



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 281 526**

51 Int. Cl.:
A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02746250 .6**

86 Fecha de presentación : **28.06.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1409053**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2004**

54 Título: **Eliminación de una carga eléctrica en una dosis.**

30 Prioridad: **13.07.2001 SE 0102522**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.10.2007

73 Titular/es: **Mederio AG.**
P.O. Box 138
6052 Hergiswil NW, CH

72 Inventor/es: **Nilsson, Thomas**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 281 526 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Eliminación de una carga eléctrica en una dosis.

Campo técnico

La presente invención está relacionada con un método y un dispositivo para la neutralización rápida de un campo electrostático creado y formado por una multitud de partículas cargadas básicamente, que comprenden un polvo de medicación depositado sobre una zona de objetivo definido de un miembro del sustrato en un proceso de formación de una dosis pre-dosificada adecuada para su inhalación.

Antecedentes

La dosificación de fármacos se lleva a cabo de varias y distintas formas en el servicio médico actual. Dentro de los cuidados sanitarios existe un interés creciente en la posibilidad de dosificación de los fármacos de medicación en forma de un polvo administrado directamente en las vías aéreas y en los pulmones del paciente, por medio de un inhalador, con el fin de obtener una administración de tales sustancias de forma rápida y confortable.

El inhalador de polvo seco, DPI, representa un dispositivo que tiene por objeto la administración de polvo en las partes profundas o vías aéreas superiores de los pulmones mediante la inhalación oral. Es deseable una deposición en los alvéolos de los pulmones mediante el suministro sistémico de los fármacos de medicación, excepto para el tratamiento local de las vías aéreas, y no para los alvéolos pulmonares. Con el término de los alvéolos pulmonares se quiere significar el pulmón y los alvéolos periféricos, en donde puede tener lugar el transporte directo de la sustancia activa a la sangre. Con el fin de que todas las partículas puedan alcanzar los alvéolos pulmonares, el tamaño de las partículas aerodinámicas deberá ser típicamente de un valor inferior a $3 \mu\text{m}$, y para el suministro local típico en los pulmones deberá ser de un valor inferior a $5 \mu\text{m}$. Las dimensiones mayores de las partículas se adherirán fácilmente en la boca y en la garganta, lo cual refuerza la importancia de mantener la distribución de la dimensión de las partículas de la dosis dentro de unos límites ajustados, para asegurar que un alto porcentaje de la dosis se encuentre realmente depositado en los alvéolos pulmonares al realizar la inhalación cuando el objetivo sea el suministro sistémico de un fármaco. Adicionalmente, la inspiración tiene que tener lugar de una forma en calma para reducir la velocidad del aire y disminuir la deposición en los conductos respiratorios superiores.

Para tener éxito en el suministro sistémico de los polvos de la medicación en los alvéolos pulmonares mediante la inhalación, existen ciertos criterios que tiene que cumplirse. Es muy importante el obtener una alta precisión en la dosificación en cada administración en el usuario. Es de gran importancia también un muy alto grado de desaglomeración del polvo de la medicación. Esto no es posible con los inhaladores de polvo seco de la actualidad, sin las configuraciones especiales tales como por ejemplo mediante la utilización del denominado separador.

Los polvos para los inhaladores tienen una tendencia a la aglomeración, en otras palabras a la obstrucción o a la formación de grumos más grandes o más pequeños, los cuales tienen que ser desaglomerados. La desaglomeración se define como la fragmentación del polvo aglomerado mediante la introducción de una energía eléctrica, mecánica o aerodinámica.

Usualmente, la desaglomeración se ejecuta en al menos dos etapas: la primera etapa es el proceso de la deposición del polvo mientras que se conforma la dosis, y la segunda etapa se realiza en el proceso de dispersión del polvo durante la inspiración de aire por parte del paciente a través del DPI.

El término de electro-polvo se refiere a un polvo de medicación finamente dividido que presenta propiedades eléctricas controladas, que es el adecuado para la administración por los medios de un dispositivo inhalador. Dicho electro-polvo proporciona posibilidades para una mejor dosificación a partir del equipo utilizando una técnica para el control del campo eléctrico, tal como el expuesto en nuestra patente de los EE.UU. número 6089227, así como también en nuestras patentes suecas números 9802648-7 y 9802649-5, que presentan un excelente rendimiento de dosificación de la inhalación. El estado del arte expone también varias soluciones para la deposición del polvo para la dosificación. La solicitud internacional WO-00/22722 presenta un cabezal de detección electrostática que utiliza unos electrodos acoplados en la zona. La patente de los EE.UU. número 6063194 expone un aparato de deposición de polvo para la deposición de granos sobre un sustrato, utilizando un cabezal electrostático que tiene una o más zonas de recogida, y utilizando una detección óptica para cuantificar la cantidad de granos depositados. La patente de los EE.UU. número 5714007 y la patente de los EE.UU. número 6007630 exponen un aparato para la deposición electrostática de un polvo de medicación sobre unas zonas predefinidas de un sustrato, utilizándose los sustratos para fabricar supositorios, inhalantes, cápsulas de tabletas y similares. En la patente de los EE.UU. número 5699649 y la patente de los EE.UU. número 5960609 se presentan unos métodos de dosificación y de empaquetado, y dispositivos para productos farmacéuticos y fármacos, utilizando los métodos una tecnología foto-electrostática para empaquetar cantidades del orden de microgramos de polvos finos en un formato discreto de cápsulas y tabletas.

Una dificultad que se ha encontrado al utilizar la tecnología electrostática y/o los campos eléctricos en combinación con la carga electrostática de la partícula de polvo en un proceso de deposición, es la de neutralizar el campo electrostático creado que se forma por la multitud de partículas depositadas y por la carga del sustrato, en el caso de un aislador, conforme las partículas se depositan sobre el sustrato para formar la dosis. Si la neutralización de las cargas es incompleta o bien que requiere un periodo largo de tiempo, afectará a la formación de la dosis en forma negativa, porque las partículas cargadas ya depositadas presentarán un campo eléctrico de repulsión local, lo cual tenderá a detener las partículas recién atraídas para su deposición sobre la zona de objetivo del sustrato, forzando a las partículas nuevas entrantes a depositarse en las zonas exteriores a la zona de objetivo. El campo de repulsión crece en intensidad conforme se depositan más partículas sobre la zona de objetivo. Finalmente, el campo es tan fuerte que no es posible una deposición posterior, incluso aunque la intensidad neta del campo a cierta distancia de la zona de objetivo esté ejerciendo una fuerza de atracción sobre las partículas cargadas.

En los casos en que se utilicen cabezales electrostáticos, sin tener en cuenta si el sustrato del cabezal, que normalmente es de un material dieléctrico, pueda

estar cargado en la zona o zonas de deposición para crear el campo eléctrico local necesario en la zona(s) de objetivo, o bien que se utilice un sistema de electrodos para atraer las partículas cargadas, o si se utiliza una combinación de precarga y electrodos, siempre será difícil rellenar la zona de objetivo con la cantidad correcta de partículas, porque el campo de repulsión crece de forma más intensa con cada una de las partículas depositadas, conduciendo a la dispersión de las partículas sobre una zona mayor que la zona de objetivo perseguida. Esto es cierto también cuando las áreas de objetivo, zonas de deposición, constituyen gotas que se capturan y se retienen por el cabezal mediante por ejemplo fuerzas electrostáticas durante la deposición de partículas sobre las mismas gotas. Es por tanto imposible con frecuencia el poder formar dosis de una masa suficiente y con una forma espacial adecuada. Con frecuencia, el principio del cabezal requiere también polvos de una carga específica predefinida o conocida ($\mu\text{C/g}$) con el fin de pronosticar la masa de las partículas atraídas hacia el cabezal, lo cual presenta en sí un gran desafío.

Además de ello, los dispositivos de la tecnología del arte previo apenas alcanzan un grado suficientemente alto de desaglomeración, y no controlando bien una dosis exacta con una desviación estándar relativamente baja (RDS) entre las dosis. Esto es particularmente debido a las dificultades existentes en el control de los parámetros de fabricación durante la producción de las dosis, a los defectos en el diseño del dispositivo inhalador, lo cual hace difícil el cumplimiento de las exigencias reguladoras. Las dificultades dejan mucho que desear cuando se pretende la conformidad de la dosis y la efectividad de la deposición en los pulmones de la substancia del medicamento. En consecuencia, existe todavía la demanda de dosis pre-dosificada de alta precisión prefabricadas a cargar dentro del dispositivo inhalador, lo cual asegurará una administración repetida sistémica exacta o la administración pulmonar de las dosis administradas mediante la inhalación.

Sumario

Se definen un método y un dispositivo para la rápida neutralización de un campo electrostático creado, formado por una multitud de partículas cargadas básicamente, que comprende un polvo de medicación depositado sobre una zona de objetivo definido de un miembro del sustrato en el curso de un proceso de formación de la dosis.

Se encuentra configurada una fuente de cargas o un generador de carga, que no se confundirá con el generador de partículas, de forma tal que las cargas emitidas, positivas o negativas o ambas, estén dirigidas hacia la zona de objetivo del miembro del sustrato, de forma que el campo eléctrico creado por la acumulación de cargas a partir de una multitud de partículas se neutralice por las cargas añadidas. Pueden utilizarse varios medios, por ejemplo, efecto corona, por inducción o por la humedad, para generar las cargas de equalización, pero en una realización preferida se ha encontrado una fuente de iones como el medio más eficiente para conseguir la neutralización de la carga de la dosis y del sustrato. El método o dispositivo seleccionado se elige para que no afecte a la substancia en polvo de ninguna forma excepto para neutralizar las cargas eléctricas.

La fuente se aplica de forma que la dosis y la zona de objetivo se expongan a las cargas emitidas duran-

te la totalidad o una parte del proceso de formación de la dosis. Alternativamente, la fuente puede posicionarse fuera del alcance de la zona de objetivo, de forma tal que el miembro del sustrato con la zona de objetivo o incluso la propia fuente se sitúen mediante un dispositivo servoasistido, cuando se precise una neutralización de la carga acumulada. Para conseguir unos mejores resultados, es necesario seleccionar una fuente de intensidad adecuada y proporcionar un blindaje adecuado para dirigir las cargas hacia la dosis, o si la zona de objetivo es más grande que la zona en donde se forme la dosis, hacia la parte de la dosis en donde tenga lugar la deposición.

La realización del contacto eléctrico con el electrodo por detrás de la zona de objetivo sobre el miembro del sustrato es a veces difícil, debido a los requisitos físicos situados sobre el miembro del sustrato por el dispositivo servoasistido y el sistema de control. Pueden existir restricciones en los términos de los materiales adecuados, implementaciones físicas, etc., lo cual hace que sea difícil o imposible de utilizar los métodos estándar de realizar el contacto eléctrico. La presente invención proporciona una conexión eléctrica sin contacto mediante la utilización de una fuente de iones adicional, situada detrás del miembro del sustrato. La fuente de iones ioniza el gas, que es aire normalmente, entre los electrodos y el dispositivo del servo que controla los movimientos del miembro del sustrato. A continuación, si se dispone de una fuente de voltaje que alimente el chasis de la fuente con un voltaje apropiado, el voltaje aparecerá también como un potencial en el electrodo, sin producirse una pérdida de voltaje demasiado alta. De esta forma, el electrodo está incluido en el circuito, y operará según lo perseguido en la atracción de las partículas de polvo hacia la zona de objetivo.

Un método de acuerdo con la presente invención se encuentra expuesto mediante la reivindicación 1 independiente, y las realizaciones adicionales del método están expuestas por las reivindicaciones 2 a 8 dependientes. El dispositivo para eliminar las cargas se encuentra expuesto por la reivindicación independiente 9, y las realizaciones adicionales están definidas por las reivindicaciones dependientes 10 a 17.

Breve descripción de los dibujos

La invención, conjuntamente con los objetos adicionales y ventajas de la misma, pueden comprenderse mejor mediante la referencia a la siguiente descripción detallada, considerada conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

la figura 1 ilustra en principio la forma en donde la deposición de partículas cargadas sobre la zona de objetivo del miembro del sustrato se realiza de forma más y más difícil y errática, debido al incremento del campo eléctrico de repulsión creado por la carga acumulada de la multitud de partículas ya depositadas;

la figura 2 ilustra en principio una primera realización de un obturador/diafragma del tipo de iris, que comprende solo un electrodo, mostrando la forma en que las partículas cargadas se transfieren desde el generador de partículas a la zona de objetivo del miembro del sustrato;

la figura 3 muestra la misma realización que en la figura 2, pero son la transferencia de partículas inhibida por un campo eléctrico actuando en repulsión desde el electrodo del diafragma/obturador del tipo de iris;

la figura 4 muestra en principio una segunda rea-

lización de un diafragma/obturador del tipo de iris, que comprende dos electrodos, mostrando la forma en la que las partículas cargadas son transferidas desde el generador de partículas a la zona de objetivo del miembro del sustrato;

la figura 5 muestra una realización típica de un diafragma/obturador del tipo de iris que comprende dos electrodos;

la figura 6 muestra en principio una tercera realización de un diafragma de iris que comprende cuatro electrodos, mostrando la forma en que las partículas cargadas son transferidas desde el generador de partículas a la zona de objetivo del miembro del sustrato, el cual puede desplazarse por un servo-mecanismo durante la formación de la dosis;

la figura 7 ilustra en principio un lado de un diafragma de iris típico que muestra un segundo electrodo;

la figura 8 muestra en principio un lado de un diafragma de iris típico que muestra un primer electrodo;

la figura 9 muestra en principio un diafragma de iris con dos electrodos, una dosis que se está formando en la zona de objetivo del miembro del sustrato, y dos fuentes de iones para eliminar la carga acumulada en la dosis que se está formando;

la figura 10 ilustra en principio un diafragma de iris con dos electrodos, una dosis que se está formando sobre la zona de objetivo del miembro del sustrato, una configuración del servomecanismo para desplazar el miembro del sustrato en relación con el iris y una fuente de iones para eliminar la carga acumulada en la dosis que se está formando;

la figura 11 ilustra conjuntamente con la figura 10, en principio, un miembro del sustrato en la forma de una casete giratoria con más de una zona de objetivo, una dosis formada sobre la zona de objetivo, y una fuente de iones para eliminar, una a una, las cargas acumuladas en la dosis que se está formando; y

la figura 12 muestra esquemáticamente un miembro del sustrato, un diafragma de iris, una dosis en formación y una fuente de iones posicionada por detrás del miembro del sustrato de conexión sin contacto físico con la tercera fuente de voltaje con el tercer electrodo;

Descripción de la invención

Se expone un método y un dispositivo que incluye una fuente de cargas para la rápida neutralización del campo electrostático creado y formado por una multitud de partículas cargadas de un polvo de medicación depositado sobre una zona de objetivo definido de un miembro de sustrato en el curso de un proceso de formación de la dosis. La distribución espacial de las partículas en la zona de objetivo se consigue por los medios de una técnica de campo electrodinámico y la deposición de partículas en un proceso de formación de la dosis. El término de "técnica de campo electrodinámico" en el contexto de este documento se refiere al campo eléctrico real en cuatro dimensiones, espacio y tiempo, que resultan de los potenciales perfectamente controlados, en términos de la sincronización de tiempos, frecuencia y amplitud, aplicado a una serie de electrodos situados en posiciones adecuadas en el espacio confinado por un aparato de formación de la dosis. El término "campo eléctrico cuasiestacionario" en este contexto utilizado para describir un campo o campos eléctricos que se controlan por los dispositivos de la fuente de voltaje con una impedancia controlada, en todas las partes de un sistema de con-

trol, en donde los voltajes aplicados pueden ser controlados arbitraria e individualmente en el dominio del tiempo de baja frecuencia.

Para facilitar la comprensión como y donde se aplican todos los voltajes, se supone que están referenciados con respecto al potencial de tierra a través de todo este documento. Naturalmente, el potencial de tierra puede ser intercambiado por un potencial arbitrario al utilizar la invención, y será evidente para un técnico especializado en el arte que cualquier potencial o voltaje podrá ser referenciado con respecto a otra fuente de potencial o voltaje, por ejemplo, con el fin de simplificar o mejorar un sistema de control, sin desviarse del alcance de la invención, según lo definido en las reivindicaciones adjuntas.

Se proporciona un generador de partículas de polvo, el cual genera partículas de polvo cargadas en forma positiva y/o negativa mediante el efecto corona, por humedad o por inducción de carga. Las partículas cargadas se emiten desde el generador al interior de una atmósfera controlada, normalmente aire, en donde entran en un campo eléctrico que procede de unos electrodos posicionados en la forma adecuada a unos potenciales adecuados suministrados por voltajes controlados de unas fuentes de voltaje adecuadas. Al menos uno de los electrodos comprende un diafragma/obturador eléctrico del tipo de iris. El diafragma/obturador del tipo de iris tiene al menos una abertura de un tamaño y forma adecuados, en donde las partículas pueden pasar a través y estando posicionado entre el generador de partículas y el sustrato. En una realización típica, el diafragma del tipo iris comprende dos electrodos con una arandela aislante delgada entre los mismos, y una única abertura a través del diafragma de iris. Los electrodos y la arandela aislante se fabrican típicamente como una placa de circuito impreso (PCB) con un lado superior y un lado inferior. El electrodo (lado superior por definición) más cercano al miembro del sustrato es típicamente circular en la forma, y concéntrico con la abertura, mientras que el otro electrodo (lado inferior por definición) es el más cercano al generador de partículas, y puede cubrir el lado inferior de la placa PCB completamente. En una realización preferida, el miembro del sustrato se posiciona verticalmente al revés por encima del generador de partículas, de forma tal que la fuerza electrostática neta que esté actuando sobre las partículas cargadas emitidas esté dirigida hacia arriba, contraactuando con la fuerza de la gravedad durante la formación de la dosis. De esta forma no podrían aterrizar partículas grandes o pesadas sobre la zona de objetivo por accidente bajo la influencia de solo la gravedad. Los potenciales aplicados a los electrodos del diafragma de iris están controlados por un sistema de control, el cual no forma parte de la invención. Los potenciales se varían preferiblemente en una forma determinada durante el curso del proceso de formación de la dosis, de forma tal que la dosis obtenga las propiedades que se pretenden. Aunque la transferencia de las partículas tiene lugar desde el generador a través del diafragma de iris hasta la zona de objetivo del miembro del sustrato, el potencial suministrado al electrodo superior del iris es típicamente de algunos pocos cientos de voltios, positivos o negativos, con el fin de atraer las partículas cargadas. El electrodo en el lado del fondo es alimentado típicamente con un potencial entre cero y algunas decenas de voltios, con el fin de repeler ligeramente las partículas cargadas, y

ayudar a guiar las partículas a través del diafragma de iris. Las partículas que emergen del lado superior de la abertura del diafragma de iris entran en el campo de atracción que emana del electrodo situado por detrás de la zona de objetivo del miembro del substrato. El electrodo de atracción está alimentado típicamente con un potencial de un valor de entre 500 y 2000 Vol-
5 tios. Las partículas que emergen por tanto continúan en su trayectoria en la dirección de la zona de objetivo. Durante el proceso de formación de la dosis, la transferencia de las partículas puede ser interrumpida por el sistema de control, lo cual puede crear un campo eléctrico de una fuerte repulsión dentro del dia-
10 fragma de iris, mediante el suministro de potenciales opuestos adecuados a los electrodos, de forma tal que ninguna de las partículas cargadas pueda penetrar en la abertura del diafragma de iris.

Con el fin de eliminar las limitaciones del arte pre-
vio en la masa de la dosis total y en el deficiente control espacial del esquema general de la dosis, es esencial conseguir una neutralización rápida y eficiente de las cargas de las partículas de polvo cargadas y de la zona de objetivo del substrato, es decir, la zona de deposición de la dosis, eliminando así el campo eléctrico de repulsión de la dosis durante la formación. Pueden utilizarse varios métodos, por ejemplo, efecto corona, efecto de inducción y de humedad, para generar las cargas de eculización, pero en una realización preferida se consigue una neutralización muy rápida, mediante por ejemplo la configuración de una fuente de iones de helio cargados positivamente, denominados como partículas alfa, cerca del substrato, de forma tal que los iones emitidos sean dirigidos hacia la dosis y la zona de objetivo del substrato. Los iones emitidos ionizan el aire y los iones de oxígeno y nitrógeno resultantes de cargas positivas y negativas pueden ser atraídos hacia la dosis y el substrato, mientras que algunos de los mismos colisionarán con la dosis y el substrato para recombinarse, neutralizando las cargas acumuladas en el proceso. Para conseguir los mejores resultados, es necesario por supuesto el seleccionar una fuente de iones de una intensidad adecuada, y proporcionar un apantallamiento adecuado, para dirigir las cargas hacia la dosis, o bien en el caso de que la zona de objetivo sea mayor que la zona en donde se forme la dosis, hacia la parte de la dosis en donde la deposición pueda tener lugar.

Mediante la inmediata neutralización de la carga de las partículas, es decir, al cabo de una fracción de segundo, una vez que la partícula haya sido depositada sobre el substrato se eliminará la influencia negativa de la carga de la partícula en las partículas entrantes. La deposición espacial de las partículas se mejora así ampliamente sin la deposición de partículas fuera de las zonas de objetivo, porque la suma de las cargas en la zona de asentamiento de la dosis y en dosis en formación como un conjunto se elimina de esta forma, eliminándose así la aparición de la distorsión y el campo eléctrico de repulsión. En una realización típica de la invención, la carga acumulada dentro de la dosis y la zona de deposición de la dosis se eliminan regularmente durante el proceso de formación de la dosis tal como se describe. Si la fuente de iones no puede posicionarse y ser apantallada para añadir las cargas de neutralización directamente hacia la dosis y la zona de objetivo, la dosis puede ser llevada dentro del alcance de una fuente de iones mediante un servosistema o viceversa, de forma tal que la carga acumu-
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

lada sea neutralizada al menos una vez o más, preferiblemente varias veces durante la formación de la dosis. Es también típico que el miembro del substrato tenga que pasar por la fuente de iones, para neutralizar cualquier carga residual de la zona de objetivo, antes de comenzar la operación de formación de la dosis.

El electro-polvo forma una sustancia de polvo seco activa o formulación de la medicación de polvo seco con una fracción de partículas finas (FPF) que presenta del orden del 50% o más de la masa de polvo con un tamaño de partículas aerodinámico inferior a 5 μm , y que proporciona propiedades electrostáticas con una carga específica absoluta por unidad de masa del orden del 0,1 a 25 $\mu\text{C/g}$ después de la carga, y que presenta una tasa de reducción de la carga constante Q_{50} superior a 0,1 s, con una densidad inferior a 0,8 g/ml, y una actividad en el agua a_w inferior a 0,5.

Como un ejemplo ilustrativo, el proceso de formación de la dosis puede ser comprendido mejor haciendo referencia a la figura 2. El generador de partículas 110, que no deberá confundirse con la mencionada fuente de iones, emite las partículas 101 provistas con una carga positiva o negativa, mediante la carga por el efecto corona, o carga de inducción o por humedad, mientras que las partículas entran en un primer campo eléctrico impuesto 120. El tipo de carga de las partículas dependerá de las características del polvo, y del método de la carga y los materiales en el generador, de forma que la mayoría de las partículas se cargarán en forma negativa o positiva cuando se emitan desde el generador para tomar parte en el proceso de formación de la dosis. En la siguiente exposición y en las ilustraciones se supone que las partículas emitidas están cargadas positivamente. No obstante, esto dependerá de las propiedades del polvo y del generador, siendo posible igualmente que las partículas estén cargadas negativamente, en cuyo caso los potenciales aplicados tienen que cambiar de signo, aunque la exposición sigue siendo válida. Con el fin de controlar el proceso de formación de la dosis en términos de la masa total de la dosis y del tiempo de formación de la dosis, deberá controlarse la transferencia de las partículas cargadas desde el generador de partículas a la zona de objetivo del miembro del substrato. A tal fin, se aplica un primer campo eléctrico entre la tierra 133 y un primer electrodo 130 conectado a una primera fuente de voltaje 135, incluyendo la impedancia de la fuente 136. El electrodo se posiciona preferiblemente a una corta distancia en el rango de 0,5 - 25 mm desde el miembro de substrato 140, entre el generador de partículas 110 y el miembro del substrato 140. La intensidad y dirección del campo eléctrico creado 120 pueden ajustarse mediante el ajuste del potencial del electrodo dentro de unos amplios límites, desde un voltaje negativo a uno positivo, tal como pueda ajustarse mediante la fuente de voltaje. Las partículas cargadas por tanto son atraídas o repelidas (véase la figura 2) desde el primer electrodo (véase la figura 3), el cual tiene al menos una abertura 150 de una dimensión y forma adecuadas cuando las partículas cargadas puedan pasar a su través. Tales aberturas pueden ser ranuras de forma circular, elíptica, cuadrada o estrecha, o bien de cualquier otra forma con el fin de adecuarse al proceso de formación de la dosis. En una realización preferida, la abertura o aberturas se encuentran en el rango 50 - 5000 μm como medidas principales. No obstante, las partículas atraídas por el primer electrodo pueden pegarse fácilmente al mis-
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

mo, lo cual influye en la eficiencia del sistema, siendo necesaria la limpieza frecuente.

Para eliminar el efecto de adherencia y para mejorar adicionalmente el nivel de control de la transferencia de las partículas a la zona de objetivo del miembro del substrato, puede introducirse un segundo electrodo opcional 230, tal como se muestra en la figura 4. Deberá posicionarse en un plano paralelo al primer electrodo 130, entre el primer electrodo y el substrato a una distancia de entre 0,07 y 2,5 mm desde el primer electrodo. En una realización preferida, que se muestra en la figura 5, el primer y segundo electrodos están integrados en un miembro 171 de una arandela aislante entre los electrodos. Las caras exteriores de los electrodos están revestidas preferiblemente con un recubrimiento 172 aislante de algunos pocos micrones de grosor, por ejemplo, de parylene, para detener el posible cortocircuito de los electrodos por las partículas adheridas. El grosor de la arandela se encuentra típicamente en el rango de 0,07 - 2 mm. Como ejemplo ilustrativo, los electrodos y el miembro de la arandela pueden fabricarse como una placa de circuito impreso. Existen muchos tipos disponibles comercialmente, por ejemplo, en términos del número de posibles capas conductoras, flexibilidad física y grosor.

El miembro de la arandela 171 constituye una barrera física entre el generador de partículas 110 y el substrato 140 con la zona de deposición de las partículas que es la zona de objetivo 160 para la deposición de las partículas cargadas 102. La distancia entre el electrodo superior o electrodos en la parte superior del miembro de la arandela y el substrato se encuentra en el rango de 0,5 a 25 mm. La única posibilidad de las partículas para alcanzar la zona de deposición de la dosis es por tanto pasar a través de las aberturas disponibles del primer y segundo electrodos y de los posibles electrodos adicionales, en el caso de ser introducidos.

Un tercer campo eléctrico adicional 320 se encuentra configurado entre la tierra 133 y un tercer electrodo 330 conectado a una tercera fuente de voltaje 335. Es posible hacer referencia a la tercera fuente de voltaje con la salida del primer o segundo electrodos en lugar de la tierra, para simplificar el control del proceso de deposición. El tercer electrodo se posiciona preferiblemente en una proximidad cercana por detrás del miembro del substrato 140 y la zona de deposición de la dosis 160, de forma tal que las líneas del campo eléctrico pasen a través de la zona de deposición de la dosis en la dirección del generador de partículas 110. El miembro del substrato puede fabricarse con un material dieléctrico o semiconductor o incluso un material conductor o una combinación de distintos materiales de los mencionados. En el caso en que el material en la zona de deposición de la dosis sea conductor, dicha zona puede constituir el tercer electrodo. La intensidad y dirección de un tercer campo eléctrico 320 puede ajustarse mediante el ajuste del potencial del tercer electrodo dentro de unos amplios límites a partir de un voltaje negativo a positivo, tal como el ajustado por la tercera fuente de voltaje, en caso de estar conectado al electrodo, de forma tal que las partículas cargadas sean transportadas acercándose o alejándose con respecto al tercer electrodo.

Las partículas cargadas 101 emitidas desde el generador 110 entran en el campo eléctrico combinado resultante de los potenciales aplicados al primer, segundo y tercer electrodos, respectivamente. El pri-

mer electrodo solo actúa como un dispositivo 170 de diafragma de iris, y la adición del segundo electrodo opcional mejora la eficiencia del dispositivo en forma considerable. Una realización típica del diafragma de iris eléctrico se muestra en las figuras 7 y 8, que muestran el lado superior y el lado inferior respectivamente. El al menos un electrodo, que constituye el diafragma de iris, transfiere las partículas 101 de polvo cargadas, emitidas desde el generador, a la zona de objetivo 160 en el miembro del substrato de una forma ordenada y controlada en términos de la masa, dirección y velocidad, al igual que un chorro de tinta de una impresora. Después de pasar por el diafragma de iris 170, las partículas se aceleran en el tercer campo eléctrico, el cual puede tener una componente de CA (corriente alterna), en la dirección de la zona de objetivo del miembro del substrato, es decir, la zona de deposición de la dosis 60, bajo la fuerza del campo de atracción provocada por el tercer campo que emana del tercer electrodo por detrás de la zona de deposición de la dosis. La zona de deposición puede ser estacionaria o desplazarse durante la distribución de las partículas. Mediante la utilización de un servomecanismo 190, que se muestra esquemáticamente en la figura 6, la deposición de las partículas puede ser controlada, de forma tal que la distribución espacial de las partículas sobre la zona de la dosis pueda ser controlada de forma arbitraria.

Con el fin de evitar que las partículas se depositen en forma aleatoria dentro o incluso fuera de la zona de objetivo, debido al campo eléctrico local de repulsión que emana de las cargas de las partículas ya depositadas, el campo electrostático creado tiene que ser neutralizado durante el proceso de formación de la dosis. En dicho caso, no se formarán campos eléctricos de repulsión local significativos, que puedan distorsionar el tercer campo eléctrico y debilitando su potencia de atracción, conduciendo a una dispersión de las partículas cargadas entrantes. Si las cargas que se acumulan en la dosis y en la zona de la dosis se neutralizan con frecuencia, las nuevas partículas pasarán automáticamente desde la salida del diafragma de iris al punto más cercano de la zona de la dosis, de forma tal que existirá una distinción precisa entre la dosis formada y las zonas periféricas del substrato.

El problema presentado por el campo de repulsión creado, provocado por las partículas cargadas acumuladas se muestra en la figura 1. Básicamente, las partículas de polvo cargadas 101 (positivas o negativas, en la figura 1 se supone una carga positiva) se transportan mediante el campo eléctrico 120 a través de un diafragma de iris 170, y a continuación por el campo 320 hacia la zona de objetivo 160 del miembro del substrato 140, en donde las partículas 102 se depositan formando la dosis 180. Cuantas más partículas se depositen, se dispondrán de menos zonas libres de nuevas partículas. Las partículas cargadas acumuladas crean un campo eléctrico local, el cual ejercerá una fuerza 421, que a su vez repelerá las partículas entrantes nuevas 102, forzando a algunas 103 a depositarse fuera de la zona de objetivo o a quedar retenidas y desperdiciadas sobre las paredes del aparato de formación de la dosis. En una realización preferida, se utiliza el electro-polvo, pero pueden ser posibles de utilización otros polvos de medicación, lo cual se reconocerá fácilmente por técnicos especializados en el arte.

Un elemento clave de la invención se muestra esquemáticamente en las figuras 9, 10, y 11, es decir, el elemento que neutralizará la carga acumulada de las partículas depositadas sobre la zona de la dosis. Pueden utilizarse varios métodos por ejemplo, efecto corona, efecto de inducción o por humedad, para generar las cargas de neutralización, aunque en la realización preferida, se ha encontrado como el más eficiente una fuente radioactiva 195 de partículas alfa (átomos de helio cargados positivamente). Estas fuentes están disponibles comercialmente con facilidad, por ejemplo, a través de NRD LLC, Grand Island, N. Y., y que se utilizan específicamente para descargar objetos cargados eléctricamente. Las partículas alfa se dispersan uniformemente desde, por ejemplo, una fuente puntual, ionizando el aire periférico, creando iones tanto positivos como negativos. Los nuevos iones son atraídos hacia las partículas cargadas en la forma opuesta, y a otros objetos cargados en la proximidad, y se combinan para formar átomos normales, utilizando la carga en exceso de los objetos con los cuales colisionan. El alcance activo desde la fuente de iones es solo de algunos pocos centímetros. Es muy fácil detener las partículas alfa dentro del alcance activo, mediante la colocación de cualquier material sólido en el trayecto, de forma similar a una hoja de papel. Una fuente puntual radioactiva preferida es el modelo P-2042 Nuclespot™, que está basada en el Polonium-210, pero están disponibles otros modelos, para adecuarse a todas las clases de aplicaciones. El Polonium-210 se utiliza actualmente y tiene un largo historial de utilización en todas las clases de industrias, en las cuales sea un problema la electricidad estática. La radiación no afecta al polvo de medicación de ninguna forma, además de neutralizar la carga, y no deja residuos de los átomos de helio (gas inerte), que son el resultado de la colisión de las partículas alfa con las moléculas de aire en donde se toman dos electrones de los átomos de oxígeno y nitrógeno. En su esfuerzo para recombinarse, se establece una corriente de iones que neutralizan rápidamente los objetos cargados y las superficies dentro del alcance activo de la fuente puntual radioactiva.

En una realización, que se muestra en la figura 9, es posible dirigir las partículas alfa mediante el diseño de al menos un miembro de dirección 106 que apunta al punto sobre la dosis, en donde se depositen las partículas de polvo 102, de forma tal que inmediatamente después de la deposición, la carga de las partículas individuales quede neutralizada. En una realización diferente, la fuente de iones 195 se coloca fuera del punto en donde se forme la dosis, que se muestra en la figura 10. El mencionado servo-dispositivo 190 antes mencionado se configura ahora para retirar el substrato 140 con la zona de la dosis 160 después de solo una operación de formación de la dosis parcial antes de que muchas partículas cargadas 102 puedan haberse depositado, con el fin de neutralizar las cargas acumuladas desde la zona de deposición de la dosis y la dosis 180, mediante la exposición de la dosis y el substrato a los iones emitidos desde la fuente. Otra realización incluso se muestra en la figura 11, mostrando una configuración típica, en donde el miembro del substrato es una casete 140 que soporta al menos una zona de objetivo 160 para la formación de la dosis, y una fuente de iones dirigida hacia la zona de ob-

jetivo, la cual recibirá la dosificación siguiente en una secuencia repetida de las operaciones de formación de la dosis. En general, para todas las realizaciones, es necesario incluir las pantallas 197, las cuales absorberán las cargas que de otra forma pondrían en riesgo la interferencia con las partículas cargadas que se transportan en los campos eléctricos configurados para controlar el transporte, distribución y la deposición final de las partículas en el proceso de formación de la dosis.

En una realización diferente pueden existir restricciones físicas en un miembro que soporte uno o más miembros del substrato con miras a las dosis, lo cual hace difícil o imposible el configurar un contacto de un electrodo por detrás del miembro del substrato, tal como se ha expuesto previamente. En tal caso, ilustrado esquemáticamente en la figura 12, puede aplicarse ventajosamente una fuente de iones independiente 195, para hacer contacto eléctrico con el tercer electrodo 330 por detrás del miembro del substrato 140, sin contacto físico real. Las partículas alfa emitidas ionizan el aire, el cual actúa como un conductor eléctrico entre la fuente de iones y el tercer electrodo, el cual tiene que ser eléctricamente conductor. La fuente de iones deberá ser de una dimensión adecuada, y siendo colocada dentro de su alcance operativo de trabajo de 0-30 mm desde el tercer electrodo de la parte posterior del miembro del substrato. Si la envoltura metálica de la fuente de iones está conectada a la tercera fuente de voltaje 335 con la impedancia interna efectiva 336, la cual incluye ahora la impedancia del intervalo de aire, una parte del voltaje aplicado estará también presente como un potencial en el tercer electrodo, de forma tal que pueda controlarse en su totalidad el tercer campo.

Es de destacar que para todas las realizaciones prácticas de la invención no es problema la deposición de grandes cantidades de polvo, en el supuesto de que la influencia negativa del campo electrostático creado a partir de las partículas cargadas acumuladas puedan constituir la dosis, y neutralizándose las cargas parásitas del substrato, mediante la eliminación de las cargas según lo descrito en la anterior descripción. A continuación, la intensidad del campo del tercer electrodo es aproximadamente constante a través del substrato y desarrollándose la dosis. El proceso de distribución y la formación de la dosis no son sensibles a las variaciones entre las partículas en la carga total o en la carga específica. En tanto que la partícula tenga una carga del tipo correcto y gestione el paso del apantallamiento en el diafragma de tipo iris, se depositará automáticamente sobre la zona de la dosis en tanto que exista un campo. Suponiendo que se proporcionan los instrumentos de medida adecuados para utilizar la monitorización de la dosis mientras que se forma, es fácil controlar el proceso en línea de la formación de la dosis descrita, utilizando la predicción estándar, con los métodos de control de alimentación directa y de retroalimentación, en combinación si fuera necesario.

Lo que se ha expuesto anteriormente es a modo solo de ejemplo, siendo obvias muchas variaciones de las realizaciones expuestas para un técnico especializado en el arte, sin desviarse del alcance de la invención, según lo definido por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la rápida neutralización de un campo electrostático creado, formado por una multitud de básicamente unas partículas cargadas que constituyen un polvo de medicación depositado sobre una zona de objetivo definido de un miembro de sustrato en un proceso de formación de la dosis, **caracterizado** porque tiene las etapas de:

aplicación de un dispositivo que comprende una fuente (195) de cargas eléctricas que emitan cargas positivas y negativas o ambos tipos dentro de un alcance de una dosis (180) que esté formándose sobre la zona de objetivo definida del miembro del sustrato (140);

disposición de una transmisión de cargas eléctricas de ecualización a una multitud de partículas cargadas, depositadas sobre la zona de objetivo (160) del miembro del sustrato, con el fin de ecualizar la carga en la dosis formada y para ecualizar también las cargas parásitas sobre la superficie del sustrato.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque tiene las etapas de:

controlar un potencial del electrodo sin ningún contacto físico con el electrodo,

establecer un contacto eléctrico sobre un intervalo de aire entre un electrodo (330) por detrás de un miembro del sustrato (140) y una fuente de voltaje (335) mediante

el uso de una fuente (195) de cargas eléctricas para emitir unas cargas suficientes dentro de un intervalo de aire, para establecer un contacto eléctrico entre un electrodo (330) y una fuente de voltaje (335), dando lugar a una impedancia de la fuente (336) inferior a 1 GΩ;

conectar un potencial controlado desde la fuente de voltaje a través del intervalo de aire al electrodo (330), creando así un campo eléctrico necesario que emanará del electrodo para el transporte de las partículas cargadas (102) hacia la zona de objetivo (180) en el proceso de formación de la dosis.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque se configura una fuente de iones (195) como la fuente de cargas de neutralización eléctrica, y proporcionando opcionalmente la fuente de iones con los miembros de dirección (196) y unas pantallas (197).

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque se configura un generador de cargas (195) del tipo corona, como la fuente de cargas de neutralización eléctrica, y proporcionando opcionalmente la fuente (195) con unos miembros de dirección (196) y pantallas (197).

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque se configura un generador de cargas del tipo de inducción (195) como la fuente de cargas de neutralización eléctrica, y proporcionando opcionalmente la fuente (195) con miembros de dirección (196) y pantallas (197).

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque se configura un generador de cargas del tipo por humedad (196) como la fuente de cargas de neutralización eléctrica, y opcionalmente proporcionando la fuente con miembros de dirección (196) y pantallas (197).

7. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque se configura una transmisión continua de cargas de neutralización desde una

fente de cargas (195) dirigidas hacia una multitud de partículas cargadas (102), depositadas sobre la zona de objetivo (160) del miembro del sustrato (140) durante un proceso de formación de la dosis.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque se posiciona la fuente (196) de las cargas de neutralización fuera del alcance de una zona de formación de la dosis, de forma tal que el miembro del sustrato (140) con la zona de objetivo definida (160) y la dosis (180) que está formándose pueda llevarse dentro del alcance de las cargas emitidas, por los medios de un servo-dispositivo (190), de forma tal que la dosis (180) que esté formándose sea llevada temporalmente a una posición para conseguir el campo electrostático local acumulado neutralizado al menos una vez durante la formación de la dosis.

9. Un dispositivo para la neutralización rápida de un campo electrostático creado formado por una multitud de básicamente partículas cargadas (102), constituyendo un polvo de medicación depositado sobre una zona de objetivo definida (160) de un miembro del sustrato (140) en un proceso de formación de la dosis, **caracterizado** porque tiene:

una fuente (195) de cargas de neutralización eléctrica, que emite cargas positivas o negativas o ambos tipos de carga dentro del alcance operativo de trabajo de una dosis de medicación (180) que esté siendo formada sobre la zona de objetivo (160) del miembro del sustrato (140);

un servo-dispositivo mecánico (190) para transmitir las cargas desde la fuente (195) de las cargas eléctricas en la multitud de partículas cargadas (102) depositadas en la zona de objetivo (160) del miembro del sustrato (140) para el fin de neutralizar la carga de la dosis (180) en la formación, y cargas parásitas sobre la superficie del sustrato (140).

10. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado** porque tiene un potencial del electrodo que está controlado sin contacto físico con el electrodo,

un servo-dispositivo mecánico (190) para transmitir las cargas desde la fuente (195) de las cargas eléctricas a la multitud de las partículas cargadas (102) depositadas sobre la zona de objetivo (160) del miembro del sustrato (140) con el fin de neutralizar la carga de la dosis (180) en la formación y las cargas parásitas en la cara del sustrato (140);

una fuente (195) de cargas eléctricas que emite unas cargas suficientes a un intervalo de aire para establecer un contacto eléctrico entre un electrodo (330) y una fuente de voltaje (335) dando lugar a una impedancia inferior a 1 GΩ;

un potencial controlado conectado desde la fuente de voltaje (335) a través del intervalo de aire hacia el electrodo (330), creando así un campo eléctrico necesario que emana del electrodo para el transporte de las partículas cargadas (103) a la zona de objetivo definida (160) del proceso de formación de la dosis.

11. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, **caracterizado** porque la fuente de voltaje (335) tiene una impedancia inferior a 100 MΩ.

12. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, **caracterizado** porque la fuente de cargas de neutralización eléctrica es una fuente de iones (195), la cual está provista opcionalmente con miembros de dirección (196) y pantallas (197).

13. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, **caracterizado** porque la fuente de cargas de

neutralización eléctrica (195) es un generador de cargas de efecto corona, el cual se proporciona opcionalmente con los miembros de dirección (196) y pantallas (197).

14. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, **caracterizado** porque la fuente de cargas de neutralización eléctrica (195) es un generador de cargas del tipo de inducción, el cual está provisto opcionalmente con miembros de dirección (196) y pantallas (197).

15. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10, **caracterizado** porque la fuente de cargas de neutralización eléctrica (195) es un generador de cargas de tipo por humedad, el cual está provisto opcionalmente con miembros de dirección (196) y pantallas (197).

16. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación

9 ó 10, **caracterizado** porque la fuente de cargas de neutralización (195) transmite continuamente cargas de neutralización dirigidas hacia la multitud de partículas cargadas (102) depositadas en la zona de objetivo (160) del miembro del substrato (140).

17. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado** porque la fuente de cargas de neutralización está situada fuera del alcance de la zona de formación de la dosis, pero en una posición en donde el miembro del substrato (140) y la dosis que está formándose puede desplazarse dentro del alcance de las cargas de neutralización emitidas por los medios de un servo-dispositivo (190), de forma tal que la dosis (180) que esté formándose es llevada temporalmente a una posición para conseguir la neutralización del campo electrostático local acumulado al menos en una vez durante la formación de la dosis.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

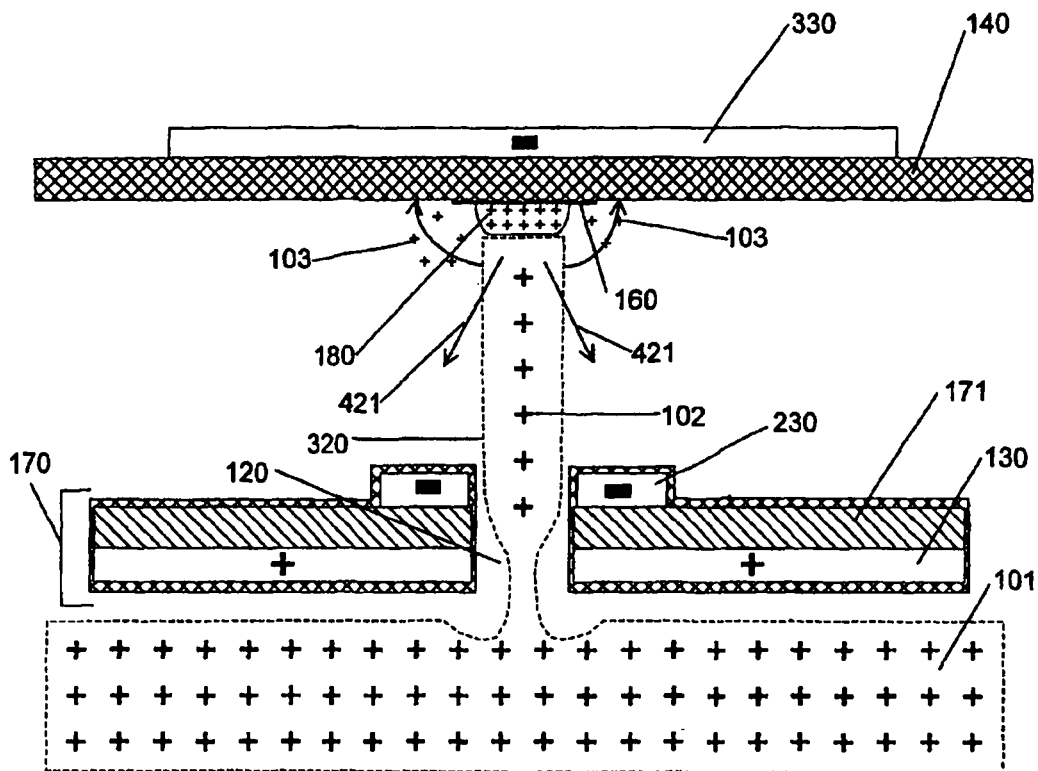


Fig. 1

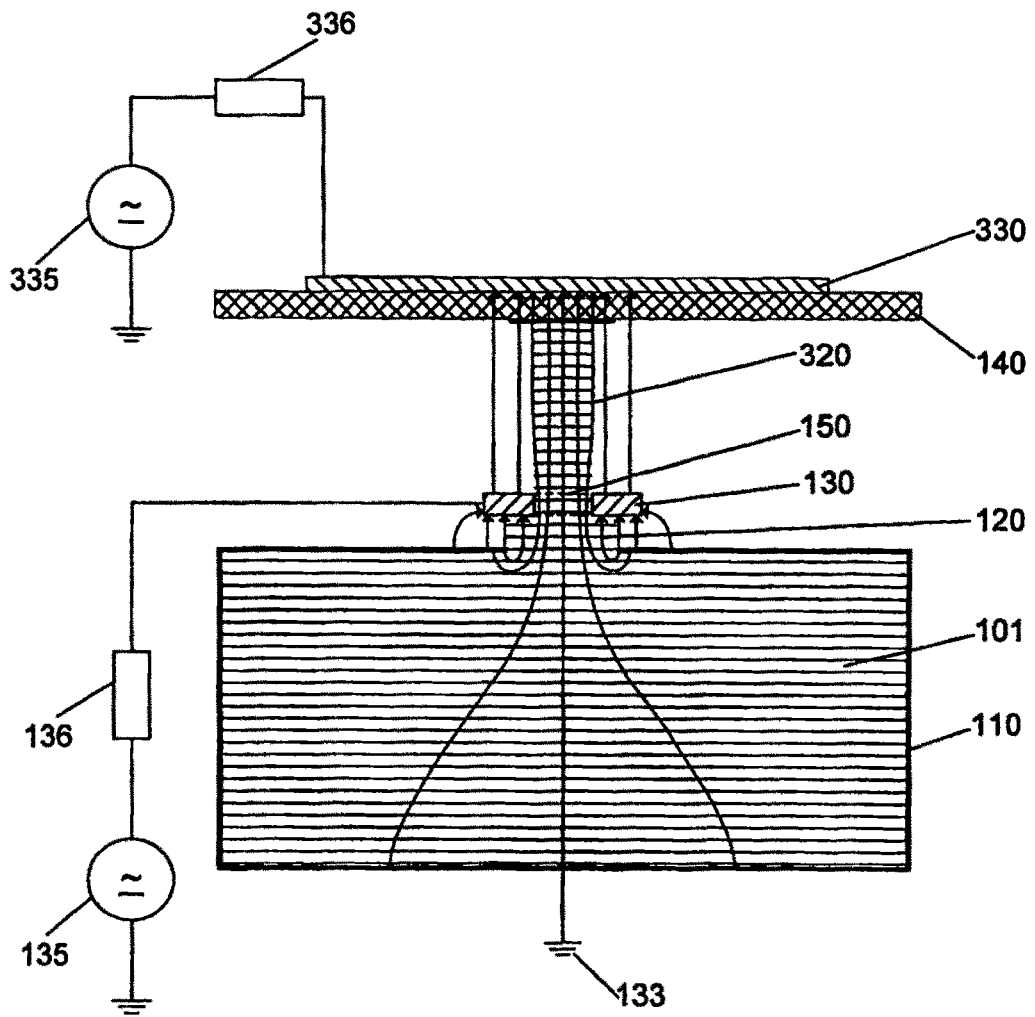


Fig. 2

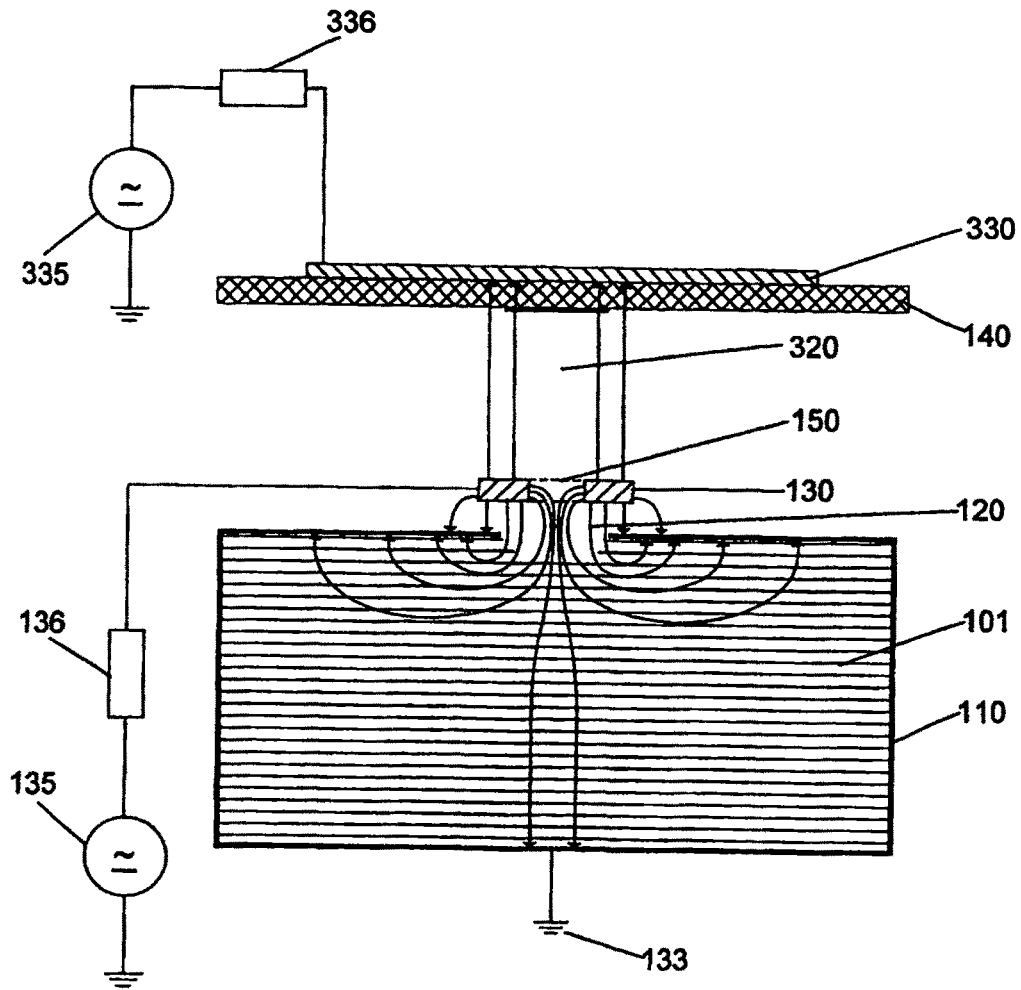


Fig. 3

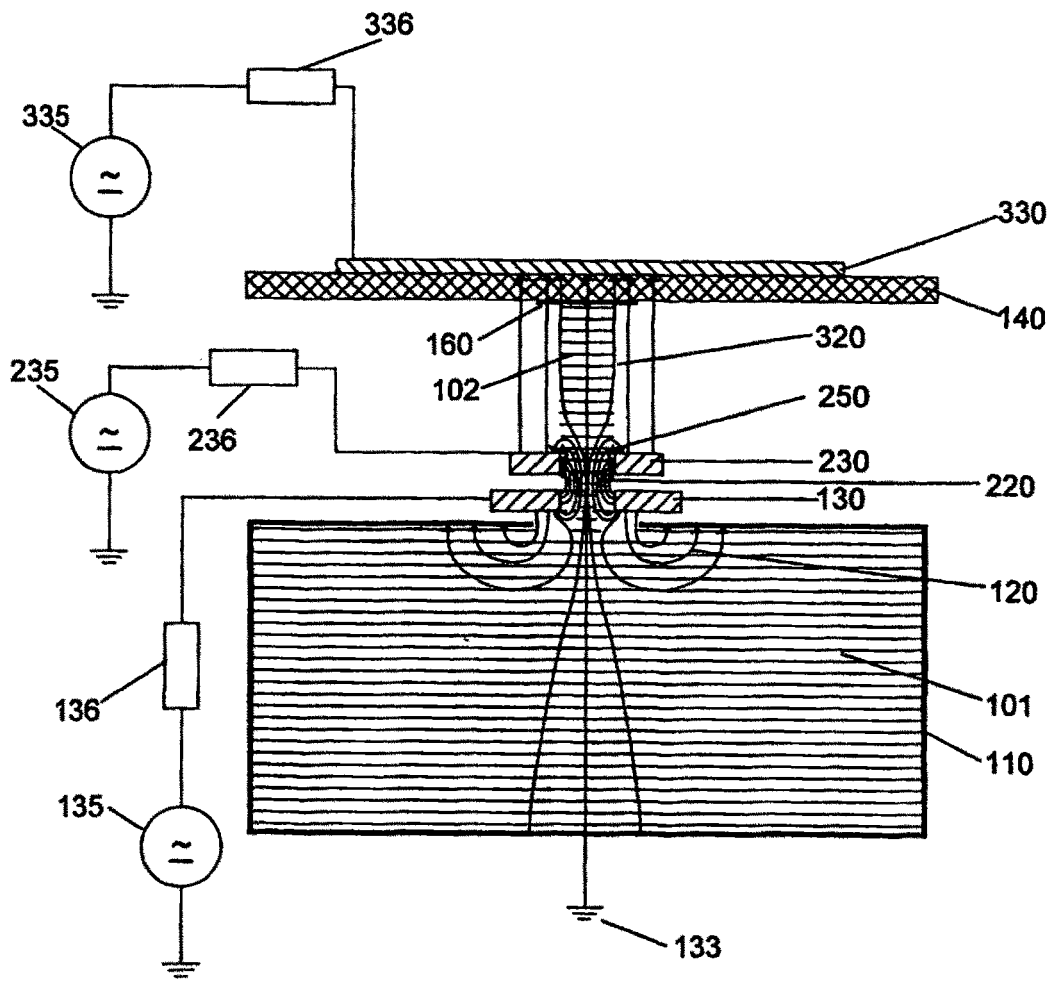


Fig. 4

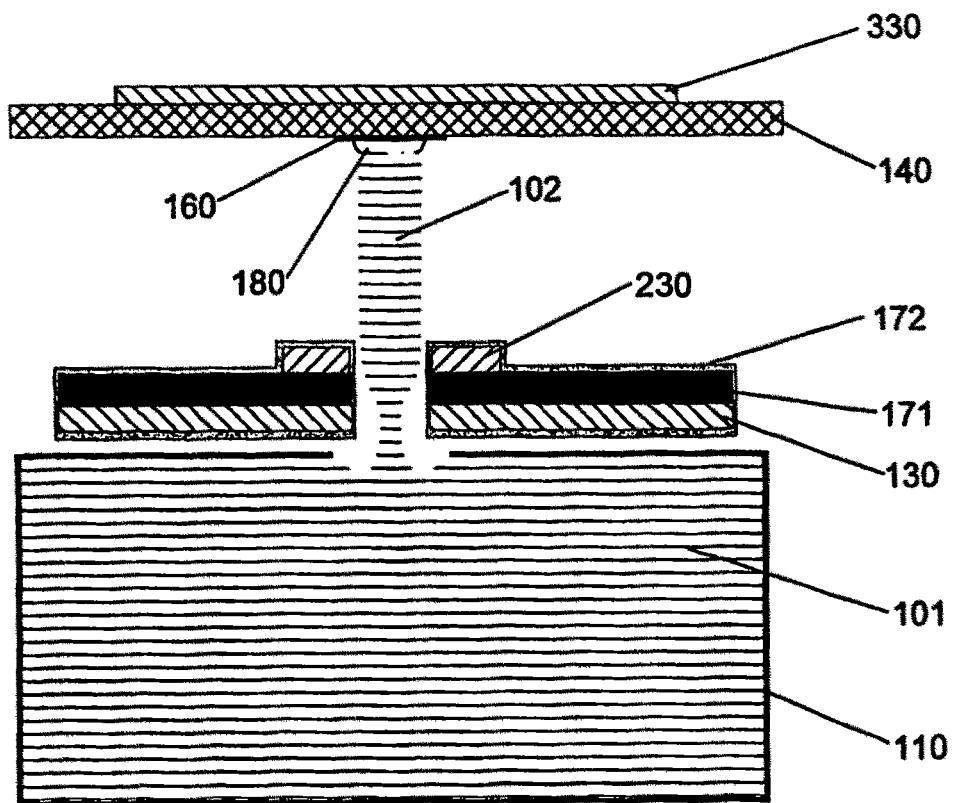


Fig. 5

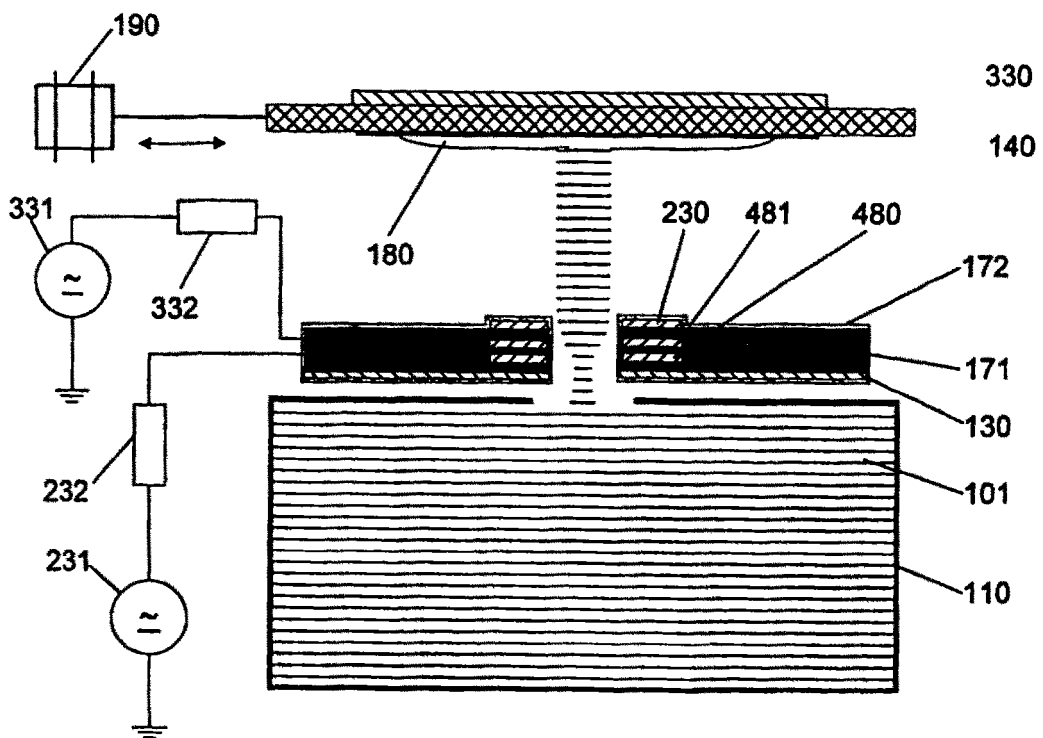


Fig. 6

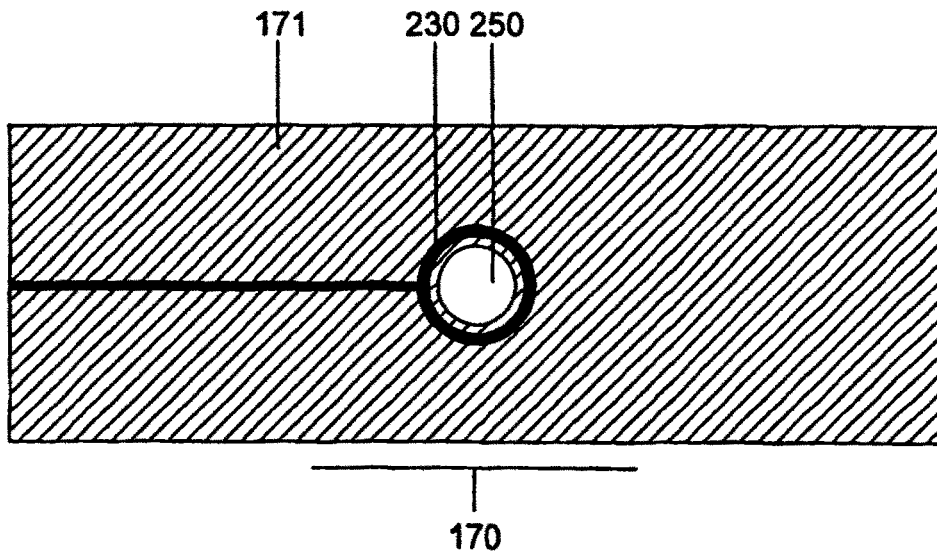


Fig. 7

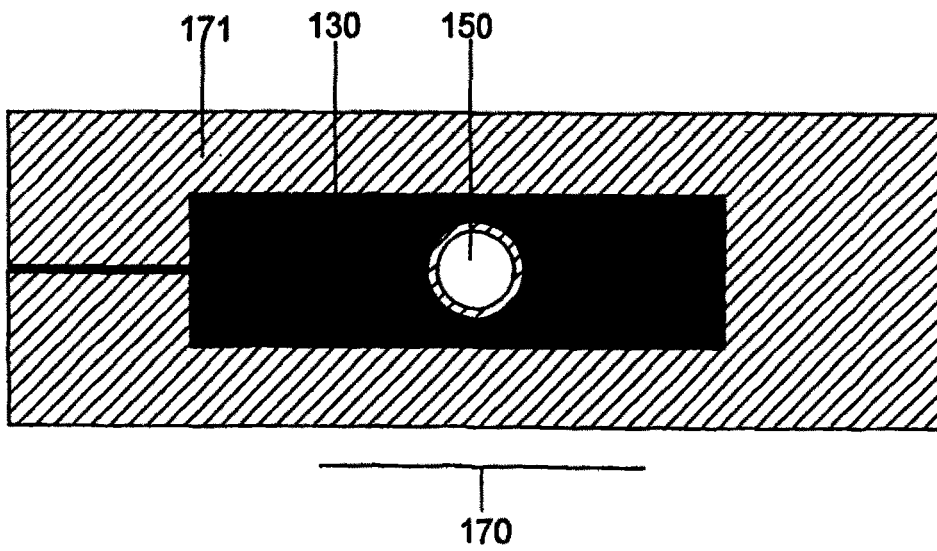


Fig. 8

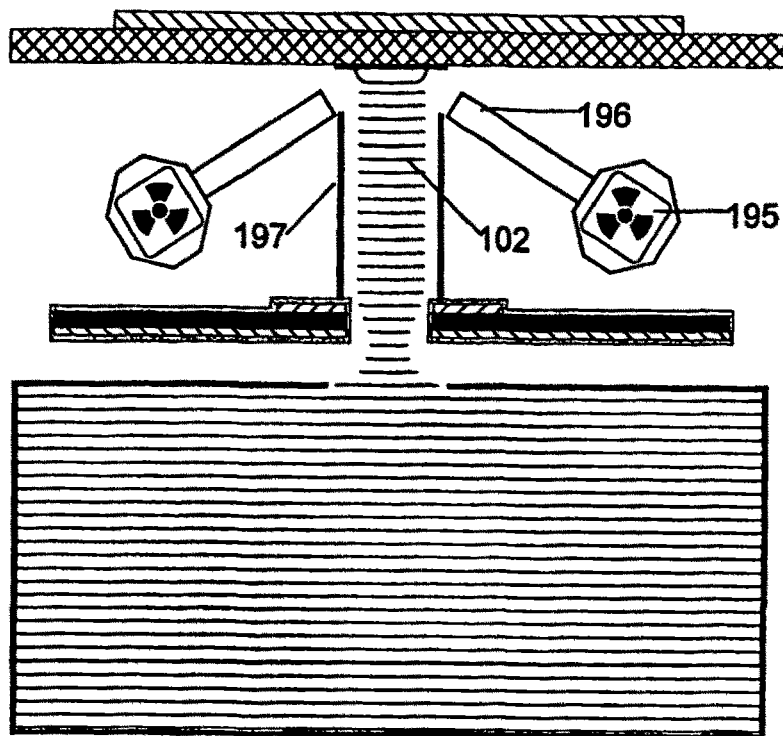


Fig. 9

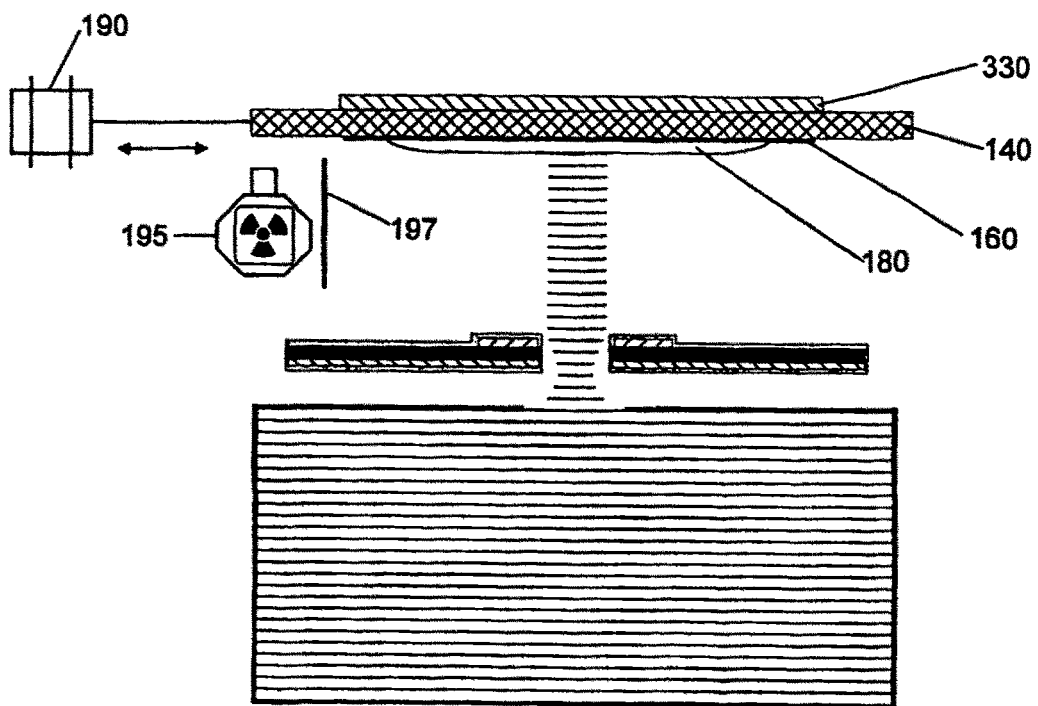


Fig. 10

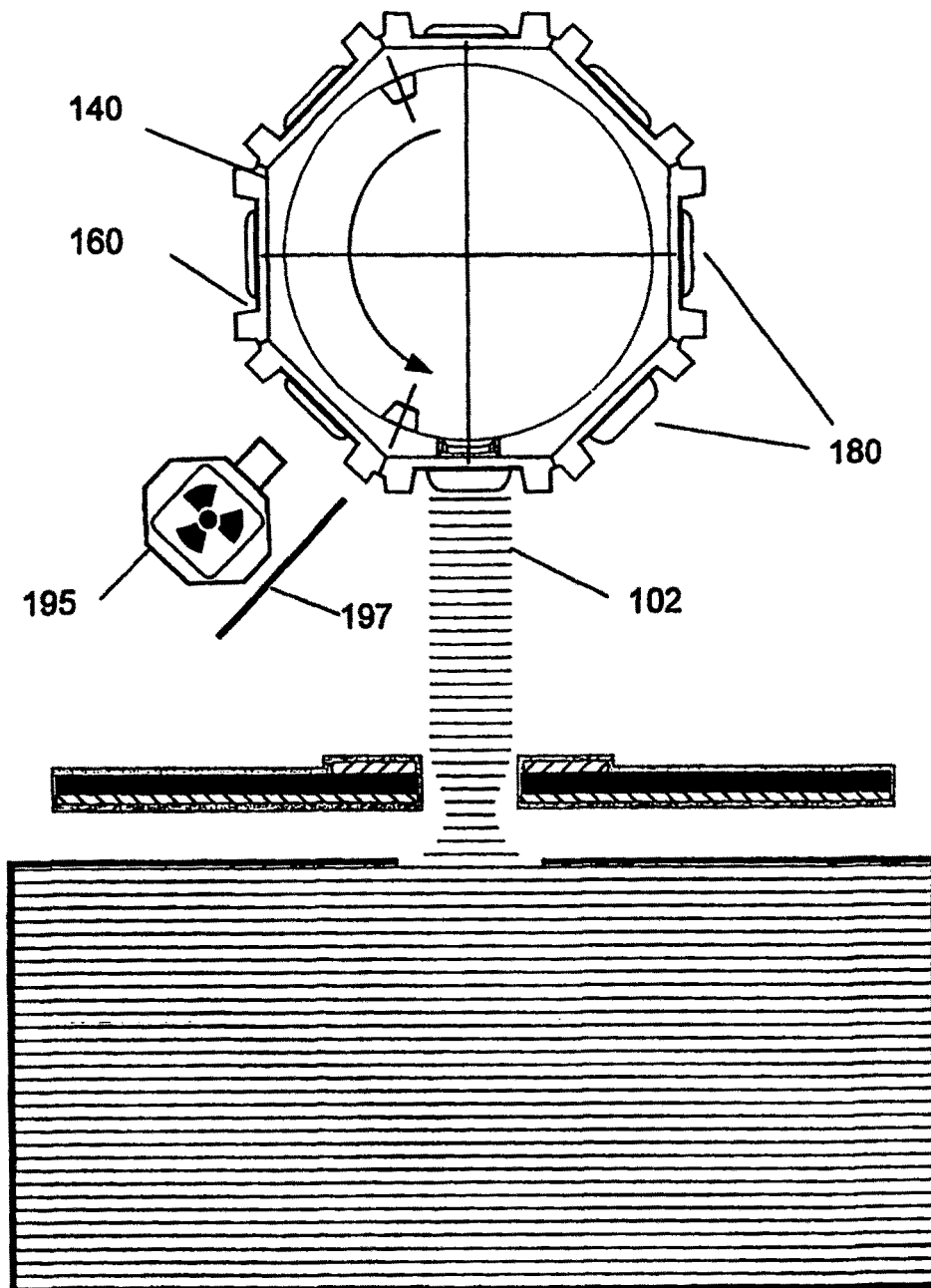


Fig. 11

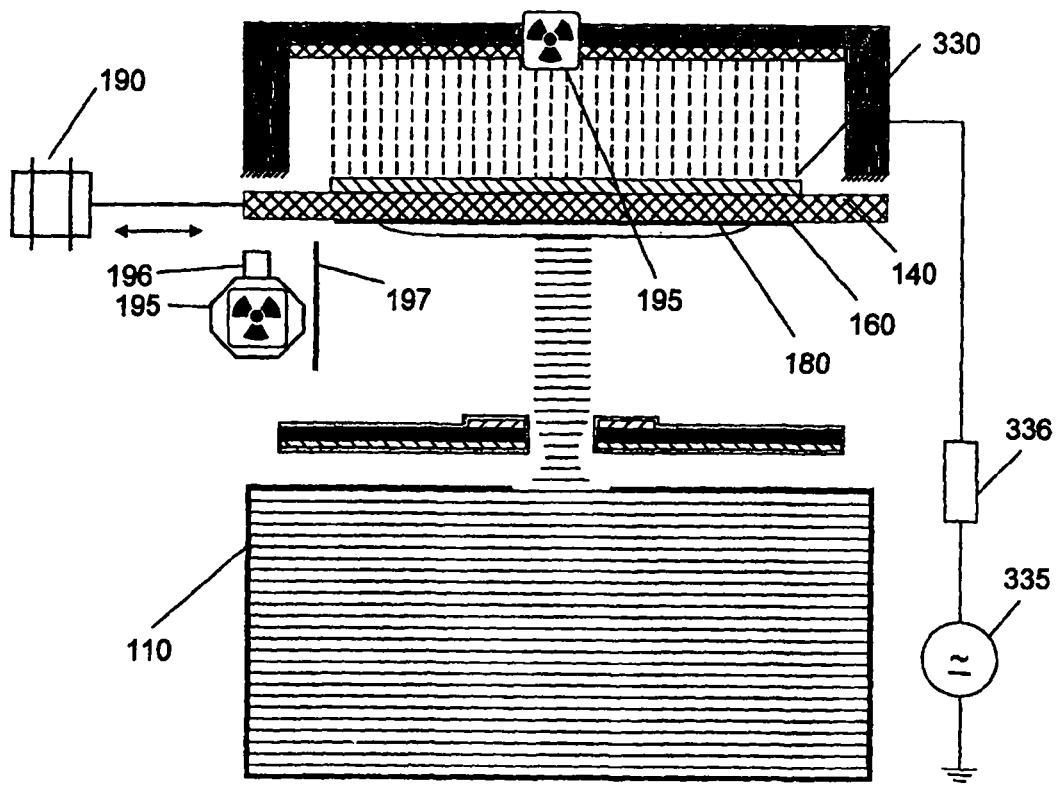


Fig. 12