

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 112**

51 Int. Cl.:

G01G 13/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2000 E 06023883 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 1752744**

54 Título: **Aparato y procedimiento para dispensar pequeñas cantidades de partículas**

30 Prioridad:

05.11.1999 GB 9926335

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.06.2013

73 Titular/es:

**POWDERJECT RESEARCH LIMITED (100.0%)
Ramsgate Road Sandwich
Kent CT13 9NJ , GB**

72 Inventor/es:

**MACMICHAEL, BRUCE y
WESTLAND, DUNCAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 407 112 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

Aparato y procedimiento para dispensar pequeñas cantidades de partículas

La presente invención se refiere a dispositivos y a procedimientos para dispensar partículas en masa, en particular, dispositivos que son capaces de dispensar cantidades muy pequeñas (típicamente menores de 5 mg de partículas) de forma exacta y reproducible. El dispositivo también se puede usar para dispensar mayores pesos con precisión, por ejemplo, 100 mg.

La presente invención es aplicable a muchos tipos de dispensación de partículas. En particular, la presente invención es aplicable a aplicaciones farmacéuticas de dispensación de partículas tales como el llenado, con una dosis predeterminada de partículas, de inhaladores de polvo seco, de cápsulas y de estuches dosificadores de fármacos para su uso en sistemas de inyección propulsados por gas.

En el documento US 5.630.796, se describió un procedimiento y un dispositivo para acelerar partículas de fármaco a través de la piel, superficies mucosas y otras capas. Este dispositivo produce el arrastre de pequeñas partículas en un gas a muy alta velocidad, acelerándolas con suficiente fuerza como para que penetren en la piel. Las partículas pueden constituir compuestos y composiciones farmacéuticas en polvo o material genético que se puede unir a partículas portadoras (tales como oro). Antes accionar el dispositivo, las partículas están retenidas entre dos diafragmas rompibles. Cuando se acciona el dispositivo y se libera el gas del depósito de gas, los diafragmas se rompen y las partículas son arrastradas en el flujo de gas. Preferentemente, los dos diafragmas rompibles están constituidos en forma de un estuche para fármacos integrado y amovible. Esto permite usar el mismo dispositivo más de una vez, simplemente sustituyendo el estuche cada vez que se usa el dispositivo. También permite suministrar el dispositivo por separado de las partículas con la opción de elegir qué partícula se va a acelerar después de la fabricación.

En el documento JP 63 258310, se divulga un alimentador vibratorio de polvo con una malla, en el que la dosificación se controla mediante la vibración de la tolva de modo que se controla la obstrucción/desobstrucción de la malla.

En el documento GB 2 306 950 se divulga una disposición de alimentación de material particulado, por ejemplo, óxido de plutonio, que incluye un conducto de administración con una criba en el mismo y miembros para golpear la criba y ayudar a que el flujo de material pase por la misma.

Para algunas aplicaciones, es necesario controlar rigurosamente la cantidad de partículas inicialmente contenida en el estuche. Aunque algunos fármacos tales como la lidocaína no son muy específicos de la dosis, otros fármacos tales como la insulina requieren ser administrados a dosis controladas con precisión. Además, algunos fármacos son sumamente potentes en su forma pura, lo que significa que se deben usar cantidades muy bajas. Aunque esta potencia se puede reducir cambiando la formulación del fármaco, esto resulta en un aumento del gasto global, pues se requiere una etapa adicional de formulación en la que el fármaco puro se mezcla con un excipiente. Además, las dificultades de formulación pueden dar lugar a un retraso no deseado de la llegada del producto farmacológico al mercado.

Además, algunos fármacos y vacunas son muy caros, lo que significa que la cantidad mínima para dar el efecto deseado debe atenerse a razones económicas. Por ejemplo, las partículas de oro revestidas de ADN son caras, y algunos compuestos terapéuticos pueden costar decenas de miles de dólares por gramo.

Como se puede imaginar, a menudo es esencial cargar los estuches de forma precisa y reproducible con cantidades conocidas de partículas por razones de seguridad. Una sobredosis de algunos fármacos puede tener consecuencias desastrosas, mientras que una dosis insuficiente puede hacer que el agente terapéutico no tenga el efecto deseado con consecuencias igualmente indeseables.

Además, es ventajoso administrar rápidamente los estuches de modo que se pueda generar una alta producción de estuches cargados en un tiempo dado. Se prefiere además que cualquier aparato usado cumpla con los requisitos de limpieza asociados con la producción farmacéutica.

Con todo esto en mente, la presente invención aborda el problema de que, tradicionalmente, ha sido muy difícil dosificar cantidades muy pequeñas de partículas de una forma precisa y reproducible, evitando malgastarlas de manera no deseada. Además, los procedimientos de dosificación anteriores no han sido muy tolerantes a la falta de homogeneidad de la formulación, la forma y el tamaño de las partículas que se están usando. Los productos farmacéuticos se han dosificado convencionalmente mediante procedimientos volumétricos que requieren un control preciso de los parámetros del procedimiento cuando se requiere una dosis de masa de partículas específica.

Hay varios procedimientos conocidos que se podrían usar para dosificar pequeñas cantidades de partículas.

En primer lugar, se conoce un procedimiento de vacío que se describirá con referencia a la Figura 1. En este caso, se coloca un pequeño tubo capilar 11 que tiene un émbolo 12 de desplazamiento volumétrico conocido en un suministro de partículas 13 con el émbolo completamente extendido, es decir, alineado con el extremo del tubo

capilar – véase la Figura 1a. Entonces, se retrae el émbolo una cierta distancia (véase la Figura 1b) y las partículas son succionadas en el espacio dejado por el émbolo en el tubo capilar (véase la Figura 1c). Después, se extiende el émbolo para empujar las partículas desde el tubo capilar al interior del estuche u otro receptáculo a llenar; véase la Figura 1d. Este procedimiento tiene la desventaja de que, aunque el volumen de partículas obtenido se puede controlar bastante bien, la masa real de partículas depende de la densidad en el momento, pudiendo las burbujas de aire y otras anomalías reducir la masa total suministrada. Además, la acción de empuje del émbolo aplica fuerzas sobre las partículas que pueden dañarlas, especialmente si son partículas frágiles de fármaco. Este procedimiento tiene el problema adicional de que se requieren partículas de fármaco que fluyan libremente para obtener una dosificación precisa. Por lo tanto, se debe desarrollar una formulación de partículas de fármaco que produzca un polvo que fluya libremente. Si el polvo no fluye libremente, se puede producir una dosificación inexacta.

Un segundo procedimiento (no representado) implica la aplicación de la tecnología de impresión electrostática a la dispensación de partículas, es decir, el uso de partículas cargadas electrostáticamente que son manipuladas por medio de campos eléctricos. Este procedimiento tiene la desventaja de que las partículas deben estar cargadas electrostáticamente (lo que puede no ser deseable) y de que el sistema de circuitos electrónicos necesario para manipular el número correcto de partículas sobre una superficie o en un recipiente es complejo y costoso. Además, resulta muy difícil controlar los campos electrostáticos para que no se vean influenciados por interferencias externas. Un problema adicional es que es necesario cargar las partículas sistemáticamente, por lo que se deben evitar los cambios en la forma y el tamaño de las mismas. Las diferencias en el tamaño de partícula tienen un efecto drástico en la carga relativa de la partícula que se puede alcanzar. Esto supone un problema más para la formulación.

Un tercer procedimiento, mostrado en la Figura 2, conocido como "rascador" implica compactar partículas en un receptáculo de volumen conocido (véase la Figura 2a) y luego, con un cuchillo o una cuchilla afilada eliminar cualquier partícula sobrante que se encuentre sobre los bordes superiores del receptáculo - véanse las Figuras 2b y 2c. Como se puede apreciar, se llena un receptáculo 21 de partículas 22 hasta que rebosa. Se usa una cuchilla 23 para eliminar las partículas en exceso sobre el borde superior del receptáculo 21, dejando un volumen estándar de partículas 24. Este procedimiento no es deseable, porque aplica fuerzas intensas a las partículas, no sólo durante el procedimiento de compactación, sino también al usar la cuchilla para retirar la capa superior de partículas. Este procedimiento también tiene el problema de que se debe aplicar una gran cantidad de esfuerzo en la formulación de las partículas de fármaco para que queden sueltas y homogéneas. Además, este procedimiento no es realmente adecuado para aplicaciones a pequeña escala, en las que es necesario dispensar de manera exacta menos de 5 mg de partículas.

La presente invención es una alternativa a las técnicas anteriormente mencionadas. Se ha descubierto el modo de dispensar con precisión pequeñas cantidades de partículas de una forma reproducible, con muy poco desperdicio de las mismas. Además, el procedimiento no requiere la aplicación de un esfuerzo excesivo en la formulación de las partículas de fármaco. Se puede administrar casi cualquier partícula, independientemente de la composición, y de cualquier forma y tamaño, de acuerdo con la presente invención. Por lo tanto, se evita el esfuerzo aplicado convencionalmente en la obtención de una formulación homogénea de partículas sueltas de fármaco. En otras palabras, la presente invención permite la administración de partículas de fármaco puras o poco formuladas de manera precisa.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un aparato para dispensar partículas que comprende:

- un retenedor de partículas para retener un suministro de las partículas a dispensar, teniendo dicho retenedor de partículas una pluralidad de aberturas para dispensar dichas partículas a su través;
- un accionador de liberación de partículas para producir, como respuesta a una señal de accionamiento, la dispensación de parte de dicho suministro de partículas desde dicho retenedor de partículas a través de dichas aberturas; y
- un dispositivo de medición del peso para medir el peso aparente de las partículas dispensadas desde dicho retenedor de partículas y para producir una señal que represente el peso aparente medido.

La pluralidad de aberturas sirve para retener las partículas, incluso aunque las aberturas tengan un tamaño medio superior al tamaño medio de partícula. Cuando se agita el retenedor de partículas mecánicamente mediante el accionador de liberación de partículas, las partículas son desalojadas y pasan a través de las aberturas. Las aberturas son lo suficientemente pequeñas como para que se "obstruyan" de partículas en el estado estacionario y que haya una cantidad suficiente que garantice la administración de un número aceptable de partículas tras cada accionamiento. El equipo proporciona por lo tanto un mecanismo de dispensación exacto y reproducible capaz de dispensar cantidades muy pequeñas de partículas.

La velocidad de operación se puede mejorar añadiendo un valor de corrección al peso aparente medido para tener en cuenta los efectos del trabajo no instantáneo del dispositivo de medición de peso.

Por consiguiente, un segundo aspecto de la presente invención proporciona un aparato para dispensar partículas que comprende:

un retenedor de partículas para retener un suministro de las partículas que se van a dispensar;
 un accionador de liberación de partículas para que, como respuesta a una señal de accionamiento, parte de dicho suministro de partículas se dispense desde dicho retenedor de partículas;
 un dispositivo de medición del peso para medir el peso aparente de las partículas dispensadas desde dicho retenedor de partículas y para producir una señal que represente el peso aparente medido; y
 un procesador conectado operativamente a dicho accionador de liberación de partículas y dispuesto para producir dicha señal de accionamiento hacia el mismo y conectado operativamente a dicho dispositivo de medición de peso y dispuesto para recibir dicha señal de peso aparente medido procedente del mismo, estando dicho procesador dispuesto para calcular el peso real de las partículas dispensadas mediante la adición de un valor de corrección a dicho peso aparente medido.

El primer aspecto de la invención, al igual que el segundo aspecto, puede utilizar un procesador que suministre una señal de accionamiento de salida al accionador de liberación de partículas y reciba una señal de peso aparente medido procedente del dispositivo de medición de peso. Hay una serie de características preferibles asociadas tanto al primer como al segundo aspecto de la presente invención. Por consiguiente, el procesador tanto del primer como del segundo aspecto puede estar dispuesto para proporcionar una señal de accionamiento que tenga una característica correspondiente a la cantidad de partículas que se desee dispensar desde el retenedor de partículas. Por lo tanto, es posible controlar el número de partículas dispensadas tras cada accionamiento del accionador de liberación de partículas mediante la modulación de la señal suministrada al accionador de liberación de partículas. Esta modulación puede adoptar la forma, por ejemplo, de variación de la amplitud, la frecuencia o la amplitud de los impulsos de una señal.

El aparato de la primera y segunda realización también se puede disponer para calcular la velocidad aparente a la que las partículas se están dispensando sobre el dispositivo de medición de peso. Esta velocidad aparente se puede usar para calcular una corrección para estimar el peso real de partículas que hay sobre el dispositivo de medición de peso en cualquier momento particular o se puede usar además (o alternativamente) para controlar la energía del accionamiento de modo que se consiga una velocidad de dispensación deseada.

El procesador de tanto el primer como el segundo aspecto puede calcular el valor de corrección aumentando el valor de corrección en un valor de peso estándar almacenado para cada vez que se acciona el accionador de liberación de partículas en un período de tiempo definido. Por lo tanto, se puede estimar un valor de peso real que tiene en cuenta los accionamientos recientes que no han sido plenamente registrados por el dispositivo de medición de peso. Por ejemplo, si se diseña el dispositivo de medición de peso para que tenga un retardo de un segundo, el valor de corrección se aumenta el valor de peso estándar almacenado para cada accionamiento que se produzca en el último segundo. Preferentemente, los valores de peso estándar almacenado se multiplican por un factor de multiplicación, y el valor de corrección se aumenta en un peso estándar multiplicado, reduciéndose generalmente la cantidad de multiplicación con respecto a los accionamientos más distantes en el pasado.

El valor usado como el aumento de peso estándar almacenado se puede actualizar después de cada ciclo de dispensación completo calculando la masa real media suministrada por accionamiento durante el último ciclo de dispensación.

Durante un ciclo de dispensación, se puede disponer el procesador para comparar bien el peso aparente medido o el peso real dispensado estimado con un peso predeterminado de partículas con el fin de decidir si es necesaria la dispensación adicional de partículas o si el ciclo se puede detener, una vez dispensada la masa de partículas correcta. El peso predeterminado de partículas se representa preferentemente como el peso deseado de partículas por dispensar menos un peso de tolerancia. Esto reduce la probabilidad de llenado excesivo.

El aparato del primer y segundo aspecto se puede disponer para hacer el seguimiento de una velocidad de dispensación deseada, aumentando o disminuyendo la energía de accionamiento cuando la velocidad de dispensación medida es inferior o superior a un valor de velocidad deseado predeterminado respectivamente. Alternativamente, es posible reducir la velocidad de dispensación haciendo una pausa durante un período predeterminado de tiempo tras un accionamiento de manera que se aumente el tiempo entre la toma de mediciones de peso, produciendo una disminución de la velocidad de dispensación observada.

Es preferible usar inicialmente un velocidad de dispensación deseada relativamente elevada y luego cambiar a una velocidad de dispensación deseada relativamente inferior a medida que se vaya alcanzando el peso deseado de partículas. Esto reduce la probabilidad de sobrepasar el peso deseado de partículas.

Una construcción preferible del aparato de acuerdo tanto con el primer como con el segundo aspecto de la invención utiliza una tolva que tiene aberturas que se proporcionan por un tamiz a través de la sección transversal de la tolva. Para aplicaciones farmacéuticas, tanto la tolva como el tamiz son preferentemente de acero inoxidable 316, aunque también es útil una configuración de una pieza de plástico.

Las aberturas son preferentemente orificios que tienen un diámetro (u otra dimensión relevante) de 50 a 800 μm , más preferentemente de 80 a 400 μm , todavía más preferentemente de 100 a 250 μm o incluso más preferentemente de 180 a 250 μm .

5 El accionador de liberación de partículas es preferentemente un accionador electromecánico tal como un solenoide que está dispuesto para suministrar una energía de impacto sustancialmente horizontal al lado del retenedor de partículas. Se prefiere esto al suministro de la energía de impacto sobre la parte superior del retenedor, dado que no se obstaculiza el acceso al retenedor y a que se ha descubierto que el golpeado efectuado al lado del contenedor proporciona resultados más constantes que el golpeado en la parte superior.

Para proteger contra corrientes de aire o diferencias de presión, se proporciona preferentemente un recinto para cubrir al menos el dispositivo de medición de peso y el retenedor de partículas, y posiblemente también el accionador de liberación de partículas.

10 Las técnicas de vibración convencionales tienen el problema de que son difíciles de controlar, porque la velocidad de dispensación de partículas no está relacionada linealmente con la frecuencia ni la amplitud de la vibración. Una vez que las partículas fluyen, se establece un límite de flujo más allá del cual las velocidades de dispensación superiores son difíciles de conseguir con exactitud. La presente invención resuelve esto haciendo posible que las partículas no fluyan hasta alcanzar el límite de flujo. El uso de un accionador de liberación de partículas significa que es posible aplicar un impulso de fuerza sustancialmente diferenciado en el retenedor de partículas de modo que las partículas se desalojen momentáneamente. Este procedimiento de dispensación se puede usar para proporcionar una dispensación muy exacta a pesos muy bajos, siendo también más controlable que las técnicas de vibración continua, porque la masa de partículas dispensada tras cada accionamiento está más relacionada linealmente con la fuerza del accionamiento.

20 La presente invención también tiene la ventaja de que no hay piezas móviles entre sí asociadas con aquellas partes que están en contacto con las partículas. Las técnicas anteriores han usado pernos o tornillos que se mueven para regular el flujo de partículas. Estos pueden atrapar partículas y dañarlas. La presente invención también evita el problema del daño mecánico que puede ocurrir cuando se usan partes que se mueven una respecto a la otra, siendo más fácil su limpieza y mantenimiento.

25 De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para dispensar partículas de manera exacta, que comprende las etapas de:

- retener un suministro de partículas a dispensar;
- hacer que parte de dicho suministro de partículas se dispense a través de una pluralidad de aberturas desde su posición de retención hasta una posición en la que se pueda medir su peso;
- medir el peso aparente de dichas partículas dispensadas; y
- 30 utilizar dicho peso aparente medido para controlar la dispensación de partículas.

35 El procedimiento del tercer aspecto de la invención permite la dispensación exacta y reproducible de un pequeño número de partículas. Además, es posible conseguir una mayor exactitud mediante la estimación del peso real de las partículas dispensadas añadiendo un valor de corrección al peso aparente medido. Esto palia los efectos de los retrasos en la obtención de una medición correcta del peso, que se deben principalmente a los retrasos procedentes del dispositivo de medición de peso, pero también a los de la electrónica y los debidos al tiempo empleado por las partículas para caer desde el retenedor de partículas al estuche.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para dispensar partículas de manera exacta, que comprende las etapas de:

- retener un suministro de partículas a dispensar;
- 40 hacer que parte de dicho suministro de partículas se dispense desde su posición de retención hasta una posición en la que sea posible medir su peso;
- medir el peso aparente de dichas partículas dispensadas;
- estimar el peso real de las partículas dispensadas mediante la adición de dicho peso aparente medido a un valor de corrección, reduciendo así los efectos de los retrasos en la obtención de una medición correcta del peso; y
- 45 utilizar dicho peso aparente medido para controlar la dispensación de partículas.

El procedimiento del cuarto aspecto se puede llevar a cabo con el aparato bien de la primera o de la segunda realización. Por lo tanto, es posible dispensar cada una de las partículas a través de una de entre una pluralidad de aberturas formadas en el retenedor de partículas.

50 Es posible llevar a cabo una serie de etapas preferibles del procedimiento en combinación con los procedimientos de bien el tercer o cuarto aspecto de la invención.

55 Se puede obtener un control de bucle cerrado haciendo que las etapas del procedimiento se repitan cíclicamente hasta que se haya dispensado un peso deseado predeterminado de partículas dentro de una tolerancia predeterminada. Esto mitiga el hecho de que se pueda dispensar una masa diferente de partículas tras cada accionamiento del accionador de liberación de partículas.

Es preferible calcular la velocidad aparente a la que se dispensan las partículas. Este valor se puede usar bien para obtener una corrección para el peso aparente medido o para proporcionar la realimentación en un bucle de control que controle la velocidad de dispensación de partículas (o ambas cosas).

5 El valor de corrección usado para corregir el peso aparente medido puede ser la velocidad aparente calculada que se multiplica preferentemente por una constante de tiempo. Alternativamente, el valor de corrección se puede obtener mediante la adición de un peso estándar almacenado para cada vez que se acciona el accionador durante un período de tiempo ya transcurrido de una duración definida. Preferentemente, se normaliza cada valor de peso estándar almacenado usado multiplicándolo por un factor de multiplicación que varía entre 0 y 1. Esto explica la observación de que es necesario llevar a cabo más correcciones si el accionador fue accionado muy recientemente frente a si fue accionado hace un tiempo relativamente largo. No es necesario realizar ninguna corrección con los accionamientos realizados hace un tiempo relativamente prolongado en el pasado, ya que el dispositivo de medición de peso y otros aparatos habrán respondido completamente a estos dichos accionamientos.

10 Tras cada ciclo de dispensación, preferentemente se actualiza el valor de peso estándar de manera que corresponda más exactamente al peso medio de las partículas suministrado en cada accionamiento durante el ciclo de dispensación anterior.

15 Se puede proporcionar un control de bucle cerrado mediante la comparación de bien el peso aparente medido o del peso real estimado de las partículas dispensadas con un peso almacenado predeterminado y proporcionando un ciclo de pesaje de los accionamientos adicional si el peso está a la altura del peso almacenado predeterminado. El peso almacenado predeterminado es preferentemente un peso deseado de partículas por dispensar menos un peso de tolerancia.

20 Se puede llevar a cabo el control de la velocidad de dispensación haciendo que se dispensen más o menos partículas de las dispensadas en el anterior ciclo de pesaje de accionamientos si la velocidad de dispensación aparente calculada es inferior o superior a una velocidad deseada predeterminada respectivamente. Alternativamente (o adicionalmente), es posible reducir la velocidad de dispensación real deteniendo el ciclo durante un período predeterminado o variable de tiempo. Se puede controlar la velocidad de dispensación deseada teniendo en cuenta la proximidad del peso aparente medido o del peso real estimado al peso de partículas deseado.

25 De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un retenedor de partículas para su uso en el aparato del primer o segundo aspecto, o un retenedor de partículas para retener un suministro de partículas para su uso en el procedimiento del tercer o cuarto aspecto, comprendiendo dicho retenedor de partículas:

30 una tolva;
un tamiz a través de la sección transversal de la tolva.

Preferentemente, el tamiz se dispone en el extremo de la tolva, estando ambos formados de acero inoxidable 316. Alternativamente, el tamiz y la tolva pueden estar formados de material plástico o una malla electroformada y un tubo de vidrio respectivamente.

35 Las aberturas del tamiz son de un tamaño tal que se obstruyen con la partícula que se va a dispensar en un estado estacionario, pero se desobstruyen fácilmente durante un breve período de tiempo tras aplicar energía externa a la tolva (que es preferentemente un conducto alargado).

40 De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un procesador diseñado para su uso como el procesador del aparato del primero o del segundo aspecto, o para llevar a cabo algunas de las etapas del procedimiento del tercer o cuarto aspecto, comprendiendo dicho procesador:

45 medio de salida de señales para emitir una señal de salida de la característica predeterminada hacia un accionador de liberación de partículas;
medio de comparación;
medio de entrada de señales para suministrar el valor de una señal de entrada derivada de una señal de salida de un dispositivo de medición de peso a dicho medio de comparación; y
medio de memoria para suministrar un valor de peso predeterminado almacenado en el mismo a dicho medio de comparación;
estando dicho medio de comparación dispuesto para comparar dicho valor de señal de entrada con el valor de peso predeterminado, y para determinar si dicha señal de entrada es superior a dicho valor de peso predeterminado.

50 El procesador es preferentemente un ordenador personal conectable a un dispositivo de medición de peso y a un accionador de liberación de partículas. El ordenador personal se ha programado para llevar a cabo los cálculos correspondientes en el soporte informático. En particular, es posible programar el procesador para añadir un valor de corrección a la señal recibida desde el dispositivo de medición de peso con el fin de calcular una estimación del peso real de partículas dispensadas. De hecho, generalmente, es posible programar el procesador para llevar a cabo los diversos cálculos descritos en relación con los procedimientos del tercer y cuarto aspecto de la invención descritos anteriormente.

De acuerdo con un séptimo aspecto de la invención, se proporciona una estación de fabricación para fabricar un estuche de partículas que comprende:

- 5 un colector para recoger un estuche abierto y vacío;
 un transportador para mover dicho estuche abierto y vacío a una posición en la que se pueda medir su peso;
 un aparato de acuerdo con el primer o el segundo aspecto de la invención para dispensar partículas a dicho estuche abierto.

10 La estación de fabricación comprende preferentemente además una estación de cierre de estuches que cierra un estuche cargado para que contenga las partículas dispensadas y un segundo transportador para mover los estuches cargados a la estación de cierre de estuches. El transportador para realizar este movimiento es preferentemente el mismo transportador que se usa para mover el estuche abierto y vacío. Dicho transportador puede adoptar la forma de un brazo montado de manera pivotante que tiene un localizador para localizar el estuche en un extremo o de un componente circular giratorio que tiene dicho localizador colocado en su circunferencia. Este localizador se maneja ventajosamente para agarrar y soltar los estuches. Esto proporciona el llenado y el cierre automático de los estuches con la necesidad e una intervención humana mínima.

15 Los estuches se pueden cargar en una pista de alimentación de entrada y descargar en una pista de alimentación de salida. Esto hace posible proporcionar una "cola" de estuches en la pista de alimentación de entrada de modo que se pueda proporcionar una máquina para la fabricación de estuches en serie con la estación de fabricación con el fin de simplemente depositar estuches en una pista de alimentación de entrada apropiada para su posterior llenado.

20 De acuerdo con un octavo aspecto de la presente invención, se proporciona además una línea de producción que comprende:

- una pluralidad de estaciones de fabricación de acuerdo con el séptimo aspecto de la presente invención;
 una pista de alimentación de entrada para cargar estuches abiertos y vacíos; y
 una pista del lado de salida para sacar estuches cerrados y cargados;
 25 en la que dicha pluralidad de medios respectivos para mover dichos estuches se maneja para tomar estuches abiertos y vacíos de dicha pista de alimentación de entrada y colocar estuches cerrados y cargados sobre dicha pista de alimentación de salida.

De acuerdo con un noveno aspecto de la presente invención, se proporciona una estación de dispensación de partículas que comprende:

- 30 una pluralidad de aparatos de acuerdo con el primer o segundo aspecto de la invención; y
 una tolva de carga móvil entre cada retenedor de partículas de cada respectivo aparato para rellenar cada dicho retenedor de partículas con partículas.

De acuerdo con un décimo aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de estimación de un peso real de partículas dispensadas en un dispositivo de medición de peso que tiene un tiempo de reacción no instantáneo, procedimiento que comprende:

- 35 obtener un peso aparente medido; y
 añadir un valor de corrección a dicho peso aparente medido, obteniéndose dicho valor de corrección bien de un valor que representa la tasa de cambio de dicho peso aparente medido o un valor obtenido sumando las cantidades ponderadas de un valor que representa el peso medio dispensado en un accionamiento.

40 El procedimiento del décimo aspecto se lleva a cabo preferentemente en el soporte informático de un ordenador y está diseñado para permitir realizar un cálculo exacto del peso real de partículas dispensadas, incluso cuando no hay disponible un peso exacto de una medición con balanza del peso de las partículas. Esto acelera de forma significativa un ciclo de dispensación de partículas en el que las partículas se dispensan mediante la realización de una serie de accionamientos diferenciados.

45 De acuerdo con un undécimo aspecto de la invención, se proporciona una función de estimación para su uso con el aparato del primer o segundo aspecto, el procedimiento del tercer o cuarto aspecto, o el procesador del sexto aspecto que tiene la forma:

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

50 en la que W_R es el peso real estimado, $W(t)$ es el peso aparente actual y C es el valor de corrección, en la que C tiene cualquiera de estas dos formas:

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

o

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

5 en la que $dW/dt(t)$ es la velocidad aparente actual de cambio de peso con el tiempo, T es una constante de tiempo, *ahora* representa el tiempo presente, *ahora-t_p* representa un tiempo t_p pasado, $M(t)$ es un factor de multiplicación y W_{ST} es un valor de peso estándar.

La presente invención se describirá además a modo de ejemplo no restrictivo con referencia a las figuras adjuntas, en las que:

10 la Figura 1 muestra, en alzado lateral de sección transversal esquemático, una serie de dibujos que ilustran una forma de dosificación de partículas de acuerdo con un procedimiento de vacío de la técnica anterior;

la Figura 2 muestra, en alzado lateral de sección transversal esquemático, una serie de dibujos que muestran un procedimiento de dosificación de partículas de la técnica anterior conocido como "rascador";

la Figura 3 es un alzado lateral de un corte parcial esquemático de un aparato que ilustra el concepto general de la presente invención;

15 la Figura 4 muestra esquemáticamente, en un alzado lateral de un corte parcial y de una forma sencilla, un aparato de acuerdo con la presente invención;

la Figura 5 es un diagrama de flujo que ejemplifica una primera realización de un procedimiento de acuerdo con la presente invención;

la Figura 6 muestra una gráfica de cómo la señal emitida por una balanza varía típicamente con el tiempo como respuesta a cargar instantáneamente la balanza con un peso W_R de partículas;

20 la Figura 7 muestra una gráfica de cómo la señal emitida por una balanza de accionamiento más rápido varía típicamente con el tiempo como respuesta a cargar instantáneamente la balanza con un peso W_R de partículas en un punto temporal $t = 0$;

la Figura 8 es otro diagrama de flujo que ejemplifica una realización de un procedimiento de acuerdo con la presente invención;

25 la Figura 9 muestra una gráfica idealizada de cómo la señal emitida por una balanza varía típicamente con el tiempo como respuesta a cargar instantáneamente la balanza con una masa de partículas;

la Figura 10 es una gráfica adicional de cómo la señal emitida por la balanza varía idealmente con el tiempo a medida que ésta se carga de manera continua con distintas masas de partículas;

30 la Figura 11 es un diagrama de flujo que ejemplifica un procedimiento de acuerdo con una tercera realización;

la Figura 12 muestra una respuesta idealizada de una balanza como un retraso de t_1 ;

la Figura 13 muestra una gráfica de cómo un multiplicador de corrección varía de acuerdo con una tercera realización del procedimiento de la presente invención;

la Figura 14 es una gráfica adicional del peso en función del tiempo que muestra cómo se puede variar la velocidad de dispensación deseada con el tiempo;

35 la figura 15 es un diagrama de flujo adicional que ejemplifica un procedimiento similar a la segunda o tercera realización, pero utilizando un control de la velocidad de dispensación y en el que se produce una lectura estable;

la figura 16 es otro diagrama de flujo más que ejemplifica un procedimiento similar a la primera realización, pero que usa un control de la velocidad de dispensación;

40 La Figura 17 muestra, en un alzado lateral esquemático, un aparato preferido para usar en la realización de un procedimiento de la presente invención;

la Figura 18 muestra, en una vista en perspectiva desde arriba, tres dispositivos de acuerdo con la presente invención dispuestos como una estación de dispensación de partículas;

45 La Figura 19 muestra, en un alzado lateral de un corte parcial, un tubo de muestra y la tolva de carga del aparato de la Figura 18;

la figura 20 muestra esquemáticamente, en una vista de planta superior, un dispositivo de fabricación como el proporcionado por la presente invención;

la figura 21 es una vista de corte parcial a lo largo de la línea A-A de la Figura 20;

50 la Figura 22 muestra esquemáticamente, en una vista en perspectiva desde arriba, una realización ejemplar de la invención para su uso en una serie de producción a gran escala;

la Figura 23 es una vista en perspectiva de un dispositivo de dispensación de partículas de acuerdo con la presente invención que tiene una abrazadera desmontable y un dispositivo neumático de elevación/descenso.

la Figura 24 es una vista en despiece de parte de la Figura 23;

55 la Figura 25 es una vista lateral en sección transversal del aparato mostrado en la Figura 23; y

La Figura 26 es una gráfica que muestra cómo el peso aparente medido y el peso real estimado varían

durante un ciclo de dispensación típico.

Perspectiva general del aparato

En la Figura 3, se muestra una perspectiva general del aparato de acuerdo con la invención. Como se puede observar en esta figura, el aparato tiene tres componentes principales. El primero es un retenedor de partículas 31 que sirve para retener las partículas 32 dentro de sus límites. El retenedor de partículas está unido operativamente a un medio de control 33 que es capaz de enviar señales 35 que hacen que el retenedor de partículas libere parte de las partículas. El medio de control también está unido operativamente a un dispositivo de medición del peso 34. El dispositivo de medición del peso está constituido para recibir las partículas que se liberan del retenedor de partículas 31 y para medir su peso acumulado. Esta medición del peso se envía al medio de control 33 en forma de una señal 36.

En la Figura 4, se muestra un aparato preferido con más detalle. El retenedor de partículas 31 está, como se muestra, constituido por una tolva sustancialmente frustocónica que tiene un pequeño diámetro en su base (preferentemente 1-3 mm, pero podría ser de hasta 10 mm). En el extremo inferior de la tolva hay un tamiz 46, que puede ser una malla electro-formada que tiene orificios del orden de 130 μm . El tamaño del orificio se selecciona teniendo en cuenta la naturaleza de las partículas que se van a dispensar. Por ejemplo, 130 μm es el valor apropiado para dispensar partículas de oro revestidas de ADN, 250 μm es apropiado para partículas de lidocaína (cuyo diámetro es de aproximadamente 30 μm) y el Alprostadil requiere un valor de entre 200 y 300 μm . El tamaño de orificio óptimo se obtiene típicamente teniendo en cuenta el tamaño de partícula y otros factores como la fluidez de la formulación en polvo. Se puede usar un ensayo de prueba y error para optimizar completamente el tamaño de orificio para una formulación en particular. Para aplicaciones farmacéuticas, tanto la tolva como el tamiz son preferentemente de acero inoxidable 316 y son además desmontables entre sí para ayudar en la limpieza y la desinfección (si es necesario) entre los cambios de lote. Como una alternativa adicional, se podría usar una tolva y un tamiz de acero inoxidable o de plástico moldeado de una sola pieza. Cuando se usan plásticos, la tolva y el tamiz se pueden eliminar de manera sencilla entre los lotes. El diámetro de la propia tolva puede ser cualquier cifra adecuada y se puede seleccionar con respecto a la masa de partículas que se vaya a dispensar. Un valor adecuado para la lidocaína es, por ejemplo, de 10 mm. Las partículas 32 están situadas en la tolva y, cuando la tolva está libre de toda vibración externa, son capaces de depositarse de forma estable en la tolva sin caer a través de la malla, aunque el tamaño medio de partícula (diámetro nominal) sea inferior al diámetro u otra dimensión relevante de las aberturas de la malla. Esto se consigue porque las aberturas del tamiz se obstruyen de partículas con el fin de retenerlas físicamente dentro de la tolva mientras el aparato está en estado estacionario. La obstrucción se ubica en las proximidades del tamiz de modo que es posible reducir temporalmente la obstrucción mediante la aplicación de una vibración externa u otro movimiento en la tolva. El tamiz no se obstruye hasta el punto de que las partículas no puedan fluir a través del tamiz, incluso al aplicar energía externa. Para garantizar esto, se puede dotar a la tolva de, o conectar a, un equipo adicional que garantice que las partículas permanecen sustancialmente fluibles. Dicho equipo para fluidificar las partículas es estándar en la técnica y, por lo tanto, su descripción se omitirá en la presente memoria. Otra posibilidad consiste en tratar las partículas químicamente para asegurar su fluidez. Se puede usar cualquier técnica de fluidización estándar en la práctica.

El medio de control 33 se compone preferentemente de un procesador electrónico, más preferentemente de un ordenador personal programado en un lenguaje tal como Visual BASIC o C++. El procesador es capaz de transmitir una señal 35 a un medio de accionamiento de liberación de partículas 41 que está constituido preferentemente por un accionador electromecánico tal como un solenoide. El solenoide se muestra en la Figura 4 impactando el lado de la tolva que tiene una superficie exterior sustancialmente vertical, siendo esta la disposición preferida. Se ha intentado con éxito una disposición alternativa mediante la cual el accionador impacta en la parte superior de la tolva, pero se ha encontrado que tiene dos desventajas en cuanto a la coherencia de los resultados (es decir, la capacidad de repetirse en la masa de partículas dispensada como respuesta a idénticos impactos de energía) y en términos de acceso a la tolva para volver a llenarla.

El procesador 33 transmite una señal 35 al accionador 41 que tiene una característica que se corresponde con la energía de impacto que el accionador ejercerá tras recibir la señal. Por ejemplo, la señal puede tener una magnitud superior para lograr un mayor impacto energético. Preferentemente, la señal es un impulso de tensión al cuadrado modulado por la amplitud de I.

El dispositivo de medición de peso 34 puede ser una balanza estándar usada para medir pequeñas cantidades y puede tener típicamente un intervalo dinámico de 60 g y una exactitud de 10 μg . Es apropiada, por ejemplo, una balanza Mettler Toledo SAG285TM. En su lugar, se pueden usar balanzas más precisas (tales como Sartorius MC5TM) si se desea mejorar la exactitud del sistema en su conjunto. Se pueden usar balanzas con un intervalo dinámico inferior, posiblemente balanzas de fabricación especial, si se desea mejorar la velocidad del sistema en su conjunto. El dispositivo de medición de peso 34 emite una señal 36 al procesador 33 que es función del (por ejemplo es proporcional al) peso aplicado a la balanza. El peso medido será típicamente la suma del peso de las partículas 43 que ya se han dispensado desde el retenedor de partículas y el peso de un estuche 42 que se coloca en la balanza 34 en una posición en la que es capaz de atrapar sustancialmente todas las partículas 45 que abandonan el retenedor de partículas 31. La Figura 4 se muestra solo de forma esquemática y cabe señalar que, en una realización práctica, se tomarían medidas para garantizar que ninguna de las partículas 45 pueda salir del tamiz 46 y

no caer en el estuche 42. Esto se logra generalmente colocando el tamiz dentro de la cavidad del estuche para que las partículas requieran un componente de movimiento vertical ascendente para poder escapar del estuche.

También cabe señalar que, aunque el término "estuche" abarca estuches del tipo mencionado en el documento US 5.630.796, se pretende que este término también englobe cualquier forma de aparato de contención. Por ejemplo, el término estuche también abarca bolsas, cartuchos, ampollas para inhaladores de polvo seco, cartuchos para dispositivos de administración de fármacos, cápsulas para administración oral de fármacos, etc. De hecho, el término estuche pretende englobar cualquier elemento en el que sea deseable dispensar partículas. Esto puede incluir un sustrato constituido por un excipiente sobre el que se pueden dispensar partículas de modo que se pueda colocar otro sustrato encima para formar un "sándwich" de partículas dispensadas entre dos sustratos de excipiente. El envase completo se puede usar en forma de comprimido para su administración por vía oral que liberaría las partículas dispensadas solo una vez descompuesto el excipiente en el estómago del paciente. El término estuche también pretende englobar dispositivos de sujeción intermedios en los que se pesa la dosis de partículas antes de ser transferida a la ubicación deseada. Por ejemplo, las partículas se podrían pesar en un estuche antes de ser transferidas (golpeando ligeramente o mediante cualquier procedimiento adecuado) a una ampolla, un sustrato o cualquier otro receptáculo. Esto tiene la ventaja de permitir la transferencia de partículas a una unidad final que sea significativamente más pesada que la dosis de partículas o que sea demasiado voluminosa para ser pesada adecuadamente (por ejemplo, una tira que contenga ampollas). Una ventaja adicional de esta disposición es que es compatible con una forma de pesaje rápido en la que se carguen varios estuches (por ejemplo, diez) simultáneamente y se vacíe un menor número de éstos (por ejemplo, tres) en un receptáculo final en una combinación que dé el peso final deseado.

Se proporciona ventajosamente un recinto 44 para cubrir el dispositivo de medición de peso y el retenedor de partículas de modo que el sistema no esté influenciado por corrientes de aire u otros factores ambientales. El recinto cubre preferentemente al menos el dispositivo de medición de peso, pero también puede cubrir (como se muestra en la Figura 4) el medio de accionamiento 41 y el retenedor de partículas 31.

Inicialmente, se carga el retenedor de partículas 31 con un suministro de partículas 32 suficiente para llenar al menos una estuche 42. Preferentemente, el suministro de partículas 32 es suficiente para llenar una pluralidad de los estuches, por ejemplo, setenta. El suministro de partículas 32 obstruye inicialmente el tamiz 45 de modo que las partículas cercanas al tamiz están en una posición de equilibrio inestable. Cualquier pequeña perturbación de la tolva puede servir para alterar este estado de equilibrio inestable y hacer que algunas partículas caigan a través del tamiz. Cuando se cae un cierto número de partículas, y en ausencia de otra perturbación, se alcanza otra posición de equilibrio inestable y el tamiz vuelve a obstruirse, lo que permite repetir el procedimiento hasta que se haya dispensado la dosis correcta de partículas.

En la práctica, las perturbaciones del retenedor de partículas 31 son proporcionadas por el accionador 41 que, en el aparato de la Figura 4, sirve para "golpear ligeramente" el retenedor de partículas 31. Este toque o golpe ligero se logra típicamente usando un impulso de tensión al cuadrado de duración fija para impulsar el accionador.

En la presente realización, el accionador es un solenoide, pero en general podría estar representado por cualquier dispositivo o sistema adecuado incluyendo motores, muelles etc. Este golpe provoca la liberación de una pequeña cantidad de las partículas y la caída en el estuche de fármaco 42 colocado en el dispositivo de medición de peso 34. Esta cantidad tiende a ser proporcional a la energía del golpeo, aunque hay cierta variación por encima y por debajo de la media. Esto puede ser un problema en caso de que un accionamiento de cierta energía provoque el desalojamiento de una cantidad inusualmente grande de partículas, pero este problema se puede resolver proporcionando un golpe de energía muy baja durante las etapas finales de un ciclo de dispensación, de modo que incluso una cantidad inusualmente grande de partículas desalojadas para la energía gastada no aumente el peso total de las partículas dispensadas en más del doble de la tolerancia de peso (la tolerancia se define como el peso por encima y por debajo de la cantidad deseada, por ejemplo, una tolerancia de 10 µg significa $\pm 10 \mu\text{g}$ de la cantidad requerida).

En general, se transmite una señal 36 procedente del dispositivo de medición de peso que representa el peso de las partículas liberadas y el peso del estuche de fármaco (aunque el dispositivo de medición de peso puede estar calibrado (usando una función de tara) para que no muestre el peso del estuche de fármaco y sólo muestre el peso de las partículas liberadas) al procesador 33, que puede realizar cálculos adicionales usando la medición de peso obtenida. A continuación, se lleva a cabo una comparación para ver si el peso de las partículas dispensadas es superior o igual a un valor predeterminado almacenado en una memoria del procesador 33. Este valor predeterminado es preferentemente un valor que representa el peso deseado de partículas por dispensar menos el peso de tolerancia. Si el peso de las partículas dispensadas no es superior o igual al valor predeterminado, no se han dispensado suficientes partículas, y el procesador 33 envía una señal al accionador 41 para golpear de nuevo el retenedor de partículas 31, mediante lo cual se libera otra pequeña cantidad de partículas. Entonces se realiza otra verificación del peso y otra comparación. Este ciclo se repite hasta alcanzarse o superarse el peso deseado de partículas con lo que el procedimiento termina.

El aparato descrito se puede usar para realizar un control de bucle cerrado del peso de las partículas dispensadas. El procesador 31 toma decisiones sobre si accionar o no el accionador 41 en base a la señal 36 procedente del

dispositivo de medición de peso 34. El procesador también puede controlar la cantidad de energía de impacto que el accionador 41 transmite al retenedor de partículas 31. De esta manera, es posible dispensar una cantidad de una dosis exacta de partículas al estuche.

5 El aparato de la presente invención es particularmente ventajoso para dispensar pequeñas cantidades de partículas en masa. La cantidad por dispensar sería típicamente inferior a 5 mg, y puede estar preferentemente en los siguientes intervalos (enumerados en orden decreciente de preferencia): 0-4 mg; 0-3 mg; 0-2,5 mg; 0-2 mg; 0-1 mg; 0-0,5 mg. Los intervalos anteriormente indicados no incluyen la cantidad 0.

10 A continuación, se describirán las realizaciones ejemplares de los procedimientos de acuerdo con los aspectos de la presente invención con referencia a las Figuras 5 a 22. En general, estos procedimientos se pueden realizar por el aparato mostrado en las Figuras 4 o 17, pero no se limitan al mismo. En la práctica, se puede usar cualquier aparato adecuado.

Primera realización del procedimiento

Mediante el diagrama de flujo de la Figura 5, se muestra esquemáticamente un procedimiento de dosificación de partículas de acuerdo con la primera realización de la presente invención.

15 Esta realización representa una de las formas más simples de la invención. En primer lugar, el procesador 33 hace que el accionador 41 ejerza un ligero golpe controlado en el retenedor de partículas 31. Se puede controlar la magnitud del golpe variando una característica (tal como la frecuencia o la magnitud de la intensidad o, por ejemplo, la duración del impulso de la señal) de la señal 35 y el valor inicial usado se puede almacenar en una memoria. Sin embargo, no es necesario variar la magnitud del golpe, efectuando el accionador un golpe estándar contra el
20 retenedor de partículas cada vez. El "golpe ligero" descrito en la presente memoria también puede consistir en una serie de golpes de magnitud y duración predeterminadas o, de hecho, puede adoptar la forma de una vibración continua o intermitente. Al golpear, algunas de las partículas del retenedor de partículas son desalojadas de su posición obstruida y pasan a través de las aberturas de la malla 46, cayendo a un estuche colocado en la balanza. A continuación, el procesador comprueba el valor de la señal 36 para ver cuál es el peso de las partículas dispensadas como resultado del golpe. Luego se compara este peso W con un peso deseado predeterminado W y se decide sin
25 es necesario efectuar más golpes. Si se requieren más golpes, se repite el ciclo hasta que el peso medido por el dispositivo de medición de peso llega a una cantidad aceptable.

30 Típicamente, el valor de peso predeterminado W almacenado en la memoria será ligeramente inferior al peso final deseado en un valor igual a la tolerancia del sistema. Por ejemplo, si el peso que se desea dispensar es de 500 μg y la tolerancia es de -10 μg , el valor predeterminado W , sería de 490 μg . Esto se debe a que el sistema sólo mira para ver si el peso medido es igual o superior al peso predeterminado. Si el peso predeterminado es el mínimo posible, hay menor riesgo de llenar excesivamente el estuche. El sistema no permite un llenado insuficiente (es decir, el llenado hasta menos del peso predeterminado) dado que el ciclo solo se detiene cuando se alcanza o se supera un valor predeterminado

35 En la práctica, es posible programar la balanza para que genere valores de peso de la muestra hacia el procesador a intervalos regulares, por ejemplo, aproximadamente cada cuarto de segundo si se usa una balanza Mettler SAG285 o 10 veces un segundo con una balanza Sartorius MC5. Es posible hasta 30 veces un segundo si se usa una balanza especialmente modificada. Una vez que el procesador ha hecho que el accionador golpee el retenedor de partículas, tomará un valor disponible para el mismo de una memoria intermedia de valores recientes obtenidos
40 de la balanza. No es absolutamente necesario que el valor tomado sea el valor de peso más reciente, dado que, en la práctica, el peso puede variar bastante despacio en comparación con el período de muestreo lo que significa que todos los valores de la memoria intermedia (que puede mantener, por ejemplo, 4 valores) son más o menos similares. Es preferible que el valor tomado sea la medición más reciente. En otras palabras, no es necesario que el golpeo del retenedor de partículas 31 y la generación por parte de la balanza de la señal de peso se lleven a cabo en sincronismo para que la invención opere de forma eficaz.
45

Este procedimiento y aparato permite una dosificación sumamente exacta de las partículas, porque se puede disponer (mediante el uso de una energía de impacto de accionamiento baja y un pequeño número de aberturas) que sólo un número muy pequeño de las partículas abandone la tolva tras cada golpe. Por ejemplo, si tras cada golpe, sólo abandonan la tolva 10 μg de las partículas, entonces se puede obtener una dosis con una precisión de
50 un entorno de 5 μg de la cantidad deseada. La cantidad real de partículas que salen tras cada golpe, sin embargo, puede ser de 1 μg o incluso inferior. Esto depende del tamaño relativo de las partículas/del tamiz, así como de la energía de accionamiento.

Segunda realización del procedimiento

55 En la práctica, se ha encontrado que cuando se usan balanzas estándar, no se obtiene una lectura correcta de manera instantánea. Aunque las partículas 45 caen desde el dispositivo de retención de partículas 31 muy rápidamente y se depositan en el estuche de fármaco 42, tras un período muy breve de tiempo (por ejemplo, menos de 0,25 segundos), la balanza puede requerir una cantidad de tiempo relativamente mayor para estabilizarse y obtener la medición correcta del peso. La Figura 6 muestra la respuesta de impulso estático de una balanza Mettler

5 SAG285 que es una curva típica de cómo la balanza responde a un aumento repentino de la carga aplicada en el tiempo $t = 0$. El peso de las partículas aplicadas (en $t = 0$) a la balanza es W_R . Como respuesta a esto, la señal de medición de salida de la balanza tiene un retardo en el que no sucede nada seguido de un acercamiento aproximadamente exponencial al valor W_R , lo que resulta en una curva en forma de S. Esta curva en forma de S representa la medición que la balanza produce y, por lo tanto, también representa el peso aparente de las partículas en la balanza en cualquier punto temporal. Este es el "peso aparente medido". Por lo tanto, se puede ver que se pueden requerir muchos segundos para que el peso aparente medido alcance el valor correcto. La forma exacta de esta curva depende del diseño de la balanza.

10 Por ejemplo, (como se muestra en la Figura 6) el tiempo de estabilización de la balanza Mettler es de aproximadamente 4 segundos (lo que significa que alcanza un peso estable exacto en 4 segundos). Si se requiere una gran cantidad de golpes, y es necesario esperar 4 segundos entre cada golpe, entonces el tiempo necesario para llenar un estuche de partículas se vuelve prohibitivamente largo. Esto se puede abordar en cierta medida mediante el uso de una balanza que se estabilice a un peso estable en un tiempo menor. Por ejemplo, en la Figura 7, se muestra la curva de estabilización de una balanza Sartorius MC5 y, en esta figura, se puede ver que se alcanza un peso estable en aproximadamente 2,2 segundos. Sin embargo, sigue existiendo el problema de la respuesta no instantánea y, para mejorarlo, se ha desarrollado el procedimiento mejorado que se muestra en la Figura 8.

15 La presente realización se basa en la observación de que la parte posterior de la curva de las Figuras 6 y 7 es aproximada por una curva exponencial simple C del tipo que se muestra en la Figura 9. El procedimiento de la Figura 8 se basa en la aproximación de que la curva exponencial C mostrada en la Figura 9 es una buena aproximación de la parte final de la curva real mostrada en la Figura 6. La curva de la Figura 9 se puede representar mediante la ecuación:

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

25 en la que W es la medición de peso instantánea, W_R es el peso real de partículas que caen sobre la balanza, T es una constante de tiempo asociada con la balanza y t es el tiempo. Diferenciando esto con respecto a los rendimientos de tiempo:

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

Sustituyendo el término e^{-1} de (2) por (1) se obtiene:

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

30 La reorganización da un valor para W_R basado únicamente en el valor del peso absoluto W y el gradiente dW/dt en cualquier punto temporal t :

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

35 Por lo tanto, la hipótesis de las características exponenciales hace posible predecir el valor final que la balanza alcanzará a partir del único conocimiento del valor actual, el gradiente actual y la constante de tiempo T de la balanza. Se puede usar la tasa de cambio aparente del peso medido para corregir el peso medido con el fin de obtener un valor más cercano al peso real.

40 El procedimiento de la segunda realización es similar al procedimiento de la primera realización, excepto que se proporcionan dos etapas adicionales después de la etapa inicial de pesaje tal como se muestra en la Figura 8. Tras un solo accionamiento, las partículas se depositan de forma casi instantánea en la balanza y la balanza reacciona moviéndose a lo largo de la curva de la Figura 6 (o Figura 7) hasta el valor de peso real. La señal de peso aparente medido es monitorizada de manera continua (por muestreo a una velocidad apropiada, por ejemplo, 30 veces por segundo en el caso de una balanza Sartorius) por el procesador y se calcula la velocidad a la que el peso parece aumentar (dW/dt). Por lo tanto, dW/dt es la velocidad aparente a la que se están dispensando las partículas, aunque el peso real de partículas en la balanza permanezca constante una vez que hayan sido depositadas en la balanza.

El peso aparente no corresponde a la velocidad real a la que se están dispensando las partículas, puesto que, en realidad, las partículas se dispensan casi de forma instantánea. A continuación, se usan la medición del peso aparente W y la medición de la velocidad Wd/dt para estimar qué peso final estable W_R de la balanza se usará en la ecuación (4) anterior. Por ejemplo, si se sabe que transcurrido un segundo, el peso tiene un determinado valor y el gradiente de la gráfica de peso-tiempo tiene un determinado valor, es posible determinar cuál será el peso tras 4 segundos (cuando la balanza se haya estabilizado hasta su valor final).

Es este valor final estimado con el que luego se compara el valor predeterminado almacenado en memoria para ver si se ha dispensado la masa total correcta de partículas. Si todavía no se ha dispensado la cantidad correcta, se vuelve a golpear el retenedor de partículas 31 y repetir el procedimiento. La estimación del peso dispensado de esta manera permite una operación mucho más rápida del dispositivo, dado que ya no es necesario esperar a que la balanza se estabilice.

En la práctica, la velocidad de dispensación aparente se calcula usando los valores de peso en dos puntos 1 y 2 y el tiempo entre la toma de estas medidas de peso. Por tanto, es útil que el procesador 33 almacene en una memoria los valores que representan mediciones de peso pasadas y los valores que representan el punto temporal en el que se tomaron estas medidas. Entonces, se puede calcular la velocidad de aumento de peso dW/dt mediante el cálculo de $(W_2-W_1)/(t_2-t_1)$. Alternativamente, se pueden usar procedimientos electrónicos análogos bien conocidos para diferenciar la curva de peso aparente-tiempo.

La respuesta del impulso de la balanza no será en todos los casos una verdadera curva exponencial. Para dar cuenta de esto, se puede variar el valor elegido para la constante de tiempo T con el fin de proporcionar el mejor ajuste.

La elección del coeficiente T se obtiene preferentemente de manera empírica y se ha encontrado que, por lo general, es un valor que se aproxima a un segundo, estando en el intervalo de 0,5 a 2 s, o más preferentemente de 0,8 a 1,2 s.

Durante la ejecución del procedimiento, el retenedor de partículas 31 es golpeado muchas veces y la medición de peso instantánea en cualquier momento estará constituida, en general, por muchas respuestas a pequeños impulsos individuales distribuidos a lo largo del tiempo. Se entenderá que, por lo general, estas respuestas serán de diferentes magnitudes, dado que la cantidad de partículas que golpean la balanza tras cada golpe no se puede predecir con exactitud ni es constante. En la Figura 10, se muestra una señal de salida de la balanza típica. Las líneas de puntos muestran la respuesta de la balanza a un conjunto de partículas que golpean la balanza tras cada golpe. Como aproximación de trabajo a la linealidad, la señal resultante (línea continua) es una curva compuesta formada por las muchas respuestas de impulsos inferiores.

Tomando los puntos t generales de la Figura 10 como ejemplo, la medición del peso en este punto está formada por las respuestas de los impulsos debidas a tres golpes. Por tanto, el peso medido en el punto t es:

$$W(t) = W_1(1 - e^{-\frac{t}{T}}) + W_2(1 - e^{-\frac{t-t_1}{T}}) + W_3(1 - e^{-\frac{t-t_2}{T}}) \quad (5)$$

en la que t_2 y t_3 son los puntos temporales en los que comienzan la segunda y la tercera respuesta de impulso, y W_1 , W_2 y W_3 son los valores finales de cada respuesta de impulso individual. El gradiente en el punto t se obtiene mediante:

$$\frac{dW}{dt}(t) = \frac{W_1}{T} e^{-\frac{t}{T}} + \frac{W_2}{T} e^{-\frac{t-t_1}{T}} + \frac{W_3}{T} e^{-\frac{t-t_2}{T}} \quad (6)$$

Haciendo las sustituciones apropiadas se llega a:

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

Esto da el resultado final $(W_1+W_2+W_3)$ solo en términos del presente valor medido y del presente gradiente. En otras palabras, la ecuación (4) sigue siendo una buena aproximación incluso cuando más de un golpe está afectando a los valores actualmente medidos.

Tercera realización del procedimiento

La tercera realización del procedimiento proporciona una forma alternativa de calcular el valor de corrección que se puede añadir al peso aparente medido con el fin de obtener un valor más exacto para el peso real de partículas en la balanza 34 en cualquier momento. El procedimiento de la tercera realización tiene una serie de ventajas frente al procedimiento descrito anteriormente en relación con la segunda realización. En primer lugar, el procedimiento es más empírico, y por tanto tiene en cuenta fenómenos realmente observados. Así pues, el procedimiento tiene más en cuenta el hecho de que la curva de estabilización real de una balanza tiene más forma de S, en lugar de ser verdaderamente exponencial. En segundo lugar, se pueden obtener resultados erróneos en el cálculo de la tasa de cambio en la segunda realización, porque la curva de estabilización real tiene forma de S, lo que significa que hay dos posiciones que tienen el mismo gradiente. Por lo tanto, se obtendrá la misma cantidad de corrección en dos posiciones y esta cantidad no será correcta para ambas posiciones. El procedimiento de la tercera realización no tiene este problema. Además, el procedimiento de la tercera realización permite que el ciclo de dispensación pueda ser interrumpido y reanudado sin ningún efecto adverso. Si se interrumpe el ciclo de dispensación cuando se usa el procedimiento de la segunda realización, se obtiene un valor anómalo para la velocidad de dispensación que puede dar lugar a una dispensación inexacta.

El diagrama de flujo para la tercera realización se muestra en la Figura 11. Como se puede apreciar, el procedimiento es muy similar al procedimiento de la Figura 8, a excepción de que no se requiere la velocidad de dispensación aparente para averiguar el valor de corrección.

La tercera realización del procedimiento prevé que la corrección añadida al peso aparente medido está determinada por los últimos golpes más recientes llevados a cabo. Por lo tanto, es necesario que el aparato usado sea capaz de registrar en el tiempo cuándo se acciona el accionador de liberación de partículas. De una forma sencilla, se podría modelizar la respuesta de la balanza como un simple retardo de tiempo t_f . Esta respuesta se muestra en la Figura 12. Como se puede apreciar en la Figura 12, cuando se aplica una masa W_R a la balanza, no sucede nada en la medición del peso de salida hasta el tiempo t_f , momento en el que se produce la medición correcta del peso. Si la balanza tenía dicha característica, entonces el procedimiento de la tercera realización haría que el valor de corrección fuera igual al peso W_R multiplicado por el número de accionamientos producidos en el período de tiempo ya transcurrido igual a t_f . Por lo tanto, si t_f fuera igual a un segundo y se produjeran tres accionamientos en el último segundo, entonces el valor de corrección sería igual a $3W_R$. De esta manera, los accionamientos que han tenido lugar, pero que no se han registrado se tienen en cuenta al calcular el peso real de las partículas sobre la balanza en todo momento. La cantidad W_R usada en el cálculo de corrección es un peso almacenado que se supone que es el mismo peso que fue dispensado por un solo accionamiento. Por supuesto, se desconoce el peso real dispensado como resultado de un solo accionamiento hasta que se mide. Así pues, se introducirá una pequeña cantidad de error suponiendo que cada accionamiento es de un peso "estándar" de partículas.

El cálculo anterior se puede resumir en la siguiente ecuación:

$$C = \sum_{t = \text{ahora} - t_p}^{t = \text{ahora}} W_{ST} \tag{8}$$

en la que C es el peso de corrección por añadir al peso aparente medido, $ahora$ representa el tiempo presente, $ahora - t_p$ representa hace un tiempo t_p , y W_{ST} es un valor de peso estándar.

El valor de corrección se puede ver, por tanto, como la suma de cada golpe producido en el período de tiempo de $(ahora - t_p)$ a $(ahora)$.

En realidad, la curva de estabilización de la balanza no es un puro retardo y realmente tiene la forma mostrada, por ejemplo, en las Figuras 6 o 7. Para tener en cuenta esto, el peso del golpe "estándar" mencionado anteriormente se puede someter a cierta reducción a una escala común antes de incluirlo en el cálculo del valor de corrección.

Como resulta evidente en la Figura 7, si el accionador solo acaba de realizar un accionamiento, será necesario añadir sustancialmente todo el peso estándar W_{ST} como corrección, porque la balanza no habrá reaccionado todavía al accionamiento. Sin embargo, para accionamientos más distantes en el pasado, será necesario añadir menos del peso estándar como corrección, porque la balanza habrá reaccionado en cierta medida al accionamiento. Entonces, como cabría imaginarse, se puede obtener una función de normalización del peso estándar simplemente girando la gráfica de la Figura 7 alrededor de un eje horizontal para obtener una gráfica de lo grande que el valor de corrección debería ser con respecto a los accionamientos realizados en diferentes momentos en el pasado. En la Figura 13, se muestra una aproximación lineal a dicha gráfica. Por lo tanto, para tener en cuenta la curva de estabilización de la balanza en forma de S, se define un multiplicador de corrección que varía entre 0 y 1. Cada peso de golpe estándar que se usa para construir el valor de corrección se multiplica en primer lugar por el multiplicador de corrección apropiado M . El valor del multiplicador de corrección se halla mediante la gráfica de la Figura 13. Por ejemplo, si el accionador se accionó entre 0 y 0,3 segundos, entonces el multiplicador de corrección M es 1. Esto significa que el peso del golpe estándar W_{ST} se multiplicará por 1, dando como resultado el total del peso del golpe estándar W_{ST} que se añade al valor de corrección con respecto a los accionamientos realizados hace entre 0 y hace 0,35

segundos. Para accionamientos efectuados hace entre 0,35 y 1,35 segundos, el multiplicador de corrección varía linealmente entre 1 y 0. Por lo tanto, un accionamiento que se ha producido hace 0,85 segundos llevaría asociado un multiplicador de corrección de 0,5, lo que significaría que se añadiría la mitad del peso del golpe estándar al valor de corrección con respecto a este accionamiento. De esta manera, los accionamientos que tuvieron lugar hace más tiempo reciben menor tiempo de espera que los accionamientos que se acaban de llevar a cabo. Esto se puede resumir en la siguiente ecuación:

$$C = \sum_{t = \text{ahora-t}}^{t = \text{ahora}} M(t) \cdot W_{ST} \quad (9)$$

$M(t)$ es la gráfica del factor de multiplicación de, por ejemplo, la Figura 13.

Este procedimiento no tiene el problema encontrado al calcular la tasa de cambio en la segunda realización, en la que el ciclo de dispensación se detuvo bruscamente y luego comenzó de nuevo. Además, el procedimiento no tiene el problema de que pueda haber dos partes de la curva de estabilización con el mismo gradiente, pero a pesos diferentes, porque la cantidad de corrección se determina puramente por cuánto tiempo hace que se produjo un accionamiento y cuántos accionamientos recientes ha habido. El gradiente de una gráfica no determina que sea vulnerable a los grandes cambios, produciéndose grandes inexactitudes.

El procedimiento de la tercera realización requiere el almacenamiento en memoria de un peso "estándar" y su uso como una aproximación al peso real de las partículas que son dispensadas en cualquier golpe dado. El cambio de los factores ambientales puede dictar que el peso medio real de las partículas dispensadas en el golpe cambie con el tiempo. Para tener en cuenta esto, se puede actualizar el peso "estándar" almacenado al final de un ciclo de dispensación completo para tener en cuenta tales cambios. Esta actualización se lleva a cabo en la presente realización dividiendo el peso total dispensado en el último ciclo entre el número total de golpes usados para dispensar este peso en el último ciclo. Así pues, si el último ciclo administró 500 μg en 50 golpes, entonces el peso "estándar" almacenado se establece en 10 μg . Este valor se usaría entonces para calcular el peso real dispensado en el siguiente ciclo de dispensación.

Cabe señalar que la gráfica del multiplicador de corrección mostrada en la Figura 13 se optimiza preferentemente de manera empírica, dado que no siempre corresponderá a la curva de estabilización estática de la balanza dada la vuelta alrededor de un eje horizontal. Esto se debe a que la curva de estabilización dinámica de una balanza puede variar con respecto a la curva de estabilización estática medida. Es decir, el tiempo de estabilización en realidad puede ser mucho inferior cuando la balanza se carga continuamente con partículas que el observado cuando la balanza está en reposo y se carga con un impulso de las partículas y se deja reposar. Por lo tanto, una vez que la balanza está en un estado de lectura dinámico, se reduce eficazmente el tiempo de estabilización. Este hecho se representa en las Figuras 7 y 13 sobre las que cabe señalar que la Figura 13 muestra que los accionamientos realizados 1,35 segundos antes no se tienen en cuenta, mientras que la curva estática de la Figura 7 indica que un accionamiento producido hace 1,35 segundos requeriría un multiplicador de corrección de aproximadamente 0,4.

35 Cuarta realización del procedimiento

La cuarta realización comprende un cálculo adicional y el ajuste a los parámetros operativos que se pueden usar en combinación con cualquiera de los procedimientos de dispensación descritos anteriormente.

Se ha descubierto que el número de partículas liberadas por el retenedor de partículas 31 está relacionado con la energía del impacto con la que el retenedor de partículas 31 es golpeado por el accionador 41. Por lo tanto, un golpe más fuerte suele provocar la liberación de más partículas y un golpe más suave generalmente provoca la liberación de menos partículas. Este hecho se puede usar ventajosamente cuando se requiere una dosificación de partículas con una alta precisión, pero se requieren grandes dosis en comparación con la tolerancia necesaria. Por ejemplo, si se requiere una exactitud de dosificación de 10 μg para una dosis de 500 μg , entonces el procedimiento de la Figura 5 requeriría que se llevaran a cabo aproximadamente cincuenta golpes. Esto puede llevar un tiempo indeseablemente largo, incluso cuando se estima el peso real usando una corrección en base a la velocidad de dispensación medida o la suma de los golpes recientes como se describe anteriormente en la segunda y tercera realización. Por lo tanto, la cuarta realización proporciona un procedimiento mejorado mediante el cual se llevan a cabo golpes más fuertes cerca del comienzo del procedimiento de dosificación y golpes menos fuertes cerca del final (cuando se requiere una alta precisión).

Esto se logra predeterminando una velocidad de dispensación deseada que pretende corresponder a la velocidad de dispensación real alcanzada en un momento dado. La Figura 14 muestra una gráfica del peso frente al tiempo que muestra una configuración preferible de cómo la velocidad de dispensación deseada cambia con el tiempo. Como se puede ver, la velocidad de dispensación deseada refleja el hecho de que se requiere una gran velocidad de dispensación al principio, pero que se requiere una velocidad de dispensación inferior a medida que el peso real dispensado llega a la cantidad deseada. El procesador comprueba si el valor del peso aparente medido (o el valor del peso real estimado si es apropiado) ha alcanzado un valor predeterminado W_c . Si lo ha hecho, se reduce la

5 velocidad de dispensación deseada hasta un valor predeterminado inferior diferente, como se muestra en la Figura 14. La proporción entre la cantidad deseada y W_C se mantiene generalmente constante, y así se puede obtener fácilmente W_C multiplicando el peso final deseado por esta proporción. Como se trató anteriormente, la reducción de la velocidad de dispensación deseada tiene el efecto de hacer que el accionador dé golpes más suaves, dispensando así un menor número de partículas por unidad de tiempo.

10 La Figura 15 muestra un diagrama de flujo similar al de la Figura 8, en el que se combina la característica anteriormente descrita de la cuarta realización con el procedimiento de la segunda realización. La principal diferencia es que la velocidad de dispensación calculada (dW/dt) se compara con la velocidad deseada y, la fuerza de golpeo se ajusta en consecuencia (ajustando apropiadamente la característica de la señal suministrada al accionador de liberación de partículas). La velocidad de dispensación calculada se compara con los valores máximo y mínimo de velocidad de dispensación deseada (mín y máx). Si la velocidad calculada es demasiado baja, se aumenta la potencia del golpe en los ciclos siguientes y posteriores. Si la velocidad calculada es demasiado alta, se reduce la potencia del golpe en los ciclos siguientes y posteriores. Así pues, inicialmente, cuando se establece una velocidad deseada elevada (mediante el establecimiento de valores máx y mín altos), la potencia del golpe se aumentará hasta que se alcance esta velocidad deseada. Los valores máx y mín se pueden establecer para que sean idénticos, pero en general son diferentes para permitir un intervalo de velocidades deseadas aceptables en cualquier momento.

20 La elección del valor de la velocidad deseada está determinada, en general, por el valor absoluto del peso real estimado de modo que a medida que aumente el peso real estimado, la velocidad deseada establecida caerá y la potencia del golpe disminuirá en consecuencia. Esto permite que se alcance una dosificación precisa en una cantidad reducida de tiempo. Aunque, en la Figura 14, se muestran dos velocidades deseadas, se podrían usar más velocidades o se podría usar una velocidad deseada que se ajustara constantemente (por ejemplo, inversamente proporcional al peso real estimado).

25 Aunque el control basado en un peso estimado funciona bien en la práctica, por razones de regulación, a menudo es necesario conocer el peso final exacto de las partículas en el estuche antes de sellar el mismo. Por lo tanto, se realiza una etapa adicional de toma de una lectura estable en esta realización (Figura 15). Esta etapa se realiza si la comparación en función del peso estimado muestra que se han dispensado suficientes partículas. Se toma una lectura estable dejando que la balanza se estabilice durante un tiempo suficiente (por ejemplo, 2 o 3 segundos) de manera que se obtenga un peso real de las partículas dispensadas. En la práctica, se puede tomar una serie de muestras consecutivas (por ejemplo, 30 para una balanza Sartorius MC5) de la balanza y éstas se pueden comparar para determinar si se ha obtenido una lectura estable. Por ejemplo, se puede suponer que una lectura es estable cuando el valor de cada una de las 30 muestras varía en menos de una cierta cantidad predeterminada, por ejemplo 2 μg . Si esta lectura estable del peso real está a la altura de la cantidad requerida, entonces se pueden aplicar más golpes hasta obtenerse la cantidad correcta. La toma de una lectura estable proporciona certeza en cuanto a la masa exacta de las partículas que se han dispensado.

Cabe señalar que una lectura estable también se puede tomar, y por lo general, se tomará en las realizaciones de las Figuras 5 y 8 (esto no se muestra) y no se limita a la realización de la Figura 15. De igual manera, la etapa de toma de una lectura final estable se puede omitir de la realización de la Figura 15 si no se necesita para conocer el peso final real de las partículas dispensadas con una alta exactitud.

40 La necesidad de estimar el peso real en base a corregir el valor del peso aparente medido se reduce si se usa una balanza de estabilización rápida. Por lo tanto, el procedimiento de la Figura 16 se puede llevar a cabo de manera que la velocidad de dispensación aparente se calcule solo con el fin de ajustar la potencia de los golpes, y no de estimar el peso real usando la velocidad de dispensación aparente.

Realización preferida del aparato

45 La Figura 17 muestra una realización particular del aparato que es adecuado para llevar a cabo cualquiera de los procedimientos anteriores. Los números de referencia iguales designan piezas iguales en la Figura 4. Como se puede ver, en esta realización, el accionador 41 está separado del retenedor de partículas 31 por medio de una varilla 120. Esto tiene una razón práctica, y es que el accionador 41 produce campos eléctricos y magnéticos que pueden interferir con los componentes sensibles del dispositivo de medición de peso 34. La varilla 120 sirve para transmitir la energía de impacto horizontal creada por el accionador 41 al lado del retenedor de partículas 31.

50 Además, en esta realización, el retenedor de partículas 31 y el accionador 41 son soportados por un pivote 121 y un resorte 122. Esto permite levantar y bajar el extremo inferior del retenedor de partículas de manera que pueda encajar dentro de la cavidad del estuche reduciendo así cualquier riesgo de que las partículas no puedan entrar en el estuche. El retenedor de partículas se puede levantar para permitir la sustitución del estuche lleno con uno vacío. El retenedor de partículas 31 está montado sobre soportes elastoméricos 123 de modo que la energía de impacto procedente del accionador se amortigüe rápidamente después de cada golpe de manera que no se produzca más movimiento en el tamiz. Los soportes 123 también evitan la transmisión de la energía de impacto a la balanza.

Otras realizaciones del aparato

Si se va a producir un gran número de estuches llenos, entonces es deseable implantar sistemas de fabricación y líneas de producción que puedan producir dicho gran número de estuches con la mínima intervención humana. Además, es deseable que tales sistemas y líneas de producción sean compatibles con las condiciones de limpieza que a menudo son esenciales para el manejo de fármacos y material genético.

La Figura 18 muestra una estación de dosificación de partículas que comprende tres dispositivos de dispensación de acuerdo con la presente invención. Además, se proporciona una tolva de carga 130 que se mueve a lo largo de una pista 131 con el fin de rellenar el retenedor de partículas 31 de los dispositivos separados. En la presente realización, cada retenedor de partículas llevaría una capacidad de partículas de aproximadamente 30 minutos, siendo después la tolva de carga 130 manejable para rellenar cada retenedor de partículas cuando esté vacío. Esto minimiza la posibilidad de estratificación en el retenedor de partículas 31. También permite que las partículas sean manipuladas únicamente por la máquina de modo que haya menor riesgo de contaminación por los seres humanos.

La tolva de carga mostrada en la Figura 18 se muestra más detalladamente en la Figura 19. Como se puede ver, las partículas 140 vienen preenvasadas en un tubo de muestra 141 que se puede invertir y montar directamente en la tolva de carga 130. La propia tolva de carga podría comprender un retenedor de partículas similar a los de los dispositivos de dosificación, de modo que se dispense una dosis establecida de partículas a cada retenedor de partículas en la línea de producción. Por supuesto, se requiere una precisión mucho menor y, por lo tanto, se puede usar una velocidad de dispensación deseada mucho más alta.

Se prevé que el tubo de muestra se puede unir de forma rápida y fácil a la tolva de carga y que contendría suficientes partículas para muchas horas de producción. Además, la tolva de carga 130 se podría fabricar de acuerdo con cualquier tecnología de dispensación conocida y no se limita al procedimiento de dispensación de la presente invención.

La Figura 20 muestra una estación de fabricación que es capaz de tomar estuches abiertos y producir estuches cerrados con la dosis correcta.

Este aparato comprende un medio 150 para mover un estuche abierto 42 sobre el dispositivo de medición de peso 34 y medios para retirar el estuche del dispositivo de medición de peso una vez que el estuche se ha llenado. El aparato comprende también un medio 152 para cerrar el estuche una vez lleno. En la presente realización, el medio para mover el estuche comprende un anillo circular 150 giratorio alrededor de su centro y que tiene medios de localización de estuches 151 (tres en la Figura 20) situados alrededor de su circunferencia. La Figura 21 muestra una vista lateral en sección transversal a lo largo de la línea A-A de la Figura 20. Como se puede ver, el medio de localización 151 soporta el estuche 42 bajo una pestaña 181 en el estuche. En la posición de entrada de estuches, el estuche se mueve a uno de los medios de localización mediante la acción de una cinta transportadora. Cuando la rueda gira, el estuche es transferido a la posición de dosificación en cuyo punto es elevado libre del medio de localización 151 por una superficie elevada 182 situada sobre el platillo de la balanza 134. Entonces, la rueda se invierte en un pequeño incremento dejando así el estuche sobre la balanza sin contacto con el medio de localización. Una vez llenado el estuche, la rueda vuelve a girar, y el estuche se transfiere a la posición de salida de estuches, en la que en primer lugar se sella y luego se retira de la rueda por la acción de una segunda cinta transportadora.

Alternativamente, el medio de localización 151 se podría manejar para agarrar y soltar un estuche 42 tras las señales recibidas desde un controlador central.

Esta realización permite realizar tres tareas simultáneamente. Mientras que uno de los medios de localización está tomando un nuevo estuche, otro está cerca de un estuche que se está cerrando y otro está sujetando un estuche que se está sellando.

La estación de fabricación descrita tiene la ventaja de que las estuches se cierran muy poco tiempo después de ser llenados, lo que minimiza el riesgo de derrame y contaminación de las partículas. Además, es posible lograr una transferencia rápida entre la retirada de un estuche lleno y el suministro de un estuche vacío a la balanza, lo que minimiza la perturbación de la balanza.

La estación de fabricación de la Figura 20 se puede combinar con el sistema de tolva de carga de la Figura 18 con el fin de generar la línea de producción mostrada en la Figura 22. En este caso, el operador sólo se requiere para suministrar un número de estuches abiertos 47 a una pista de entrada de estuches 160 y los estuches se cierran automáticamente. El producto acabado se suministra a una pista de alimentación de salida 161. Por lo tanto, se requiere una intervención mínima del operador.

Las pistas de alimentación de entrada y de salida de estuches 160 y 161 se podrían combinar con el aparato de la Figura 18 con el fin de proporcionar una estación de fabricación que tenga la función de cargar estuches con partículas, pero no necesariamente de sellar los estuches. La pista de alimentación de entrada 160 y la pista de alimentación de salida 161 pueden estar formadas por un sistema transportador básico que transporte los estuches usando una cinta móvil. Alternativamente, si se usa la configuración de los estuches de la Figura 21, la cinta

transportadora podría consistir en dos pistas de metal sobre las que descansa la pestaña 182 de cada estuche. Los estuches servirían entonces para empujarse entre sí a lo largo de la pista, de manera que no fuera necesario ningún medio motriz específico. Cuando no es necesario cerrar los estuches en la misma estación de fabricación en la que se han dosificado, las pistas de alimentación de entrada y de salida podrían tener un recorrido que simplemente atravesara la balanza. Una parte elevada en la balanza (como ya se ha descrito) serviría entonces para elevar el estuche de la pista con el fin de permitir la medición exacta del peso. Independientemente de la forma que adopte la cinta transportadora, ésta es controlada ventajosamente por el mismo procesador usado para controlar el aparato dispensador.

En el aparato de la presente invención, la velocidad de dispensación se puede controlar en un amplio intervalo mediante la variación de la frecuencia de los golpes, la energía de impacto de los golpes y el tamaño de las aberturas. Cualquiera de estos parámetros puede variar con el fin de proporcionar un dispositivo apropiado al tipo particular de partícula que se esté dispensando.

El sistema de bucle cerrado descrito tiene la ventaja de que tolera las variabilidades del material, así como las variabilidades de las condiciones del procedimiento. Supera el hecho de que el suministro por golpe no sea necesariamente exacto.

Además, la presente invención tiene la ventaja de que hay un riesgo muy bajo de dañar las partículas. Esto es particularmente ventajoso cuando se dispensan partículas de oro revestidas de ADN. Además, no hay partes móviles entre sí en el soporte físico y, por lo tanto, hay menos posibilidades de que las partículas queden atrapadas y se dañen. Además, la simplicidad del dispositivo lo hace compatible con las condiciones de limpieza que a menudo se requieren cuando se dosifican compuestos farmacéuticos.

El retenedor de partículas 31 de la presente invención podría ser extraíble y desechable de modo que se podría usar un retenedor de partículas separado para diferentes fármacos. Esto evita los problemas de cruce de lotes que puede ocurrir si se usa el mismo retenedor con diferentes tipos de partículas.

A veces, las partículas se pueden compactar en el retenedor de partículas 31 dando lugar a velocidades de dispensación globales más bajas y tiempos de dispensación más largos. Para contrarrestar esto, el retenedor de partículas podría ser de doble extremo e invertible con un tamiz en cada extremo. En diversos puntos temporales dictados por el procesador 33, se podría invertir el retenedor de partículas 180°, de modo que la dispensación continuara a través del otro tamiz. Esto evitaría la compactación excesiva de las partículas en el retenedor y aseguraría una dispensación suave y rápida durante todo el tiempo durante el que las partículas se dejan en el retenedor de partículas. Alternativamente, se podría usar una agitación u otros medios de alteración para romper la compactación. Otra manera de resolver este problema consiste en usar un retenedor de partículas estándar que tenga una parte superior cerrada, e invertirlo secuencialmente dos veces (es decir, girarlo 360°). Esto interrumpiría la compactación y permitiría una dispensación más rápida. La alteración de este tipo se podría llevar a cabo regularmente, por ejemplo, cada 10 minutos. Alternativamente (o además), se podrían usar técnicas de fluidización estándar para limitar la compactación de las partículas.

Debido al recinto para aislar el dispositivo de medición de peso de los efectos de las corrientes de aire, se ha encontrado que la presente invención funciona satisfactoriamente incluso ante un alto movimiento del aire tal como el encontrado en las cámaras de flujo laminar. Por lo tanto, la presente invención se puede usar eficazmente en una zona de flujo laminar cuando se requieran condiciones particularmente limpias.

Las Figuras 23 a 25 muestran una vista en perspectiva de una realización adicional de un dispositivo de dispensación de partículas que es similar al mostrado en la Figura 17. La tolva 31 está conectada a la varilla 120 por una abrazadera 230. Como se puede ver en la Figura 24, la abrazadera 230 está fijada a la varilla por un perno y enganchada a una ranura situada en la superficie externa de la tolva con el fin de evitar el movimiento en sentido vertical. La tolva 31 se asienta en un orificio cónico 242 situado en un extremo de la varilla 120 y, con ello, se evita que se mueva lateralmente con respecto a la varilla 120. Al igual que en la realización de la Figura 17, hay un accionador de solenoide 41 dispuesto en el otro extremo de la varilla 120 con el fin de impartir un impulso de fuerza sustancialmente horizontal a la varilla 120 y de ahí a la tolva 31. La varilla 120 está conectada a un miembro 244 por dos brazos de suspensión 240. Estos brazos 240 están diseñados para ser relativamente flexibles en sentido horizontal, de modo que la varilla 120 sea capaz de trasladarse horizontalmente con respecto al miembro 244. Este movimiento es amortiguado por el cilindro amortiguador 232 conectado a uno o ambos brazos 240 y al miembro 244. El miembro 244 es pivotado alrededor del pasador 121 a una placa base 246 que es inmóvil. Esta construcción permite que la mayor parte del aparato dispensador que comprende el miembro 244, el cilindro 232, los brazos 240, la varilla 120, el accionador 41, la abrazadera 230 y la tolva 31 pivote alrededor del eje definido por el pasador 121. Esto permite que la tolva se mueva en sentido sustancialmente vertical con el fin de llevar el tamiz 46 dentro y fuera del estuche 42. La elevación y el descenso se consiguen automáticamente mediante un accionador neumático 234 dispuesto debajo de la placa base 246. El accionador 234 hace que un miembro de subida/bajada 236 suba y baje de manera que se transmita una fuerza vertical al miembro 244 mediante el pasador de conexión 238. De esta manera, el miembro 244 puede ser pivotado alrededor del pasador 121 para subir y bajar la tolva 31.

Como ya se ha mencionado, la tolva 31 está conectada a la varilla 120 por una abrazadera 230. Esta abrazadera generalmente garantiza que la tolva no se pueda mover con respecto a la varilla 120. Sin embargo, se ha descubierto que se pueden obtener efectos beneficiosos sin el uso de la abrazadera 230, de modo que la tolva se asiente simplemente en el orificio 242 y sea capaz de ser perturbada verticalmente. Se ha descubierto que esta configuración sin abrazadera es particularmente eficaz cuando se desea dispensar partículas que tienden a adherirse entre sí, o a la tolva o al tamiz. Por ejemplo, las perlas de agarosa tienden a presentar una pegajosidad que a menudo evita su dispensación. Si no se usa la abrazadera, y la tolva 31 tiene libertad de movimiento en sentido vertical (y/o libertad de giro) en la abertura 242, se pueden dispensar perlas de agarosa. Se cree que esto se debe a que el accionador 41 proporciona una fuerza horizontal que se convierte, en parte, en una fuerza vertical en las paredes laterales de la tolva, posiblemente debido a la naturaleza cónica de estas paredes laterales. Esta fuerza vertical hace que la tolva vibre verticalmente, lo que sirve para fluidificar las perlas de agarosa, facilitando su dispensación. Esta configuración tiene la ventaja adicional de que la tolva 31 puede girar libremente en la abertura 242 y, en general, la tolva 31 gira cuando la varilla 120 es activada mecánicamente por el accionador 41. Se cree que estas rotaciones se deben a las asimetrías en los componentes, por ejemplo, cuando el plano de la abertura 242 no es exactamente horizontal. Esta rotación de la tolva 31 sirve para permitir que la fuerza de accionamiento se aplique desde una dirección ligeramente diferente en cada accionamiento de tal manera que cada golpe se produzca en un punto diferente de la circunferencia de la tolva. Esto ayuda a evitar que las partículas se compriman o se peguen de otro modo.

Resultados experimentales

La Figura 26 muestra una gráfica que tiene un eje de ordenadas del peso en gramos y un eje de abscisas del tiempo en segundos. La curva marcada con "1" representa la lectura de la balanza obtenida durante un ciclo de dispensación (es decir, el peso aparente medido). La curva marcada con "2" representa el peso real determinado, obtenido mediante la adición de un valor de corrección al peso aparente medido. El algoritmo usado para obtener el valor de corrección fue el de la tercera realización, y se llevó a cabo el control de la velocidad de dispensación, de modo que se alcanzó una menor velocidad de dispensación a medida que se iba aproximando el peso deseado de 0,00025 g. Cada rombo y cada cuadrado representa un momento de la muestra, y cabe señalar que se tomó una muestra una vez después de cada golpe del accionador.

Inicialmente, la balanza es lenta en responder a los golpes del accionador como se puede ver en la curva de peso medido aparente "1". En este momento, la mayor parte del valor de peso real determinado está formado por el componente del valor de corrección. Por ejemplo, después de 1 segundo (y 10 golpes del accionador), la balanza lee 6 μg , pero se prevé que el peso real de las partículas sobre la balanza sea de 50 μg . En este momento, el valor de corrección es de 44 μg . Este valor de corrección tiende a permanecer relativamente constante si la tolva se golpea a una frecuencia bastante constante y con una fuerza constante (como en el presente experimento). Así pues, el valor de corrección tiende a ser de aproximadamente 50 μg durante los primeros 4 segundos de dispensación. A medida que se va aproximando el peso deseado de 250 μg , el algoritmo de control de la velocidad de dispensación asegura que la velocidad de dispensación real se reduzca golpeando con una menor frecuencia (5 veces un segundo en este caso). Como resultado de ello, se reduce la cantidad de corrección requerida, lo que significa que el peso real determinado es más exacto. Transcurridos 6,2 segundos, el algoritmo predice que el peso deseado se ha superado y se deja de golpear la tolva. Entonces se toman muestras de medición de peso a una velocidad de 30 veces por segundo. Estas muestras se siguen tomando hasta que se observa que la muestra presente y otra tomada 1 segundo antes difieren en menos de alguna cantidad predeterminada (por ejemplo 2 μg). De hecho, la balanza se estabiliza en un valor relativamente constante después de aproximadamente 8 segundos, y transcurridos 9 segundos, se completa la dispensación, representando ahora el peso aparente medido "1" el peso verdadero de partículas de la balanza. Se guarda esta lectura final en una memoria, considerándose el peso real de las partículas que se han dispensado.

Se realizaron experimentos para dispensar tres compuestos en polvo diferentes con el uso del algoritmo de corrección de la tercera realización junto con el control de la velocidad de dispensación deseada de la cuarta realización. Se usó una balanza Sartorius MC5 (cuya estabilización estática se muestra en la Figura 7). Los compuestos en polvo y los pesos de dispensación deseados analizados fueron lidocaína (1 mg), ASB (0,5 mg) y agarosa (0,25 mg). La siguiente tabla muestra el peso medio realmente dispensado (en mg) y la desviación estándar de la media. La tabla también muestra qué pesos mínimo y máximo se dispensaron en un experimento de 50 muestras. Como se puede ver, los valores mínimos y máximos se apartan del valor medio en aproximadamente 0,05 mg o menos. La desviación estándar es del 2 o 3% de la media, lo que indica una capacidad de repetición de la dispensación muy buena. La tabla también muestra el tiempo en segundos requerido para que la dispensación tenga lugar. Este es típicamente de aproximadamente 8 segundos para todos los tipos de polvos. Curiosamente, la agarosa, que se ha encontrado que es difícil de dispensar mediante procedimientos tradicionales debido a su escasa capacidad de flujo, se dispensó con una desviación estándar de solo 9 μg . Sin embargo, el tiempo necesario para dispensar agarosa es más variado, lo que muestra una desviación estándar del 15% de la media en comparación con el 8% para la lidocaína o la ASB.

ES 2 407 112 T3

	Lidocaína		ASB		Agarosa	
Peso de la dosis deseada	1,00 mg		0,50 mg		0,25 mg	
	Peso (mg)	Tiempo (s)	Peso (mg)	Tiempo (s)	Peso (mg)	Tiempo (s)
Media	1,018	7,975	0,503	8,148	0,252	7,790
Desviación estándar	0,026	0,637	0,012	0,643	0,009	1,201
%CV	2,537	7,985	2,432	7,889	3,517	15,419
Mínimo	0,944	6,678	0,463	6,810	0,237	5,208
Mediana	1,022	8,002	0,506	8,269	0,251	7,876
Máximo	1,062	9,445	0,528	9,323	0,276	10,313

REIVINDICACIONES

1. Aparato para dispensar de manera exacta y reproducible dosis predeterminadas de partículas farmacéuticas, que comprende:

- 5 - un retenedor de partículas (31) para retener un suministro de partículas (32) a dispensar, teniendo dicho retenedor de partículas una pluralidad de aberturas (46) dispuestas para que sean obstruidas por las partículas y sean desobstruidas para la dispensación a su través de dichas partículas; y
- 10 - un accionador de liberación de partículas (41) sensible a una señal de accionamiento y dispuesto para agitar el retenedor de partículas con el fin de desobstruir dichas aberturas y permitir que parte de dicho suministro de partículas sea dispensado desde dicho retenedor de partículas a través de dichas aberturas desobstruidas;
- un dispositivo de medición de peso (34) para medir el peso aparente de las partículas (43) dispensadas desde dicho retenedor de partículas y para producir una señal que represente el peso aparente medido;
- un procesador (33) conectado operativamente a dicho accionador de liberación de partículas (41) y dispuesto para producir dicha señal de accionamiento y conectado operativamente a dicho dispositivo de medición del peso (34) y dispuesto para recibir dicha señal de peso aparente medido procedente del mismo;

15 **caracterizado porque**

dicho accionador de liberación de partículas (41) está dispuesto para administrar energía de impacto a dicho retenedor de partículas (31), proporcionando dicha energía de impacto dicha agitación del retenedor de partículas con el fin de dispensar parte de dichas partículas del suministro.

20 2. Aparato de acuerdo con la reivindicación 1 **caracterizado porque** dicho accionador de liberación de partículas (41) comprende un accionador electromecánico.

3. Aparato de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho accionador electromecánico comprende un solenoide.

4. Aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** dicho accionador de liberación de partículas está dispuesto para administrar energía de impacto aplicando una fuerza de impulso horizontal.

25 5. Un procedimiento para dispensar de manera exacta y reproducible dosis predeterminadas de partículas farmacéuticas, que comprende las etapas de:

- retener en un retenedor de partículas que tiene una pluralidad de aberturas un suministro de partículas (32) para su dispensación, obstruyendo dichas partículas dicha pluralidad de aberturas;
- 30 - agitar dicho retenedor de partículas para hacer así que dichas aberturas se desobstruyan de manera que parte de dicho suministro de partículas sea dispensado a través de dicha pluralidad de aberturas;
- medir el peso aparente de dichas partículas dispensadas y utilizar dicho peso aparente medido para controlar la dispensación de las partículas.;

caracterizado porque

35 dicha etapa de agitación del retenedor de partículas se realiza aplicando una energía de impacto a dicho retenedor de partículas (31) para dispensar parte de dichas partículas del suministro.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** la etapa de aplicación de energía de impacto al retenedor de partículas (31) se realiza impartiendo una fuerza de impulso horizontal.

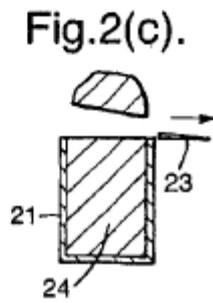
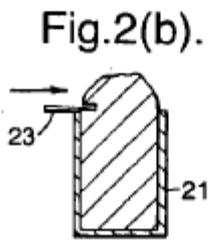
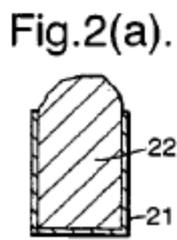
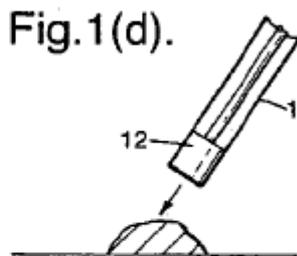
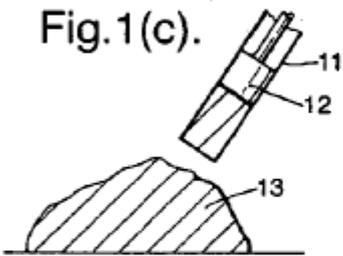
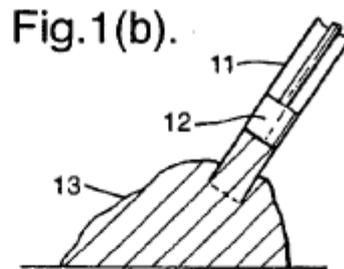
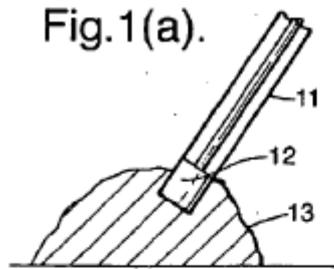


Fig.3.

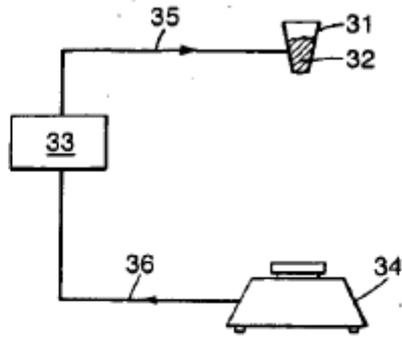
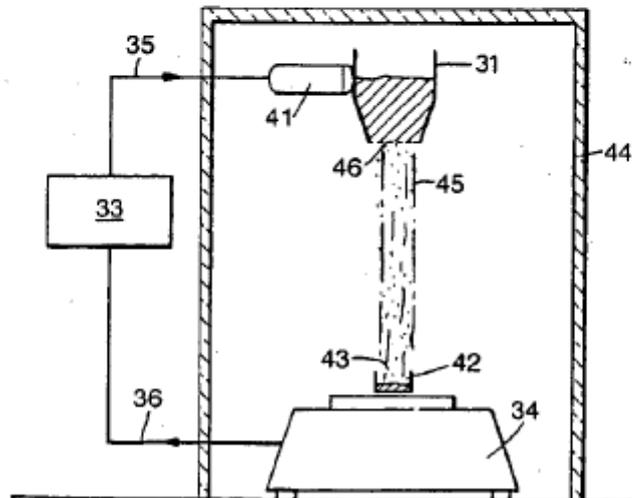


Fig.4.



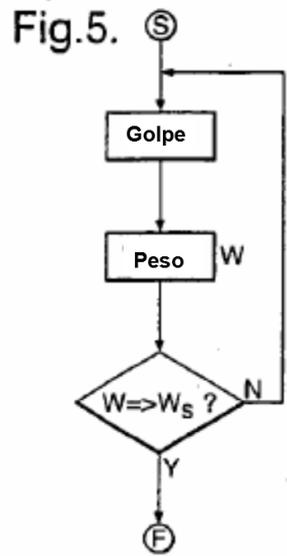


Fig.6.

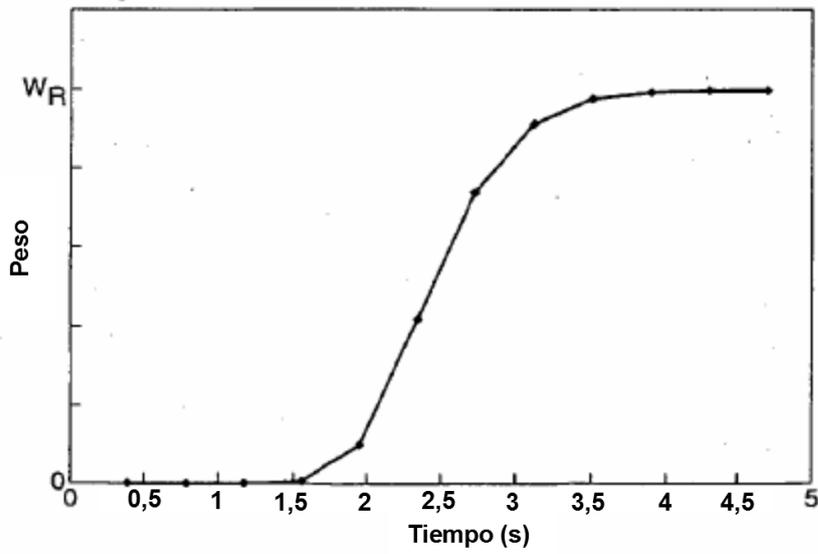


Fig.7.

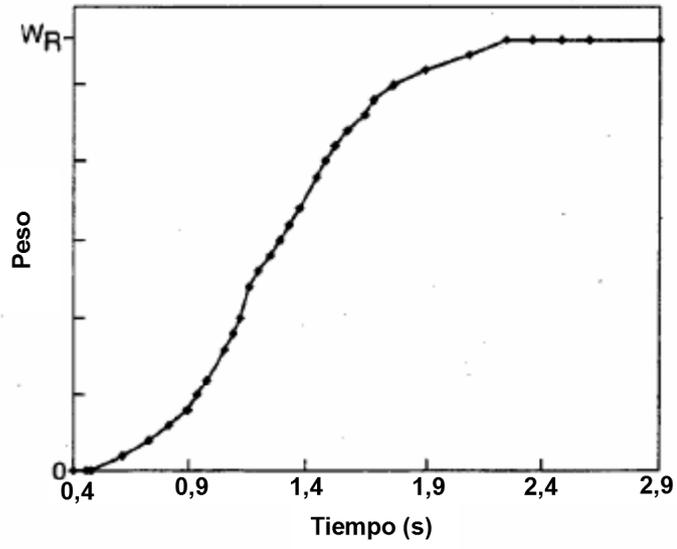


Fig.8.

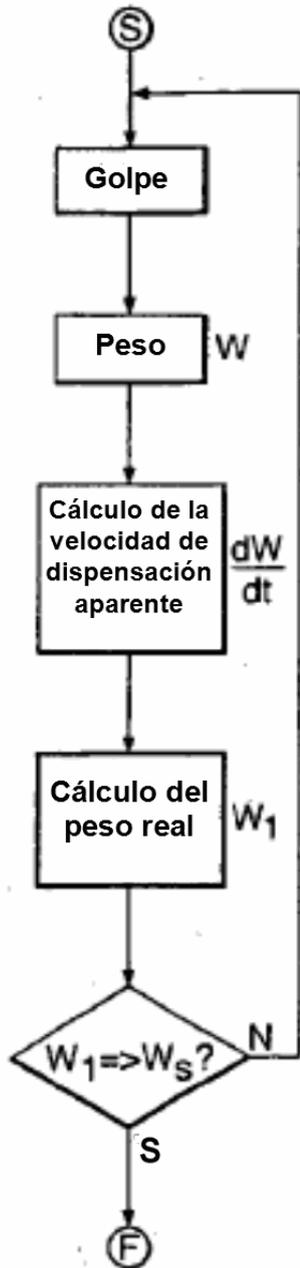
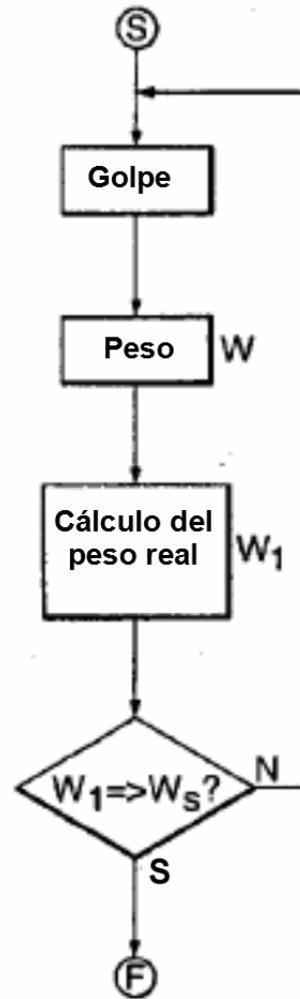


Fig.11.



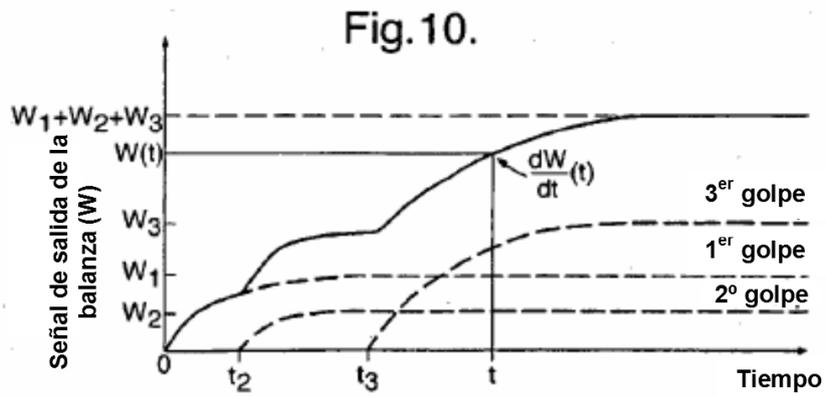
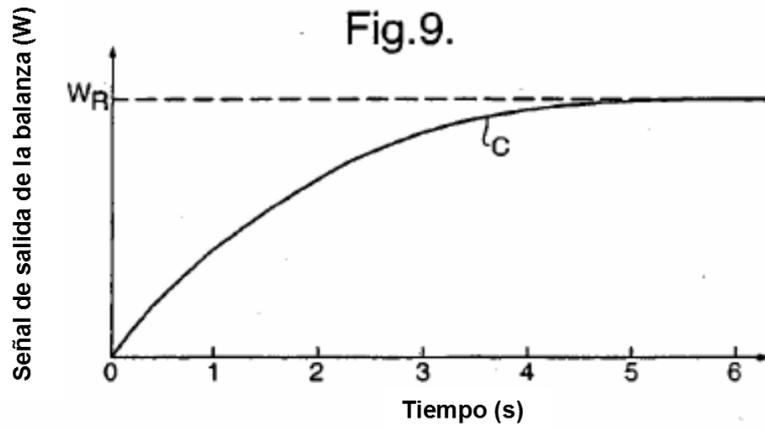


Fig.12.

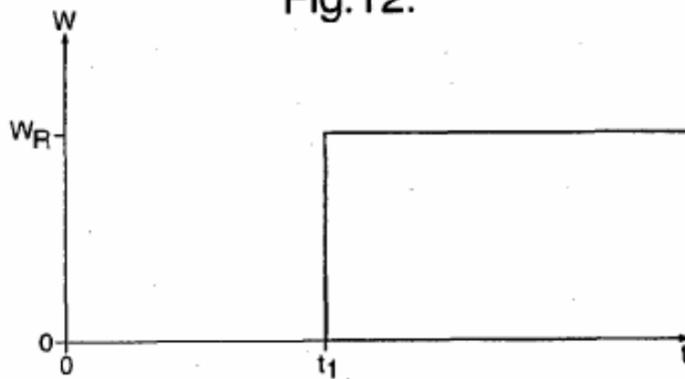
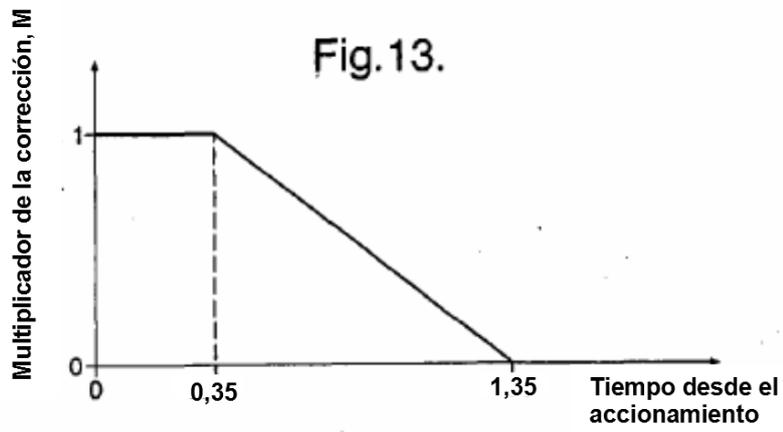


Fig.13.



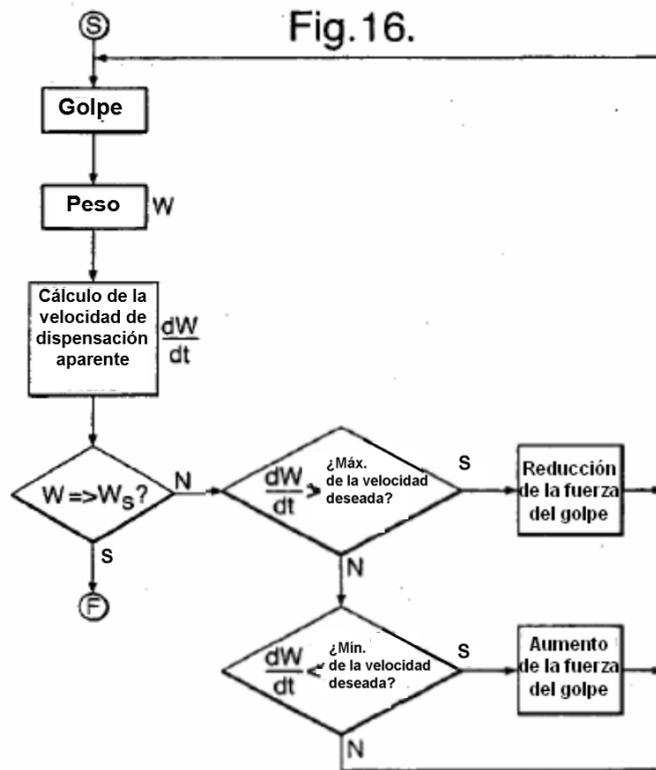
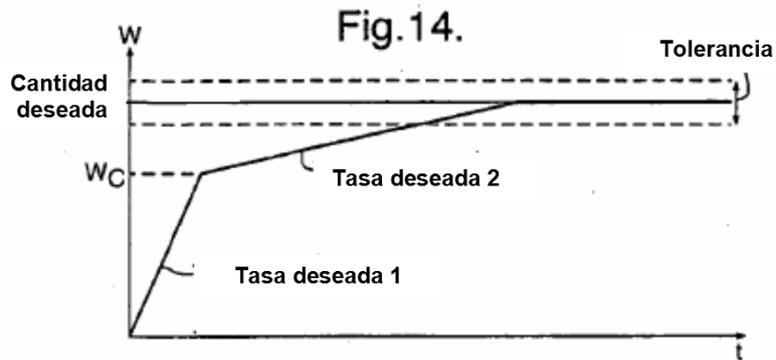


Fig.15.

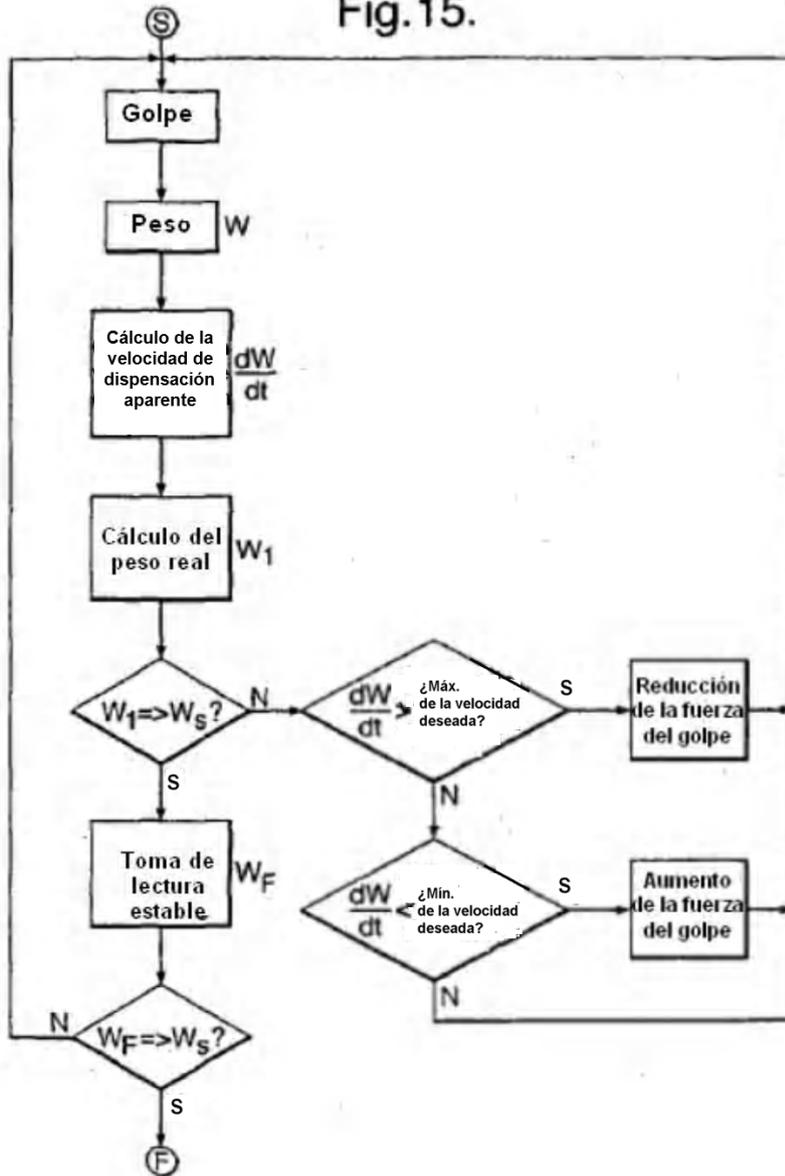


Fig.17.

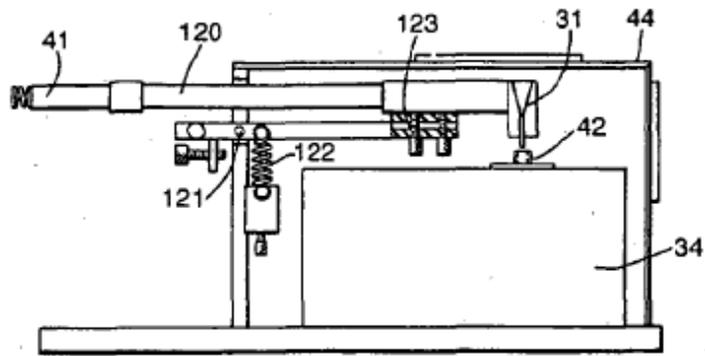


Fig.18.

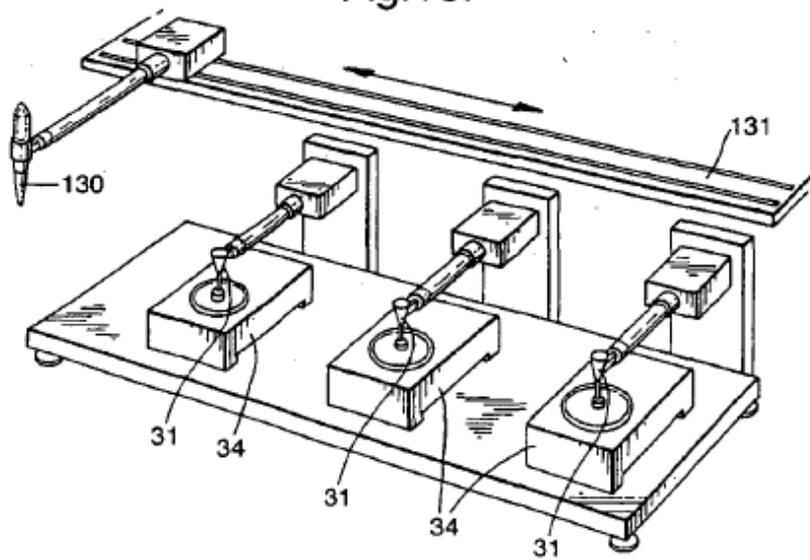


Fig.19.

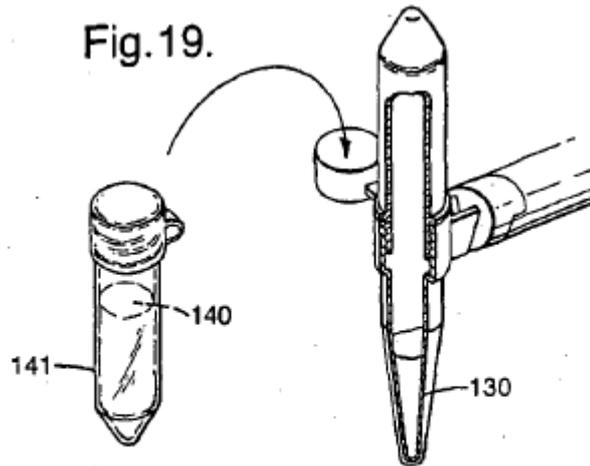


Fig.20.

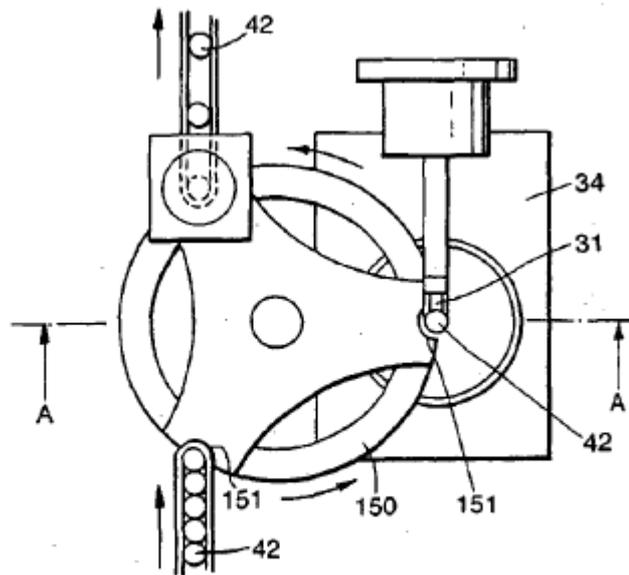


Fig.21.

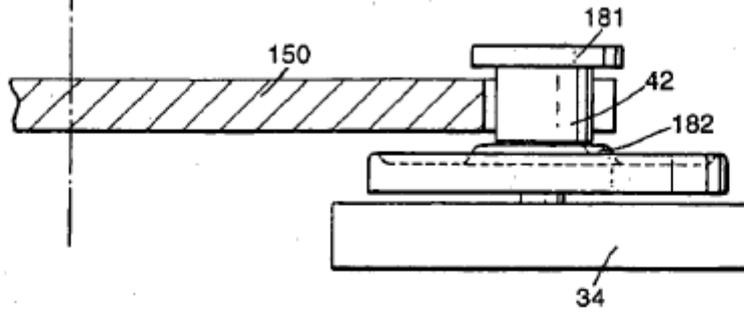
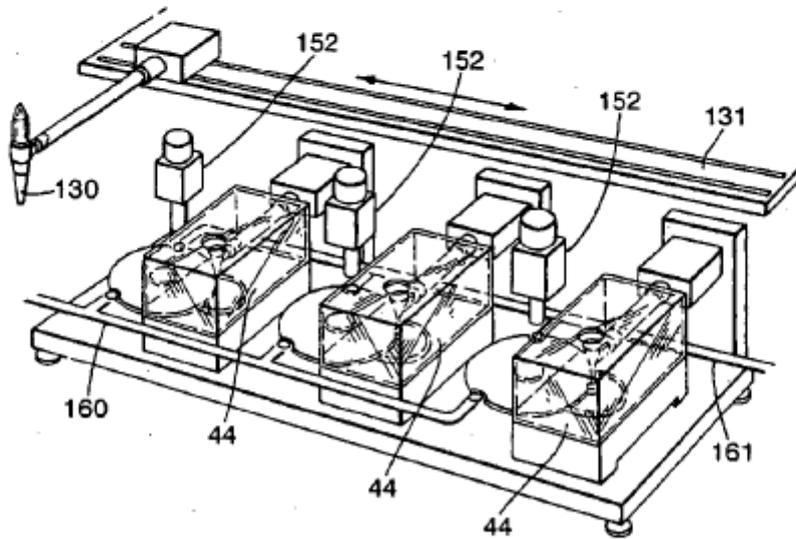


Fig.22.



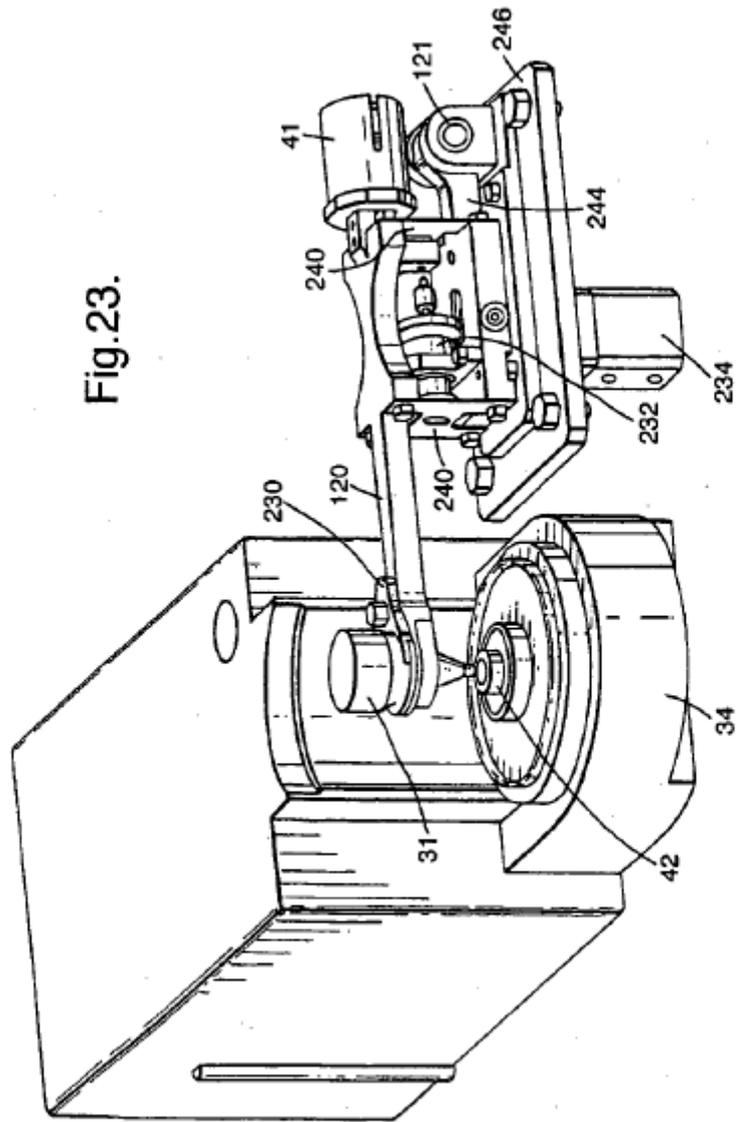


Fig.24.

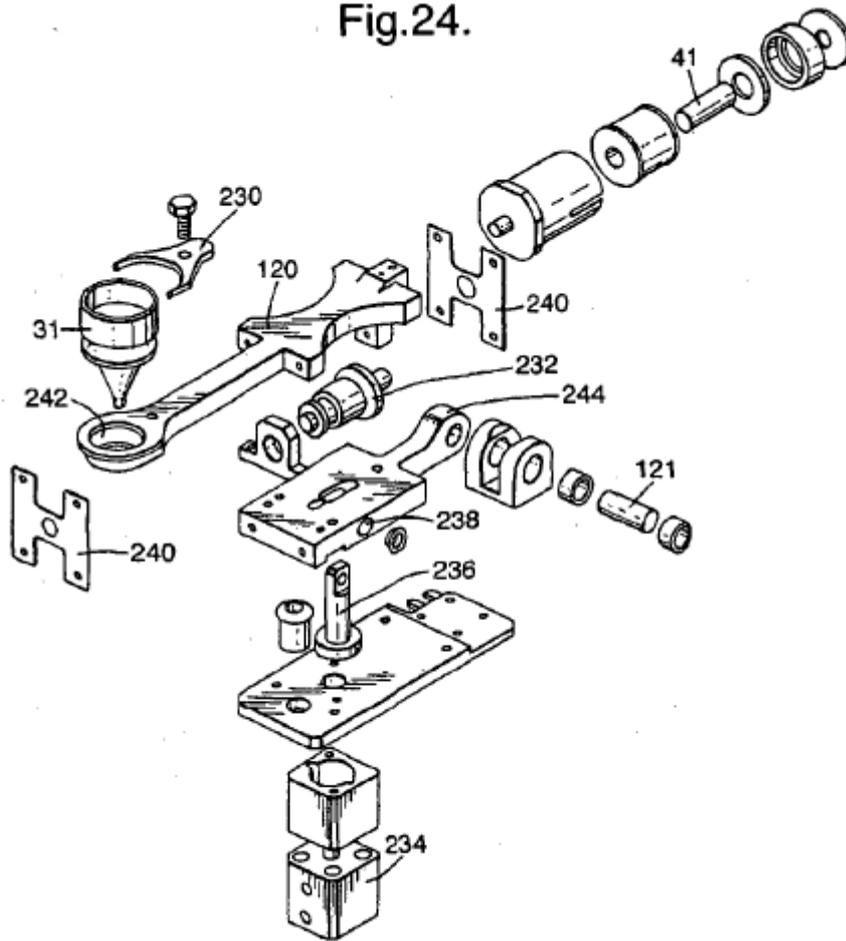


Fig.25.

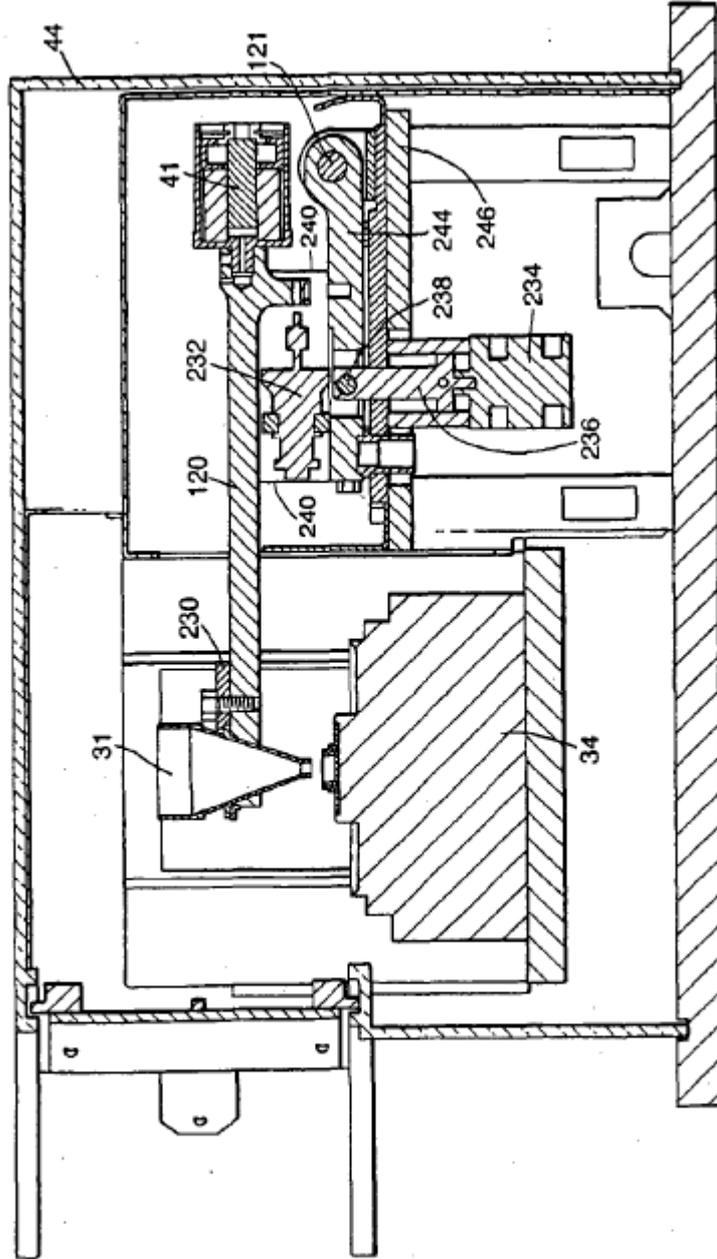


Fig.26.

