



(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: A 9120/97 (51) Int. Cl.⁷: **H02N 13/00**
US97/005354 A61K 9/20
(22) Anmeldetag: 09.04.1997
(42) Beginn der Patentdauer: 15.07.2002
(45) Ausgabetag: 25.03.2003

(30) Priorität:
09.04.1996 US 630012 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:
US 2373721A US 5435782A
JP VOL. 012, NO 352
JP 63109934A
JP VOL. 017, NO 484
JP 5121469A

(73) Patentinhaber:
DELSYS PHARMACEUTICAL CORPORATION
08852 MONMOUTH JUNCTION (US).

(54) HALTEEINRICHTUNGEN UND VERFAHREN ZUM POSITIONIEREN MEHRERER GEGENSTÄNDE AUF EINEM SUBSTRAT

(57) Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Halteeinrichtungen und Verfahren zum Positionieren mehrerer Gegenstände, wahlweise für den Transport auf ein Aufnahmesubstrat. Statt der Verwendung konventioneller Klemmen, die eine mechanische Kraft verwenden, ist die vorliegende Erfindung auf die Nutzung der statischen Elektrizität in Form einer elektrostatischen Halteeinrichtung als diejenige Kraft gerichtet, die auf den Gegenstand aufgebracht wird, welche den Gegenstand an der Halteeinrichtung hält. Weiterhin hat die Halteeinrichtung eine Schicht (430) für das Halten der Gegenstände, die wahlweise im Anschluß auf ein Aufnahmesubstrat überführt werden, wobei die Schicht (430) eine Konfiguration hat, die im wesentlichen der Konfiguration des Aufnahmesubstrats entspricht. In gewissen Aspekten ist die vorliegende Erfindung auf eine Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen mit einer durchschnittlichen Breite oder Durchmesser von weniger als oder gleich 1 mm und einer Dicke von vorzugsweise weniger als etwa 3 mm gerichtet, wie zum Beispiel von Kügelchen (Beads), die in der chemischen Industrie verwendet werden. Gemäß einem anderen Aspekt ist die vorliegende Erfindung auf Verfahren gerichtet, die die Verwendung von Halteeinrichtungen beinhalten, einschließlich

Verfahren für das Anziehen eines Gegenstandes (450) oder mehrerer Gegenstände, Verfahren zum Positionieren von Gegenständen, Verfahren zum Transportieren von Gegenständen, vorzugsweise im wesentlichen gleichzeitig, und Verfahren der chemischen Herstellung unter Verwendung der Halteeinrichtung.

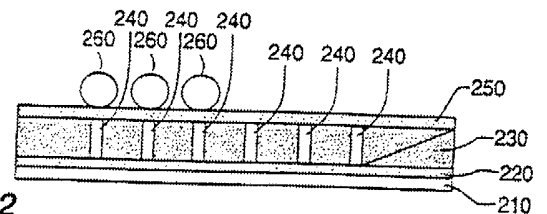


FIG. 2

AT 410 271 B

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Positionieren mehrerer Objekte auf einem Substrat.

In dieser Beschreibung wird Bezug genommen auf die folgenden eingetragenen Marken: PYREX; TEFLON; KYNAR und HEWLETT PACKARD

5 Synthetische Perlen, die im allgemeinen einen Durchmesser von mehreren hundert Mikrometern haben, werden in der chemischen Industrie beispielsweise für die Unterstützung bei der chemischen Synthese verwendet. Beispielsweise werden solche Perlen bzw. Kügelchen in der kombinatorischen Chemie für die Festphasensynthese verwendet, was zu Tausenden und üblicherweise Zehntausenden verschiedener Mitglieder einer Kombinationsbibliothek führt. In der kombinatorischen Chemie wird eine Vielkanalanordnung, wie zum Beispiel eine Mikrotiterplatte, verwendet, um
10 eine Vielzahl chemischer Verbindungen gleichzeitig auszusieben bzw. zu durchmustern. Jeder Kanal erfordert die Hinzufügung einer individuellen Perle für ein solches Durchmustern.

Um die Perlen (Beads) einem Feld bzw. Array mit individuellen Vertiefungen (Wells) hinzuzufügen, werden die Perlen einzeln beispielsweise unter Verwendung einer Mikropipette dem Array hinzugefügt. Die Verwendung einer Mikropipette für das einzelne Abgeben von Perlen auf ein
15 Array ist ineffizient, umständlich und zeitraubend und es führt üblicherweise zum Verstopfen der Öffnung der Mikropipette. Wenn man beispielsweise annimmt, daß es im Durchschnitt etwa 30 Sekunden dauert, eine einzelne Perle in jeweils einer Vertiefung anzuordnen, so würde man etwa 48 Minuten brauchen, um die Perlen in einer Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen anzuordnen und es würde mehr als 83 Stunden dauern, um die Perlen in einer Platte mit 10000 Vertiefungen
20 anzuordnen. Es besteht daher ein Bedürfnis für eine wirksamere Einrichtung zum Positionieren und Abscheiden bzw. Ablegen mehrerer kleiner Gegenstände, wie zum Beispiel Perlen auf einem Substrat, einschließlich einer Mikrotiterplatte mit einer Vielzahl von Vertiefungen (Wells).

Beim Stand der Technik ist es bereits bekannt, Gegenstände in einem Array mit einer Vakuumhalteeinrichtung anzuordnen und zu halten. Die US-A-2373721 offenbart eine Vorrichtung zur Beschichtung kleiner Objekte, wie z. B. Tabletten. Die zu beschichtenden Objekte werden von einer Halteeinrichtung z. B. einer Vakuumhalteeinrichtung in einem Array gehalten. Eine von der Halteeinrichtung separierte Platte weist ein korrespondierendes Array von Vertiefungen auf. Die
25 Platte wird alternierend in ein Beschichtungsmaterial eingetaucht, um die Vertiefungen mit Beschichtungsmaterial zu füllen, und angehoben, sodaß die Objekte in die Vertiefung eingetaucht und damit beschichtet werden.

Vakuumhalteeinrichtung haben jedoch den Nachteil, daß sie immer auf einen gewissen Größenbereich der zu handhabenden Gegenstände angepaßt sein müssen bzw. generell nur für Gegenstände mit einem gewissen Durchmesser verwendet werden können.

35 Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Verfahren zum Positionieren mehrerer Gegenstände in einer ausgewählten Konfiguration zu schaffen, welches universeller anwendbar ist.

Zusammenfassung der Erfindung

40 Gemäß einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird daher ein Verfahren zum Positionieren mehrerer Gegenstände in einer ausgewählten Konfiguration auf mindestens einem Aufnahmesubstrat bereitgestellt, welches die Schritte aufweist:

Ausrichten einer Halteeinrichtung nach dem Aufnahmesubstrat, wobei die Gegenstände elektrostatisch an einer Vielzahl von diskreten Lokationen in der ausgewählten Konfiguration an der
45 Halteeinrichtung haften, und

Ablösen der Gegenstände von der Halteeinrichtung auf das Aufnahmesubstrat.

Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung wird eine Vorrichtung zum Positionieren mehrerer Gegenstände in einer ausgewählten Konfiguration auf mindestens einem Aufnahmesubstrat bereitgestellt, welche aufweist:

50 eine elektrostatische Halteeinrichtung zum elektrostatischen daran Anhaften von Gegenständen in einer ausgewählten Konfiguration;

Mittel zum Ausrichten der Halteeinrichtung nach dem Aufnahmesubstrat; und

Mittel zum Ablösen der Gegenstände vom haftenden Zustand an der Halteeinrichtung auf das Aufnahmesubstrat oder die Substrate.

Kurze Beschreibung der Figuren

	Figur 1	ist eine Querschnittsansicht einer schematischen Wiedergabe einer Vakuum-Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen.
5	Figur 2	ist eine Querschnittsansicht einer schematischen Wiedergabe einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit Leitungspfaden.
	Figur 3	ist ein Schaltkreisdiagramm einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit Leitungspfaden.
10	Figur 4	ist eine Querschnittsansicht einer schematischen Wiedergabe einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit Öffnungen in der oberen Elektrode für das Positionieren von Gegenständen.
	Figur 5	ist ein Schaltkreisdiagramm einer elektrostatischen Halteeinrichtung wie in Figur 4 dargestellt.
15	Figur 6	ist eine Querschnittsansicht einer schematischen Wiedergabe einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit fingerartig ineinandergreifenden Elektroden.
	Figur 7	ist eine Ansicht von oben auf eine schematische Wiedergabe der fingerartig ineinandergreifenden Elektroden nach Figur 6.
20	Figuren 8A und 8B	sind Schaltkreisdiagramme einer elektrostatischen Halteeinrichtung, die zwei Elektroden hat, Figur 8A zeigt die Halteeinrichtung ohne eine untere leitfähige Schicht und Figur 8B zeigt die Halteeinrichtung mit einer unteren elektrisch leitfähigen Schicht.
	Figur 9A	ist eine Ansicht von oben einer schematischen Wiedergabe der Einzel- elektrode nach Figur 9B.
25	Figur 9B	ist eine Querschnittsansicht einer schematischen Wiedergabe einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit einer einzelnen Elektrode auf der oberen leitfähigen Schicht, welche von der dielektrischen Schicht vorsteht.
	Figur 9C	ist eine Querschnittsansicht einer schematischen Wiedergabe einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit einer einzelnen Elektrode auf der oberen leitfähigen Schicht, die in die dielektrische Schicht hinein zurückversetzt bzw. eingedrückt ist.
30	Figur 10	ist eine schematische Querschnittsansicht einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit erdfreien Elektroden auf der oberen leitfähigen Schicht für eine Ladungsabbildung.
35	Figur 11	ist eine Ansicht von oben auf eine erdfreie Elektrode nach Figur 10.
	Figur 12	ist ein Schaltkreisdiagramm einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit einer erdfreien Elektrode auf der oberen leitfähigen Schicht.
	Figur 13	ist eine schematische Querschnittsansicht einer Abfühlelektrode.
40	Figur 14	ist eine schematische Ansicht von oben auf eine Abfühlelektrode, wobei die Position der Abfühlelektrode außerhalb des Abscheidungsgebietes liegt.
	Figur 15A	ist eine schematische Ansicht von oben auf eine Abfühlelektrode, wobei die Position der Abfühlelektrode innerhalb der Fläche bzw. des Bereiches der Abscheidung liegt.
45	Figur 15B	ist eine Ansicht von oben einer schematischen Wiedergabe einer Abfühlelektrode, wobei die Position der Abfühlelektrode, die in Form einer Tablette vorliegt, innerhalb des Bereiches der Abscheidung liegt.
	Figur 16	ist ein Schaltkreisdiagramm einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit einer Abfühlelektrode.
50	Figur 17	ist eine schematische Querschnittsansicht einer akustischen Abgabeeinrichtung.
	Figur 18	ist eine schematische Querschnittsansicht der Membran einer akustischen Abgabeeinrichtung.
55	Figur 19	ist eine schematische Querschnittsansicht eines Siebes für das Abtrennen von Gegenständen innerhalb einer akustischen Abgabeeinrichtung,

		um Gegenstände, die kleiner als etwa 10 Mikrometer sind, abzugeben.
	Figur 20	ist ein Schaltkreisdiagramm einer akustischen Abgabeeinrichtung.
	Figur 21	ist eine Querschnittsansicht einer schematischen Wiedergabe einer akustischen Abgabeeinrichtung.
5	Figur 22A	ist eine Querschnittsansicht einer schematischen Wiedergabe einer Siebmembran einer akustischen Abgabeeinrichtung, für das Abgeben von Gegenständen, die im Durchmesser größer als etwa 10 Mikrometer sind.
10	Figur 22B	ist eine schematische Ansicht von oben auf eine Siebmembran einer akustischen Abgabeeinrichtung für das Abgeben von Gegenständen, die größer als etwa 10 Mikrometer im Durchmesser sind.
	Figur 22C	ist eine schematische Ansicht von oben einer Massivmembran mit darin vorgesehenen Löchern für eine akustische Abgabeeinrichtung, um Gegenstände abzugeben, die größer als etwa 10 Mikrometer im Durchmesser sind.
15	Figuren 23A-C	sind graphische Wiedergaben der Erfassung von Pulver, welches unter Verwendung einer Abfühlelektrode mit einer elektrostatischen Halteeinrichtung abgeschieden wurde. Die x-Achse gibt die Zeit in Minuten wieder und die y-Achse gibt die Ladung in Mikrocoulomb wieder. Dq/dt entspricht der Abscheidungsrate bzw. -geschwindigkeit.
20	Figur 24	ist ein schematisches Diagramm einer elektrostatischen Halteeinrichtung, um Mehrfachdosierungseinheiten zu erzeugen.

Definitionen

- Die folgenden Begriffe sollen für die Zwecke der vorliegenden Erfindung die nachstehend wiedergegebene Bedeutung haben. Insbesondere sollte für die Interpretation der Ansprüche die Definition der Begriffe gegenüber irgendeiner Zuordnung einer gegenteiligen Bedeutung auf der Basis von anderem hier niedergeschriebenen Text vorgehen:
- Akustische Abgabeeinrichtung: eine Vorrichtung für das Abgeben von Teilchen, welche Vibrationen verwendet mit einer Frequenz im akustischen (hörbaren) Bereich.
 - Halteeinrichtung: eine "Klammer" für das Halten eines Gegenstandes oder von Gegenständen.
 - Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen: eine Halteeinrichtung, die eine Ausgestaltung hat, die verwendet werden kann, um Gegenstände an der Halteeinrichtung im wesentlichen in einem ausgewählten Muster anzuordnen.
 - Elektrostatische Halteeinrichtung: eine "Klammer" bzw. Halterung für das Halten eines Gegenstandes oder mehrerer Gegenstände unter Verwendung elektrostatischer Kraft.
 - Elektrostatische Halteeinrichtung mit Leitungspfaden: eine elektrostatische Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen, wobei die Halteeinrichtung eine Schicht hat, welche die Positionierung der Gegenstände festlegt und wobei die Schicht Pfade hat, die ein elektrisch leitfähiges Material enthalten.
 - Mechanische Halteeinrichtung: eine Halteeinrichtung, die Kompression bzw. Druck verwendet, um einen Gegenstand zu halten.
 - Nicht-mechanische Halteeinrichtung: eine Halteeinrichtung, die keinen Druck bzw. Kompression verwendet, um einen Gegenstand zu halten, einschließlich einer Halteeinrichtung, die elektrostatische oder Vakuumeinrichtungen (d.h. negativen Druck) für ein solches Halten verwendet, ohne jedoch hierauf beschränkt zu sein.
 - Gegenstand: ein materieller Gegenstand bzw. Objekt.
 - Teilchen: ein Gegenstand, der in Breite oder Durchmesser kleiner oder gleich 1 mm ist.
 - Pitch: Wiederholungsabstand zwischen dem Rand bzw. der Kante einer Vertiefung zu der entsprechenden Kante bzw. dem Rand der benachbarten Vertiefungen, beispielsweise in einer Mikrotiterplatte.
 - Aufnahmesubstrat: ein Substrat für die Aufnahme von Gegenständen, die von einer Halteeinrichtung freigegeben werden.

- Substrat: eine Oberfläche oder Schicht.
- Obere leitfähige Schicht: die leitfähige Schicht einer elektrostatischen Halteeinrichtung, die Gegenstände an die Halteeinrichtung anzieht bzw. an welcher diese Gegenstände haften.
- Vakuum-Halteeinrichtung: eine "Klemme" bzw. Halterung für das Halten eines Gegenstandes oder mehrerer Gegenstände unter Verwendung von negativem Druck.
- Pfad: ein Durchgangsweg. Der Durchgangsweg erstreckt sich vorzugsweise von der oberen bis zur unteren Fläche eines Substrates.

Genauere Beschreibung der Erfindung

Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung verwendet eine "Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen", die als eine Halteeinrichtung definiert ist, welche eine Ausgestaltung für das Anordnen von Gegenständen auf der Halteeinrichtung in einem ausgewählten Muster hat. Halteeinrichtungen für das Positionieren von Gegenständen können verwendet werden, um eine Mehrzahl von Gegenständen, wie zum Beispiel Perlen, in einer ausgewählten Konfiguration auf ein Aufnahmesubstrat zu transportieren. Jeder Gegenstand hat vorzugsweise eine durchschnittliche Breite oder einen durchschnittlichen Durchmesser, der weniger als etwa 1 mm beträgt oder gleich 1 mm ist und jeder Gegenstand hat vorzugsweise eine Dicke von weniger als etwa 3 mm.

Die Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen in einer ausgewählten Konfiguration weist auf: eine Halteeinrichtung mit einer Schicht für das Halten von Gegenständen, wobei die Schicht eine Konfiguration bzw. Ausgestaltung hat, die der ausgewählten Konfiguration bzw. Ausgestaltung im wesentlichen entspricht, wobei die Halteeinrichtung eine elektrostatische Halteeinrichtung ist. Wenn die Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen für den Transport der Gegenstände auf ein Aufnahmesubstrat verwendet wird, so entspricht die Ausgestaltung der Schicht der Halteeinrichtung im wesentlichen der Ausgestaltung des Aufnahmesubstrats.

Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist auf Verfahren für das Positionieren und wahlweise das Transportieren mehrerer Gegenstände gerichtet, die vorzugsweise einen Durchmesser haben, der weniger als etwa 1 mm beträgt und die vorzugsweise eine Dicke von weniger als etwa 3 mm haben, wie zum Beispiel Perlen, und zwar in einer ausgewählten Konfiguration. Diese Verfahren weisen auf:

- (a) Bereitstellen einer Halteeinrichtung, die eine Schicht für das Halten der Gegenstände hat, wobei die Schicht eine Konfiguration bzw. Ausgestaltung hat, die im wesentlichen der ausgewählten Konfiguration entspricht und
- (b) Aufbringen der Gegenstände auf eine elektrostatische Halteeinrichtung, wobei die Gegenstände an der Halteeinrichtung durch eine nicht-mechanische, nicht-druckausübende Kraft anhaften. Bei Verfahren zum Transportieren von Gegenständen entspricht die Konfiguration bzw. Ausgestaltung der Schicht der Halteeinrichtung im wesentlichen der Konfiguration bzw. Ausgestaltung des Aufnahmesubstrats und das Verfahren umfaßt weiterhin (c) das Transportieren der Gegenstände zu dem Aufnahmesubstrat. Dieses Verfahren umfaßt vorzugsweise auch das Ausrichten der Halteeinrichtung und des Aufnahmesubstrates vor dem Transport der Gegenstände und das Freigeben der Gegenstände durch Lösen oder Umkehren der nicht-mechanischen Kraft.

In einer Ausführungsform der Erfindung wird eine elektrostatische Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen verwendet, welche in einer chemischen Untersuchung oder Herstellung von Chemikalien oder Pharmazeutika verwendet wird. In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen sind die Gegenstände Perlen, die mehr als einen Typ von Perlen umfassen können, und die Ausgestaltung der Halteeinrichtung wird verwendet, um die Perlen auf der Halteeinrichtung zu positionieren und anschließend die Perlen auf die entsprechenden Positionen eines Feldes mit vielen Vertiefungen, wie zum Beispiel einer Mikrotiterplatte, zu positionieren. Wenn die Gegenstände auf ein Aufnahmesubstrat transportiert werden, welches ein Feld bzw. eine Anordnung von vielen Vertiefungen hat, wird vorzugsweise etwa ein Gegenstand in jede Vertiefung der Anordnung freigegeben.

Bestimmte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung sehen also die Verwendung einer Halteeinrichtung für das Positionieren und wahlweise Übertragen mehrerer Gegenstände vor. In

bevorzugten Ausführungsformen sind die Gegenstände kugelförmig und vorzugsweise sind die Gegenstände Perlen, die verwendet werden können, um eine chemische Synthese zu unterstützen, beispielsweise in der kombinatorischen Chemie oder in einer Untersuchung, bei der beispielsweise die PCR (Polymerase Kettenreaktion) verwendet wird.

Die Halteeinrichtungen für das Positionieren von Gegenständen können beispielsweise auch verwendet werden, um Gegenstände, wie zum Beispiel Perlen, von einem Teil eines Feldes zu einem anderen Teil desselben Feldes zu überführen. Beispielsweise können die Vertiefungen einer einzelnen Anordnung bzw. eines einzelnen Feldes aufgeteilt werden, so daß die Hälfte der Anordnung für eine Synthese verwendet wird. Nach der Synthese werden die Perlen in die andere Hälfte der Anordnung überführt, die beispielsweise für eine Untersuchung oder mehrere Untersuchungen verwendet werden. Alternativ können beispielsweise die Halteeinrichtungen für das Positionieren von Gegenständen verwendet werden, um Gegenstände, wie zum Beispiel Perlen, von einer Anordnung zu einer getrennten Anordnung zu überführen.

Figur 1 zeigt eine Vakuum-Halteeinrichtung. Eine solche Vakuum-Halteeinrichtung ist nicht Gegenstand der vorliegenden Erfindung, sondern wird nur zum Zwecke der Erläuterung gewisser Aspekte der vorliegenden Erfindung beschrieben. Figur 1 hat beispielsweise die obere Schicht des Substrates 110 mehrere offene Pfade 120, die mit einem Hohlraum 130 in der unteren Schicht 140 verbunden sind. Die untere Schicht des Substrates hat eine Öffnung 150 für die Verbindung der unteren Schicht mit einer Vakuumquelle 160. Die Perlen 170 werden von der Halteeinrichtung 180 unter Verwendung negativen Druckes gehalten, der durch die Vakuumquelle 160 aufgebracht wird.

Die Gegenstände können an eine elektrostatische oder Vakuum-Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen zum Beispiel dadurch aufgebracht werden, daß sie auf die Oberseite der Halteeinrichtung gegossen werden. Alternativ können die Gegenstände beispielsweise aufgebracht werden unter Verwendung einer akustischen Abgabeeinrichtung, die im folgenden noch beschrieben wird. Überschüssige Gegenstände werden vorzugsweise entfernt, sobald in etwa ein Gegenstand an jedem Pfad angebracht ist. Wenn die Vakuum-Halteeinrichtung verwendet wird, wird der negative Druck abgeschaltet bzw. weggenommen, um die Gegenstände freizugeben. Alternativ wird beispielsweise positiver Druck angelegt, um die Gegenstände von der Vakuum-Halteeinrichtung abzustößen. Die Gegenstände können in ein Substrat, wie zum Beispiel eine Mikrotiterplatte, freigegeben werden, zum Beispiel nachdem die Pfade der Halteeinrichtung so ausgerichtet worden sind, daß sie den Vertiefungen in der Platte entsprechen.

Vorzugsweise ist der Durchmesser der Pfade in der Vakuum-Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen kleiner als der Durchmesser der Gegenstände, die von der Halteeinrichtung gehalten werden sollen. Die Halteeinrichtung kann verwendet werden, um eine Perle oder ein Kügelchen zu halten, das einen durchschnittlichen Durchmesser von etwa 150 Mikrometern hat, ist der Durchmesser der Pfade bzw. Durchgänge etwa 50 bis etwa 75 Mikrometer.

Wenn eine Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen verwendet wird, um mehrere Gegenstände zu einem Feld zu transportieren, welches mehrere Vertiefungen hat, so hat die Halteeinrichtung vorzugsweise jeweils einen entsprechenden Pfad bzw. Durchgang für jede Vertiefung des Feldes. Jeder Durchgang der Halteeinrichtung hat vorzugsweise einen Wiederholabstand (Pitch), der im wesentlichen derselbe ist wie der Wiederholabstand der entsprechenden Vertiefungen in dem Feld. Der "Wiederholabstand" bzw. "Pitch" ist oben definiert als der sich wiederholende Abstand zwischen dem Rand einer Vertiefung zu dem entsprechenden Rand der benachbarten Vertiefung. Dementsprechend bewirkt die Konfiguration der Halteeinrichtung, welche mit der Konfiguration des aufnehmenden Feldes zusammenpaßt, daß die Perlen sich derart ausrichten, daß man im allgemeinen eine Perle pro Vertiefung hat, wenn die Perlen zu dem Feld überführt werden. Halteeinrichtungen gemäß Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung können verwendet werden, um Gegenstände zu positionieren und anschließend die Gegenstände auf ein aufnehmendes Substrat zu überführen. Vorzugsweise sind die Halteeinrichtung und das aufnehmende Substrat für die Ausrichtung mit Markierungen versehen, entweder mechanischen oder optischen (Markierungen).

Beispielsweise beinhaltet das Substrat der Halteeinrichtung, wenn diese verwendet wird, um mehrere Gegenstände anzuziehen, um diese auf ein Feld, wie zum Beispiel eine Mikrotiterplatte, zu transportieren, die 100 Vertiefungen hat in einer Reihe von 10 Vertiefungen und Spalten von 10 Vertiefungen, vorzugsweise ein Feld von Durchgängen oder Öffnungen, das (ebenfalls) Reihen mit

10 Durchgängen in Spalten mit 10 Durchgängen hat. Die Mikrotiterplatte kann 10.000 Vertiefungen haben und das Feld von Durchgängen in der Halteeinrichtung hat eine Reihe von 100 Durchgängen multipliziert mit Spalten à etwa 100 Durchgängen. Die Gesamtzahl von Durchgängen auf dem Substrat der Halteeinrichtung kann etwa 96 betragen, entsprechend einer Mikrotiterplatte mit 96
5 Vertiefungen.

Die Durchgänge können mit einem Laser gebohrt werden, wobei zum Beispiel ein Excimer-Laser verwendet wird. Die Durchgänge können beispielsweise unter Verwendung einer Maske gebohrt sein, um das Muster für ein Laserätzen bereitzustellen. Alternativ können die Löcher unter Verwendung eines Dornes gebohrt werden mit einer Form, um die Anordnung der Durchgänge zu
10 bestimmen.

Die Halteeinrichtungen können verwendet werden, um mehr als eine Art von Gegenständen anzuziehen. Die Halteeinrichtung kann mit Perlen verwendet werden, die einen Durchmesser von mehr als 100 Mikrometern haben und besonders bevorzugt einen Durchmesser von etwa 100 bis etwa 500 Mikrometern, und in bestimmten Ausführungsformen einen Durchmesser von etwa
15 150 Mikrometern. Die Perlen können aus einem Polymer hergestellt sein, wie zum Beispiel einem Divinylbenzen Kopolymer, Polystyren oder Polyethylenglycol. Die Perlen können entweder trocken oder naß bzw. feucht sein, wenn sie eine wässrige Lösung absorbiert haben. Beispiele von Lieferanten für Perlen schließen PerSeptive Biosystems (Framingham, MA), PEG-PS, welches ein Polyethylenglycol-Grafpolytyren ist und das TentaGel von Rapp Plymer GmbH, welches ein ver-
20 netztes Polyethylenglycolharz ist.

Die vorliegende Erfindung verwendet elektrostatische Halteeinrichtungen für das elektrostatische Anziehen eines Gegenstandes oder mehrerer Gegenstände. Ohne auf irgendeine bestimmte Theorie beschränkt zu sein, wird angenommen, daß dann, wenn ein elektrisches Potential an den elektrostatischen Halteeinrichtungen der Erfindung angelegt wird, Kondensatoren zwischen den
25 Elektroden der Halteeinrichtung gebildet werden und die Gegenstände durch die elektrostatische Kraft gehalten werden. Eine der Vorteile der Verwendung einer elektrostatischen Halteeinrichtung in der chemischen oder pharmazeutischen Industrie liegt darin, daß, im Gegensatz zur Plasmaladung, das elektrostatische Laden (was man auch als Reibungsladung bezeichnet) im allgemeinen Chemikalien nicht negativ beeinflusst. Weiterhin liefert die Verwendung einer elektrostatischen
30 Halteeinrichtung die Fähigkeit, beispielsweise ein pharmazeutisches Substrat zu halten, ohne daß mechanische Kraft erforderlich ist, welche das Substrat zerstören könnte.

Wenn eine elektrostatische Halteeinrichtung verwendet wird, so beträgt die Temperatur vorzugsweise zwischen -50°C und etwa 200°C und vorzugsweise zwischen etwa 22°C bis etwa 60°C. Die Feuchtigkeit liegt vorzugsweise zwischen 0 und 100%, wobei die Feuchtigkeit keine Kondensation
35 verursacht, bevorzugter beträgt die Feuchtigkeit etwa 30%.

Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung benützt eine elektrostatische Halteeinrichtung, um einen kleinen Gegenstand, wie zum Beispiel ein Teilchen, das kleiner oder gleich 1 mm groß ist, und wahlweise auch mehrere kleine Objekt zu halten, die vorzugsweise eine Größe von etwa 5 Mikrometern bis etwa 500 Mikrometern haben, und vorzugsweise für die Verwendung in der
40 chemischen oder pharmazeutischen Industrie.

Eine elektrostatische Halteeinrichtung hat ein Vorspannpotential für das Anziehen eines Gegenstandes oder mehrerer Gegenstände an ein Substrat hat. Vorzugsweise ist das Vorspannpotential größer als etwa 1000 Volt. Die Verwendung der Halteeinrichtung liefert die Möglichkeit eines Vorspannpotentials, da ein Vorspannpotential nicht notwendigerweise die Beschädigung beispielsweise eines pharmazeutischen Substrates bewirkt, im Gegensatz zu einem Wafer in der Halbleiterindustrie, der spannungsempfindlich ist.
45

In bestimmten Ausführungsformen weist die elektrostatische Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen ein dielektrisches Substrat auf, welches Leitungspfade bzw. Leitungsdurchgänge hat (eine "elektrostatische Halteeinrichtung mit Leitungswegen"). Vorzugsweise hat die elektrostatische Halteeinrichtung mit Leitungswegen (a) ein Substrat mit einer Oberseite und einer Unterseite, (b) Durchgänge, die sich von der Oberseite zur Unterseite des Substrates erstrecken, wobei die Durchgänge ein leitfähiges Material aufweisen, (c) eine dielektrische Schicht jeweils auf der Oberseite und der Unterseite des Substrates, und (d) eine leitfähige Schicht auf der Außenseite einer der dielektrischen Schichten.
50

In bevorzugten Ausführungsformen hat die elektrostatische Halteeinrichtung mit Leitungs-
55

pfaden zwei dielektrische Schichten, die aus einem dielektrischen Material bestehen, das derart klassifiziert ist, daß es etwa 2000 Volt aushält und welche jeweils vorzugsweise weniger als etwa 50 Mikrometer dick sind. Im Zentrum dieser beiden dielektrischen Schichten befindet sich ein dickeres dielektrisches Substrat, welches beispielsweise aus Glas hergestellt sein kann. In bevorzugten Ausführungsformen hat das dielektrische Substrat eine gute mechanische Festigkeit ebenso wie eine hohe dielektrische Festigkeit. Beispiele von dielektrischen Materialien, die verwendet werden können, schließen Keramik, Siliziumdioxid, Tonerde, Polyimid, Aluminiumoxid, Titanoxid sowie Titanate von Kalzium und Magnesium ein, ohne jedoch hierauf beschränkt zu sein. Ein Typ von Glas, welcher für das dielektrische Substrat mit den Durchgängen verwendet werden kann, ist Corning Pyrex 7740 Glas und in einer Ausführungsform hat das Glas eine Dicke von etwa 20 mil oder weniger, oder etwa 10 mil bis etwa 20 mil (0,25 bis 0,5 mm).

In bevorzugten Ausführungsformen der elektrostatischen Halteeinrichtung mit Leitungswegen hat das dielektrische Substrat Durchgangswege, die durch das Substrat hindurch gebohrt sind und welche sich vorzugsweise nicht in die dielektrischen Schichten auf jede der Seiten des Substrates erstrecken. Die Durchgangswege sind vorzugsweise mit einem leitfähigen Material gefüllt. In bevorzugten Ausführungsformen erstreckt das leitfähige Material in den Durchgangswegen sich nicht über die Oberfläche des Substrates hinaus, so daß das leitfähige Material hierdurch mit der Oberfläche bündig gemacht wird. In bevorzugten Ausführungsformen weist das leitfähige Material in den Durchgängen ein leitfähiges Material, wie zum Beispiel ein Metall auf, beispielsweise ein kugelförmiges Goldpulver, welches in einem Träger, wie zum Beispiel einer flüssigen Suspension aus Harzen, Lösungsmitteln und Glas suspendiert ist und so eine leitfähige Tinte bildet. Die leitfähige Tinte wird vorzugsweise getrocknet und ausgebrannt, nachdem die Durchgänge gefüllt worden sind und hinterlassen so einen massiven Stopfen aus einem leitfähigen Material in jedem Durchgang.

Vorzugsweise ist der Durchmesser der Durchgänge kleiner als der Durchmesser der Gegenstände, die aufgebracht werden sollen, wie zum Beispiel der Perlen. Ohne Beschränkung auf eine bestimmte Theorie wird angenommen, daß die Verwendung eines kleineren Durchmessers dazu führt, daß man das Anziehen einer zweiten Perle an demselben Durchgang im wesentlichen vermeidet. Vorzugsweise liegen die Durchgänge weit genug auseinander, so daß die Anziehung eines Gegenstandes zu einem Durchgang die Anziehung eines Gegenstandes an dem benachbarten Durchgang nicht stört. Noch bevorzugter ist es, wenn der Abstand zwischen den Durchgängen etwa das Zweifache des Durchmessers der Perle beträgt.

Vorzugsweise gibt es eine untere leitfähige Schicht auf der Bodenseite der elektrostatischen Halteeinrichtung mit Durchgangswegen, und zwar auf der Außenseite einer der beiden dielektrischen Schichten. Das leitfähige Material kann auf das dielektrische Material aufgeschichtet werden, indem beispielsweise ein Standardverfahren, wie zum Beispiel eine dünne Filmbeschichtung oder Vakuumbeschichtung verwendet wird. Vorzugsweise hat die leitfähige Schicht auf dem Dielektrikum etwa 1000 Ångström bis etwa 10 Mikrometer Dicke und noch bevorzugter etwa 500 nm Dicke. In bevorzugten Ausführungsformen weist die leitfähige Schicht ein Metall auf, und sie besteht vorzugsweise aus Indiumzinnoxid, Messing oder Kupfer.

Gemäß Figur 2 ist beispielsweise eine unter leitfähige Schicht 210 in der elektrostatischen Halteeinrichtung mit leitfähigen Wegen vorgesehen. Oben auf dieser Schicht befindet sich eine dielektrische Schicht 220. Auf der dielektrischen Schicht befindet sich ein dielektrisches Substrat 230, welches Durchgangslöcher 240 hat, die sich durch das Substrat erstrecken. Die Durchgangslöcher 240 sind mit leitfähiger Tinte bzw. Flüssigkeit gefüllt. Oben auf dem Substrat befindet sich eine zweite dielektrische Schicht 250. Perlen 260 werden an die Positionen angezogen, die den Durchgängen entsprechen und sie werden in Kontakt mit der dielektrischen Schicht gehalten.

Andere Aspekte von bevorzugten Ausführungsformen einer elektrostatischen Halteeinrichtung weisen einen isolierenden Halter in Kontakt mit der leitfähigen Schicht auf, wobei der isolierende Halter einen elektrische Kontakt hat, wie zum Beispiel ein Metall, das mit einer Stromquelle verbunden ist. Alternativ kann die leitfähige Schicht beispielsweise durch Plasmaladen geladen werden. Während des Betriebs der elektrostatischen Halteeinrichtung wird eine ausgewählte Spannung an die leitfähige Schicht angelegt. Vorzugsweise wird eine Spannung in entgegengesetzter Polarität zu der Ladung auf den Gegenständen angelegt, die an der Halteeinrichtung angebracht werden sollen. Ohne Beschränkung auf eine bestimmte Theorie wird angenommen, daß das Anlegen der

Spannung eine Oberflächenladung auf der leitfähigen Schicht auf einer Seite des leitfähigen Durchganges induziert. Auf der anderen Seite des Durchganges wird eine Ladung mit gleicher, jedoch entgegengesetzter Polarität, induziert. Es wird angenommen, daß die Dicke des Substrats und damit die Länge der Durchgänge die Trennung der Ladung auf einer Seite des Durchganges von der Ladung auf der anderen Seite des Durchganges induziert. Der elektrostatisch geladene Gegenstand wird an die Oberseite des Durchganges angezogen, jedoch verteilt sich die Ladung nicht aufgrund der vorhandenen dielektrischen Schicht zwischen dem Durchgang und dem Gegenstand. Weiterhin wird, da der Durchmesser der Durchgänge kleiner ist als der Durchmesser der Gegenstände, die Ladung jedes Durchganges abgeschirmt, sobald ein Gegenstand an den Durchgang angezogen ist und ein zweites Objekt wird damit weniger wahrscheinlich an den Durchgang angezogen, was zu einem Gegenstand pro Durchgang führt.

Ein Schaltkreisdiagramm einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit Durchgangswegen ist in Figur 3 vorgesehen, wobei C_1 ein Kondensator ist, der zwischen der unteren leitfähigen Schicht und einem leitfähigen Durchgang gebildet wird, C_2 ein Kondensator ist, der zwischen einem leitfähigen Durchgang und einem geladenen Gegenstand gebildet wird, wie zum Beispiel einer Perle, und q die Ladung des geladenen Gegenstandes ist.

In bevorzugten Ausführungsformen hat die elektrostatische Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen eine noch einfachere Ausgestaltung als die elektrostatische Halteeinrichtung mit leitfähigen Durchgängen. Beispielsweise kann eine elektrostatische Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen eine dielektrische Schicht zwischen einer oberen leitfähigen Schicht und einer unteren leitfähigen Schicht haben, wobei jede leitfähige Schicht als eine Elektrode wirkt.

Die obere leitfähige Schicht hat Öffnungen, welche die dielektrische Schicht darunter freigeben. Die Öffnungen sind vorzugsweise kleiner als die Gegenstände, die an die Halteeinrichtung angezogen werden sollen. Ebenso wie die elektrostatische Halteeinrichtung mit leitfähigen Durchgängen sind die Öffnungen vorzugsweise in derselben räumlichen Konfiguration angeordnet, wie das Aufnahmesubstrat, wie zum Beispiel die Vertiefungen in einer Mikrotiterplatte, auf welche die Gegenstände transportiert werden. Vorzugsweise sind die Öffnungen mechanisch hergestellt, wie zum Beispiel durch Verwendung eines nadelartigen Gegenstandes, beispielsweise eines Laserbohrers. Diese Öffnungen können beispielsweise durch Verwendung einer Maske mit einem positiven Photoresist räumlich festgelegt werden.

Gemäß Figur 4 hat die elektrostatische Halteeinrichtung für das Positionieren von Gegenständen beispielsweise eine untere leitfähige Schicht 410 mit einer dielektrischen Schicht 420 darauf. Die dielektrische Schicht 420 hat eine dünne leitfähige Schicht 430 darauf, und diese leitfähige Schicht hat Öffnungen 440 darin. Die Perlen 450 werden an die Öffnungen an der oberen leitfähigen Schicht angezogen, wenn eine Spannung, wie zum Beispiel eine ausgewählte Spannung, an der unteren leitfähigen Schicht 410 angelegt wird. Die Perlen 450 können dann beispielsweise zu einer Mikrotiterplatte transportiert werden (nicht dargestellt) und die Perlen 450 werden freigegeben, wenn die untere leitfähige Schicht 440 nach außen kurzgeschlossen wird oder wenn ein entgegengesetzter Strom bzw. eine entgegengesetzte Spannung an die untere leitfähige Schicht 410 angelegt wird, um die Perlen 450 abzustößen.

Figur 5 zeigt ein Schaltkreisdiagramm der elektrostatischen Halteeinrichtung, die in Figur 4 dargestellt ist. C ist der Kondensator, der zwischen den oberen und unteren leitfähigen Schichten gebildet wird. C_p ist der Kondensator, der zwischen der Perle und der unteren leitfähigen Schicht gebildet wird.

Vorzugsweise hat die untere leitfähige Schicht der elektrostatischen Halteeinrichtung, die in Figur 4 dargestellt und oben beschrieben ist, eine Dicke von etwa 10 Mikrometern. Vorzugsweise hat die dielektrische Schicht eine Dicke von etwa 10 bis etwa 100 Mikrometern, noch bevorzugter weniger als etwa 50 Mikrometer. Vorzugsweise ist die obere leitfähige Schicht weniger als etwa 0,5 Mikrometer dick. Noch bevorzugter ist sie zwischen etwa 0,05 Mikrometern und 0,5 Mikrometern dick. Vorzugsweise haben beispielsweise die Öffnungen in der oberen leitfähigen Schicht einen Durchmesser, der geringer ist als die Durchmesser der Gegenstände, wie zum Beispiel einen Durchmesser von etwa einem Drittel der Größe des Durchmessers der Gegenstände, die an die Öffnungen angezogen werden sollen. Beispielsweise hat eine elektrostatische Halteeinrichtung, die dafür ausgelegt ist, 300 Mikrometer große Perlen anzuziehen, vorzugsweise Öffnungen mit

einem Durchmesser von etwa 100 Mikrometern. Vorzugsweise ist das dielektrische Material, welches die mittlere Schicht bildet, so klassifiziert, daß es mindestens etwa 500 Volt, und vorzugsweise 3000 Volt widersteht.

In bevorzugten Ausführungsformen ist die dielektrische Schicht aus einem Material hergestellt, welches gute mechanische Eigenschaft ebenso wie eine hohe dielektrische Festigkeit hat, wie zum Beispiel Siliziumdioxid, Tonerde und Polyimid. Vorzugsweise sind die leitfähigen Schichten aus einem guten Leiter hergestellt, wie zum Beispiel einem Metall, beispielsweise Indiumzinnoxid, Messing und vorzugsweise Silber.

Wie die elektrostatische Halteeinrichtung mit leitfähigen Durchgängen sind die Öffnungen in der oberen leitfähigen Schicht der oben beschriebenen Halteeinrichtung vorzugsweise kleiner als der Durchmesser der Gegenstände, die von der Halteeinrichtung gehalten werden sollen. Da also der Durchmesser der Öffnungen kleiner als der Durchmesser der Gegenstände ist, wird die Ladung jeder Öffnung abgeschirmt, sobald ein Gegenstand an die Öffnung angezogen wird und ein zweiter Gegenstand wird weniger wahrscheinlich an die Öffnung angezogen, was dementsprechend zu etwa einem Gegenstand pro Öffnung führt.

Ohne daß eine Beschränkung auf eine bestimmte Theorie vorgenommen werden soll, können die folgenden mathematischen Formeln verwendet werden, um näherungsweise die Haltekraft der beispielsweise in Figur 4 dargestellten Halteeinrichtung zu bestimmen.

Wenn eine Perle auf einer Öffnung oder einem Durchgangsweg der elektrostatischen Halteeinrichtung landet und unter der Annahme, daß die Perle eine positive Ladung q trägt, so kann die Kapazität C_c der elektrostatischen Halteeinrichtung näherungsweise bestimmt werden als die Kapazität eines Parallelplattenkondensators und ist gegeben durch:

$$C_c = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r A}{d} \quad (1)$$

wobei d die Dicke der dielektrischen Schicht ist, ϵ_r die relative dielektrische Festigkeit oder dielektrische Konstante der dielektrischen Schicht ist, ϵ_0 die dielektrische Konstante im Vakuum ist und A die Oberfläche der Oberseite der elektrostatischen Halteeinrichtung ist. Die Kapazitätsdichte (pro Einheitsfläche) ist daher:

$$\frac{C_c}{Y} = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r}{d} \quad (2)$$

da für einen Kondensator gilt $Q = CV$, wobei V das Potential ist, was am Kondensator anliegt und Q die Ladung der elektrostatischen Halteeinrichtung entsprechend der Fläche unterhalb der Öffnung ist. Die Ladungsdichte ist Q/A und steht gemäß der folgenden Gleichung zu C_c in Beziehung:

$$\frac{Q}{C} = \frac{C_c V}{A} = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r V}{d} \quad (3)$$

Man kann annehmen, daß die Ladungen der Perle in einem Bereich konzentriert oder über die Perle hinweg verteilt sind. In der Realität liegt die Situation wahrscheinlich irgendwo in der Mitte zwischen diesen beiden Möglichkeiten und man kann sie als Mischung bzw. Hybriden dieser beiden Situationen darstellen, wobei die Haltekraft der Perle irgendwo zwischen der Haltekraft einer Perle, bei welcher die Ladungen in einem Flächenbereich konzentriert sind und der Haltekraft einer Perle, bei welcher die Ladungen über die gesamte Perle verteilt sind.

Wenn alle Ladungen auf der Perle in einem kleinen Bereiche konzentriert sind, so werden die Ladungen auf der Perle durch die Ladungen der elektrostatischen Halteeinrichtung angezogen und sie sind daher für die anderen Perlen nicht sichtbar. Die abstoßende Kraft zwischen einer Perle und einer weiteren Perle ist daher minimal. Wenn die Haltekraft F , die von der elektrostatischen Halteeinrichtung auf die Perle ausgeübt wird, auf der Basis von Punktladungen, die in schmalen Bereichen konzentriert sind, angenähert wird, so ergibt sich:

$$F = Q \frac{A'}{A} \frac{q}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r d^2} = \frac{VD^2 q}{4d^3}, \text{ mit } A' = \pi D^2/4 \quad (4)$$

5 wobei D der Durchmesser der Öffnung in der oberen leitfähigen Schicht der Halteeinrichtung und A' die Fläche der Öffnung ist.

Wenn man F mit einer Schwerkraft in mg vergleicht, so ist das Verhältnis zwischen F und der Kraft N das folgende:

$$10 \quad F = \frac{F}{mg} = \frac{VD^2 q}{4d^3 g m} \quad (5)$$

wobei N das Verhältnis der anziehenden Kraft zu der Schwerkraft ist; wenn daher N größer als etwa 1 ist, so wird die Kraft den Gegenstand gegen die Schwerkraft halten. Der Term m kann ersetzt werden, da $m = 4\pi\rho D'^3/3$, wobei ρ und D' die Dichte bzw. der Durchmesser der Perle sind. Unter der Annahme, daß die Flächenladungsdichte σ eine Materialkonstante der Perlen ist, so ist $Q = \sigma \pi D'^2$ und $q/m = 3\sigma/4\rho D'$. Gleichung 5 kann folgendermaßen umgeschrieben werden.

$$20 \quad N = \frac{F}{mg} = \frac{3D^2\sigma}{16d^3 g\rho D'} V \quad (6)$$

25 Wenn eine zweite Perle an derselben Öffnung oder demselben Durchgang angebracht wird, so beträgt der Abstand der zweiten Perle zu der abgeschirmten Ladung von der unteren leitfähigen Schicht zumindest $D'/2$ mehr als d. Die anziehende Kraft ist dann um zumindest einen Faktor von $(D'/2d + 1)^2$ kleiner. Zusätzlich ist die effektive Ladung, welche die zweite Perle sieht, q kleiner. Die anziehende Kraft ist daher um einen weiteren Faktor $1 - 4Aq/Q \pi D'^2$ kleiner. Damit ist die anziehende Kraft F' für die zweite Perle folgendermaßen:

$$30 \quad F' = \frac{VD^2 q}{4d^3} \frac{1 - \frac{4Aq}{Q\pi D'^2}}{\left(\frac{D'}{2d} + 1\right)^2} = F \frac{1 - \frac{4Aq}{Q\pi D'^2}}{\left(\frac{D'}{2d} + 1\right)^2} \quad (7)$$

35 Man beachte, daß F immer größer als F' ist unter der Annahme, daß q/m für die zweite Perle dasselbe ist, so ergibt sich N' für die zweite Perle folgendermaßen:

$$40 \quad N' = \frac{F'}{mg} = \frac{3D^2\sigma}{16d^3 g\rho D'} \frac{1 - \frac{4Aq}{Q\pi D'^2}}{\left(\frac{D'}{2d} + 1\right)^2} V \quad (8)$$

45 Wenn nur eine einzige Perle von der Öffnung oder dem Durchgang aufzunehmen ist, so muß die Haltekraft für die zweite Perle kleiner als die Schwerkraft sein. D.h. N' muß kleiner oder gleich 1 sein oder äquivalent:

$$50 \quad 0 \leq V \leq \frac{16d^3 g\rho D' \left(\frac{D'}{2d} + 1\right)^2}{3D^2\sigma \left(1 - \frac{4Aq}{Q\pi D'^2}\right)} \quad (9)$$

55 Man beachte, daß Q von V abhängt. Um also festzustellen, ob die elektrostatische Halteein-

richtung nur eine Perle per Loch oder Durchgang anziehen kann, muß Gleichung 9 eine Lösung habe. Berechnungen mit konkreten Zahlen haben ergeben, daß die Haltekraft in einfacher Weise im Übermaß vom Tausendfachen der Schwerkraft erhalten werden kann und diese Berechnungen werden im folgenden geliefert.

5 Wenn andererseits die Ladungen über die Perle gleichförmig verteilt sind, so sehen bzw. spüren die Ladungen jeder Perle einander oder sie kommen sogar in Kontakt miteinander. Die abstoßende Kraft zwischen den Perlen ist maximal. In der Praxis können zwei Perlen nicht näher als 2 mm entfernt voneinander sein, wenn es nicht eine stärkere elektrostatische Kraft gibt, die sie zusammenhält. Die Größe bzw. der Wert von D' ist jedoch immer größer als D , so daß es keine
10 stärkere Kraft als die abstoßende Kraft gibt. Damit kann in diesem Fall keine zweite Perle an dem Durchgang anhaften bzw. angebracht werden.

Unter Verwendung des Zentrums der Perle als Ursprungsort und des Vektors r als ein Punkt auf der Oberfläche der Perle, wobei der Vektor r auf die Oberfläche der unteren leitfähigen Schicht unter der Öffnung oder dem Durchgang zeigt, und wobei σ und σ' die Ladungsdichte auf der Perle
15 bzw. der unteren leitfähigen Schicht sind, so gelten die folgenden Gleichungen:

$$dq = \frac{\sigma D'^2}{4} d\theta d\phi \quad (10a)$$

$$r = x\bar{i} + y\bar{j} + z\bar{k} \quad (10b)$$

$$dq' = \sigma' r' d\theta dr' \quad (11a)$$

$$r' = x'\bar{i} + y'\bar{j} - \left(\frac{D'}{2} + d\right)\bar{k} \quad (11b)$$

30 Damit ist die Haltekraft F der Perle:

$$F = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_{\text{beadtransporter}} \int \frac{1}{|r-r'|^2} \frac{(r-r') \cdot \bar{k}}{|r-r'|} dq' dq \quad (12a)$$

$$F = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{\sigma\sigma'D^2}{4} \int_0^{D'/2} \int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} \int_0^{\pi/2} \frac{r'(z+d+\frac{D'}{2})}{|r-r'|^3} d\phi d\theta d\theta' dr' \quad (12b)$$

Durch Einsetzen von Polarkoordinaten in die Gleichungen erhält man:

$$|r-r'|^2 = \frac{D^2}{2} + r^2 - D'r'\cos(\theta-\theta') + d\sin\phi\left(\frac{D'}{2}+d\right) + D'd + d^2 \quad (13)$$

Nach einigen Näherungsschritten unter der Annahme, daß die ungünstigsten möglichen Werte die niedrigste Haltekraft ergeben bzw. annehmen und indem man $D'/D = 3$ setzt, so wird die Gleichung 12 folgendermaßen vereinfacht:

$$F \leq \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{\sigma\sigma'D'^2}{36}$$

55 Unter Annahme, daß σ und σ' Werte von $17 \text{ nC}/4 \text{ mm}^2$ haben, was in der Praxis einfach

erreichbar ist, so wäre die Haltekraft etwa 2900 mal stärker als die Schwerkraft für eine Perle mit 300 μm Durchmesser. Eine kleinere Perle hat eine stärker Haltekraft. Damit ist die Haltekraft auch stark genug für eine kleinere Perle mit einem Durchmesser von weniger als 300 μm .

Die folgenden Berechnungen veranschaulichen die Verwendung praktischer Zahlen in den mathematischen Ableitungen.

Wenn die Perle eine positive Ladung q trägt, so ist die Kapazität C_c der Halteeinrichtung folgendermaßen:

$$C_c = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r A}{d}$$

wobei d die Dicke der isolierenden dielektrischen Schicht ist und ϵ_r die relative dielektrische Stärke oder dielektrische Konstante ist. Die Kapazitätsoberflächendichte ist:

$$\frac{C_c}{A} = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r}{d}$$

wobei $Q = CV$ (V ist die Spannung über der dielektrischen Schicht).

Die Ladungsdichte ist:

$$\frac{Q}{A} = \frac{C_c V}{A} = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r V}{d}$$

Wenn die Haltekraft (F) der Perle so abgeschätzt wird, als beruhte sie auf Punktladungen, so gilt die folgende Gleichung:

$$F = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r V \pi D^2}{d} \frac{q}{4} \frac{q}{4\pi \epsilon_r \epsilon_0 d^2} = \frac{VD^2 q}{4d^3}$$

Ein Vergleich dieser Kraft mit der folgenden Schwerkraft:

$$\frac{F}{mg} = \frac{VD^2 q}{4d^3 g m}$$

Und wenn $d = 2 \text{ mil} = 50 \mu\text{m} = 5 \times 10^{-5} \text{ m}$ und $D = 100 \mu\text{m} = 1 \times 10^{-4} \text{ m}$, so ergibt sich

$$\frac{q}{m} = \frac{1\mu\text{C}}{g} = \frac{1\text{mC}}{\text{kg}}$$

und

$$\frac{F}{mg} = V \frac{1 \times 10^{-8}}{1,25 \times 10^{-13} \times 4 \times 9,8} \frac{1 \times 10^{-3}}{1}$$

was in etwa gleich 2 Volt für $d = 50 \mu$ ist. V kann bis zu 8000 Volt betragen und das maximale Verhältnis zur Schwerkraft ist 16000, daß die Van der Waals-Kraft viel kleiner als die elektrostatische Kraft für einen Gegenstand ist, der größer als $10 \mu\text{m}$ ist. Eine Umkehr der Spannung stößt die Perle definitiv ab und liefert dadurch einen Freigabemechanismus.

Wenn sich eine zweite Perle derselben Öffnung annähert, so ist ihr Abstand zumindest $50 \times 2^{3/2} \mu\text{m}$ entfernt.

Die anziehend Kraft beträgt zumindest

$$\left(\frac{50\sqrt{2} + 50}{50}\right)^2 \times \text{weaker } V \left(\frac{\sqrt{2}R + d}{d}\right)^2$$

5 was für die zweite Perle ungefähr 6-mal schwächer ist. Die Ladung q der ersten Perle schirmt jedoch die entgegengesetzte Ladung auf der unteren leitfähigen Schicht ab.

Es gibt deshalb einen weiteren Faktor, aufgrund dessen die an eine Öffnung angezogene, vorhandene Perle die Ladung auf der Halteeinrichtung an der Öffnung durch einen Ladungsreduktionsfaktor von

$$\frac{\left(\frac{Q \pi D^2}{A \cdot 4} - q\right)}{\left(\frac{Q \pi D^2}{A \cdot 4}\right)}$$

reduziert. Daher beträgt die neue Kraft F_n für das halten einer zweiten Perle:

$$20 \quad 6 \times \frac{\frac{Q \pi D^2}{A \cdot 4}}{\frac{Q \pi D^2}{4A} - q}$$

25 mal kleiner als F . Daher gilt

$$30 \quad \frac{F}{F_n} = 6 \times \frac{\frac{\epsilon_0 \epsilon_r V \pi D^2}{d \cdot 4}}{\frac{\epsilon_0 \epsilon_r V \pi D^2}{4} - q}$$

$$35 \quad 2V = \left(\frac{\sqrt{2} r + d}{d}\right)^2 \times \frac{\frac{\epsilon_0 \epsilon_r V \pi D^2}{4d}}{\frac{\epsilon_0 \epsilon_r V \pi D^2}{4d} - q}$$

$$40 \quad \frac{\epsilon_0 \epsilon_r V \pi D^2}{4d} - q = \left(\frac{\sqrt{2} r + d}{d}\right)^2 \frac{\epsilon_0 \epsilon_r V \pi D^2}{8d}$$

$$45 \quad V = \left(\frac{\sqrt{2} r + d}{d}\right)^2 + \frac{4qd}{\epsilon_0 \epsilon_r V \pi D^2}$$

$$50 \quad \left(\frac{\sqrt{2} r + d}{d}\right)^2 = 6, \epsilon_r = 2, q = 1 \mu C/g \times (-4 \mu g)$$

Dann ist:

$$55 \quad V = \frac{3}{2} + \frac{4 \times 4 \times 10^{-12} \times 50 \times 10^{-6}}{8.85 \times 10^{-12} \times 2 \times 3.14 \times 10^{-8}}$$

und V ist näherungsweise gleich 13,3 kV, welches die angelegte Spannung wäre, die notwendig wäre, um eine zweite Perle zu halten. Die Verwendung einer angelegten Spannung von weniger als 1,3, kV bewirkt daher, daß näherungsweise eine Perle an jeder Öffnung angezogen wird. Damit ist in dem obigen Beispiel die Haltekraft um etwa 2.600 mal stärker als die Schwerkraft.

5 Unter der Annahme, daß die Ladungen über die gesamten Perlen gleichmäßig verteilt sind, kann die Kraft, welche die Perle an der elektrostatischen Halteeinrichtung hält, folgendermaßen abgeschätzt werden. Wenn das Zentrum der Perle der Ursprung ist und D der Durchmesser der Perle ist, D' der Durchmesser der Öffnung der Halteeinrichtung ist, an welcher die Perle haftet, σ die Ladungsdichte der Oberfläche der Perle ist, der Vektor r' vom Ursprung im Zentrum der Perle ausgeht und in Richtung der Oberfläche der Perle zeigt und der Vektor r vom Ursprung im Zentrum der Perle ausgeht und in Richtung der Oberfläche der Halteeinrichtung zeigt, so gilt die folgende Gleichung:

$$r' = x' \hat{i} + (y' + b) \hat{j} - \left(\frac{D}{2} + d \right) \hat{k}$$

15

wobei B = 0 für die erste Perle und B = D/2 für eine zweite Perle.

$$r' = x \hat{i} + y \hat{j} + z \hat{k}$$

20

$$dq' = \sigma' r' d\theta' dr$$

$$dq = \frac{\sigma D^2}{4} d\theta d\phi$$

25

$$F = \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \iint \frac{dq dq' (r - r') \cdot \hat{Z}}{|r - r'|^2 |r - r'|}$$

30

Daher kann die Haltekraft F auf der Grundlage der folgenden Gleichung berechnet werden:

$$F = \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{\sigma' \sigma D^2}{4} \iiint \frac{r' dr' d\theta' d\phi (z + 11 \frac{D}{2} + d)}{|r - r'|^3}$$

35

woraus folgendermaßen integriert werden kann:

$$0 \leq r' \leq \frac{D'}{2}, 0 \leq \theta' \leq 2\pi, 0 \leq \theta \leq 2\pi$$

40

$$0 \leq \theta \leq \frac{\pi}{2}$$

45

$$z = \frac{D}{2} \sin \phi$$

50

$$x = \frac{D}{2} \cos \phi \cos \theta$$

$$y = \frac{D}{2} \cos \phi \sin \theta$$

55

$$x' = r' \cos \theta'$$

$$y' = r' \sin \theta'$$

5 Daher gelten die folgenden Gleichungen:

$$F - F' = \left(\frac{D}{2} \cos \phi \cos \theta - r' \cos \theta' \right) \hat{i}$$

$$10 + \left(\frac{D}{2} \cos \phi \sin \theta - r' \sin \theta - B \right) \hat{j}$$

$$15 + \left(\sin \theta + \frac{D}{2} + d \right) \hat{k}$$

$$\therefore |F - F'|^2 = \frac{D^2}{4} \cos^2 \phi \cos^2 \theta - D r' \cos \theta' \cos \phi \cos \theta$$

$$20 + r'^2 \cos^2 \theta' + \frac{D^2}{4} \cos^2 \phi \sin^2 \theta$$

$$25 - D r' \sin \theta \cos \phi \sin \theta - B D \cos \phi \sin \theta$$

$$+ r'^2 \sin^2 \theta' + 2 r' B \sin \theta' + B^2$$

$$30 + \frac{D^2}{4} \sin^2 \phi + \left(\frac{D}{2} + d \right)^2 + D \sin \phi \left(\frac{D}{2} + d \right)$$

$$35 = \frac{D^2}{4} + r'^2 - D r' \cos \phi \cos(\theta - \theta') + D \sin \phi \left(\frac{D}{2} + d \right)$$

$$+ \frac{D^2}{4} + D d + d^2 + B^2 + 2 r' B \sin \theta' - B D \cos \phi \sin \theta$$

$$40 |F - F'|^2 \leq \frac{D^2}{4} + r'^2 + D r' + D \left(\frac{D}{2} + d \right) + \frac{D^2}{4} + D d + d^2$$

$$+ B^2 + 2 r' B + B D$$

$$45 = r'^2 + 2 r' B + C$$

$$\text{where } C = D^2 + 2 D d + d^2 + B^2 + B D$$

50

$$\therefore F \leq \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{\sigma' \sigma D^2}{4} \iiint \frac{r' dr' d\theta' d\theta d\phi \left(\frac{D}{2} \sin \phi + \frac{D}{2} + d \right)}{(r'^2 + 2 r' B + C)^{\frac{3}{2}}}$$

55

$$= K \left(\frac{D}{2} + \frac{\pi D}{4} + \frac{\pi d}{2} \right) \iiint \frac{r' dr' d\theta' d\theta}{(r'^2 + 2r'B + c)^{\frac{3}{2}}}$$

5

$$\left[K = \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{\sigma' \sigma D^2}{4} \right]$$

10

$$= K \left(\frac{D}{2} + \frac{\pi D}{4} + \frac{\pi d}{2} \right) 4\pi^2 \int_0^{D'} \frac{r' dr'}{(r'^2 + 2r'B + C)^{\frac{3}{2}}}$$

15

$$\because r' \approx D'/2$$

20

$$\therefore F > K \left(\frac{D}{2} + \frac{\pi D}{4} + \frac{\pi d}{2} \right) 4\pi^2 \int_0^{D'} \frac{r' dr'}{\left(\frac{D'^2}{4} + D'B + C \right)^{\frac{3}{2}}}$$

25

$$= K \left(\frac{D}{2} + \frac{\pi D}{4} + \frac{\pi d}{2} \right) 4\pi^2 \frac{\frac{D'^2}{8}}{\left(\frac{D'^2}{4} + D'B + C \right)^{\frac{3}{2}}}$$

30

$$C = 2D^2 \text{ for } B = \frac{D}{2} \text{ (zweite Perle)}$$

$$= D^2 \text{ for } B = 0$$

35

$$F \geq K \left(\frac{d}{2} + \frac{\pi D}{4} + \frac{\pi d}{2} \right) \cdot \frac{\pi^2 D'^2}{2D^3 \sqrt{8}}$$

40

$$\geq \frac{KD'^2}{D^2} = \frac{K}{q} = \frac{1}{4\pi \epsilon_0} \frac{\sigma' \sigma D^2}{36}$$

Eine der leitfähigen Schichten, wie zum Beispiel die untere leitfähige Schicht der elektrostatischen Halteeinrichtung, kann x-adressierbar oder x-y-adressierbar sein, so daß die Stelle bzw. Position der an die Halteeinrichtung angezogenen Gegenstände ausgewählt werden kann. Beispielsweise hat in einer x-adressierbaren Halteeinrichtung die untere leitfähige Schicht Reihen von Öffnungen, von welchen eine einzelne Reihe zu einem Zeitpunkt aktiviert werden kann. Daher kann man die Platzierung von Gegenständen nur an einer bestimmten Reihe von Öffnungen der elektrostatischen Halteeinrichtung anstatt an jeder Öffnung oder Reihe der Halteeinrichtung auswählen. Bei einer x-y-adressierbaren Halteeinrichtung kann die Fläche der unteren leitfähigen Schicht, welcher jeder Öffnung oder jedem Durchgang entspricht, von dem übrigen Teil der unteren leitfähigen Schicht, welcher irgendeiner der anderen Öffnungen entspricht, unabhängig gemacht werden. Man kann also beispielsweise die Anordnung von Gegenständen nur an bestimmten Öffnungen der Halteeinrichtung anstatt an jeder Öffnung der Halteeinrichtung auswählen.

In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen werden die an der Halteeinrichtung anzubringenden Gegenstände vor ihrer Aufbringung geladen. Die Ladung kann beispielsweise entweder

eine Plasmaladung oder eine elektrostatische Ladung sein, was von der Natur des Gegenstandes abhängt, der auf der Halteeinrichtung aufgebracht werden soll. Wenn beispielsweise Perlen verwendet werden, so kann entweder eine Plasma- oder elektrostatische Ladung verwendet werden, da keine von beiden eine Beschädigung der Perlen bewirkt. Für andere Gegenstände, die durch Plasmaladen beschädigt werden könnten, wird vorzugsweise eine elektrostatische Ladung verwendet. Beispiele von Materialien, die für Reibungsladung verwendet werden können, umfassen Teflon und Polymere von Chlorotrifluoethylen, Chloridpropylen, Vinylchlorid, chlorinierter Ether, 4-Chlorostyren, 4-Chloro-4-Methoxystyren, Sulfate, Epichlorhydrin, Styren, Ethylen, Karbonate, Ethylvinylacetat, Methylmethacrylat, Vinylacetat, Vinybutyral, 2-Vinylpyridinstyren, Nylon und Ethylenoxide. Siehe beispielsweise "Reibungselektifizierung von Polymeren" in K. C. Frisch und A. Patsis, *Electrical Properties of Polymers* (Technomic Publications, Westport, CT), wobei dieser Artikel hier durch die Bezugnahme in seiner Gesamtheit aufgenommen wird.

Vorzugsweise werden überschüssige Gegenstände, die nicht elektrostatisch an der Halteeinrichtung haften, vor der Überführung der Gegenstände an ein Substrat entfernt. Um die Gegenstände freizugeben, kann das Anlegen der Spannung beendet werden oder die Spannung kann für eine größere Entfernungskraft bzw. Abstoßungskraft umgekehrt werden.

Ein Verfahren für das elektrostatische Halten eines Gegenstandes oder mehrerer Gegenstände weist auf: (a) Bereitstellen einer elektrostatischen Halteeinrichtung; (b) Anlegen einer Spannungsquelle an der Halteeinrichtung und (c) Aufbringen von Gegenständen auf die Halteeinrichtung, um dadurch die Gegenstände an die Halteeinrichtung anzuziehen. Der Schritt (b) kann aufweisen: (i) Anlegen einer Spannung mit einer Polarität an eine erste leitfähige Schicht der Halteeinrichtung, wobei die erste leitfähige Schicht oben auf Durchgängen angeordnet ist, die sich durch eine Schicht der Halteeinrichtung erstrecken, und (ii) Anlegen einer Spannung entgegengesetzter Polarität an einer zweiten leitfähigen Schicht der Halteeinrichtung unter den Durchgängen, und dadurch Induzieren einer Ladung einer Polarität am Grund der Durchgänge und einer Ladung entgegengesetzter Polarität an der Oberseite der Durchgänge, wobei die Polarität auf der Oberseite des Durchganges entgegengesetzt zu der Polarität der Ladung der meisten der an die Halteeinrichtung angezogenen Gegenstände ist. Vorzugsweise sind die leitfähigen Schichten aus Metall hergestellt.

Das Verfahren schließt vorzugsweise das elektrostatische Laden des Gegenstandes vor seiner Aufbringung auf die Halteeinrichtung ein. Dies kann beispielsweise durch Reibung bewirkt werden, durch mechanisches Schütteln einer Mischung aus Perlen und einem Pulver, vorzugsweise für etwa 30 Minuten und vorzugsweise mit einer Menge an Perlen und Pulver, so daß die Oberfläche der Perlen der Oberfläche des Pulvers entspricht, wobei die Oberfläche bestimmt werden kann durch Berechnen mit dem Faktor $4\pi^2$. Beispielsweise können etwa 15 g Perlen verwendet werden für etwa 450 mg Pulver, unter der Annahme, daß die Dichte etwa 1 g/cm^3 beträgt. Die Perlen bestehen vorzugsweise aus einem leitfähigen Material, wie zum Beispiel Stahl, welcher mit einem Dielektrikum beschichtet ist, wie zum Beispiel Teflon oder Kynar (Polytetrafluoroethylen-Harz). Teflonbeschichtete Perlen kann man beispielsweise von Nu-Kote (Derry, PA) erhalten und Kynar beschichtete Perlen kann man beispielsweise von Vertex Image Products (Yokom, PA) erhalten.

Die Halteeinrichtungen können zusätzlich zu Perlen auch für Pulver und Tabletten verwendet werden, wie unten beschrieben wird. Zusätzlich können die Halteeinrichtungen der vorliegenden Erfindung für zahlreiche andere Typen von Gegenständen verwendet werden, was, ohne darauf beschränkt zu sein, ein dünnes leitfähiges Substrat, wie zum Beispiel ein eßbares Polymersubstrat, einschließt, welches als ein Substrat für die Abscheidung eines pharmazeutisch wirksamen Pulvers verwendet werden kann, und das Substrat kann anschließend beispielsweise verwendet werden, um eine Tablette zu erzeugen oder zu beschichten.

Die Halteeinrichtungen können verwendet werden, um einen Gegenstand oder mehrere Gegenstände während einer chemischen oder pharmazeutischen Verarbeitung gegen Schwerkkräfte zu halten. Zusätzlich werden Verfahren der chemischen Herstellung unter Verwendung einer Halteeinrichtung für das Anziehen eines Gegenstandes oder mehrerer Gegenstände an ein Substrat bereitgestellt, wobei die Gegenstände bei der chemischen Herstellung verwendet werden. Außerdem stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zusammensetzung unter Verwendung einer Halteeinrichtung bereit, um einen Gegenstand oder mehrere Gegenstände an ein Substrat anzuziehen, wobei die Gegenstände verwendet werden, um die

pharmazeutische Zusammensetzung herzustellen. Die Halteeinrichtung kann so hergestellt werden, daß sie vergrößerte Abmessungen hat, um einen Gegenstand, der einen vergrößerten Oberflächenbereich hat, anzuziehen.

5 Vorzugsweise beträgt die Dicke eines Gegenstandes, der von einer elektrostatischen Halteeinrichtung gehalten wird, wie sie gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung verwendet wird, weniger als etwa 300 mm und bevorzugter weniger als 100 mm und noch bevorzugter weniger als 50 mm, noch bevorzugter weniger als 25 mm, noch bevorzugter weniger als 10 mm, noch bevorzugter weniger als 5 mm und am meisten bevorzugt weniger als 3 mm.

10 In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen sind die von einer Halteeinrichtung gehaltenen Gegenstände pharmazeutische Substrate, und die Gegenstände sind rund, wie zum Beispiel Tabletten. Alternativ können die Gegenstände länglich sein, und sie können beispielsweise Kapseln oder Hülsen sein. Wenn der Gegenstand eine Tablette ist, so hat diese vorzugsweise eine Dicke von nicht mehr als etwa 3 mm. Eine Halteeinrichtung kann für das Halten eines Gegenstandes oder mehrerer Gegenstände verwendet werden, welche mit Teilchen beschichtet werden, während sie gehalten werden. In bevorzugten Ausführungsformen befinden sich die Teilchen in einem Pulver, welches eine pharmazeutisch wirksame Verbindung enthält.

15 Zusätzlich zu den Perlen können also die Halteeinrichtungen verwendet werden, um ein Substrat für die Aufbringung eines pharmazeutisch wirksamen Bestandteiles. Solche Substrate schließen beispielsweise ein Suppositorium oder ein eßbares Substrat, wie zum Beispiel eine pharmazeutische Tablette, eine Kapsel oder Hülse oder einen wasserlöslichen Film ein, wie zum Beispiel Hadrosypropylmethylzelloseharz. Andere Substrate schließen Aufbereitungen, Bandagen und Auflagen ein, ebenso wie beispielsweise einen Behälter für eine Inhalationsvorrichtung bzw. ein Inhaliermittel. Beispielsweise kann die Inhalationsvorrichtung eine flache, keramische Scheibe sein, auf welche eine Mehrzahl von Medikamentendosierungen angeordnet werden. Siehe beispielsweise WO 96/39257 (US Serien-Nr. 08/471,889), veröffentlicht am 12. Dezember 1996 (die hier durch die Bezugnahme aufgenommen wird).

20 Eine elektrostatische Halteeinrichtung, wie sie gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung verwendet wird, weist eine Ausgestaltung für das Abscheiden einer ausgewählten Anzahl von Gegenständen auf einem Aufnahmesubstrat auf. Vorzugsweise sind die Gegenstände weniger als etwa 3 mm dick und die Ausgestaltung der Halteeinrichtung weist vorzugsweise eine leitfähige Schicht auf, die eine x- oder x-adressierbare Fläche für das Abscheiden einer ausgewählten Anzahl von Gegenständen auf einem Aufnahmesubstrat hat. Vorzugsweise hat die Halteeinrichtung mehrere Flächen, die x- oder y-adressierbar sind, wobei jede Fläche vorzugsweise einem getrennten Substrat, wie zum Beispiel einem pharmazeutischen Träger, entspricht. In bevorzugten Ausführungsformen sind die Substrate angeschlossen bzw. verbunden. Beispielsweise können die Substrate ein pharmazeutischer Träger sein und die Gegenstände können beispielsweise Teilchen in einem Pulver, Mikrokügelchen oder Liposome sein, die einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil enthalten, und gemeinsam erzeugen sie eine pharmazeutische Dosier- bzw. Darreichungsform. Wenn die Substrate miteinander verbunden sind, so kann eine Mehrfachdosierungs-
30 packung gebildet werden, in der beispielsweise die Dosierung von einer Einheit zu der nächsten abnimmt, wie zum Beispiel bei einer Mehrfachdosierungspackung zur Geburtenkontrolle. Die Dosierung kann bestimmt werden durch die Anzahl von Gegenständen, die auf bzw. in jedem pharmazeutischen Träger angeordnet werden unter Verwendung einer elektrostatischen Halteeinrichtung. Dies stellt also eine Mehrfachdosierungsform bereit, die Einheiten hat, bei welchen jede Einheit eine Dosierung hat, zumindest zwei Einheiten unterschiedliche Dosierungen haben, die Dosierungen durch die Anzahl von Mikrokügelchen in der Einheit bestimmt werden. In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen haben die Mikrokügelchen eine Größe von etwa 1 bis etwa 5 Mikrometern, in einigen Fällen vorzugsweise etwa 100 bis 500 Mikrometern, und in anderen Fällen vorzugsweise etwa 50 Mikrometer.

35 Die Mikrokügelchen weisen vorzugsweise ein pharmazeutisch annehmbares bzw. verträgliches Polyalkylen auf, wie zum Beispiel Polyethylenglycol, welches vorzugsweise in einer Konzentration von zumindest etwa 90% und noch bevorzugter von etwa 95% Polyethylenglycol vorliegt. Die unten beschriebenen Halteeinrichtungen, wie zum Beispiel für das Anziehen von Tabletten und für das Erzeugen von Ladungsabbildern mit einer weiteren dielektrischen Schicht, können verwendet
40 werden, um die oben beschriebenen Mehrfachdosierungsformen bzw. Darreichungsformen zu
45
50
55

erhalten. Siehe beispielsweise Figur 24.

Zusätzlich zu pharmazeutischen Gegenständen oder Teilchen, können die elektrostatischen Halteeinrichtungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden, um irgendein anderes Teilchen anzuziehen, was man an der elektrostatischen Halteeinrichtung haften lassen kann. Zusätzlich können die Halteeinrichtungen beispielsweise verwendet werden, um Liposome anzuziehen und in Kosmetikkapseln abzulegen.

Weiterhin können die elektrostatischen Halteeinrichtungen im Maßstab vergrößert werden für eine kontinuierliche Herstellung in großem Maßstab, wie zum Beispiel unter Verwendung einer Bahn aus einem eßbaren Substrat, zum Beispiel für die Verwendung mit Tabletten oder einer Bahn aus einem Inhaliersubstrat.

Ein anschauliches Beispiel eines Verfahrens für das Abscheiden einer ausgewählten Anzahl von Gegenständen sieht vor:

- (a) Bereitstellen einer elektrostatischen Halteeinrichtung, die eine Fläche hat, die x- oder y-adressierbar ist,
- (b) Kontaktieren der Halteeinrichtung mit Gegenständen, wobei die Gegenstände an der Halteeinrichtung im wesentlichen in den Bereichen haften, die x- oder y-adressierbar sind, und
- (c) Freigeben der Gegenstände auf einem Aufnahmesubstrat, welches mit den Flächen der Halteeinrichtung, auf welchen die Gegenstände haften, ausgerichtet ist. Ein beispielhaftes Verfahren zur Herstellung einer Dosierungs- bzw. Darreichungsform sieht vor:
 - (a) Bereitstellen einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit einer Fläche, die x- oder y-adressierbar ist,
 - (b) Kontaktieren der Halteeinrichtung mit Teilchen, die einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil enthalten, wobei die Teilchen an der Halteeinrichtung im wesentlichen in den Bereichen haften, die x- und y-adressierbar sind, und
 - (c) Freilassen der Gegenstände auf einen pharmazeutischen Träger, der mit den Flächen der Halteeinrichtung, auf welchen die Teilchen haften, ausgerichtet wird.

Weiterhin kann ein pharmazeutisches oder sonstiges Substrat, welches beispielsweise durch eine elektrostatische Halteeinrichtung gehalten wird, mit einem Pulver beschichtet werden, wie zum Beispiel einem Pulver, das einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil enthält. Vorzugsweise liegt das Pulver in trockener, mikrozerkleinerter Form vor, wofür beispielsweise ein Luftstrahlmahlverfahren verwendet wird und die Teilchen haben zumindest etwa 1 Mikrometer Durchmesser und vorzugsweise zwischen 1 und 10 Mikrometern Durchmesser und noch bevorzugter etwa 4 bis 8 Mikrometern Durchmesser. Vorzugsweise wird das Pulver vor der Aufbringung auf die Halteeinrichtung elektrostatisch geladen, beispielsweise durch Mischung mit Perlen, wie zum Beispiel durch mechanisches Schütteln. Die Schüttelzeit beträgt vorzugsweise etwa 30 Minuten, und die Menge an verwendeten Perlen wird vorzugsweise so berechnet, daß die Oberfläche der Perlen proportional zu der Oberfläche der Teilchen des Pulvers ist. Beispielsweise können 15 g Perlen mit 450 mg Pulver verwendet werden.

Ohne Beschränkungsabsicht auf eine bestimmte Theorie wird angenommen, daß das elektrische Potential, welches von den elektrostatischen Halteeinrichtungen, wie sie von Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung verwendet werden, erzeugt wird, sowohl für das Halten eines leitfähigen Objektes an seinem Platz, wie zum Beispiel einer Tablette, als auch für das Anziehen eines geladenen Gegenstandes, wie zum Beispiel Teilchen in einem Pulver auf ein Aufnahmesubstrat zu dienen.

Wenn eine Halteeinrichtung verwendet wird, um ein Aufnahmesubstrat zu halten, wie zum Beispiel eine Tablette, und zwar während der Abscheidung von Teilchen, wie zum Beispiel einem Pulver, das einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil enthält, so sind die Tabletten vorzugsweise dicht gepackt auf der Halteeinrichtung, so daß nur die Tabletten das Pulver aufnehmen und die Halteeinrichtung selbst nicht mit dem Pulver beschichtet wird.

Die Größe der Halteeinrichtung hängt von der Anzahl und Größe der Gegenstände ab, die unter Verwendung der Halteeinrichtung angezogen werden sollen. Beispielsweise kann eine Halteeinrichtung mit den Maßen 2 Zoll mal 2 Zoll (50,8 x 50,8 mm²) etwa 81 Tabletten in einer 9x9-Anordnung halten, wobei jede Tablette einen Durchmesser von etwa 5,6 mm hat. Vorzugsweise ist die Halteeinrichtung wiederverwendbar und kann zwischen den Benutzungen abgewaschen

werden. Vorteile einer elektrostatischen Halteeinrichtung umfassen die Fähigkeit, ein pharmazeutisches Substrat ohne Verwendung einer mechanischen Einrichtung zu erhalten. Eine Halteeinrichtung stellt daher beispielsweise einen elektrostatischen Mechanismus für das Halten einer Tablette bereit, die nur lose zusammengedrückt ist und die zerbrechen würde, wenn sie durch eine mechanische Einrichtung oder eine Vakuum-Halteeinrichtung gehalten würde. Zusätzlich wird beispielsweise angenommen, ohne damit an eine bestimmte Theorie gebunden zu sein, daß beispielsweise pharmazeutisch annehmbare bzw. verträgliche Träger in Tabletten häufig leitfähige sind und ihre Ladung innerhalb von weniger als einer Millisekunde abgeben. Eine elektrostatische Halteeinrichtung liefert einen Vorteil dadurch, daß sie die Ladung eines pharmazeutischen Substrates aufrecht erhält, welches anderenfalls seine Ladung verlieren würde.

Vorzugsweise beinhalten die Tabletten eine beträchtliche Menge an Zellulose, vorzugsweise mehr als etwa 50% Zellulose, noch bevorzugter mehr als 60% Zellulose, noch bevorzugter mehr als 75% Zellulose, sogar noch bevorzugter mehr als 90% Zellulose und am meisten bevorzugt etwa 95% Zellulose. Die Tabletten können etwa 65% Laktose und etwa 43% Zellulose beinhalten. Die Tabletten können auch etwa 80% Laktose beinhalten. Vorzugsweise haben die Tabletten keinen Bestandteil, der bewirken würde, daß sie von ihrer Eigenschaft abweichen, entweder ein guter Leiter oder ein gutes Dielektrikum zu sein. Beispielsweise beinhaltet bei einer Tablette, wie zum Beispiel einer, die im wesentlichen aus Zellulose hergestellt ist, diese Tablette keine dielektrischen Metalloxide, wie zum Beispiel zwei- oder dreiwertiges Eisen oder Titanoxid. Vorzugweise beträgt die Menge an Eisenoxid, falls es vorhanden ist, weniger als etwa 1%. Außerdem enthält die Tablette vorzugsweise keinerlei Feuchtigkeit und beinhaltet vorzugsweise keine beträchtliche Menge an Salz, wie zum Beispiel Natriumbikarbonat, welches mit großer Feuchtigkeit leitfähig wird und welches dadurch die wirksamste Betriebsweise der elektrostatischen Halteeinrichtung aufgrund von Feuchtigkeit beeinflussen bzw. beeinflussbar machen würde.

Die Tabletten können wahlweise zusätzliche Bestandteile enthalten, einschließlich Natriumstärke, Glycolat und Magnesiumstearat, ohne jedoch hierauf beschränkt zu sein.

Wenn ein eßbares Substrat, auf welchem beispielsweise ein pharmazeutisch wirksames Pulver abgeschieden ist, mit einer Tablette verschmolzen wird, so ist das eßbare Substrat vorzugsweise aus im wesentlichen demselben Bestandteil wie die Tablette hergestellt, wie zum Beispiel Zellulose. Zum Beispiel kann Hydroxypropylmethylzellulose verwendet werden, wie zum Beispiel Edisol M Fifilm M-900 oder EM 1100, welches von Polymer Films Inc. (Rockville, CT) erhältlich ist.

Vorzugsweise ist die Dichte der Tablette derart, daß, falls sie einen Durchmesser von etwa 5,6 mm hat, die Tablette nicht mehr als etwa 100 mg wiegt. Wenn der Durchmesser der Tablette zweimal so groß ist, so kann das Gewicht proportional zum Quadrat des Durchmessers sein.

Die Leitfähigkeit einer Tablette kann bestimmt werden durch Messen des Gleichstromwiderstandes, indem die Tablette in einen elektrischen Schaltkreis zwischen eine Spannungsquelle und ein Pikoamperemeter plaziert wird. Die Kapazität der Tablette kann gemessen werden, indem die Tablettenprobe parallel zu einem Hewlett Packard 4192 A Niederfrequenzimpedanz-Analysator angeordnet wird, welcher auf 1 kHz eingestellt ist. Die Tabletten sind vorzugsweise auf beiden Seiten mit einer dünnen Schicht aus leitfähiger Silberfarbe bestrichen, um einen guten elektrischen Kontakt sicherzustellen. Es sind verschiedene Zusammensetzungen getestet worden, und es wurden Leitfähigkeiten zwischen $2,4 \times 10^9 \Omega$ bis $6,3 \times 10^9 \Omega$ gefunden. Der Bereich der Impedanz lag zwischen etwa $2 \times 10^9 \Omega$ bis $23 \times 10^{10} \Omega$. Die Kapazität wurde mit 0,3 pF bis 0,5 pF bestimmt welches einer Ladungshaltezeit von 100 μ sek bis 1 msek. entspricht. Wie oben beschrieben, werden Halteeinrichtungen verwendet, um insbesondere mehrere Gegenstände zu positionieren für die Überführung auf ein Aufnahmesubstrat. Gemäß der vorliegenden Erfindung können elektrostatische Halteeinrichtungen verwendet werden, um einen Gegenstand oder mehrere Gegenstände während der Verarbeitung in der chemischen oder pharmazeutischen Industrie zu halten. Eine solche Verarbeitung beinhaltet das Abscheiden von Teilchen auf den Gegenständen, wie zum Beispiel die Abscheidung eines pharmazeutisch wirksamen Pulvers auf Tabletten. Dieses ist beispielsweise besonders zweckmäßig, wenn der aktive Bestandteil mit dem übrigen Teil der Tablette inkompatibel bzw. unverträglich ist. Weiterhin können mehr als eine Art von Bestandteil auf einen Gegenstand aufgeschichtet werden, wie zum Beispiel eine Tablette. Die Tablette kann weiter verarbeitet werden, nachdem die Teilchen auf ihr abgeschieden worden sind. Beispielsweise kann die Tablette nach der Abscheidung beschichtet werden.

Eine elektrostatische Halteeinrichtung kann eine leitfähige Schicht aufweisen, die zumindest eine Elektrode für das elektrostatische Anziehen mehrerer Gegenstände bildet. Eine Halteeinrichtung kann eine leitfähige Schicht aufweisen, die zwei Elektroden bildet, die in bestimmten Versionen schlangenförmig oder fingerartig ineinandergreifend ausgebildet sind, um eine höhere Wahrscheinlichkeit zu liefern, daß die Fläche der beiden Elektroden, die von demselben Gegenstand bedeckt werden, dieselben sind, so daß Gegenstände an verschiedenen Stellen der Halteeinrichtung auf demselben Potential gehalten werden. Die Elektrode kann eine größere Oberfläche für das elektrostatische Halten eines kleineren Gegenstandes haben. Die leitfähige Schicht, welche Gegenstände an die Halteeinrichtung anzieht oder an dieser haften läßt, wird "obere leitfähige Schicht" genannt und diese Schicht ist nicht notwendigerweise die am weitesten außen liegende Schicht der Halteeinrichtung. Beispielsweise kann die obere leitfähige Schicht eine dünne dielektrische Schicht darauf haben, zwischen der leitfähigen Schicht und den Gegenständen. Weiterhin kann die Halteeinrichtung mehr als eine leitfähige Schicht haben, die eine Elektrode bildet, auch wenn nur die leitfähige Schicht, welche Gegenstände an die Halteeinrichtung anzieht oder an dieser haften läßt als "obere leitfähige Schicht" bezeichnet wird.

In bestimmten bevorzugten Versionen sind die Halteeinrichtungen aus Festkörpermaterialien, wie zum Beispiel Glas oder Siliziumdioxid oder anderen Keramiken hergestellt, die eine gute dielektrische Festigkeit und daher eine bessere Anziehung von Gegenständen beinhalten. Die besser dielektrische Festigkeit gewährleistet auch eine dünnere Schicht und eine niedriger Spannung, was die Sicherheit erhöht. Weiterhin sind die Materialien wohl charakterisiert, haltbar, mechanisch fest und leicht verfügbar.

In bestimmten bevorzugten Versionen weist die Halteeinrichtung vier Schichten auf. Die untere leitfähige Schicht ist wahlweise vorhanden, und sie ist in bevorzugten Versionen vorhanden. Vorzugsweise ist die untere leitfähige Schicht elektrisch erdfrei. Die untere leitfähige Schicht kann beispielsweise aus Metall, wie zum Beispiel aus aluminisierten Polypropylen, hergestellt sein, und sie hat vorzugsweise eine Dicke von etwa 5000 nm. Ohne Beschränkungsabsicht bezüglich einer bestimmten Theorie wird angenommen, daß die untere leitfähige Schicht das Randfeld auf der Oberseite der elektrostatischen Halteeinrichtung verstärkt und dadurch eine Ladungsumverteilung auf dem an die Halteeinrichtung angezogenen Gegenstand bewirkt, was eine starke elektrostatische Anziehung eines Gegenstandes an die Halteeinrichtung gewährleistet.

Die zweite Schicht, die sich auf der unteren leitfähigen Schicht befindet, ist eine dielektrische Schicht, wie zum Beispiel Polypropylen, oder eine Halbleiterschicht, wie zum Beispiel eine Keramik, beispielsweise SiO_2 . Die dritte Schicht ist eine obere leitfähige Schicht auf der dielektrischen Schicht, und diese obere leitfähige Schicht hat zumindest eine Elektrode, wie zum Beispiel zwei fingerartig ineinandergreifende Elektroden, die vorzugsweise aus einem Metall, wie zum Beispiel Silber, hergestellt sind. Vorzugsweise ist die obere leitfähige Schicht aus einem Material hergestellt, welche pharmazeutisch wirksame Materialien nicht in negativer Weise beeinflusst.

Die vierte Schicht, die sich auf der oberen leitfähigen Schicht befindet, ist eine wahlweise vorhandene, dünne dielektrische Schicht, die vorzugsweise aus Polyimid oder einem anderen Material hoher dielektrischer Festigkeit hergestellt ist und vorzugsweise eine Dicke von etwa 10 Mikrometer bis etwa 50 Mikrometer hat.

Gemäß Figur 6 ist die untere leitfähige Schicht 610 der Halteeinrichtung 620 mit einer dielektrischen Schicht 630 beschichtet. Oben auf der dielektrischen Schicht befindet sich eine obere leitfähige Schicht 640, die eine fingerartig ineinandergreifende Elektrode mit einer ersten Elektrode 650 und einer zweiten Elektrode 660 bildet. Eine zweite dielektrische Schicht 670 ist oben auf der oberen leitfähigen Schicht 640 angeordnet. Figur 7 zeigt eine Ansicht von oben auf die beiden fingerartig ineinandergreifenden Elektroden 650 und 660. Diese Halteeinrichtung 620 kann verwendet werden, um wie dargestellt, einen Gegenstand 680 anzuziehen.

Während der Verwendung einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit einer oberen leitfähigen Schicht mit zwei fingerartig ineinandergreifenden Elektroden wird Spannung an den beiden Elektroden der Halteeinrichtung angelegt, vorzugsweise etwa 200 bis etwa 2000 Volt. Siehe beispielsweise Abschnitt „Elektrostatische Halteeinrichtung mit einer oberen leitfähigen Schicht mit zwei fingerartig ineinander greifenden Elektroden“. Die an eine elektrostatische Halteeinrichtung angelegte Spannung kann eine Gleichspannung (DC) oder eine Wechselspannung (AC) sein, vorausgesetzt, daß derselbe Betrag an Spannung angelegt wird.

Ohne Beschränkungsabsicht bezüglich einer bestimmten Theorie ergibt sich unter Annahme eines Kontaktbereiches von 1 mm für die Tablette

$$Kapazität = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r A}{d} = \frac{8,89 \times 10^{-10} \times 1 \times 1 \times 10^{-6}}{50 \times 10^{-6}} = 17 \text{ pF}$$

$$E = \frac{1}{2} CV^2$$

$$F = \frac{d\epsilon}{dx} = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r AV^2}{2X^2} = \frac{17 \times 10^{-12} \times (500)^2}{2 \times 5^{-0} \times 10^{-6}} = 42,5 \text{ mN}$$

Für den Kondensator ergibt sich, daß unter der Annahme, daß X die Dicke der dielektrischen Schicht ist, für eine 60 mg Tablette die Schwerkraft $60 \times 10^{-6} \text{ kg} \times 9,8 \text{ N/kg} = 600 \text{ } \mu\text{N}$ und die elektrostatische Kraft ist deshalb etwa 70mal stärker als die Schwerkraft.

Ohne Beschränkung auf irgendeine bestimmte Theorie wird angenommen, daß der Gegenstand nicht notwendigerweise einen direkten körperlichen Kontakt mit einer Elektrode in der oberen leitfähigen Schicht haben muß, um von der Halteeinrichtung elektrostatisch gehalten zu werden. Wenn die Halteeinrichtung mit einer oberen leitfähigen Schicht mit den fingerartig ineinandergreifenden Elektroden verwendet wird, um ein geladenes Pulver beispielsweise auf einer Tablette aufzubringen, so nimmt die elektrostatische Kraft, welche die Tablette hält, zu, wenn das geladene Pulver auf der Tablette abgeschieden wird und stellt dadurch einen zusätzlichen Vorteil bezüglich einer stärkeren Haltekraft bereit. Es gibt eine begrenzte Menge an geladenem Pulver, welches unter Verwendung der Halteeinrichtung mit fingerartigem Ineinandergreifen abgeschieden werden kann, die auf einem Vorspannpotential beruht. Diese Halteeinrichtung liefert damit den Vorteil der Fähigkeit, die Menge an auf einem Substrat abgeschiedenem Pulver zu bestimmen, indem die verbleibende Ladungsmenge gemessen wird. Die Ladung kann beispielsweise unter Verwendung eines Elektrometers oder eines Pikoamperimeters gemessen werden. Der Wert der Ladung kann verwendet werden, um die Masse des abgeschiedenen Pulvers zu bestimmen. Die Ausgestaltung dieser Halteeinrichtung stellt ihre Fähigkeit bereit, praktisch jeden Gegenstand, der im Vergleich zu der stark dielektrischen Schicht auf der Oberseite der Halteeinrichtung leitfähig ist, elektrostatisch zu halten.

Ohne sich auf eine bestimmte Theorie beschränken zu wollen, können die folgenden mathematischen Formeln verwendet werden, um die Haltekraft der in den Schaltkreisdiagrammen, wie sie in den Figuren 8A und 8B gezeigt sind, dargestellten Halteeinrichtung zu berechnen. Figur 8A gibt ein Schaltkreisdiagramm einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit einer oberen leitfähigen Schicht wieder, die zwei Elektroden hat, wobei an jede der Elektroden ein Gegenstand angezogen ist und wobei die untere leitfähige Schicht fehlt. Figur 8B gibt ein Schaltkreisdiagramm einer Halteeinrichtung mit einer oberen leitfähigen Schicht mit zwei Elektroden wieder, wobei an jede Elektrode derselbe Gegenstand angezogen ist und wobei die untere leitfähige Schicht vorhanden ist. C_{p1} ist die Kapazität des zwischen einem Gegenstand, wie zum Beispiel einer Tablette, und der ersten Elektrode gebildeten Kondensators; C_{p2} ist die Kapazität des zwischen einem Gegenstand, wie zum Beispiel einer Tablette und der zweiten Elektrode gebildeten Kondensators; R_p ist der Widerstand aufgrund des Gegenstandes; und V gibt das Haltepotential wieder, welches zu der Kraft, die den Gegenstand an der Halteeinrichtung hält, in Beziehung steht. Gemäß Figur 8B ist C_{e1} die Kapazität des zwischen der unteren leitfähigen Schicht und der ersten Elektrode gebildeten Kondensators; C_{e2} ist die Kapazität des zwischen der unteren leitfähigen Schicht und der ersten Elektrode gebildeten Kondensators; und V_1 gibt das Vorspannpotential wieder.

Ein leitfähiger Gegenstand und die Elektrode der oberen leitfähigen Schicht bilden einen Kondensator mit einer Kapazität, die näherungsweise gleich

$$C = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r A}{d} \quad (1)$$

ist, wobei ϵ_0 die Dielektrische Konstante im Vakuum und ϵ_r die relative Dielektrizitätskonstante der dielektrischen Schicht oben auf den Elektroden in der oberen leitfähigen Schicht ist; A ist die Kontaktfläche und d ist die Dicke der dielektrischen Schicht. Die Kraft, welche den leitfähigen Gegenstand und die Elektrode in der oberen leitfähigen Schicht hält bzw. zusammenhält ist gegeben durch:

$$F = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r A V^2}{2d^2} \quad (2)$$

wobei V die Spannung über der dielektrischen Schicht ist. Unter der Annahme $\epsilon_3 = 3$ für ein Polymer, $V = 350$ Volt, $d = 10 \mu\text{m}$ und $A = 15 \text{ mm}^2$, beträgt die elektrostatische Kraft 0,24 N. Wenn das Material eine Masse von 60 mg hat, so ist die Schwerkraft 0,59 μN . Die elektrostatische Kraft ist über 400 mal stärker als die Schwerkraft.

In den in den Figuren 8A und 8B dargestellten Schaltkreisdigrammen ist $V_{ad} = V$. Vorausgesetzt, daß nach dem Anlegen der Spannung V genügend Ladezeit verstrichen ist, so ist $V_{bc} = 0$. Wenn geladene Pulver auf R_p landen, so stellt sich die Spannung über den beiden Kondensatoren neu ein. Die Stromversorgung hält jedoch den den gesamten Spannungsabfall V_{ad} konstant. In einer praktischen Auslegung ist C_{p1} ist näherungsweise dieselbe wie C_{p2} und $V_{ab} \approx V_{cd} \approx V/2$. Die gesamte Anziehungskraft ist proportional zu $(V_{ab}^2 + V_{cd}^2) \approx V^2/2$. Wenn die Spannung am Punkt b (oder c) aufgrund des Auftreffens der Pulverladungen bei V' geändert wird, so ist die neue Anziehungskraft proportional zu $V/2 + 2 V'^2$. Als Ergebnis der Hinzufügung geladenen Pulvers nimmt die Anziehungskraft zu. Außerdem wird von der Stromversorgung ein normaler Leckstrom durch die beiden Kondensatoren mit begrenztem Widerstand ebenso zugeführt.

Das angelegte Potential V kann auf einer getrennten Spannungsdifferenz V_t bezüglich Masse gehalten werden. Das Potential des leitfähigen Materials (in dieser Anmeldung ist das leitfähige Material eine Tablette) ist $V_f + V/2$. Wenn die Tablette einer Wolke geladenen Pulvers ausgesetzt ist, so erfährt das Pulver das Feld aufgrund des Potentials $V_f + V/2$ und wird entsprechend dem Vorzeichen der Ladung auf dem Pulver angezogen oder abgestoßen. Wenn die resultierende Kraft anziehen ist, so wird das Pulver auf der Tablette abgeschieden. Da sowohl V_f als auch V in ihrer Größe ebenso wie hinsichtlich ihres Vorzeichens kontrolliert (bzw. gesteuert oder eingestellt) werden können, kann die resultierende Kraft so kontrolliert werden, daß sie für eine Abscheidung anziehend ist.

Ohne Beschränkungsabsicht bezüglich einer bestimmten Theorie wird angenommen, daß, bevor irgendwelches leitfähiges Material an der Halteeinrichtung, welche in Figur 6 und dem Schaltkreisdigramm in Figur 8 dargestellt ist, angebracht wird, die Ladungen sich an den Rändern der Elektroden konzentrieren. Es gibt ein relativ schwaches elektrisches Randfeld an der Oberseite der elektrostatischen Halteeinrichtung. Dieses Feld ist möglicherweise nicht stark genug, um eine Ladungsumverteilung in der Tablette zu bewirken, um die Tablette an der Halteeinrichtung anzubringen. Diese Einschränkung wird beseitigt durch die Hinzufügung einer unteren leitfähigen Schicht unter der Halteeinrichtung, die auch als rückwärtige- bzw. Stützebene bekannt ist. Diese leitfähige Schicht bewirkt, daß die Ladungen auf den Elektroden sich gleichmäßiger über die Elektroden verteilen bzw. umverteilen. Im Ergebnis werden ein höheres elektrisches Randfeld auf der Oberseite der Halteeinrichtung und eine bessere anfängliche Anziehung zwischen der Tablette und der Halteeinrichtung ausgebildet. Der neue äquivalente Schaltkreis ist in Figur 8B dargestellt.

In anderen bevorzugten Versionen weist die Halteeinrichtung eine obere leitfähige Schicht mit einer einzelnen Elektrode auf. Vorzugsweise umfaßt die Halteeinrichtung drei Schichten. Die untere Schicht ist vorzugsweise eine untere leitfähige Schicht, die beispielsweise aus Metall, wie zum Beispiel Aluminium, hergestellt ist. Alternativ kann die Bodenschicht beispielsweise auch halbleitend sein, wie zum Beispiel ein Siliziumwafer. Die mittlere Schicht ist eine dielektrische Schicht, die vorzugsweise eine hohe dielektrische Festigkeit hat, wie zum Beispiel thermisch gewachsenes Siliziumdioxid. Die obere Schicht ist eine obere leitfähige Schicht, welche die Elektrode bildet, die sich von der Oberseite der dielektrischen Schicht nach außen erstrecken kann oder die zurückversetzt sein kann, wodurch sie sich innerhalb (der Ebene) der dielektrischen Schicht erstreckt. Die obere leitfähige Schicht ist aus einem leitfähigen Material hergestellt, wie zum Beispiel einem Metall, zum Beispiel aus Kupferdrähten, oder einem Halbleiter, zum Beispiel

polykristallinem Silizium. Vorzugsweise hat die obere leitfähige Schicht keinen nennenswert negativen Effekt auf eine pharmazeutisch wirksame Verwendung. In bevorzugten Ausführungsformen liegt die Dicke der oberen leitfähigen Schicht zwischen etwa 100 nm bis etwa 500 nm. Vorzugsweise weist die obere leitfähige Schicht leitfähige Streifen auf und wenn sie für das Anziehen mehrerer Gegenstände verwendet wird, so ist die Breite der Fläche zwischen den Streifen vorzugsweise in etwa gleich dem durchschnittlichen Durchmesser der Gegenstände, wodurch eine vollständige Abdeckung der Elektrode gewährleistet wird, wenn die maximale Anzahl von Gegenständen von der Halteeinrichtung gehalten werden. Wenn also die Halteeinrichtung verwendet wird, um Gegenstände zu halten, während Teilchen auf den Gegenständen abgeschieden werden, so gewährleistet diese Ausgestaltung im wesentlichen das Beseitigen der Abscheidung auf die Halteeinrichtung selbst.

Gemäß Figur 9B hat die elektrostatische Halteeinrichtung 910 beispielsweise eine untere leitfähige Schicht 920 mit einer dielektrischen Schicht 930 darauf. Die obere leitfähige Schicht 940 steht entweder nach außen von der dielektrischen Schicht 930 vor, wie in Figur 9B dargestellt, oder sie ist in die dielektrische Schicht 930 hinein rückversetzt, wie in Figur 9C dargestellt. Eine Ansicht von oben auf die Striationen in der oberen leitfähigen Schicht 940 ist in Figur 9A dargestellt. Während der Verwendung der elektrostatischen Halteeinrichtung 910 wird ein Vorspannpotential zwischen der oberen leitfähigen Schicht 940 und der unteren leitfähigen Schicht 920 angelegt.

Ohne auf eine bestimmte Theorie beschränkt sein zu wollen, wird angenommen, daß dann, wenn zum Beispiel die oben beschriebene Halteeinrichtung mit einer einzelnen Elektrode der oberen leitfähigen Schicht verwendet wird, um Tabletten elektrostatisch zu halten, während ein geladenes Pulver an den Tabletten angelegt wird, daß es dann keine Ladungsumverteilung in der Tablette gibt, sondern stattdessen die Tablette unmittelbar durch den Kontakt mit der Elektrode geladen wird. Daher kann eine unbegrenzte Menge an geladenem Pulver auf den Tabletten abgeschieden werden.

In weiteren bevorzugten Versionen sind elektrostatische Halteeinrichtungen für die Ladungsabbildung vorgesehen. Beispielsweise kann eine Halteeinrichtung verwendet werden für das Ladungsabbilden auf einem Substrat, um die Abscheidung von Teilchen in einem bestimmten Muster auf dem Substrat festzulegen. In bevorzugten Versionen werden Teilchen eines Pulvers, das einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil hat, in einem ausgewählten Muster auf einem pharmazeutischen Substrat abgeschieden. Vorzugsweise ist das Substrat ein dünnes dielektrisches Material, wie zum Beispiel Polypropylen oder ein anderes dünnes, eßbares Substrat, wie zum Beispiel Hydroxypropylmethylzellulose, welches vorzugsweise eine Dicke von etwa 25 Mikrometern hat. Beispielsweise kann auch ein Kunststoffsubstrat für die Verwendung mit einer Inhalationsvorrichtung verwendet werden. Zusätzlich zu der Verwendung eines dünnen Substrates, welches mechanisch an der elektrostatischen Halteeinrichtung angebracht ist, kann ein Substrat als Aufnahme für das Teilchen verwendet werden, selbst wenn das Substrat nicht an der elektrostatischen Halteeinrichtung anbringbar ist, da das Substrat beispielsweise durch eine Vakuum-Halteeinrichtung gehalten werden kann, die sich hinter der elektrostatischen Halteeinrichtung befindet.

Elektrostatische Halteeinrichtungen können auch verwendet werden, um Gegenstände zum Beispiel für die Aufbringung eines Designs, wie zum Beispiel einer Zuckerbeschichtung auf einem eßbaren Substrat, zu halten. Alternativ können die elektrostatischen Halteeinrichtungen beispielsweise verwendet werden für das Halten von Gegenständen für die Aufbringung einer trockenen Pulverbeschichtung bzw. -bemalung.

In bevorzugten Versionen für die Ladungsabbildung weist die elektrostatische Halteeinrichtung eine erdfreie Elektrode auf, die verwendet wird, um gezielt Teilchen an ein Substrat in Kontakt mit den erdfreien Elektroden anzuziehen. Vorzugsweise hat das Substrat einen körperlichen Kontakt mit den erdfreien Elektroden. Ohne auf eine bestimmte Theorie beschränkt sein zu wollen, wird angenommen, daß die Verwendung von erdfreien Elektroden an der elektrostatischen Halteeinrichtung ein Ladungsabbild durch kapazitives Koppeln erzeugt. Jede erdfreie Elektrode hat eine Ladung, die verschoben wird, wenn geladene Teilchen in Kontakt mit der Elektrode kommen. Der Vorgang der Abscheidung von geladenen Teilchen auf der erdfreien Elektrode setzt sich fort, bis die erdfreie Elektrode kein Potential mehr verschieben kann, und zwar an dem Punkt, an welchem sie dasselbe Potential hat wie die Abschirmelektrode, was im folgenden beschrieben wird.

Die elektrostatische Halteeinrichtung mit erdfreien Elektroden hat vorzugsweise drei Schichten.

Die untere Schicht bzw. Bodenschicht ist eine untere leitfähige Schicht, z. B. aus Silber oder Kupfer. Alternativ kann die untere Schicht beispielsweise aus einem halbleitenden Material, wie z. B. einen Siliciumwafer, hergestellt sein. Die untere leitfähige Schicht ist wahlweise vorhanden, jedoch bevorzugt. Ohne Bindung an eine bestimmte Theorie wird angenommen, daß die Verwendung einer unteren leitfähigen Schicht verhindert, daß geladene Teilchen sich fortgesetzt und undefiniert auf dem Substrat bzw. den Substraten, die von der Halteeinrichtung gehalten werden, abscheiden, und daß man durch die Begrenzung der Menge an abgeschiedenen Teilchen eine bessere Gleichförmigkeit der Abscheidung gewährleisten kann.

Die mittlere Schicht ist eine dielektrische Schicht, wie z. B. thermisch gewachsenes Siliciumdioxid oder Polyimid und sie ist vorzugsweise etwa 0,5 bis etwa 2 mil (ca. 0,013 bis 0,051 mm) (1 mil = Tausendstel Zoll) dick. Die obere Schicht ist eine diskontinuierliche Elektrodenschicht mit erdfreien und abschirmenden Elektroden, die elektrisch angeschlossen sind, zwischen denen sich jedoch ein Spalt bzw. eine Lücke befindet. Die obere leitfähige Schicht kann beispielsweise aus einer dünnen Goldfilmbeschichtung hergestellt sein und vorzugsweise haben die erdfreien und die abschirmenden Elektroden dieselbe Dicke, die vorzugsweise etwa 500 nm beträgt. In bevorzugten Ausführungsformen ist die Lücke bzw. der Spalt zwischen der erdfreien Elektrode und der Abschirmelektrode zwischen etwa 25 µm und etwa 500 µm. Die Form der Abschirmelektrode kann variiert werden und sie kann unregelmäßig sein, solange nur die Lücke bzw. der Spalt zwischen der erdfreien Elektrode und der Abschirmelektrode im wesentlichen konstant bleibt. In bestimmten bevorzugten Versionen ist die erdfreie Elektrode rund und bildet einen Punkt, der verwendet werden kann, um ein ausgewähltes Muster zu erzeugen. In bestimmten bevorzugten Versionen ist die Abschirmelektrode geerdet. Die Abschirmelektrode ist bezüglich der unteren leitfähigen Schicht vorgespannt. Die Polarität der Vorspannung ist vorzugsweise derjenigen des Pulver, welches auf dem Substrat abgeschieden werden soll, entgegengesetzt.

Gemäß Figur 10 hat die Halteeinrichtung 1110 beispielsweise eine untere leitfähige Schicht 1120 mit einer dielektrischen Schicht 1130 darauf. Die dielektrische Schicht hat eine obere leitfähige Schicht 1140 darauf. Die obere leitfähige Schicht 1140 ist elektrisch angeschlossen, jedoch mit einem Spalt 1150 zwischen einer Abschirmelektrode 1160 und einer erdfreien Elektrode 1170. Eine Ansicht von oben auf die obere leitfähige Schicht 1140 ist in Figur 11 dargestellt, wobei sich die erdfreie Elektrode 1170 im Zentrum befindet, mit einem Spalt 1150 zwischen der erdfreien Elektrode und der umgebenden Abschirmelektrode 1160. Die Fläche der unteren leitfähigen Schicht 1120, die jeder erdfreien Elektrode entspricht, kann in Reihen adressierbar gemacht werden, wie das oben beschriebene x-adressierbare Haltesystem, und sie kann individuell adressierbar sein, wie das oben beschriebene x-y-adressierbare Haltesystem.

Während des Gebrauchs wird zwischen der Abschirmelektrode und der unteren leitfähigen Schicht ein Vorspannpotential angelegt. Wenn die abzuscheidenden Teilchen positiv geladen sind, so ist das Vorspannpotential negativ, und wenn die abzuscheidenden Teilchen negativ geladen sind, so ist das Vorspannpotential positiv. Vorzugsweise ist die Abschirmelektrode mit Masse verbunden. Während der Abscheidung von Teilchen wird die Zeitdauer der Abscheidung vorzugsweise so lange fortgesetzt, bis tatsächlich jede einzelne erdfreie Elektrode ihren Grenzwert erreicht hat, in welchem das Potential der erdfreien Elektrode mit dem Potential der Abschirmelektrode zusammenpaßt.

Bei der Verwendung einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit erdfreien Elektroden für das Abscheiden von Pulver auf einem Substrat wird die Menge des auf dem Substrat abgeschiedenen Pulvers durch die Ladung oder das Vorspannpotential der Halteeinrichtung bestimmt, und es kann nur eine begrenzte Menge an Pulver abgeschieden werden. Ohne Beschränkungsabsicht hinsichtlich einer bestimmten Theorie wird angenommen, daß die Abscheidung von Pulver dann aufhört, wenn die Ladungen auf der erdfreien Elektrode nicht mehr umverteilt werden können, was dann auftritt, wenn die Abschirmelektrode und die erdfreie Elektrode im wesentlichen dasselbe Potential haben. Vorzugsweise befinden sich sowohl die erdfreien als auch die Abschirmelektroden auf Massepotential, wenn die Abscheidung vollständig bzw. vollendet ist. Die Menge an abzuscheidendem Pulver kann daher durch die Kontrolle des Vorspannpotentials gesteuert bzw. eingestellt werden, und sie steht in keiner Beziehung zu der Dauer der Abscheidung, sobald der Grenzwert erreicht worden ist. Weiterhin wird das Muster der Abscheidung festgelegt durch das Muster der erdfreien Elektroden, wodurch ein Ladungsabbild erzeugt wird.

Ohne eine Beschränkung auf eine bestimmte Theorie vorzunehmen, können die folgenden mathematischen Formeln für die Berechnung der Pulvermenge verwendet werden, welche durch die elektrostatische Halteeinrichtung mit erdfreier Elektrode gehalten werden kann, die in dem Schaltkreisdiagramm dargestellt ist, welches in Figur 12 bereitgestellt wird. Gemäß Figur 12 ist C die Kapazität des Kondensators, der zwischen der unteren leitfähigen Schicht e_f und der erdfreien Elektrode e_1 gebildet wird. C_s ist die Streukapazität des Kondensators, die zwischen Erde und der unteren leitfähigen Schicht e_f gebildet wird. C' ist die Kapazität des Kondensators, der zwischen der erdfreien Elektrode bzw. der unteren leitfähigen Schicht e_f und der virtuellen Elektrode e_v gebildet wird, die durch die abgeschiedenen, geladenen Pulver gebildet wird. Das Potential der erdfreien Elektrode e_1 kann nur irgendeinen Wert zwischen denen der Abschirmelektrode e_s und der unteren leitfähigen Schicht e_f haben, wobei die Abschirmelektrode e_s in dem in Figur 12 dargestellten Schaltkreisdiagramm geerdet ist.

Die maximale Ladung, welche die erdfreie Elektrode halten kann, hängt von dem Vorspannpotential und dem Kondensator C ab, und zwar gemäß der Gleichung $Q_{\max} = CV$. Wenn das Randfeld vernachlässigt wird, um die maximale Ladung zu berechnen, so gilt die folgende Gleichung:

$$Q_{\max} = CV = \frac{\epsilon_0 \epsilon_r A}{d} V$$

wobei A der Oberflächenbereich der erdfreien Elektrode und d die Dicke der dielektrischen Schicht zwischen der erdfreien Elektrode und der Abschirmelektrode ist.

Da C_s sehr klein im Vergleich zu C ist, ist die abgeschiedene Ladung Q' näherungsweise gleich Q. Die Masse M des abgeschiedenen Pulvers ist dann die folgende:

$$M = \frac{Q_{\max}}{\mu} \approx \frac{\epsilon_0 \epsilon_r A}{d} \frac{m}{q} V$$

wobei μ das Ladung-zu-Masse-Verhältnis des geladenen Pulvers ist. Beispielsweise ist, wenn $\epsilon_r = 2$, $d = 50 \mu\text{m}$, der Durchmesser der erdfreien Elektrode = 4 mm, $\mu = 50 \mu\text{C/g}$ und $V = 8 \text{ kV}$ ist, M gleich 1,2 mg. Die maximale Masse an Pulver, die man unter diesen Bedingungen für die Abscheidung erwarten kann, beträgt also 1,2 mg.

Da $C_s \ll C$, ist $Q' = C'V \approx Q$.

Daher wird die maximale Menge an geladenem Pulver geliefert durch die folgende Gleichung:

$$\frac{Q'}{\mu} \approx \frac{\epsilon_0 \epsilon_r A}{d} \frac{m}{q} V$$

Zusätzlich zu der Bereitstellung elektrostatischer Halteeinrichtungen werden auch Verfahren zur Ladungsabbildung oder Abscheidung von Teilchen auf ausgewählten Bereichen eines Substrates bereitgestellt, wobei das Verfahren die Verwendung einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit erdfreien Elektroden in den Bereichen der Halteeinrichtung einschließt, welche den ausgewählten Bereichen bzw. Flächen auf dem Substrat entsprechen. Weiterhin ist auch ein Gegenstand mit ausgewählten Flächen vorgesehen, auf welchen Teilchen auf dem Gegenstand über elektrostatische Einrichtungen aufgebracht werden. In bevorzugten Versionen weisen die Teilchen einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil auf. Vorzugsweise ist der Gegenstand für den menschlichen Konsum geeignet. In bestimmten Versionen weist der Gegenstand ein pharmazeutisches Substrat, wie zum Beispiel ein Inhaliersubstrat, eine Tablette, ein Suppositorium, ein Aufbereitungsmittel, eine Bandage oder eine Auflage auf. Vorzugsweise wird die Menge an Teilchen, welche auf dem Gegenstand aufgebracht werden, unter Verwendung einer Sensorelektrode in einer elektrostatischen Halteeinrichtung bestimmt.

Vorteile des Gebrauchs einer elektrostatischen Halteeinrichtung für die Abscheidung von Teilchen und für die Ladungsabbildung schließen die Fähigkeit ein, ein Substrat genauer und gleichmäßiger zu beschichten, was besonders wichtig ist, wenn die Dosierung des wirksamen Bestandteiles niedrig ist, wie zum Beispiel im Bereich von $1 \mu\text{g}$ bis 1 mg . Andere Niedrigdosierungsbereiche schließen beispielsweise den Bereich von $1 \mu\text{g}$ bis etwa $500 \mu\text{g}$ und von etwa $10 \mu\text{g}$ bis etwa

250 µg und von etwa 20 µg bis etwa 100 µg ein, wie zum Beispiel etwa 25 µg. Weiterhin liefert die Verwendung einer elektrostatischen Halteeinrichtung für das Abscheiden von Teilchen und für die Ladungsabbildung beispielsweise den Vorteil eines Mechanismus für das Aufbringen eines aktiven Bestandteils auf einen pharmazeutischen Träger, welcher möglicherweise nicht vermischbar oder auf andere Weise inkompatibel bzw. unverträglich mit diesem wirksamen Bestandteil ist.

Zusätzlich zu der Bereitstellung von elektrostatischen Halteeinrichtungen mit erdfreien Elektroden für die Ladungsabbildung, können Halteeinrichtungen Sensorelektroden für das Abfühlen der auf einem Substrat abgeschiedenen Ladungsmenge haben. Weiterhin kann eine einzelne Halteeinrichtung sowohl erdfreie als auch Sensorelektroden haben. Gemäß gewissen Versionen ist die Ladungsmenge, die auf der Halteeinrichtung abgeschieden werden kann, auf eine endliche Zahl bzw. Größe beschränkt und diese Einschränkung liefert einen Mechanismus für das exakte Bestimmen der Pulvermenge, die auf dem von der Halteeinrichtung gehaltenen Substrat abgeschieden wird. Gemäß einem weiteren Aspekt ist eine elektrostatische Halteeinrichtung vorgesehen, die eine Sensorelektrode für das Abfüllen der Anzahl von Teilchen hat, welche an die Halteeinrichtung angezogen worden sind, insbesondere wenn die Halteeinrichtung bezüglich der Menge geladener Teilchen, die auf einem von der Halteeinrichtung gehaltenen Substrat abgeschieden werden können, sich nicht automatisch selbst begrenzt. Diese Sensorelektrode kann beispielsweise verwendet werden, um die Menge an auf einer Tablette abgeschiedenem Pulver zu bestimmen, wobei das Pulver einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil enthält. Dies stellt einen genaueren und gleichförmigeren Weg der Abgabe einer ausgewählten Menge eines pharmazeutisch wirksamen Bestandteils auf ein Substrat bereit, insbesondere wenn der wirksame Bestandteil in kleinen Dosierungen vorliegt.

Die Sensorelektrode hat vorzugsweise zwei Schichten. Die Bodenschicht ist eine untere leitfähige Schicht, die eine aus Metall, wie z. B. Aluminium, hergestellte Elektrode bildet. Die obere Schicht, die den Teilchen ausgesetzt ist, welche abgeschieden werden, ist eine dielektrische Schicht und sie ist aus einem Material hergestellt, welches eine hohe dielektrische Festigkeit hat, wie z. B. Aluminiumoxid. Zusätzlich kann die Sensorelektrode beispielsweise aus einem dünnen, aluminisierten Polypropylenblatt oder einem dünnen Polyimidblatt mit einer rückwärtigen Kupferbeschichtung hergestellt sein. Ohne daß eine Beschränkung auf eine bestimmte Theorie vorgenommen werden soll, wird angenommen, daß die geladenen Teilchen auf der dielektrischen Schicht landen und eine gleiche und entgegengesetzte Ladung auf der leitfähigen Schicht induzieren. Wegen des Vorhandenseins der dielektrischen Schicht ist die Möglichkeit einer Ladungsneutralisierung beträchtlich vermindert.

Gemäß Figur 13 ist die Sensorelektrode 1310 beispielsweise aus einer unteren leitfähigen Schicht 1320 und einer oberen dielektrischen Schicht 1330 aufgebaut. Wie in Figur 14 dargestellt, kann die Sensorelektrode 1310 beispielsweise in einem Bereich außerhalb des Substrates 1410 angeordnet werden, welches die Abscheidung der Teilchen aufnimmt. In dieser Figur hat die Sensorelektrode 1310 die Form eines Ringes und andere Formen können ebenso verwendet werden. Die Sensorelektrode kann beispielsweise auch innerhalb des Bereiches des Substrates 1410 angeordnet werden, welcher die Abscheidung der Teilchen aufnimmt, wie es in Figur 15A dargestellt ist, wo es ein einzelnes Substrat 1410 gibt, welches die Abscheidung aufnimmt. Alternativ kann beispielsweise, wenn es mehrere Substrate 1410 gibt, die Sensorelektrode 1310 innerhalb des Abscheidungsbereiches angeordnet werden, vorzugsweise in Form eines der Substrate 1410, welche eine Abscheidung aufnehmen, wie z. B. einer Tablette. Gemäß Figur 15B ahmt beispielsweise die Form der Sensorelektrode 1310 die Form eines der Substrate 1410 nach.

Die Sensorelektrode ist vorzugsweise in einem Bereich angeordnet, der eine Menge an auf der Sensorelektrode abzuschheidenden Teilchen in unmittelbarem Verhältnis zu der Menge an Abscheidung auf dem Substrat gewährleistet. Für ein einzelnes Substrat können mehr als eine Sensorelektrode verwendet werden. Beispielsweise kann das Vorhandensein von zwei Sensorelektroden bei der Abscheidung auf einem einzelnen Substrat verwendet werden, um die Beziehung zwischen der Abscheidungsmenge, die auf dem Substrat und in den Bereichen außerhalb des Substrates auftritt, zu bestimmen. Die Masse der auf dem Substrat (den Substraten) abgeschiedenen Teilchen wird bestimmt, sobald die Ladung der Sensorelektrode gemessen wird.

Um die abgeschiedene Menge an Ladung zu messen, wird die Sensorelektrode mit einem Kondensator bekannten Wertes in Reihe geschaltet. Beispielsweise induziert ein Kondensator von

1 nF eine Spannung von 1 Volt, wenn eine Ladung von 1 nC aufgesammelt worden ist. Der andere Pol des bekannten Kondensators wird mit Masse verbunden und das Potential an dem Kondensator wird gemessen. Ein veranschaulichendes Schaltkreisdiagramm ist in Figur 11 wiedergegeben. Gemäß Figur 11 ist V_m ein Voltmeter oder ein Elektrometer mit hoher Impedanz, C ist die Kapazität eines Kondensators bekannter Größe, wie zum Beispiel 1 μF , C' ist die Kapazität des zwischen der Sensorelektrode e_s und der abgeschiedenen Ladung e_p , welche aus der Abscheidung geladener Teilchen resultiert, gebildeten Kondensators.

Ohne auf eine bestimmte Theorie beschränkt sein zu wollen, können die folgenden mathematischen Formeln verwendet werden, um die Messung der abgeschiedenen Ladungen durch die Sensorelektrode entsprechend dem obigen Schaltkreisdiagramm auszuwerten.

C' bezieht sich auf den Kondensator, der von der Sensorelektrode und den geladenen Teilchen gebildet wird. C ist ein Kondensator bekannter Wertes, C hat eine Anfangsladung von null. Wenn geladene Teilchen auf der Sensorelektrode landen, so bewirken sie, daß eine gleich große Menge entgegengesetzter Ladung auf der Elektrode induziert wird, die in der Folge eine entsprechende Menge an entgegengesetzter Ladung auf C induziert. Der Gesamteffekt führt dazu, daß eine gleiche Menge an Ladung gleichen Vorzeichens auf C induziert wird, was durch ein Elektrometer gemessen werden kann. Weiterhin wird das dominierende elektrische Rauschen, welches mit einer aktiven Stromquelle verbunden ist, beseitigt. Die aufgesammelte Ladung Q' ist gleich C mal V.

Mit diesem Überwachungsverfahren unter Verwendung der Sensorelektrode müssen zwei Parameter bestimmt werden, um die Menge an tatsächlicher Abscheidung zu überwachen. Diese beiden Parameter sind das q/m (Ladung-zu-Masse) Verhältnis des geladenen Pulvers und der Verhältnisfaktor k zwischen der überwachten Ladung Q' und der abgeschiedenen Ladung Q auf dem interessierenden Abscheidungsbereich (d.h. $k = Q/Q'$). Dementsprechend wird die abgeschiedene Masse M bestimmt durch die Gleichung:

$$M = \frac{Q'}{\frac{q}{k^m}}$$

Die Zuverlässigkeit der Sensorelektrode erfordert, daß die Variable k während der gesamten Abscheidung im wesentlichen konstant ist.

Die Verwendung der Sensorelektrode ist bevorzugt mit dem Gebrauch eines Amperemeters oder eines Voltmeters innerhalb des Schaltkreises, da die Sensorelektrode beispielsweise die Vorteile liefert, daß eine Ansammlung von Ladungen aus der umgebenden Atmosphäre und anderen Leckpfaden, welche durch die Haltevorrichtung induziert werden, korrigiert wird.

Ein beispielhaftes Verfahren zum Anziehen einer ausgewählten Anzahl mehrfacher Teilchen auf ein Substrat weist auf: (a) Bereitstellen einer elektrostatischen Halteeinrichtung mit einer Sensorelektrode, (b) Aufbringen einer Mehrzahl von elektrostatisch geladenen Teilchen auf die Halteeinrichtung, und (c) Abfühlen der Anzahl von Teilchen, die durch die Halteeinrichtung angezogen werden. Vorzugsweise sind die Teilchen Teilchen eines trockenen Pulvers und das Verfahren wird verwendet um die auf einem Substrat, welches an die Haltevorrichtung angezogen wird, abgeschiedene Pulvermenge zu bestimmen. Dies stellt ein Verfahren bereit, um die Dosierung in einer pharmazeutischen Tablette exakt zu bestimmen.

Ein beispielhaftes Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Zusammensetzung weist auf: (a) Bereitstellen eines pharmazeutischen Substrates, und (b) elektrostatisches Abscheiden von Teilchen auf dem Substrat, wobei die Abscheidung die Verwendung einer elektrostatischen Halteeinrichtung aufweist. Vorzugsweise weist die elektrostatische Halteeinrichtung eine erdfreie Elektrode auf, und die Teilchen werden im wesentlichen auf einem Bereich bzw. einer Fläche des Substrates abgeschieden, welcher der erdfreien Elektrode entspricht, und die elektrostatische Halteeinrichtung weist vorzugsweise weiterhin eine Sensorelektrode für das Bestimmen der Menge von auf dem Substrat abgeschiedenen Teilchen auf.

Es können Gegenstände bereitgestellt werden, die ausgewählte Bereiche haben, auf bzw. in welche Teilchen auf Gegenstände mittels elektrostatischer Halteeinrichtungen aufgebracht werden, wie durch Ladungsabbilden. Die Verwendung einer elektrostatischen Einrichtung erzeugt eine genauere Abscheidung von Teilchen nach einem ausgewählten Bereich bzw. Muster und stellt

damit eine Art von Identifikation für einen solchen Gegenstand bereit. Die Abscheidung erfolgt auch mit größerer Gleichmäßigkeit und gewährleistet einen geringeren Teilchenabfall.

In bevorzugten Versionen weisen die Teilchen einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil auf und der Gegenstand ist für den menschlichen Konsum geeignet und er weist vorzugsweise ein pharmazeutisches Substrat auf wie z. B. eine Tablette, Kapsel oder Hülse. In anderen bevorzugten Versionen ist der Gegenstand ein Suppositorium oder wird ausgewählt aus der Gruppe, die aus einer Aufbereitung, einer Bandage und einer Auflage bestehen. Vorzugsweise wird die Menge an Teilchen, welche auf den Gegenstand aufgebracht werden, unter Verwendung einer Sensorelektrode in der elektrostatischen Einrichtung vorbestimmt. Darüberhinaus werden in bevorzugten Versionen die Teilchen auf den Gegenstand unter Verwendung einer akustischen Abgabeeinrichtung, die weiter unten beschrieben wird, aufgebracht.

Es kann eine Halteeinrichtung verwendet werden, um einen Gegenstand oder mehrere Gegenstände zu halten, wahlweise während Teilchen auf dem Gegenstand abgeschieden werden. Eine Halteeinrichtung kann verwendet werden, um mehrere Teilchen zu positionieren, wie z. B. Perlen, und wahlweise für eine Überführung. Diese Anwendungen der Halteeinrichtungen erfordern das Abgeben von Teilchen auf ein Substrat, welches wahlweise die Halteeinrichtung selbst ist. Eine akustische Abgabeeinrichtung kann verwendet werden, um Teilchen auf ein Substrat aufzubringen unter Verwendung akustischer Energie, um die Teilchen in Richtung des Substrates anzutreiben bzw. zu beschleunigen.

Die Verwendung einer akustischen Abgabeeinrichtung liefert mehrere Vorteile gegenüber der Verwendung von beispielsweise Luft, um ein Pulver für die Abscheidung anzutreiben. Die Vorteile schließen beispielsweise die Bewegung der Teilchen in einer gerichteten Art und Weise anstatt in zufälliger Weise ein sowie eine Verminderung bezüglich der Menge an verlorenem Pulver. Außerdem stellt die akustische Abgabeeinrichtung beispielsweise die Fähigkeit bereit, eine abgeschlossene Umgebung innerhalb der akustischen Abgabeeinrichtung für die Abscheidung von Teilchen zu verwenden, was besonders vorteilhaft sein kann, wenn es für Menschen gefährlich ist, wenn sie den Teilchen ausgesetzt werden. Weiterhin kann beispielsweise die akustische Abgabeeinrichtung selbst verwendet werden, um die Teilchen mit Reibungselektrizität aufzuladen, was eine größere Effizienz erbringt und gegenüber einer Koronaladung vorteilhaft ist, welche möglicherweise die chemische Natur der Teilchen verändern kann.

Eine beispielhafte Vorrichtung für das Abscheiden von Teilchen auf einer Oberfläche sieht vor: (a) einer Quelle akustischer Vibration, (b) einer Membran für die Aufbringung akustischer Vibration und (c) einem Behälter für das Halten der Teilchen. Die akustischen Abgabeeinrichtungen gemäß der Erfindung können verwendet werden, um beispielsweise eine Pulverwolke für die Aufbringung auf ein Substrat zu erzeugen.

Ein anschauliches Beispiel eines Verfahrens für das Abscheiden mehrerer Teilchen auf einer Oberfläche sieht vor: (a) Bereitstellen einer Vorrichtung, die eine Membran und ein Gefäß für das Halten der Teilchen hat, wobei die Teilchen sich auf der Membran befinden und (b) Vibrierenlassen der Membran der Vorrichtung, um dadurch die Teilchen weg von der Membran für eine Abscheidung in Richtung der Oberfläche zu beschleunigen. Dieses Verfahren kann beispielsweise verwendet werden, um einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil in Form eines Pulvers genauer auf einem Substrat, wie z. B. einer Tablette abzuscheiden, insbesondere wenn der aktive Bestandteil in einer niedrigen Dosierung, wie z. B. 25 µg, vorhanden ist.

Die von der akustischen Abgabeeinrichtung abgegebenen Teilchen können Perlen sein, die vorzugsweise auf eine Halteeinrichtung abgegeben werden und die beispielsweise unter Verwendung der oben beschriebenen Halteeinrichtungen positioniert werden können.

Die Teilchen können in verkleinerter (mikronisierter), trockener Pulverform vorliegen, welches vorzugsweise einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil enthält. Die akustischen Abgabeeinrichtungen können verwendet werden, um die Pulver auf einem pharmazeutischen Substrat, wie z. B. einer Tablette, abzuscheiden. Eine elektrostatische Halteeinrichtung kann beispielsweise verwendet werden, um ein Substrat zu halten, während das Pulver auf dem pharmazeutischen Substrat abgeschieden wird. Das Pulver kann gleichförmig aufgebracht werden oder es kann unter Verwendung von Ladungsabbildung aufgebracht werden, wie es oben beschrieben wurde. Es kann mehr als eine Art von Pulver abgeschieden werden, was auch mehr als einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil einschließt.

Zusätzlich zu den Pulvern, die pharmazeutische Bestandteile enthalten, kann die akustische Abgabeeinrichtung beispielsweise mit trockenen Vermahlungs- bzw. Beschichtungsteilchen, Phosphorpulver und irgendwelchen anderen Teilchen verwendet werden, die reibungselektrisch aufgeladen werden können.

5 Vorzugsweise liegt das Pulver in verkleinerter (mikronisierter) Form vor und die Teilchen haben einen Durchmesser von zumindest etwa 1 μm . Vorzugsweise wird das Pulver vor der Aufbringung auf die akustische Abgabeeinrichtung elektrostatisch geladen, beispielsweise durch Mischen mit Perlen, wie z. B. durch mechanisches Schütteln, vorzugsweise für etwa 30 Minuten.

10 Vorzugsweise werden die Teilchen vor oder während der Abgabe der Teilchen unter Verwendung der akustischen Abgabeeinrichtung elektrostatisch geladen. Alternativ kann beispielsweise eine Koronaladung verwendet werden, wenn die Teilchen dadurch nicht beschädigt werden, wie z. B. wenn die Teilchen Perlen sind. Die Vibration der Membran der akustischen Abgabeeinrichtung kann selbst eine ausreichende Reibung zwischen den Teilchen bereitstellen, um Reibungsladung zu verursachen, und die Teilchen brauchen vor dem Gebrauch der akustischen Abgabeeinrichtung nicht geladen zu werden.

15 Vorzugsweise hat ein mikronisiertes Pulver Teilchen im Bereich von etwa 4 bis 8 μm . Ein derart kleines Teilchen hat vorzugsweise einen Träger, wie z. B. Perlen, um das Teilchen zu laden. Ein Teilchen, welches größer als etwa 50 μm ist, kann direkt ohne die Verwendung von Perlen geladen werden.

20 In bestimmten bevorzugten Versionen umfassen die Teilchen zwei Typen von Teilchen, wie z. B. Perlen und ein Pulver, und die akustische Abgabeeinrichtung weist weiterhin eine Separiermembran für das Trennen eines Typs der Teilchen von dem anderen auf. Vorzugsweise ist die Separier- bzw. Abtrennmembran zwischen dem Gefäß und der für die Abscheidung vorgesehenen Oberfläche angeordnet, wodurch ein Typ der Teilchen von dem anderen aufgrund des Größenunterschiedes vor der Abscheidung auf der Oberfläche abgetrennt wird. Die akustische Abgabeeinrichtung kann also beispielsweise verwendet werden, um ein mit Reibung aufgeladenes Pulver abzuscheiden, welches durch Mischung mit Perlen elektrostatisch aufgeladen worden ist, wobei die Abgabevorrichtung eine Abtrennmembran hat, die es ermöglicht, daß das Pulver abgeschieden wird, jedoch bewirkt, daß die Perlen innerhalb der Abgabevorrichtung bleiben. In bestimmten bevorzugten Versionen enthält dieses Pulver einen pharmazeutisch wirksamen Bestandteil und wird auf einem Substrat, wie z. B. Tabletten, abgeschieden, die elektrostatisch durch eine Halteeinrichtung gehalten werden.

30 Bevorzugte Materialien für die Verwendung bei der Herstellung einer akustischen Abgabeeinrichtung sind die folgenden. Der Behälter für das Halten der Gegenstände ist vorzugsweise aus Glas oder Teflon oder einem anderen Dielektrikum hergestellt. Vorzugsweise weist die Membran für die akustische Vibration eine dielektrische Schicht auf einer leitfähigen Schicht auf. Beispielsweise können Polyimid oder Teflon für die dielektrische Schicht verwendet werden, und Kupfer kann für die leitfähige Schicht verwendet werden. Wenn die dielektrische Schicht aus Teflon hergestellt ist, so hat sie vorzugsweise eine Dicke von etwa 15 mil (Tausendstel Zoll, 15 mil = 0,38 mm).
40 Vorzugsweise liegt die dielektrische Schicht auf der Seite, die den in Vibration zu versetzenden Gegenständen ausgesetzt ist. Die Abtrennmembran ist vorzugsweise ein Sieb der Größe bzw. Feinheit 270 (Newark Wire Cloth Co., Newark, NJ) für Teilchen von etwa 4 - 6 μm Durchmesser, und für Teilchen, die größer als etwa 6 μm sind, ein Sieb bzw. Netz der Feinheit bzw. Nr. 200 (Newark Wire Cloth Co., Newark, NJ).

45 Ohne Beschränkung auf eine bestimmte Theorie wird es bevorzugt, ein Vorspannpotential an die leitfähige Schicht auf der Membran und die Membran für das Abtrennen der Teilchen innerhalb der akustischen Abgabevorrichtung anzulegen, so daß ein elektrisches Feld erzeugt wird, wodurch nur Teilchen mit der richtigen Ladung von der Abgabeeinrichtung beschleunigt bzw. abgegeben werden. Das leitfähige Material, auf welchem das Pulver aufgebracht wird, bietet auch die Möglichkeit, ein elektrisches Feld bezüglich der Abgabeeinrichtung einzustellen, um zusätzlich nicht richtig geladene Teilchen auszusondern. Beispielsweise kann die Membran auf 0 Volt gesetzt werden, das Sieb auf 500 Volt und die Tablette auf -2000 Volt. Wenn ein positiv geladenes Teilchen für den Austritt aus der Abgabevorrichtung ausgewählt wird, so hat die Membran, welche die niedrigste Schicht ist, ein höheres Potential. Die am weitesten oben liegende Schicht ist das leitfähige Substrat, wie z. B. eine Tablette, auf welcher das Pulver abgeschieden wird. Wenn ein negativ
55

geladenes Teilchen ausgewählt wird, so hat die unterste Schicht ein niedrigeres Potential.

Gemäß Figur 17 hat die akustische Abgabevorrichtung 1710 beispielsweise einen Lautsprecher 1720 innerhalb eines Behälters 1730. Auf dem Lautsprecher 1720 befindet sich eine leitfähige Schicht 1740. Auf der Oberseite dieser Schicht 1740 befindet sich eine dielektrische Schicht 1750. 5
Oben auf der dielektrischen Schicht 1750 befindet sich eine Membran 1760, die aus einer leitfähigen Schicht und einer dielektrischen Schicht besteht, wobei die dielektrische Schicht zur Außenseite hin gewandt ist und in Kontakt mit den Teilchen (nicht dargestellt), die von der Membran 1760 beschleunigt bzw. vorwärts getrieben werden. Die Membran 1760 ist außerdem noch in Figur 18 dargestellt, welche die Teilchen 1810 oben auf der Membran 1760 zeigt, die dargestellt ist, wie sie sich durch Vibrationen vor und zurück bewegt. 10

Wiederum gemäß Figur 17 befindet sich oberhalb der Membran 1760 für akustische Vibration eine Abtrennmembran 1770, wie z. B. ein Sieb, um Teilchen abzutrennen, die mehr als eine Größe haben. Wie in Figur 19 dargestellt, erlaubt das Sieb 1770 nur kleineren Teilchen 1910 hindurchzutreten und hält die größeren Teilchen 1920 zurück. 15

Wiederum gemäß Figur 17 ist das Sieb 1770 an einem Behälter 1780 für die Teilchen (nicht dargestellt) angebracht, und der Behälter 1780 hat eine Ausgestaltung, welche, wie dargestellt, die akustische Vibration verstärkt. Oberhalb des Siebes 1770 befindet sich ein Substrat 1790 für die Aufnahme der Teilchen, die abgegeben werden. Das Substrat 1790 kann beispielsweise ein Substrat sein, welches an einer elektrostatischen Halteeinrichtung angebracht ist. 20

Alternativ kann z. B. der Aufbau der akustischen Abgabevorrichtung vereinfacht sein, wie z. B. in dem in Figur 21 dargestellten Diagramm, welches einen Behälter 2110 zeigt, welcher die Teilchen 2120 hält, die von der Membran 1760 vorwärtsgetrieben werden, wobei sich der Lautsprecher (nicht gezeigt) unterhalb des Behälters 2110 befindet. 25

Ein Schaltkreisdiagramm der akustischen Abgabevorrichtung ist in Figur 20 dargestellt. Gemäß Figur 20 stellt der Oszillator O_{sc} eine Oszillation mit einer einzigen Frequenz für den Audioverstärker A_{mpl} bereit, um Energie in den Lautsprecher S_p einzukoppeln. Der Oszillator O_{sc} kann beispielsweise ein einzelner Tip mit Abstimmkomponenten sein. 30

Ohne Beschränkung auf eine bestimmte Theorie können die folgenden Formeln verwendet werden, um die Antriebskraft für die Beschleunigung bzw. den Vortrieb der Teilchen oder anderer Gegenstände durch die akustische Abgabevorrichtung zu berechnen. 35

Wenn die Membran bei einer hörbaren Frequenz vibriert, so kann die Bewegung an irgendeinem Punkt der Membran unter Verwendung der folgenden Gleichungen beschrieben werden:

$$z(t) = A \sin(\omega t)$$

$$v(t) = \frac{dz}{dt} = A\omega \cos(\omega t)$$

$$a(t) = \frac{d^2z}{dt^2} = -A\omega^2 \sin(\omega t)$$

wobei A die Amplitude der Vibration ist, Z die durchschnittliche Verschiebung von irgendeiner Position ist, v die Geschwindigkeit ist, a die Beschleunigung ist und ω die Winkelgeschwindigkeit der Welle ist. 45

Beispielsweise ergibt sich bei einer Membran, wenn $A = 2 \text{ mm}$ und $\omega = 600$ ist, die Spitzengeschwindigkeit $v = 1,2 \text{ ms}^{-1}$ und $a = 720 \text{ ms}^{-2}$. Ein auf der Membran ruhendes Teilchen verläßt die Membran bei einer Geschwindigkeit, die kleiner oder gleich der Spitzengeschwindigkeit v ist. Bei einer Ausgangsgeschwindigkeit von $1,2 \text{ ms}^{-1}$ erreicht das Teilchen eine Höhe von 7,35 cm bevor es herabfällt. Wenn ein Sieb auf dem Weg des Teilchens angeordnet ist, so trifft das Teilchen das Sieb und erzeugt einen Impulsübertrag. Wenn das Teilchen eine durch Reibung geladene Perle mit etwas aufgebrachtem Pulver ist, so wird der Impuls auf das Pulver übertragen. Figur 19 veranschaulicht diese Wirkung schematisch. Wenn die Perle 1920 und das Pulver 1910 durch Reibung geladen sind, wird das aus dem Behälter austretende Pulver 1910 geladen. Innerhalb eines Containers kann die Amplitude der Vibration der Membran durch Betreiben des Lautsprechers bei der 55

Resonanzfrequenz des Behälters maximal gemacht werden.

Wenn die akustische Abgabevorrichtung mit Teilchen verwendet wird, die einen durchschnittlichen Durchmesser von mehr als 10 µm und weniger als etwa 5 mm haben, weist die Membran für das Aufbringen akustischer Vibrationen vorzugsweise drei Schichten auf. Die obere oder am weitesten oben liegende Schicht ist eine leitfähige Schicht, die vorzugsweise ein Sieb ist, welches eine Vielzahl von Löchern hat, die kleiner als der durchschnittliche Durchmesser der Teilchen sind, und vorzugsweise kleiner als der minimale Durchmesser der Teilchen. Alternativ kann das Sieb beispielsweise gewebt sein, mit Freiräumen zwischen den Reihen und Spalten, welche kleiner sind als der durchschnittliche Durchmesser der Teilchen. Das Sieb kann beispielsweise aus einem Metall, wie z. B. aus rostfreiem Stahl, Silber oder Kupfer hergestellt sein. Beispielsweise wird ein Sieb der Nr. 270 aus rostfreiem Stahl von Newark Wire Cloth Co. (Newark, NJ) vorzugsweise mit einem Teilchen verwendet, das einen durchschnittlichen Durchmesser von etwa 150 µm hat.

Vorzugsweise ist die Abtrennmembran zumindest ein Zoll (25,4 mm) von der vibrierenden Membran entfernt und sie sind vorzugsweise zwischen ein und drei Zoll (25,4 - 76,2 mm) voneinander entfernt.

Vorzugsweise hat das Sieb, welches die Membran bildet, ein Loch im Zentrum ohne das leitfähige Material, um dadurch einen Ring an leitfähigem Material in der Membran zu bilden. Beispielsweise ist bei einer 5 Zoll-Membran vorzugsweise eine kreisförmige Fläche mit einem Durchmesser von etwa 4 Zoll, auf welcher das leitfähige Material entfernt ist. Vorzugsweise ist die Dicke des Teflon etwa 15 mil.

Die zweite oder mittlere Schicht ist eine dielektrische Schicht. Die dielektrische Schicht kann aus irgendeinem dielektrischen Material mit hoher dielektrischer Festigkeit hergestellt sein, beispielsweise einschließlich von Polyimid und Teflon und sie ist vorzugsweise biegsam und gewährleistet eine gewisse Verschleißfestigkeit. Die untere Schicht ist eine untere leitfähige Schicht, vorzugsweise ohne Löcher, die sich da hindurch erstrecken, und sie kann beispielsweise aus Metall, wie z. B. Silber oder Kupfer, hergestellt sein.

Wahlweise kann beispielsweise eine vierte Schicht der Membran hinzugefügt werden, wie z. B. eine dünne Teflonschicht, mit denen die Drähte des Siebes beschichtet sind und die vorzugsweise sowohl über die Drähte als auch über die Lücken bzw. Öffnungen in dem Sieb beschichtet ist. Zusätzlich zu Teflon können andere Dielektrika verwendet werden, wobei das Dielektrikum vorzugsweise dieselben reibungselektrischen Eigenschaften des zu ladenden Pulvers hat. Eine Stromversorgung ist mit der Membran verbunden und es werden während des Betriebes vorzugsweise 2000 Volt angelegt.

Beispielsweise ist, um eine ausreichende Anzahl von Perlen in Richtung einer elektrostatischen Halteeinrichtung für das Anziehen von Perlen zu beschleunigen, die Oberfläche der unteren Schicht der Membran vorzugsweise geerdet, wobei die Oberfläche der Abtrennmembran vorzugsweise auf 3000 Volt liegt, die Oberfläche der oberen leitfähigen Schicht der Halteeinrichtung vorzugsweise geerdet ist und die untere Elektrode der Halteeinrichtung vorzugsweise auf -1500 Volt liegt.

Die bevorzugte Anzahl von Perlen, die mit der akustischen Abgabevorrichtung verwendet werden, bei Verwendung einer Perle mit einem Durchmesser von 100 µm und eine kreisförmigen Membran mit einem Durchmesser von etwa 12,5 cm, kann folgendermaßen berechnet werden, wobei die bevorzugte Anzahl an Perlen "n" sich in einer dichten Packung befindet, $n = \pi D^2 / \pi d^2 = (D/d)^2 = (12,5/100 \times 10^{-4})^2$, was näherungsweise gleich 1,6 M ist. Unter der Annahme einer Dichte von 4 g/cm³ kann man die Gesamtmasse (m) der Perlen folgendermaßen berechnen, $m = n \times 4/3\pi(d/2)^3 \times \rho = 1,6 \times 10^6 \times \pi/3(100 \times 10^{-4})^3 \times 4$, was näherungsweise gleich 6,5 g ist. Daher gibt es für 20 g Perlen drei Schichten von Perlen. Vorzugsweise ist die Menge an Perlen weniger oder gleich der Anzahl, die etwa drei bis vier Lagen entspricht.

Vorzugsweise werden die Perlen verwendet, um das Pulver zu laden, wobei der Behälter, welcher die Pulver-Perlen-Mischung hält, und die dielektrische Beschichtung auf der Membran alle aus dem selben Material, wie z. B. Teflon, hergestellt sind, so daß die Ladung auf dem Pulver die gleiche bleibt.

Vorzugsweise wird eine magnetische Abschirmung verwendet, wenn der Lautsprecher, der für die Vibration der Membran verwendet wird, einen Magneten hat, oder es werden bevorzugt nicht-magnetische Perlen verwendet.

Vorzugsweise wird das Sieb der akustischen Abgabevorrichtung zwischen den verschiedenen Benutzungen gereinigt.

Ohne auf eine bestimmte Theorie festgelegt zu sein, wird angenommen, daß die größeren Teilchen, die durch die akustische Abgabeeinrichtung abgeschieden werden sollen, mehr als eine Ladung aufgrund der lokalen Ladung in bestimmten Bereichen des Teilchens tragen können. Es wird angenommen, daß das Sieb der Membran in der akustischen Abgabevorrichtung eine Mehrzahl von elektrischen Randfeldern an den Rändern der Löcher des Siebes erzeugt, welches die Teilchen polarisiert und den Reibungsladungsvorgang verstärkt. Zusätzlich bewirken die Randfelder, daß ein Teilchen, welches eine zu der Ladung der Mehrzahl von Teilchen entgegengesetzte Ladung hat, eingefangen wird, und im übrigen noch korrekt geladen wird. Der Aufbau der dreischichtigen Membran unter Verwendung beispielsweise eines leitfähigen Siebes erhöht also die Reibungsladung der Teilchen und vergrößert auch die Gleichförmigkeit der Ladung der Teilchen durch Orientieren bzw. Ausrichten der Ladungen auf den Teilchen in im wesentlichen einer Richtung.

Gemäß Figur 22A hat die Membran 2210 für akustische Vibrationen eine untere leitfähige Schicht 2220 mit einer dielektrischen Schicht 2230 darauf. Oben auf der dielektrischen Schicht 2230 befindet sich eine leitfähige Schicht 2240, die als ein Sieb dargestellt ist. Eine Ansicht von oben auf das Sieb 2240 ist in Figur 22B wiedergegeben. Ein alternativer Aufbau ist in Figur 22C dargestellt, in welcher die obere leitfähige Schicht 2240 Löcher 2250 hat, anstatt ein Drahtnetz zu sein.

Das Gefäß, welches die Gegenstände hält, ist vorzugsweise aus einem Material hergestellt, welches die Gegenstände nicht absorbiert, wie z. B. Glas oder einem anderen Material, welches mit Reibungselektrizität verträglich ist und welches das Pulver im wesentlichen nicht entgegengesetzt zu der Polarität der Ladung auf dem Pulver aufgrund der Perlen auflädt. In bevorzugten Versionen hat das Gefäß der akustischen Abgabevorrichtung eine Form, welche die Gleichförmigkeit der akustischen Vibration verbessert bzw. verstärkt. Siehe beispielsweise Figur 17.

Vorzugsweise ist die Vibrationseinrichtung in der akustischen Abgabeeinrichtung ein Lautsprecher oder sind mehrere Lautsprecher oder bevorzugter noch eine piezoelektrische Einrichtung. Der Lautsprecher kann irgendeine ausgewählte Größe haben und hat vorzugsweise etwa 20 Watt. In anderen Versionen ist die Vibrationseinrichtung ein mechanischer Vibrator, wie z. B. ein Kolben, wobei die Frequenz der Vibrationen innerhalb des hörbaren (akustischen) Bereiches liegt. Alternativ kann die Vibrationseinrichtung beispielsweise elektrische Energie verwenden, wie z. B. einen Motor mit einer niedrigen Anzahl von Umdrehungen pro Minute. Vorzugsweise wird die Vibrationseinrichtung bei der Resonanzfrequenz des Gefäßes, welches die Gegenstände hält, betrieben, was für eine maximale Vibrationsamplitude der Membranen sorgt. Vorzugsweise ist die akustische Frequenz während der Abscheidung stabil.

Vorzugsweise beträgt der Abstand zwischen der vibrierenden Membran und einer Membran für das Abtrennen unterschiedlicher Teilchengrößen, wie z. B. einem Sieb, zumindest etwa einen halben Zoll bis drei Zoll. Vorzugsweise beträgt der Abstand zwischen dem Substrat für das Aufnehmen der vibrierenden Teilchen und der Membran für das Abtrennen der Teilchen zumindest etwa 1 Zoll (25,4 mm). Der Abstand zwischen dem Substrat und der vibrierenden Membran sollte groß genug sein, um eine Gleichförmigkeit der Pulverdichte zu gewährleisten, aber auch ausreichend nah, so daß die kinetische Energie, die erforderlich ist, um die Gegenstände voranzutreiben, nicht zerstreut wird.

Elektrostatische Halteeinrichtung mit leitfähigen Durchgängen, die für die Positionierung und den Transport von Gegenständen verwendet werden kann.

Eine elektrostatische Halteeinrichtung mit leitfähigen Durchgängen wird folgendermaßen aufgebaut. Es wird ein Stück Corning Pyrex 7740 Glas verwendet mit einer Fläche von etwa 2 Zoll (50,8 mm) x 2 Zoll (50,8 mm) und einer Dicke von etwa 20 mil (ca. 0,51 mm), Durchgangslöcher werden so gebohrt, daß sie zu einer Mikrotiterplatte passen, auf welche Perlen überführt werden. Eine Maske wird verwendet, um gleichzeitig 100 Durchgänge mit Hilfe eines Lasers zu ätzen, und zwar in 10 Reihen x 10 Spalten für eine Gesamtzahl von 10000 Durchgängen, wobei deren Anordnung der Anordnung bzw. dem Feld einer Mikrotiterplatte entspricht, die 10000 Vertiefungen hat.

Die Platte hat einen Wiederholabstand von 965 Micrometern mit einer Größe der Wells von 635 x 635 und einer Gesamtfläche von 3,8 Zoll² (2452 mm²). Der verwendete Laser ist ein Resonance-Laser. Der Durchmesser der Durchgänge beträgt etwa 50 µm, was kleiner als der Perlen-
 5 durchmesser von etwa 150 µm ist. Die Durchgangslöcher werden dann mit einer leitfähigen Tinte gefüllt, die aus Gold- und Glasteilchen in einem flüssigen Medium zusammengesetzt ist. Die Tinte wird unter Verwendung einer Gummimembran, die auf einer Seite des Glases angeordnet ist, zwangsweise durch die Durchgangslöcher hindurchgedrückt. Die leitfähige Tinte wird getrocknet und gebrannt.

Als nächstes wird ein dielektrisches Material auf die oberen und unteren Flächen des Glassubstrates geschichtet. Leitfähiges Material wird als nächstes auf einer der dielektrischen Schichten
 10 abgeschieden, so daß eine leitfähige Schicht von näherungsweise 500 nm Dicke gebildet wird.

Um die elektrostatische Halteeinrichtung zu verwenden, wird eine Spannungsquelle an die leitfähige Schicht angeschlossen. Die Perlen werden auf die Durchgangslöcher auf der Halteeinrichtung gegossen. Die Perlen sind aus Polyethylenglycol-Graftpolystyrol hergestellt (PEG-PS), welche
 15 man von PerSeptive erhält und sie haben im Durchschnitt einen Durchmesser von etwa 150 µm. Es wird eine Spannung an der Halteeinrichtung angelegt, und die Perlen werden auf die Halteeinrichtung gegossen, bis man eine Perle an jedem Durchgang angebracht hat. Da die Perlen eine negative Ladung haben, wird eine positive Ladung auf die Halteeinrichtung aufgebracht. Überschüssige Perlen werden durch Herumdrehen der Halteeinrichtung entfernt, während die Spannung weiterhin angelegt ist.
 20

Um die Perlen zu der Mikrotiterplatte mit 10000 Vertiefungen zu transportieren, wird die Halteeinrichtung über der Platte herumgedreht, die Halteeinrichtung wird mit der Platte ausgerichtet, so daß die Durchgänge mit den Vertiefungen ausgerichtet sind, und die angelegte Spannung wird abgeschaltet oder umgekehrt.
 25

Elektrostatische Halteeinrichtung, die für das Transportieren von Gegenständen verwendet werden kann.

Eine elektrostatische Halteeinrichtung ist folgendermaßen aufgebaut. Eine untere leitfähige Schicht wird aus einer Kupferschicht auf Polyimid gebildet, welches eine mittlere Schicht der Halteeinrichtung ist und welches ein dielektrisches Material ist. Die leitfähige Schicht hat eine Dicke von etwa 10 µm, und die dielektrische Schicht ist etwa 25 µm dick. Eine obere leitfähige Schicht wird auf der Polyimidschicht aufgebracht, wobei ein leitfähiges Band verwendet wird. Die obere leitfähige Schicht ist aus Kupfer hergestellt (Abschirmprodukt für Radiofrequenzen von Minnesota Mining and Manufacturing) und hat eine Dicke von etwa 1 mil (ca. 0,0254 mm). Vor dem Aufbringen der oberen leitfähigen Schicht wird ein Stift verwendet, um Öffnungen in dem leitfähigen Band zu bilden. Der Durchmesser der Öffnungen beträgt etwa 280 µm, was kleiner ist als der Perlen-
 30 durchmesser von etwa 500 µm.

Um die elektrostatische Halteeinrichtung zu verwenden, wird eine Spannungsquelle mit der oberen leitfähigen Schicht verbunden, welches die Schicht mit den Öffnungen darin ist. Die Perlen werden auf die Halteeinrichtung abgegeben unter Verwendung einer akustischen Abgabevorrichtung gemäß Beispiel B. Die Perlen sind aus Polystyrol hergestellt und wurden von Polysciences Inc. (Warrington, PA) erhalten und haben im Durchschnitt einen Durchmesser von etwa 500 µm. Eine Spannung wird an der Halteeinrichtung angelegt, so daß die Halteeinrichtung ein Potential von -1500 Volt hat im Vergleich zu dem 3000 Volt-Potential der akustischen Abgabevorrichtung, und Perlen werden auf die Halteeinrichtung abgegeben, bis eine Perle an jeder Öffnung angebracht ist. Da die Perlen eine positive Ladung haben, wird auf die Halteeinrichtung eine negative Ladung aufgebracht.
 40
 45

Um die Perlen zu einer Mikrotiterplatte zu transportieren, wird die Halteeinrichtung über der Platte herumgedreht, die Öffnungen werden mit den Vertiefungen ausgerichtet und die angelegte Spannung wird abgeschaltet oder umgekehrt.
 50

Elektrostatische Halteeinrichtung mit einer oberen leitfähigen Schicht mit zwei fingerartig ineinandergreifenden Elektroden.
 55

Eine elektrostatische Halteeinrichtung mit einer oberen leitfähigen Schicht, die zwei fingerartig ineinandergreifende Elektroden hat, wurde folgendermaßen hergestellt. Es wurde ein Glassubstrat verwendet, welches eine ITO (Indiumzinnoxid) Elektrode hat, die fingerartig ineinandergreift und die eine obere leitfähige Schicht mit weniger als etwa 25 Mikrometer Dicke bildet. Oben auf der oberen leitfähigen Schicht befand sich eine dünne Polystyrenschicht mit etwa 1 Tausendstel Zoll (25 μm) Dicke, indem ein Band der Marke Scotch verwendet wurde.

In einem Test wurden 1000 Volt an den Elektroden angelegt und eine Tablette mit dem Gewicht von etwa 65 mg und einem Durchmesser von etwa 5,6 mm wurde an der Halteeinrichtung gehalten. Nachdem 1400 Volt angelegt wurden, wurde die Tablette von der Halteeinrichtung abgestoßen, möglicherweise aufgrund eines sprungartigen Spannungsanstiegs, was zu einer Entladung aufgrund einer abstoßenden Kraft führte.

In einem zweiten Test wurde die Tablette oben auf dem Band angeordnet und es wurde eine Gleichspannung von 500 Volt an den Elektroden angelegt. Die Halteeinrichtung wurde auf den Kopf gestellt und die Tablette wurde an der Halteeinrichtung an ihrem Platz gehalten.

In einem dritten Test wurden unter Verwendung von 500 Volt drei Tabletten an der Halteeinrichtung angebracht und die Spannung wurde abgesenkt, bis alle drei von der Halteeinrichtung abfielen. Die erste Tablette fiel bei 300 Volt ab, die zweite Tablette fiel bei 200 Volt ab und die dritte Tablette fiel bei 100 Volt ab. Die Testergebnisse zeigten, daß die Haltekraft proportional zu V^2 ist.

In einem anderen Test wurden 600 Volt an einer der beiden fingerartig ineinandergreifenden Elektroden der Halteeinrichtung angelegt und die andere Elektrode wurde geerdet. Eine Tablette wurde auf der Polystyrenseite der Halteeinrichtung angeordnet und die Tablette blieb an der Halteeinrichtung, nachdem sie auf den Kopf gestellt wurde und die Tablette der Schwerkraft ausgesetzt wurde.

Die Halteeinrichtung wurde auch getestet für das Abscheiden von Pulver auf eine Tablette, während sie von der Halteeinrichtung gehalten wurde. Unter Verwendung eines Luftantriebs für das Abscheiden eines positiv geladenen Steroids in einer 3%igen Suspension aus Perlen wurde festgestellt, daß zumindest etwa 47 μg abgeschieden worden waren.

Elektrostatische Halteeinrichtung mit einer einzelnen Elektrode in der oberen leitfähigen Schicht.

Eine elektrostatische Halteeinrichtung mit einer einzelnen Elektrode in der oberen leitfähigen Schicht wurde folgendermaßen ausgestaltet. Die Bodenseite der Halteeinrichtung bestand aus einer unteren leitfähigen Schicht, die aus Aluminium hergestellt wurde, das auf eine dielektrische Schicht aus Polyimid aufgeschichtet wurde, welches auf Kupfer laminiert war (Good Fellows, Berwyn, PA). Die Dicke der Polyimidschicht betrug etwa 2 Tausendstel Zoll. Drei Kupferdrähte auf der Oberseite der Polyimidschicht bildeten die obere leitfähige Schicht und dienten als Elektrode. Die Dicke der Kupferschicht betrug etwa 4 Tausendstel Zoll (0,1 mm). Der Abstand zwischen den Kupferdrähten betrug etwa 5,6 mm. 68 Tabletten wurden verwendet, die jeweils einen Durchmesser von etwa 5,6 mm hatten und jeweils etwa 65 mg wogen und welche aus 95% Zellulose und etwa 3% Laktose hergestellt waren, jeweils mit einer Dicke von etwa 2 mm. Man ließ die Tabletten für etwa 5 Minuten an der Halteeinrichtung haften, wobei 1500 Volt zwischen den oberen und unteren leitfähigen Schichten angelegt wurden.

Ein medizinisches Steroidpulver wurde auf die Tabletten aufgebracht und folgendermaßen von der oben beschriebenen Halteeinrichtung gehalten. Eine Mischung aus 3% medizinischem Wirkstoff mit mit Kynar beschichteten Stahlperlen bzw. -kügelchen (Vertex Image Products, Yukon, PA), die einen Durchmesser von etwa 100 Mikrometer hatten, wurden in einer Teflonflasche aufgenommen. 585,0 mg eines medizinischen Pulvers wurden in einer Kombination aus medizinischem Wirkstoff und Kügelchen, die 20,6354 g wog, für etwa 6 Minuten auf den Tabletten abgeschieden, wobei die akustische Abgabeeinrichtung verwendet wurde, die unten in Beispiel 8 beschrieben wurde, und zwar bei einer Frequenz von 87 Hz, was als optimale Frequenz für die Abgabeeinrichtung bestimmt wurde. Das Sieb der akustischen Abgabeeinrichtung für das Abtrennen des medizinischen Pulvers von den Kügelchen bzw. Perlen wurde in einem Abstand von 0,5 bis 1 Zoll (1,25 bis 2,5 cm) von den Tabletten angeordnet, die das Pulver aufnahmen.

Elektrostatische Halteeinrichtung mit erdfreien Elektroden

5 Eine elektrostatische Halteeinrichtung mit erdfreien Elektroden der folgenden Ausgestaltung wurde getestet. Die untere leitfähige Schicht wurde aus einem Kupferband hergestellt und hatte eine Dicke von etwa 4 mil (tausendstel Zoll), entsprechend 0,1 mm. Die nächste Schicht war eine dielektrische Schicht, die auf einem Polystyrenband der Marke Scotch hergestellt wurde und eine Dicke von 1 Tausendstel Zoll hatte. Auf dieser dielektrischen Schicht befand sich eine obere leitfähige Schicht, die aus einem standardmäßigen Vielzweckbord mit Durchgangslöchern und Wickelkontakten (Radioshack) hergestellt wurde und etwa 0,0625 Zoll dick war (ca. 1,6 mm), und welche eine Elektrode bildete mit einer Lücke zwischen einer Abschirmelektrode und einer erdfreien Elektrode, die elektrisch angeschlossen waren. Die erdfreie Elektrode war rund und hatte etwa 2,5 mm Durchmesser. Die Abschirmelektrode war rund und hatte etwa 2,5 mm Durchmesser. Der Spalt zwischen der Abschirm- und der erdfreien Elektrode betrug etwa 200 Mikrometer. Ein Substrat wurde auf der oberen leitfähigen Schicht angeordnet, wobei das Substrat eine dielektrische Schicht war, die aus einem Polystyrenband der Marke Scotch hergestellt wurde und etwa 1 Tausendstel Zoll dick war (0,025 mm).

Um die Halteeinrichtung zu verwenden, wurden etwa -1800 Volt an der oberen leitfähigen Schicht angelegt. Als nächstes wurden Steroidmedikamentteilchen unter Verwendung der nachstehend unter A beschriebenen Abgabevorrichtung auf die Halteeinrichtung aufgebracht.

20 In einem Text wurde Pulver auf einer erdfreien Elektrode unter Verwendung eines Vorspannpotentials von -1800 Volt bei der oben beschriebenen Halteeinrichtung abgeschieden. Die untere leitfähige Schicht, die eine gedruckte Schaltkreisplatte ist, kontrollierte die Ausrichtung des Pulvers während der Abscheidung. Bei Abwesenheit der unteren leitfähigen Schicht sammelten sich die geladenen Teilchen an den Rändern der erdfreien Elektrode an. Bei Anwesenheit der unteren leitfähigen Schicht waren die geladenen Teilchen gleichmäßig über die erdfreie Elektrode verteilt. Die größte Menge an abgeschiedenem Pulver wurde bei Vorhandensein der unteren leitfähigen Schicht festgestellt.

Elektrostatische Halteeinrichtung mit Sensorelektrode

30 Eine elektrostatische Halteeinrichtung mit einer Sensorelektrode ist folgendermaßen aufgebaut. Die Sensorelektrode besteht aus einer unteren leitfähigen Schicht, die aus Aluminium hergestellt ist und die auf ihrer Oberseite eine dielektrische Schicht hat, die aus Aluminiumoxid besteht. Eine Sensorelektrode wird auf der elektrostatischen Halteeinrichtung angeordnet, so daß sie außerhalb des Aufnahmesubstrates liegt, welches der Abscheidung ausgesetzt werden soll. Die Sensorelektrode wird verwendet, um indirekt die Abscheidungsmenge der geladenen Teilchen zu bestimmen, indem die Ladungsänderung vor und nach der Abscheidung gemessen wird.

40 Eine weitere elektrostatische Halteeinrichtung ist mit einer Sensorelektrode aufgebaut, die auf der Halteeinrichtung in dem Bereich innerhalb des Aufnahmesubstrates angeordnet ist und bewirkt dadurch, daß sowohl die Sensorelektrode als auch das Aufnahmesubstrat der Abscheidung ausgesetzt sind. In diesem Fall wird die Sensorelektrode verwendet, um die Abscheidungsmenge der geladenen Teilchen durch Messen der Änderung der Ladung vor und nach der Abscheidung direkt zu bestimmen.

45 Eine dritte elektrostatische Halteeinrichtung ist mit zwei Sensorelektroden aufgebaut, von denen eine innerhalb des Aufnahmesubstrates und die andere außerhalb des Aufnahmesubstrates angeordnet ist. In diesem Fall wird die Sensorelektrode innerhalb des Aufnahmesubstrates verwendet, um die Abscheidungsmenge der geladenen Teilchen durch Messen der Veränderung der Ladung vor und nach der Abscheidung direkt zu bestimmen, und sie wird auch verwendet, um die Messung der Abscheidung durch die Sensorelektrode außerhalb des Abscheidungsbereiches zu kalibrieren.

50 Eine Sensorelektrode in einem Ringaufbau wurde unter Verwendung von anodisiertem Aluminiumoxid hergestellt (wobei Aluminium als leitfähige Schicht die Elektrode bildete und die Oxidschicht das Dielektrikum bildete). 15 g Perlen bzw. Kügelchen wurden verwendet und wurden mit einem auf Mikrometergröße verkleinerten Steroidmedizinpulver (Cortison, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) für etwa 30 Minuten geschüttelt. Zwei Pulverkonzentrationen wurden verwendet,

wobei eine 450 mg Pulver pro 15 g Perlen (3%-Mischung) und die andere 900 mg Pulver für 15 g Perlen (6%-Mischung) hatte. Es wurden an der elektrostatischen Halteeinrichtung 1800 Volt angelegt. Akustische Energie wurde verwendet, um das Pulver gemäß Beispiel A zu beschleunigen, wobei entweder 1400 (entsprechend 12 Watt) 1600 oder 1800 verwendet wurden. Die während der Abscheidung auftretende Ladungsänderung wurde durch Aufzeichnen der Spannung an dem Elektrometer alle 30 Sekunden während der ersten 2 Minuten und dann in jeder Minute danach gemessen, bis insgesamt 30 Minuten verstrichen waren. Die auf einer zuvor gewogenen Menge an Aluminiumfolie abgeschiedene Pulvermenge wurde ebenfalls gemessen.

Es sind mehrfache Tests vorgenommen worden, indem eine Abscheidung auf Aluminiumfolie durchgeführt wurde, wobei die Zeit für eine vollständige Abscheidung etwa 5 Minuten in Anspruch nahm. Die Tests zeigten, daß bei einer Abscheidung im stationären Zustand k um bis zu 4% in jeder Richtung variiert. k ist das Verhältnis zwischen der beobachteten Ladung Q' und der abgeschiedenen Ladung Q und ist tatsächlich eine Funktion aller Betriebsparameter der Halteeinrichtung und der akustischen Abgabevorrichtung; daher wird k experimentell bestimmt. Eine Inkonsistenz von k über 10% hinaus ist begleitet von einer Veränderung der Eigenschaften der Abgabevorrichtung. Die in den Tests erhaltenen Daten für die Sensorelektrode sind in den Figuren 23A - C dargestellt, die eine graphische Wiedergabe von experimentellen Daten unter Verwendung einer Sensorelektrode in der Überwachungsringgestaltung bereitstellen.

Beispiel A. Akustische Abgabevorrichtung für Teilchen mit einem Durchmesser von weniger als etwa $10 \mu\text{m}$.

Eine akustische Abgabevorrichtung für die Abscheidung von Teilchen mit weniger als etwa $10 \mu\text{m}$ im Durchmesser ist folgendermaßen aufgebaut worden. Ein Lautsprecher wurde auf einer Aluminiumplatte montiert, die durch vier Pfostenstücke aus Aluminium von 3/4 Zoll (ca. 19 mm) gehalten wurde, und eine Aluminiumplatte wurde oben auf dem Lautsprecher angeordnet. Eine Teflonplatte wurde oben auf der Aluminiumplatte angeordnet. Eine Membran, die aus einer Teflonbahn mit 15 mil (ca. 0,38 mm) Dicke auf einer leitfähigen Schicht hergestellt wurde, wurde auf der Teflonplatte angeordnet. Ein Zylinder aus Corning Pyrex Glas wurde über der Membran angeordnet und mit O-Ringen abgedichtet. In dem Glaszylinder wurde ein Sieb über der Membran angeordnet, um Teilchen unterschiedlicher Größen abzutrennen. Das Sieb war ein Sieb der Nr. 270 von Newark Wire Cloth Co. (Newark, NJ). Die Öffnung des Glaszylinders erlaubt die Anordnung eines Aufnahmesubstrates auf einer elektrostatischen Halteeinrichtung.

Der Lautsprecher wurde aktiviert und eine Suspension aus 15 g Perlen und 450 mg Pulver wurde verwendet, was dazu führte, daß die Teilchen des Pulvers in einer Wolke durch das Sieb auf das Tablettensubstrat verteilt wurden.

Beispiel B. Akustische Abgabevorrichtung für Teilchen mit mehr als etwa $10 \mu\text{m}$ im Durchmesser.

Die Konfiguration einer akustischen Abgabevorrichtung für die Abgabe von Teilchen, wie z. B. Perlen, mit einem Durchmesser von mehr als etwa $10 \mu\text{m}$, war die folgende. Ein Radioshack-Lautsprecher Katalog Nr. 40-1354A, wurde unter einer Acrylbox mit einem über ein Scharnier angelenkten Deckel angeordnet. Innerhalb der Acrylbox befand sich eine Membran. Über der Membran war eine elektrostatische Halteeinrichtung für die Aufnahme der Perlen aufgehängt.

Die Membran wurde unter Verwendung von Polyimid auf einem Kupfersubstrat und einem Sieb der Nr. 270 aus rostfreiem Stahl der Newark Wire Cloth Co. (Newark NJ) hergestellt. Polystyrolperlen (Polyscience) mit einem Durchmesser von $500 \mu\text{m}$ wurden für das Testen verwendet.

Die Abgabevorrichtung wurde aktiviert, indem die Perlen auf die Membran aufgebracht wurden und der Lautsprecher aktiviert wurde. Die Perlen wurden auf ein Polystyrolband der Marke Scotch mit 1 mm Dicke, welches auf einer Metallplatte angeordnet war, aufgebracht, um das Ladung-zu-Masse-Verhältnis der Perlen zu messen.

Unter Verwendung eines Vorspannpotentials von +1300 V, welches an das Sieb angelegt wurde, wurden auf einer erdfreien Platte 30 nC angesammelt. 156,6 mg der Perlen wurden auf der erdfreien Platte angesammelt. Ein q/m (Ladung zum Masseverhältnis)-Wert von 240 nC/g wurde

berechnet. Bei einer Vorspannung von -1300 V an dem Sieb wurde 1 nC angesammelt und einige wenige Perlen wurden angesammelt. Diese Ergebnisse zeigen, daß das Sieb dazu diente, die Perlen mit positiver Reibungsladung aufzuladen. Weiterhin kann die Verwendung einer Teflonschicht auf dem Sieb die Leistungsfähigkeit der akustischen Abgabevorrichtung bei -1300 V verbessern bzw. erhöhen.

PATENTANSPRÜCHE:

- 10 1. Verfahren zum Positionieren mehrerer Gegenstände (260) in einer ausgewählten Konfiguration auf mindestens einem Aufnahmesubstrat mit den Schritten:
 Ausrichten einer Halteeinrichtung (210, 220, 230, 240, 250) nach dem Aufnahmesubstrat, wobei die Gegenstände (260) elektrostatisch an einer Vielzahl von diskreten Lokationen (240) in der ausgewählten Konfiguration an der Halteeinrichtung haften, (Fig. 2) und
 15 Ablösen der Gegenstände von der Halteeinrichtung auf das Aufnahmesubstrat.
2. Verfahren nach Anspruch 1, welches weiterhin den Schritt des Benützens der Halteeinrichtung zum Transport der Gegenstände zum Aufnahmesubstrat oder zu den Aufnahmesubstraten aufweist.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, welches weiterhin den Schritt, die Gegenstände mit einem pharmazeutischen Pulver zu beschichten, aufweist.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Gegenstände pharmazeutisches Pulver aufweisen.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, wobei das Pulver elektrostatisch geladen ist.
- 25 6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Halteeinrichtung aufweist:
 eine leitende Schicht (210)
 eine erste dielektrische Schicht (250) und
 eine dielektrische Substratschicht (230), wobei die dielektrische Substratschicht eine
 30 Vielzahl von leitenden Durchgängen (240) aufweist, die sich von der Oberseite der Substratschicht zum Boden bzw. zur Unterseite der Substratschicht erstrecken, wobei die Methode die Schritte der Aktivierung der elektrostatischen Halteeinrichtungen durch das Anlegen einer Vorspannung an die leitende Schicht aufweist, wobei die Punkte auf der äußeren Oberfläche, welche zu den Durchgängen (240) am nächsten liegen, die diskreten Lokationen zum Anziehen der Gegenstände definieren (Fig. 2).
- 35 7. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Halteeinrichtung eine dielektrische Substratschicht (420) aufweist, welche auf einer Seite eine leitende Schicht (430) mit Öffnungen (440) darin hat und welche auf der anderen Seite eine weitere leitende Schicht (410) hat, wobei die genannten Öffnungen die diskreten Lokationen definieren. (Fig. 4)
- 40 8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die genannte weitere leitende Schicht (410) in getrennte Sektoren aufgeteilt ist, wobei eine Spannung selektiv an jeden Sektor, an eine Unter- auswahl von Sektoren oder an alle Sektoren angelegt wird, sodaß die Gegenstände an dem (den) Sektor(en), an welche(n) Spannung angelegt wurde, positioniert sind.
9. Verfahren nach Anspruch 1, 6, 7 oder 8, wobei genannte Gegenstände pharmazeutische Substrate sind.
- 45 10. Verfahren nach Anspruch 9, welches weiterhin aufweist, daß Gegenstände mit Partikeln beschichtet werden, während die Gegenstände von der Halteeinrichtung angezogen werden.
11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei die Partikel in einem Pulver sind, welches pharmazeu- tisch aktive Substanzen aufweist.
- 50 12. Verfahren nach Anspruch 1, 6 oder 7, wobei die Gegenstände ein Pulver aufweisen, welches elektrostatisch an jeder genannten diskreten Lokation gehalten wird.
13. Verfahren nach Anspruch 6, 7 oder 8, wobei die diskreten Lokationen einen Durchmesser kleiner als die Gegenstände haben.
- 55 14. Verfahren zum Positionieren einer Vielzahl von Gegenständen auf einer Vielzahl von Substraten in einer ausgewählten Konfiguration mit den Schritten:

Ausrichten einer Halteeinrichtung nach einem Aufnahmesubstrat, wobei Gegenstände von der Halteeinrichtung in einer Vielzahl von Bereichen, welche den Substraten zugeordnet sind, elektrostatisch angezogen werden, und
Ablösen der Gegenstände von der Halteeinrichtung auf die Substrate.

- 5 15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei die Substrate miteinander verbunden sind.
16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, wobei die Substrate pharmazeutische Träger sind.
17. Verfahren nach Anspruch 14, 15 oder 16, wobei die Gegenstände einen pharmazeutisch aktiven Bestandteil aufweisen.
- 10 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 14, 15, 16 oder 17, welches die Schritte des Anziehens verschiedener Anzahlen von Gegenständen an mindestens zwei Bereiche der Halteeinrichtung aufweist, wobei die zugehörigen Substrate unterschiedliche Anzahlen von Gegenständen empfangen.
19. Verfahren nach Anspruch 17 oder 18, wobei die Gegenstände pharmazeutische Dosierungen ausbilden.
- 15 20. Vorrichtung zur Positionierung mehrerer Gegenstände (260) in einer ausgewählten Konfiguration auf mindestens einem Aufnahmesubstrat, welche aufweist:
eine elektrostatische Halteeinrichtung (210, 220, 230, 240, 250) zum elektrostatischen daran Anhaften von Gegenständen (260) in einer ausgewählten Konfiguration;
Mittel zum Ausrichten der Halteeinrichtung nach dem Aufnahmesubstrat; und
20 Mittel zum Ablösen der Gegenstände vom haftenden Zustand an der Halteeinrichtung auf das Aufnahmesubstrat oder die Substrate.
21. Vorrichtung nach Anspruch 20, wobei die Halteeinrichtung aufweist:
eine leitende Schicht (210);
eine erste dielektrische Schicht (250); und
25 eine dielektrische Substratschicht (230), wobei die dielektrische Substratschicht eine Vielzahl von leitenden Durchgängen (240) aufweist, die sich von der Oberseite der Substratschicht zum Boden bzw. zur Unterseite der Substratschicht erstrecken, wobei die elektrostatische Halteeinrichtung durch das Anlegen einer Vorspannung an die leitende Schicht aktiviert wird und wobei Punkte an der äußeren Oberfläche, welche den Durchgängen (240) am nächsten liegen, die genannten diskreten Lokationen zum Anziehen
30 der Gegenstände definieren.
22. Vorrichtung nach Anspruch 22, wobei die dielektrische Substratschicht Glas ist.
23. Vorrichtung nach Anspruch 21 oder 22, wobei die erste dielektrische Schicht weniger als
35 50 µm dick ist.
24. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 bis 23, wobei die erste dielektrische Schicht eine Isolation gegenüber zumindest 2000 Volt bereitstellt.
25. Vorrichtung nach Anspruch 21 bis 25, welche des weiteren eine zweite dielektrische Schicht aufweist, welche auf der Seite der dielektrischen Schicht gegenüber der ersten dielektrischen Schicht an die dielektrische Substratschicht angrenzt.
- 40 26. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21, 22, 23 oder 24, wobei die leitende Schicht in separate Sektoren unterteilt ist, an welche Spannung unabhängig anlegbar ist, sodaß Gegenstände selektiv an einem Sektor, welcher durch die angelegte Spannung bestimmt ist, positioniert werden können.
- 45 27. Vorrichtung nach Anspruch 20, wobei die Halteeinrichtung eine dielektrische Substratschicht (420) aufweist, welche auf einer ihrer Seiten eine leitende Schicht (430) mit darin angeordneten Öffnungen (440) und auf der anderen Seite eine weitere leitende Schicht (410) hat, wobei die genannten Öffnungen diskrete Lokationen definieren.
28. Vorrichtung nach Anspruch 27, wobei die genannte weitere leitende Schicht in separate Sektoren unterteilt ist, und welche des weiteren Mittel zum selektiven Anlegen von Spannung an jeden Sektor, an eine Unterauswahl von Sektoren, oder an alle Sektoren aufweist, sodaß die Gegenstände an dem (den) Sektor(en) positioniert sind, an welchen (welche)
50 Spannung angelegt wurde.
29. Vorrichtung nach Anspruch 27 oder 28, wobei das erste dielektrische Substrat eine Isolation gegen mindestens 500 Volt aufweist.
- 55 30. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 21 bis 29, wobei die diskreten Lokationen einen

Durchmesser nicht kleiner als die anzuziehenden Gegenstände haben.

31. Vorrichtung zur Positionierung einer Vielzahl von Gegenständen auf mehreren Substraten in einer ausgewählten Konfiguration, welche aufweist:

5

eine elektrostatische Halteeinrichtung, welche eine Vielzahl von Bereichen, welche zum elektrostatischen Anziehen von Gegenständen an diese Bereich adressierbar sind, hat, wobei die Bereiche mit den Substraten korrespondieren,

Mittel zur Ausrichtung der Halteeinrichtung nach den Substraten und

Mittel zum Ablösen der Gegenstände von der Halteeinrichtung auf die Substrate.

10

32. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 bis 31, welche Mittel zur Abgabe von Pulver aufweist.

33. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 20 bis 32, wobei die Halteeinrichtung zum Transport der Gegenstände zum Aufnahmesubstrat oder zu den Aufnahmesubstraten vorgesehen ist.

15

HIEZU 10 BLATT ZEICHNUNGEN

20

25

30

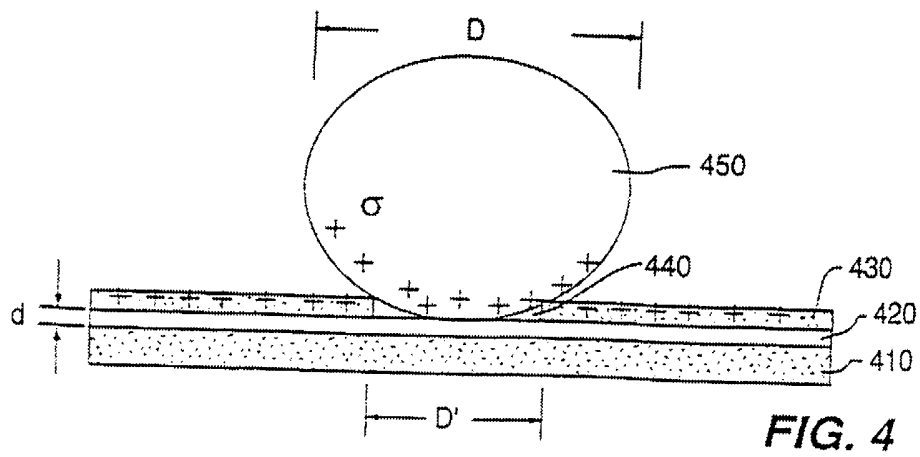
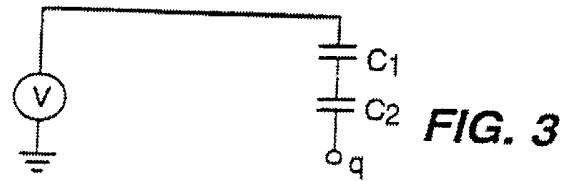
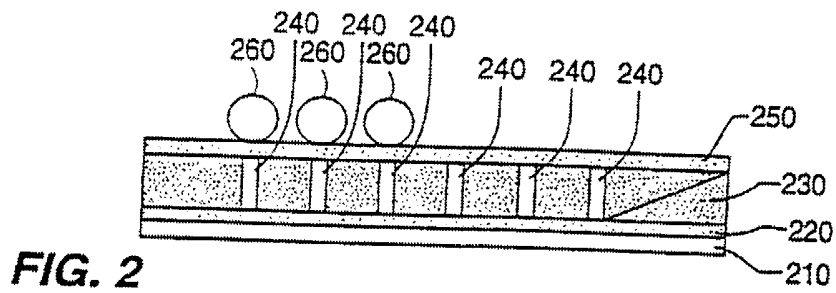
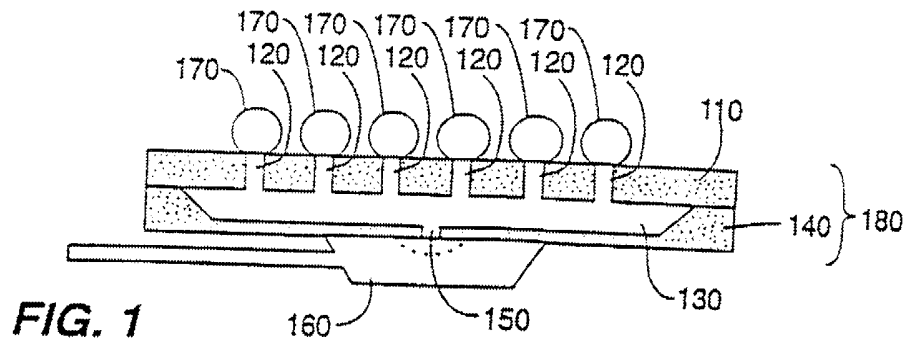
35

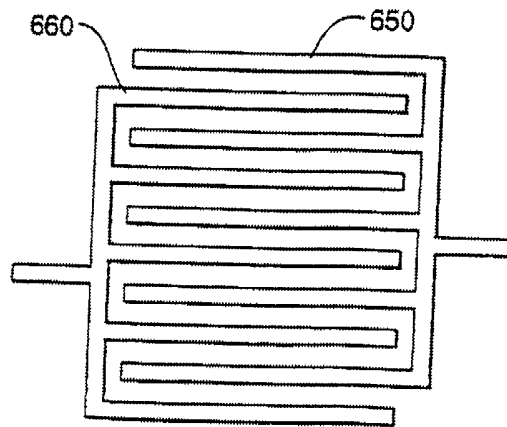
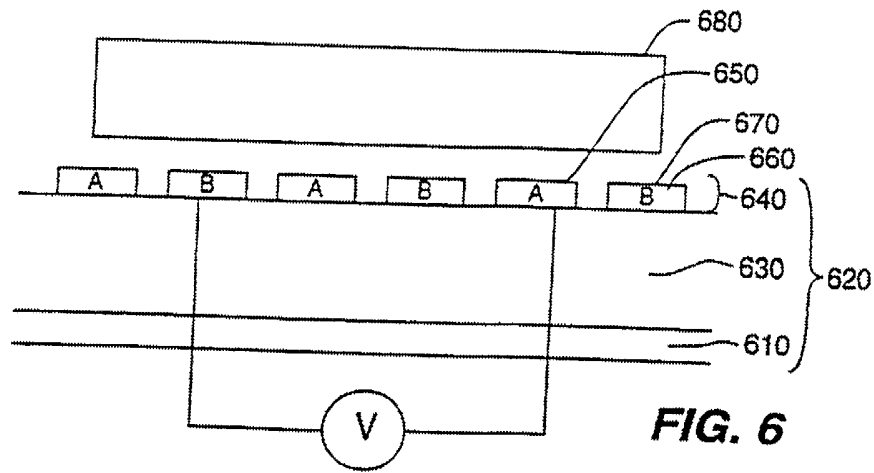
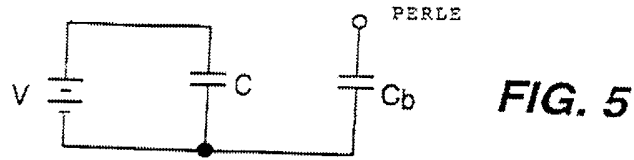
40

45

50

55





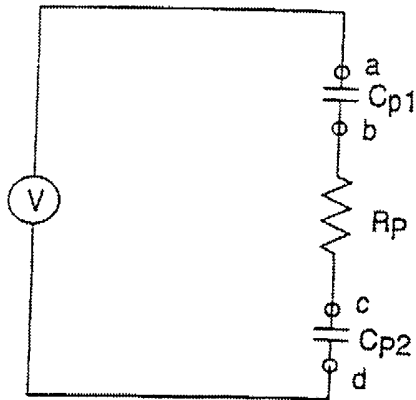


FIG. 8A

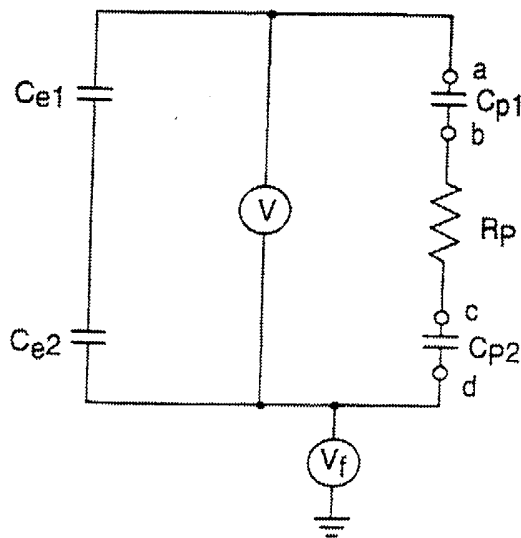


FIG. 8B

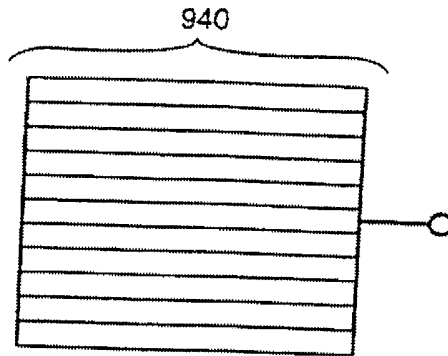


FIG. 9A

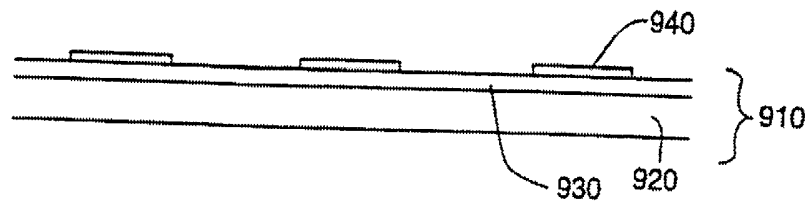


FIG. 9B

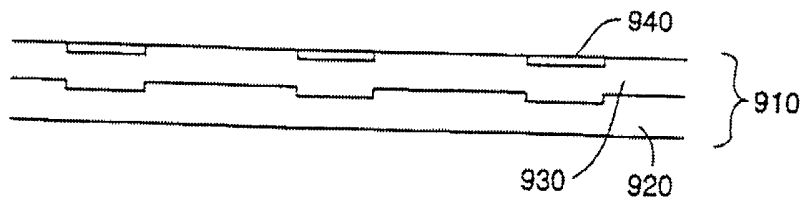


FIG. 9C

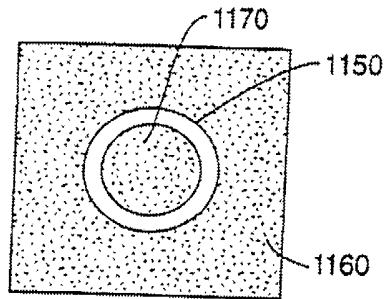


FIG. 11

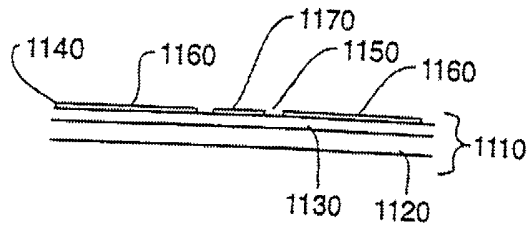


FIG. 10

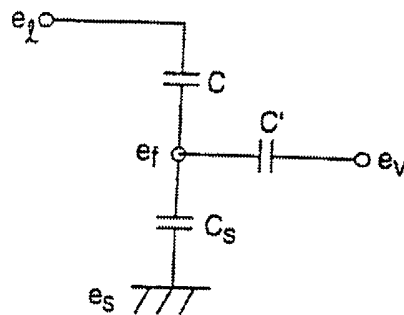


FIG. 12

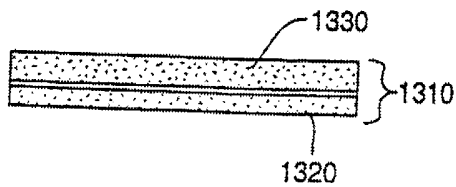


FIG. 13

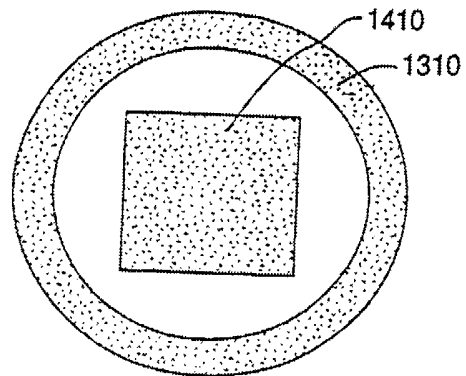


FIG. 14

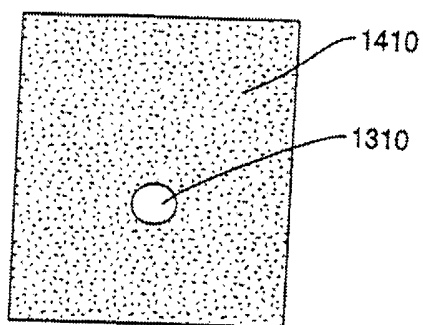


FIG. 15A

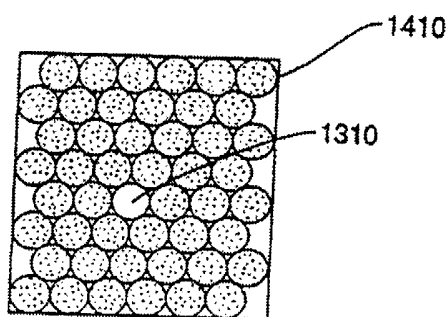


FIG. 15B

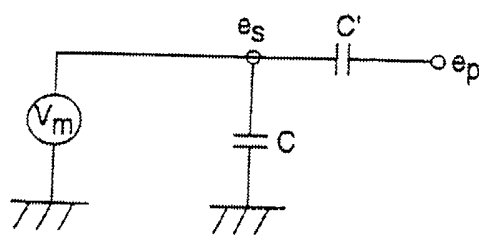


FIG. 16

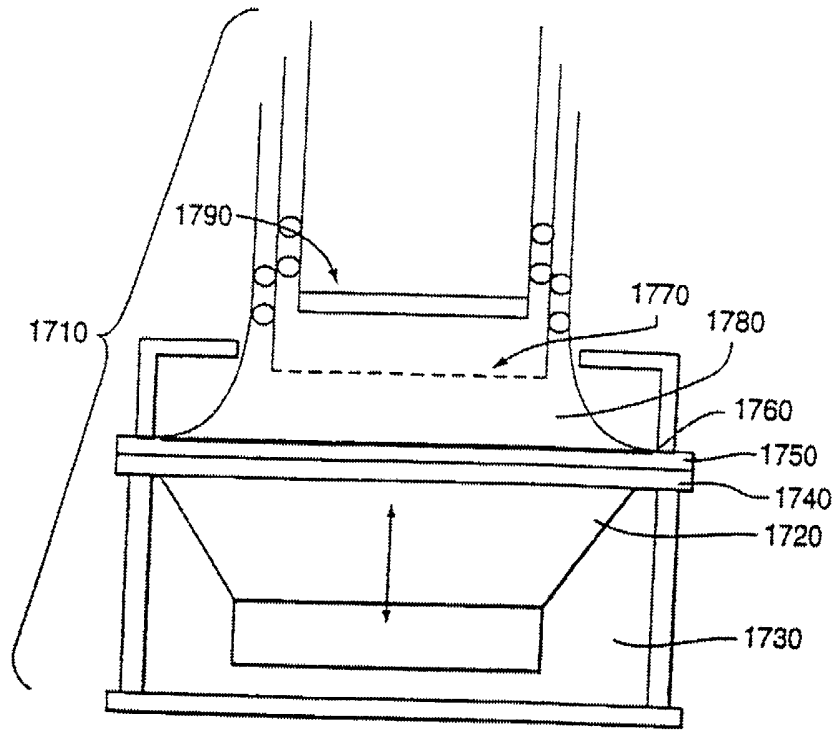


FIG. 17

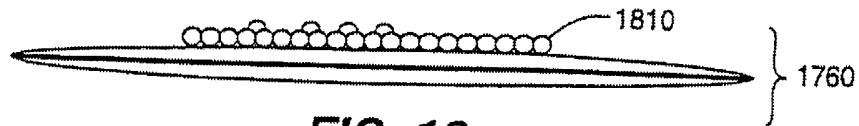


FIG. 18

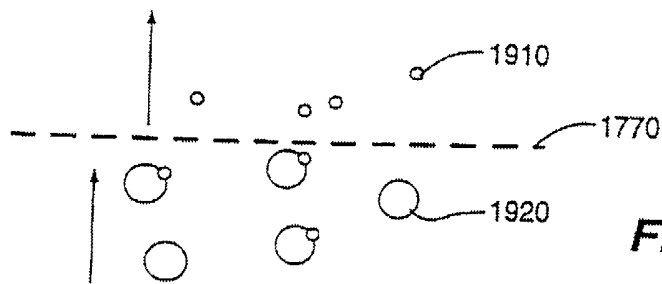


FIG. 19

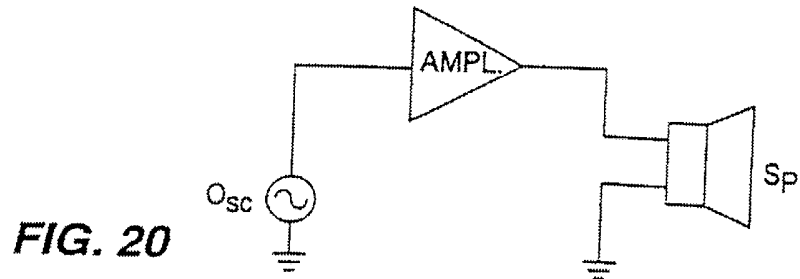


FIG. 20

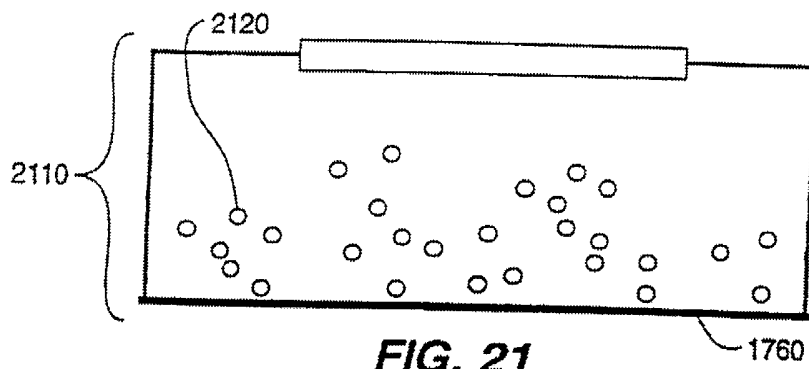


FIG. 21

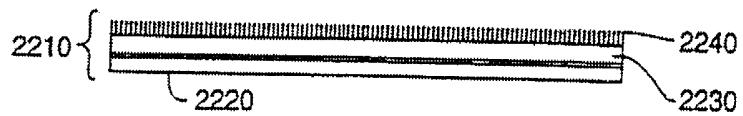


FIG. 22A

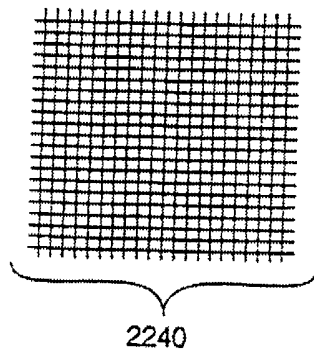


FIG. 22B

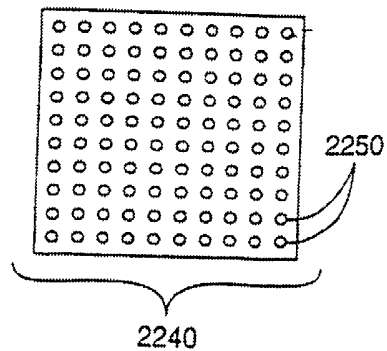


FIG. 22C

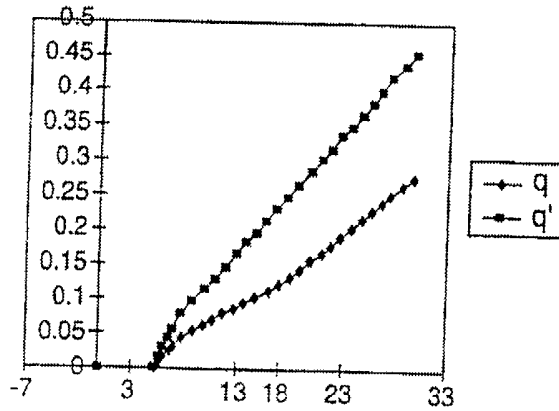


FIG. 23A

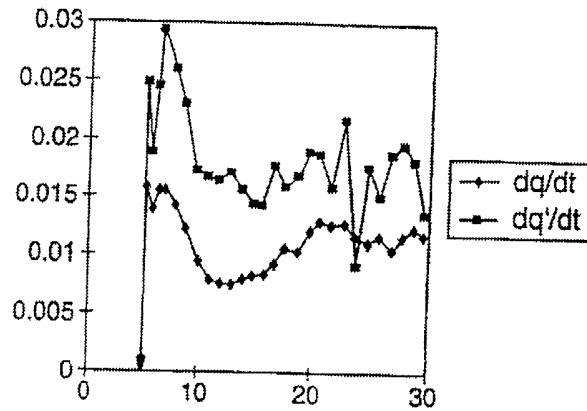


FIG. 23B

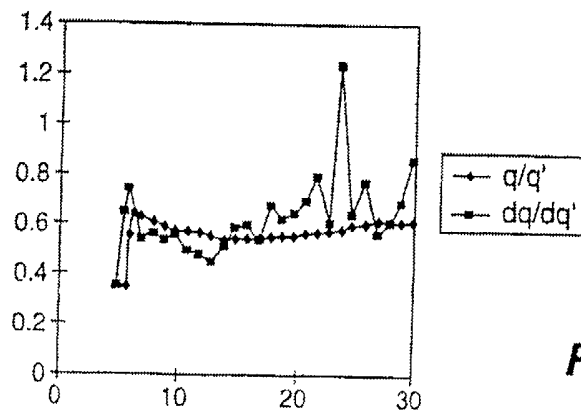


FIG. 23C

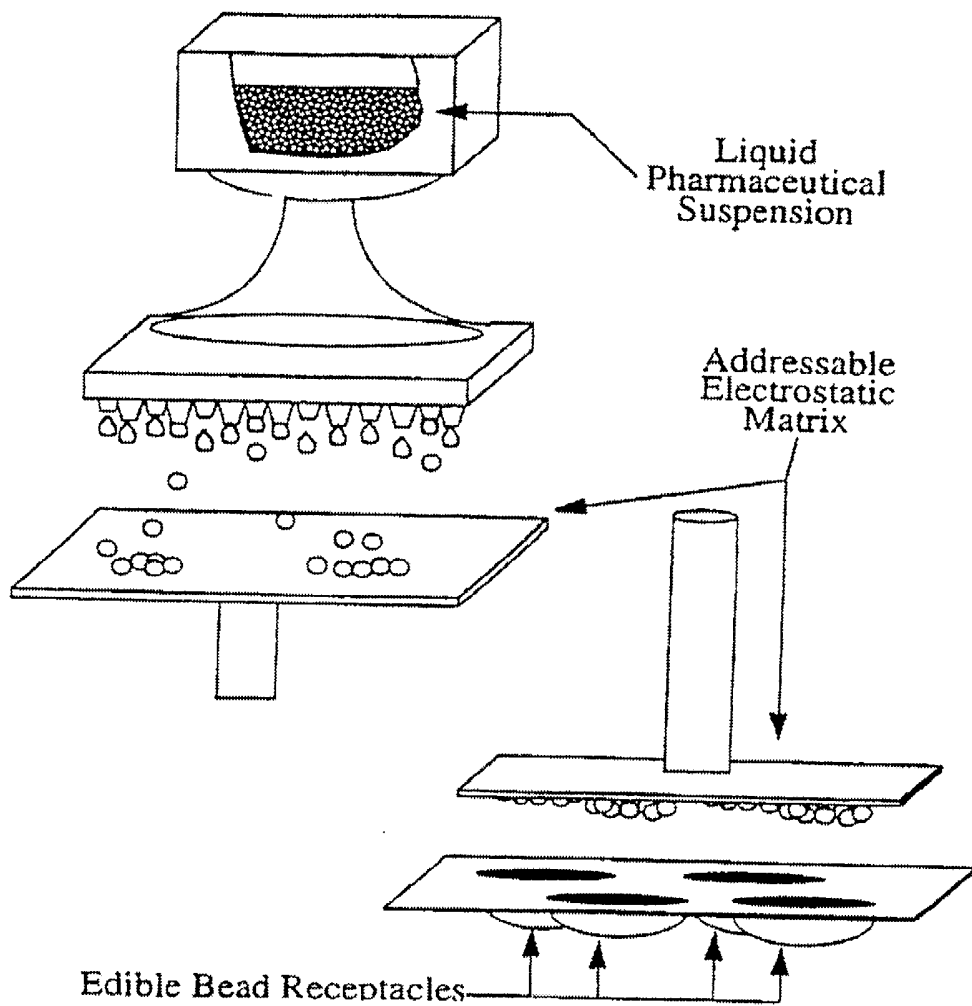


Fig. 24