas as diferentes definições de potência e sendo ainda o nível de potência e o tempo de desagregação ótimo, para o tipo de partícula em análise, selecionado com base nos dados recolhidos de medições de tamanho de partícula realizados para todas as definições de potência.

Para a validação do processo, são sonicadas e testadas diferentes amostras do mesmo produto usando-se para o efeito os valores finais da primeira análise. Dado que é pouco provável que o nível de corrosão da sonda de ultrassons aumente durante o processo de desenvolvimento de método (que demora tipicamente um ou alguns dias), o método de validação apresenta sempre uma boa probabilidade de sucesso, quer se use os métodos do estado da técnica ou o método da presente invenção. Desta forma, a prova das vantagens da presente invenção pode apenas ser demonstrada pela validação do método em diferentes banhos de ultrassons do mesmo modelo. Prevê-se que, nestas circunstâncias, as sondas de ultrassons dos diferentes banhos apresentem diferentes níveis de desgaste.

A presente invenção propõe ainda um método de sonicação de uma suspensão de partículas, para uso em análise de partículas por difração a laser, que compreende a identificação da definição da voltagem da sonda de ultrassons e do tempo de sonicação de um determinado tipo de partículas, definição da potência da sonda pela medição da voltagem real produzida pela sonda de ultrassons, o ajuste da definição da potência da sonda de ultrassons até que a voltagem medida seja idêntica à definição da voltagem validada identificada e a sonicação da suspensão durante o tempo identificado.

Os métodos da presente invenção apresentam a vantagem de, pela medição da voltagem real produzida pela sonda de ultrassons e pela utilização deste valor como valor definido para a potência, as variações de desempenho devidas ao envelhecimento, desgaste ou danos das sondas de ultrassons são ultrapassadas, uma vez que a definição de potência do controlador é estabelecida, não em função de um nível de percentagem fixo, como no estado da técnica, mas como um valor variável de forma a garantir que a voltagem produzida pela sonda de ultrassons é fixa e assim, o desempenho de sonicação é reproduzido pelas diferentes sondas. Desta maneira, os desvios ocorrentes nos resultados são significativamente reduzidos e, para além disso, o período de vida das sondas de ultrassons é estendido, uma vez que a redução da sua potência pode ser facilmente neutralizada. Adicionalmente, verifica-se um efeito de redução de gastos, uma vez que sondas desgastadas e corroidas podem ser usadas por períodos de tempo mais longos. Em ambientes industriais, o método da presente invenção permite a obtenção de resultados semelhantes, ou substancialmente equivalentes, em testes realizados em diferentes aparelhos de análise de difração a laser, que compreendam banhos de ultrassons equipados com sondas de ultrassons tendo diferentes tempos de utilização, apresentando variados níveis de corrosão ou de desgaste ou instalados em diferentes laboratórios. Trata-se de uma melhoria considerável com um impacto económico significativo. De facto, o método da presente invenção demonstrou produzir uma melhoria três a quatro vezes superior na reprodutibilidade da determinação do tamanho de partículas.

A voltagem real produzida pela sonda de ultrassons pode ser medida de uma forma comumente conhecida, pela aplicação de um voltímetro a qualquer tipo de sonda de ultrassons convencional.

Deve ainda ser sublinhado que o método agora divulgado é aplicável a qualquer aparelho de análise de partículas em suspensão por difração a laser, no qual o sistema de medição possa sofrer o impacto de uma deficiente preparação de amostras e possa ser melhorado por este novo sistema de dispersão de amostras usado na sonicapão por ultrassons.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

10 Fig. 1 apresenta um equipamento convencional de análise por difração a laser (estado da técnica).

Fig. 2 apresenta um equipamento de análise por difração a laser de acordo com a presente invenção.

15

Fig. 3 refere-se a um diagrama de fluxo do método da presente invenção, numa análise de rotina.

Fig. 4 refere-se a um diagrama de fluxo do método da presente invenção no desenvolvimento de método e de validação.

20

Fig. 5 apresenta a distribuição de tamanhos de partículas de um primeiro composto para uma potência de 100% em equipamentos diferentes (estado da técnica).

25

Fig. 6 apresenta a distribuição de tamanhos de partículas de um primeiro composto quando a potência é ajustada para a energia da sonda de ultrassons permanecer constante.

30 Fig. 7 apresenta a distribuição de tamanhos de partículas de um segundo composto para uma potência de 20% em equipamentos diferentes (estado da técnica).

Fig. 8 apresenta a distribuição de tamanhos de partículas de um segundo composto quando a potência é ajustada para a energia da sonda de ultrassons permanecer constante.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

5

A presente invenção será agora descrita com referência às figuras. Deve entender-se que as formas de realização e aspectos da invenção aqui descritos referem-se apenas a exemplos e não limitam, de alguma forma, o âmbito de proteção das reivindicações. A invenção é definida pelas reivindicações e seus equivalentes. Deve ainda entender-se que as características de um aspecto, ou de uma forma de realização da invenção, podem ser combinadas com uma característica de um aspecto, ou de aspectos diferentes, e/ou diferentes formas de realização da invenção.

10

15

A figura 1 apresenta uma representação de um equipamento de análise de difração a laser, de acordo com o estado da técnica. O comando de controlo 1a compreende uma escala de potência percentual 1b, que é usado para definir um determinado nível de potência a ser transmitido a uma placa-mãe eletrônica 2, que calcula o nível de voltagem desejado a partir da introdução de dados pelo utilizador. Este nível de voltagem calculado é comunicado a um controlador de potência eletrônico 4 através de canais de dados 3 (os quais contém informação adicional sobre alarmes e filtros). As funções da placa-mãe 2 e do controlador de potência 4 são aqui apresentadas como estando localizadas em diferentes componentes de "hardware", mas não é obrigatório que assim aconteça. Noutras formas de realização, as funções da placa-mãe 2 e do controlador de potência 4 podem encontrar-se alojadas num único componente.

20

25

30

O controlador de potência 4 encontra-se conectado a uma fonte de alimentação 5, a qual é usada pelo controlador 4 para gerar a voltagem calculada que é posteriormente enviada a uma sonda de ultrassons 6 de um banho de ultrassons 12, o qual compreende uma suspensão 7 de partículas 8 de um determinado produto. As partículas 8 são apresentadas na Fig. 1 como tendo dimensões variáveis, de forma a representar uma sonicação deficiente. As partículas 8 sonicadas são então canalizadas ou conduzidas ao equipamento de difração a laser 9, para serem realizadas medições de tamanho de partículas, que vão aparecer registadas como distribuições de tamanho de partículas nos histogramas 10. Os histogramas que apresentam espaços amplos 10 representam a variabilidade nas medições de tamanho realizadas na mesma amostra de produto em diferentes equipamentos de difração a laser, bem como a baixa precisão e reprodutibilidade do método e aparelho da técnica anterior.

A figura 2 apresenta uma representação de um equipamento de análise por difração a laser, de acordo com a presente invenção. São usados, nesta figura 2, os mesmos números de referência que na figura 1, para ilustrar os mesmos elementos ou similares. No comando de controlo 1a a escala de potência percentual 1b foi definida para dar um nível de potência superior ao do usado no aparelho do estado da técnica da Fig. 1, de forma a compensar a deficiente sonicação e a variabilidade de resultados apresentadas por este. A diferença entre o aparelho do estado da técnica, apresentado na Fig. 2, e o aparelho da presente invenção reside na presença do voltímetro 11, que se encontra conectado à sonda de ultrassons 6.

Em determinados equipamentos, a função de medição da voltagem pode ser incluída no "hardware" existente, dispensando assim

a instalação do voltímetro. É igualmente possível construir o controlador da sonda, que compreenda esses elementos, necessários ao controle da sonda de ultrassons 6. O controlador da sonda 6 pode incluir o voltímetro 11, o controlador de potência 4, bem como um comparador, para efetuar a comparação da voltagem real (medida) com a voltagem validada e assim poder ajustar o controlador de potência 4, da forma como será abaixo explicada. O controlador da sonda pode ser integrado com a sonda de ultrassons 6.

10

Na prática, o utilizador verificará a voltagem apresentada no voltímetro 11 e define a escala de potência percentual 1b até que o voltímetro 11 apresente o nível de voltagem validado que foi determinado durante o desenvolvimento de método e validação. Este ajuste pode ser também realizado de forma automática, através da utilização de um "loop de feed-back" num comparador. O cálculo do nível de potência, da transmissão do sinal e da geração de potência são efetuados através da utilização dos elementos 2, 3, 4 e 5 de forma idêntica à descrita na figura 1. A voltagem é então transmitida à sonda de ultrassons 6, que sónica as partículas de produto 8 contidas na suspensão 7. As partículas 8 são apresentadas com forma regular para representar uma sonicação melhorada. As partículas 8 são então canalizadas ou conduzidas a um equipamento de difração a laser 9, para medição do tamanho de partícula, que aparece registado como distribuição de tamanho de partículas nos histogramas 10. Histogramas 10 com espaços menos amplos representam a melhoria na precisão e reprodutibilidade do método e aparelho da presente invenção.

25
30

A Fig. 3 apresenta um diagrama de fluxo do método para manutenção da correta potência de sonicação. No passo 100 é aplicado um valor de potência, à sonda de ultrassons 6 do banho

de ultrassons 12, através da utilização do comando de controlo de potência 1a. A voltagem real produzida pela sonda de ultrassons 6 é medida no passo 110, através da utilização do voltímetro 11 conectado à sonda de ultrassons 6. No passo 120, a voltagem da sonda de ultrassons 6 é então comparada com a voltagem validada. Caso se estabeleça uma diferença, então a voltagem da sonda de ultrassons 6 é mantida a um nível desejado, através da leitura da voltagem real medida, e da definição de voltagem real fornecida à sonda de ultrassons 6, no passo 130, usando-se para o efeito o controlador de potência eletrónico 4, até que a voltagem validada seja atingida.

A Fig. 4 apresenta um diagrama de fluxo da forma como o utilizador pode desenvolver e validar um método analítico relativo a sonda de ultrassons 6, para identificar de maneira correta e reprodutível os parâmetros de funcionamento para a desagregação de partículas de um produto de interesse. O produto de interesse inclui, mas não se encontra limitado a, um produto farmacêutico, tal como um fármaco pulmonar.

Num primeiro passo 200, é escolhido um primeiro valor de potência para a sonda de ultrassons 6, para a sonicação de uma primeira amostra do produto de interesse. No passo 210, é medido e registado um primeiro valor de voltagem produzido pela sonda de ultrassons 6, com o primeiro valor de voltagem definido. No passo 220, é sonicada a primeira amostra do produto, com o primeiro valor de potência definido, enquanto no passo 230, são realizadas medições de tamanho de partículas, a intervalos de tempo regulares, para seguir o progresso da desagregação da primeira amostra.

Este processo é repetido várias vezes, desde o passo 240, utilizando-se um outra amostra do mesmo lote e com outros

valores de potência, até que se tenha efetuado um número de medições suficiente.

5 No passo 250, é selecionado um nível de potência e um tempo adequado a ótima desagregação de determinado tipo de partículas, baseado nos resultados da desagregação das amostras. No passo 260, é determinada a voltagem validada medida na sonda de ultrassons 6, que corresponde ao nível de potência selecionado, sendo estes valores estabelecidos, no 10 passo 270, como os valores de voltagem validada e tempo selecionado, nas definições para a sonicação da partícula de interesse.

15 A invenção será agora mais detalhada com referência a dois exemplos, os quais contêm também explicações acerca das figuras 5, 6, 7 e 8.

EXEMPLO 1

20 O método da presente invenção foi testado em cinco equipamentos de difração a laser diferentes, sendo os aparelhos Malvern Mastersizer 2000 e Mastersizer 3000 fabricados pela Malvern Instruments Ltd (Malvern, United Kingdom). O aparelho Malvern Mastersizer 3000 foi usado também no modo Mastersizer 2000 e 25 assim foram obtidos seis conjuntos de dados. Cada um dos referidos aparelhos tem o seu próprio banho de ultrassons integrado, com sondas de ultrassons com diferentes tempos de uso, usadas para sonicar amostras antes de serem realizadas as análises deste estudo.

30 Na realização das análises, foi usado um mesmo lote de produto, um fármaco de inalação pulmonar, sendo este lote obtido usando-se um processo de fabrico por "wet polishing" validado,

obtendo-se a mais elevada precisão e reprodutibilidade de tamanho de partículas. Na observação por microscopia ótica foi possível verificar-se que estas partículas apresentavam características físicas e dimensão similares.

5

A Tabela 1 abaixo contém os resultados obtidos quando se usa o método do estado da técnica, com um nível de potência da sonda de ultrassons sendo definido de forma convencional com a escala de potência percentual no valor máximo. A Tabela 2
10 contém os resultados obtidos quando se usa o método melhorado da presente invenção.

O produto farmacêutico foi analisado em todos os aparelhos acima mencionados, tendo-se seguido o método convencional, no
15 qual o valor de potência foi definido na escala de potência percentual 10 do controlador. Foi conectado um voltímetro à sonda de ultrassons 6, tendo como objetivo único a obtenção de informação acerca da voltagem real transmitida à sonda de ultrassons 6. Contudo, esta informação fornecida pelo
20 voltímetro, não foi usada para ajustar a escala de potência percentual no comando de controlo 1a.

Foram suspensas amostras do mesmo lote de produto farmacêutico em água, com a adição de um dispersante apropriado, no banho
25 de ultrassons integrado de cada um dos aparelhos: quatro unidades Malvern Mastersizer 2000, identificadas como CM06, CM09, CM05 e CM10, e uma unidade Malvern Mastersizer 3000, identificada como CM10. As amostras foram sonicadas e analisadas quanto a dimensão por difração a laser.

30

A análise mediu a dimensão das partículas nas amostras, tendo a sua distribuição sido calculada e expressa com D10, D50 e D90. Quando as partículas 8 são ordenadas de forma ascendente

em função da sua massa, os correspondentes valores são representativos da dimensão da partícula em micron, do diâmetro da maior partícula encontrada em 10%, 50% e 90% da massa de partículas, o que é muito característico da distribuição de tamanhos de partículas, e portanto, da qualidade do produto. Os dados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

Equipamento	Potência (%)	Energia da sonda [V]	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
CM06	100	130	0,782	1,639	3,375
CM09	100	150	0,761	1,628	3,324
CM02	100	155	0,851	1,79	3,641
CM05	100	152	0,814	1,703	3,308
CM10 (modo 2000)	100	151	1,439	3,026	5,783
CM10 (modo 3000)	100	151	1,079	2,631	4,953
Média			0,9543	2,0695	4,0640
Desvio padrão			0,2638	0,6038	1,0505
Desvio padrão relativo			27,64%	29,18%	25,85%

10 A potência foi definida a 100% da potência máxima, de acordo com os dados de desenvolvimento de método original. O nível de energia da sonda de ultrassons foi medido usando-se um voltímetro, tendo variado de 130 a 155 V. As colunas D10, D50 e D90 indicam os dados de dimensão em cada uma das três classes de tamanhos de partículas, obtidos para cada uma das seis séries de análises realizadas nos cinco aparelhos de difração a laser. Do processamento dos dados de D10, D50 e D90, obteve-se a correspondente média, desvio padrão e desvio padrão relativo (desvio padrão / média).

20

- Foi possível verificar um intervalo de valores de desvio padrão significativo, de 26% a 29%, indicando uma elevada variação, na dimensão das partículas 8 analisadas, embora tenham sido todas provenientes do mesmo lote, com conhecidas características físicas homogêneas. Desta forma, estes dados demonstram que o método de análise por difração a laser é impreciso, tem baixa reprodutibilidade e, portanto, não é fiável.
- 5
- 10 O mesmo lote de produto foi em seguida analisado, nos mesmos aparelhos de difração a laser, após o nível de potência de sonicação ter sido adequadamente ajustado em cada um dos aparelhos, de acordo com o método da presente invenção.
- 15 A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos tendo-se seguido o método da presente invenção, no qual a potência é definida por medição da voltagem real, produzida pela sonda, e ajuste usando-se o valor de potência percentual, até que este atinja o valor definido pelo desenvolvimento de método e validação.

20

Tabela 2

Equipamento	Potência (%)	Energia da sonda [V]	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
CM06	100	130	0,782	1,639	3,375
CM09	80	130	0,83	1,781	3,581
CM02	75	130	0,758	1,693	3,847
CM05	85	130	0,688	1,498	3,215
CM10 (modo 2000)	61	130	0,784	1,869	3,831
CM10 (modo 3000)	61	130	0,651	1,826	3,731
Média			0,7488	1,7177	3,5967
Desvio padrão			0,0668	0,1369	0,2572

Desvio padrão relativo			8,91%	7,97%	7,15%
------------------------	--	--	-------	-------	-------

Os dados foram obtidos de acordo com o método da invenção e foram calculados da mesma forma que o descrito na Tabela 1.

- 5 A escala de potência percentual foi ajustada em cada um dos banhos de ultrassons, para que o nível de energia da sonda de ultrassons, medida num voltímetro, fosse estabelecida a um valor constante de 130 V. Com o objetivo de se definir esta
- 10 ser definida para valores variando de 61% a 100%. É interessante referir que o método foi originalmente desenvolvido no aparelho CM06, a uma potência máxima, sugerindo que o CM06 funciona com uma sonda de ultrassons 6 desgastada ou corroída. Isto parece ser confirmado pelo facto de que as
- 15 voltagens usadas nos outros aparelhos, da Tabela 2, terem sido definidas a valores de potência percentual bem mais baixos, para se atingir a mesma voltagem de 130 V.
- Nesta segunda série de análises, a média do tamanho de partículas, em cada uma das três classes de tamanhos D10, D50
- 20 e D90, foi consistentemente menor: respetivamente, -21,5%, -17% e -11,5% menor. Mais significativamente, o desvio padrão relativo, em cada uma das análises das classes de tamanhos D10, D50 e D90, variaram de 7% a 9%, ou seja demonstrando um incremento na reprodutibilidade de aproximadamente três vezes,
- 25 em relação aos dados da Tabela 1, obtidos com o método do estado da técnica.

O facto da reprodutibilidade demonstrada nos dados de medição, obtidos a partir de cinco aparelhos diferentes, ser três vezes

30 maior, ao usar-se o método da presente invenção, indica que a sua precisão é superior.

Esta melhoria pode também ser observada nas figuras 5 e 6, onde foram apresentados, respectivamente, os dados das Tabelas 1 e 2. As barras verticais representam a dimensão das partículas para cada uma das três classes de tamanhos D10, D50 e D90, representando as barras de erro a distância do ponto de dados máximo à média e a distância do ponto mínimo de dados à média. A figura 4, que ilustra a presente invenção, apresenta uma melhoria evidente quando comparada com a figura 3, em particular pela menor amplitude das barras de erro.

10

Estes dados indicam uma melhoria notável e há muito desejada na análise de tamanho de partículas por difração a laser, uma vez que provam as vantagens da presente invenção, demonstrando precisão e reprodutibilidade melhoradas das medições de tamanho de partículas, num mesmo produto, realizadas em diferentes banhos de ultrassons e aparelhos de difração a laser.

15

EXEMPLO 2

20

Os ensaios do Exemplo 1 foram repetidos com a finalidade de se testar um composto diferente, desta vez usando-se quatro aparelhos de difração a laser. Os métodos seguidos foram os mesmos: o convencional, do estado da técnica, e o método da presente invenção.

25

Para a realização destas análises foi usado um mesmo lote de um fármaco não identificado, tendo sido obtido através de um processo de produção validado de redução de tamanho de partículas e resultando na reprodutibilidade e precisão de tamanho conhecido de partículas. Quando observadas ao microscópio ótico, estas partículas apresentam características físicas e de dimensão similares.

30

A Tabela 3 abaixo contém os resultados obtidos ao usar-se o método do estado da técnica, com um nível de potência, da sonda de ultrassons, sendo definido de forma convencional, com a escala de potência percentual na potência máxima. A Tabela 4 contém os resultados obtidos ao usar-se o método melhorado da presente invenção.

O produto farmacêutico foi analisado em todas os aparelhos, pelo método convencional, no qual a potência é definida com o mesmo valor, no controlador da escala de potência percentual. Foram suspensas amostras do mesmo fármaco num anti-solvente adequado, com a adição de um dispersante apropriado, num banho de ultrassons integrado de cada um dos aparelhos: unidades Malvern Mastersizer 2000, identificadas como CM06, CM09, CM02 e CM05, que foram sonicadas e analisadas por difração de laser quanto à dimensão.

Os dados obtidos são apresentados na Tabela 3.

20

Tabela 3

Equipamento	Potência (%)	Energia da sonda [V]	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
CM06	20	39	12,271	46,846	92,688
CM09	20	60	9,787	37,519	75,988
CM02	20	41.6	12,667	44,53	90,043
CM05	20	42.8	12,095	42,69	86,662
Média			11,7050	42,8963	86,3453
Desvio padrão			1,3608	3,9677	7,3320
Desvio padrão relativo			11,11%	9,25%	8,49%

A potência foi definida para 20% da potência máxima, de acordo com os dados do desenvolvimento de método originais. O nível de energia foi medido usando-se um voltímetro, variando esta de 39 a 42,8 V. As colunas D10, D50 e D90 indicam os dados das dimensões obtidas em cada uma das três diferentes classes de tamanhos, por cada série de análises realizadas nos quatro aparelhos de difração a laser. O processamento dos dados de D10, D50 e D90 resultou numa média, desvio padrão e desvio padrão relativo (desvio padrão / média).

10

Neste exemplo, o desvio padrão relativo variou de 8% a 11%. Estes valores indicam uma variabilidade média do método de determinação de tamanho.

15 O mesmo lote de produto foi analisado de novo, nos mesmos aparelhos de difração a laser, após o nível de potência de sonicação ter sido devidamente ajustado, para cada um deles, de acordo com o método da presente invenção.

20 A Tabela 4 apresenta os resultados das análises efetuadas segundo o método da invenção, no qual a potência é definida pela medição da voltagem real, produzida pela sonda, e ajuste desse valor, até que o valor de potência validada prescrito seja atingido.

25

Tabela 4

Equipamento	Potência (%)	Energia da sonda [V]	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
CM06	22	43	10,927	41,448	85,625
CM09	8	43	10,725	41,135	84,004
CM02	21	43	12,377	43,738	87,992
CM05	19	43	12,089	42,76	87,096
Mean			11,5295	42,2703	86,1793

Desvio padrão			0,8249	1,2054	1,7479
Desvio padrão relativo			7,15%	2,85%	2,03%

Os dados foram obtidos de acordo com o método da invenção e processados da mesma forma que o mencionado para a Tabela 3.

5 A escala de potência percentual foi ajustada, em cada um dos banhos de ultrassons, para que a energia medida pelo voltímetro registasse o valor de voltagem validade de 43 V. Na definição desta voltagem, a escala de potência percentual foi estabelecida a valores variando de 19% a 22%.

10

Nesta segunda série de análises, a dimensão média da partícula, para cada uma das três classes de tamanho, D10, D50 e D90, foi igual à da média obtida pelo método do estado da técnica. Contudo, o desvio padrão relativo apresentou uma pequena
15 melhoria nas medições da classe de tamanho D10, de 11,11% a 7,15%, enquanto as medições na classe D50 apresentaram uma melhoria três vezes superior e, as da classe D90 apresentaram uma melhoria quatro vezes superior em relação aos dados da Tabela 3 obtidos segundo o método convencional.

20

Esta melhoria pode também ser observada nas figuras 7 e 8, onde os dados das Tabelas 3 e 4 são respectivamente apresentados, de igual maneira às das figuras que ilustram os dados do exemplo anterior. A figura 6, ilustrando a presente
25 invenção, mostra uma evidente melhoria relativamente à figura 5, apresentando uma menor amplitude das barras de erro.

25

Os dados deste exemplo indicam que a mesma melhoria de precisão e reprodutibilidade do método, que foi observada no Exemplo 1,
30 pode ser alcançada quando um fármaco diferente é analisado.

30

EXEMPLO 3

Foi feita a comparação de desempenho de sonicação de uma sonda de ultrassons nova com o desempenho de sonicação de uma sonda de idade desconhecida.

Foram analisados dois lotes diferentes do mesmo produto farmacéutico. Primeiro, as amostras foram sonicadas usando-se a sonda de ultrassons de idade indeterminada, que foram depois analisadas por um aparelho Malvern Mastersizer 2000 (CM02). Em seguida, foram sonicadas amostras dos mesmos dois lotes usando-se uma sonda de ultrassons nova, num aparelho Malvern Mastersizer 2000 (CM05) diferente, sem aplicação de ajuste de potência. Por fim, as amostras foram de novo analisadas no aparelho CM05, mas desta feita com ajuste da potência da sonda de ultrassons nova, para que a voltagem resultante fosse concordante com a voltagem obtida na primeira sonicação e análise de cada um dos lotes. Os dados de dimensão de partícula (PS) encontram-se apresentados nas Tabelas 5 e 6.

20

Tabela 5

Equipamento	Potência (%)	Energia da sonda [V]	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
Mastersizer 2000 - CM02 Sonda velha com idade indeterminada	20%	44V	9,862	35,561	76,775
Mastersizer 2000 - CM05 Sonda nova, sem ajuste de potência	20%	54V	8,031	31,262	68,291

(%)Diferença PS entre sonda nova e sonda velha			-18,57%	-12,09%	-11,05%
Mastersizer 2000 - CM05 sonda nova, com ajuste de potência	7%	44V	8,837	32,873	71,429
(%)Diferença PS entre sonda nova e sonda velha			-10,39%	-7,56%	-6,96%

- Ao se comparar a primeira análise realizada após sonicação com uma sonda de ultrassons de idade indeterminada, no aparelho
- 5 CM02, com a dimensão de partícula da segunda análise realizada após sonicação com a sonda de ultrassons nova, no aparelho CM05, verificou-se que esta última era inferior, de 11% a 18,6%, em cada uma das três classes de tamanhos.
- 10 Quando a terceira análise for efetuada de novo no aparelho CM05, usando-se a nova sonda de ultrassons, mas desta vez com recurso ao ajuste de potência, verificou-se que a dimensão da partícula era inferior, mas com uma menor margem, apenas de 7% a 10,4%, em cada uma das três classes de tamanho, mais próxima
- 15 da medição original em CM02.

Repare-se que a nova sonda de ultrassons ajustada é capaz de produzir uma voltagem de 44 V, mas apenas requer uma potência de entrada de 7% na escala de potência, ao invés do sonicador

20 do CM02, que requer 20% de potência para produzir os mesmos 44 V. Esta observação confirma que a diferença de potência produzida pela "velha" sonda e pela nova sonda é real.

Tabela 6

Equipamento	Potência (%)	Energia de sonda [V]	D10 (µm)	D50 (µm)	D90 (µm)
Mastersizer 2000 - CM02 Sonda velha com idade indeterminada	20%	44V	6,675	24,841	59,38
Mastersizer 2000 - CM05 Sonda nova, sem ajuste de potência	20%	54V	6,178	22,589	52,878
(%)Diferença PS entre sonda nova e sonda velha			-7,45%	-9,07%	-10,95%
Mastersizer 2000 - CM05 sonda nova, com ajuste de potência	7%	44V	6,39	23,73	55,803
(%)Diferença PS entre sonda nova e sonda velha			-4,27%	-4,47%	-4,34%

5 A Tabela 6 mostra os dados das análises efetuadas ao segundo lote do mesmo produto, seguindo o mesmo protocolo de análise.

Comparando-se com a primeira análise realizada após sonicação usando-se uma sonda de ultrassons de idade indeterminada, em 10 CM02, com a segunda análise realizada após sonicação com a nova sonda de ultrassons, em CM05, foi observado que a dimensão de partícula, nesta segunda análise, era inferior em cerca de 7,4% a 11%, em cada uma das três classes de tamanhos.

Quando foi realizado a terceira análise, de novo em CM05, com a nova sonda de ultrassons, mas desta vez com recurso ao ajuste de potência, foi observado que a dimensão de partícula era inferior, mas com uma menor margem, cerca de 4%, em cada uma das três classes de tamanho - mais próxima da medição original em CM02.

Os dados das Tabelas 5 e 6 indicam que o erro na reprodutibilidade do método foi reduzido através do ajuste da potência percentual como forma de assegurar uma voltagem constante.

NÚMEROS DE REFERÊNCIA

15	1a	Comando de controlo de potência
	1b	Escala de potência
	2	"Motherboard" ou placa-mãe
	3	Canais de dados
	4	Controlador de potência eletrónico
20	5	Fonte de alimentação
	6	Sonda de ultrassons
	7	Suspensão
	8	Partículas
	9	Equipamento de difração a laser
25	10	Histogramas
	11	Voltímetro
	12	Banho de ultrassons

BIBLIOGRAFIA

5 K. Mindgard, R. Morrell, P. Jackson, S. Patel and R. Buxton -
Measurement Good Practices Guide No 111 - Good Practice Guide
for Improving the Consistency of Particle Size Measurement -
ISSN 1368-6550.

10 Amy Sabian - The Particle Experts, Problems in particle size:
Laser Diffraction Observations - Autumn 2011, Vol.15 / No. 04)

F. Storti and F. Balsamo - Particle size distributions by laser
diffraction: sensitivity of granular matter strength to
analytical operating procedures. In: Solid Earth Discussions,
19 April 2010).

15 Van der Graaf - Sonocrystallization, Nucleation of ammonium
sulfate and alfa-lactose monohydrate due to ultrasonic
irradiation - Master of Science thesis, Delft University of
Technology, Jan. 2011).

20 Lawrence C. Lynnworth - Industrial Application of Ultra-sound
- A Review. II. Measurements, Tests, and Process Control Using
Low Intensity Ultra-sound - IEEE Transactions on Sonics and
Ultrasonics, Vol. SU-22, no. 2, Mar. 1975.

25 Patrick Dunne - Nonthermal Processing Technology for food -
ISBN: 978-0-8138-1668-5, Oct. 2010).

Lisboa, 28 de Julho de 2017

30

REIVINDICAÇÕES

1. **Um método** de manutenção da potência de sonicação, através da utilização de uma voltagem previamente validada aplicada a uma sonda de ultrassons (6), de um banho de ultrassons (12), **caracterizado por** compreender os seguintes passos:
 - medição da voltagem real produzida pela sonda de ultrassons (6), com um voltímetro (11), o qual se encontra conectado à referida sonda de ultrassons (6);
 - ajuste da voltagem da sonda de ultrassons (6) a um determinado valor de voltagem desejado, através da leitura da voltagem real medida na sonda de ultrassons (6), e ajuste e definição do valor da potência fornecida à sonda de ultrassons (6) até que a referida voltagem validada seja atingida.

2. Um método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** a definição do valor da potência fornecida à sonda de ultrassons (6) ser efetuada por um controlador de potência (4).

3. **Um controlador de sonda**, para controlar uma sonda de ultrassons (6) usada para a sonicação de partículas num banho de ultrassons (12), **caracterizado por** compreender:
 - um medidor (11), para leitura da voltagem real produzida pela sonda de ultrassons (6);
 - um controlador de potência (4) para definir a potência fornecida à sonda de ultrassons (6); e
 - um comparador, para comparar a voltagem real com a voltagem validada e adaptada para ajustar o controlador de potência (4) na detecção de uma diferença.

4. Um controlador de sonda, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** se encontrar integrado com a sonda de ultrassons (6).
5. O controlador de sonda, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** se encontrar integrado com outro equipamento de análise.
6. Um método para desenvolver e validar um método analítico, relacionado com uma sonda de ultrassons (6), para correta identificação e reprodutibilidade dos parâmetros operativos de desagregação de partículas (8) de um produto de interesse, **caracterizado por** compreender os seguintes passos:
 - i. aplicar (200) um primeiro valor de potência da sonda de ultrassons (6), para sonicação de uma primeira amostra do produto de interesse, medir e registrar (210) uma primeira voltagem produzida pela sonda de ultrassons (6) com o primeiro valor de potência definido;
 - ii. sonicar (220) uma primeira amostra com o primeiro valor de potência definido, realizando medições de tamanho de partículas (8), em intervalos de tempo pré-determinados, para seguir o progresso de desagregação de partículas (8) da primeira amostra;
 - iii. seleccionar (200) um segundo valor de potência, da sonda de ultrassons (6), o qual é diferente do primeiro valor de potência definido, medir e registrar (210) a segunda voltagem, produzida pela sonda de ultrassons (6) com o segundo valor de voltagem definido, sonicar uma segunda amostra do produto de interesse, com o segundo valor de potência definido, realizando medições de tamanho de partículas (8), em intervalos de tempo pré-

determinados, para seguir o progresso de desagregação de partículas (8) da segunda amostra;

- iv. selecionar (250) um nível de potência e de tempo, para o tipo de partículas (8) em análise e para uma ótima desagregação dessas partículas (8), em função dos resultados de desagregação das partículas da primeira amostra e das partículas da segunda amostra;
- v. determinar (260) a voltagem validada medida na sonda de ultrassons (6), que corresponde ao nível de potência selecionado; e
- vi. estabelecer (270) a voltagem validada e tempo selecionado como as definições de sonicação das partículas de interesse.

7. Um método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado por** compreender:

- a repetição (240) da seleção dos valores de potência definidos, para posterior análise de amostras do produto de interesse;
- realizar medições de tamanho de partículas adicionais, para seguimento do progresso de desagregação dessas partículas; e
- selecionar o nível de potência e o tempo para o tipo de partículas em análise, para uma ótima desagregação dessas partículas, em função dos resultados de medição de tamanho de partículas para esses valores de potência definidos.

8. Um método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 ou 7, caracterizado por o produto de interesse ser um fármaco em pó.

9. Um aparelho para preparar amostras de um produto para medição de tamanho de partículas **caracterizado por compreender:**
- um comando de controlo de potência variável (4),
 - uma fonte de alimentação (5),
 - um controlador eletrónico (1b), para variar a voltagem produzida pela fonte de alimentação (5),
 - um banco de ultrassons (12), e
 - uma sonda de ultrassons (6),
- no qual um voltímetro (11) se encontra conectado ao controlador eletrónico (1b) e está adaptado para fornecer valores de tensão ao controlador eletrónico (1b) de forma a causar neste uma variação da voltagem.
10. Um aparelho, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado por** o controlador eletrónico (4) estar integrado numa unidade de controlo da sonda de ultrassons (6) ou no próprio equipamento de análise.
11. Um aparelho, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 ou 10, **caracterizado por** compreender ainda um difractómetro a laser (9).
12. Uso de um método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado por** ser aplicado na produção de energia de ultrassons para dispersar aglomerados de partículas suspensos num meio líquido.
13. Uso de um método, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por ser aplicado à preparação de uma suspensão de uma amostra de um pó de interesse num meio líquido, para realizar medições de tamanho de partícula, dessa suspensão, por difração a laser.

14. Uso de um método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 ou 13, caracterizado por o ajuste e definição da potência compensar o desgaste e corrosão de uma sonda de ultrassons (6).

Lisboa, 28 de Julho de 2017

Fig. 1

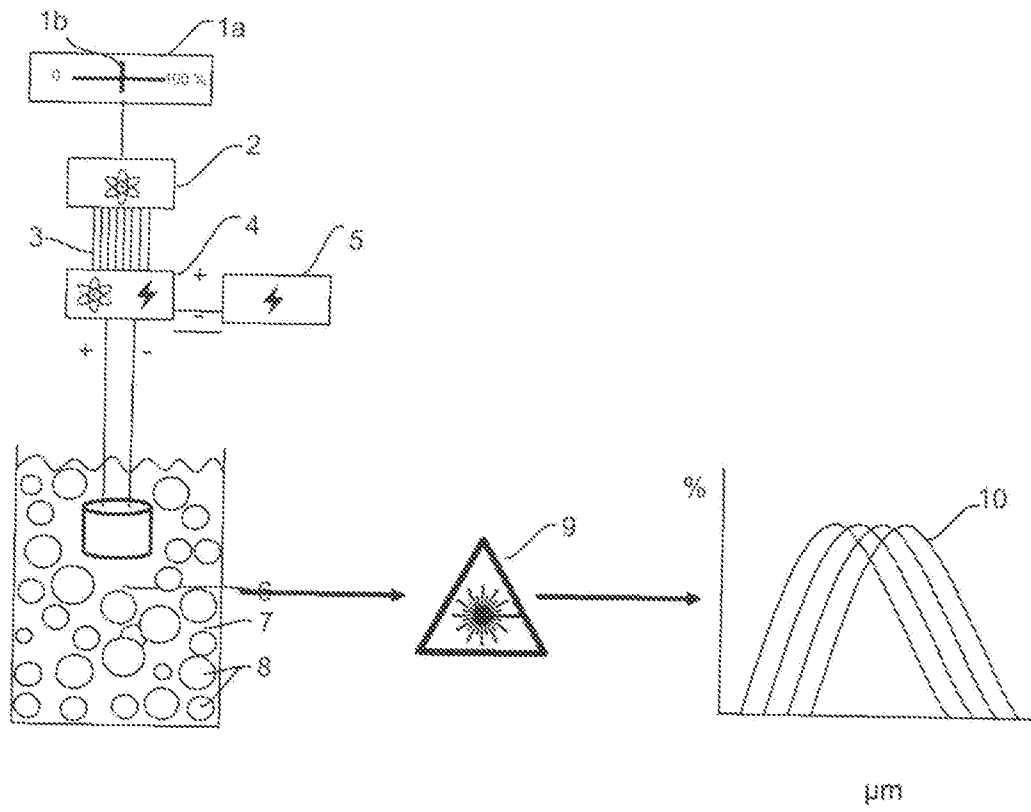


Fig. 2

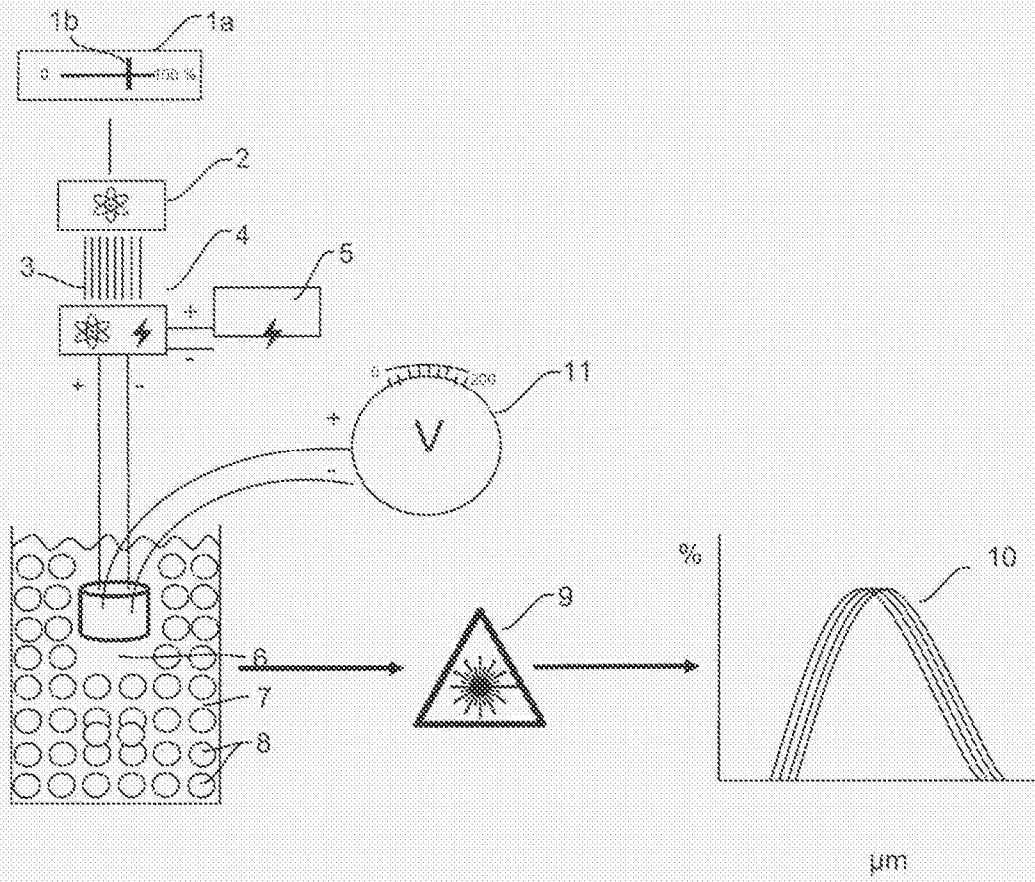


Fig. 3

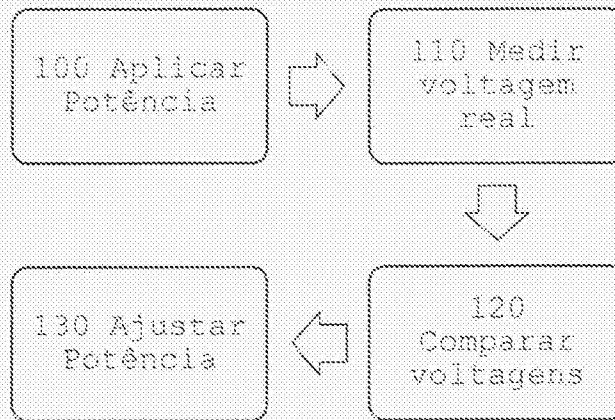


Fig. 4

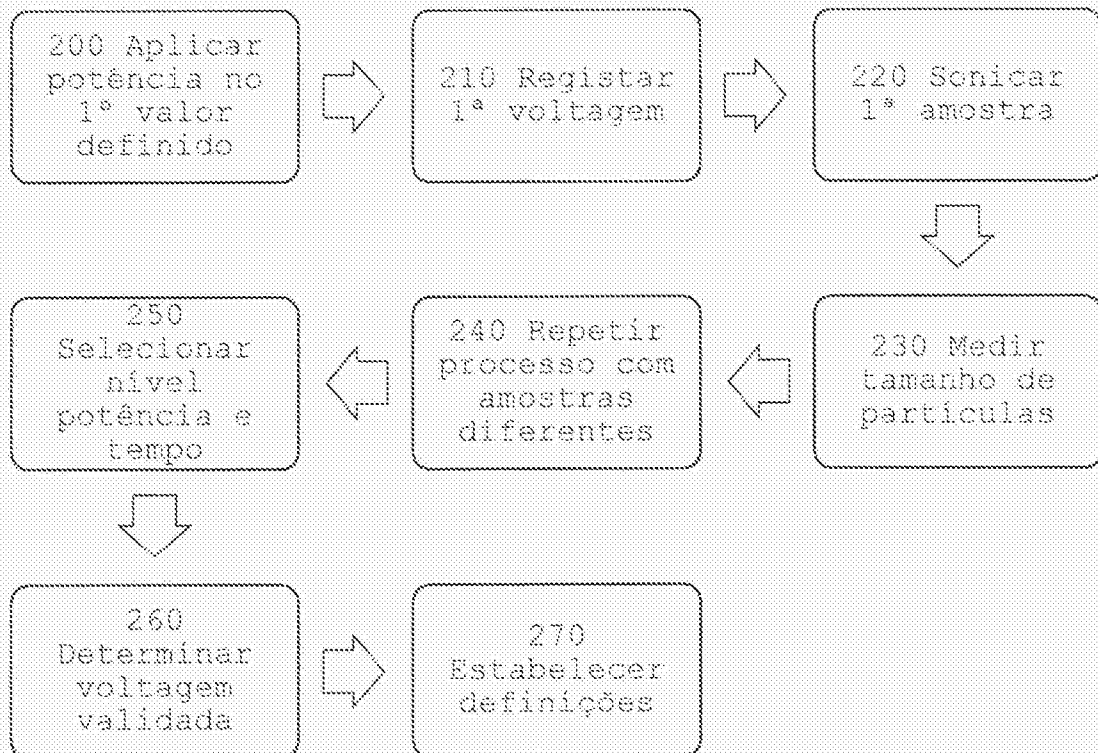


Fig 5

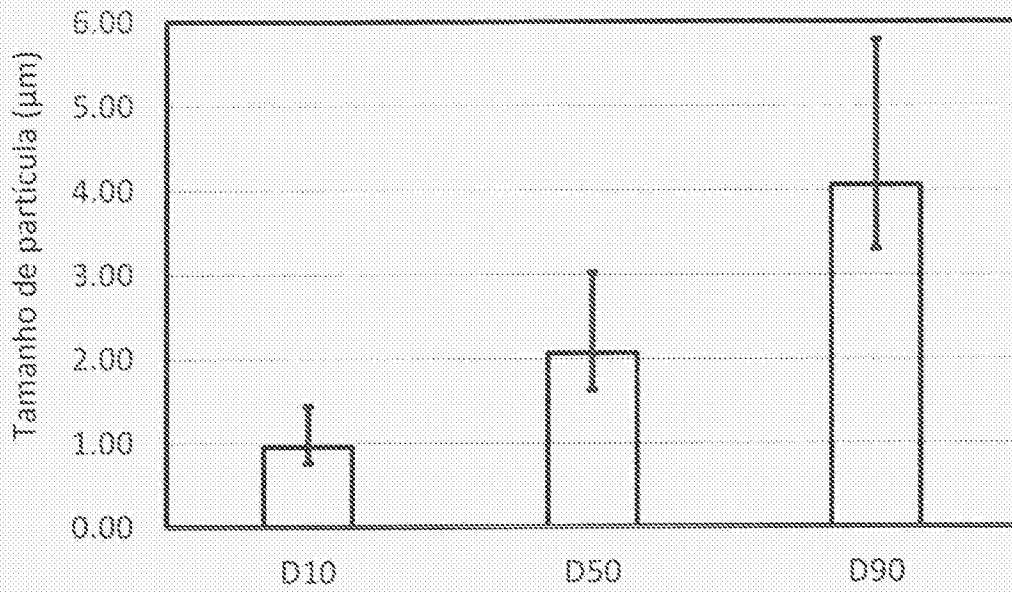


Fig 6

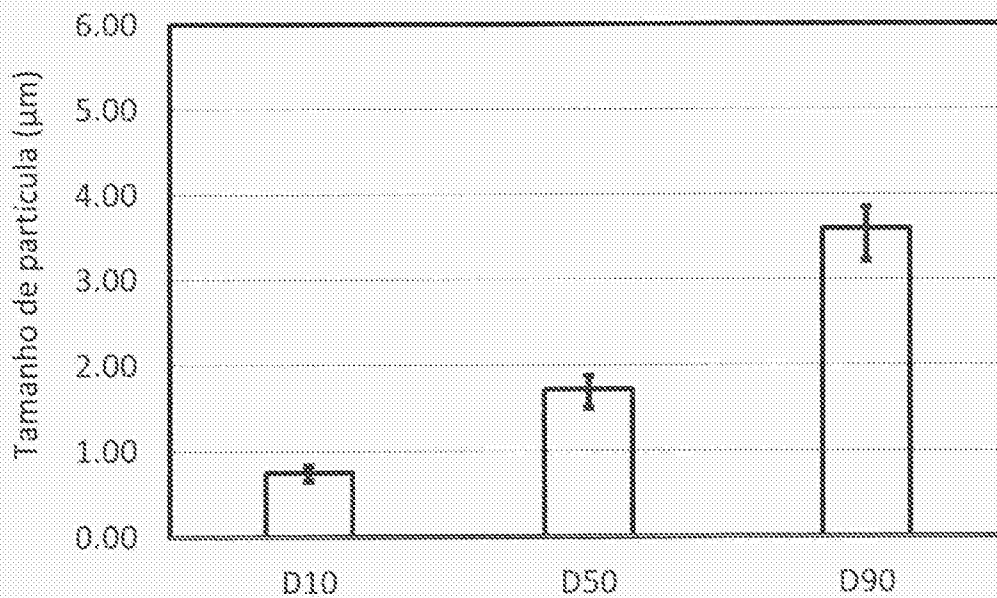


Fig 7

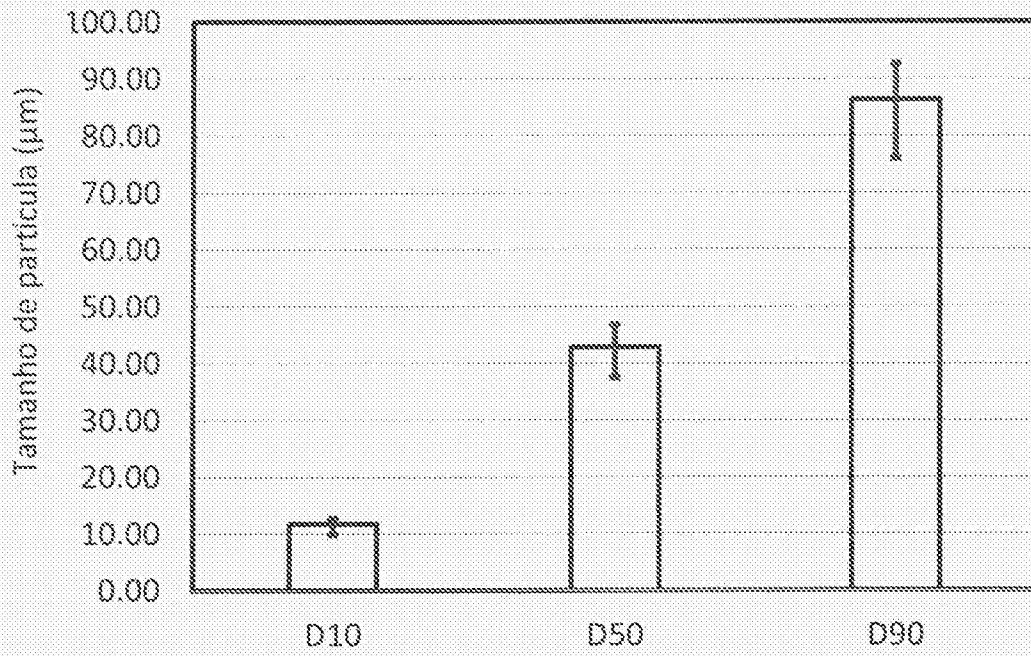


Fig 8

