

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
G01G 13/06 (2006.01)



## [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00815278.0

[45] 授权公告日 2006年2月1日

[11] 授权公告号 CN 1239892C

[22] 申请日 2000.11.3 [21] 申请号 00815278.0

[30] 优先权

[32] 1999.11.5 [33] GB [31] 9926335.2

[86] 国际申请 PCT/GB2000/004220 2000.11.3

[87] 国际公布 WO2001/033176 英 2001.5.10

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.30

[71] 专利权人 磨粉机械研究有限公司

地址 英国牛津

[72] 发明人 布鲁斯·麦克迈克尔

邓肯·维斯特兰德

审查员 臧自欣

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 王维宁

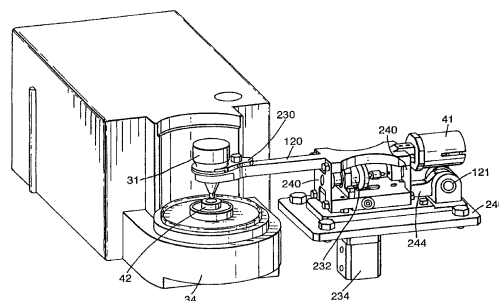
权利要求书 7 页 说明书 34 页 附图 16 页

### [54] 发明名称

用于分配少量颗粒的装置和方法

### [57] 摘要

本发明公开了一种用于能够以可重复方式进行的且没有过度浪费的分配很少量(通常少于5毫克)颗粒的装置和方法。此外,还减少了对先进的颗粒配制的需要。其中的装置包括一个闭路控制系统,该闭路控制系统利用一个机电致动器把冲击能量传递给起初被容纳在一漏斗中的筛子上的一些颗粒。冲击能量使得少量的颗粒通过筛子落到一个重量测量天平上。利用一处理器对所获得的重量进行检测,看是否还需要再进行致动。在一些优选的实施例中,致动能量是根据处理器计算出的分配速率而改变的。此外,还能获得一个修正量,以便对天平会花相当长的时间才能平定到它的最终值这一事实加以考虑。



1、用于分配颗粒的装置，包括：

用于保持待分配的颗粒的颗粒保持器和重量测量装置，该重量测量装置用于测量从所说颗粒保持器分配的颗粒的表观重量，并且用于输出一个代表测量的表观重量的信号，其特征在于

所说的颗粒保持器具有许多孔，所说的这些孔被设置成被颗粒堵塞住以及被疏通以使所说颗粒通过这些孔被分配；

所述用于分配颗粒的装置还包括颗粒释放致动器，用于对一致动信号作出响应并设置成使所述颗粒保持器振动以疏通所述孔，从而使所说的一些颗粒通过所说的被疏通的孔从所说的颗粒保持器进行分配。

2、根据权利要求1所述的装置，其特征在于，还包括处理器，该处理器可操作地与所说的颗粒释放致动器相连，用于向所说的颗粒释放致动器输出所说的致动信号，并且该处理器可操作地与所说的重量测量装置相连，用于从所说的重量测量装置接收所说的测量的表观重量信号。

3、根据权利要求2所述的装置，其特征在于，所说的处理器被用于通过估算被分配颗粒的实际重量来减小所说重量测量装置的非即时性工作的影响，所说的估算包括把测量的表观重量加上一个修正值。

4、根据权利要求2或3所述的装置，其特征在于，所说的处理器用于提供一个致动信号，该致动信号具有这样一个特性，即，该信号对应于当所说的颗粒释放致动器接收到该信号时期望从所说的颗粒保持器分配的颗粒量。

5、根据权利要求2或3所述的装置，其特征在于，所说的处理器包括一个计时器，并可根据从所说的计时器输出的信号、所说的测量的表观重量来计算颗粒被分配到所说重量测量装置上的表观分配速率。

6、根据权利要求5所述的装置，其特征在于，所说的处理器被设置成利用计算的表观速率来获得一个被加到所说的测量表观重量上的修正值，从而估算被分配的颗粒的实际重量。

7、根据权利要求6所述的装置，其特征在于，所说的处理器被设置成通过把计算的表观速率乘以一个时间常数来获得一个修正值。

8、根据权利要求2或3所述的装置，其特征在于，所说的处理器被设置成计算出被加到所说测量的表观重量上的一个修正值，从而估算被分配颗粒的实际重量，所说的计算包括：

5 对在一个确定的期间内所说的颗粒释放致动器被致动的次数进行计数；  
把一个存储的标准重量加到用于每个所说致动的所说修正值上。

9、根据权利要求8所述的装置，其特征在于，所说的处理器还被设置成用每个所说的存储的标准重量乘以一个小于或等于1的乘法系数，当计算所说的修正值时，采用这个相乘所得的标准重量，而不采用所说标准重量。

10 10、根据权利要求9所述的装置，其特征在于，所说的乘法系数是根据在所说限定的期间内所说颗粒释放致动器被致动的时间来确定的。

11、根据权利要求9或10所述的装置，其特征在于，所说的乘法系数是利用一个函数来确定，这个函数自从颗粒释放致动器的对应的致动起，随着致动次数的增多呈线性减小。

12 12、根据权利要求8所述的装置，其特征在于，所说的处理器被设置成在已经分配了期望质量的颗粒之后，对存储的标准重量进行更新。

13、根据权利要求12所述的装置，其特征在于，所说的更新包括，获得作为该装置用于分配颗粒的上一次的每次致动的结果所分配的平均颗粒重量的一个值。

14 14、根据权利要求13所述的装置，其特征在于，所说的值是通过分配颗粒的总重量除以致动次数所获得的。

15 15、根据权利要求6、7、9、10、12、13 或14所述的装置，其特征在于，所说的处理器被设置成把所说的估算的实际分配重量与一预定的颗粒重量相比较，从而决定是否还需要再进行颗粒的分配。

16 16、根据权利要求15所述的装置，其特征在于，所说的预定的颗粒重量包括被分配的期望颗粒重量减去一个重量误差。

17、根据权利要求5所述的装置，其特征在于，所说的处理器被设置成当所说的计算的表观速率低于一预定的期望速率值时，向所说的颗粒释放致动器提供一个信号，以便增大颗粒释放致动器的致动能量。

18 19、根据权利要求5所述的装置，其特征在于，所说的处理器被设置成当所说的计算的表观速率高于一预定的期望速率值时，向所说的颗粒释放致动器提供一个信号，以便减小颗粒释放致动器的致动能量。

19、根据权利要求5所述的装置，其特征在于，所说的处理器被设置成当所说的计算表观速率高于一预定期望速率值时就暂停一预定时间期间。

20、根据权利要求17所述的装置，其特征在于，所说的处理器被设置成当所说的测量的表观重量和所说的估算的实际重量值之一位于预定颗粒重量  
5 量的一个预定范围内时，减小所说的预定的期望速率值。

21、根据权利要求1—3之一所述的装置，其特征在于，所说的颗粒保持器包括漏斗，并且所说的孔是由一个横跨所说漏斗断面的筛子来提供的，所说的筛子能把颗粒支撑在该筛子上。

22、根据权利要求1—3之一所述的装置，其特征在于，所说的这些孔的  
10 大小比待分配的颗粒的平均大小要大，所说的这些孔能被这些颗粒堵塞住，这种堵塞持续到所说的颗粒保持器被扰动为止。

23、根据权利要求1—3之一所述的装置，其特征在于，所说的这些孔是直径为50至400um的一些孔。

24、根据权利要求1至3之一所述的装置，其特征在于，所说的颗粒保持  
15 器包括模制成一个单件的塑料漏斗和筛子。

25、根据权利要求1至3之一所述的装置，其特征在于，所说的颗粒保持器包括一个不锈钢的漏斗和不锈钢的筛子。

26、根据权利要求23所述的装置，其特征在于，所说的筛子的直径约为  
3mm。

27、根据权利要求1至3之一所述的装置，其特征在于，所说的颗粒释放  
20 致动器包括一个被用于把冲击能传递给所说颗粒保持器的机电致动器。

28、根据权利要求29所述的装置，其特征在于，所说的机电致动器包括线圈。

29、根据权利要求1至3之一所述的装置，其特征在于，还包括外罩，用  
25 于至少罩住所说的重量测量装置和所说的颗粒保持器。

30、一种精确地分配颗粒的方法，包括步骤：

保持待分配的颗粒，所说的颗粒把许多孔堵塞住；

使所说的颗粒振动，以使所说的孔被疏通，从而一些所供应的颗粒通过  
所述许多孔从它们的保持位置被分配到能测量它们重量的位置；

30 测量所说的被分配的颗粒的表观重量；

利用所说的测量的表观重量来控制颗粒分配。

31、根据权利要求30所述的方法，其特征在于，还包括：通过把所说的测量的表观重量与一个修正值相加来估算被分配的颗粒的实际重量，从而减小在获得正确重量测量过程中的所发生的滞后现象的影响。

5 32、根据权利要求30或31所述的方法，其特征在于，所说的利用测量的表观重量的步骤包括判断所说测量的表观重量是否大于或等于预定的颗粒重量，如果不是，那么就循环地重复所说的方法步骤。

33、根据权利要求30或31所述的方法，其特征在于，所说利用测量的表观重量的步骤包括判断所说的估算的实际重量是否大于或等于预定的颗粒重量，如果不是，那么就循环地重复所说的方法步骤。

10 34、根据权利要求32所述的方法，其特征在于，所说的预定重量包括期望的要分配的颗粒重量减去一个误差重量。

35、根据权利要求30或31所述的方法，其特征在于，所说的促使一些所说颗粒被分配的步骤包括启动颗粒释放致动器。

36、根据权利要求35所述的方法，其特征在于，还包括：

15 对连续的致动之间的时间期间进行计时；

计算颗粒被分配到称重位置的表观速率。

37、根据权利要求36所述的方法，其特征在于，还包括：

通过把测量的表观重量加上基于所说的计算的表观速率的修正值来估算被分配的颗粒的实际重量。

20 38、根据权利要求37所述的方法，其特征在于，所说的修正值是通过所说的表观速率乘以一个时间常数来获得的。

39、一种根据权利要求35所述的方法，其特征在于，被加到所说的测量的表观重量上的以便估算被分配颗粒的实际重量的修正值是这样来计算的：

在限定的时间期间内对致动的次数进行计数；

25 把一个存储的标准重量与所说的对于每次致动的修正值进行相加。

40、根据权利要求39所述的方法，其特征在于，还包括：

每个所说的存储的标准重量乘以一个小于或等于1的乘法系数，当计算所说的修正值时采用所乘得的标准重量，而不是采用所说的标准重量。

41、根据权利要求40所述的方法，其特征在于，在所说的相乘步骤之前  
30 还包括以下步骤：

根据在所说限定的时间期间所说致动发生的时刻来确定所说的乘法系数。

42、根据权利要求40或41所述的方法，其特征在于，所说的乘法系数是利用一个函数来确定的，这个函数自从对应的致动起随着致动次数的增多而大致呈线性减小。

43、根据权利要求39至41之一所述的方法，其特征在于，还包括：更新所说的存储重量值。

44、根据权利要求43所述的方法，其特征在于，所说的更新包括：作为该装置用于分配颗粒的上一次的每一次致动的结果，所分配的颗粒的平均重量的一个值。

45、根据权利要求44所述的方法，其特征在于，所说的值是这样来获得的：把所分配颗粒的总重量除以致动的次数。

46、根据权利要求37至41之一所述的方法，其特征在于，还包括：把所说的估算的实际重量与一预定的颗粒重量进行比较，以便判断是否还需要再进行颗粒的分配。

47、根据权利要求46所述的方法，其特征在于，所说的预定的颗粒重量包括一个期望待分配的颗粒重量减去一个重量误差。

48、根据权利要求36至38之一所述的方法，其特征在于，还包括：判断在前一个循环期间计算的表观速率是否小于一预定的期望速率；如果所说的计算的表观速率小于所说的预定的期望速率，那么就使在当前循环中分配的颗粒多于前一循环中所分配的颗粒。

49、根据权利要求36至38之一所述的方法，其特征在于，还包括：判断在前一个循环期间计算的表观速率是否大于一预定的期望速率；如果所说的计算的表观速率大于所说的预定的期望速率，那么就使在当前循环中分配的颗粒少于前一循环中所分配的颗粒。

50、根据权利要求36至38之一所述的方法，其特征在于，还包括：判断在前一个循环期间计算的表观速率是否大于一预定的期望速率；如果所说的计算的表观速率大于所说的预定的期望速率，那么就暂停一预定的时间期间。

51、根据权利要求48所述的方法，其特征在于，还包括：

通过把所说的测量的表观重量与一个修正值相加来估算被分配的颗粒的实际重量，从而减小获得正确重量测量过程中所发生的滞后现象的影响；

判断所说的测量的表观重量和所说的估算的实际重量之一是否在一预定的颗粒重量的一个预定范围内；

5 如果是，那么就减小所说的预定的期望速率值。

52、根据权利要求35所述的方法，其特征在于，所说的启动一颗粒释放致动器的步骤包括对所说的颗粒进行振动。

53、根据权利要求30或31所述的方法，其特征在于，所分配的颗粒少于5mg。

10 54、一种用于生产颗粒盒的生产工作站，包括：

收集器，用于收集敞开的空盒；

输送机，用于把所说的敞开的空盒移动到能测量其重量的一位置处；

一种根据权利要求1至3之一用于把颗粒分配到所说敞开的盒内以便获得已装填的盒子的装置。

15 55、根据权利要求54所述的生产工作站，其特征在于，还包括：

封盒工作站，用于对已经被装填的盒进行封闭，以便把被分配的颗粒容装在所说的盒内；

第二输送机，用于把已装填的盒子输送到所说的封盒工作站。

20 56、根据权利要求55所述的生产工作站，其特征在于，所说的用于移动敞开的空盒的输送机与用于移动所说已装填的盒子的所说第二输送机是相同的输送机。

57、根据权利要求56所述的生产工作站，其特征在于，所说的用于移动所说盒子的输送机包括一种转动安装的臂，所说臂的一端具有一种用于对所说盒进行定位的定位器。

25 58、根据权利要求56所述的生产工作站，其特征在于，所说的用于移动所说盒子的输送机包括可转动的圆形部件，该圆形部件的周边上设有用于对所说盒子进行定位的定位器。

59、根据权利要求57或58所述的生产工作站，其特征在于，所说的定位器可以抓住和释放所说盒。

30 60、根据权利要求54所述的生产工作站，其特征在于，还包括：

输入轨道，用于输入敞开的空盒；

输出轨道，用于输出已装填的盒。

61、一种生产线，包括：

许多生产工作站，这些生产工作站具有权利要求54所述的构造；

输入轨道，用于输入敞开的空盒；

5 输出轨道，用于输出已装填的盒；

其中，用于移动所说盒的所说的多个相应的输送机可进行操作，以便从所说的输入轨道拾取敞开的空盒，并把已装填且封闭的盒放置到所说的输出轨道上。

62、根据权利要求61所述的生产线，其特征在于，还包括：

10 间歇式漏斗，该漏斗可以在各个生产工作站的每个颗粒保持器之间移动，用于向每个所述的颗粒保持器装填颗粒。

63、一种颗粒分配工作站，包括：

许多根据权利要求1至3之一所述的装置；

15 间歇式漏斗，可以在各个装置的每个颗粒保持器之间移动，用于向每个所说的颗粒保持器装填颗粒。



## 用于分配少量颗粒的装置和方法

5 本发明涉及用于按质量分配颗粒的方法和装置，尤其是涉及能精确和重复地分配很少量颗粒（通常少于5毫克颗粒）的装置。这种装置也能被用于精确地分配更多重量的颗粒，例如100毫克。

本发明适用于许多类型的颗粒分配。特别是，本发明适用于药物颗粒分配，例如用于预定剂量颗粒的充填、干粉吸入器的充填、药囊的充  
10 填、气体推进式注射器中药盒的充填。

在美国专利US5630796中，描述了一种用于使药物颗粒加速通过皮肤、粘膜表面以及其它层的方法和装置。这种装置使得小颗粒被夹杂在高速气流中，从而有足够的推力使得这些小颗粒加速穿透皮肤。这些颗粒可以是粉末状的药物化合物和混合物或者是可以被附着在载体颗粒  
15 （例如金）上的基因物质。在这种装置启动之前，颗粒被保持在两片可破裂的薄膜之间。当启动这种装置时，气体储藏室中的气体就被释，使薄膜破裂，从而使颗粒被夹杂到气流中。优选地是，两片可破裂的薄膜被做成可拆卸且配套的药盒。这样就可以在每次使用这种装置时，通过简单的更换药盒就可以使得同一个装置能被使用多次。而且还可允许这  
20 种装置能相对于颗粒被单独供给，使得可以在制造这种装置之后才进行选择用于加速的颗粒。

对于某些应用，要求对初装在药盒内的颗粒数量进行严格控制。尽管有些药物例如利多卡因的剂量不是非常特定的，但是另一些药物例如胰岛素，其剂量是要求被精确控制的。此外，有些药物在纯净状态下非常有效，这意味着应当使用很少量的药物。但是改变药物的配制会降低  
25 药物的有效性，而且这会导致总体费用的增大，这是由于改变药物配制时需要一个附加的配制步骤，即，把纯净药物与赋形剂混合的步骤。此外，这些配制方面的困难还会延迟药物产品推向市场，这是非常不利的。

此外，有些药物和疫苗非常昂贵的，这意味着由于经济方面的原因，应当使用最少量的药物来获得所要求的效果。例如，涂有DNA的金粒是很昂贵的，有些治疗化合物每克要花成千上万元。

可以想象，为了安全的缘故，通常必须在药盒中精确地可重复地装  
5 填已知量的颗粒。有些药物如果剂量过大，就会导致灾难性的后果，但如果剂量不足，则会导致治疗剂不具有合乎要求的效果，同样也会导致不希望的后果。

此外，对药盒迅速给药是很不利的，因此，在经定的时间内可以生产大量的已装药的药盒。优选地是，与药物生产有关的任何所用的装置  
10 都满足干净的要求。

考虑到所有这些情况，本发明解决了传统上很难以精确的可重复的方式来剂量很少量的颗粒药的问题，而且不会产生过度的浪费。此外，以前的给药方法对所用颗粒的配制不均匀性、形状、大小都没有容忍性。传统上，药物一直采用体积法来剂量的，这就要求当需要剂量出特定质量  
15 的颗粒时，需要对过程参数进行精确控制。

已经有几种已知的方法可以被用于剂量少量的颗粒。

第一种已知的方法是一种真空方法，下面将参照图1对这种方法进行描述。在这种方法中，细管11中具有一活塞12，该活塞12的活塞排量是已知的，在细管11中的活塞12完全延伸的状态下，把细管11放进所提供的颗粒13中，即把细管11的端部埋入颗粒13中，见图1a。然后，使活  
20 塞退回一定距离（见图1b），从而把颗粒吸入到细管中由活塞的退回所留下的空间内（见图1c）。然后，使活塞延伸从而把颗粒从细管推入到药盒或其它待充填的容器中，见图1d。这种方法的缺陷在于，尽管能很好地控制所获得的颗粒的体积，但是，颗粒的质量还要取决于当时的密度，气囊，并且其它的异常会减小所输送颗粒的总质量。此外，活塞的  
25 推动动作会把作用力作用在这些颗粒上，这会损坏这些颗粒，尤其是当这些颗粒是易碎的药物颗粒时，就更会损坏这些颗粒。这种方法所存在的问题是，为了精确的剂量，就要求药物颗粒是自由流动的。因此，所

配制的药物颗粒必须能导致自由流动的粉末。如果粉末不能自由流动，那么就会产生剂量的不精确。

第二种已知的方法（图中未示）涉及到把静电复印技术应用到颗粒分配中，即，采用带静电的颗粒，这些带静电的颗粒由电场来控制。这种方法的缺陷在于，颗粒必须被静电充电（这是所不希望的），并且对施加到表面上或容器中的颗粒的正确数量的控制所需的静电电路是复杂昂贵的。此外，也很难控制静电场使其不受外部干扰的不利影响。另外存在的一个问题是，必须始终如一地对颗粒进行充电，才能避免颗粒的形状、大小的变化。颗粒大小的不同，会对所获得的颗粒的相对电荷产生很大的影响。这就会增加配制费用。

第三种已知的方法就是“刀刮”法，如图2所示，这种方法是，把颗粒压入已知体积的容器内（见图2a），然后用刀或其它锋锐的刀片把容器顶部边缘之上的过多的颗粒刮去，见图2b和图2c。可以看出，向容器21内装填颗粒22，直到颗粒溢出为止。用一刀片23把位于容器21顶部边缘之上的过多颗粒刮去，从而留下标准体积的颗粒24。这种方法是不理想的，因为在这种方法中，不仅在压实过程中，而且当用刀片刮去顶层颗粒时都在颗粒上施加了严厉的作用力。这种方法还存在这样一个问题，即，必须把很多的精力放在药物颗粒的配制中，以便这些药物颗粒能自由流动且均匀一致。此外，在要求精确分配少于5毫克颗粒的少量应用中，这种方法是不适用的。

本发明是替代上面所提技术的一种可选择的方案。本发明能以可重复的方式精确地分配少量颗粒，并且颗粒浪费非常少。此外，这种方法不要求把过多的精力放到药物颗粒的配制中。事实上，根据本发明可以对任何颗粒都能进行剂量，与颗粒的组成、形状、大小无关。从而无需象传统上那样把把精力放在获得均质和自由流动的药物颗粒配制上。换句话说，本发明对纯净的或配制较差的药物颗粒都能进行精确地剂量。

根据本发明的第一方面，提供了这样一种用于分配颗粒的装置，该装置包括：

一个颗粒保持器，用于保持被分配的颗粒，所说的颗粒保持器具有许多孔，通过这些孔对所说的颗粒进行分配；

一个颗粒释放致动器，用于响应致动信号，使一些颗粒从所说的颗粒保持器通过所说的孔进行分配；

5 一个重量测量装置，用于测量从所说保持器分配的颗粒的表现观（apparent）重量，并用于输出一个代表所测得的表现重量的信号。

所说的许多孔用于保持所说的颗粒，即使这些孔的平均尺寸大于平均的颗粒尺寸，这些孔也能保持所说的颗粒。当用颗粒释放致动器来对颗粒进行机械搅动时，这些颗粒就被移动，从而通过所说的孔。这些孔  
10 足够小，从而当处于静止状态时，这些孔能被颗粒堵塞，并且这些孔具有足够的数目，以确保每次致动后都能分配合意数量的颗粒。因此，这种装置提供了一种能精确地且可重复地分配很少量颗粒的分配机构。

考虑到重量测量装置的非即时工作的影响，通过在测得的表现重量上加上一个修正值来增加操作速度。

15 因此，本发明的第二方面是提供了这样一种用于分配颗粒的装置，该装置包括：

一个颗粒保持器，用于保持被分配的颗粒；

一个颗粒释放致动器，用于响应致动信号，使一些颗粒从所说的颗粒保持器进行分配；

20 一个重量测量装置，用于测量从所说保持器分配的颗粒的表现重量，并用于输出一个代表所测得的表现重量的信号；

一个处理器，与所说的颗粒释放致动器可操作地相连，并被布置成能向颗粒释放运动器输出所说的致动信号，并且与所说的重量测量装置可操作地相连，并被布置成能接收来自重量测量装置的所测得的表现重量信号，所说的处理器被设置成通过  
25 在所测得的表现重量上加上一个修正值来估算颗粒的实际重量。

象本发明的第二方面中一样，在本发明的第一方面中也可以采用一个处理器，利用该处理器向颗粒释放致动器提供一个输出致动信号，并接收来自重量测量装置的所测得的一个表现重量信号。本发明的第一方

面和第二方面中都具有优选的特征。因此，在本发明的第一方面和第二方面中的处理器都可以被设置成能提供这样一个致动信号，该致动信号具有与从颗粒保持器分配的颗粒的期望量相对应的特征。因此，通过调节被输送到颗粒释放致动器的信号，就可以控制在颗粒释放致动器每次致动之后所分配的颗粒量。这种调节可以采用诸如改变信号的幅度、频率或脉冲宽度的形式。

本发明的第一实施例和第二实施例中的装置也可以被设置成能对颗粒分配到重量测量装置上的表观速进行计算。这个表观速度可以被用于计算一修正值，以便在任何特定时间对重量测量装置上的颗粒的实际重量进行估算，或者这个表观速度还可附加地（或可选择地）被用于控制致动的能量，从而获得目标分配速度。

本发明第一方面和第二方面中的处理器，使修正值增大颗粒释放致动器在一限定的期限内每次被致动的存储标准重量值，从而可以计算出修正值。这样，就可以估算出实际重量值，这考虑了最近的一些未完全由重量测量装置记录的致动。例如，如果重量测量装置具有一秒钟的滞后，那么，就把修正值增大在最后一秒钟内所发生的每次致动的存储标准重量值。优选地是，存储标准重量值乘以一个系数，从而使得修正值增大一个所增加的标准重量，这个增加的标准重量相对于更久以前的致动，通常都会减小。

在每次完整的分配循环之后，通过计算在最后的分配循环期间每次致动所输送的 averages 的实际质量，使得被用作存储标准重量增量的值能被更新。

在一个分配循环期间，处理器能用于对测量的表观重量或估算的实际分配重量与预定的颗粒重量进行比较，从而决定是否还需要对颗粒进行分配，是否能停止循环，以及是否已经分配了正确质量的颗粒。预定的颗粒重量最好是被表示为期望被分配的颗粒重量减去容许误差重量。这样就可以减小装填得过多的可能性。

本发明的第一方面或第二方面中的装置，当测得的分配速度低于或高于预定的期望速度时，通过分别增大或减小致动能量，从而可以用于

跟踪一目标分配速度。或者是，通过在致动之后暂停一预定期间就可以降低分配速度，从而延长重量测量之间的时间，使得所观测的分配速度降低。

5 优选地是，在达到期望的颗粒重量的过程中，首先采用相当高的目标分配速度，然后改变成相当低的目标分配速度。这样就减小了超过期望的颗粒重量的可能性。

根据本发明的第一方面和第二方面中的装置，这种装置的一种优选的结构采用了一个具有一些孔的漏斗，这些孔由横跨漏斗横断面的一筛子来提供。对于药物应用中，尽管可以用单件塑料结构，但是漏斗和筛子最好都由316不锈钢制成。

10 这些孔优选地是一些直径为50~800um，更优选地是80~400um，进一步优选地是100~250um，或更加优选地是180~250um的孔。

颗粒释放致动器优选地是一个机电致动器，例如一螺线管，用于把大致水平的撞击能量输送到颗粒保持器的侧面。把撞击能量输送到保持大的侧面要比把撞击能量输送到保持器的顶部更优越，这是因为在把输送能量输送到侧面的情况下不会妨碍对保持器进行存取，而且还发现敲击容器侧面要比敲击顶部能提供更一致的结果。

为了防止气流或压力差，优选地是用一个外罩至少罩住重量测量装置和颗粒保持器，有可能的话还可以罩住颗粒释放致动器。

20 传统的振动技术存在这样一个问题，即，这些振动技术很难控制，这是因为颗粒分配速度与振动的频率或振幅并不是成线性关系。一旦颗粒流动时，就会形成一流速极限，很难精确地获得超过这个流速极限的更高的分配速度。本发明使颗粒不流动，从而克服了上述问题。利用颗粒释放致动器，意味着能把大致离散的脉冲作用力作用到颗粒保持器，从而使得颗粒随时地移动。这种分配方法能被用于非常精确地分配下非常轻的重量，而且还比连续振动技术更能控制，这是因为每次致动之后所分配的颗粒质量与致动作用力更成线性关系。

25 本发明还具有这样一个优点，即，与颗粒接触的部分没有相对移动部件。以前的技术采用销子或螺钉，通过销子或螺钉的移动来调节颗粒

流动。这些技术会卡住颗粒，从而造损坏。本发明还避免了当采用相对移动的部件时会发生的机械损坏的问题，并且更易于清洗和维护。

根据本发明的第三方面，提供了一种精确分配颗粒的方法，该方法包括步骤：

- 5 保持待分配的颗粒；  
使一些所说的颗粒通过许多孔从这些颗粒的保持位置被分配到能测量这些颗粒重量的位置；  
测量所分配的颗粒的表观重量；  
利用所测量的表观重量控制颗粒分配。
- 10 利用本发明第三方面中的方法可以进行精确的可重复地分配少量颗粒。此外，通过把一个修正值加到所测得的表观重量上来估算所分配的颗粒的实际重量，从而能获得精确性。这样就消除了获得正确的重量测量过程中的滞后影响，其中的这种滞后主要是由于重量测量装置以及电子装置的滞后的缘故，以及由于颗粒从颗粒保持器落到药盒所花的时间造成的。
- 15

根据本发明的第四方面，提供了一种精确分配颗粒的方法，该方法包括步骤：

- 保持待分配的颗粒；  
使一些所说的颗粒从这些颗粒的保持位置被分配到能测量这些颗粒重量的位置；  
20 测量所分配的颗粒的表观重量；  
把所测得的表观重量加上一个修正值，以便估算所分配的颗粒的实际重量，从而降低在获得正确的重量测量过程中的滞后影响；  
利用所测量的表观重量控制颗粒分配。
- 25 本发明第四方面中的方法可以采用第一实施例或第二实施例中的装置来执行。因此，每粒颗粒可以通过颗粒保持器中的许多孔中的一个孔被分配。

许多优选的方法步骤可以结合本发明的第三方面或第四方面中的方法来执行：

通过使方法步骤被循环重复地进行，直到在预定的误差内分配预定的期望的颗粒重量为止，从而可以获得闭合的回路控制。这种回路控制防止了颗粒释放致动器的每次致动所分配的颗粒质量不同的现象。

5 优选地是，对颗粒分配的表观速度进行计算。这个值可以被用于对所测得的表观重量进行修正，或用于在控制颗粒分配速度的控制回路中提供反馈（或用于所述的两种情况）。

10 用于修正所测得的表观重量的修正值可以是计算的表观速度，该计算的表观速度最好乘以一个时间常数。或者是，通过加上在刚逝去的某个限定长度的期间内致动器的每次致动的存储的标准重量来获得修正值。所用的每个存储的标准重量值最好通过乘以一个位于0和1之间的系数来进行标准化。这考虑了这样一种情况，即，如果致动器是在最近被驱动而不是在相当长时间以前被驱动时，就需要更多的修正。在过去相当长的时间以前所作出的驱动就无需进行修正，这是由于重量测量装置和其它的装置都会对这些致动作出已作出完全的响应。

15 在每个分配循环之后，最好对标准重量值进行更新，以便更接近地对应于在先前的分配循环期间每次致动操作中所分配的颗粒的平均重量。

20 通过把对被分配的颗粒的所测得的表观重量或估算的实际重量与一预定的存储重量相比较，并且如果这个重量达不到预定的存储重量，那么就再进行一次致动-测量循环，从而可以提供闭路控制。预定的存储重量最好是被分配的颗粒的期望重量减去一个误差重量。

25 如果计算的表观分配速度分别小于或大于一预定的期望速度，那么就使所分配的颗粒多于或少于前一个致动-测量循环中所分配的颗粒，通过这种方式就可以进行分配速度的控制。或者是（附加地），通过使循环停止一预定的或可变的期间，就能减小实际分配速度。目标分配速度能被控制，使得所测得的表观重量或估算实际重量接近期望的颗粒重量。



根据本发明的第五方面，提供了一种用于本发明第一或第二方面的装置中的颗粒保持器，或者一种用于保持本发明第三或第四方面的方法中的颗粒保持器，所说的颗粒保持器包括：

一个漏斗；

5 一个横跨所说漏斗断面的筛子。

优选地是，筛子被设置在漏斗的端部，并且筛子或漏斗都是由316不锈钢制成的。或者是，筛子和漏斗可以分别用塑料材料或电成形网孔和玻璃管制成。

筛孔的大小是这样子的，即，在静止状态下，待分配的颗粒能堵塞  
10 住这些孔，但是，一旦向漏斗（最好是一根细长管道）施加外部能量时，这些孔能被容易地疏通一简短时间。

根据本发明的第六方面，提供了一种处理器，该处理器被用作本发明第一或第二方面的装置中的处理器，或用于执行本发明第三或第四方面中的一些方法步骤。所说的处理器包括：

15 信号输出装置，用于向颗粒释放致动器输出一个具有预定特性的输出信号；

比较装置；

信号输入装置，用于把从重量测量装置得出的一个输入信号值提供给所说的比较装置；

20 内存装置，用于把所存的一预定重量值输送到所说的比较装置；

所说的比较装置被用于对所说的输入信号值与预定的重量值进行比较，并决定所说的输入信号是否大于所说的预定重量值。

该处理器优选地是一台可与重量测量装置及颗粒释放致动器相连的  
25 个人电脑。该个人电脑利用编程软件来执行适当计算。尤其是，该处理器可以被编程，把一个修正值增加到从重量测量装置接收到的信号上，从而估算被分配颗粒的实际重量。事实上，该处理器通常可以被编程，以便执行本发明上述第三和第四方面的方法中所描述的各种计算。

根据本发明的第七方面，提供了一种用于制造颗粒盒的制造工作站，该制造工作站包括：

一个收集器，用于收集一个敞开的空盒；

一个输送器，用于把所说的敞开的空盒移动到能测量该空盒重量的一个位置处；

5 一个根据本发明第一或第二方面的装置，用于把颗粒分配到所说的敞开盒内；

10 优选地是，该制造工作站还包括一个封盒工作站和一个第二输送器，其中的封盒工作站对已装填的盒进行封闭，以便把容纳分配的颗粒，其中的第二输送器用于把已装填的盒移动到所说的封盒工作站。用于执行这个移动的这个输送器与用于移动敞开的空盒的输送器最好是相同的。这种输送器可以采用一个转动安装的臂的形式，该臂具有一个用于把所说的盒定位在一端的定位器，这种输送器也可以采用一个可转动的圆形部件的形式，该圆形部件具有的周边上安置有一个定位器。定位器能有利地进行操作，以便抓住和释放所说的盒。这样就提供了自动装盒和自动封盒，从而使所需的人力输入达到最小。

15 所说的盒可以在输入轨道上被输入，在输出轨道上被输出。这就可以在输入轨道上提供盒的“队列”，从而可以把用于制造盒体的机器与所说的制造工作站串联设置，以便能简单地把所说的这些盒放置到一适当的输入轨道上，以便进行后面的装填。

根据本发明的第八方面，还提供了一条生产线，该生产线包括：

20 许多根据本发明第七方面的制造工作站；

一输入轨道，用于把敞开的空盒输入；

一输出轨道，用于把已封闭且已装填的盒输出；

25 其中，所说的许多用于移动所说盒的各个装置可以进行操作，以便能从所说的输入轨道取下敞开的空盒，并且能把已封闭且已装填的盒放置到所说的输出轨道上。

根据本发明的第九方面，提供了一种颗粒分配站，该颗粒分配站包括：

许多根据本发明第一或第二方面的装置；

一间歇式漏斗，可以在每个对应装置的每个颗粒保持器之间移动，用于对每个所说的颗粒保持器装填颗粒。

根据本发明的第十方面，提供了一种估算被分配到具有非即时反应时间的重量测量装置上的颗粒的实际重量的方法，该方法包括：

5 获得一个测量的表观重量；

把一个修正值加到所说的测量表观重量上，所说的修正值是由一个表示所说测量表观重量的变化率的值导出的，或是由通过对表示在一次致动操作中所分配的平均重量的值的进行求和所获得的数值导出的。

10 本发明第十方面的方法最好在计算机上用软件来执行，并且该方法被设计成即使从测量颗粒重量的天平上不能获得精确重量时，也可以精确地计算出被分配颗粒的实际重量。这就显著加快了通过许多离散的致动操作对颗粒进行分配的颗粒分配循环。

15 根据本发明的第十一方面，提供了一个估算函数，用于本发明第一或第二方面的装置、第三或第四方面的方法或第六方面的处理器，该函数的形式为：

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

其中， $W_R$ 是估算的实际重量， $W(t)$ 是当时的表观重量， $C$ 是一个修正值，式中的 $C$ 具有以下两种形式中的一种形式，

$$20 \quad C = T \frac{dW}{dt}(t) \quad \text{或} \quad C = \sum_{t=now-t_p}^{t=now} M(t) W_{ST}$$

其中， $dW/dt(t)$ 是重量随时间的当时的表观变化率， $T$ 是一个时间常数， $now$ 表示目前时间， $now-t_p$ 表示 $t_p$ 时间以前， $M(t)$ 是系数， $W_{ST}$ 是一个标准重量值。

25 下面将参照附图通过举例的方式对本发明进行进一步地描述，但本发明并不局限于其中的这些例子。在其中的附图中：

图 1 表示根据现有技术的真空方法分配颗粒方式的一系列剖面侧视图；

图2是一系列剖面示意图，表示出了现有技术中被称作“刀刮”法的颗粒分配方法；

图3是本发明中的装置的部分被切去的侧视图，表示出了本发明的部的总的发明构思；

5 图4是根据本发明中的装置的部分被切去的侧视图，图中是以一种简单的形式来表示的；

图5是示例性地表示根据本发明的方法的第一实施例的流程图；

图6表示响应于重量为 $W_R$ 的颗粒对天平进行即时加载，由一天平输出的信号通常是怎样随着时间而变化的曲线图；

10 图7表示响应于在 $t=0$ 时刻重量为 $W_R$ 的颗粒对天平进行即时加载，由一个反应更快的天平输出的信号通常是怎样随着时间而变化的曲线图；

图8是示例性地表示根据本发明的方法的第二实施例的另一个流程图；

15 图9是响应于用一定质量的颗粒对天平进行即时加载，由天平输送的信号是怎样随着时间而变化的理想的曲线图；

图10是用离散质量的颗粒对天平进行连续加载时，由天平输出的信号是怎样理想地随着时间而变化的另一个曲线图；

图11是示例性地表示根据本发明第三实施例的方法的流程图；

图12示出天平的反应时间理想地滞后 $t_1$ ；

20 图13表示根据本发明的方法的第三实施例修正系数是怎样变化的曲线图；

图14表示目标分配速度怎样能随着时间改变的重量相对于时间的另一曲线图；

25 图15是另一个流程图，示例性地表示出了类似于第二或第三实施例的，但采用了分配速度控制（dispense rate control）的一种方法，其中，输出一个平定的（settled）读数；

图16是另一个流程图，示例性地表示出了类似于第一实施例但采用了分配速度控制的一种方法；

图17表示用于执行本发明的方法的一种优选装置的侧视图；

图18表示出了被用作颗粒分配站的本发明中的三个装置的从上面看的立体示意图；

图19表示一根样管和图18中的装置的间歇式漏斗的一部分被切去后的侧视图；

5 图20表示本发明所提供的制造装置的顶视示意图；

图21是沿着图20中线A-A的且部分被切去的剖面图；

图22表示用于大规模生产线的本发明的示例性实施例的从上部看所得到的立体示意图；

10 图23表示根据本发明的具有一个可移动夹具和一个气动升降装置的颗粒分配装置的立体示意图；

图24是图23的零件分解示意图；

图25是图23中所示的装置的侧面剖视图；

图26是表示在一个典型分配循环期间，测量的表观重量和估算的实际重量是怎样变化的一个曲线图。

15 装置概述

图3中表示出了根据本发明的装置的概况。从这个图中可以看出，这个装置具有三个主要部分。第一个部分是一个颗粒保持器31，用于把颗粒32保持在该颗粒保持器内。该颗粒保持器可操作地与一个控制装置33相连，该控制装置33能发送使颗粒保持器释放一些颗粒的信号35。控制装置还可操作地与一个重量测量装置34相连。该重量测量装置被做成能接收从颗粒保持器31释放的颗粒，并测量颗粒的累积重量。这个重量测量当作一个信号36被传送到控制装置33。

25 图4更详细地表示出了一种优选的装置。如图所示，颗粒保持器31由一个大致呈截顶圆锥形漏斗构成的，该漏斗的基部的直径很小（最好为1~3mm，也可以达10mm）。漏斗下端是一个筛子46，这个筛子46可以是一个电铸（electro-formed mesh）网，该电成形网具有130um数量级的孔。孔的大小根据待分配的颗粒的性质来选择。例如，对于涂有DNA的金粒的分配来说，130um是一个合适的数值；对于利多卡因颗粒（其直径约为30um）来说，250um是合适的；对于Alprostadil来说，需要的

数值在200um和300um之间。优化的孔的大小通常是根  
据颗粒大小以及诸如形成粉末的可流动性的因素来获得的。对于所形成的具体的颗粒而言，通过反复试验的方法来对孔的大小进行完全优化。对于药物应用而言，漏斗和筛子最好都由316不锈钢来制成，并且还可相互拆卸，以便  
5 有助于对换批期间进行清洗和消毒（如果需要的话）。另外一种可选的方案是，可以利用单件式的不锈钢或模制塑料的漏斗和筛子。当利用塑料时，就可以在批处理之间简单地把漏斗和筛子去除掉。漏斗本身的直径可以是任何适当的数值，并且可能根据待分配的颗粒质量来选择。例如，对于利多卡因的分配来说，漏斗的直径的适当数值为10mm。颗粒32  
10 被放置在漏斗中，当漏斗不受到外部振动时，即使平均的颗粒大小（名义直径）小于网孔的直径或其它相关尺寸，这些颗粒也能稳定地停留在漏斗中，而不会通过所说的网落下。能实现这一点，是因为当装置处于静止状态下，筛孔被颗粒堵塞住，从而把颗粒保持在漏斗内。这种堵塞发生于筛子附近，因此，通过向漏斗作用一个外部振动或其它的移动就  
15 可以随时消除这种堵塞。筛子不要被堵塞至即使施加一个外部能量颗粒也不会穿过筛子流动的程度。为了确保实现这一点，漏斗可以与附加装置相连或一起被提供，其中的这个附加装置用于确保这些颗粒基本保持可以流动。在本领域中，这种使颗粒流化的装置是标准的装置，因此在此省略对这种装置的描述。另一种可通用性就是对颗粒进行化学处理，  
20 以确保这些颗粒的可流动性。在实际中可以采用任何标准的流化技术。

优选地是，控制装置33由一个电子处理器构成，更为优选地是由一台个人电脑构成，该个人电脑被用电脑语言例如Visual BASIC 或C++来编程。该处理器能把一个信号35传送到颗粒释放致动装置41，该颗粒释放致动装置41最好由一机电致动器例如线圈来构成。图4所示的线圈对  
25 漏斗的侧面进行撞击，其中的漏斗具有一大致竖直的外表面，这是一个优选的布置。另外一种布置就是，致动器撞击漏斗的顶部，这种布置方案已被试验成功，但是却发现这种布置方案存在两个在结果的一致性方面（即，根据相同能量的撞击而分配的颗粒质量的可重复性）和为了再装填漏斗而对漏斗的可接近性方面的缺点。

处理器33把一个信号35传送到致动器41，这个信号具有这样一个特性，即，它对应于当致动器接收到这个信号时该致动器将施加的撞击能量。例如，这个信号可以具有更高的数值，以便获得更多能量的撞击。优选地是，这信号是调幅的矩形电压脉冲。

5 重量测量装置34可以是用于测量小数量的标准天平，它通过可以具有60克的动态范围，精度为10ug。例如，Mettler Toledo SAG285™天平是适当的测量装置。如果希望提高整个系统的精确性，那么就应采用更精确的天平（例如Sartorius MC5™）。如果希望提高整个系统的速度，那么可以采用具有更低动态范围的可能是特制的天平。重量测量装置34  
10 向处理器33提供一个信号36，该信号是作用到天平上的重量的一个函数（例如与作用到天平上的重量成正比）。被测量的重量通常是已经从颗粒保持器被分配的颗粒43的重量与一盒42的重量的总和，其中的盒42被放置天平上的这样一个位置处，即，在这个位置处，盒基本能完全接住离开颗粒保持器31的所有颗粒45。图4只是以示意性的方式进行表示，  
15 因此，应当注意到，在实际实施中，会采用一些步骤来确保不会有颗粒45能离开筛子46而不落入盒42内。这通过是这样来实现的，即，通过把筛子设置在盒腔范围内使颗粒一定具有垂直向上的移动分量，以便逃离所说的盒。

还应注意，尽管“盒”包括了在US5630796中所提到的那种类型的  
20 盒，但是，使用这个词的目的是使这个词还包括任何形式的容器装置。例如，“盒”这个词还包括用于干粉吸入器的口袋、筒、泡形罩，用于药物输送装置的筒，用于口服药物的药囊，等等。事实上，“盒”这个词包括希望用于分配颗粒的任何东西。它可以包括由赋形剂制成的基片，在所说的基片上可以分配一些颗粒，从而可以在该基片上面再放置  
25 另一块基片，以便把分配颗粒“夹”在两片赋形剂的基片之间。这种完整的包装能被用作口服药片，这种口服药片只有当赋形剂在病人的胃里破裂时才会释放出分配颗粒。“盒”这个词还包括中间保持装置，在颗粒被输送到期望位置之前把颗粒剂量称入该中间保持装置内。例如，颗粒可以在被输送到泡形囊、基片或其它容器内之前被称入盒内（通过倾

倒或任何适当的方法)。这具有这样一个优点,即,可以把颗粒输送到显著重于颗粒剂量或体积太大而不能正确称重的最终单元内(例如带容纳泡)。这种布置的另一个优点在于它能适应于快速称重的形式,其中若干个(例如十个)盒被同时装填,并且把数目更小的这些盒(例如三个)联合地被倒入最终容器内,这样就能给出期望最终重量。

一个外罩44被有利地用于罩住重量测量装置和颗粒保持器,从而使这个系统不受气流或其它环境因素的影响。优选地是,这个外罩至少罩住重量测量装置,但也可以罩住致动装置41和颗粒保持器31(如图4所示)。

首先,把至少足够填满一个盒42的颗粒32装填到颗粒保持器31中,优选地是,所提供的颗粒32足够填满许多盒,例如能填满七个盒。颗粒32最初把筛子堵塞住,使得筛子附近的颗粒处于不稳定的平衡状态。任何小的干扰都可以破坏这种不稳定的平衡状态,并使一些颗粒穿过筛子落下。当落下一定数量的颗粒时,如果没有进一步的干扰,那么就会达到另一个不稳定的平衡状态,于是筛子又被堵塞住,从而允许这个过程可以被重复进行,直到分配正确剂量的颗粒为止。

在实际中,对颗粒保持器31的扰动是由运动器41来提供的,在图4所示装置中的致动器41用于对颗粒保持器31进行“敲击”。这种敲击通过是利用具有固定宽度的电压矩形脉冲来驱动致动器。

尽管在这个实施例中致动器是一个线圈,但是,一般来说,致动器可以是任何适当的装置或系统,包括马达、弹簧等。这种敲击使得少量颗粒被释放并落入放置在重量测量装置34上的药盒42内。这个数量与敲击的能量成正比,尽管这个数量在平均值的每一侧有一些波动。如果某个能量的致动使得异乎寻常地大量颗粒被移动,那么这就成问题了,但是这个问题可以这样来改善,即,通过在一个分配循环的最后阶段期间利用很低的能量进行敲击,从而对于所消耗的能量来说即使异乎寻常地大量颗粒发生移动,也不会使分配颗粒的总重量增大多于重量误差的两倍(这个重量误差被定义为期望数量任一侧的波动重量,例如,误差为10 $\mu$ g意味着在期望数量的任一侧具有 $\pm 10\mu$ g的波动)。



通常，一个表示释放颗粒的重量和药盒重量（尽管重量测量装置可以被调整（利用一个校准函数），使其不显示药盒的重量，而只显示释放颗粒的重量）的信号36从重量测量装置被输送到处理器33，处理器33可以利用获得的重量测量值进行进一步的计算。然后，进行比较，看所分配的颗粒的重量是否大于或等于存储在处理器33存储器内的一预定值。这个预定值最好是表示分配颗粒的期望重量减去误差重量所得的一个值。如果分配颗粒的重量不大于也不等于这个预定值，那么所分配的颗粒就不足够，于是，处理器33就向致动器41发送一个信号，以便对颗粒保持器再次进行敲击，从而再释放出少量的颗粒。然后，再进行重量检测 and 比较。重复这种循环，直到分配的颗粒达到或超过期望的颗粒重量才结束这个过程。

所描述的装置可以被用于对分配颗粒重量进行闭路控制。处理器31根据从重量测量装置34发出的信号36决定是否启动致动器41。处理器还可以控制由致动器41传向颗粒保持器31的撞击能量。通过这种方式，就能向盒分配精确剂量的颗粒。

本发明的装置特别有利于以质量方式分配少量的颗粒。被分配的量通常少于5mg，优选地是以下范围（按递减的顺序列出）：0~4mg；0~3mg；0~2.5mg；0~2mg；0~1mg；0~0.5mg。上述所引用的范围不包括0在内。

下面将参照图5~22来描述根据本发明这些方面的方法的示例性实施例。通常，这些方法可以用图4或图17中所示的装置来执行，但是并不局限于有这些装置来执行。在实际中可以采用任何适当的装置。

#### 方法的第一实施例

图5中的流程图示意性地表示出了根据本发明第一实施例的一种剂量颗粒的方法。

这个实施例表示本发明的其中一种较简单的形式。首先，处理器33使致动器41在颗粒保持器31上施加一个受控的敲击。敲击的重度（magnitude）可以通过改变信号35的特性（例如信号的脉冲宽度或电压值或频率）来控制，所用的初始值可以被存储在存储器中。但是，使致动器每次都对颗粒保持器执行标准的敲击，从而无需改变敲击的重度。

在这里所描述的“敲击”可以由一系列具有预定重度和持续时间的敲击，或者是采用连续的或间歇的振动。这种敲击使得颗粒保持器中的一些颗粒从它伞的堵塞状态被移动，并穿过网46中的孔，落到放置在天平上的盒中。然后，处理器检测信号36的值，看由敲击作用而分配的颗粒重量5  
5 是多少。然后把这个重量 $W$ 与一个预定的期望重量 $W_s$ 进行比较，并决定是否需要更多的敲击。如果需要更多的敲击，那么就重复这个循环，直到由重量测量装置所测得的重量达到一个可接受的量为止。

通常，被破碎在存储器中的预定的重量值 $W_s$ 比期望的最终重量略小，小一个系统误差的值。例如，如果期望分配的重量为500ug，且误差为-10ug，那么预定的重量值 $W_s$ 就为490ug。这是因为系统只注意测量重量是否等于或大于预定的重量。如果这个预定重量越小，那么，装得过多的危险性就越小。系统不允许装得不够（即，所装颗粒的重量小于预定重量），这是由于只有当达到或超过预定值时，这个循环才会停止。  
10

在实际中，天平能被编程成以规定间隔例向处理器输出样本重量值，例如每四分之一秒用Mettler SAG285天平或一秒钟10次用Sartorius MC5 天平向处理器输出样本重量值。利用专门改制的天平可以一秒钟可输送达30次。在处理器使致动器敲击颗粒保持器之后，就会取出一个数值，这个数值可以从天平获得的最近数值的缓冲区中获得。并不是绝对必须使所取出的数值一定是最近的测量值。也就是说，为了有效地实施本发明，对颗粒保持器31的敲击和从天平输出重量信号并不需要同步执行。  
15  
20

这种方法和装置可以特别精确地对颗粒进行剂量，这是因为它（通过采用一个低的致动撞击能量和许多孔）被设置成在每次敲击之后只有少量的颗粒离开漏斗。例如，每次敲击之后只有10ug颗粒离开漏斗，于是就能获得精确到期望量的5ug范围内。然而，每次敲击之后所离开的实际的颗粒量可以是1ug，甚至可以更低。这取决于颗粒/筛子的相对大小以及致动能量。  
25

方法的第二实施例

在实际中发现，当采用标准天平时，不能即时获得一个正确的读数。尽管颗粒45非常快速地从颗粒保持器31落下，并在相当短的时间内（例如小于0.25秒）落入药盒42内，但是，天平要花长得多的时间才能获得正确的重量测量值。图6表示出了Mettler Sag285天平的静态脉冲响应曲线，这条曲线是天平对在 $t=0$ 时刻荷载突然增大是怎样作出的响应的典型曲线。（在 $t=0$ ）作用到天平上的颗粒重量为 $W_R$ 。据此，天平的输出测量信号具有一延迟，在这延迟处在天平上什么响应也没有，接着大约呈指数关系地逼近数值 $W_R$ ，从而形成一条S形曲线。这条S形曲线表示天平输出的测量值，于是它也表示在任何时刻天平上的表观颗粒重量。这就是“测量的表观重量”。可以看出，测量的表观重量达到正确数值要花许多秒的时间。这条曲线的精确形状取决于天平的设计。

例如，（如图6所示）Mettler天平的平定时间（settling time）约为4秒（意思是天平在4秒后才达到一个精确的稳定重量）。如果需要许多次的敲击，那么，就需要在每次敲击之间等待4秒钟，于是，装填颗粒盒所花的时间就变得很长，这是不能接受的。这个问题在一定程度上可以这样来解决，即，利用平定到稳定重量所需要的时间较短的天平。例如，图7中表示出了Sartorius MC5天平的平定曲线，从这个图中可以看出，在约2.2秒后就达到了稳定的重量。然而，非即时响应的问题仍然存在，但图8所示的改进的方法能这个问题。

这个实施例是基于这样的观察结果，即，图6和图7中的曲线的后部接近一条如图9所示类型的简单的指数曲线C。图8所示的方法是基于图9所示的指数曲线C是图6所示真实曲线的最后部分的很好的接近的曲线。图9中的曲线可以用以下议程方程式来表示：

(1)

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

25

式中， $W$ 是即时的重量测量值， $W_R$ 是落到天平上的实际的颗粒重量， $T$ 是与天平相关的时间常数， $t$ 是时间，对时间进行求导得出：

(2)

$$\frac{dW}{dt} = \frac{W_R}{T} e^{-\frac{t}{T}}$$

把从(2)式得出的

$$e^{-\frac{t}{T}}$$

代入(1)式得:

(3)

5

$$W = W_R - T \frac{dW}{dt}$$

对这个式子进行再整理, 由在时间t内的任何时刻的绝对重量值W和梯度dW/dt来表示W<sub>R</sub>得出:

(4)

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

10

因此, 通过假设为个有这种指数特性, 就可以只通过当前数值、当前梯度和天平的时间常数T就能预测天平将要达到的最后数值。这个测量重量的表观变化速率能被用于修正测量的重量, 以便获得一个更接近实际重量的数值。

15

除了如图8所示在初始称重步骤之后提供了两个另外的步骤之外, 第二实施例中的方法于第一实施例中的方法。在进行一次致动之后, 颗粒几乎立即被落到天平上, 天平按照图6(或图7)中的曲线移动, 对实际重量值作出响应。测量的表观重量信号由处理器连续地监测(利用Sartorius天平以适当的速率例如一秒钟30次进行取样), 计算表观的重量增大的速率(dW/dt)。因此, dW/dt是这样的表观速率, 一旦颗粒被落到天平上, 即使天平上的颗粒的实际重量保持不变, 颗粒也以这个表观速率被分配。表观重量并不对应于颗粒被分配的实际速率, 这是由于在事实上, 颗粒几乎是立即分配的。然后, 利用上面的方程式(4), 把表观重量测量量值W和速率测量值dW/dt用于估算天平的最终平定重

20

量 $W_R$ 是多少。例如，如果已知在一秒钟之后，重量是一个特定的数值，重量-时间曲线的梯度是一个特定的数值，那么就能确定在4秒钟之后（当天平平定到它的最后数值时）这个重量将为多少。

然后，把个估算的最终数值与存储在存储器中的预定数值进行比较，看是否已经分配了正确总质量的颗粒。如果还没有分配正确量的颗粒，那么颗粒保持器31就被再次敲击，重复这个过程。通过这种方式来估算分配的重量，就可以更迅速的操作这种装置，这是由于不再需要等待天平平定。

在实际中，利用在两个时刻1和2的重量和重量测量之间的时间来计算表观分配速率。因此，处理器33把表示过去的重量测量值的数值和表示进行这些测量的时间存储在存储器内是有用的。然后，通过计算 $(W_2 - W_1) / (t_2 - t_1)$ ，就可以计算重量的增加速率 $(dW/dt)$ 。或者是，可以利用已知的模拟电子方法来对表观重量-时间曲线进行微分计算。

天平的脉冲响应曲线并不是在所有情况下都将是一条真正的指数曲线。为了解决这一点，可以改变所选择的时间常数 $T$ 的数值，以便提供最好的配合。

系数 $T$ 的选择最好根据经验来获得，已经发现，这个系数通常在1秒钟附近，它在0.5~2秒范围内，或更优选地是在0.8~1.2秒范围内。

在执行这个方法期间，颗粒保持器31被敲击许多次，在任何时刻的即时的重量测量通常是由在这个时间上所分配的许多小的单个脉冲响应组成。应当知道，通常，这些响应不同的大小，因为在每次敲击之后撞击天平的颗粒量是不可精确预测的，也不是固定不变的。在图10中表示出了一种典型天平的输出信号。虚线表示在每次敲击之后天平对撞击天平的一束颗粒的响应曲线。作为线性逼近，合成的信号（实线）是一条复合曲线，该曲线由许多较小的脉冲响应组成。

以图10中的 $t$ 时刻为例，由于进行三次敲击，因此，在该时刻的重量测量值是由一些脉冲响应组成的。于是，在 $t$ 时刻的测量重量为：

(5)

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

式中， $t_2$ 和 $t_3$ 是第二脉冲和第三脉冲响应开始的时刻， $W_1$ ， $W_2$ 和 $W_3$ 是每个单独的脉冲响应的最终数值。

在时刻 $t$ 的梯度由下式确定：

5 (6)

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

进行适当的替代运算得出：

(7)

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

这样就仅以当前的测量数值和当前的梯度来表示最终的输出量（ $W_1 + W_2 + W_3$ ）。也就是说，即使当多于一次的敲击影响了当前的测量数值时，方程式（4）仍然是一很好的逼近。

#### 方法的第三实施例

方法的第三实施例提供了另一种计算修正值的方法，该修正值被加到测量的表观重量上，以便在任何时刻获得天平上颗粒的实际重量的更精确的值。与上面描述的第二实施例中的方法相比，第三实施例中的方法具有许多优点。首先，该方法更以实验为基础，因而考虑了实际观察到的一些现象。从而，该方法更多地考虑了这样一个事实，即，天平的实际平定曲线更接近S形，而不是真正的指数曲线。其次，由于实际的平定曲线是呈S形，这意味着有两个位置具有相同的梯度，因此，在第二实施例中，当计算变化速率时会得到错误的结果。于是，在两个位置将获得相同的修正量，这个修正量对于这两个位置来说都是不正确的。而第三实施例中的方法不存在这个问题。此外，第三实施例中的方法允许分配循环被中断以及重新开始，而不会有不利的影响。在采用第二实施例时，如果分配循环被中断，那么就会得到反常的数值的分配速率，从而导致分配不精确。

图11表示出了第三实施例的流程图。可以看出，除了不需要用表观分配速率来得出修正值外，这个方法与图8中的方法非常类似。

在方法的第三实施例中，被加到测量的表观重量上的修正值是由最近的一些敲击情况所决定的。因此，当颗粒释放致动器被启动时，所用装置必须能记录。在一种简单的形式中，天平的响应曲线可以被模拟成简单的延迟时间 $t_1$ 。图12表示出了这种响应曲线。从图12中可以看出，当质量 $W_R$ 被作用到天平上，直到 $t_1$ 时刻才有输出的重量测量值，此时也就输出了正确的重量测量值。如果天平具有这一特性，那么，在第三实施例中的方法中，修正值等于重量 $W_R$ 乘以在刚逝去的等于 $t_1$ 的时间内所发生的致动次数。因此，如果 $t_1$ 等于一秒，并且在刚逝去的一秒钟内发生了三次致动，那么，修正值就等于 $3 W_R$ 。通过这种方式，当计算任何时刻天平上颗粒的实际重量时，就考虑了已经发生的但未被记录的致动。在计算修正值过程中所用的量 $W_R$ 是一个存储重量，假设这个存储重量与一次致动所分配的重量相同。当然，任何一次致动所分配的实际重量直到被测量才能知道。因此，这种假设每一次致动都分配“标准”的颗粒重量将会产生一个小的误差量。

上述计算可由下面的方程式来表示：

(8)

$$C = \sum_{i=now-t_p}^{i=now} W_{ST}$$

式中，C是一个要被加到测量的表观重量上的修正重量，now表示当前时刻， $now - t_p$ 表示 $t_p$ 以前的时间， $W_{ST}$ 表示一个标准的重量值。

因此，可以把修正值看作是在 $(now - t_p)$ 至 $(now)$ 期间内所发生的每次致动的总和。

事实上，天平的平定曲线并不是纯粹的延迟曲线，实际上它具有诸如图6和图7所示的曲线形式。为了解决这一点，上面所提到的“标准”敲击重量在被用于计算修正值之前，对这个“标准”敲击重量进行比例换算。

从图7中可以明显地看出，如果致动器只执行了一次致动，基本上标准重量 $W_{ST}$ 的全部都将被作为一修正值被加入，这是因为天平还没有反该致动作出反应。然而，对于在过去的更久时间以前的一些致动来说，就需要把小于标准重量的值作为一修正值加入，这是因为天平已经在一定程度上对致动作出了响应。于是可以想象，可以获得一个标准重量的修正函数，这个函数是这样来获得的，通过简单地把图7中的曲线图绕一水平轴线翻转，以便获得这样一条曲线图，即，所获得的该曲线图表示对于在过去的不同时刻发生的致动来说，修正值应为多大。图13表示出了对这种曲线图的线性逼近。因此，为了考虑所说的S形的天平平定曲线，确定出了位于0至1之间的修正系数。用于构成修正值的每个标准敲击重量首先乘以适当的修正系数 $M$ 。这个修正系数的值可以从图13的曲线中得到。例如，如果致动器是在0至0.35秒之前被启动的，那么，修正系数就为1。这意思是对于在0至0.35秒之前的致动来说，标准敲击重量 $W_{ST}$ 将被乘以1，从而把标准敲击重量 $W_{ST}$ 的全部都加到修正值上。对于在0.35至1.35秒之前的致动来说，修正系数将在1与0之间限性变化。因此，对于0.85秒以前发生的一次致动，其修正系数为0.5，这意味着对于所说的这次致动，在修正值上加上标准敲击重量的一半。通过这种方式，在过去更久以前发生的致动的等待要小于刚刚执行的致动。这可由下面的方程式来表示：

$$(9) \\ C = \sum_{t=now-t_p}^{t=now} M(t)W_{ST}$$

例如， $M(t)$ 是图13中的乘法系数曲线。

当分配循环被突然停止然后又重新开始时，采用这种方法就不会存在当计算改变速率时第二实施例中所遇到的问题。此外，这种方法也不会存在这样的问题，即，天平的平定曲线具有两部分在不同的重量具有相同的梯度。这是因为修正值只根据致动发生在多久以前以及最近已经发生了多少次致动来确定的。它不是根据曲线的梯度来确定的，曲线的梯度是不稳定的，它易发生很大的变化，并导致很大的不精确性。



第三实施例中的方法需要把一个“标准”重量存储在存储器中，并被用于逼近任何给定的敲击所分配的颗粒的实际重量。改变环境因素会使在敲击过程所分配的颗粒的平均实际重量随着时间而变化。为了解决这一点，可以在一完整的分配循环结束时对这个存储的“标准”重量进行更新，以便解决这种变化。在本实施例中，通过最后循环中所分配的总重量除以在最后循环中用于分配该重量的敲击的总次数来执行这种更新。因此，如果最后循环在50次敲击中分配了500ug，那么，存储的“标准”重量就被设定为10ug。然后当在下一个分配循环中计算实际的分配重量时，利用这个值。

应当注意到，由于图13所示的修正系数曲线不会一直对应于绕一水平轴线翻转的静态的天平平定曲线，因此最好根据实验对图13所示的修正系数曲线进行优化。这是因为天平的动态平定曲线会从测量的静态平定曲线变化。也就是说，当对天平连续地加载颗粒时天平的实际平定时间要比在天平静止状态下用颗粒脉冲对天平进行加载然后达到平时的平定时间小得多。因此，一旦天平在动态读数状态，就能有效地减小平定时间。图7和图13表示出了这种情况，可以注意到，图13中表示出了比1.35秒时刻更早的一些致动是没有被考虑的，而图7所示的表态曲线表明在1.35秒以前的致动需要约为0.4的修正系数。

#### 方法的第四实施例

第四实施例包括一个附加的计算以及对上述任何分配方法中都能用的操作参数进行调整。

已经发现，由颗粒保持器31所释放的颗粒的数量是与致动器41敲击颗粒保持器31所用的撞击能量相关的。因此，敲击得越重，释放的颗粒通常就越多，敲击得越轻，释放的颗粒通常就越少。当要求颗粒剂量高度精确，并求与所需要的误差相比而言要求大的剂量时，就可以有利地利用上述这种情况。例如，对于500ug的剂量来说要求剂量精确为10ug，那么，图5所示的方法就要求执行约五十次10ug的敲击。这样一来，即使当象上面第二和第三实施例中所描述的那样利用根据测量的分配速率或最近敲击总和进行修正以便估算出实际重量时，也会花费太长的时

间，这是所不希望的。因此，第四实施提供了一种改进的方法，利用这种方法，（当要求高精度时）在剂量过程开始附近执行较重的敲击，而在剂量过程结束附近执行较轻的敲击。

5 这是通过这样来实现的，即，预先确定一个旨在对应于任一时刻所获得的实际分配速率的目标分配速率。图14表示出了重量与时间的关系曲线，该曲线表示出了目标分配速率是怎样随时间变化的一种优选形式。可以看出，目标速率反映出了在早期要求大的分配速率，而当实际的分配重量接近目标值时就要求较慢的速率。处理器进行检测，看测量的表观重量值（或估算的实际重量值，如果适当的话）是否达到了预定的数值 $W_c$ 。如果已经达到了，那么就把目标分配速率减小到一个不同的较低的预定数值，如图14所示。期望的数值与 $W_c$ 的比值通常保持固定不变，从而通过用期望的最后重量乘以这个比值就能容易地获得 $W_c$ 。如前所述，目标分配速率的减小会使致动器进行较轻地敲击，从而使得单位时间内所分配的颗粒更少。

15 图15表示出了类似于图8的流程图，在这个流程图中，第四实施例的上述特征与第二实施例中的方法进行了组合。主要的区别在于，把计算的分配速率（ $dW/dt$ ）与目标分配速率进行比较，并且（通过适当调节输送到颗粒释放致动器的信号的特性）相应地调节敲击作用力。把计算的分配速率与最小的目标分配速率（ $\min$ ）和最大的目标分配速率（ $\max$ ）相比较。如果计算的分配速率太低，那么在下面的接着的循环中增大敲击的力度。如果计算的分配速率太高，那么在下面的接着的循环中减小敲击力度。因此，最初，当设定一个高的目标分配速率（通过把 $\max$ 和 $\min$ 设定成高的数值）时，那么敲击力度将被增大，直到达到这个目标速率。虽然可以把 $\max$ 和 $\min$ 设定成相当的数值，但是通常是设定成不同的数值，以便在任何时候都有一个可接受的目标速率范围。

25 目标速率的选择通常是由估算的实际重量来确定，从而当估算的实际重量增大时，所确定的目标速率将下降，敲击力度也就相应地减小。这就使得能在减小的时间内获得精确的剂量。尽管图14中表示出了两个

目标速率，但是也可以利用更多个目标速率，或者是利用不断调节的目标速率（例如与估算的实际重量成反比）。

尽管在实际中可以良好地根据估算的重量进行控制，但是，为了调整的原因，通常需要在盒被封闭之前知道盒中颗粒的实际的最后重量。

5 因此，在这个实施例（图15），另采取了获得平定读数的步骤。如果根据估算重量的比较表明已经分配了足够的颗粒，那么就执行这个步骤。通过允许天平有足够的时间（例如2秒或3秒）平定下来，从而获得分配颗粒的真实重量。实际中，可以从天平取得大量的连续样本读数（例如从Sartorius MC5天平上取30个连续样本读数），并把这些样本读数进行对比，以判断是否已经获得了平定的读数。例如，当30个样本读数中的每一个样本读数的变化小于某个预定值例如2 $\mu$ g时，就认为是平定读数了。如果真实的平定重量读数不足所需要的量，那么，就再进行一些敲击，直到获得正确的量为止。采用平定读数就具有获得已经分配的实际颗粒质量的确定性。

15 应当注意到，平定读数通常也被用于图5和图8所示的实施例中（这未被表示出），因此并不局限于图15中的实施例。同样，如果不需要高精度地知道分配颗粒的实际的最后重量，那么就可以从图15所示实施例中省去最后平定读数的步骤。

20 如果采用快速平定的天平，那么就不需要根据对测量的表观重量数值来估算实际重量。因此，可以执行图16中的方法，从而为了调节敲击力度的目的，只计算表观分配速率，并不利用表观分配速率来估算实际重量。

#### 装置的优选实施例

25 图17表示出了装置的一个具体的实施例，该装置适合执行上述任何方法。与图4中相同的附图标记表示相同的部件。可以看出，在这个实施例中，通过一根杆120把致动器41与颗粒保持器31间隔开。这具有这样的一个实际原因，即，致动器41能产生电磁场，会能干扰重量测量装置34的敏感元件。杆120用于把致动器41所产生的水平撞击能量传递到颗粒保持器31的侧面。

此外，在这个实施例中，颗粒保持器31和致动器41由一转轴121和一弹簧122支撑着。这就允许颗粒保持器的下端可以上升和下降，从而使颗粒保持器可放入盒腔内部，于是就可以使得颗粒不能进入盒的危险性减小。颗粒保持器能被提升，从而允许用一个空盒来替换装满的盒。

- 5 颗粒保持器31被安装在一些弹性支撑件123上，从而在每次敲击之后可以快速缓冲撞击能量，于是在筛子上不会有进一步的移动。支撑件123还防止了撞击能量被传递给天平。

#### 装置的另一一些实施例

- 10 如果要生产大量的装满的盒子，那么就希望提供能生产这么多的大量的盒子生产系统和生产线，并且使所需的人力输入达到最小。还希望使这些系统和生产线能与干净的室内环境相适应，对于处理药和基因材料来说，干净的室内环境通常是必须的。

- 15 图18表示出了一个颗粒剂量工作站，它包括根据本发明的三个分配装置。此外，还设置了一个间歇式漏斗130，该漏斗130可以沿着轨道131移动，从而能对各个装置中的颗粒保持器进行再装填。在这个实施例中，每个颗粒保持器具有携带颗粒达约30分钟的能力，并且颗粒保持器是空的时，间歇式漏斗130可以对每个颗粒保持器进行再装填。这就减小了颗粒保持器31层叠的可能性。这还允许颗粒只被机器处理，从而使颗粒被人污染的危险性减小。

- 20 在图19中更详细地表示出了图18所示的间歇式漏斗。可以看出，颗粒140被预先包装在一个样管141中，该样管141能被翻转并能被直接安装到间歇式漏斗130上。间歇式漏斗本身可包括一个颗粒保持器，它类似于剂量装置中的颗粒保持器，从而在生产线上能把规定剂量颗粒分配给每个颗粒保持器。当然，所要求的精度可以很低，从而能利用较高的目标分配速率。

25 可以设想，样管能被快速且容易地安装到间歇式漏斗上，并能容纳足够生产许多小时的颗粒。此外，间歇式漏斗130可以根据任何已知的分配技术来制造，并不局限于本发明的中的分配方法。

图20表示出了一个制造工作站，它能输入敞开的盒子，并能输出封闭的且正确剂量的盒子。

该装置包括一个用于把敞开的盒子42移动到重量测量装置34上的装置150以及一个用于一旦盒子被装填满就从重量测量装置人移去该盒子的装置。该装置还包括一个用于一旦被装满就封闭该盒子的装置152。  
5 在这个实施例中，用于移动盒子的装置包括一个圆环150，该圆环150能绕着它的中心转动，并且具有位于其周边的盒定位装置151（图20中有三个盒定位装置）。图21表示出了沿着图20中线A-A的侧剖图。可以看出，定位装置151在盒子上的突缘181下支撑着盒子42。在盒子输入位置  
10 处，在输送带的作用下，盒子被移入其中一个定位装置。当轮子转动时，盒子就被传送到剂量位置，在这个剂量位置处，由天平134的盘上的隆起表面使盒子被升起，从而离开定位装置151。然后，轮子被反转一个小的增量，从而把盒子留在天平上，使盒子不接触定位装置。在盒子被装填之后，轮子了又进行转动，从而把盒子传送到盒子输出位置，在这个  
15 盒子输出位置处首先对盒子进行密封，然后利用第二输送带把盒子从轮子上移走。

或者是，当由中央控制器向定位装置151传递信号时，定位装置151就能操作，以便抓住并释放盒子42。

这个实施例能同时完成任务。一个定位装置拾取一个新盒的同时，  
20 另一个定位装置位于正在被剂量的盒子附近，还有另一个定位装置正保持着一个正在被密封的盒子。

所描述的这种生产工作站的优点在于，在把盒子装满后不久就对盒子进行封闭，这样就减小了颗粒散落和污染的危险性。此外，还能在移走一个装满的盒子与向天平提供一个空盒子之间进行快速的转换，这减小了对天平的干扰。  
25

图20所示的生产工作站可以与图18中的间歇式漏斗系统相结合，从而得出图22所示的生产线。在这里，操作者只需向盒输入轨道160放置敞开的盒47，盒就会被自动地剂量和封闭。成品被输送到输出轨道161。从而使得所需要的操作人员的人力输入达到最小。

盒子的输入轨道160和输出轨道161能与图18中的装置结合，从而能提供这样一个生产工作站，即，这个生产工作站具有对盒子装填颗粒的功能，但不必对盒子进行密封。输入轨道160和输出轨道161可以由基本的输送带系统组成，利用移动带来输送盒子。或者是，如果采用图21中的结构，那么，输送带就可以由两条金属轨道组成，每个盒的突缘182就座落在该金属轨道上。盒子沿着轨道相互推动，从而无需专门的动力装置。当对盒子进行剂量时在相同的生产工作站对盒子不需要进行封闭时，输入轨道和输出轨道可以取道简单地看横穿天平。天平上的隆起部分（已经被描述过）用于把盒子从轨道提升，以便能进行精确的重量测量。无论输送带采用什么样的形式，利用与用于控制分配装置的处理器相同的处理器来对输送带进行良好地控制。

在本发明的装置中，通过改变敲击的频率、敲击的冲击能量和孔的大小，能在一个宽的范围上控制释放速率。这些参数中的任何一个都可以改变，以便能提供适合于特定类型的分配颗粒的一种装置。

所描述的闭路系统所具有的优点在于，它能容忍材料的改变和加工条件的改变。它克服了每次敲击的释放量不一定精确的情况。

此外，本发明的优点还在于，损坏颗粒的危险性很低。这一点对一分配涂有DNA的金粒是特别有利的。另外，硬件方面没有相对移动的部分，从而使得颗粒被截留或损坏的可能性很小。此外，这种装置的简单性使得它能适应在剂量药物化合物时所需的干净的室内环境。

本发明的颗粒保持器31是可拆卸的、一次性使用的，从而对于不同的药物可以使用不同的颗粒保持器。这就避免了如果不同的颗粒类型采用相同的保持器就会产生的交叉使用的问题。

有时，颗粒在颗粒保持器31内会变得很密实，会导致总体分配速率较低，分配时间较长。为了解决这个问题，颗粒保持器可以是具有两个端部的，并能倒转，且每一端都具有一筛子。这样就能防止保持器内的颗粒变得不合理的密实，确保了颗粒留在颗粒保持器内的整个期间有平滑快速的进行分配。或者是，利用搅拌装置或其它的扰乱装置来打破这种密实。解决这个问题的另一种方法是利用标准的颗粒保持顺，它具有

一个封闭的顶部，并且连续地倒转两次（转动360度）。这样就可以扰乱这种密实，从而可以更快的进行分配。这种扰乱可以被定期执行，例如第10分钟就执行这种扰乱。或者是（或附加地）可以采用标准的流化技术来限制颗粒密实。

- 5        由于外罩把重量测量装置隔开，使重量测量装置不受气流的影响，因此，即使在高速的气体移动中，例如层流室中的气体移动中，本发明也能良好地操作。因此，本发明能有效地被用于层流区域，尤其是当要求干净的环境时。

10        图23至图25表示出了与图17所示的相类似的颗粒分配装置的另一个实施例。漏斗31与杆120通过一个夹子230相连。从图24中可以看出，夹子230通过螺栓与杆相连，并与漏斗外表面中的槽接合，从而能防止在竖直方向上移动。漏斗31座落在杆120一端的一个锥形孔242中，从而能防止漏斗相对于杆120沿侧向移动。象图17中的实施例一样，在杆120的另一端设置一个线圈致动器41，以便把一个大致水平的脉冲作用力作用  
15        到杆120，并通过杆作用到漏斗31。杆120通过两个悬臂240与一元件244相连。这些悬臂240被设计成在水平方向上具有相当的柔性，从而使杆120能相对于元件244沿水平方向移动。这个移动由缓冲缸132进行缓冲，该缓冲缸232与一个悬臂或两个悬臂240相连，并与元件244相连。元件244绕销轴121相对于不能移动的底板246转动。这种结构允许分配装置的大部分，包括元件244、缸232、臂240、杆120、致动器41、夹子230和漏  
20        斗31，可以绕由销轴121限定的轴线转动。这样就允许漏斗可以大致在竖直方向上移动，从而使筛子46进入盒42或从盒42中出来。通过设置在底板246下面的致动器234来自动实现升降。致动器234使升降元件236上升或下降，从而通过连接销把竖直作用力传递到元件244。通过这种方式，  
25        元件244就可以绕销轴121转动了，从而使漏斗31上升和下降。

正如已经描述的那样，漏斗31通过一夹子230与杆120相连。这个夹子通常确保了漏斗不能相对于杆120进行移动。然而还发现，当不采用夹子230时，可以使漏斗简单地座落在孔242中，并在竖直方向上对漏斗进行扰动，这样也能获得这种有利的效果。还发现，当要分配的颗粒易

于相互粘附或易于粘附到漏斗或筛子上时，这种没有夹子的结构还特别有效。例如，胶糖颗粒就容易呈现出粘性，这种粘性通常妨碍分配的进  
行。如果不用夹子，漏斗31就可以在孔242中自由地竖直移动（和/或转动）。这样胶糖颗粒就可以被分配了。这样做的原因被认为是，致动器  
5 41提供了水平作用力，可能由于这些侧壁具有锥形的特性，该水平作用力部分被转换成作用在漏斗侧壁上的竖直作用力。这个竖直作用力使漏斗  
竖直振动，使得胶糖颗粒流动，从而能更容易地分配胶糖颗粒。这种结构的优点在于，漏斗31在孔242中能自由转动，通常当杆120被致动器  
41机械致动时，漏斗31就转动。这种转动被认为是由于例如当孔242  
10 的平面并不是精确水平时部件的非对称性造成的。漏斗31的转动使得对于每次致动，从略微不同的方向施加一个致动作用力，从而使得每次敲  
击都敲击在漏斗周边上的不同位置。这有助于防止颗粒变得很密实或粘  
结在一起。

#### 实验结果

15 图26是一曲线图，纵坐标是重量，单位为克，横坐标是时间，单位是秒。标有“1”的曲线表示在一个分配循环时间所获得的天平读数（即，测量的表观重量）。标有“2”的曲线表示通过把一个修正值加到测量的表观重量上所获得的确定的实际重量。用于获得修正值的算法采用第三实施例中的算法，并对分配速率进行控制，从而当目标重量接近  
20 0.00025g时，就获得一个较低的分配速率。每个菱形和正方形表示取样时刻，应当注意到，在每次致动器敲击之后就取样一次。

从测量的表观重量曲线“1”中可以看出，在起初的时候，天平对致动器敲击的响应是迟钝的。在这个时候，所确定的实际重量数值的大部分是由修正值部分组成的。例如，在1秒钟（和致动器作10次敲击）  
25 之后，天平的读数为6 $\mu$ g，但是，天平上的实际的颗粒重量经预测有50 $\mu$ g。在这个时候，修正值是44 $\mu$ g。如果以一个非常固定不变的频率和固定不变的作用力敲击漏斗（如本实验中那样），那么，这个修正值就会保持相当地恒定。因此，对于起初的4秒中的分配来说，这个修正值大约为50 $\mu$ g。当接近目标重量250 $\mu$ g时，所说的分配速率控制算法就能通过减



小敲击频率（在这种情况下下一秒钟敲击5次）来确保使实际分配速率减小。结果是，减小了所需要的修正量。在6.2秒之后，这个算法预测到已经超过了目标重量，并不再敲击漏斗。以每秒钟30次的频率进行重量测量取样。这些取样被继续进行下去，直到发现当前的样本和1秒钟之前的另一个样本的差值小于预定值（例如2ug）。实际上，在8秒和9秒之后，天平就平定在一个相当固定的数值处，这时就结束分配，于是测量表观重量”1”现在就表示天平上的颗粒的真实重量。这个最后的读数被存储在存储器中，并被当作分配的颗粒的真实重量。

在实验中，利用第三实施例中的修正算法和第四实施例中的目标分配速率控制来分配三种不同的粉末化合物。采用了Sartorius MC5天平（图7中表示出了这种天平的静止平定）。所试验的粉末化合物和目标分配重量是利多卡因(1mg)、BSA(0.5mg),胶糖（0.25mg）。下面的图表表示出了实际分配的平均重量(以mg计)和偏离这个平均重量的标准偏离量。这个图表还表示出了在50个样本实验中被分配的最小重量和最大重量。可以看出，这个最小值和最大值偏离平均值约0.05mg或更小。标准偏离量是平均值的2%或3%，这表示具有非常好的分配重复性。这个图表还表示出了完成分配所花的以秒计的时间。对于所有类型的粉末来说，这个时间通常约8秒。有趣的是，对于胶糖来说，由于它的流动性差，使得很难利用传统方法来分配，但是本发明中它能被分配，且标准偏离量只有9ug。然而，分配胶糖所花的时间变化更大，它的标准偏离量为平均值的15%，相比较而言，对于利多卡因或BSA,该数值为8%。

目标剂量 重量	利多卡因		BSA		胶糖	
	重量 (mg)	时间 (秒)	重量 (mg)	时间 (秒)	重量 (mg)	时间 (秒)
1.00 mg			0.50 mg		0.25 mg	
平均值	1.018	7.975	0.503	8.148	0.252	7.790
标准偏离量	0.026	0.637	0.012	0.643	0.009	1.201
变异系数 %CV	2.537	7.985	2.432	7.889	3.517	15.419
最小值	0.944	6.678	0.463	6.810	0.237	5.208
中间值	1.022	8.002	0.506	8.269	0.251	7.876
最在值	1.062	9.445	0.528	9.323	0.276	10.313

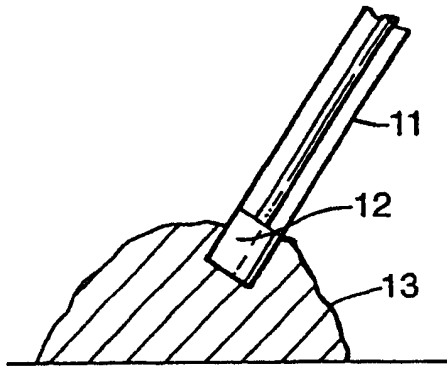


图 1 (a)

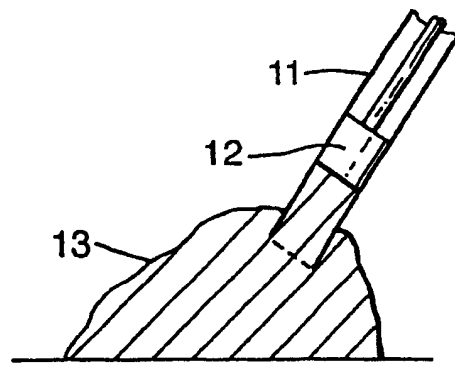


图 1 (b)

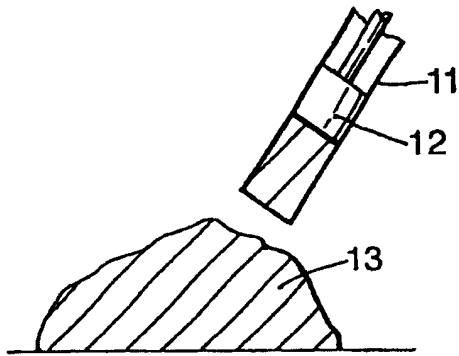


图 1 (c)

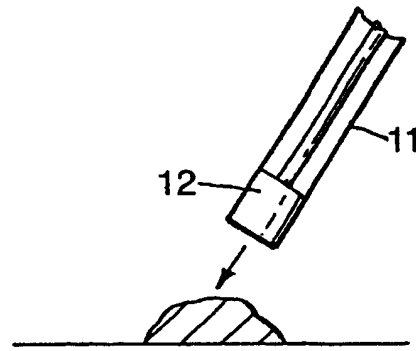


图 1 (d)

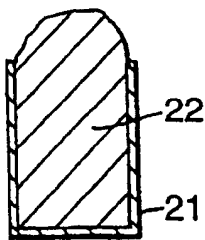


图 2 (a)

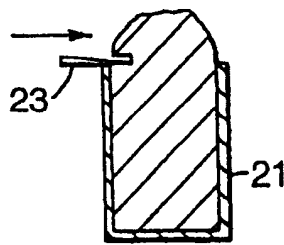


图 2 (b)

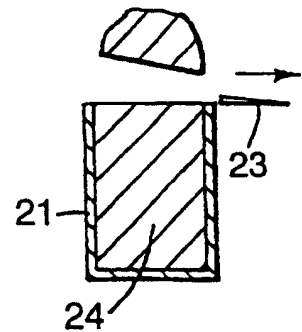


图 2 (c)

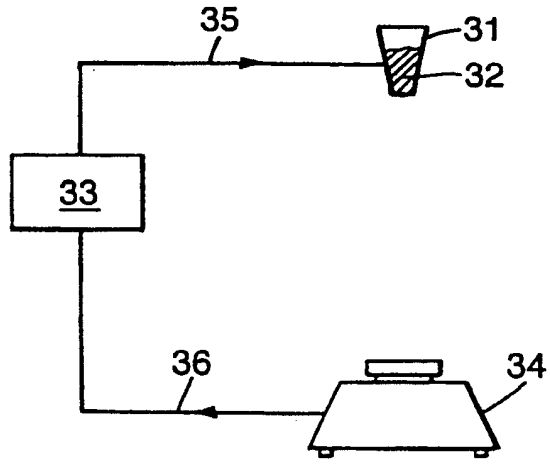


图 3

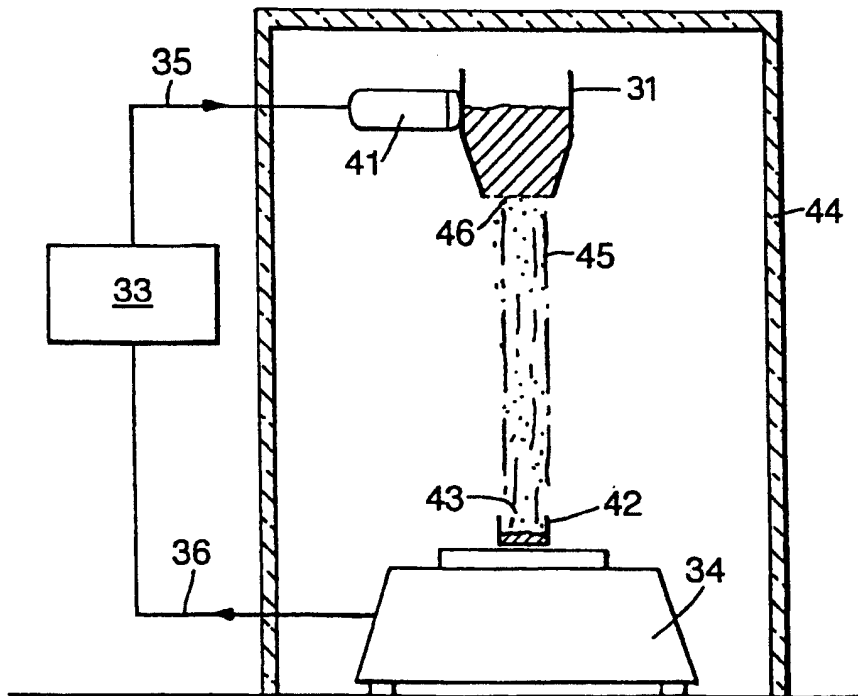


图 4

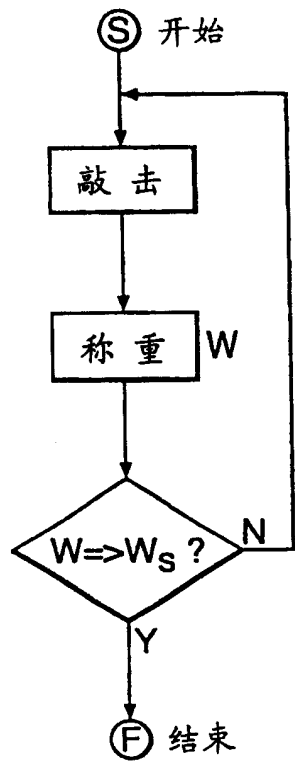


图 5

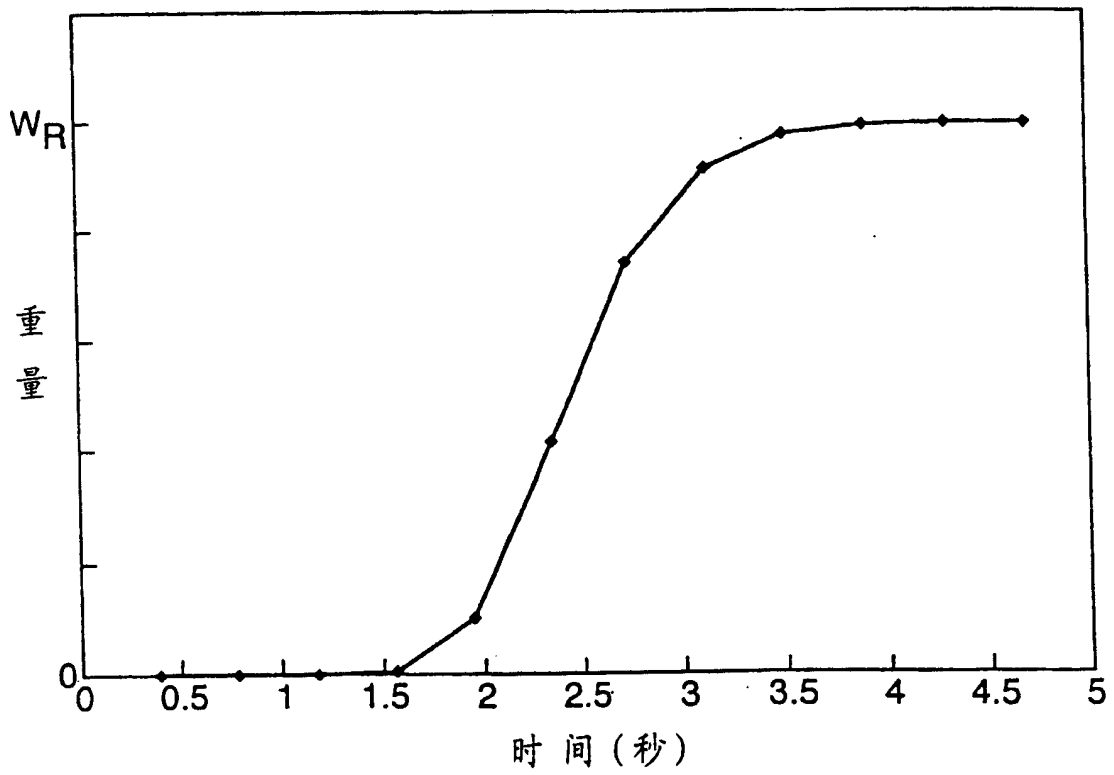


图 6

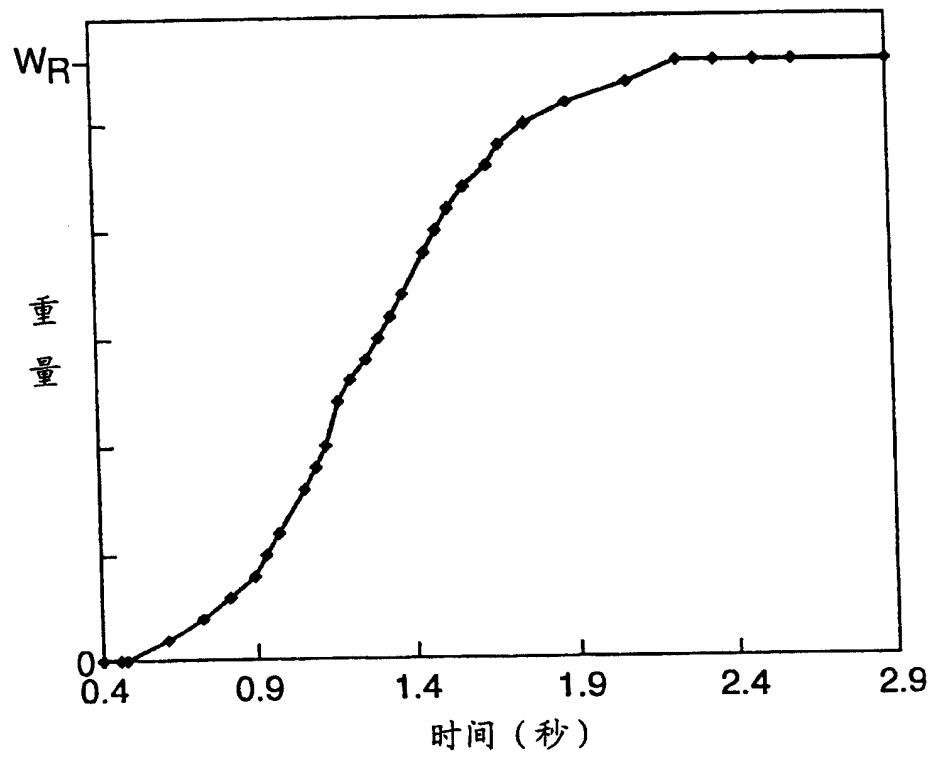


图 7

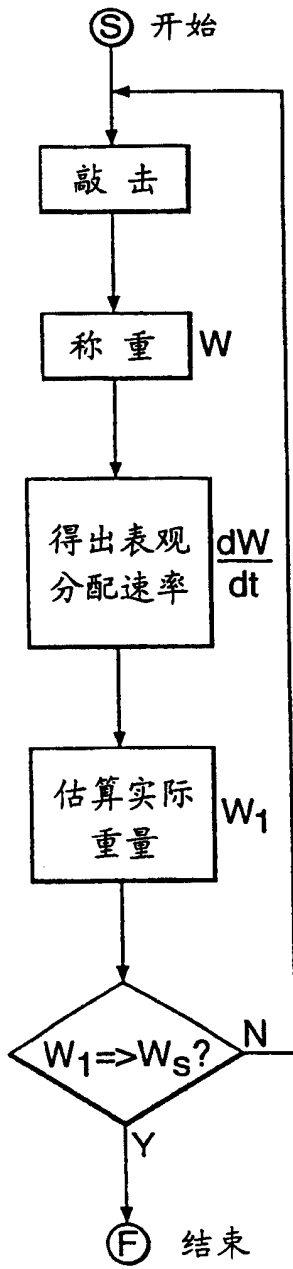


图 8

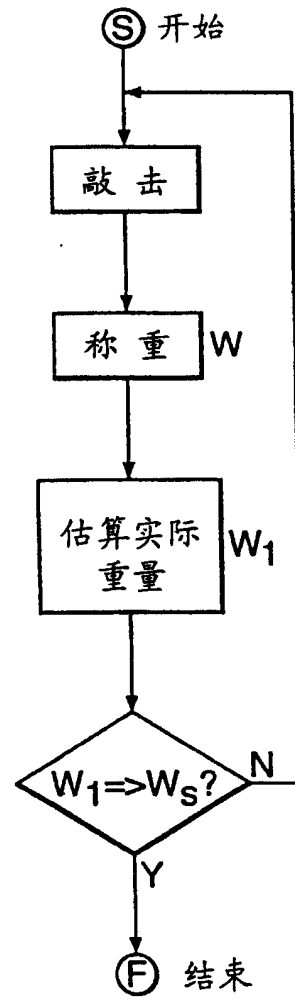


图 11

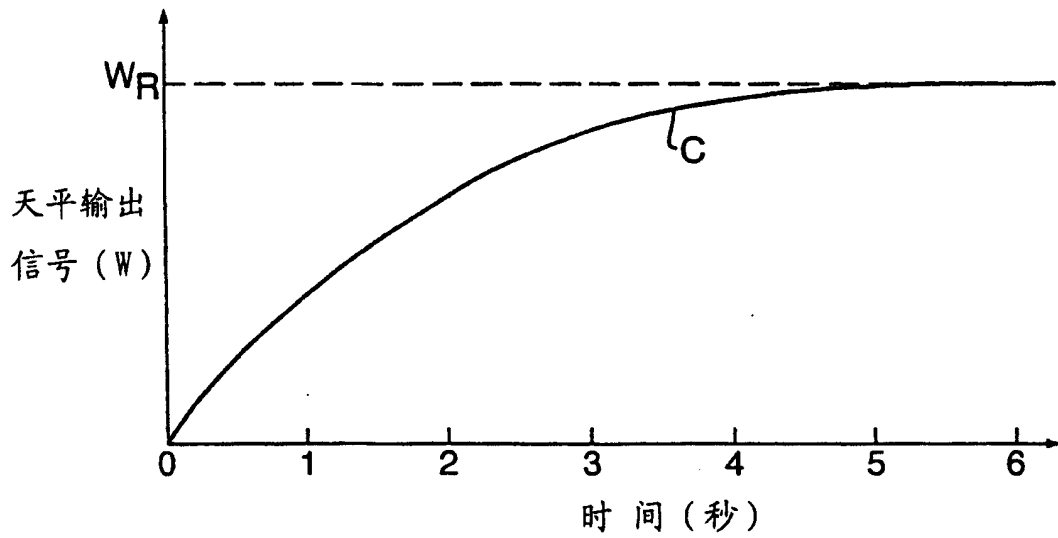


图 9

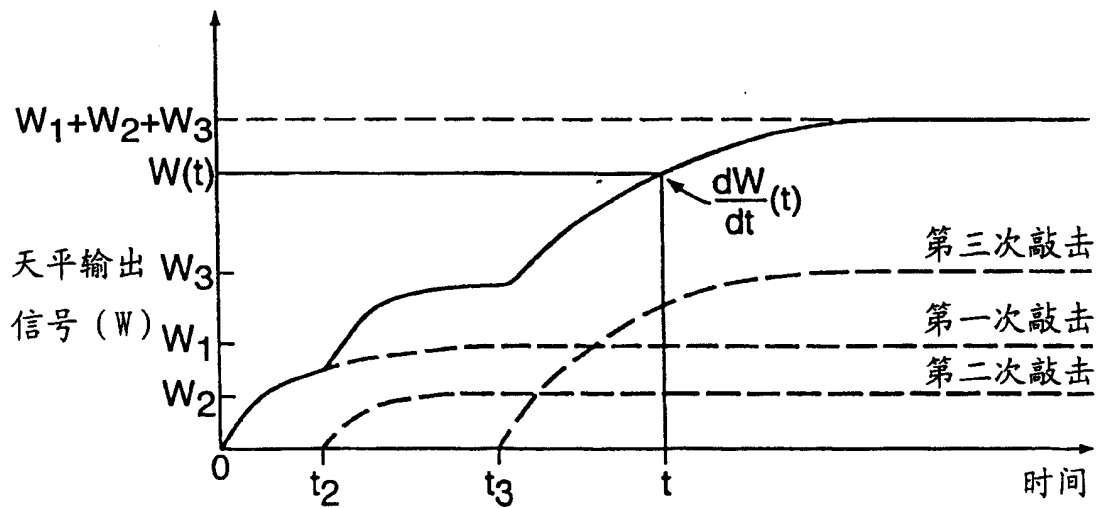


图 10



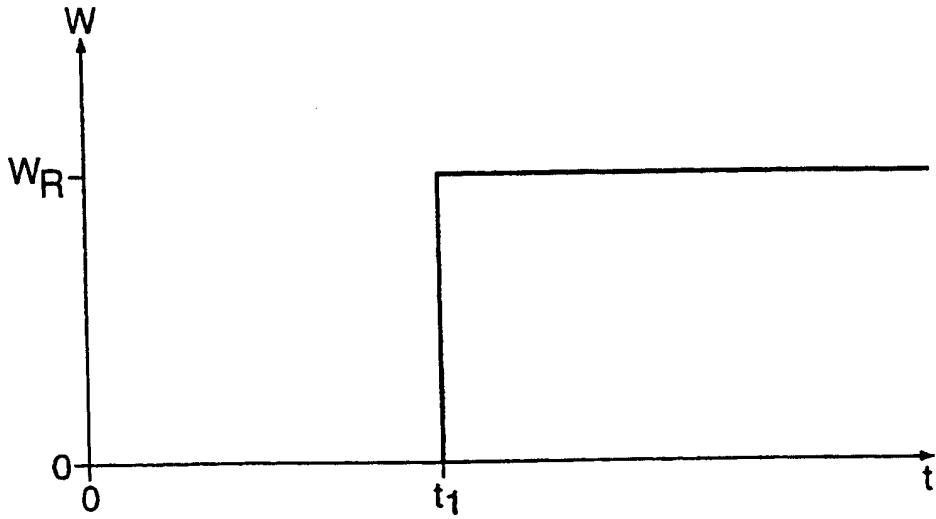


图 12

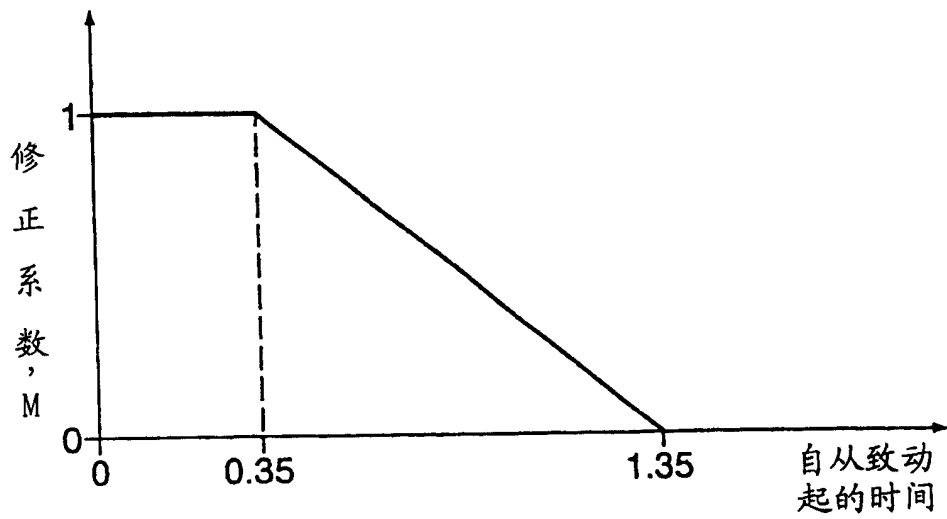


图 13

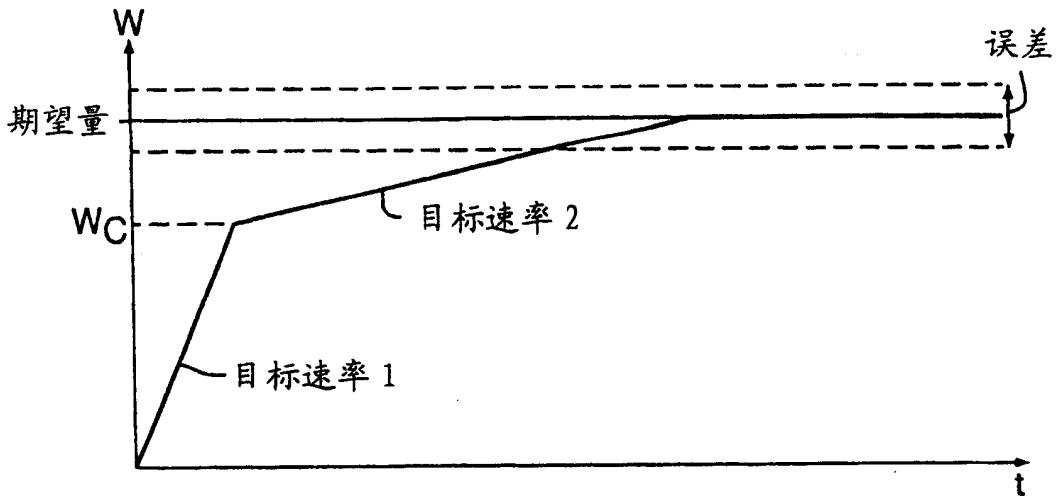


图 14

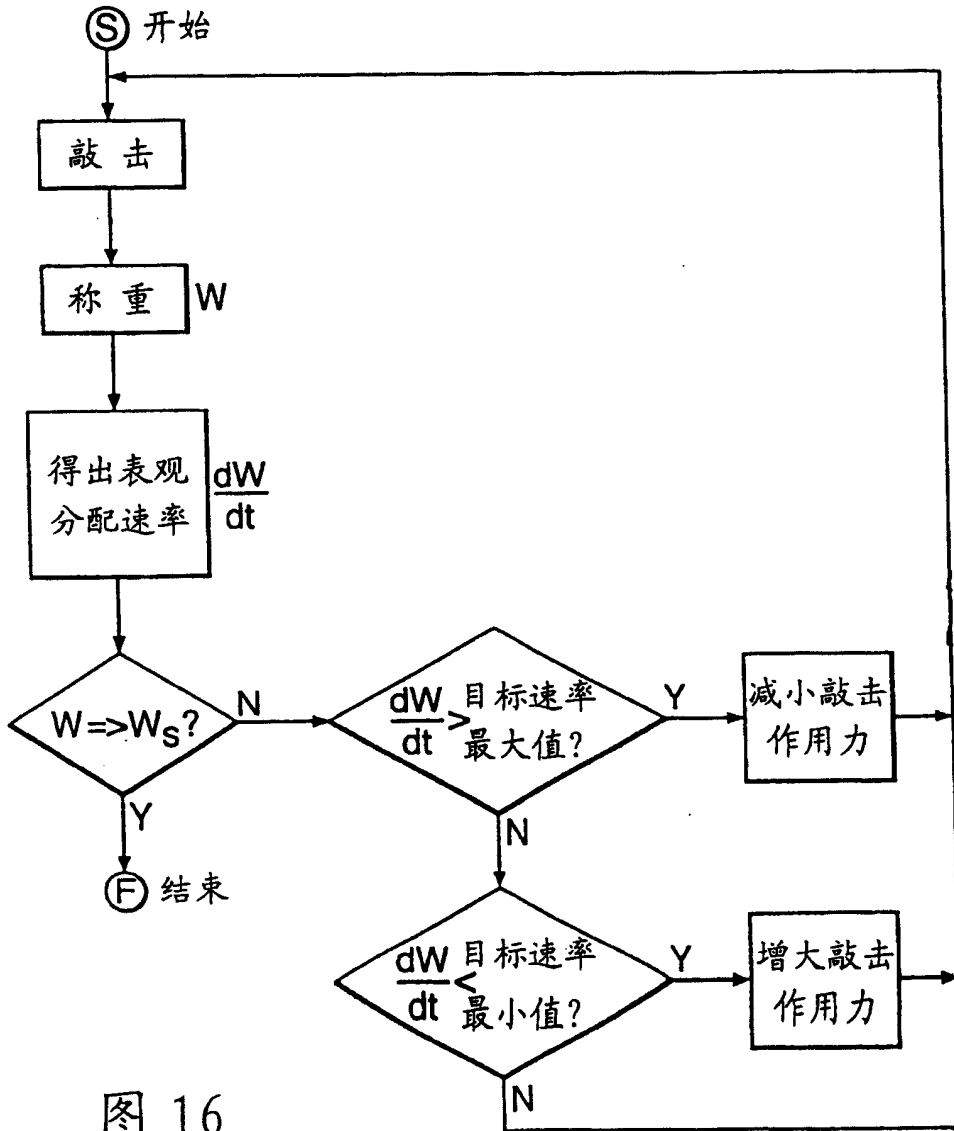


图 16

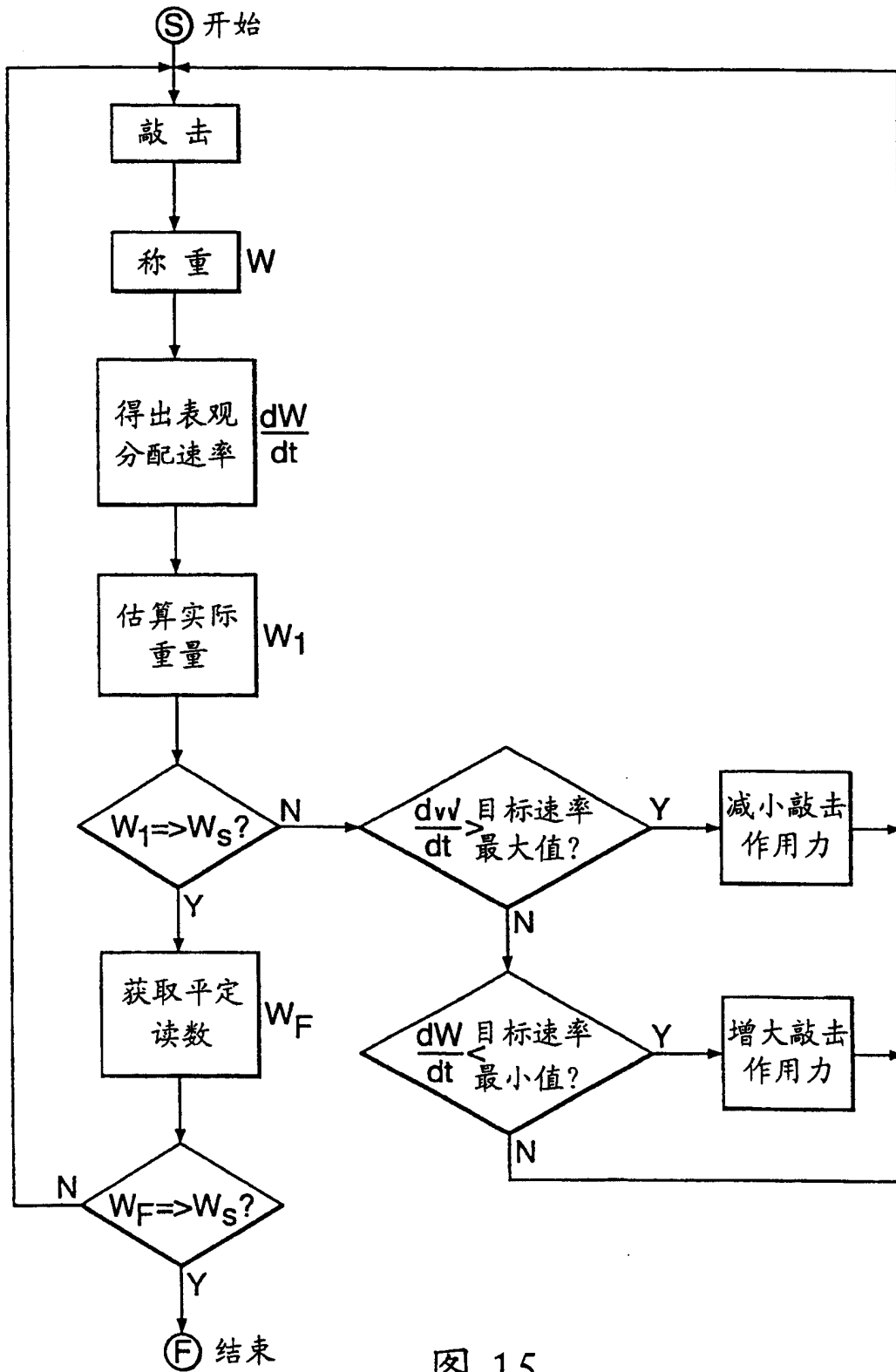


图 15

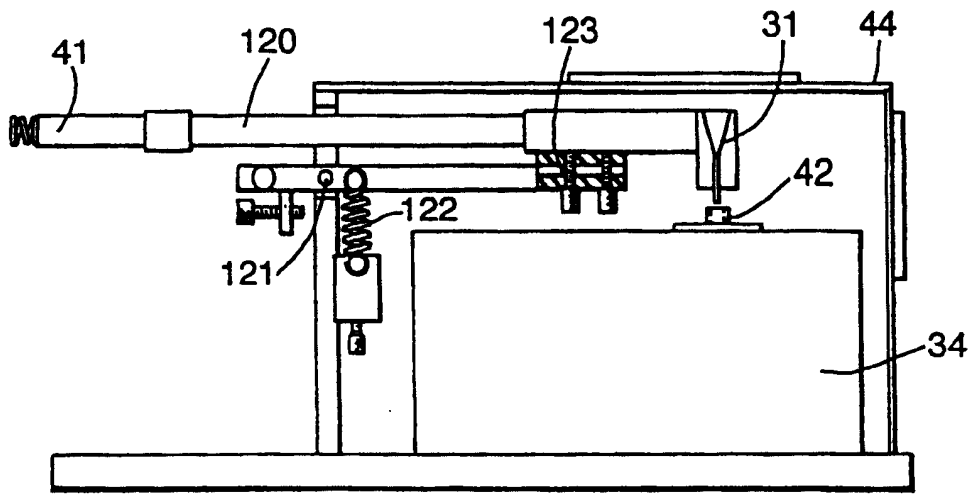


图 17

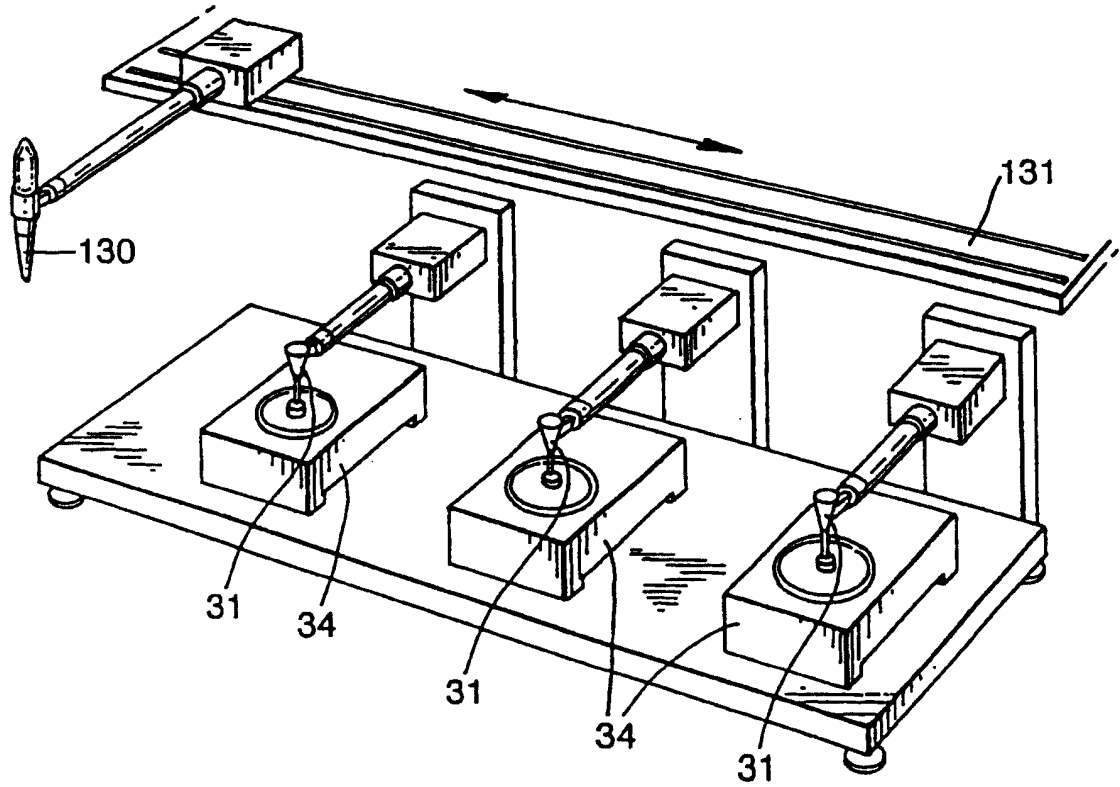


图 18

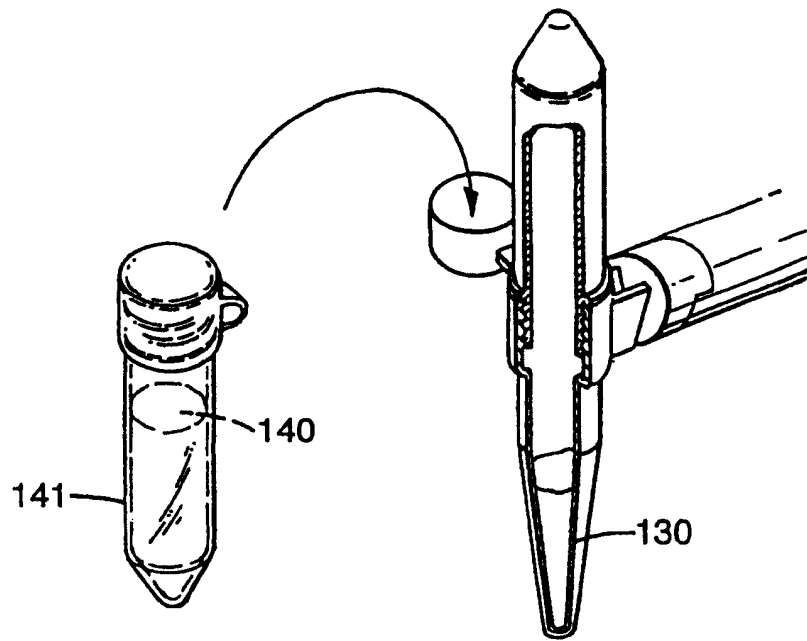


图 19

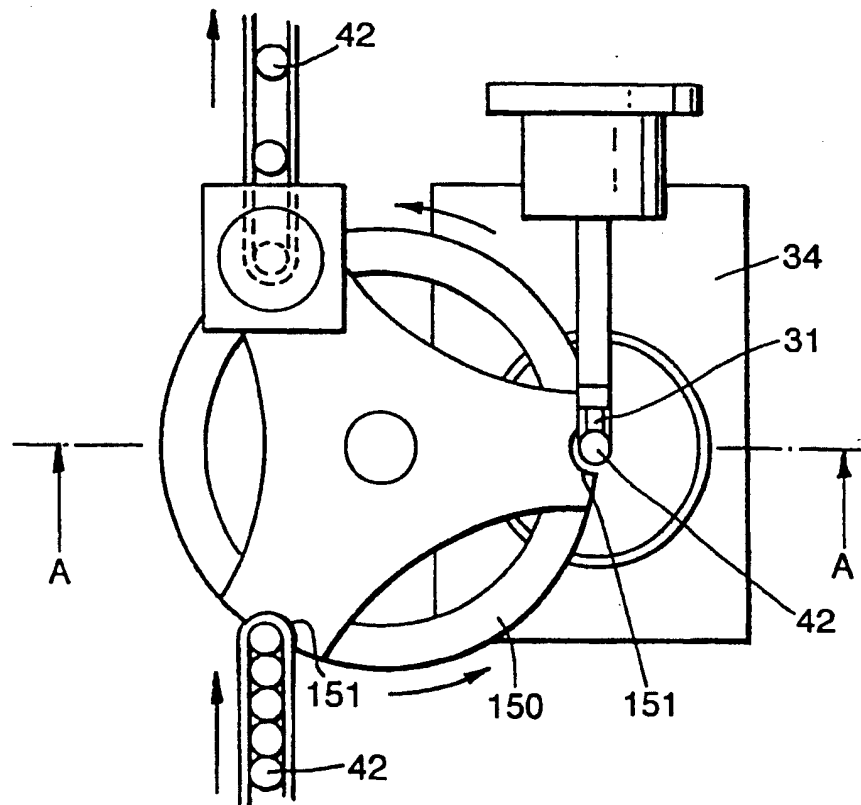


图 20

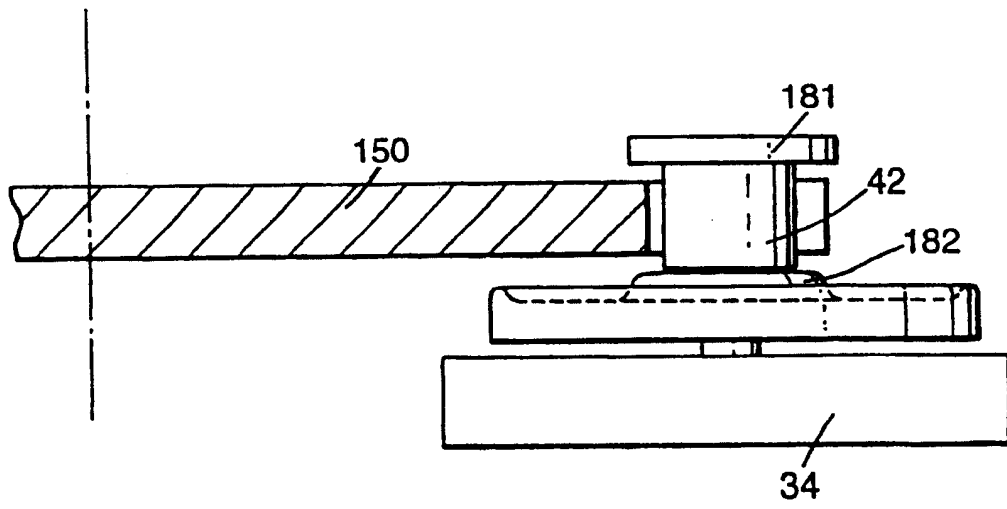


图 21

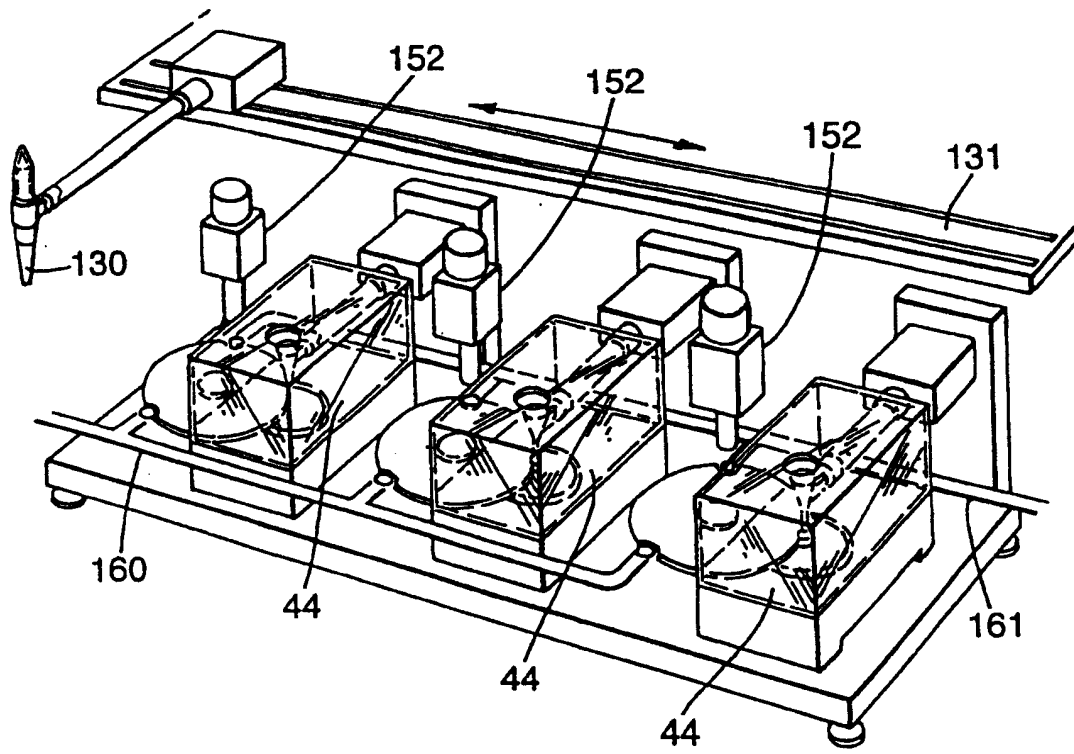


图 22

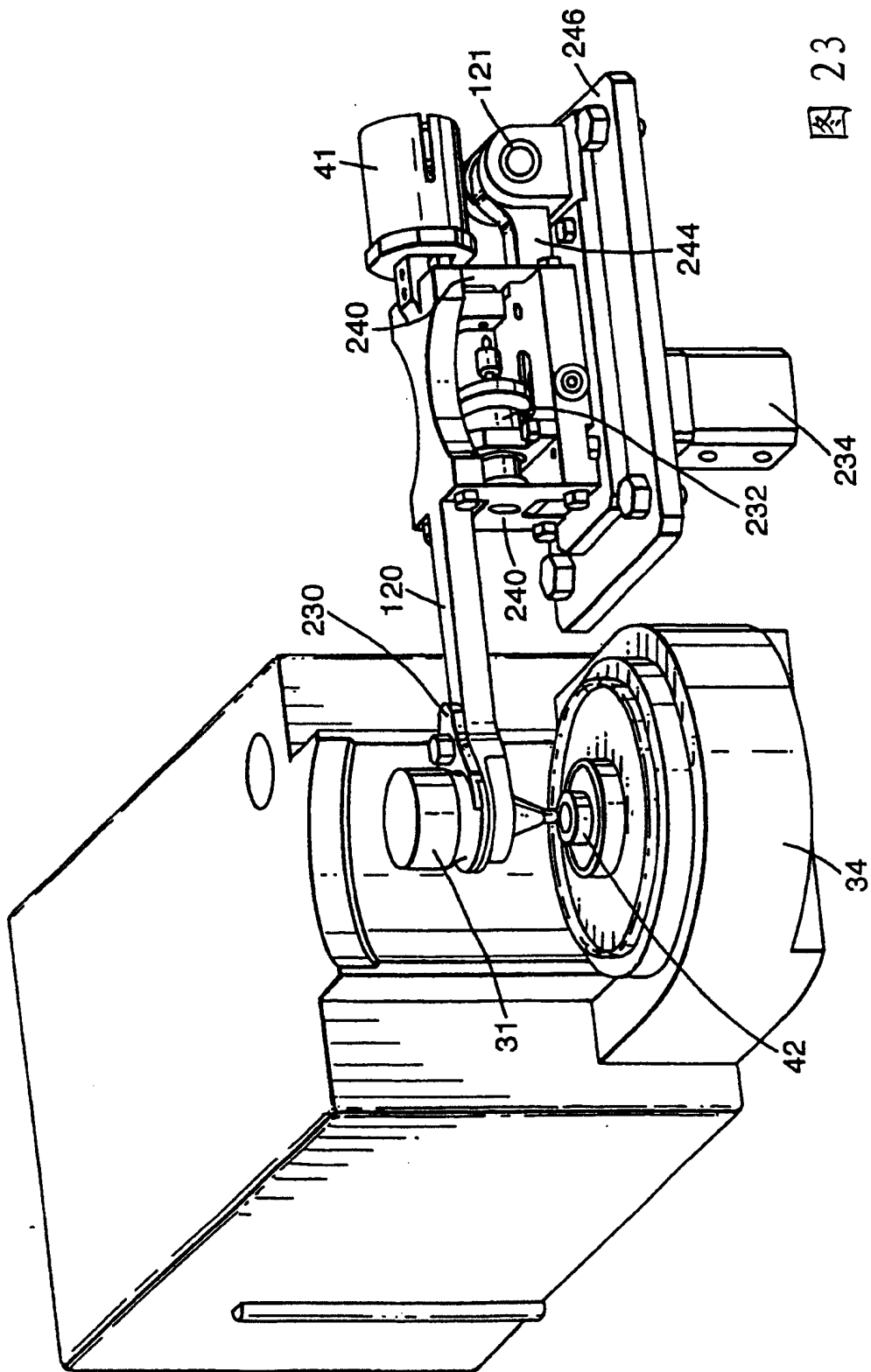


图 23

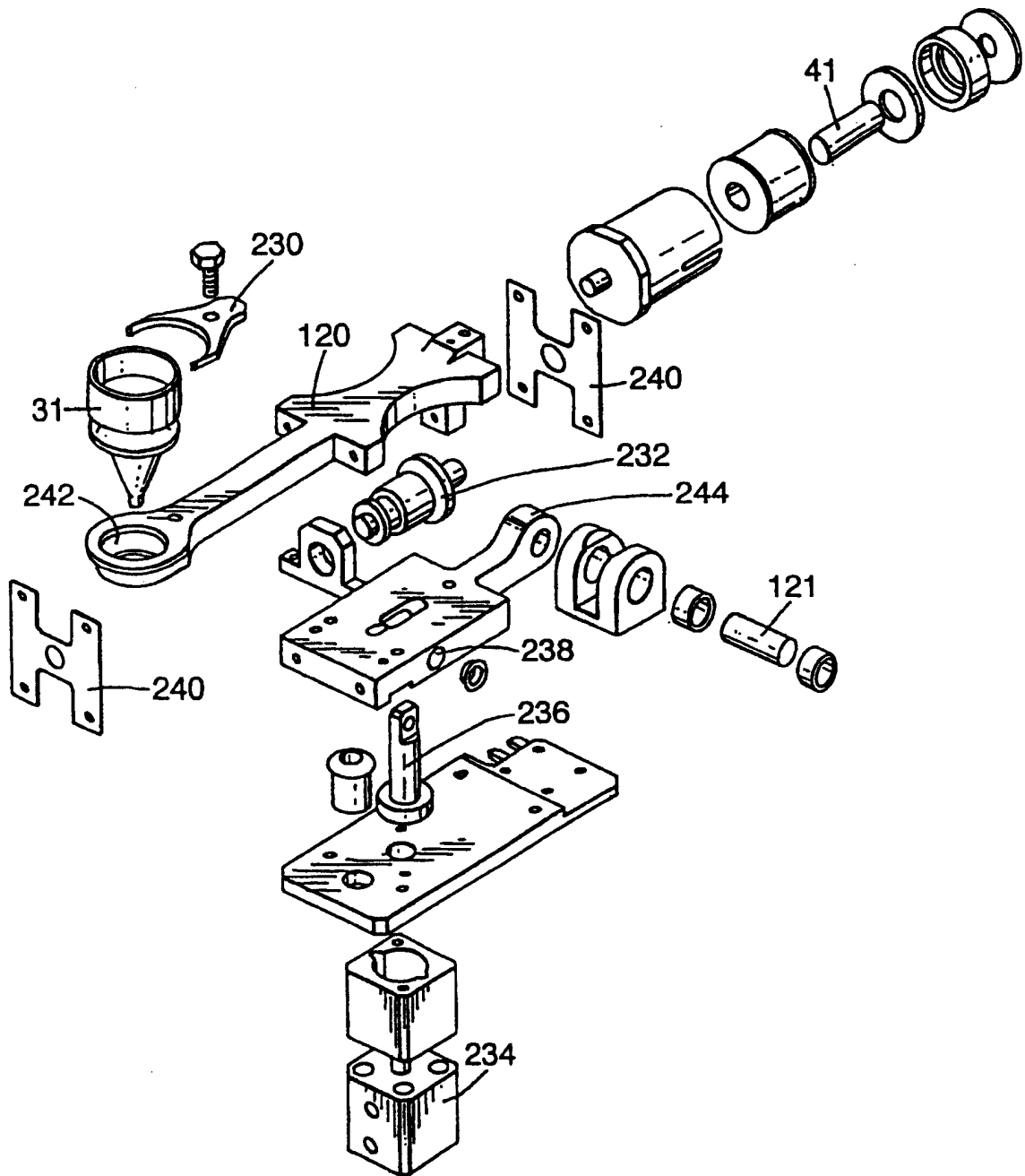


图 24



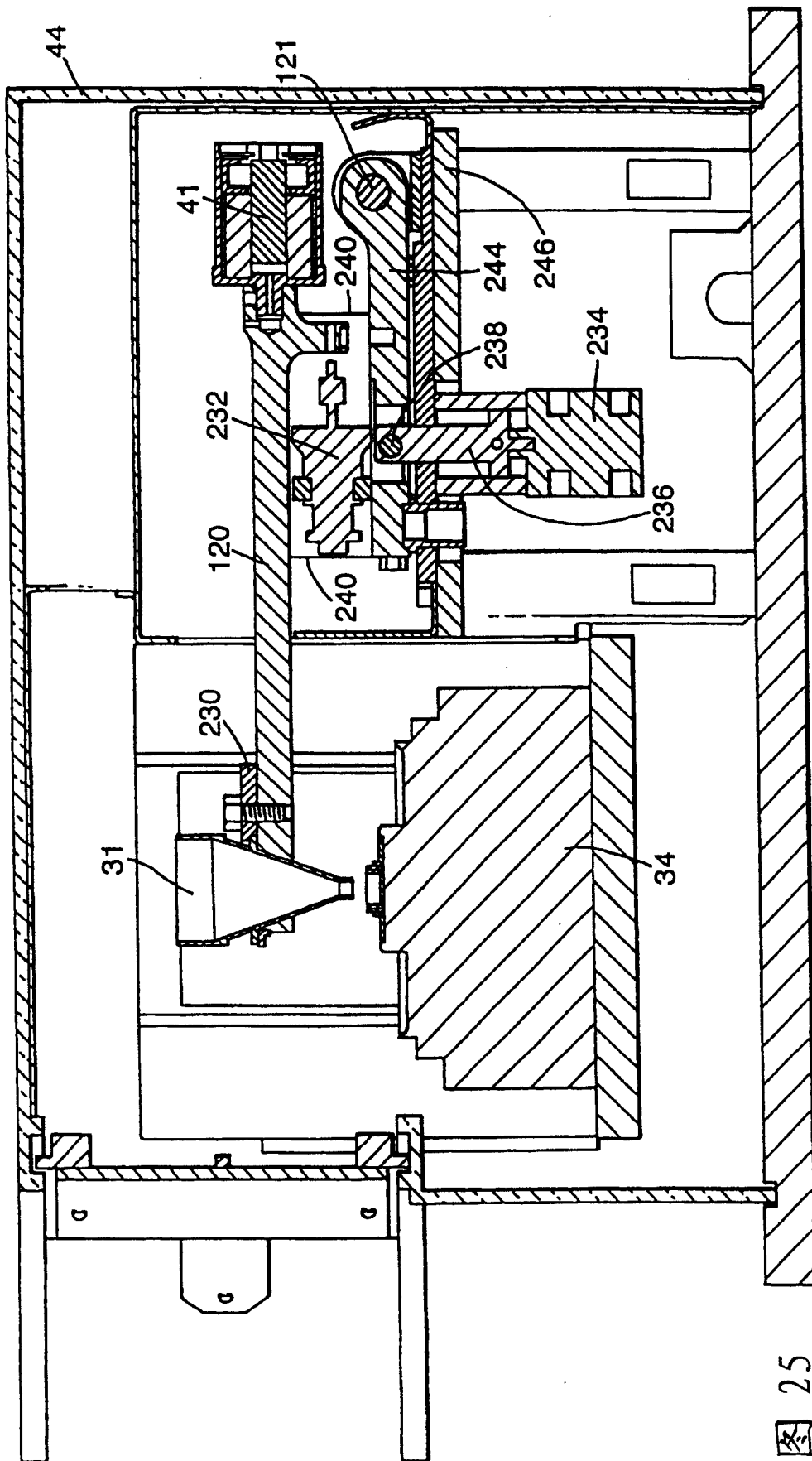


图 25

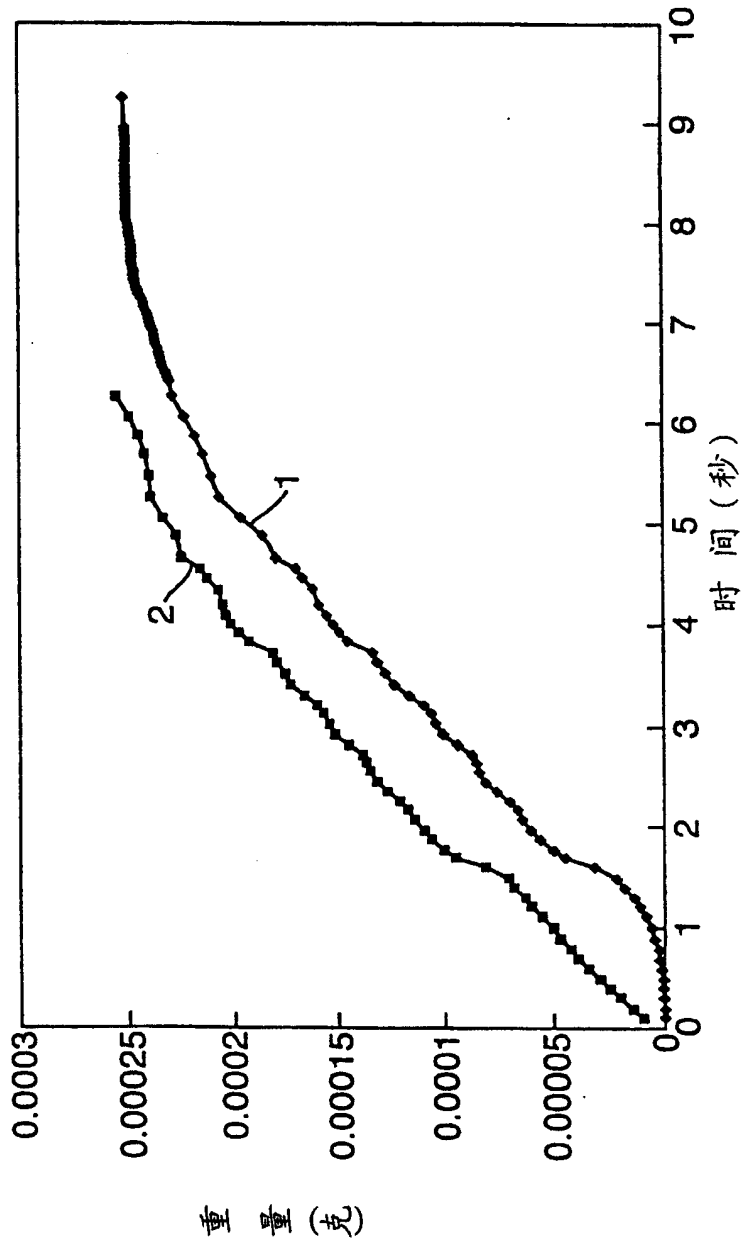


图 26