

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2000.11.03	(73) Titular(es): POWDERJECT RESEARCH LIMITED RAMSGATE ROAD SANDWICH KENT CT13 9NJ GB
(30) Prioridade(s): 1999.11.05 GB 9926335	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.02.14	(72) Inventor(es): BRUCE MACMICHAEL GB DUNCAN WESTLAND GB
(45) Data e BPI da concessão: 2013.04.10 097/2013	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **APARELHO E MÉTODO PARA DISPENSA DE PEQUENAS QUANTIDADES DE PARTÍCULAS**

(57) Resumo:

DESCREVE-SE UM APARELHO E UM MÉTODO QUE TEM A CAPACIDADE DE DISPENSAR QUANTIDADES MUITO PEQUENAS DE PARTÍCULAS (TIPICAMENTE INFERIORES A 5 MG) COM ELEVADA PRECISÃO, DE FORMA REPETÍVEL E SEM DESPERDÍCIO EXCESSIVO. ALÉM DISSO, É REDUZIDA A NECESSIDADE DE UMA FORMULAÇÃO AVANÇADA DE PARTÍCULAS. O APARELHO COMPREENDE UM SISTEMA DE CONTROLO DE CIRCUITO FECHADO QUE UTILIZA UM ACIONADOR ELETROMECHANICO PARA FORNECER ENERGIA DE IMPACTO A UMA FONTE DE PARTÍCULAS QUE INICIALMENTE SE ENCONTRA NA PENEIRA DE UM FUNIL DE CARGA. A ENERGIA DE IMPACTO FAZ COM QUE UM PEQUENO NÚMERO DE PARTÍCULAS CAIA ATRAVÉS DA PENEIRA PARA UMA BALANÇA DE MEDIÇÃO DE PESO. O PESO OBTIDO É EXAMINADO POR UM PROCESSADOR PARA VER SE SÃO NECESSÁRIAS AÇÕES ADICIONAIS. EM FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS, A ENERGIA DE ACIONAMENTO É VARIÁVEL DE ACORDO COM A TAXA DE DISPENSA CALCULADA PELO PROCESSADOR. ALÉM DISSO, PODE SER OBTIDO UM VALOR DE CORREÇÃO POIS A BALANÇA PODE LEVAR UM TEMPO CONSIDERÁVEL A ESTABILIZAR NO SEU VALOR FINAL.

RESUMO**APARELHO E MÉTODO PARA DISPENSA DE PEQUENAS QUANTIDADES DE PARTÍCULAS**

Descreve-se um aparelho e um método que tem a capacidade de dispensar quantidades muito pequenas de partículas (tipicamente inferiores a 5 mg) com elevada precisão, de forma repetível e sem desperdício excessivo. Além disso, é reduzida a necessidade de uma formulação avançada de partículas. O aparelho compreende um sistema de controlo de circuito fechado que utiliza um acionador eletromecânico para fornecer energia de impacto a uma fonte de partículas que inicialmente se encontra na peneira de um funil de carga. A energia de impacto faz com que um pequeno número de partículas caia através da peneira para uma balança de medição de peso. O peso obtido é examinado por um processador para ver se são necessárias ações adicionais. Em formas de realização preferidas, a energia de acionamento é variável de acordo com a taxa de dispensa calculada pelo processador. Além disso, pode ser obtido um valor de correção pois a balança pode levar um tempo considerável a estabilizar no seu valor final.

DESCRIÇÃO

APARELHO E MÉTODO PARA DISPENSA DE PEQUENAS QUANTIDADES DE PARTÍCULAS

A presente invenção refere-se a aparelhos e métodos para dispensa de partículas por massa e, especialmente, a aparelhos capazes de dispensar quantidades muito pequenas (tipicamente inferiores a 5 mg de partículas) com precisão e de forma reproduzível. O aparelho também pode ser usado para dispensar com precisão pesos maiores, por exemplo, 100 mg.

A presente invenção é aplicável a muitos tipos de dispensa de partículas. Em particular, esta invenção é aplicável a aplicações farmacêuticas de dispensa de partículas tais como o enchimento de inaladores de pó seco com uma dose pré-determinada de partículas, de cápsulas e de cassetes de fármacos para utilização em sistemas de injeção de propulsão de gás.

No documento US 5 630 796 foi descrito um método e um aparelho para aceleração de partículas de fármacos através da pele, das mucosas e outras camadas. Este aparelho faz com que pequenas partículas sejam arrastadas num gás de alta velocidade, acelerando-as com força suficiente para penetrar na pele. As partículas podem ser compostos e composições de fármacos em pó ou material genético que pode ser ligado a partículas transportadoras (tal como o ouro). Antes da atuação do aparelho, as partículas são retidas entre dois diafragmas rompíveis. Quando o aparelho é ativado e o gás no reservatório de gás é libertado, os diafragmas rompem e as partículas são arrastadas no fluxo de gás. De preferência, os dois diafragmas rompíveis são elaborados sob a forma de uma cassete de fármacos removível e independente. Isto permite que o mesmo aparelho possa ser

utilizado mais do que uma vez, simplesmente substituindo a cassete de cada vez que o dispositivo é utilizado. Também permite que o aparelho possa ser fornecido separadamente às partículas podendo-se efetuar após a fabricação a escolha de quais as partículas a acelerar.

Na JP 63 258310 descreve-se um alimentador de vibração de pó com uma malha, no qual a dosagem é controlada por meio de vibração do funil de modo a controlar o entupimento/desobstrução da malha.

Na GB 2 306 950 é divulgada uma opção de alimentação para partículas por exemplo, o óxido de plutônio, que inclui uma passagem de distribuição com uma tela de malha e membros de impactar a tela de forma a auxiliar o fluxo de material na passagem na tela.

Para algumas aplicações, a quantidade de partículas inicialmente contida na cassete tem de ser minuciosamente controlada. Enquanto alguns fármacos, tal como a lidocaína, não são muito específicos na dosagem, outros fármacos, tal como a insulina têm de ser administrados em doses controladas de forma precisa. Além disso, alguns fármacos são extremamente potentes na sua forma pura, o que significa que devem ser usadas quantidades muito pequenas. Embora esta potência possa ser reduzida alterando a formulação do fármaco, tal resulta num aumento na despesa global pois é necessária uma etapa de formulação adicional em que o fármaco puro é misturado com um excipiente. Adicionalmente, as dificuldades de formulação podem conduzir a um atraso indesejável na colocação do medicamento no mercado.

Além disso, alguns medicamentos e vacinas são muito dispendiosos, significando isto que, por razões económicas, deve ser utilizada a quantidade mínima para obtenção do efeito desejado. Por exemplo, as partículas de ADN revestidas a ouro são dispendiosas e alguns compostos terapêuticos podem custar dezenas de milhares de dólares

por grama.

Como se pode imaginar, é frequentemente essencial, por razões de segurança, que as cassetes sejam carregadas de forma precisa e reproduzível com quantidades conhecidas de partículas. Uma sobredosagem de alguns fármacos pode ter consequências desastrosas, enquanto uma sub-dosagem pode fazer com que o agente terapêutico não tenha o efeito desejado, com consequências igualmente indesejáveis.

Além disso, é vantajoso que as cassetes sejam doseadas de forma rápida de modo que uma grande quantidade de cassetes carregadas possa ser produzida num determinado período de tempo. É ainda preferido que qualquer aparelho utilizado satisfaça os requisitos de limpeza associados à produção farmacêutica.

Tendo em mente o referido, a presente invenção aborda o tradicional problema de ser muito difícil efetuar a dosagem de quantidades muito pequenas de partículas de forma precisa e repetível, e sem desperdício excessivo. Além disso, os métodos de dosagem anteriores não têm sido muito tolerantes à falta de homogeneidade na formulação, forma e tamanho das partículas utilizadas. Os fármacos têm convencionalmente sido doseados utilizando métodos volumétricos que requerem um controlo preciso dos parâmetros do processo quando é necessário efetuar a dosagem de uma massa específica de partículas.

Existem vários métodos conhecidos que podem ser utilizados para dosagem de pequenas quantidades de partículas.

Em primeiro lugar conhece-se um método por vácuo, o qual será descrito na Figura 1. Aqui, um pequeno tubo capilar 11 com um êmbolo 12, de volume deslocado conhecido, é colocado num fornecimento de partículas 13 com o êmbolo em extensão completa, ou seja, alinhado com a extremidade do tubo capilar - veja a Figura 1a. O êmbolo é de seguida retraído a uma determinada distância (veja a Figura 1b) e

as partículas são aspiradas para o espaço deixado pelo êmbolo no tubo capilar (veja a Figura 1c). Depois, o êmbolo é estendido para empurrar as partículas do tubo capilar para dentro da cassete ou outro recipientáculo a ser preenchido (veja a Figura 1d). Embora o volume de partículas obtidas possa ser bem controlado, este método tem a desvantagem da massa real das partículas ser dependente da densidade no momento e das bolsas de ar e outras anomalias poderem diminuir a massa total distribuída. Além disso, a ação de empurrão do êmbolo transmite forças sobre as partículas que podem danificá-las, especialmente se são partículas de drogas frágeis. Este método tem ainda o problema acrescido de serem necessárias partículas em fluxo livre para uma dosagem rigorosa. Assim, deve ser desenvolvida uma formulação das partículas do fármaco, tendo como resultado um pó que flui livremente. Se o pó não flui livremente, pode ocorrer uma dosagem incorreta.

Um segundo método (não mostrado) envolve a aplicação de tecnologia de impressão electrostática para dispensa de partículas, isto é, utilizando partículas carregadas electrostáticamente que são manipuladas através de campos eléctricos. Este método tem a desvantagem das partículas terem de ser carregadas electrostáticamente (o que pode ser indesejável) e o circuito electrónico necessário para manipular o número correto de partículas para dentro de uma superfície ou cassete é complicado e dispendioso. Além disso, é muito difícil controlar os campos electrostáticos de modo que não sejam adversamente influenciados por interferência externa. Um problema adicional é o facto de ser necessário carregar as partículas de forma consistente e, portanto, devem ser evitadas alterações na forma e tamanho das partículas. Diferenças no tamanho de partícula têm um efeito drástico sobre a possível carga relativa da partícula. Isto cria um fardo adicional na formulação.

Um terceiro método, mostrado na Figura 2, conhecido

como "raspagem" envolve a compactação de partículas numa cassete de volume conhecido (veja a Figura 2a) e, de seguida, utilizando uma faca ou lâmina afiada para a remoção de qualquer excesso de partículas nas extremidades superiores do recetáculo - veja as Figuras 2b e 2c. Como pode ser visto, um recetáculo 21 é carregado com partículas 22 até transbordar. Uma lâmina 23 é usada para remover as partículas em excesso acima da extremidade superior da cassete 21, deixando um volume padrão de partículas 24. Este método não é desejável pois aplica forças extremas nas partículas, não só durante o processo de compactação mas também quando a lâmina é usada para cortar a camada superior de partículas. Este método também tem o problema de se ter de efetuar um grande esforço na formulação das partículas do fármaco, de modo que estas fluam livremente e de forma homogénea. Além disso, este método não é muito adequado para aplicações em pequena escala, nas quais são necessários menos de 5 mg de partículas para serem dispensadas com precisão.

A presente invenção constitui uma alternativa às técnicas acima mencionadas. Verificou-se que dispensa com precisão um pequeno número de partículas de um modo repetitivo, com muito pouco desperdício de partículas. Além disso, o método não exige um esforço excessivo formulação das partículas do fármaco em questão. Virtualmente, qualquer partícula, independentemente da sua composição, e de qualquer forma e tamanho, pode ser doseada de acordo com a presente invenção. Assim, é evitado o esforço colocado convencional na obtenção de uma formulação de fluxo livre e homogénea das partículas do fármaco. Noutras palavras, a presente invenção permite que as partículas de fármaco puras ou deficientemente formuladas possam ser doseadas com precisão.

De acordo com um primeiro aspeto da presente invenção, é proporcionado um aparelho para distribuição de

partículas, que compreende: um retentor de partículas para reter um suprimento de partículas a serem dispensadas, dito retentor de partículas tendo uma pluralidade de aberturas para através das mesmas dispensar as referidas partículas; um acionador de libertação de partículas para provocar, em resposta a um sinal de acionamento, que algum do referido suprimento de partículas seja dispensado do referido retentor de partículas através das referidas aberturas; e um dispositivo de medição do peso para a medição do peso aparente das partículas dispensadas a partir do referido retentor de partículas e para a saída de um sinal que representa o peso aparente medido.

A pluralidade de aberturas serve para reter as partículas, mesmo que as aberturas tenham um tamanho médio maior do que o tamanho médio de partículas. Quando o retentor de partículas é agitado mecanicamente pelo acionador de libertação das partículas, as partículas são desalojadas e passam através das aberturas. As aberturas são suficientemente pequenas para que fiquem "obstruídas" com as partículas no estado estacionário e há uma quantidade suficiente para garantir que um número aceitável de partículas é dispensado após cada atuação. Por conseguinte, o equipamento proporciona um mecanismo de dispensa preciso e repetível, capaz de dispensar um número muito pequeno de partículas.

A velocidade de operação pode ser melhorada pela adição de um valor de correção relativamente ao peso aparente medido, para ter em conta os efeitos do trabalho não-instantâneo do dispositivo de medição de peso.

Por conseguinte, um segundo aspeto da presente invenção proporciona um aparelho para dispensar partículas, que compreende: um retentor de partículas para reter um suprimento de partículas a serem dispensadas; um acionador de libertação de partículas para provocar, em resposta a um sinal de acionamento, que algum do referido suprimento de

partículas seja dispensado do referido retentor de partículas; um dispositivo de medição de peso para a medição do peso aparente das partículas dispensadas do referido retentor de partículas e para a emissão de um sinal que representa o peso aparente medido; e um processador operacionalmente ligado ao referido acionador de libertação de partículas e configurado para emitir o referido sinal de acionamento e operativamente ligado ao dito dispositivo de medição de peso e configurado para receber o referido sinal de medição de peso daí resultante, o referido processador configurado para estimar o peso real das partículas dispensadas, através da adição de um valor de correção ao referido peso aparente medido.

O primeiro aspeto da invenção, tal como o segundo aspeto, pode utilizar um processador que fornece um sinal de acionamento de saída ao acionador de libertação de partículas e recebe um sinal de peso aparente medido do dispositivo de medição de peso. Um número de características preferíveis está associado a ambos os aspetos, primeiro e segundo, da presente invenção. Por conseguinte, o processador de ambos os aspetos, primeiro e segundo, pode ser configurado para proporcionar um sinal de acionamento que tem uma característica correspondente à quantidade de partículas que se deseja dispensar do retentor de partículas. Assim, o número de partículas dispensadas após cada ação do acionador de libertação das partículas pode ser controlado pela modulação do sinal que alimenta o acionador de libertação de partículas. Esta modulação pode, por exemplo, assumir a forma de variação da amplitude, frequência ou de amplitude de impulso de um sinal.

O aparelho da primeira ou segunda forma de realização pode também ser configurado para calcular a taxa aparente a que as partículas estão a ser dispensadas no dispositivo de medição de peso. Esta taxa aparente pode ser utilizada para

calcular uma correção para estimar o peso real das partículas no dispositivo de medição de peso a um determinado momento ou pode ser usado adicionalmente (ou alternativamente), para controlar a energia de acionamento para atingir uma taxa alvo de dispensa.

O processador, tanto do primeiro aspeto como do segundo, pode calcular o valor de correção pelo incremento do valor de correção por um valor padrão de peso armazenado para cada vez que o acionador de libertação das partículas é acionado, num período de tempo definido. Assim, pode ser estimado um valor de peso real que leva em conta ações recentes que não foram totalmente registadas pelo dispositivo de medição de peso. Por exemplo, se o dispositivo de medição de peso está modelado como tendo um atraso de um segundo, o valor de correção é incrementado pelo valor padrão de peso armazenado para cada acionamento que ocorreu dentro do último segundo. De preferência, os valores padrão de peso armazenados são multiplicados por um fator de multiplicação e o valor de correção é incrementado por um peso padrão multiplicado, diminuindo geralmente a quantidade de multiplicação em relação aos acionamentos mais distantes no passado.

O valor utilizado como o incremento de peso padrão armazenado pode ser atualizado após de cada ciclo completo de dispensa, calculando a média de massa real distribuída por cada acionamento durante o último ciclo de dispensa.

Durante um ciclo de dispensa, o processador pode ser configurado para comparar quer o peso aparente medido quer o peso real estimado dispensado, com um peso pré-determinado de partículas, de forma a decidir se ainda é necessária mais dispensa de partículas ou se o ciclo pode ser interrompido tendo sido dispensada a massa correta de partículas. O peso previamente determinado das partículas é preferencialmente representado como o peso desejado de partículas a ser dispensadas menos uma tolerância de peso.

Tal reduz o risco de enchimento em demasia.

O aparelho do primeiro ou segundo aspetos pode ser configurado para controlar uma taxa alvo de dispensa, aumentando ou diminuindo a energia de acionamento quando a taxa de dispensa medida for inferior ou superior ao pré-determinado valor desejado da taxa, respetivamente. Alternativamente, a taxa de dispensa pode ser reduzida efetuando uma pausa por um período pré-determinado de tempo após o acionamento, de forma que o tempo entre as medições de peso seja aumentado, resultando numa diminuição na taxa de dispensa observada.

É preferível utilizar inicialmente um alvo relativamente elevado de taxa de dispensa e depois mudar para um alvo relativamente mais baixo de taxa de dispensa consoante se vai alcançando o peso desejado de partículas. Isto reduz a probabilidade de exceder o peso desejado de partículas.

Uma construção preferida do aparelho, de acordo com o primeiro e segundo aspetos da invenção, utiliza um funil com aberturas com uma peneira através da secção transversal do funil. Para aplicações farmacêuticas, tanto o funil, como a peneira são de preferência de aço inoxidável 316, embora também seja útil uma configuração com uma peça única de plástico.

As aberturas são, de preferência, furos com um diâmetro (ou outra dimensão relevante) entre 50 a 800 mm, mais preferivelmente de 80 a 400 mm, e ainda mais preferivelmente, de 100 a 250 mm ou mais preferivelmente ainda de 180 a 250 mm.

O acionador de libertação das partículas é de preferência um acionador eletromecânico, como um solenoide, que está configurado para emitir uma substancial energia horizontal de impacto no lado do retentor de partículas. Isto é preferível ao fornecimento de energia de impacto no topo do retentor pois o acesso ao retentor não é

dificultado e o impacto no lado do retentor proporciona resultados mais consistentes do que o impacto no topo.

Para proteger contra fluxos de ar ou diferenças de pressão, é de preferência fornecido um invólucro para cobrir, pelo menos, o dispositivo de medição de peso e o retentor de partículas e possivelmente, também, o acionador de libertação de partículas.

As técnicas de vibração convencionais têm o problema de ser difíceis de controlar porque a taxa de dispensa de partículas não está linearmente relacionada com a frequência ou com a amplitude de vibração. Assim que as partículas estão a fluir, é estabelecido um limite de fluxo para além do qual taxas de dispensa mais elevadas são difíceis de atingir com precisão. A presente invenção ultrapassa isto fazendo com que as partículas não fluam de modo a atingir o limite de fluxo. A utilização de um acionador de libertação de partículas significa que um impulso de força substancialmente discreto pode ser aplicado ao retentor de partículas, de modo que as partículas são desalojadas momentaneamente. Este método de dispensa pode ser usado para proporcionar uma dispensa muito precisa a níveis de peso muito baixos e também é mais controlável do que as técnicas de vibração contínua porque a massa de partículas dispensadas após cada atuação está mais linearmente relacionada com a força de atuação.

A presente invenção também tem a vantagem de que não existem peças em movimento associadas às peças em contacto com as partículas. Técnicas anteriores usaram pinos ou parafusos que se movem para regular o fluxo de partículas. Estes podem aprisionar as partículas, causando danos. A presente invenção também evita o problema de danos mecânicos que pode ocorrer quando as peças que se movem em relação uma à outra são utilizadas e tem uma limpeza e manutenção mais fácil.

De acordo com um terceiro aspeto da presente invenção,

é proporcionado um método de dispensa de partículas com precisão, que compreende os seguintes passos: retenção de um fornecimento de partículas a ser dispensado; provocar que algum do referido fornecimento de partículas seja dispensado através de uma pluralidade de aberturas da sua posição de retenção para uma posição em que o seu peso possa ser medido; medir o peso aparente das referidas partículas dispensadas; e utilizar o referido peso aparente medido para controlar a dispensa de partículas.

O método do terceiro aspeto da invenção permite a dispensa precisa e reproduzível de um pequeno número de partículas. Pode obter-se precisão adicional estimando o peso real de partículas dispensadas adicionando um valor de correção ao peso aparente medido. Isto alivia os efeitos de demora na obtenção de uma medição correta do peso, que são principalmente devido a demoras provenientes do dispositivo de medição de peso, mas também da eletrónica e, devido ao tempo necessário para que as partículas caiam do retentor de partículas para a cassette.

De acordo com um quarto aspeto da presente invenção, é proporcionado um método de dispensa de partículas com precisão, que compreende os seguintes passos: retenção de um fornecimento de partículas a ser dispensado; provocar que algum do referido fornecimento de partículas seja dispensado da sua posição de retenção para uma posição em que o seu peso possa ser medido; medir o peso aparente das referidas partículas dispensadas; estimar o peso real das partículas dispensadas adicionando o dito peso aparente medido a um valor de correção para, assim, reduzir os efeitos das demoras na obtenção de uma medição de peso correta; e utilizar o referido peso aparente medido para controlar a dispensa de partículas.

O método do quarto aspeto pode ser realizado utilizando o aparelho de qualquer uma das primeiras ou segundas concretizações. Assim, cada uma das partículas pode

ser dispensada através de uma pluralidade de aberturas formadas no retentor de partículas.

Um número de passos preferidos do método pode ser realizado em conjunto com os métodos tanto do terceiro como do quarto aspeto da presente invenção:

O controlo de circuito fechado pode ser obtido desde que providencie que os passos do método são ciclicamente repetidos até que um desejado peso pré--determinado de partículas tenha sido dispensado dentro de uma tolerância pré-determinada. Isto evita que uma massa diferente de partículas possa ser dispensada após cada atuação do acionador de libertação da partícula.

A velocidade aparente á qual as partículas são dispensadas é preferencialmente calculada. Este valor pode ser usado quer para obter uma correção ao peso aparente medido quer para dar *feedback* num circuito de controlo que controla a taxa de dispensa de partículas (ou ambos).

O valor de correção para corrigir o peso aparente medido pode ser a taxa aparente calculada, que é de preferência multiplicado por uma constante de tempo. Alternativamente, o valor de correção pode ser obtido pela adição de um peso padrão armazenado por cada vez que o acionador é acionado durante um período de tempo acabado de decorrer, de duração definida. Cada valor de peso padrão armazenado utilizado é preferencialmente normalizado multiplicando-o por um fator de multiplicação que varia entre 0 e 1. Isto explica a observação que é necessário efetuar mais correções se o acionador foi acionado muito recentemente, em vez de há um certo tempo atrás. Não é necessário efetuar correção em relação a atuações muito anteriores no tempo, já que o dispositivo de medição de peso e outros aparelhos devem ter respondido na totalidade a esses acionamentos.

Após cada ciclo de dispensa, o valor padrão de peso é de preferência atualizado de modo a corresponder com mais

proximidade ao peso médio de partículas que foi distribuído em cada atuação durante o anterior ciclo de dispensa.

O controlo de circuito fechado pode ser obtido comparando o peso aparente medido ou o peso real estimado das partículas dispensadas com um peso pré-determinado armazenado e proporcionando um novo ciclo de atuação de medição, se o peso estiver aquém do peso pré-determinado armazenado. O peso pré-determinado armazenado é de preferência o peso desejado de partículas a ser dispensadas menos o peso de tolerância.

O controlo da taxa de dispensa pode ser efetuado fazendo com que mais ou menos partículas sejam dispensadas do que no anterior ciclo de medição de peso se a taxa aparente de dispensa calculada for inferior ou superior a uma taxa pré-determinada desejada, respetivamente. Alternativamente (ou adicionalmente), a taxa real de dispensa pode ser reduzida interrompendo o ciclo durante um período de tempo pré-determinado ou variável. A taxa alvo de dispensa pode ser controlada tendo em conta a proximidade do peso aparente medido ou do peso real estimado do peso desejado de partículas.

De acordo com um quinto aspeto da presente invenção, é proporcionado um retentor de partículas destinado a ser utilizado no aparelho do primeiro ou segundo aspetos ou um retentor de partículas para reter um suprimento de partículas para utilização no método do terceiro ou quarto aspetos, dito retentor de partículas que compreendendo: um funil; uma peneira através da secção transversal do funil.

De preferência, a peneira está disposta na extremidade do funil sendo ambos de aço inoxidável 316. Alternativamente, a peneira e o funil podem ser de material plástico ou malha eletroformada e de tubo de vidro, respetivamente.

As aberturas da peneira são de um determinado tamanho, em que ficam obstruídas com as partículas dispensadas

quando estão num estado de paragem, mas são prontamente desobstruídas durante um breve período de tempo após a aplicação de energia externa no funil (que é de preferência um tubo alongado).

De acordo com um sexto aspeto da presente invenção, é proporcionado um processador destinado a ser utilizado como o processador no aparelho do primeiro ou segundo aspetos, ou para a realização de alguns dos passos metodológicos do terceiro ou quarto aspetos, compreendendo o referido processador: meios de saída de sinal para emitir um sinal de saída da característica pré-determinada a um acionador de libertação das partículas; meios de comparação; meios de entrada de sinal para fornecer o valor de um sinal de entrada derivado de um sinal de saída a partir de um dispositivo de medição do peso para os referidos meios de comparação; e meios de memória para alimentação de um predeterminado valor de peso armazenado no mesmo, para os referidos meios de comparação; sendo os referidos meios de comparação configurados para comparar o referido valor de sinal de entrada com o valor de peso pré-determinado e para determinar se o referido sinal de entrada é maior que o referido valor de peso pré-determinado.

O processador é preferencialmente um computador pessoal ligado a um dispositivo de medição de peso e a um acionador de libertação da partículas. O computador pessoal é programado para realizar os cálculos apropriados no *software*. Nomeadamente, o processador pode ser programado para adicionar um valor de correção ao sinal recebido do dispositivo de medição de peso, de modo a calcular uma estimativa do peso real das partículas dispensadas. Na verdade, o processador pode, em geral, ser programado de forma a realizar os vários cálculos descritos em relação aos métodos do terceiro e quarto aspetos da invenção supra descrita.

De acordo com um sétimo aspeto da invenção, é

proporcionada uma estação de fabrico para o fabrico de uma cassette de partículas, compreendendo: um coletor para recolha de uma cassette aberta e vazia; um transportador para mover a referida cassette aberta e vazia para uma posição na qual o seu peso pode ser medido; um aparelho de acordo com o primeiro ou segundo aspetos da invenção, para dispensar partículas para dentro da referida cassette aberta;

A estação de fabrico compreende ainda, preferencialmente, uma estação de encerramento da cassette que fecha uma cassette carregada para conter as partículas dispensadas e um segundo transportador para mover as cassetes carregadas para a estação de encerramento da cassette. O transportador para a realização deste movimento é, de preferência, o mesmo transportador que é utilizado para movimentar o recipiente aberto e vazio. Tal transportador pode assumir a forma de um braço montado articuladamente, que tem um localizador numa das extremidades para localizar a cassette, ou de um componente circular rodável com o localizador posicionado na sua circunferência. Este localizador é vantajosamente operado para agarrar e libertar as cassetes. Isto proporciona um enchimento e encerramento da cassette com mínima intervenção humana.

As cassetes podem ser alimentadas numa pista de enchimento e vazadas numa pista de vazamento. Isso permite que uma "fila" de cassetes possa estar na pista de alimentação de tal modo que uma máquina para o fabrico de invólucros de cassette possa ser fornecida em série com a estação de fabrico para depositar cassetes de forma simples numa pista de alimentação apropriada para o subsequente enchimento.

De acordo com um oitavo aspeto da presente invenção, é ainda proporcionada uma linha de produção, compreendendo: uma pluralidade de estações de fabrico de acordo com o

sétimo aspecto da presente invenção; uma pista de alimentação para a alimentação de cassetes abertas e vazias; e uma pista de vazamento para o vazamento de cassetes fechadas e carregadas; onde a referida pluralidade de meios para mover as referidas cassetes estão operáveis para retirar cassetes abertas e vazias da referida pista de alimentação e para colocar cassetes fechadas e carregadas na referida pista de vazamento.

De acordo com um nono aspecto da presente invenção, é proporcionada uma estação de dispensa de partículas, compreendendo: uma pluralidade de aparelhos de acordo com o primeiro ou segundo aspectos da invenção; e um lote de funil movível entre cada retentor de partículas, de cada respectivo aparelho, para voltar a encher com partículas cada referido retentor de partículas.

De acordo com um décimo aspecto da invenção, é proporcionado um método para estimar o peso real das partículas dispensadas num dispositivo de medição do peso, com um tempo de reação não-instantâneo, compreendendo o método: a obtenção de um peso aparente medido; e a adição de um valor de correção ao referido peso aparente medido, sendo o referido valor de correção derivado ou um valor que representa a taxa de variação do referido peso aparente medido ou um valor obtido somando os valores pesados de um valor que representa o peso médio dispensado num acionamento.

O método do décimo aspecto é preferencialmente efetuado em *software*, num computador, e é concebido para permitir um cálculo preciso do peso real das partículas dispensadas, mesmo quando um peso preciso não esteja disponível a partir da balança de medição do peso da partícula. Isto acelera significativamente um ciclo de dispensa de partículas, no qual as partículas são dispensadas através da realização de um número de acionamentos discretos.

De acordo com um décimo primeiro aspecto da invenção, é

proporcionada uma função de estimativa para utilização com o aparelho do primeiro ou segundo aspetos, tendo o método do terceiro ou quarto aspetos ou o processador do sexto aspeto a seguinte configuração:

$$W_R = W(t) + C$$

onde W_R é o peso real estimado, $W(t)$ é o atual peso aparente e C é o valor de correção, onde C tem uma destas configurações:

$$C = T \frac{dW}{dt}(t)$$

ou

$$C = \sum_{t=now-t_p}^{t=now} M(t) \cdot W_{ST}$$

onde $dW/dt(t)$ é a atual taxa aparente de variação de peso com o tempo, T é a constante de tempo, now representa o tempo presente, $now-t_p$ representa o tempo anterior t_p , $M(t)$ é um fator de multiplicação e W_{ST} é um valor padrão de peso.

A presente invenção será ainda descrita por exemplo não limitativo, com referência aos desenhos anexos, nos quais:-

A figura 1 mostra, num esquema em alçado lateral em corte transversal, uma série de desenhos que ilustram uma forma de dosagem de partículas de acordo com um método anterior de técnica de vácuo;

a Figura 2 mostra, num esquema em alçado lateral em corte transversal, uma série de desenhos que mostram um método anterior de técnica de dosagem de partículas conhecido como "raspagem";

a Figura 3 é uma representação esquemática em alçado lateral de corte parcial de um aparelho que ilustra o conceito geral da presente invenção;

a Figura 4 mostra esquematicamente, em corte parcial e em alçado lateral e de uma forma simples, um aparelho de acordo com a presente invenção;

a Figura 5 é um diagrama de fluxo que exemplifica uma

primeira forma de realização de um método de acordo com a presente invenção; a

Figura 6 mostra um gráfico de como o sinal transmitido por uma balança varia tipicamente com o tempo, em resposta a balança ser instantaneamente carregada com um peso de partículas W_R ;

a Figura 7 mostra um gráfico de como o sinal transmitido por uma balança de ação mais rápido varia tipicamente com o tempo, em resposta a uma balança ser instantaneamente carregada com um peso de partículas W_R no tempo $t=0$;

a Figura 8 é outro diagrama de fluxo que ilustra uma segunda forma de realização de um método de acordo com a presente invenção;

a figura 9 é um gráfico idealizado de como o sinal transmitido por uma balança varia com o tempo, em resposta à balança ser instantaneamente carregada com uma massa de partículas;

a Figura 10 é um outro gráfico de como o sinal transmitido pela balança varia idealmente com o tempo conforme a balança é continuamente carregada com massas discretas de partículas;

a Figura 11 mostra um diagrama de fluxo exemplificando um método de acordo com a terceira forma de realização da invenção;

a Figura 12 mostra uma resposta de balança ideal com um atraso de t_1 ;

a Figura 13 mostra um gráfico de como um multiplicador de correção varia de acordo com uma terceira forma de realização do método da presente invenção;

a Figura 14 é um outro gráfico de peso em função do tempo que mostra como a taxa alvo de dispensa pode ser variada ao longo do tempo;

a figura 15 é um outro diagrama de fluxo que exemplifica um método semelhante ao da segunda ou terceira formas de realização mas utilizando controlo da taxa de dispensa e no

qual é originada uma leitura de configuração;

a Figura 16 é ainda um outro diagrama de fluxo que exemplifica um método semelhante ao da primeira forma de realização, mas que utiliza controlo da taxa de dispensa;

a Figura 17 mostra, em alçado lateral esquemático, um aparelho preferido para utilização na realização de um método da presente invenção;

a Figura 18 mostra, numa vista em perspetiva a partir de cima, três dispositivos de acordo com a presente invenção dispostos como uma estação de dispensa de partículas;

a Figura 19 mostra, em corte parcial em alçado lateral, um tubo de amostra e o lote do funil do aparelho da Figura 18;

a Figura 20 mostra esquematicamente, em vista de cima, um dispositivo de fabrico como é proporcionado pela presente invenção;

a Figura 21 é uma vista de secção em corte parcial ao longo da linha A-A na Figura 20;

a Figura 22 mostra esquematicamente, numa vista em perspetiva a partir de cima, uma forma de realização exemplar da presente invenção para utilização numa série de produção em grande escala;

a Figura 23 é uma vista em perspetiva de um dispositivo de dispensa de partículas de acordo com a presente invenção, possuindo uma braçadeira removível e um dispositivo pneumático de elevação/descida;

a Figura 24 é uma vista expandida de parte da Figura 23;

a Figura 25 é uma vista em corte transversal lateral do aparelho mostrado na Figura 23; e

a Figura 26 é um gráfico que mostra como o peso aparente medido e o peso estimado real variam durante um ciclo típico de dispensa.

Visão Geral do Aparelho

Na Figura 3 é mostrada uma visão geral do aparelho de acordo com a invenção. Como pode ser visto nesta Figura, o aparelho tem três componentes principais. O primeiro é um

retentor de partículas 31 que serve para reter as partículas 32 dentro dos seus limites. O retentor de partícula encontra-se operacionalmente ligado a um meio de controlo 33 o qual é capaz de enviar sinais 35 que fazem com que o retentor das partículas liberte algumas das mesmas. O meio de controlo também está operacionalmente ligado a um dispositivo de medição de peso 34. O dispositivo de medição do peso é constituído de modo a receber as partículas que são libertadas do retentor de partículas 31 e para medir o seu peso acumulado. Esta medição de peso é passada ao meio de controlo 33 como um sinal 36.

Um aparelho preferido é mostrado em maior detalhe na Figura 4. O retentor de partículas 31 é, como está representado, constituído por um funil substancialmente troncocónico com um pequeno diâmetro na sua base (de preferência de 1-3mm, mas poderá ser até 10 mm). Na extremidade inferior do funil encontra-se uma peneira 46, a qual pode ser uma malha electroformada com orifícios na ordem dos 130 µm. O tamanho do orifício é escolhido tendo em conta a natureza das partículas a ser dispensadas. Por exemplo, 130 µm é o valor apropriado para a dispensa de partículas de ADN revestidas a ouro, 250 µm é adequado para as partículas de lidocaína (cujo diâmetro é de aproximadamente 30 µm) e o Alprostadil requer um valor de entre os 200 e os 300 µm. O tamanho ideal de orifício é tipicamente obtido tendo em conta a dimensão das partículas e outros fatores tais como a fluidez da formulação em pó. Pode ser utilizado um teste empírico e erro para otimizar totalmente o tamanho do orifício a uma determinada formulação. Para aplicações farmacêuticas, o funil e a peneira são de preferência de aço inoxidável 316 e são, adicionalmente, destacáveis um outro para auxiliar na limpeza e desinfeção (se necessário) entre a mudança de lotes. Como uma alternativa adicional, pode ser utilizado

um funil e peneira de peça única de aço inoxidável ou de plástico moldado. Quando são utilizados materiais plásticos, o funil e peneira podem ser simplesmente descartados entre lotes. O diâmetro funil pode ser de qualquer formato adequado e pode ser selecionado tendo em conta a massa de partículas a ser dispensada. Um valor adequado para a lidocaína é, por exemplo, 10 mm. As partículas 32 estão localizadas no funil e, quando o funil está livre de qualquer vibração externa, são capazes assentar de forma estável no funil sem cair através da malha, mesmo que o tamanho médio de partícula (diâmetro nominal) seja menor do que o diâmetro ou outra dimensão relevante das aberturas da malha. Isto é conseguido porque as aberturas da peneira estão obstruídas por partículas de modo a retê-las fisicamente no interior do funil enquanto o aparelho está em estado estacionário. O entupimento está localizado em redor da periferia da peneira de modo que o entupimento pode ser temporariamente aliviado aplicando ao funil uma vibração externa ou outro movimento. A peneira não está obstruída na medida em que as partículas não irão fluir através da peneira mesmo com a aplicação de energia externa. Para garantir isto, o funil pode ser fornecido com, ou ligado a, equipamento adicional que garante que as partículas se mantêm substancialmente fluidas. Tal equipamento para fluidificar as partículas é standardizado nesta área e por isso, aqui, a explicação será omitida. Outra possibilidade é tratar as partículas quimicamente para garantir a sua fluidez. Pode ser usada na prática, qualquer técnica-padrão para a fluidez.

O meio de controlo 33 é preferencialmente composto por um processador eletrónico, de preferência um computador pessoal programado numa linguagem como o Visual BASIC ou o C++. O processador tem a capacidade de transmitir um sinal 35 a um meio de acionamento de libertação de partícula 41, que é de preferência constituído por um acionador

eletromecânico, tal como um solenoide. O solenoide é mostrado na Figura 4 impactando o lado do funil que tem uma superfície exterior substancialmente vertical, sendo esta a disposição preferencial. Uma disposição alternativa em que o acionador impacta a parte superior do funil foi experimentada com sucesso mas descobriu-se que tinha duas desvantagens em termos de consistência dos resultados (isto é, repetibilidade da massa de partículas dispensadas em resposta a impactos de energia idêntica) e em termos de acesso ao funil para o recarregar.

O processador 33 transmite um sinal 35 ao acionador 41 que tem uma característica que corresponde à energia de impacto que o acionador irá exercer quando receber o sinal. Por exemplo, o sinal pode ter uma magnitude maior para conseguir um impacto mais enérgico. De preferência, o sinal é um impulso de onda quadrada modulado por amplitude I.

O dispositivo de medição de peso 34 pode ser uma balança padrão utilizada para a medição de pequenas quantidades e pode tipicamente ter uma amplitude dinâmica de 60 gramas e uma precisão de 10 mg. É apropriada, por exemplo, uma balança Mettler Toledo SAG285 (TM). Balanças mais precisas (como uma Sartorius MC5 (TM)), podem alternativamente ser utilizadas se se desejar melhorar a precisão do sistema como um todo. Podem ser utilizadas balanças com uma amplitude dinâmica mais baixa, possivelmente balanças feitas por encomenda, se se desejar melhorar a velocidade do sistema como um todo. O dispositivo de medição de peso 34 fornece um sinal 36 ao processador 33 que é uma função do peso aplicado à balança (por exemplo, é proporcional a). O peso medido será tipicamente a soma do peso das partículas 43 que já tenham sido dispensadas do retentor de partículas e do peso de uma cassete 42 que é colocada na balança 34 numa posição na qual seja capaz de capturar substancialmente todas as partículas 45 não incluindo o retentor de partículas 31. A

Figura 4 é apenas mostrada de forma esquemática e sublinha que numa forma de realização prática seriam tomadas medidas para assegurar que nenhuma partícula 45 seriam capazes de sair da peneira 46 e não cairiam na cassete 42. Isto é geralmente conseguido através do posicionamento da peneira dentro dos limites da cavidade da cassete pelo que as partículas terão que ter uma componente de movimento vertical para cima para sair da cassete.

É também de notar que, embora o termo "cassete" englobe cassetes do tipo mencionado na EUA 5,630,796, pretende-se que esta palavra também englobe qualquer forma de aparelho de contenção. Por exemplo, a palavra cassete também engloba bolsas, cartuchos, alvéolos para inaladores de pó seco, cartuchos para dispositivos de administração de medicamentos, cápsulas para administração oral de medicamentos, etc. Na realidade, a palavra cassete destina-se a abranger qualquer coisa na qual é desejável a dispensa de partículas. Isto pode incluir um substrato feito de excipiente no qual as partículas podem ser dispensadas de maneira que um novo substrato possa ser colocado em cima para "entalar" as partículas dispensadas entre dois substratos de excipiente. O conjunto completo pode ser utilizado como um comprimido para tomar por via oral que iria libertar as partículas dispensadas apenas quando o excipiente for dissolvido no estômago do paciente. A palavra cassete também se destina a abranger os dispositivos de suporte intermediários em que a dose de partículas é pesada antes de ser transferida para o local desejado. Por exemplo, as partículas poderiam ser pesadas numa cassete antes de serem transferidas (por depósito ou qualquer método adequado) para um alvéolo, substrato ou qualquer outro recetáculo. Isto tem a vantagem de permitir a transferência de partículas para uma unidade final que é significativamente mais pesada do que a dose de partículas ou que é demasiado volumosa para ser pesada adequadamente

(por exemplo, uma fita contendo alvéolos). Uma outra vantagem desta disposição é a de ser compatível com uma forma rápida de pesagem na qual várias cassetes (por exemplo, dez) são carregadas simultaneamente e um número menor das mesmas (por exemplo três é esvaziado para um recetáculo final, numa combinação que dá o peso final desejado.

Um invólucro 44 é vantajosamente fornecido para cobrir o dispositivo de medição de peso e retentor de partículas de modo que o sistema não é influenciado por correntes de ar ou de outros fatores ambientais. O invólucro cobre, de preferência, pelo menos o dispositivo de medição do peso, mas também pode cobrir (como é mostrado na Figura 4) os meios de acionamento 41 e o retentor de partículas 31.

Inicialmente, o retentor de partículas 31 é carregado com um fornecimento de partículas 32 suficiente para preencher, pelo menos, uma cassette 42. Preferivelmente, o fornecimento de partículas de 32 é suficiente para encher uma pluralidade de cassetes, por exemplo, setenta. O fornecimento de partículas 32 inicialmente entope a peneira 45 de modo que as partículas perto da peneira estão numa posição de equilíbrio instável. Qualquer pequena perturbação do funil pode servir para perturbar este estado de equilíbrio instável e provocar que algumas partículas caiam através da peneira. Quando um certo número de partículas caem, e na ausência de perturbação adicional, é atingida uma outra posição de equilíbrio instável e a peneira fica novamente obstruída permitindo que o procedimento seja repetido até que a dose correta de partículas tenha sido dispensada.

Na prática, as perturbações no retentor de partículas 31 são efetuadas pelo acionador 41, que no aparelho da Figura 4 serve para "impactar" o retentor de partículas 31. Esta impacção é tipicamente alcançada utilizando um impulso de onda quadrada de largura fixa para conduzir o acionador.

Nesta forma de realização, o acionador é um solenoide, mas em geral pode ser representada por qualquer dispositivo ou sistema adequado, incluindo motores, molas etc. Este condutor faz com que uma pequena quantidade de partículas seja libertada e caia na cassete de fármaco 42 colocada no dispositivo de medição de peso 34. Esta quantidade tende a ser proporcional à energia de impacção, embora haja alguma variação de cada lado da média. Isto pode ser um problema se o acionamento de uma certa energia faz com que uma quantidade anormalmente grande de partículas seja desalojada, mas este problema pode ser melhorado através do fornecimento de energia de impacção muito baixa durante as fases finais de um ciclo de dispensa de modo que mesmo uma quantidade anormalmente grande de partículas desalojadas, para a energia despendida, não aumente o peso total de partículas dispensadas mais do que o dobro da tolerância de peso (a tolerância é definida como o peso de cada lado da quantidade desejada, por exemplo, uma tolerância de 10 mg significa 610 mg de ambos os lados da quantidade requerida).

Em geral, um sinal 36, a partir do dispositivo de medição de peso que representa o peso das partículas de libertadas e o peso da cassete de fármaco (embora o dispositivo de medição do peso possa ser calibrado) usando uma função de tara) para não mostrar o peso da cassete da fármaco e para mostrar apenas o peso das partículas libertadas) é dado ao processador 33, o qual pode realizar cálculos adicionais utilizando a medida de peso obtida. É então realizada uma comparação para ver se o peso das partículas dispensadas é maior ou igual a um valor predeterminado armazenado numa memória do processador 33. Esse valor predeterminado é, de preferência, um valor que representa o peso desejado de partículas a ser dispensadas menos o peso de tolerância. Se o peso das partículas dispensadas não é maior ou igual ao valor predeterminado,

foram dispensadas insuficientes partículas e o processador 33 envia um sinal ao acionador 41 para executar uma outra impacção sobre o retentor de partículas 31, libertando assim uma outra pequena quantidade de partículas. É então realizada uma outra verificação e comparação de peso. Este ciclo é repetido até que o peso desejado de partícula tenha sido alcançado ou ultrapassado após o processo terminar.

O aparelho descrito pode ser usado para executar o controlo em circuito fechado do peso das partículas dispensadas. O processador 31 toma decisões sobre se é ou não para acionar o acionador 41 com base no sinal 36 que emana do dispositivo de medição de peso³⁴. O processador pode também controlar a quantidade de energia de impacto que o acionador 41 transmite ao retentor de partículas 31. Desta forma, pode ser dispensada na cassette uma quantidade de partículas doseada com precisão.

O aparelho da presente invenção é particularmente vantajoso para a dispensa de pequenas quantidades de partículas, por massa. A quantidade a ser dispensada seria tipicamente inferior a 5 mg e, de preferência, pode estar nos seguintes intervalos (listadas por ordem decrescente de preferência): 0-4 mg, 0-3 mg; 0-2,5 mg; 0-2 mg; 0-1 mg; 0-0,5 mg. Os intervalos acima citados não estão incluídos na quantidade 0.

Serão agora descritas formas de realização de métodos exemplares de acordo com aspetos da presente invenção, com referência às Figuras 5 a 22. Em geral, estes métodos podem ser efetuados pelo aparelho mostrado nas Figuras 4 e 17, mas não estão limitados aos mesmos. Qualquer dispositivo adequado pode ser usado na prática.

Primeira Forma de Realização do Método

Um método de dosagem de partículas de acordo com a primeira forma de realização da presente invenção é representado esquematicamente pelo diagrama de fluxo da Figura 5.

Esta forma de realização constitui uma das formas mais simples da invenção. Em primeiro lugar, o processador 33 faz com que o acionador 41 exerça uma impacção controlada sobre o retentor de partículas 31. A magnitude da impacção pode ser controlada por variação de uma característica (tal como a frequência ou a intensidade de tensão ou, por exemplo, largura do impulso do sinal), do sinal 35 e o valor inicial utilizado pode ser armazenado numa memória. No entanto, a magnitude de impacção não necessita ser variada com o acionador a realizar a cada vez uma impacção padrão contra o retentor de partículas. A "impacção" aqui descrita pode também ser uma série de impactos de amplitude e duração pré-determinada, ou pode mesmo assumir a forma de uma vibração contínua ou intermitente. A impacção faz com que algumas das partículas no retentor de partículas sejam desalojadas da sua posição de obstrução e passem através das aberturas da malha 46, assentando numa cassete colocada na balança. O processador verifica então o valor do sinal 36 para ver que peso de partículas foi dispensado como resultado da ação de impacção. Este peso W é então comparado com um peso predeterminado desejado \bar{W} , e é tomada uma decisão se é ou não necessária mais impacção. Caso sejam necessários mais impactos, o ciclo repete-se até que o peso medido pelo dispositivo de medição de peso alcance uma quantidade aceitável.

Tipicamente, o valor de peso W pré-determinado, armazenado na memória, será ligeiramente menor do que o peso final desejado, num valor igual ao da tolerância do sistema. Por exemplo, se o peso que se pretende dispensar é de 500 mg e a tolerância é de -10 mg, o valor predeterminado \bar{W} , seria de 490 mg. Isto acontece porque o sistema só procura saber se o peso medido é igual ou maior do que o peso predeterminado. Se o peso pré-determinado é o menor possível, há menos risco de enchimento em demasia da cassete. O sistema não permite sub-enchimento (isto é, um

enchimento inferior ao peso pré-determinado) pois o ciclo é interrompido quando um valor predeterminado for alcançado ou excedido.

Na prática, a balança pode ser programada para emitir ao processador valores de peso de amostra em intervalos regulares, por exemplo, aproximadamente a cada quarto de segundo usando uma balança Mettler SAG285 ou 10 vezes por segundo usando uma balança Sartorius MC5. É possível até 30 vezes por segundo usando uma balança especialmente modificada. Depois de o processador fazer o acionador impactar o retentor de partículas, vai retirar um valor disponível na memória tampão a partir de valores recentes obtidos da balança. Não é absolutamente necessário que o valor retirado seja o valor mais recente de peso uma vez que, na prática, o peso pode variar de forma bastante lenta em comparação com o período de amostragem, significando isto que todos os valores na memória tampão (que pode, por exemplo, apresentar 4 valores) são mais ou menos semelhantes. É preferível que o valor retirado seja a medição mais recente. Noutras palavras, a impacção do retentor de partículas 31 e a saída da balança do sinal de peso não precisam ser realizadas em sincronismo para que a invenção funcione eficazmente.

Este processo e aparelho permite que a dosagem das partículas seja extremamente precisa, pois pode ser reparada (usando uma baixa energia de impacto de acionamento e um pequeno número de aberturas) de forma que apenas um número muito pequeno de partículas sai do funil depois de cada impacto. Por exemplo, se apenas 10 mg de partículas saem do funil depois de cada impacto, seguidamente a dosagem pode ser alcançada, a qual tem uma precisão de 5 mg, dentro da quantidade desejada. No entanto, a quantidade real de partículas que sai após cada impacto pode ser de 1 mg ou ainda mais baixa. Tal, depende do tamanho relativo da partícula/peneira, assim como da

energia de acionamento.

Segunda Forma de Realização do Método

Verificou-se na prática que quando balanças padrão são utilizadas não é obtida instantaneamente uma leitura correta. Embora as partículas 45 caiam muito rapidamente do retentor de partículas 31 e assentem na cassete de fármaco 42 depois de um período muito curto de tempo (por exemplo, menos de 0,25 segundos), a balança pode levar um período de tempo relativamente longo a estabilizar, para obter a medição de peso correta. A Figura 6 mostra a resposta de impulso estático de uma balança Mettler SAG285, a qual é uma curva típica de como a balança responde a um aumento súbito da carga aplicada no tempo $t=0$. O peso de partículas aplicado (com $t=0$) á balança é W_R . Em resposta a isto, o sinal de saída de medição da balança tem um atraso quando nada acontece seguido por uma abordagem exponencial aproximada ao valor W_R resultando numa curva em forma de S. Esta curva em forma de S representa a medida de saída da balança e, portanto, representa também o peso aparente das partículas na balança a qualquer momento. Este é o "peso aparente medido". Por conseguinte, pode ver-se que é possível que demore vários segundos até que o peso aparente medido atinja o valor correto. A forma exata desta curva depende do desenho da balança.

Por exemplo, (tal como é como mostrado na Figura 6), o tempo de estabilização da balança Mettler é de cerca de 4 segundos (o que significa que atinge um peso preciso e estável em 4 segundos). Se uma grande quantidade de impactos são necessários, e se é necessário esperar 4 segundos entre cada impacto, então, o tempo necessário para encher uma cassete de partículas torna-se proibitivamente excessivo. Isso pode ser resolvido, até certa medida, através da utilização de uma balança que estabilize a um peso estável num tempo menor. Por exemplo, a curva de estabilização de uma balança Sartorius MC5 é mostrada na

Figura 7 e pode ver-se a partir desta Figura que foi alcançado um peso estável em cerca de 2,2 segundos. No entanto, o problema da resposta não-instantânea ainda existe e o método melhorado apresentado na Figura 8 foi desenvolvido para melhorar este facto.

Esta forma de realização baseia-se na observação de que a parte posterior da curva das Figuras 6 e 7 é aproximada por uma simples curva exponencial C, do tipo mostrado na Figura 9. O método da Figura 8 é baseado na aproximação de que a curva exponencial C mostrada na Figura 9 é uma boa aproximação da parte final da curva real mostrada na Figura 6. A curva da Figura 9 pode ser representada pela equação:

$$W = W_R(1 - e^{-\frac{t}{T}}) \quad (1)$$

onde W é a medida instantânea de peso, W_R é o peso real das partículas deitadas na balança, T é a constante de tempo associada á balança e t é o tempo. Diferenciando isto relativamente aos parâmetros de tempo:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{W_R}{T} e^{-\frac{t}{T}} \quad (2)$$

Substituindo o termo $e^{-\frac{t}{T}}$ de (2) para (1), dá:

$$W = W_R - T \frac{dW}{dt} \quad (3)$$

Reordenado, dá um valor para W_R baseado unicamente no valor peso absoluto de gradiente W and dW/dt a qualquer momento do tempo t :

$$W_R = W(t) + T \frac{dW}{dt}(t) \quad (4)$$

Assim, o pressuposto de características exponenciais torna possível prever o valor final que a balança irá atingir, partindo apenas do conhecimento do valor atual, do gradiente atual e da constante de tempo T da balança. A taxa aparente de mudança do peso medido pode ser usada para corrigir o peso medido, para se obter um valor mais próximo do peso real.

O método da segunda forma de realização é semelhante

ao método da primeira forma de realização, exceto que dois passos adicionais são efetuados após o passo de pesagem inicial, como é mostrado na Figura 8. Após um único acionamento, as partículas são quase instantaneamente depositadas na balança e esta reage movendo-se ao longo da curva da Figura 6 (ou da Figura 7) em direção ao valor do peso real. O sinal do peso aparente medido é continuamente monitorizado (por amostragem a uma taxa adequada, por exemplo, 30 vezes por segundo com uma balança Sartorius) pelo processador e é calculada a taxa à qual o peso parece aumentar (dW/dt). dW/dt é, por conseguinte, a taxa à qual as partículas estão a ser dispensadas, embora o peso real das partículas na balança permaneça constante assim que tenham sido depositadas sobre a balança. O peso aparente não corresponde à taxa real à qual as partículas estão a ser dispensadas uma vez que, na realidade, as partículas são distribuídas quase instantaneamente. A medição aparente de peso W e medição de taxa dW/dt são então utilizadas para estimar o peso final estabilizado na balança W_R usando a equação (4) acima. Por exemplo, se é sabido que, após um segundo, o peso é de um determinado valor, e o gradiente do gráfico de peso-tempo é de um determinado valor, é possível determinar qual será o peso após 4 segundos (quando a balança estabiliza no seu valor final).

Estima-se o valor final, sendo então este comparado com o valor previamente determinado armazenado na memória para ver se a massa total de partículas correta foi dispensada. Se a quantidade correta ainda não foi dispensada, o retentor de partículas 31 é impactado mais uma vez e o processo é repetido. Estimar desta forma o peso dispensado permite uma operação muito mais rápida do dispositivo, uma vez que já não é necessário esperar enquanto a balança estabiliza.

Na prática, a taxa de dispensa aparente é calculada utilizando os valores de peso nos dois pontos 1 e 2 e o

tempo entre a tomada das medições de peso. É portanto útil que o processador 33 armazene numa memória valores que representam as últimas medições de peso e valores que representam o período em que foram feitas as medições. A taxa de aumento de peso dW/dt pode então ser calculada pelo cálculo $(W_2 - W_1)/(t_2 - t_1)$. Alternativamente, métodos eletrónicos análogos conhecidos podem ser usados para diferenciar a curva aparente peso-tempo.

A resposta de impulso da balança não será em todos os casos uma curva exponencial verdadeira. Para ter em conta isto, o valor escolhido para a constante de tempo T pode ser variado para proporcionar o melhor ajuste.

A escolha do coeficiente T é preferencialmente obtida empiricamente e verificou-se que é geralmente próxima a um segundo, estando na gama de 0,5 a 2 s, ou mais preferivelmente de 0,8 a 1,2 s.

Durante a execução do método, o retentor de partículas 31 é impactado muitas vezes e a medição instantânea do peso a qualquer momento será em geral composta por muitas pequenas respostas individuais de impulso, distribuídas ao longo do tempo. Deve entender-se que, em geral, estas respostas serão de magnitudes diferentes pois a quantidade de partículas que atingem a balança depois de cada impacto não é precisamente previsível ou constante. Um típico sinal de saída da balança é mostrado na Figura 10. As linhas tracejadas mostram a resposta da balança a um feixe de partículas que atingem a mesma após cada impacto. Como uma aproximação de linearidade, o sinal resultante (linha contínua) é uma curva composta constituída pelas muitas das pequenas respostas de impulso.

Considerando o ponto geral t na Figura 10 como exemplo, a medida de peso neste momento é composta das respostas de impulso devido a três impactos. O peso medido no ponto t é, portanto:

$$W(t) = W_1(1 - e^{-\frac{t}{T}}) + W_2(1 - e^{-\frac{t-t_2}{T}}) + W_3(1 - e^{-\frac{t-t_3}{T}}) \quad (5)$$

Onde t_2 e t_3 são os pontos no tempo em que o Segundo e terceiro impulsos começam e W_1 , W_2 e W_3 são os valores finais de cada resposta de impulso individual. O gradiente no ponto t é dado por:

$$\frac{dW}{dt}(t) = \frac{W_1}{T} e^{-\frac{t}{T}} + \frac{W_2}{T} e^{-\frac{t-t_2}{T}} + \frac{W_3}{T} e^{-\frac{t-t_3}{T}} \quad (6)$$

Efectuando as substituições apropriadas, leva-nos a:

$$W_1 + W_2 + W_3 = W(t) + T \frac{dW}{dt}(t) \quad (7)$$

Isto dá o resultado final ($W_1+W_2+W_3$) apenas em termos de valor medido presentemente e do gradiente presente. Noutras palavras, a equação (4) é ainda uma boa aproximação, mesmo quando mais do que um impacto afeta os valores atualmente medidos.

Terceira Forma de Realização do Método

A terceira forma de realização do método fornece um modo alternativo de cálculo do valor de correção que pode ser adicionado ao peso aparente medido, de modo a obter um valor mais preciso para o peso real das partículas na balança 34, a qualquer altura. O método da terceira forma de realização tem várias vantagens em relação ao método descrito acima, em relação à segunda forma de realização. Em primeiro lugar, o método é mais empírico e, portanto, leva em conta os fenómenos observados na realidade. Assim, o método tem mais em conta o facto de a curva de estabilização real da balança ser mais em forma de S, em vez de ser exponencial. Em segundo lugar, podem ser obtidos resultados erróneos quando se calcula a taxa de variação na segunda forma de realização porque a curva de estabilização real é em forma de S, o que significa que existem duas posições com o mesmo gradiente. Assim, será obtida a mesma quantidade de correção nas duas posições e esta quantidade não estará correta para ambas as posições. O método da terceira forma de realização não apresenta este problema.

Além disso, o método da terceira forma de realização permite que o ciclo de dispensa possa ser interrompido e recomeçado sem qualquer efeito adverso. Se o ciclo de dispensa é interrompido quando o método da segunda forma de realização é utilizado, é obtido um valor anormal da taxa de dispensa, o qual pode resultar numa dispensa imprecisa.

O fluxograma para a terceira forma de realização é mostrado na Figura 11. Como pode ser visto, o método é muito semelhante ao método da Figura 8, exceto que a taxa aparente de dispensa não precisa trabalhar o valor de correção.

A terceira forma de realização do método permite que a correção adicionada ao peso aparente medido seja determinada pela história recente de impactos efetuados. Assim, é necessário que o aparelho utilizado seja capaz de gravar quando o acionados de libertação das partículas é acionado. Numa forma simples, a resposta da balança pode ser modelada como um simples atraso de tempo t_1 . Esta resposta é mostrada na Figura 12. Como pode ser visto na Figura 12, quando uma massa W_R é aplicada à balança, nada acontece com a saída da medição de peso até ao intervalo de tempo t_1 , quando é apresentada a medida de peso correta. Se a balança tinha tal característica, então o método do terceiro modo de realização permitiria que o valor de correção fosse igual ao peso W_R multiplicado pelo número de acionamentos que ocorreram durante o período de tempo acabado de decorrer, igual a t_1 . Assim, se t_1 for igual a um segundo e ocorreram três acionamentos no último segundo, então o valor de correção será igual a $3W_R$. Desta forma, os acionamentos ocorridos, mas que não foram registados, são tidos em conta aquando do cálculo do peso real das partículas sobre a balança, de cada vez. A quantidade W_R utilizada no cálculo de correção é um peso armazenado que se presume ser o mesmo peso que foi dispensado num único acionamento. Claro que o peso real dispensado como

resultado de um único acionamento é desconhecido até ser medido. Uma pequena quantidade de erro será assim introduzida assumindo que cada acionamento tem um peso "padrão" de partículas.

O cálculo acima descrito pode ser resumido pela seguinte equação:

$$C = \sum_{t=now-t_p}^{t=now} W_{ST} \quad (8)$$

Onde C é o peso de correção a ser adicionado ao peso aparente medido, now representa o tempo presente, $now-t_p$ representa o tempo decorrido t_p , e W_{ST} é um valor padrão de peso.

Por conseguinte, o valor de correção pode ser visto como sendo a soma de cada impacto que ocorreu no período de tempo $(now-t_p)$ a (now) .

Na realidade, a curva de estabilização da balança não é um atraso puro e, na verdade, tem a forma representada, por exemplo, nas Figuras 6 ou 7. Para ter isto em conta, o peso "padrão" de impacto acima mencionado pode ser submetido a algum dimensionamento antes de ser incluído no cálculo do valor de correção.

Como é evidente a partir da Figura 7, se o acionador tiver apenas realizado um acionamento, substancialmente todo o peso padrão W_{ST} terá de ser adicionado como uma correção porque a balança não terá reagido ainda ao acionamento. No entanto, para acionamentos mais distantes no passado, pode ser adicionado menos do que peso padrão como correção porque a balança terá parcialmente reagido ao acionamento. Como então se pode imaginar, pode ser obtida uma função de normalização do peso padrão simplesmente movendo o gráfico da figura 7 num eixo horizontal de modo a obter um gráfico sobre quão grande o valor de correção deve ser relativamente a acionamentos efetuados em momentos diferentes no passado. Uma aproximação linear a este gráfico é mostrada na Figura 13. Assim, para ter em conta a

curva de estabilização da balança em forma de S, é definido um multiplicador de correção que varia entre 0 e 1. Cada impacto de peso padrão usado para chegar ao valor de correção é primeiramente multiplicado pelo multiplicador de correção apropriado M. O valor do multiplicador de correção encontra-se no gráfico da Figura 13. Por exemplo, se o acionador foi acionado entre 0 e 0,3 segundos atrás, então o multiplicador de correção M é 1. Isto significa que o peso padrão do impacto W_{ST} será multiplicado por 1 resultando na totalidade do peso padrão de impacto W_{ST} a ser adicionado ao valor de correção relativamente aos acionamentos entre 0 e 0,35 segundos atrás. Para acionamentos efetuados entre 0,35 e 1,35 segundos atrás, o multiplicador de correção varia linearmente entre 1 e 0. Assim, um acionamento que há ocorreu 0,85 segundos atrás teria associado um multiplicador de correção de 0,5 o que significa que metade do peso padrão seria adicionado ao valor de correção relativamente a este acionamento. Desta forma, para os acionamentos que ocorreram mais distantes no passado é concedida uma menor espera do que em acionamentos que só agora foram realizados. Isto pode ser resumido pela seguinte equação:

$$C = \sum_{t=KNOW-t_p}^{t=NOW} M(t) \cdot W_{ST} \quad (9)$$

M(t) é o gráfico do fator de multiplicação, por exemplo, da Figura 13.

Este método não tem o problema encontrado quando se calcula a taxa de variação na segunda forma de realização quando o ciclo de dispensa é abruptamente interrompido e depois reiniciado. Além disso, o método não apresenta o problema de poderem existir duas partes da curva de estabilização com o mesmo gradiente mas com diferentes pesos, porque o valor de correção é determinado unicamente por há quanto tempo um acionamento foi efetuado e quantos acionamentos recentes houveram. Não é determinado pelo

gradiente de um gráfico, o qual não é fiável e é vulnerável a grandes alterações, resultando em grandes imprecisões.

O método da terceira forma de realização requer que um peso "padrão" seja armazenado na memória e usado como uma aproximação ao peso real de partículas que são dispensadas a qualquer impacto. A alteração dos fatores ambientais pode ditar que o peso médio real das partículas dispensadas no impacto varie com o tempo. Para tomar isto em conta, o peso "padrão" armazenado pode ser atualizado no final de um ciclo de dispensa completo, de forma a ter em conta tais mudanças. Esta atualização é efetuada na presente forma de realização dividindo o peso total dispensado no último ciclo pelo número total de impactos utilizados para dispensar este peso no último ciclo. Assim, se o último ciclo dispensou 500 mg em 50 impactos, então o peso "padrão" armazenado seria estabelecido em 10 mg. Este valor deve então ser utilizado para o cálculo do peso real dispensado no próximo ciclo de dispensa.

É de notar que o gráfico do multiplicador de correção mostrado na Figura 13 é de preferência otimizado empiricamente, uma vez que nem sempre corresponde à curva de estabilização estática de uma balança invertida sobre um eixo horizontal. Isto acontece porque a curva dinâmica de estabilização de uma balança pode variar da curva de estabilização estática medida. Isto quer dizer que, o tempo de estabilização pode, na realidade, ser muito menos quando a balança está a ser continuamente carregada com partículas do que seria observado quando a balança está em repouso e é carregada com um impulso de partículas e deixada a estabilizar. Portanto, assim que a balança se encontra num estado dinâmico de leitura, o tempo de estabilização é efetivamente reduzido. Este facto é representado acima nas Figuras 7 e 13, onde pode ser observado que a Figura 13 mostra que os acionamentos de mais de 1,35 segundos antes não são tidos em conta quando a curva estática da Figura 7

indica que um acionamento de 1,35 segundos antes exigiria um multiplicador de correção de cerca de 0,4.

Quarta Forma de Realização do Método

A quarta forma de realização compreende um cálculo extra e o ajuste aos parâmetros de operação que podem ser utilizados em conjunto com qualquer um dos métodos de dispensa acima descritos.

Verificou-se que o número de partículas libertadas pelo retentor de partículas 31 tem relação com a energia de impacto com que o retentor de partículas 31 é impactado pelo acionador 41. Assim, uma impacção mais forte geralmente provoca a libertação de mais partículas e uma impacção menos forte geralmente provoca a libertação de menos partículas. Este facto pode ser vantajosamente utilizado quando é necessária a dosagem de partículas com uma precisão elevada, mas são necessárias grandes doses para comparação com a tolerância necessária. Por exemplo, se é necessária uma precisão de dosagem de 10 mg para uma dose de 500 mg, então o método da Figura 5 exigiria que cerca de cinquenta impactos de 10 mg fossem realizados. Isto pode levar uma quantidade de tempo indesejavelmente longa, mesmo quando o peso real é estimado usando uma correção com base na taxa de dispensa medida ou na soma de impactos recentes tal como é descrito acima, na segunda e terceira formas de realização. Assim, a quarta forma de realização proporciona um método aperfeiçoado no qual são efetuados impactos mais fortes perto do início do processo de dosagem e impactos menos fortes perto do final (quando é necessária uma elevada precisão).

Isto é conseguido através da predeterminação de uma taxa alvo de dispensa que se destina a corresponder à taxa real de dispensa conseguida em qualquer momento. A Figura 14 mostra um gráfico de peso em função do tempo que mostra uma configuração preferida de como a taxa alvo de dispensa varia com o tempo. Como pode ser visto, a taxa alvo de

dispensa reflete o facto de ser necessária desde o início uma grande taxa de dispensa, mas é necessária uma taxa de dispensa menor conforme o peso real dispensado atinge o valor alvo. O processador verifica para ver se o valor de peso aparente medido (ou o valor do peso real estimado, se for o caso) atingiu um predeterminado valor W_C . Se for este o caso, a taxa alvo de dispensa é reduzida para um valor mais baixo diferente, predeterminado, como é mostrado na Figura 14. A razão da quantidade desejada de W_C é geralmente mantida constante e assim, o valor W_C pode ser facilmente obtido multiplicando o peso final desejado por esta razão. Como foi anteriormente discutido, a redução da taxa alvo de dispensa tem como efeito fazer com que o acionador impacte menos fortemente e portanto dispense menos partículas por unidade de tempo.

A Figura 15 mostra um diagrama de fluxo semelhante ao da Figura 8, no qual a característica acima descrita da quarta forma de realização é combinada com o método da segunda forma de realização. A diferença principal é que a taxa de dispensa calculada (dW/dt) é comparada com a taxa alvo e a força de impacção é ajustada em conformidade (ajustando apropriadamente a característica do sinal fornecido ao acionador de libertação de partículas). A taxa de dispensa calculada é comparada com os valores mínimos e máximos da taxa alvo de dispensa (min e max). Se a taxa calculada for demasiado baixa, o poder de impacção no ciclo seguinte e subsequentes é aumentado. Se a taxa calculada for demasiado elevada, o poder de impacção no ciclo seguinte e subsequentes é reduzido. Assim, inicialmente, quando é definida uma elevada taxa alvo (definindo valores elevados de max e de min), o poder da impacção será aumentado até ser alcançada esta taxa alvo. Os valores max e min podem ser configurados para ser idênticos embora, em geral, sejam diferentes para permitir uma aceitável gama de taxas de alvo a qualquer momento.

A escolha do valor da taxa alvo é em geral determinado pelo valor absoluto do peso real estimado, de modo que conforme o peso real estimado aumenta, a taxa alvo estabelecida irá baixar e o poder de impacção irá diminuir em conformidade. Isto permite alcançar uma dosagem exata numa quantidade reduzida de tempo. Embora sejam mostradas duas taxas alvo na Figura 14, podem ser utilizadas mais taxas ou uma taxa alvo constantemente ajustada (inversamente proporcional ao peso real estimado, por exemplo).

Enquanto o controlo com base num peso estimado funciona bem na prática, por razões de regulamentação é frequentemente necessário conhecer o peso final exato das partículas na cassete antes da cassete ser selada. Assim, nesta forma de realização é efetuado um passo adicional para uma leitura estabelecida (Fig. 15). Este passo é dado se a comparação com base no peso estimado mostrar que foram dispensadas suficientes partículas. Uma leitura estabelecida é efetuada permitindo que a balança tenha tempo suficiente para assentar (por exemplo, 2 ou 3 segundos) de modo a obter o verdadeiro peso de partículas dispensadas. Na prática, podem ser retiradas da balança uma série de amostras consecutivas (por exemplo, 30 para uma balança Sartorius MC5) e estas podem ser comparadas para determinar se foi obtida a leitura estabelecida. Por exemplo, pode ser assumida uma leitura estabelecida quando o valor de cada uma das 30 amostras variar menos do que uma certa quantidade predeterminada, por exemplo, 2 mg. Se esta estabelecida e verdadeira leitura do peso estiver aquém da quantidade necessária, podem ser efetuadas mais impacções e depois até que o valor correto seja obtido. Tomar uma leitura estabelecida fornece segurança quanto à massa exata de partículas que foram dispensadas.

É de notar que uma leitura estabelecida pode, e geralmente é, ser efetuada nas formas de realização das

Figuras 5 e 8 (isto não é mostrado), e não está limitada à forma de realização da Figura 15. Da mesma forma, o passo de efetuar uma leitura final estabelecida pode ser omitido da forma de realização da Figura 15 se não for necessário conhecer com elevada precisão o peso final real das partículas dispensadas.

A necessidade de estimar o peso real baseado na correção do valor do peso aparente medido, é reduzida se for usada uma balança de estabilização rápida. Assim, o método da Figura 16 pode ser realizado de tal modo que a taxa aparente de dispensa é calculada apenas para efeitos de ajuste da potência de impacção e não para estimar o peso real utilizando a taxa aparente de dispensa.

Forma de Realização Preferida do Aparelho

A Figura 17 mostra uma especial forma de realização do aparelho, a qual é adequada para realizar qualquer um dos métodos acima descritos. Na Figura 4, os números de referência semelhantes indicam peças semelhantes. Como pode ver-se nesta forma de realização, o acionador 41 está afastado do retentor de partículas 31 por uma barra 120. Isto tem uma razão prática, em que o acionador 41 produz campos elétricos e magnéticos que podem interferir com os componentes sensíveis do dispositivo de medição de peso 34. A barra 120 serve para transmitir a energia de impacto horizontal criada pelo acionador 41 no lado do retentor de partículas 31.

Também nesta forma de realização, o retentor de partículas 31 e o acionador 41 são suportados por um pivô 121 e uma mola 122. Isto permite que a extremidade inferior do retentor de partículas seja levantada e baixada de modo a poder encaixar no interior da cavidade da cassete, reduzindo assim os riscos de as partículas não entrarem na cassete. O retentor de partículas pode ser levantado para permitir a cassete completa para ser substituída por uma vazia. O retentor de partículas 31 é montado sobre suportes

elásticos 123 de modo que a energia de impacto do acionador é rapidamente amortecida após cada impacto para que não exista qualquer movimento adicional na peneira. O suporte 123 impede também que a energia de impacto seja transmitida à balança.

Outras Formas de Realização do Aparelho

Se um grande número de cassetes cheias vão ser produzidas, então, é desejável implementar sistemas de fabrico e linhas de produção que possam produzir um número elevado de cassetes com a mínima intervenção humana. É ainda desejável que tais sistemas e linhas de produção sejam compatíveis com um ambiente limpo no qual é muitas vezes essencial lidar com fármacos e material genético.

A Figura 18 mostra uma estação de dosagem de partículas que compreende três dispositivos de distribuição de acordo com a presente invenção. Além disso, proporciona-se um lote de funil 130 o qual é móvel ao longo de uma pista 131 de modo a reencher o retentor de partícula 31 dos dispositivos separados. Nesta forma de realização, cada retentor de partículas iria levar cerca de 30 minutos de capacidade de partículas do lote do funil 130 é operável para reencher cada retentor de partículas quando está vazio. Isto minimiza a possibilidade de estratificação no retentor de partículas 31. Também permite que as partículas sejam tratadas exclusivamente pela máquina, existindo um risco menor de contaminação pelos seres humanos.

O lote de funil mostrado na Figura 18 é mostrado com mais detalhe na Figura 19. Como pode ser visto, as partículas 140 são pré-empacotadas num tubo de amostra 141, que pode ser invertido e montado diretamente ao lote do funil 130. O próprio lote do funil pode compreender um retentor de partículas semelhante aos dispositivos de dosagem de forma que uma dose de partículas é dispensada para cada retentor de partículas na linha de produção. Claro que é necessária muito menos precisão e por isso pode

ser usada uma taxa alvo de dispensa muito mais elevada.

Prevê-se que o tubo da amostra pode ser rápida e facilmente ligado ao lote de funil e que conterá partículas suficientes para uma produção de muitas horas. Além disso, o lote de funil 130 pode ser feito de acordo com qualquer tecnologia de dispensa conhecida e não está limitado ao método de dispensa da presente invenção.

A Figura 20 mostra uma estação de fabrico capaz de tirar cassetes abertas e fornecer cassetes fechadas, e corretamente doseadas.

Este aparelho compreende um meio 150 para movimentar uma cassette aberta 42 no dispositivo de medição de peso 34 e meios para a remoção da cassette do dispositivo de medição de peso assim que a cassette esteja cheia. O aparelho também tem um meio 152 para fechar a cassette assim que esteja cheia. Nesta forma de realização, o meio para mover a cassette compreende um anel circular 150 que pode rodar em torno do seu centro e tem ainda os meios de localização da cassette 151 (três, na Figura 20) situados em redor da sua circunferência. A Figura 21 mostra uma vista lateral em corte transversal ao longo da linha A-A na Figura 20. Como pode ser visto, o meio de localização 151 suporta a cassette 42 sob uma flange 181 na cassette. Na posição de introdução da cassette, esta é movida para um dos meios de localização por ação de um transportador. Quando a roda gira, a cassette é transferida para a posição de dosagem, momento em que é levantada do meio de localização 151 por uma superfície em relevo 182 no prato da balança 134. A roda é seguidamente invertida com um pequeno incremento deixando assim a cassette sobre a balança sem contacto com o meio de localização. Depois de a cassette estar cheia, a roda gira novamente e a cassette é transferida para a posição de saída de cassette, onde é primeiramente selada e depois removida da roda por ação de um segundo transportador.

Alternativamente, o meio de localização 151 pode ser

operável para agarrar e soltar uma cassete 42 conforme os sinais que lhe são dados por um controlador central.

Esta forma de realização permite que três tarefas sejam realizadas simultaneamente. Enquanto um meio de localização toma uma nova cassete, outro está perto de uma cassete que está a ser fechado e outro está a segurar uma fita cassete que está a ser selada.

A estação de fabrico descrita tem a vantagem de as cassetes serem fechadas logo após serem cheias o que minimiza o risco de derramamento e contaminação de partículas. Além disso, é possível conseguir uma transferência rápida entre a remoção de uma cassete cheia e o fornecimento de uma cassete vazia à balança, o que minimiza a perturbação dada à balança.

A estação de fabrico da Figura 20 pode ser combinada com o sistema de lote do funil da Figura 18, de modo a que se obtenha a linha de produção mostrada na Figura 22. Aqui, o operador é só necessário para fornecer um número de cassetes abertas 47 a uma pista de entrada de cassetes 160 e as cassetes são fechadas automaticamente. O produto acabado é enviado para uma pista de saída 161. Portanto, a intervenção do operador é mínima.

As pistas de entrada e saída de cassetes 160, 161 podem ser combinadas com o aparelho da Figura 18 para proporcionar uma estação de fabrico que tem a função de carregamento de cassetes com partículas mas não necessariamente de selagem de cassetes. A pista de entrada 160 e a pista de saída 161 podem ser um sistema transportador básico que transporta as cassetes que utilizando uma correia em movimento. Alternativamente, se for utilizada a configuração de cassete da Figura 21, o transportador será de duas faixas de metal onde repousa a flange 182 de cada cassete. As cassetes servirão então para empurrar-se umas às outras ao longo da pista de modo a não ser necessário nenhum meio de movimentação específico.

Quando as cassetes não necessitam ser fechadas na mesma estação de fabrico em que são a ser doseadas, as pistas de entrada e saída poderiam efetuar um percurso que simplesmente acesse a abalança. Uma porta elevada na balança (como já foi descrito), serviria então para levantar a cassete da pista para permitir medições de peso precisas. Independentemente da forma que o transportador tenha, este é vantajosamente controlado pelo mesmo processador que é utilizado para controlar o aparelho de dispensa.

No aparelho da presente invenção, a taxa de entrega pode ser controlada numa vasta gama variando a frequência dos impactos, a energia de impacto e o tamanho da abertura. Qualquer destes parâmetros pode variar a fim de proporcionar um dispositivo adequado ao tipo específico de partículas a ser dispensadas.

O sistema de circuito fechado descrito tem a vantagem de ser tolerante a variabilidades materiais, bem a variabilidades das condições do processo. Ultrapassa o facto de a entrega por impacção não ter a precisão necessária.

Além disso, a presente invenção tem a vantagem de que ter um risco muito baixo de danificação de partículas. Isto é particularmente vantajoso quando se dispensam partículas de ADN revestidas a ouro. Para além do exposto, praticamente não existem peças móveis em relação ao *hardware* e por isso há menos possibilidade que as partículas fiquem presas e danificadas. Também, a simplicidade do dispositivo torna-o compatível com um ambiente de sala limpo, que é muitas vezes necessário quando se efetua a dosagem de compostos farmacêuticos.

O retentor de partículas 31 da presente invenção pode ser removível e descartável de modo a poder ser usado um retentor de partículas em separado para os diferentes fármacos. Isto evita os problemas encravamento do lote, que

pode ocorrer mesmo se o retentor for utilizado com diferentes tipos de partículas.

Por vezes, as partículas podem ficar compactadas no retentor de partículas 31 levando a taxas gerais de dispensa menores e maior tempo de dispensa. Para atenuar este facto, o retentor de partículas pode ser de dupla extremidade e invertível com uma peneira em cada extremidade. Em vários momentos do tempo, ditados pelo processador 33, o retentor de partículas pode ser invertido 180° de modo que a dispensa continua através de outra peneira. Isto evitaria a compactação indevida das partículas no retentor e iria garantir uma dispensa suave e rápida pois durante todo o tempo as partículas são deixadas no retentor de partículas. Alternativamente pode utilizar-se agitação ou outros meios de desregulação para quebrar a compactação. Outra forma de resolver este problema consiste em utilizar um retentor de partículas padrão com uma parte superior fechada e sequencialmente invertê-lo duas vezes (ou seja, girá-lo 360°). Isto quebraria a compactação e permitiria uma dispensa mais rápida. A quebra da compactação deste tipo poderia ser realizada regularmente, por exemplo, a cada 10 minutos. Alternativamente (ou adicionalmente), poderiam ser utilizadas técnicas-padrão para atingir fluidez, para limitar a compactação das partículas.

Devido ao invólucro para isolar o dispositivo de medição de peso dos efeitos de correntes de ar, verificou-se que a presente invenção opera satisfatoriamente mesmo com grande movimentação de ar, tal como o caso das câmaras de fluxo laminar. Assim, a presente invenção é capaz de ser eficazmente utilizada numa área de fluxo laminar, onde são necessárias condições de limpeza especiais.

As Figuras 23 a 25 mostram uma vista em perspectiva de uma outra forma de realização de um dispositivo de dispensa de partículas que é semelhante à mostrada na Figura 17. O

funil 31 está ligado à barra 120 por um grampo 230. Como pode ser visto na figura 24, o grampo 230 é fixado à barra por um parafuso e engata uma ranhura na superfície exterior do funil de modo a evitar o movimento na direção vertical. O funil 31 assenta num orifício cónico 242 numa extremidade da barra 120 e é desta forma impedido de se mover lateralmente em relação à barra 120. Tal como na forma de realização da Figura 17, um acionador solenoide 41 está disposto na outra extremidade da barra 120 de modo a conferir um impulso de força substancialmente horizontal à barra 120 e daí, ao funil 31. A barra 120 está ligada a um membro 244 por dois braços de suspensão 240. Estes braços 240 são concebidos para serem relativamente flexíveis na direção horizontal para que a barra 120 seja capaz de mover-se horizontalmente em relação ao membro 244.

Este movimento é amortecido pelo cilindro de amortecimento 232 ligado a um ou ambos os braços 240 e ao membro 244. O membro 244 é articulado no pino 121 a uma placa de base 246 que é imóvel. Esta construção permite que a maior parte do aparelho de dispensa, que compreende o membro 244, o cilindro 232, os braços 240, a barra 120, o acionador 41, o grampo 230 e o funil 31, tenha a articulação no eixo definido pelo pino 121. Isto permite mover substancialmente o funil na vertical de modo a trazer a peneira 46 para dentro e para fora da cassete 42. O levantamento e abaixamento são conseguidos automaticamente com um acionador pneumático 234 disposto por baixo da placa de base 246. O acionador 234 provoca que um membro de elevação/abaixamento 236 suba e desça de tal forma que uma força vertical é transmitida ao membro 244 através do pino de conexão 238. Desta forma, o membro 244 pode ser rodado no pino 121 para elevar e baixar o funil 31.

Como já foi mencionado, o funil 31 está ligado à barra 120 por um grampo 230. Este grampo geralmente assegura que o funil não se possa mover em relação à barra 120. No

entanto, verificou-se que podem ser obtidos efeitos benéficos quando o grampo 230 não é utilizado, pelo que o funil assenta apenas no orifício 242 e é capaz de ser perturbado verticalmente. Esta configuração de grampo-livre foi considerada particularmente eficaz quando se deseja dispensar partículas que tendem a aderir umas às outras ou ao funil ou peneira. Por exemplo, as esferas de agarose tendem a se pegajosas, o que impede frequentemente a sua dispensa. Se o grampo não for usado e o funil 31 está livre para mover-se verticalmente (e/ou rodar) na abertura 242, as esferas de agarose podem ser dispensadas. A razão para tal considera-se que seja porque o acionador 41 proporciona uma força horizontal que é convertida em parte numa força vertical nas paredes laterais do funil, possivelmente devido à natureza afunilada destas paredes laterais. Esta força vertical faz com que o funil vibre verticalmente, o que serve para fluidificar as esferas de agarose, tornando-as mais fáceis de dispensar. Esta configuração tem a vantagem adicional de o funil 31 estar livre para rodar na abertura 242 e, em geral, o funil 31 gira quando a barra 120 é ativada mecanicamente pelo acionador 41. Estas rotações são pensadas para ser devidas a assimetrias nos componentes, por exemplo, quando o plano da abertura 242 não é exatamente horizontal. Esta rotação do funil 31 serve para fazer com que a força de acionamento seja aplicada a partir de uma direção ligeiramente diferente em cada acionamento, de tal modo que cada impacto ocorre num ponto diferente na circunferência funil. Isto ajuda a evitar que as partículas fiquem comprimidas ou coladas umas às outras.

Resultados Experimentais

A Figura 26 mostra um gráfico que tem uma ordenada de peso em gramas e uma abcissa de tempo em segundos. A curva identificada como "1" representa a leitura da balança obtida durante um ciclo de dispensa (isto é, o peso aparente medido). A curva etiquetada "2" representa o peso

real determinado, obtido por adição de um valor de correção ao peso aparente medido. O algoritmo usado para obter o valor de correção foi o da terceira forma de realização e o controlo da taxa de dispensa foi realizado de forma que foi conseguida uma taxa inferior de dispensa conforme ia sendo alcançado o peso alvo de 0,00025 gramas. Cada um dos diamantes e quadrados representa momentos de amostragem, e é de notar que foi tomada uma vez, uma amostra, após cada impacto do acionador.

Inicialmente a balança é lenta na resposta aos impactos do acionador, como pode ser visto na curva de peso aparente medido "1". Neste momento, a maior parte do valor do peso real determinado é formada pelo componente do valor de correção. Por exemplo, depois de 1 segundo (e 10 impactos do acionador), a balança lê 6 mg, mas o peso real das partículas na balança prevê-se ser de 50 mg. Neste momento, o valor de correção é de 44 mg. Este valor de correção tende a permanecer relativamente constante se o funil for impactado com uma frequência razoavelmente constante e com força constante (como na presente experiência). Assim, o valor de correção tende a ser em cerca de 50 mg para os primeiros 4 segundos de dispensa. À medida que o peso-alvo de 250 mg é alcançado, o algoritmo de controlo da taxa de dispensa assegura que a taxa real de dispensa é reduzida impactando com menos frequência (5 vezes por segundo, neste caso). Como resultado, a quantidade de correção necessária é reduzida o que significa que o peso real determinado é mais preciso. Após 6,2 segundos o algoritmo prevê que o peso alvo foi ultrapassado e o funil não é mais impactado. São então efetuadas amostras de medições de peso a uma taxa de 30 vezes por segundo. Estas amostras continuam a ser efetuadas até que se verifique que a presente amostra e uma outra efetuada um segundo antes sejam diferentes por defeito, relativamente a uma quantidade predeterminada (por exemplo,

2 mg). Na verdade, a balança estabiliza a um valor relativamente constante após cerca de 8 segundos, e após 9 segundos a dispensa está completa, e o peso aparente medido "1" representa agora o verdadeiro peso das partículas na balança. Esta leitura final é armazenada numa memória e considerada como o verdadeiro peso das partículas que foram dispensadas.

As experiências para dispensar os três diferentes compostos em pó foram conduzidas utilizando o algoritmo de correção da terceira forma de realização em conjunto com o controlo da taxa alvo de dispensa da quarta forma de realização. Foi utilizada uma balança Sartorius MC5 (a estabilização estática mostrada na Figura 7). Os compostos em pó e os pesos alvo de dispensa testados foram Lidocaína (1 mg), BSA (0,5 mg) e Agarose (0,25 mg). A tabela abaixo mostra o real peso médio dispensado (em mg) e o desvio padrão desta média. A tabela também mostra os pesos máximos e mínimos que foram dispensados numa experiência de 50 amostras. Como pode ser observado, os valores mínimos e máximos desviam-se do valor médio cerca de 0,05 mg ou menos. O desvio padrão é de 2 ou 3% da média, indicando uma repetibilidade de dispensa muito boa. A tabela também mostra o tempo em segundos que foi necessário para alcançar a dispensa, que é tipicamente de cerca de 8 segundos para todos os tipos de pó. Curiosamente, a Agarose, que mostrou ser de difícil dispensa através dos métodos tradicionais devido à sua fraca fluidez, foi dispensada com um desvio padrão apenas de 9 mg. No entanto, o tempo necessário para dispensar a Agarose é mais variado, mostrando um desvio padrão de 15% da média, em comparação com os 8% da Lidocaína ou da BSA.

	Lidocaína		BSA		Agarose	
Peso de Dose Alvo	1,00 mg		0,50 mg		0,25 mg	
	Peso (mg)	Tempo (s)	Peso (mg)	Tempo (s)	Peso (mg)	Tempo (s)
Média	1,018	7,975	0,503	8,148	0,252	7,790
Desv. Padrão	0,026	0,637	0,012	0,643	0,009	1,201
%CV	2,537	7,985	2,432	7,889	3,517	15,419
Mínimo	0,944	6,678	0,463	6,810	0,237	5,208
Médio	1,022	8,002	0,506	8,269	0,251	7,876
Máximo	1,062	9,445	0,528	9,323	0,276	10,313

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para a conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento de Patente Europeia. Embora tenha sido tomado muito cuidado na compilação das referências, não se poderão excluir erros e omissões e o IEP não assume qualquer responsabilidade neste sentido.

Documentos de Patente citados na descrição

- US 5630796 A [0003] [0063]
- JP 63258310 A [0004]
- GB 2306950 A [0005]

REINVINDICAÇÕES

1. Aparelho para dispensar com precisão e reprodutibilidade doses predeterminadas de partículas farmacêuticas, compreendendo:

- um retentor de partículas (31) para reter uma fonte de partículas (32) a ser dispensadas, tendo o dito retentor de partículas uma pluralidade de aberturas (46), dispostas para ser obstruídas pelas partículas e desobstruídas para dispensar através das mesmas as referidas partículas; e

- um acionador de libertação de partículas (41) que responde a um sinal de acionamento e disposto para agitar o retentor de partículas a fim de desobstruir as referidas aberturas de modo a permitir que alguma da referida fonte de partículas seja dispensada do referido retentor de partículas através das referidas aberturas desobstruídas,

- um dispositivo de medição de peso (34) para medir o peso aparente das partículas (43) dispensadas do referido retentor de partículas e para a emissão de um sinal que representa o peso aparente medido,

- um processador (33) ligado operativamente ao referido acionador de libertação de partículas (41) e disposto para emitir o referido sinal de acionamento ao mesmo e ligado operativamente ao referido dispositivo de medição de peso (34) e disposto para daí receber o referido sinal de peso aparente medido

caracterizado por

o referido acionador de libertação de partículas (41) estar disposto de forma a fornecer energia de impacção ao referido retentor de partículas (31), fornecendo a referida energia de impacto a referida vibração do retentor de partículas de forma a dispensar parte das referidas de partículas da fonte.

2. Aparelho de acordo com qualquer um da reivindicação 1

caracterizado por o referido acionador de libertação de partículas (41) compreender um acionador eletromecânico.

3. Aparelho de acordo com a reivindicação 2, onde o referido acionador eletromecânico compreende um solenoide.

4. Aparelho de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por o** referido accionador de libertação de partículas ser disposto para fornecer energia de impacto aplicando uma força de impulso horizontal.

5. Um método para dispensar com precisão e reprodutibilidade doses predeterminadas de partículas farmacêuticas, compreendendo os seguintes passos:

- a retenção num retentor de partículas que tem uma pluralidade de aberturas de uma fonte de partículas (32) a ser dispensadas, as referidas partículas obstruindo a referida pluralidade de aberturas;

- a vibração do referido retentor de partículas para provocar assim desobstrução das referidas aberturas de modo que alguma da fonte de partículas é dispensada através da referida pluralidade de aberturas,

- a medição do peso aparente das referidas partículas dispensadas e utilização do referido peso aparente medido para controlar a dispensa de partículas

caracterizado por

o referido passo de vibração do retentor de partículas ser alcançado pelo fornecimento de energia de impacto ao referido retentor de partículas (31) de modo a dispensar algumas das referidas partículas da fonte.

6. Um método de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado por** o passo de fornecimento de energia de impacto ao retentor de partículas (31) ser alcançado aplicando-se uma força de impulso horizontal.

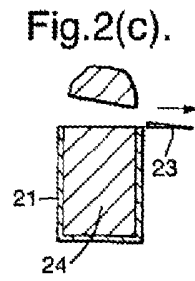
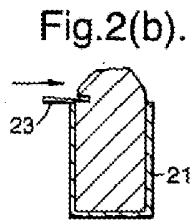
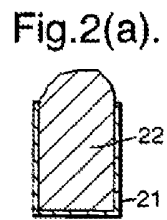
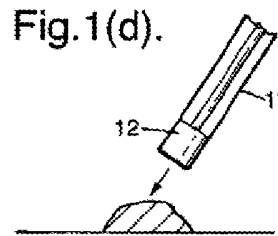
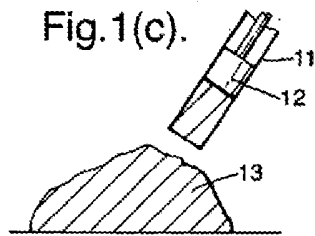
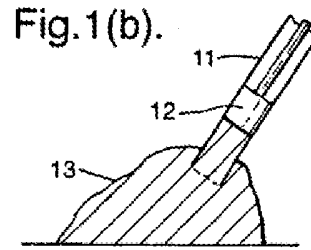
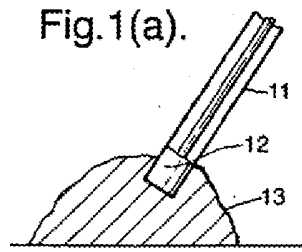


Fig.3.

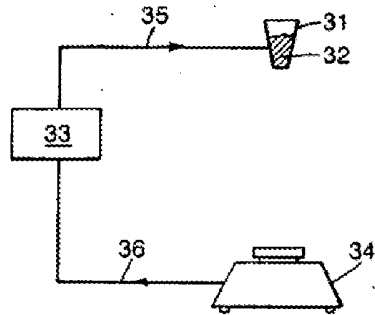
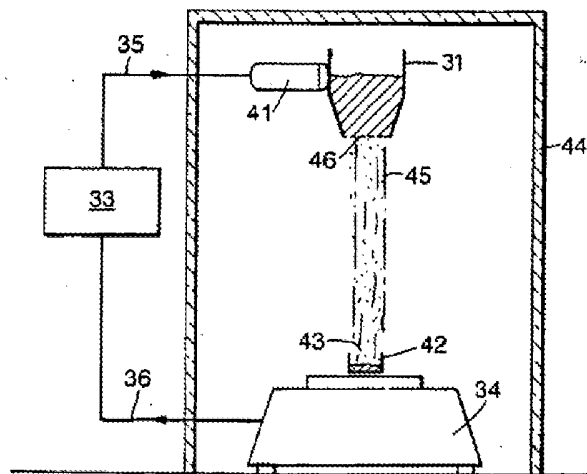


Fig.4.



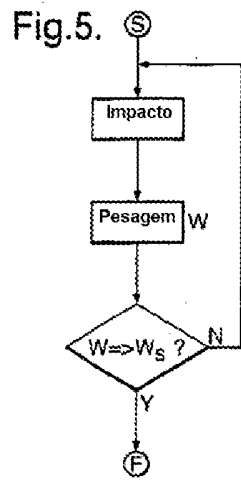


Fig.6.

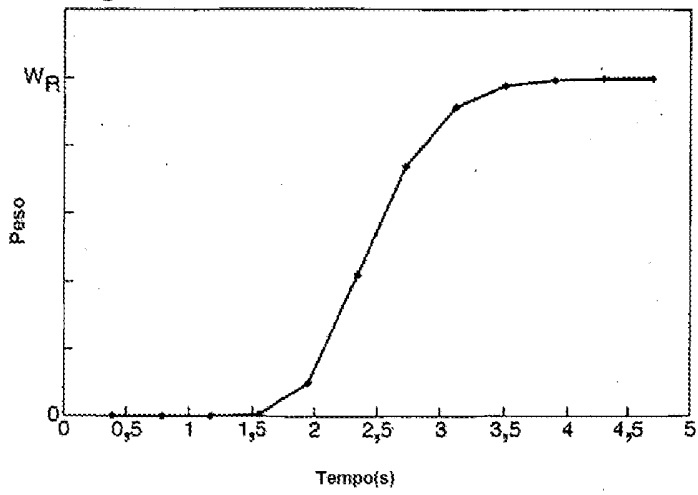


Fig.7.

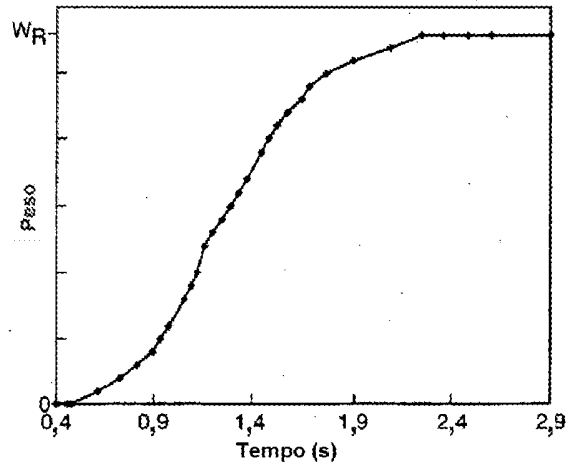


Fig.8.

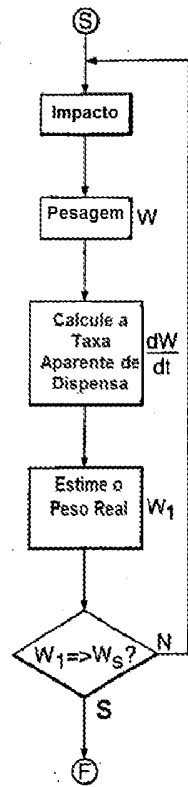
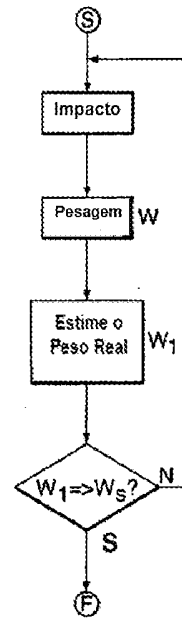


Fig.11.



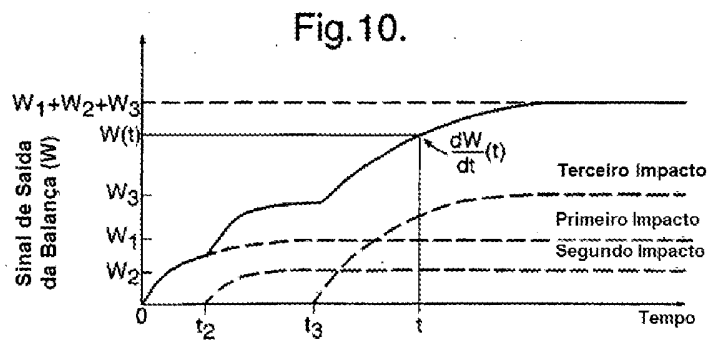
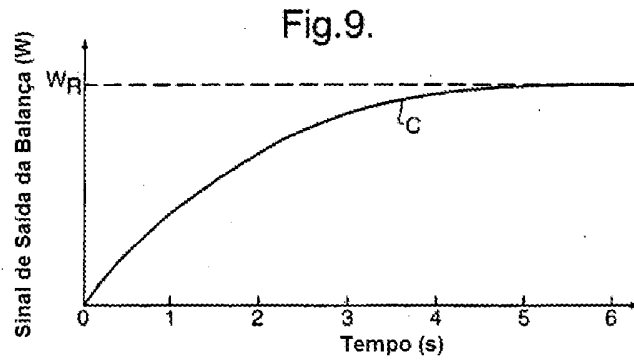


Fig.12.

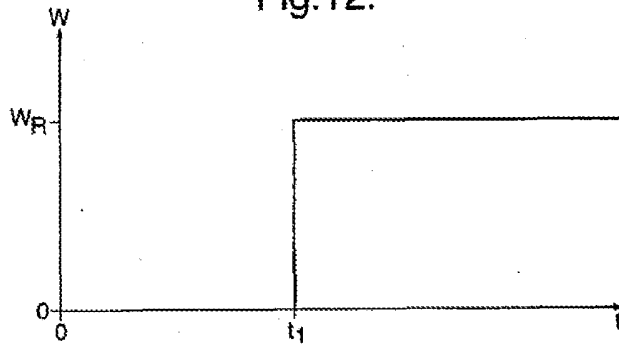
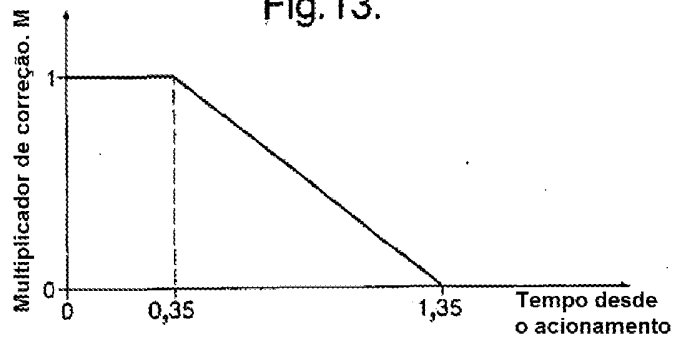


Fig.13.



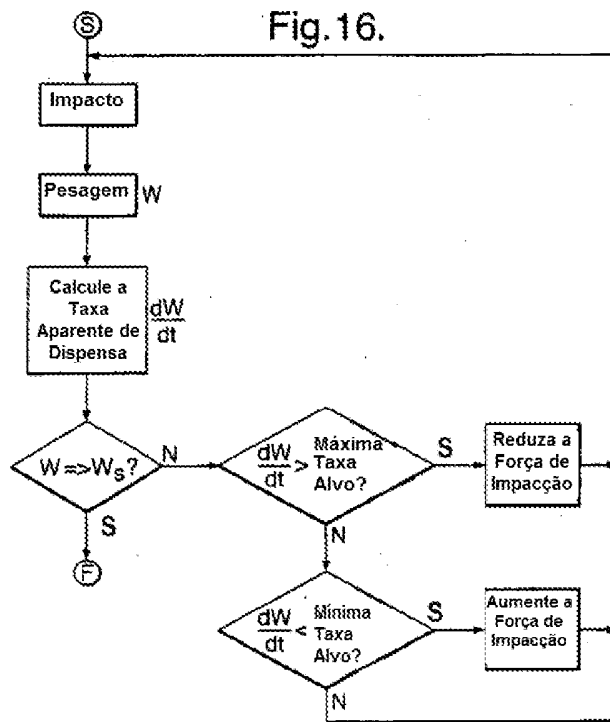
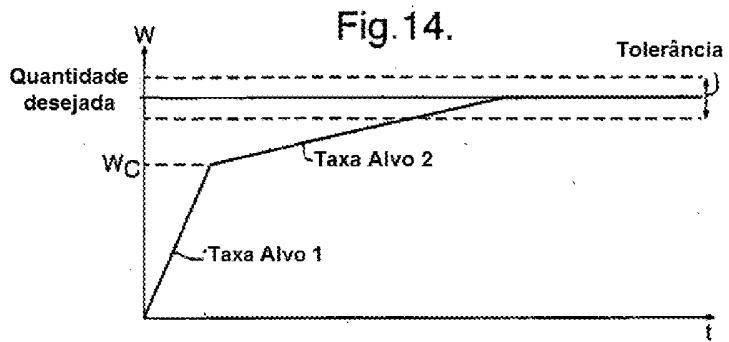


Fig.15.

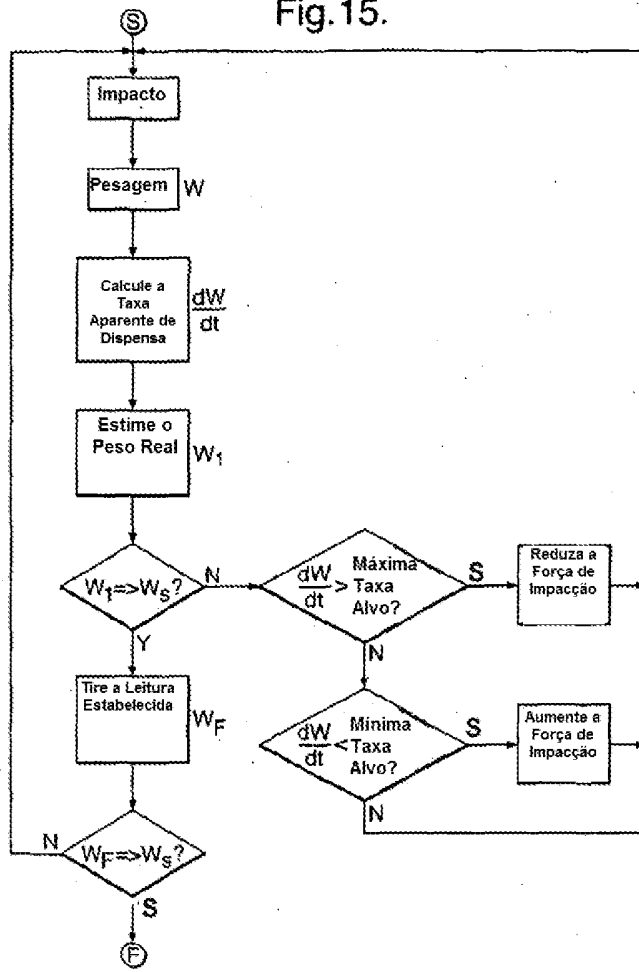


Fig.17.

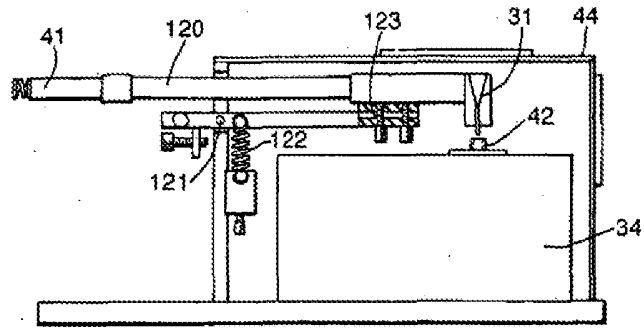


Fig.18.

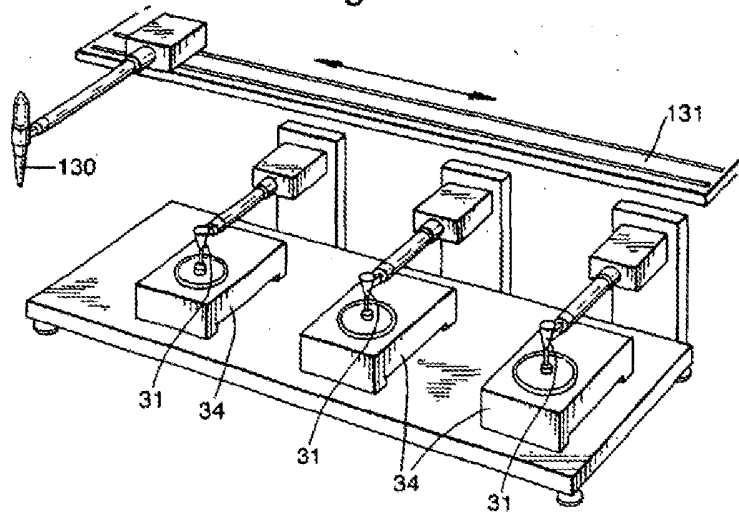


Fig.19.

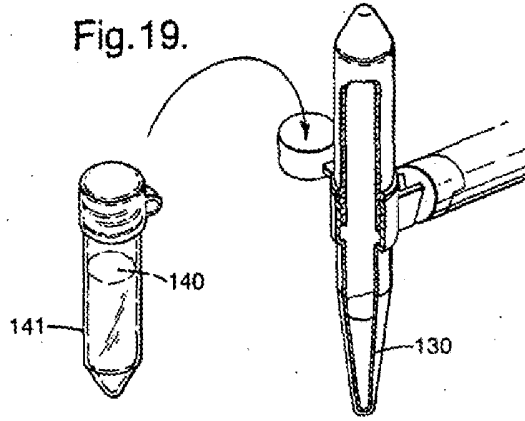


Fig.20.

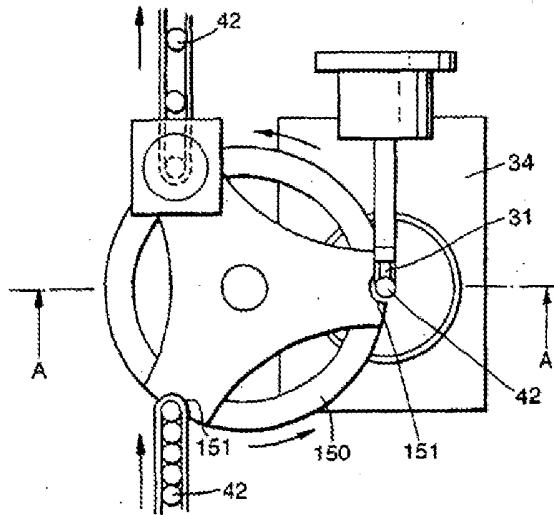


Fig.21.

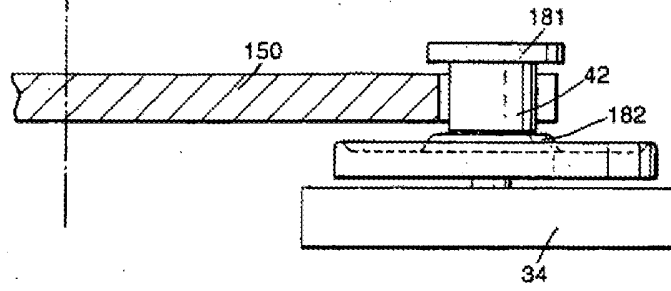


Fig.22.

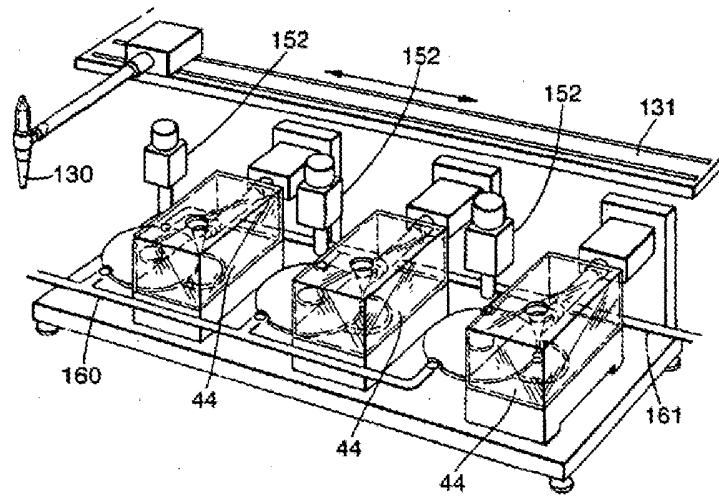


Fig. 23.

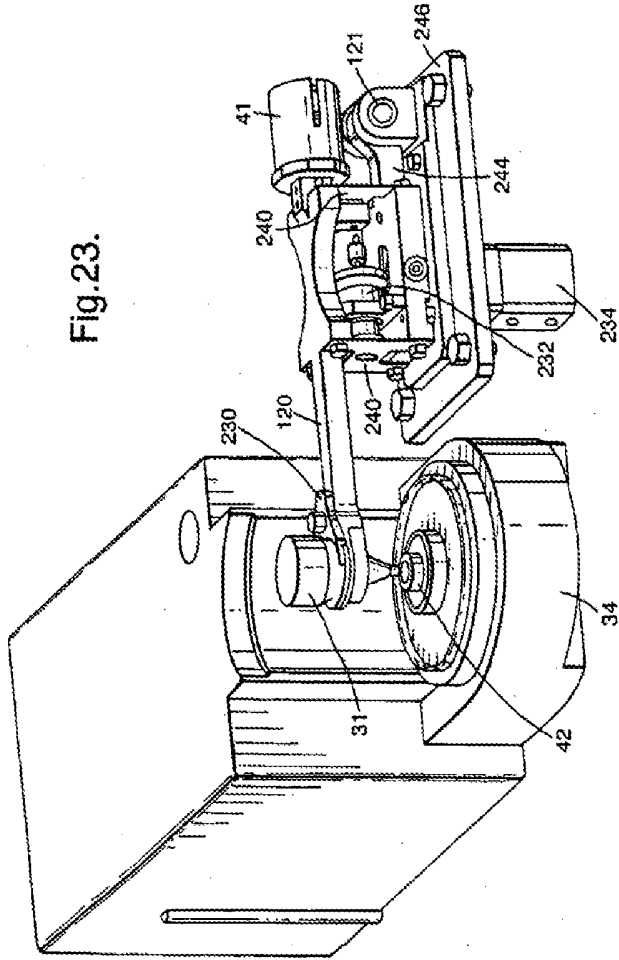


Fig.24.

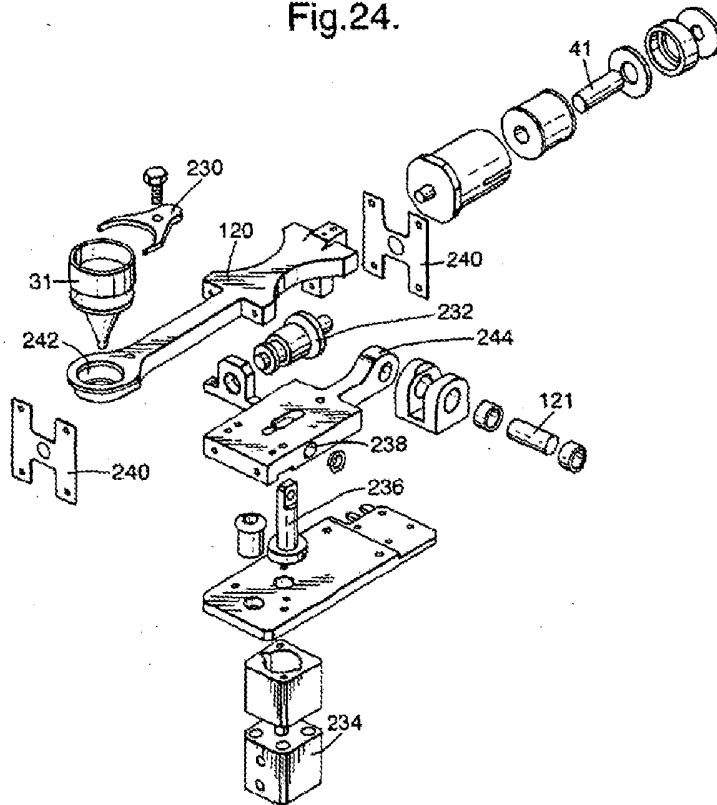


Fig.25.

