

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03820536. X

A61M 13/00 (2006.01)

A62B 18/08 (2006.01)

H01L 41/04 (2006.01)

B01F 11/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2010年2月24日

[11] 授权公告号 CN 100591378C

[22] 申请日 2003.6.26 [21] 申请号 03820536. X

[30] 优先权

[32] 2002. 6. 27 [33] US [31] 60/392,671

[32] 2003. 1. 16 [33] US [31] 60/440,513

[32] 2003. 5. 8 [33] US [31] 10/434,009

[86] 国际申请 PCT/US2003/020842 2003. 6. 26

[87] 国际公布 WO2004/002394 英 2004. 1. 8

[85] 进入国家阶段日期 2005. 2. 28

[73] 专利权人 奥里尔治疗公司

地址 美国北卡罗来纳州

[72] 发明人 T·M·克劳德尔 A·J·希基

[56] 参考文献

US5618177A 1997. 4. 8

CN1115846A 1996. 1. 31

CN2406230Y 2000. 11. 15

US6167880B1 2001. 1. 2

US6152130A 2000. 11. 28

审查员 杜衡

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 肖春京

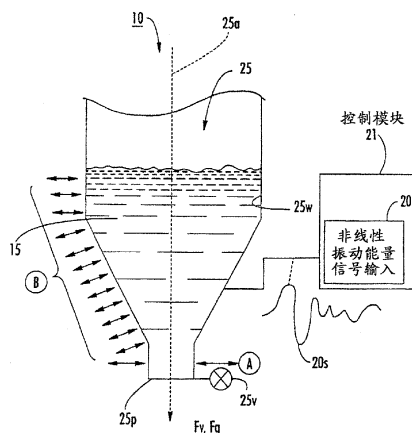
权利要求书 7 页 说明书 36 页 附图 16 页

[54] 发明名称

干粉剂量装填系统和相关方法

[57] 摘要

用于从具有分配口和干粉流动通道的料斗中可流动地分配干粉的方法，包括：(a)产生一个第一非线性振动输入信号，该第一非线性输入信号包括多个不同选定频率，这些选定频率对应于第一干粉制剂；(b)将所述第一非线性振动输入信号施加到一个具有至少一个分配口的分配料斗上，同时所述第一干粉制剂流过所述分配口；以及(c)通过所述分配口将第一计量的第一干粉分配至一个接收构件。还描述了用于对干粉进行分配的相关装置和计算机程序产品。



1. 一种用于在填充过程中可流动地分配料斗中的药物干粉的方法，所述料斗具有分配口和干粉流动通道，所述方法包括：

第一步骤，产生第一非线性振动输入信号，所述第一非线性振动输入信号包括载波频率和由多个不同的选定频率叠加而成的调制频率，这些选定频率对应于第一干粉制剂；

第二步骤，将所述第一非线性振动输入信号施加到具有干粉流动通道和至少一个分配口的分配料斗上，同时所述第一干粉制剂流过所述分配口；以及

第三步骤，通过所述分配口将第一计量量的第一干粉制剂分配至接收构件。

2. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述第一非线性振动输入信号中的选定频率对应于第一干粉制剂的已知和/或预定流动特性频率，并且进行所述第一步骤用来促使所述干粉制剂在不发生结团的条件下以基本上均匀的流体方式流动。

3. 根据权利要求2所述的方法，其特征在于，所述第三步骤通过持续预定时间同步打开所述分配口来实施，所述时间对应于干粉制剂的流动速度和所需计量的干粉制剂量。

4. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述第一计量量是少于15毫克的单位剂量。

5. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述第一计量量是处于10微克至10毫克之间的单位剂量。

6. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述第三步骤被用来连续地分配多个计量量，这些计量量均处于10微克至10毫克之间，并且各个所述计量量基本上相等，剂量的变化量小于10%。

7. 根据权利要求6所述的方法，其特征在于，所述剂量变化量小于5%。

8. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述非线性输入信号具有多个叠加的调制频率。

9. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述干粉制剂是一种低密度干粉制剂。

10. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，随着在对所述干粉制剂的质量流分析过程中进行探测，通过对雪崩效应之间的观测频率进行估测而衍生出所述输入信号。

11. 根据权利要求10所述的方法，其特征在于，所述输入信号的衍生是将时间转换成频率间隔，以提供对所述干粉制剂进行质量流分析的频率分布数据。

12. 根据权利要求1所述的方法，还包括，产生第二非线性振动输入信号，所述第二非线性振动输入信号包括多个不同选定信号频率，这些信号频率对应于第二干粉制剂的预定流动特性；

对所述第一非线性振动输入信号进行调节，来向所述分配料斗施加第二非线性振动输入信号，同时第二干粉制剂流过所述分配料斗，所述第二非线性振动输入信号不同于所述第一非线性振动输入信号；以及

通过所述分配口将第一计量的第二干粉分配至接收构件。

13. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述第二步骤在料斗的局部处实施。

14. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述第二步骤通过沿着料斗的大部分长度施加非线性振动能量来实施，所述料斗的长度沿着流动方向延伸。

15. 根据权利要求12所述的方法，其特征在于，所述第一非线性振动输入信号包括多个叠加频率，这些叠加频率被选定为代表在流动分析频率分布中的预期数目的最为明显频率。

16. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，进行所述第二步骤被用于以多个选定频率同步地施加振动能量。

17. 根据权利要求1所述的方法，还包括在所述第三步骤进行过程中在不排空流动通道的条件下增大所述第一干粉的表观体积密度。

18. 根据权利要求17所述的方法，其特征在于，所述料斗和分配口限定出一条干粉流动通道，并且所述增大表观密度的步骤包括要分配步骤进行过程中随着干粉在料斗中向下移动，在所述分配口附近，以第一压力导引一种气体进入所述流动通道，横向流动，并且以较低的第二压力排出所述流动通道。

19. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述料斗具有一根沿着气流通道延伸的相关轴线，该方法还包括使得所述料斗以离心运动方式移动，从而使得其相对于所述轴线发生振动，并且产生出带有向下分量或者矢量的力，要分配步骤进行过程中，所述向下分量或者矢量被传递至第一干粉制剂。

20. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述料斗具有一根沿着气流通道延伸的相关轴线，该方法还包括使得所述料斗以偏心运动方式移动，从而使得其相对于轴向中心线发生振动，并且产生出带有向下分量或者矢量的力，要分配步骤进行过程中，所述向下分量或者矢量被传递至第一干粉制剂。

21. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述第一非线性振动输入信号包括范围为10赫兹至1000千赫之间的频率。

22. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述第一非线性振动输入信号包括范围为15千赫至50千赫之间的载波频率。

23. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述料斗包括被构造成存在于该料斗的流动通道中的插件，以便使得其向下延伸出所述分配口之外，该方法还包括在所述第三步进行过程中平移所述插件，以使得所述干粉制剂中的颗粒加速前进。

24. 根据权利要求23所述的方法，其特征在于，所述平移步骤被用于使得所述插件以一种选定的运动方式发生振动，其中所述选定运动具有一个或几个相关的非恒定周期。

25. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述第一非线性振动输入信号基于对所述料斗进行电激励。

26. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述第一非线性振动输入信号通过对所述干粉进行机械激励而产生。

27. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述第一非线性振动输入信号通过对所述料斗和/或干粉进行机电激励而产生。

28. 根据权利要求1所述的方法，其特征在于，所述第一非线性振动输入信号包括将一种高频运动传递至所述料斗的选定部分，同时所述料斗的运动外界限较小。

29. 一种干粉分配系统，包括：

被构造成在其中盛装干粉的料斗,该料斗具有至少一个分配口和带有内表面和外表面的壁;

一些位于所述料斗中的干粉;

至少一个与所述料斗操作上相关的振动能量产生源,其中,在工作过程中,所述至少一个振动能量产生源被构造成随着干粉向下流动至所述分配口,输出预期的非线性振动能量,该非线性振动能量足以向干粉传递带有向下力矢量的角速度,其中所述非线性振动能量包括载波频率和由多个不同的选定频率叠加而成的调制频率,这些选定频率对应于第一干粉制剂;

与所述料斗和振动能量产生源操作上相关的控制模块,所述控制模块配置成控制振动能量源,以输出由选定频率调制的载波频率;

其中所述控制模块具有计算机可读存储介质,该存储介质具有计算机可读的程序代码,其配置成可编程选择合适的非线性能量输出,相应的一个非线性能量输出对应于多个不同量的干粉中的相应一个,该非线性输出的选择根据被分配的干粉而定。

30. 根据权利要求29所述的系统,所述控制模块还包括:

计算机可读的程序代码,其被构造成基于与要分配干粉相关的所需预定干粉专用振动能量输出,从与多个不同干粉相关的非线性能量输出库中选取所述振动能量产生源的输出。

31. 根据权利要求30所述的系统,其特征在于,所述系统被构造成单独地分配大量的不同干粉,并且所述控制模块包括能够接收用户输入来识别要分配干粉的计算机可读程序代码,和基于识别出的要分配干粉自动地选择性调节所述振动能量产生源的输出的计算机程序代码。

32. 根据权利要求29所述的系统,其特征在于,用于要分配干粉的预定干粉专用振动能量输出的计算机程序代码限定出了输出信号,该输出信号源自于通过以实验方式对系统中的干粉进行流动分析而获得的流动数据。

33. 根据权利要求30所述的系统,其特征在于,用于所述干粉的预定干粉专用振动能量输出库的计算机程序代码,源自于对所述干粉进行质量流分析获得的数据。

34. 根据权利要求29所述的系统，其特征在于，所述干粉是一种低密度干粉，并且该系统被构造成以小于15毫克的量连续地分配多个单位剂量。

35. 根据权利要求34所述的系统，其特征在于，所述单位剂量位于10微克至10毫克之间。

36. 根据权利要求29所述的系统，其特征在于，所述系统被构造成分配多个计量量，这些计量量均位于10微克至10毫克之间，并且各个所述计量量基本上相等，剂量的变化量低于10%。

37. 根据权利要求30所述的系统，其特征在于，所述预定振动产生源输出信号的计算机程序代码源衍生于对所述干粉进行质量流分析中的选定参数。

38. 根据权利要求37所述的系统，其特征在于，所述衍生操作是对所述干粉的质量流分析中的时间间隔数据转换成频率间隔数据。

39. 根据权利要求29所述的系统，其特征在于，在工作过程中，所述振动能量产生源被构造成传送出所述输出信号，并且促使所述干粉在不发生结团的条件下以基本上均匀的流体方式流动。

40. 根据权利要求29所述的系统，还包括与所述至少一个分配口操作上相关并且与所述控制模块相连通的阀，该阀被构造成横跨所述分配口以打开和关闭所述流动通道，以便通过使得所述干粉持续预定时间以基本上均匀的流速流出所述分配口来以控制的方式分配计量量的干粉，在所述阀的工作循环过程中，流速和阀打开时间对应于预期的分配剂量。

41. 根据权利要求29所述的系统，其特征在于，所述振动发生源被构造成输出高频振动能量。

42. 根据权利要求29所述的系统，其特征在于，所述料斗包括一种与该料斗中的干粉操作上相关的压电材料，并且所述振动能量发生源包括可以向所述压电材料供给选定的电输入信号的电源，其中在工作过程中，所述压电材料会向干粉输出预期的振动能量。

43. 根据权利要求29所述的系统，其特征在于，所述振动发生源被构造成要分配过程中在没有排空的条件下增大所述料斗中的干粉的表观体积密度。

44. 根据权利要求43所述的系统，还包括：

固连于所述料斗上并且位于所述分配口上方附近的可渗透构件,并且该可渗透构件限定出所述干粉流动通道的一部分; 和

高压气源,其被构造成以第一压力引导气体进入所述可渗透构件的第一侧,横跨所述气流通道流动,并且在不同部位处以第二压力排出所述可渗透构件,以在所述可渗透构件的附近横跨所述气流通道的宽度产生一压力差。

45. 根据权利要求44所述的系统,其特征在于,所述可渗透构件是一种不锈钢过滤器或者熔块。

46. 根据权利要求44所述的系统,其特征在于,所述料斗、可渗透构件以及分配口限定出一条轴向延伸的干粉流动通道,并且在工作过程中,至少部分由于所述横向产生的压力差,随着干粉在所述料斗中向下移动,增大所述干粉的表观体积密度。

47. 根据权利要求29所述的系统,其特征在于,所述料斗和相关分配口具有一根沿着气流通道延伸的相关轴线,该系统还包括平移机构,其使得所述料斗的至少一部分以离心运动方式移动,从而使得所述料斗和/或分配口相对于所述轴线发生振动,并且在工作过程中,产生出带有向下分量或者矢量的力,要分配过程中,所述向下分量或者矢量被传递至第一干粉。

48. 根据权利要求29所述的系统,其特征在于,所述料斗和分配口具有一根沿着气流通道延伸的相关轴线,该系统还包括平移机构,该平移机构使得所述料斗的至少一部分以偏心运动方式移动,从而使得所述料斗的至少一部分相对于所述轴线发生振动,并且在工作过程中,产生出带有向下分量或者矢量的力,要分配过程中,所述向下分量或者矢量被传递至干粉。

49. 根据权利要求29所述的系统,其特征在于,所述振动能量产生源会输出非线性输入信号,该输入信号包括范围处于10赫兹至1000千赫之间的振动激励频率。

50. 根据权利要求29所述的系统,其特征在于,所述振动能量产生源会输出非线性输入信号,该非线性输入信号包括至少一个范围处于15千赫至50千赫之间的载波频率,和若干范围处于10至500赫兹之间的调制频率。

51. 根据权利要求29所述的系统,还包括被构造成存在于所述料斗的流动通道中的插件,使得该插件向下延伸出所述分配口之外一定距离,并且要分配过程中相对于所述料斗的流动通道轴线偏心旋转,来向所述干粉中的颗粒传递定向加速度。

52. 根据权利要求51所述的系统,其特征在于,在工作过程中,使得所述插件以一种选定的运动方式发生振动,其中所述选定运动具有相关的非恒定周期。

53. 根据权利要求29所述的系统,其特征在于,所述振动产生能量输出包括一种施加于所述料斗的选定部分上的高频运动,同时所述料斗的运动外界限较小。

54. 根据权利要求29所述的系统,还包括用于对干粉分配操作进行控制的计算机程序产品,该计算机程序产品被构造成对阀的启用进行控制,以便对以少于15毫克的单位剂量进行分配的干粉量进行控制,其中所述阀能够打开和关闭该分配系统中的流体通道。

55. 一种用于从具有分配口和干粉流动通道的料斗可流动地分配干粉的系系统,包括:

用于产生出第一非线性振动输入信号的装置,所述第一非线性振动输入信号包括载波频率和由多个不同的选定频率叠加而成的调制频率,所述选定频率对应于第一干粉制剂的流动分析;

用于将所述第一非线性振动输入信号施加于具有至少一个分配口的分配料斗的装置,同时所述第一干粉制剂流过所述分配口;以及

用于将第一计量量的第一干粉制剂分配到一个接收构件的装置。

## 干粉剂量装填系统和相关方法

### 相关申请

本申请是于2003年5月8日提交的序列号为No. 10/434009的美国专利申请的后续申请，并且要求享有于2003年6月27日提交的序列号为No. 60/392671的美国临时专利申请和于2003年1月16日提交的序列号为No. 60/440513的美国临时专利申请的优先权，并且在此通过引用将前述所引用专利申请中的内容结合入本发明，如同在这里完整描述过一样。

### 技术领域

本发明涉及对干粉物质，比如药品、化学制品以及色粉，进行分配，并且尤其适用于规定剂量一定的药物制品。

### 背景技术

在医药工业中，精细干粉，尤其是那些用于吸入制品的干粉，可以被直接包装或者“装填”到吸入器内，或者间接包装或者“装填”到包装物内，在使用时所述包装物可以被吸入器中的输送机构达到。总体来说，已知的单剂量和多剂量干粉吸入装置（“DPI's”）使用了（a）独立的预测定剂量，比如盛装有药品的胶囊或者泡罩，它们可以要分配之前被插入所述装置内，或者（b）大体积粉末容器，其被构造造成经由一个分配腔连续地将药品供入病人体内，其中所述分配腔能够分配合适的剂量（参见Prime等的Review of Dry Powder Inhalers, 26 Adv. Drug Delivery Rev., pp. 51 - 58 (1997)；和Hickey等的A new millennium for inhaler technology, 21 Pharm. Tech, n. 6, pp. 116 - 125 (1997)）。

因此，根据装填容器，可以执行装填操作来生产多个剂量的量或者单位（单个）剂量的量。为了确保剂量的均一性和符合规定，粉末必须被以这样一种方式进行装填，即提供精确的计量或者测定量，从而使得向病人体内输送精确的有效剂量。目前，为了便于进行装填，已经尝试将干的颗粒状赋形剂或者添加剂添加到有效干粉成分中。目

前的单个或者单位剂量粉末的量一般约为10-30毫克。更低的装填剂量范围会受到现行装填规程的限制。也就是说，具有比较差流动性能的干粉使得精确装填成为问题。

许多常规装填方法均利用了料斗，这些料斗已经经过改进来尝试有助于使得粉末从这些料斗流动至目标装填装置。如在美国专利No. 6226962和美国专利No. 6357490中描述的那样，在装填过程中对干粉进行测定通常以体积测定方式来实现。体积测定系统的其它示例在美国专利No. 5865012和美国专利No. 6267155中予以描述；这些体积测定系统均提出利用一个振动装填头和/或振动装置来有助于使得对应药用量的粉末流体化。其它某些人则提出注入一种气态介质，比如压缩空气，来有利于装填过程，比如在美国专利No. 5727607中所描述的那样。但是，这些装填过程均使用了重量测定操作，重量测定操作一般并不适用于药品，因为药品通常包括少量的干粉（毫克级或者更少）。通过引用将前述专利结合入本发明，如同在这里完整描述过一样。

许多药用的干粉配方均在干粉药品混合物中采用了微小颗粒；这些微小颗粒可以经受聚集力和/或粘着力的作用（即某些类型的干粉易于结块，结块现象一般是由于药品颗粒粘结在一起而形成的），这样会导致流动不畅和分配不均匀，由此阻碍了可靠装填。此外，许多所述干粉药品本身是吸湿的，这种特性也会阻碍进行可靠装填。还有，精细或者低密度干粉具有要分配过程中悬浮或者自发雾化的趋势，阻碍了均匀流动和/或使得精确计量或者测定分配成为问题。因此，确信利用常规分配方法在剂量上可以具有15-20%的可变性。

尽管如此，仍旧存在一种需求，希望提供一种经过改进的和/或精密或者精确的干粉分配装置和/或分配系统，它们可以可靠地分配少量的干粉。

### 发明概述

本发明提供了可以形成均匀流体状干粉流的方法、系统、设备以及计算机程序产品。某些实施例可以尤其适用于精确地分配单位剂量的可流动低密度干粉。其它实施例涉及中等和/或单位密度的干粉。

在某些实施例中，工作过程可以在流动过程中利用传递到干粉的非线性振动输入能量。所传递的能量可以被构造或者生成为能够以这样一种方式可流动地分配精确量的干粉物质，即抑制或者防止聚合现象，即使在大批量重复性装填环境下也是如此。在某些实施例中，所述非线性振动能量被定制，并且包括对应于与特定配方或者药品相关的选定频率的振动输入信号，以便在不发生聚合现象的条件下形成均匀的干粉流体流（即使得所述粉末流体化和/或模拟液体流特性）。所述能量输入可以利用任何合适的装置产生，包括电气装置、机械装置或者它们的组合，但并非局限于此。所述非线性信号可以利用一个PVDF基板（通常被称作KYNAR压电薄膜或者聚偏氟乙烯）用实验方式加以确定，其中所述PVDF基板会向所述粉末施加一个非线性信号和/或通过估测诸如“雪崩效应”之间的时间这样的流动特性（在一个旋转滚筒中加以测定）。

某些特定实施例涉及分配相对较小剂量的低密度干粉。这种低密度干粉的密度可以为约0.8克/立方厘米或者更低。所述剂量可以少于约15毫克，并且一般约为10微克至10毫克级。

在某些实施例中，所述非线性振动输入能量包括大量的预定频率，这些预定频率对应于与干粉微流相关的选定频率。这些频率可以利用一个流动估测设备和/或利用一种性质分析方式用实验方式选定，其中所述分析方式能够辨别所分配特定干粉的某些流动参数。微流分析参数的示例包括与动态休止角（repose angle）或者“雪崩效应”时间相关的参数，对质量流的不规则分析，或者其他对于本技术领域那些熟练人员公知的合适分析方法。

在特定实施例中，为了建立粉末特定的能量信号，可以采用一种傅立叶变换功率谱和/或对与休止角和/或“雪崩”时间相关的数据进行相位空间复杂度分析。要分配过程中，所述非线性振动能量可以进行操纵，从而使得经由单个叠加（加权）的特定频率组合来同步传递多个频率。所传递的能量信号可以被生成为一个调制后的多频率输入信号。

在某些实施例中，所述能量输入信号可以包括非线性信号，比如载波频率范围为15千赫至50千赫的振幅调制信号，和多个范围为10至500Hz的调制频率。所述系统可以进行调节，来产生出分别与用于进

行分配的不同目标干粉相匹配的定制的非线性信号，由此能够利用预定的不同能量输入信号连续地分配多种不同类型的干粉。

在特定实施例中，由于干粉可以以一种流体状方式流动，所以对单位装填量进行测定可以利用一个基于时间控制的分配系统自动实现，以便使得所述干粉基本上模拟均匀的流体流。由此，与一个特定分配口相关的流动通道可以以预定的次数反复地打开然后关闭，来计量出预期量的待分配干粉。

在其它实施例中，可以通过测定出一个电学参数的变化来对干粉的质量进行分配，其中所述电学参数利用一个位于接收构件上的压电活性中的挠曲而诱发。所述挠曲现象是由于一定量或者重量的干粉被分配到一个受拉伸的压电材料上而导致的。所分配的重量会导致可探测的电学性能发生变化，可以对所述电学性能进行测定来确定所分配的质量。

本发明的某些实施例涉及以 $\pm 10\%$ 的剂量精确度分配干粉，并且一般为 $\pm 5\%$ 或者更小的可变性，并且可以利用真空来实现对干粉制剂进行分配。

本发明的其它实施例涉及用于在不引入粘着现象或者结块现象的条件下增大体积密度的方法和装置，来提供一种更为稳定的低密度干粉流体流。由此，由本发明提供的某些分配系统实施例涉及通过对位于分配路径上的粉末部分进行压缩来增大干粉的表观体积密度，但却不会在流动分配过程中排出低密度干粉并且不会使得干粉颗粒发生结团。

在某些实施例中，用于分配干粉的装置可以包括：（a）一条具有宽度、长度和深度的细长流动通道，该流动通道具有轴向间隔开的入口和出口，其中该细长流动通道被构造成相对于轴向流动方向以10至75度的倾斜方位进行延伸；（b）一个被构造成覆盖在所述流动通道上方的柔性压电层，从而使得在工作过程中，该压电层能够背离下方流动通道的最低部分向上挠曲；以及（c）一个与所述压电层协同工作的信号发生器，其中在工作过程中，该信号发生器被构造成输出一个信号，用于使得所述压电层在所述细长流动通道中发生挠曲。

某些实施例涉及从具有分配口和干粉流动通道的料斗中可流动地分配干粉的方法。这些方法包括：（a）生成一个第一非线性振动输

入信号，该第一非线性输入信号包括多个不同的选定频率，这些选定频率对应于第一干粉制剂的特性流动频率；（b）将所述第一非线性振动输入信号施加到一个具有至少一个分配口的分配料斗上，同时所述第一干粉制剂通过所述分配口流出；以及（c）通过所述分配口将第一计量的第一干粉分配至一个接收构件。

在特定实施例中，计算机程序代码包括大量预定的不同干粉专用流动增强振动能量输出，每一个与一种可流动分配的不同干粉相关。该系统可以被构造成独立地分配大量的不同干粉。控制模块可以包括能够接收用户输入来识别所分配干粉的计算机程序代码，和基于识别出的要分配干粉自动地选择性调节振动能量发生源的输出的计算机程序代码。

在某些实施例中，用于要分配干粉的预定干粉专用流动增强振动能量输出的计算机程序代码，是以用实验方式通过对这种干粉进行流动分析而获得的数据为基础。

其它实施例涉及用于操作一种流动干粉分配系统的计算机程序产品，其中所述分配系统具有一条相关的干粉流动通道，该流动通道带有一个分配口和一个与其协同工作的振动能量源，来有利于以流体方式流动。这种计算机程序产品包括计算机可读的存储介质，在该介质种存储有计算机可读的程序代码。所述计算机可读的程序代码包括：

（a）识别大量不同粉末专用流动增强振动能量信号的计算机可读程序代码，其中每一个流体增强振动能量信号用于多种不同干粉中的对应一个，并且每一个流体增强振动能量信号对应于所述多种干粉的各个预定流动性能数据；和（b）随着在所述大量不同振动能量信号中进行识别，指导所述分配系统利用与要分配干粉相关的粉末专用振动能量信号进行工作的计算机可读程序代码。

本发明还提供了类似于所述方法的系统，并且某些系统可以通过在前述任何方法中所述操作之前插入“用于...的装置”来进行描述。本发明的这些以及其它目的和/或方面在下面的说明书中予以详细阐述。

## 附图简述

图1A是一个根据本发明的实施例的装填或者分配喷嘴的示意性局部放大正视图。

图1B是一个可以用来实施本发明的实施例的操作示例的流程图。

图1C是一个可以被用来根据本发明的实施例对干粉的量进行计量的操作示例的流程图。

图2A - 2C示意性地示出了根据本发明的实施例用于不同干粉的定制能量输入信号的特征和产生过程。

图3A - 3E示出了一系列可以根据本发明的实施例确定出一个合适信号的操作过程。

图4是一个图表，示出了根据本发明的实施例用于在装填过程中对粉末进行振动的振动幅值，该振动幅值是用于分配干粉的频率的一个函数。

图5A是一个根据本发明的实施例的分配系统的局部剖视图。

图5B是一个根据本发明的替代性实施例的分配系统的局部剖视图。

图6是一个根据本发明的其它实施例的分配系统的示意性正向剖视图。

图7是一个本发明另一实施例的示意性局部正向剖视图。

图8是一个根据本发明的实施例的振荡插件的侧向透视图。

图9是一个根据本发明的其它实施例的分配系统的示意性正向透视图。

图10A是一个根据本发明的其它实施例的分配系统的示意图。

图10B是一个图表，示出了一个电参数的可探测变化，所述电参数可以被用来根据本发明的实施例利用一个类似于图10A中所示的分配系统确定出所分配的质量或者重量。

图11是一个方框图，示出了一个根据本发明的实施例的计算机程序模块。

图12是一个操作方框图，所述操作可以被用来根据本发明的实施例对干粉分配参数进行估测。

图13是一个根据本发明的实施例的分配机构的透视图。

图14A是一个根据本发明的实施例的流动通道构件的正视图。

图14B是图14A中所示流动通道构件的俯视图。

图14C是图14A和14B中所示流动通道构件的侧视图。

图15A是一个根据本发明的实施例的盖件的正视图。

图15B是图15A中所示盖件的俯视图。

图15C是图15A和15B中所示盖件的侧视图。

图15D是根据本发明的实施例的盖件的正视图，此时所述盖件位于图14A中所示的流动通道构件上。

图16A是一个根据本发明的实施例的压电聚合物构件的俯视图。

图16B是一个根据本发明的实施例的夹持托架的俯视图，所述夹持托架可以被用来固定所述盖件（图15A）和流动通道构件（图14A）。

图17A是一个根据本发明的实施例的分配和/或干粉流动估测设备替代性实施例的透视图。

图17B是沿图17A中的线17B-17B的剖视图。

### 优选实施例

下面将参照附图更为全面地对本发明进行描述，在这些附图中示出了本发明的实施例。但是，本发明也可以以多种不同形式实施，而并非局限于在这里陈述的实施例。贯穿这些附图，相似的数字指代相似的元件。在附图中，为了清楚起见，某些层、组件或者特征会被放大，并且除非以其它方式指明，虚线示出的是可选择的特征或者操作。词语“计量”可以与词语“测量”互换。此外，操作顺序（或者步骤顺序）并不局限于权利要求中叙述的次序，除非以其它方式具体指明。在使用过程中，词语“固连”、“连接”、“接触”以及类似词语可以意味着是直接发生或者是间接发生，除非以其它方式指明。还有，为了便于描述，词语“料斗”泛指在一个分配系统中的装置或者流动通道上的过渡部分或者保持部分，并且可以包括一个分配头、一部分流动通道和/或一个容器本体以及类似构件，但并非局限于此。所述附图无需按比例示出。

在下面对本发明的描述中，某些词语被用来指代某些结构相对于其它结构的位置关系。在这里，词语“前方”或者“向前”以及其衍生词指代的是干粉要分配过程中行进的总体或者主要方向；这些词语将被用作“下游”的同义词，“下游”通常被用于在制造或者物质流环境下，来指示某些物质在生产过程中比其它物质行进或者动作得更

远。相反，词语“向后”和“上游”以及其衍生词指代的分别是向前和下游的相反方向。

在这里，词语“非线性”意味着所施加的振动作用或者信号具有一个不规则形状和/或周期，一般采用多个叠加的频率和/或一个幅值（峰值）和峰值宽度在典型标准间隔（每秒、分等等）上发生变化的振动频率线形状。与常规系统相反，非线性振动信号输入并非在一种以固定频率或者周期重复幅值的固定单一或者稳定状态下工作。因此，这种非线性振动输入可以向干粉传递一种可变幅值的运动（如一维、二维和/或三维振动任一种）。

本发明中的装置和方法尤其适用于分配离散的测量或者计量量的干粉，包括作为药物配制的干粉和/或用于口服和/或吸入式输送的药剂。这些干粉可以是那些由用于作为药品分配的管理机构许可的干粉，或者可以是用于药物试验、药物研发、临床或者临床使用前评估的干粉，或者是其它商业或者非商业科学、研究和/或实验室评估的客体。这些干粉可以包括一种或者多种有效药物成分，以及形成预期制剂或者混合物的生物兼容性添加剂。

本发明的实施例可以尤其适用于分配低密度干粉。但是，其它实施例包括对单位密度和/或中等密度粉末进行处理。词语“低密度干粉”意味着干粉具有0.8克/立方厘米或者更小的密度。在特定实施例中，所述低密度粉末可以具有0.5克/立方厘米或者更小的密度。词语“单位密度的干粉”意味着干粉具有大约1克/立方厘米的密度。词语“中等密度的干粉”意味着干粉具有大于0.8克/立方厘米但是小于或者等于1.2克/立方厘米的密度。

在某些实施例中，要分配过程中，干粉被配制成基本上具有仅一种或者多种有效药物成分，基本上没有添加剂，比如赋形剂。在这里，“基本上没有添加剂”意味着所述干粉基本上是纯的有效配方，仅有少量的其它非生物药理性有效成分。词语“少量”意味着可以存在非有效成分，但是相对于有效成分而言以相当少的量存在，以便使得它们少于所分配干粉制剂的10%，优选的是少于5%，并且在某些实施例中，所述非有效成分仅微量存在。

在任何情况下，无论有效或者无效，可分配的各个或者单位计量的干粉制剂可以是一种成分或者多种成分。无效成分可以包括用于增

强流动性或者有利于雾化输送至预期系统性目标的添加剂。干粉药物制剂可以包括尺寸会发生变化的有效颗粒。所述装置可以尤其适用于颗粒尺寸平均小于50微米的颗粒，并且颗粒尺寸的范围一般是0.5至50微米。在某些实施例中，所述干粉制剂的颗粒尺寸范围为0.5至20.0微米，并且优选的范围为0.5至8.0微米。所述干粉可以是平均颗粒尺寸位于0.5至0.8微米之间的可呼吸低密度干粉。

所述干粉制剂可以单独分配或者也可以被分配成包括流动增强成分，所述流动增强成分一般具有可以大于有效成分颗粒尺寸的颗粒尺寸。在某些实施例中，所述流动增强成分可以包括颗粒尺寸处于50至100微米级的赋形剂。赋形剂的例子包括乳糖和海藻糖。也可以采用其它类型的赋形剂，比如由美国食品药品监督管理局（“FDA”）许可作为防冻剂（比如甘露醇）或者作为可溶性增强剂（比如环状糊精（cyclodextrine））的糖，或者其它通常被认为安全（“GRAS”）赋形剂的糖，但并非局限于此。

可以利用根据本发明的实施例分配的干粉进行治疗的疾病、不适或者紊乱的例子包括：哮喘、COPD（慢性阻塞性肺病）、流行性感冒、过敏、囊肿性纤维化以及其它呼吸道疾病，糖尿病，以及其它相关的胰岛素抗性紊乱。此外，干粉吸入给予可以被用来输送局部作用试剂，比如抗菌剂、蛋白酶抑制剂以及核酸/寡核苷酸（oligonucleotide），以及全身用试剂，比如类似促性腺激素（leuprolide）的肽和诸如胰岛素这样的蛋白质。例如，可以执行对下述物质的吸入器基输送：抗菌剂，比如抗结核成分，蛋白质，比如用于治疗糖尿病或其它胰岛素抗性相关紊乱的胰岛素，肽，比如用于治疗前列腺癌症的合成的促性腺激素释放激素类似物（leuprolide acetate），和/或用于囊肿性纤维化基因治疗的核酸或者微核苷酸。比如参见Wolff等的Generation of Aerosolized Drugs, J. Aerosol. Med. pp. 89 - 106 (1994)。还参见美国专利申请公告No. 20010053761，题目为Method for Administering ASPB28-Human Insulin，和美国专利申请公告No. 20010007853，题目为Method for Administering Monomeric Insulin Analogs，在此通过引用将它们中的内容结合入本发明，如同在这里完整描述过一样。

干粉的一般单位剂量可以根据病人大小、全身目标以及特定药物发生变化。对于一般的成人来说，吸入性药物（带有赋形剂）的示例性常规干粉剂量为10至30毫克，而对于青春期的少年来说，为5至10毫克。示例性干粉药物包括，舒喘灵（albuterol），丙酸氟替卡松（辅舒酮，即fluticasone），氯地米松，色昔酸（cromolyn），间羟舒喘宁，酚丙喘宁， $\beta$ 兴奋剂，昔萘酸沙美特罗（祺泰，即salmeterol），富丐酸福莫特罗（都保，即formoterol），糖皮质激素以及类固醇，但并非局限于此。

在某些实施例中，所给药的药丸或者剂量可以被配制成浓度高于常规成分（有效成分的百分比含量提高）。还有，干粉制剂可以被配置成一种与常规10至25或者30毫克的剂量相比更少的可给药剂量。例如，每单位干粉剂量可以少于常规剂量的60至70%。在某些特定实施例中，单位干粉剂量，比如那些用于吸入器中的干粉剂量，成人剂量可以被减小至低于15毫克，并且可以处于10微克至10毫克之间，一般位于50微克至10毫克之间。有效成分浓度可以处于5至10%之间。在其它实施例中，有效成分的浓度可以处于10至20%之间、20至50%之间，或者更高。在特定实施例中，比如用于鼻腔吸入，目标剂量可以处于12至100微克之间。

下面参照图1A，示出了一个分配系统10的一部分。该系统10包括一个带有一个分配口25p的分配料斗25。一些干粉15可以被存放在料斗25中，用于进行分配。在这里，词语“干粉”与“干粉制剂”互换使用，并且意味着这种干粉可以包括一种或者多种成分或者配料，具有一个或者多个（平均的）颗粒尺寸范围。所述干粉可以是一种具有粘着或者结团趋势的干粉。正如所示出的这样，分配系统10还包括一个非线性信号发生器20，其能够与料斗25可控地协同工作。该非线性信号发生器20被构造成产生出一个振动信号20s，来有利于对干粉15进行可流动分配。料斗25和分配口25p限定出一条用于干粉15的流动通道。一根轴线25a分别竖直地轴向延伸穿过分配口25p和料斗25。系统10可以包括一个与分配口25p协同工作的阀25v，以在工作过程中可控地和/或选择性地打开和关闭分配口25p（并且由此打开和关闭所述干粉流动通道）。

如图所示，信号发生器20可以与一个控制模块21协同工作。该信号发生器20可以被构造成将振动能量有针对性地传递至一个有限部位（比如带有表示横向运动的横向箭头的的位置“A”），或者沿着料斗25的大部分长度进行分布（由带有大量沿着料斗25的一部分侧壁25w分布的箭头的空间“B”示出）。

图1B示出了根据本发明的实施例可以被用来分配干粉的工作示例。可以产生出一个粉末专用干粉振动能量信号（方框100）（对应于目前要分配的特定干粉）。该系统可以被构造成产生多个不同信号（方框115），并且同样地，所述信号发生器可以被调节至输出对应于随后所分配干粉的特定信号。所述粉末专用振动信号可以是一种非线性信号，包括大量的选定频率（方框110）。所述非线性信号可以使得粉末以这样一种方式流体化，即使得粉末产生“流动谐振”，容许精确地进行可流动分配，和/或减轻、抑制和/或防止结团现象。

在特定实施例中，信号发生器20可以包括一个由一放大器驱动的换能器。该换能器可以受到驱动而具有相对较小幅值的输出，比如100毫米或者更小，一般小于10毫米，并且在某些实施例中，为1毫米或者更小。在其它实施例中，信号发生器20可以被构造成迫使所述料斗或者流动通道的其它部分（不论侧壁、装置本身的外周或者其它将振动能量传递至干粉的组件）以小于1毫米的相对较小幅值发生移动、变形和/或振动。在某些采用了至少一个换能器的系统实施例中，利用较少的能量，比如少于100毫瓦，来驱动所述换能器。

在特定实施例中，所述信号可以被构造成在流动过程中在干粉上产生一个向下的力矢量，该力矢量可以提高所述干粉的表观体积密度，来模拟或者促使所述干粉以基本上均匀的流体状方式流动。

仍旧参见图1B，可以利用对应的粉末专用信号来分配连续计量的干粉（方框120）。所述连续量的干粉可以被捕获在一个预期的接收构件中（方框130）。所述振动信号可以是一个低能量信号。过去，其它用于实现流体化的尝试使用了气流或者带有线性频率的振动，这样会导致结团现象。例如，过去，某些人提出了利用均匀频率的系统（利用振动筛、超声波系统以及类似装置）来产生正弦、正方形或者其它均匀（周期/循环）的信号。

粉末可以被分配入合适的接收构件内，无论是大体积容器，单位剂量的泡罩包装或者胶囊，或者类似物。所述干粉可以是一种低密度药用有效干粉（方框122）。计量的量可以是小于15毫克的单位剂量，同时剂量可变性低于5至10%（方框124）。在某些实施例中，所述可变性可以小于2%。所分配干粉的量可以以时间控制方式进行分配（方框131），而并非需要如同常规规程那样利用体积进行分配。

图1C示出了一种对计量量的低密度干粉进行可控装填的方法。干粉流过一个分配口（方框160），并且该分配口在特定时间被选择性地打开和关闭，来对流动通道的畅通时间进行控制，并且由此对所分配干粉的量进行控制（方框165）。所述分配口可以被构造成获得小于约15毫克的单位剂量（方框166）。所述时控分配口可以进行工作来获得低于约10毫克的精确干粉量，并且在某些实施例中，为约10微克至1毫克。词语“精确”意味着与计划的剂量相比变化量小于约5%，和/或剂量可变性小于约5%，并且可以小于约2%。

分配头可以被保持在一个相对于下方分配部位固定的位置。同样地，下方接收构件可以位于一个移动表面上（比如一个输送速度受控的输送带），促使另外一个接收构件或者部位在每次打开间隔时被置于分配口的下方，用于连续地自动装填。在其它实施例中，所述分配口可以被置于一个可移动头部上，同时接收构件保持固定，并且所述头可以发生平移来在不同分配时段位于不同接收区域的上方。

图2A-2C示出了三种不同的干粉 $15_1$ 、 $15_2$ 、 $15_3$ ，每种干粉均可以被分析和/或特征化（分别为 $20ch_1$ 、 $20ch_2$ 、 $20ch_3$ ）。对于每种干粉 $15_1$ 、 $15_2$ 、 $15_3$ 来说，可以确定出定制的或者对应的个性化（非线性）输入信号，这些输入信号带有从对应特性中选定的频率，这些选定频率专门适用于所述干粉，以有利于要分配过程中发生流体式流动。所述药品专用信号由信号 $20s_1$ 至 $20s_3$ 示出。

信号发生器20（图1A）可以被编程为带有大量的不同预定信号 $20s$ ，或者如果一台制造设备仅分配单一干粉，那么信号发生器20可以被编程为带有单一信号 $20s$ 。合适的粉末专用信号可以在OEM或者评估场所以实验方式和/或计算方式确定，并且以在选择的使用场所分配系统（通过引导产生流体化流动激发器信号的计算机程序代码）。

图3A至3E示出了一个可以用来产生一个干粉专用信号的操作示例。可以执行对待分配干粉的微流分析，来估计“雪崩效应”流动曲线和/或其它合适的质量/时间流动曲线。所述分析可以被用于选定用于特定干粉的主流振动频率，当在可流动分配过程中被施加到粉末上时，该主流振动频率可以激发均匀的质量流，来实现一种流体状流动，甚至对于低密度干粉也是如此。

用于对快速粉末流量测量进行分析的方法和装置在下述文献中给予了描述：Crowder等的Signal Processing and Analysis Applied to Powder Behavior in a Rotating Drum, Part. Part. Syst, Charact. 16, 191 - 196 (1999)；Crowder等的An instrument for rapid powder flow measurement and temporal fractal analysis, Part Syst Charact 16, pp. 32 - 34 (1999)；以及Morales-Gamboa等的Two dimensional avalanches as stochastic Markov processes, Phys Rev. E, 47 R2229 - 2232 (1993)，在此通过引用将它们中的内容结合入本发明，如同在这里完整描述过一样。还可以参见：Ditto等的Experimental control of chaos, Phys. Rev. Lett., 65: 3211 - 3214 (1990)；B. H. Kaye的Characterizing the Flow of Metal and Ceramic powders Using the Concepts of Fractal Geometry and Chaos Theory to Interpret the Avalanching Behaviour of a Powder, in T. P. Battle, H. Henein (eds.), Processing and Handling of Powders and Dusts, The Materials and Metals Society, 1997；B. H. Kaye, J. Gratton-Liimatainen以及N. Faddis的Studying the Avalanching Behavior of a Powder in a Rotating Disc., Part. Part. Syst. Charact. 12: 232 - 236 (1995)，以及Ott等的Controlling Chaos, Phys. Rev. Lett. 64: 1196 - 1199 (1990)，在此通过引用将它们中的内容结合入本发明，如同在这里完整描述过一样。利用在这些文献的一篇或者多篇中描述的原理和关系，根据通过对质量流和/或微流进行分析获得的信号，均可以确定出能够实现干粉均匀流动的定制粉末专用信号。

正如图3A中所示，对于一种感兴趣的特定干粉来说，可以利用一个旋转滚筒以实验方式估测出“雪崩效应”之间的时间。该时间信息可以如图3B中示出的那样被转换成频率间隔（频域）。图3C示出了可以确定出的一个频率分布 $20f$ （以计算方式或者经由计算机模块）。

接着，可以识别出预期数目的选定频率。这些选定频率可以跨越所述分布的绝大部分，或者是在分析频谱中最多观察到的频率（the frequencies most observed in the analysis spectrum）。词语“最为明显”意味着这些频率在分布过程中出现的次数最多。例如，不同选定频率的数目可以是至少三个最为明显的不同频率和/或足以代表所述分布的至少50%的频率。在某些实施例中，所述数目可以至少约为5，并且一般约为6，或者一个足以代表所述频率分布的至少约75%的数目。为了对数目进行选定，可以利用两个、三个、四个或者更多的最为明显频率来形成振动信号。可以以实验方式对结果进行分析，并且可以向组合式非线性信号添加额外频率来改善流体式流体性能。

图3D示出了在分布图20f中可以选定出的六个最为明显频率 $20f_1$ 至 $20f_6$ 。图3E示出了可以对选定频率进行叠加来产生一个单一的叠加信号（还可以包括用于某些选定频率的加权幅值或者根据明显的频率分布对相对幅值进行调节）。因此，图3E示出了一种可以被用来分配特定干粉的衍生非线性振动或者振荡能量信号。

仍旧参照图3D，所述信号可以利用计算机代码装置以数字方式产生，其中所述计算机代码装置采用了数学或者数字化计算技术和相关方程式。例如，对于代表性频率为“ $f_{1-n}$ ”的信号20s来说，可以产生的累积信号 $x_{\text{signal}}$ （20s，图3D）包括大量具有对应预期频率 $f_n$ 的信号分量 $xf_1$ 至 $xf_n$ （在图3D中被图示为 $20f_1$ 至 $20f_n$ ），如下所述，各个分量均在其频率处具有一个幅值“a”。利用在图3D中示出的频谱，可以利用下述方程式来产生出非线性信号，其中需要注意的是，在图3D中的最为明显频率为 $20f_3$ 。

对于用于产生出数字信号的下标来说，“n”的范围从0-15999。

$$n = [0: 15999] \quad \text{方程式 (1)}$$

$$xf_3 = \sin(2\pi n/16000) \quad \text{方程式 (2)}$$

$$xf_2 = af_2 \sin(2\pi n(f_2)/16000(f_3)) \quad \text{方程式 (3)}$$

$$xf_4 = af_4 \sin(2\pi n(f_4)/16000(f_3)) \quad \text{方程式 (4)}$$

对于预期数目的频率来说，这种估测可以持续进行，来获得足够数目的频率的代表性值/跨越所述频谱的绝大部分。所述粉末专用非线性信号可以通过将选定的个各频率分量相加而产生。

$$x_{\text{signal}} = xf_3 + xf_4 + xf_4 \dots \dots \quad \text{方程式 (5)}$$

在某些实施例中，可以通过向分量总和中的一个或者多个添加相位偏移来增大信号 $x_{\text{signal}}$ 的总体功率。例如，对于分量 $xf_2$ 来说，可以利用下述方程式对相关的信号分配进行调节：

$$xf_2 = af_2 \sin(2\pi n(f_2)/16000(f_3) + m\pi/n_f) \quad \text{方程式 (6)}$$

其中，“m”是在该频率下的数目，而 $n_f$ 是包含于所述信号中的频率的总数。

图4示出了一个由本发明某些实施例产生的幅值经过修正后的干粉振动信号示例，其可以包括一个利用低调制频率（一般位于10至200赫兹之间）修正后的千赫级载波频率（比如处于5千赫至50千赫之间）。所述振动信号可以包括大量的频率（以叠加方式依次或者同步地施加），这些频率被选择性地施加到流过一个料斗和/或喷嘴的干粉制剂上，从而使得其被修正至与所述干粉制剂的流动特性相匹配或者对应，来可靠地引入一种流体流动状态，以激发均匀的非结团流动。

市售旋转滚筒的一个例子是TSI Amherst Aero-Flow™ (TSI Inc. Particle Instruments/Amherst, Amherst, MA)。这种装置通过对“雪崩”的发生进行探测并且记录下“雪崩效应”之间的时间来提供粉末流动信息。所述Aero-Flow™已经被用来对类似物质的粉末流动与压片性能之间的相关性进行论证。这种仪器使用了一个用于其雪崩探测机构的光电管探测器。一束光线穿过树脂玻璃滚筒，并且不被探测器探测到，以便被盛装在该滚筒中的粉末改变角度。随着滚筒发生旋转，粉末在旋转作用下堆置起来，从而将光电管探测器显露出来。当在粉末堆中发生“雪崩效应”时，所述光线再次受到泻落粉末的阻挡。随着发生“雪崩效应”现象，利用数据收集软件来解译抵达所述光电管的光强度变化。在其它实施例中，可以利用一个安装于旋转滚筒上的

灵敏麦克风/加速度计对粉末进行估测，来确定和/或测定出“雪崩效应”现象。可以利用由发生“雪崩”的粉末产生的声音来以声学方式确定出“雪崩效应”现象。这种估测技术容许用于少量的干粉，在“雪崩效应”估测过程中所希望的干粉量为毫克级，比如约10毫克或者更少。在任何情况下，均可以确定出“雪崩”之间的时间统计数字，并且可以绘制出“雪崩效应”时间相位间隔图。

一种用于利用数据揭示系统动态的有用方法是Poincare相位空间图。在这种相位间隔解决方案中，在单个矢量中包含有足以描述一个系统的变量。 $n$ 变量在瞬间的状态是在相位空间中的一个点。在相位空间中绘制出对系统的时间估测可以描绘出其动态特性。作为一个例子，可以通过描绘出位置对速度，可以在相位空间中绘制出一个简单的谐波振荡器，其中速度是完全描述系统的变量。所述谐波振荡器的相位空间图是一个反映周期性的圆，但是相位差为90度，互换了最大位置和速度。一个受阻尼的谐波振荡器将被看作一个简单的吸引器 (a simple attractor)，随着位置和速度接近为零，轨迹环绕并且最后收缩至原点。这种相关度提供了一种对相位空间表达的空间装填特性量度。维数为 $D$ 并且半径为 $r$ 的超球面以各个数据点为中心。落入所述球体内的数据点的数目作为所述半径的一个函数可以被显示在一个对数-对数图 (a log-log plot) 中。所得到的线的斜率可以称为相关度。

为了确定出一个合适的振动信号，可以将适量的干粉样品置于滚筒中（比如大约60毫升粉末）。可以使得所述滚筒在开始收集数据之前旋转一周，从而使得针对若干种粉末的初始条件相似。所述滚筒可以持续以每分钟0.5转的速度持续旋转6分钟。可以利用一个PC基数据采集板 (DI-170, Dataq Instruments, Akron OH) 以25赫兹的频率对光电管的电压信号进行采样。可以利用所述电压信号获取“雪崩效应”之间的时间和发生“雪崩效应”时的电压变化。可以将一个视频摄像机定位成垂直于所述滚筒，来随着粉末在滚筒旋转记录下这些粉末的运动状态。可以在所述滚筒的后方放置一个不影响所述光电管的网格，来有利于确定出粉末相对于水平线的角度。通过观看视频，可以记录下粉末堆的底部和高度，并且可以利用三角关系确定出角度， $\theta = \arctan(\text{高度}/\text{底部半径})$ 。对瞬间粉末角度的确定可以以200毫秒

的时间间隔进行。该速度对应于视频的每第六帧，这是通过记录下秒表的计数而预先确定出来的。

角度数据时间序列可以包括至少500个数据点或者100秒钟。可以利用Welch方法实施傅立叶功率谱计算，该方法使用128点的凯塞窗以及对1024个数据点的零统调以进行快速傅立叶变换计算。对于本技术领域那些熟练技术人员来说，显然可以采用其它合适的方法。

“雪崩效应”统计数字可以用“雪崩效应”之间的时间的平均数或者标准差形式存在。可以通过相对于第 $(n-1)$ 次雪崩绘制出第 $n$ 次雪崩来获得一个相位空间图。对于休止角来说，相位空间图利用源自于平均角的瞬态衍生值对角度的第一时间衍生物构成。可以利用Newton方法来使得各个数据点处的角度变化率近似于前一个数据点和后一个数据点。

可以通过对振动频率和幅值进行检验来判断流动的均匀度。某些干粉信号可以相对于其它干粉信号在频率和幅值上显现出较高的变化度。利用傅立叶变换(FT)功率谱，可以获得能量分布。在一个频率范围上散布的能量谱可以指示更为规则的流动。可以从瞬态“雪崩效应”时间中减去平均的“雪崩效应”时间，来解卷积在角度相位空间图中的相关频率数据。识别主要频率并且选择性组合和/或使用这些识别出的频率作为所传递振动能量激励信号的基础，可以要分配过程中在干粉中引入谐振现象。

可以采用其它分析方法和设备。例如，如图13中所示，可以使用这样一种设备示例，即其被构造成容许在估测过程中对激励信号和/或用于粉末的流动角进行调节，并且改变所述调节直至输出可靠的流体式流动。以所述方式确定出的工作参数可以被用于定义用于分配所述粉末的非线性定制流体化流动信号。在图13中示出的设备还可以在利用一个或者多个装置（取决于预期的输送能力）进行有效分配的过程中使用。这种设备将在后面给予进一步讨论。

下面回过来参照图1A，可以产生出振动能量信号20s并且将其施加到干粉15上，从而使得所述干粉随着其通过料斗25的一部分行进而暴露于一个具有向下方位的力矢量 $F_v$ ，并且排出分配口25p（与 $F_g$ 处于相同方向）。要分配过程中，可以在不发生（不可逆转的）结团现象的条件下在所述干粉的 actual 体积密度上临时增大其表观体积密度，由

此容许所述干粉以一种更为均匀的流体状方式流动。正如将在后面进一步讨论的那样，可以利用其它振动能量对所述非线性振动能量信号进行补充。

在某些实施例中，信号20s和/或通道25中能量传递表面的振动可以以大量位于10赫兹至1000千赫范围中的不同频率同步或者连续地快速振动所述干粉（以类似的或者不同的幅值）。在某些实施例中，所述频率位于10至200赫兹之间，比如10至60赫兹。在其它实施例中，它们可以处于约7千赫至100千赫范围中，比如7.5千赫或者更高，比如位于约15千赫至50千赫之间。

振动信号20s可以利用任何合适的振动源产生，包括电学装置、机械装置和/或机电装置。也就是说，料斗25的至少一部分可以利用和/或以一种预定的非线性振动传递运动（物理性）平移，来利用粉末专用信号传递一个向下的力矢量 $F_v$ 。振动源的示例包括下述特征中的一种或者多种：（a）可以被用来将非线性压力信号瞬时施加到干粉15上的超声波或者其它声学或者基于声音的源（长于、短于或者等于可听得见的波长）；（b）使得所述料斗或者分配口25p的侧壁发生电学或者机械变形；（c）料斗25或者其上的部分（比如物理性移动和/或偏转部分，比如螺线管、压电式活性部分以及类似部分，但并非局限于此）环绕轴线25a发生运动（包括相对于流动通道轴线25a沿着水平、竖直和/或对角线方向的一个或者多个选择性可控行进量）；以及（d）振荡或者脉冲气体（气流），其可以在体积流动、直线速度和/或压力中的一个或者多个上引起改变。在美国专利No. 5727607、No. 5909829以及No. 5947169中描述了机械和/或机电式振动装置的示例，并且在此通过引用将前述专利申请中的内容结合入本发明，如同在这里完整描述过一样。

再次参照图1C，在某些实施例中，至少料斗侧壁25w的一部分长度（内表面、外表面或者中间表面）可以由一种压电式活性材料制成，从而使得施加一个（非线性）粉末专用信号会使得侧壁25w发生（非线性）挠曲，要分配过程中这种挠曲可以被传递至干粉15。所述压电材料可以是陶瓷或者一种弹性材料（比如基于聚合物和/或共聚物的）。如果所述压电材料位于一个外侧或者内侧表面上，那么所述表面可以被构造成将能量传递至干粉，同时抑制信号的强度发生损耗。

在其它实施例中，所述内表面可以被构造成实际地放大所述信号，同时在其它实施例中，考虑所述信号流经中间介质或者物质时的损耗。

图5A示出了侧壁225w长度的主要部分，该侧壁225w限定出了料斗25中可以被压电式激活的内腔。在其它实施例中，某些部分（在图5A中由网状线标记示出）可以被制成具有压电式活性。所述某些部分可以是连续的或者分段的，并且沿着料斗25间隔开。在某些实施例中，一系列径向和/或纵向间隔开的部分，其它流体通道部分，或者基本上流动通道的整个周边，可以被制成具有压电式活性。

此外，为了增大压电式活性表面面积，可以在所述流动通道中设置至少一个包括压电材料的内部组件225a。该内部组件225a可以具有一种扁、球形、圆柱形或者任何其它预期构造。其可以被固定在所述料斗的内腔中，从而使得其被保持在一个固定的竖直位置，或者可以被动态安装在所述内腔中。内部组件225a的整个周边可以具有活性，并且能够发生挠曲，或者某些部分或者侧面可以被构造成能够发生挠曲。内部组件225a可以发生旋转或者平移（向上、向下、倾斜地或者类似地），同时还能够响应所施加的电压或者电流发生挠曲。该内部组件225a和侧壁225w可以由一个信号发生器进行控制。不同信号，包括信号线形状、电压幅值以及类似特征，可以被施加在不同的部位，从而使得非线性振动能量被累积地有效传递至干粉，来有利于发生流体式流动。在其它实施例中，可以使用往复式电压信号图像或者信号来放大所述振动信号（在相对的壁段上或者在所述内部组件与面对的侧壁之间）。

信号20s会受到活性表面的量、施加于其上的激励电压脉冲以及通道的几何形状的影响。要分配过程中，料斗通道可以通过横跨所述压电层提供一个电压而发生振动。在某些实施例中，所提供电压的峰间电压可以为约100至200伏特。在其它实施例中，可以以不同的水平和其它各种频率施加电压，比如以一个位于约25千赫至2兆赫之间的较高频率。

在某些实施例中，在图5A中被总体图示为元件225w的压电材料可以由一种压电式活性材料制成，比如PVDF（通常被称作KYNAR压电薄膜或者聚偏氟乙烯）以及其共聚物，聚偏二氟乙烯或者以及其共聚物（比如带有其共聚物三氟乙烯的PVDF-TrFe）。所述压电材料可以是

一个柔性薄层或者薄膜。词语“薄膜”一般意味着该层的厚度小于约200微米，并且更为一般的是小于约100微米（比如大约为28微米）。

可以设置非振动式绝缘材料（比如氯丁橡胶）来保持所述聚合物和/或共聚物，其可以提高干粉与压电材料之间的交互性；这样可以增加从振荡或者振动活性压电聚合物薄膜传递至干粉的能量，以便使得所述干粉以一个处于或者接近其谐振频率的频率发生振动。在某些实施例中，可以使用由一个或者多个PVDF层以及其它材料层形成的层压件。合适的层压件包括，将PVDF薄膜层整合到由一个或者多个铝、PVC以及尼龙薄膜形成的薄层上，但并非局限于此。铝可以帮助所述通道保持其预期形状。PVDF可以形成所述层压结构的底层、顶层或者中间层。对于中间层构造来说，可以使用通用接口适配器和/或边缘连接来施加电激励信号。

在其它实施例中，所述压电式活性材料可以是陶瓷。压电陶瓷材料和元件的例子可以从犹他州盐湖城的EDO公司获得。一般来说，压电陶瓷材料可以通过接收横跨其偏振表面的电动势产生运动。参见Mostafa Hedayatnia, Smart Materials for Silent Alarms, Mechanical Engineering, 其网址为：

[www.Memagazine.org/contents/current/features/alarms.html](http://www.Memagazine.org/contents/current/features/alarms.html)©1998 ASME)。其它压电材料也可以被采用，只要它们具有足够的结构刚度或者强度（单独地或者应用于另外一种物质上）来使得干粉发生预期振动即可。

在某些实施例中，料斗25可以被加工和/或制成限定出一个谐振腔室或者内腔，来产生出一个预期的压电材料和/或特定干粉制剂的振动频率。也就是说，干粉中的各种配料或者配方均可以显现出不同的流动特性，它们可以是料斗25的几何设计和/或所施加信号的考虑因素。所述料斗中的流动通道的高度、深度、长度或者宽度可以基于所给药的特定药品或者干粉进行调节。

如果必要，可以通过在所述压电物质层的一个或者多个外表面上涂敷一个导电图而提供金属痕迹图案。为了淀积或者成形所述金属，可以在所述压电物质（优选的是如前所述的PVDF层）的选定表面的上方采用任何金属淀积或者镀层技术，比如电子束蒸发、热蒸发、上漆、喷射、浸渍、或者溅射一种导电性材料或者金属漆以及类似物质或者

材料。当然，也可以采用替代性金属电路、箔、表面或者技术，比如将一个导电性聚酯薄膜层或者柔性电路固连到所述压电基板层外表面的预期部分上。

一般来说，对于压电聚合物材料来说，可以以这样一种方式在所述压电聚合物的相对侧面上成形内表面金属轨迹图案和外表面金属轨迹图案，即提供分隔（相对的轨迹不会相互连接或者接触）。例如，导电性漆或者油墨（比如银或者金）可以环绕细长通道或者相关金属轨迹被涂敷到所述包装件的主要表面上，以便使得其不会延伸到所述压电物质层的周边部分上方，从而保持位于顶表面和底表面上的金属轨迹图案保持分离，在它们之间存在有压电物质层。当被连接到一个控制系统上时，这种构造形成了电激励通道，来提供用于形成电场的输入/激励信号，所述电场会促使所述压电物质层在工作过程中发生变形。所述激励电路的构造可以是使得上部轨迹利用正极性进行工作，同时下部轨迹具有一个负极性或者接地，或者恰好相反（由此提供用于激励所述压电物质的电场/电压差）。当然，所述极性也可以根据所使用激励信号的类型在施加激励信号的过程中快速变换（比如+到-，或者-到+），由此使得所述压电材料在容器部分的区域发生挠曲。对于用于成形泡罩包装的活性激励通道或者构造的更为全面讨论，参见Hickry等的序列号为No. 60/188543的美国临时申请，和对应的国际PCT公告W0 01/68169，在此通过引用将它们中的内容结合入本发明。此外，所述压电聚合物材料可以被构造成两个由一个中间柔韧芯部分离开的夹心式压电聚合物薄膜层，所有这样可以通过横跨其施加电压而同步地发生变形。

图5B示出了本发明的一个替代性实施例。在本实施例中，在流动分配过程中，干粉15的体积密度沿着流动通道（临时性）增大。如图所示，料斗25包括一个可渗透构件325，其形成了所述流动通道的一部分壁段。在该壁段上方，干粉15的体积密度15p1被降低至（利用少量间隔开的颗粒示出）低于或者等于壁段15p2处的体积密度（利用一个浓聚或者高浓度的颗粒示出）。可渗透构件325被构造成在第一侧壁入口区域325i处接收高压气体，并且在一个出口区域325e处从接收区域325i横向排出，从而使得高压气体随着干粉在口25p处被垂直分配而横跨干粉和流动通道行进。所述高压气流的压力在入口区域处高于

在出口或者输出区域325e处。这种横向行进提供了一个轻微压缩所述干粉的压降，来增大表观体积密度（利用一个向下的力 $F_v$ 使得其更重），来有利于进行计量分配。在某些实施例中，可渗透构件325被构造成对一种外来高压气体（比如空气）进行引导，来基本上以90度横跨所述流动通道流动，同时所述干粉以这样一种方式向下流动，即抑制发生结团现象。这样可以暂时地压缩所述干粉，来增大这种干粉的体积密度。

可渗透构件325可以形成所述流动通道的侧壁325w的一部分，来提供一个轮廓基本上连续的内壁。入口区域325i和出口区域325e可以环绕流动通道25a的轴线水平地对称设置（如图所示），或者可以竖直偏置（未示出），比如带有位于入口部分下方的出口部分。在任何情况下，可渗透构件325被构造成产生一个主流的横向流动高压空气图案。预期的进入压力和压降可以作为颗粒尺寸、尺寸分布、孔隙度或者表观密度的一个函数加以选定。在某些实施例中，所述压力可以位于约1.10至5标准大气压之间，并且横跨所述流动通道的压降（在排出或者出口区域处进行测定）可以小于约10至20%。在某些实施例中，所述体积密度可以增大约10至100%。

在某些实施例中，可渗透构件325可以是一个过滤器或者不锈钢熔块，其被加工和构造成当暴露于高压横向气流中时，容许气体或者空气流穿过其中的孔隙，这些孔隙能够抑制干粉从其中排出。也可以使用其它合适构造的材料或者结构。优选的是，可渗透构件325以及要分配系统10的流动通道中限定出干粉接触表面的组件被构造成在体内分配生物兼容性制剂，并且经受周期性的消毒清洁程序。在其它实施例中，所述流动通道的一部分可以要分配数次计量之后抛弃，来获得抗结团、流动性好和/或低维护的系统。

在某些实施例中，可以同时采用多个振动输入，与所述非线性源单独进行或者组合进行。由此，比如，所述料斗和分配口具有一根沿着气流通道延伸的相关轴线，并且所述系统可以包括一个平移机构，该平移机构使得所述料斗的至少一部分以预期运动方式移动，比如偏心运动，从而使得所述料斗的至少一部分相对于所述轴线发生振动，并且在工作过程中，产生出一个带有向下力分量或者矢量的力，要分配过程中，所述力分量或者矢量被传递至干粉。在其它示例中，料斗

25的一部分(和/或)各个独立的分配头425h,参见图9)可以被暴露于离心加速度或者其它合适运动中,来将一个角速度传递至保持于其中的干粉上,从而在流动过程中将向下的力矢量 $F_v$ 引导至干粉上,来对粉末床进行压缩,提高表观体积密度并且抑制结团现象,却无需排空正在流动的(低密度)粉末。

图6示出了分配系统10可以被构造成利用两种非线性振动能量和离心运动20m(由环绕轴线25a分布的箭头表示)进行工作。所述离心运动可以通过使得料斗25环绕其轴线25a发生移动或者振荡而实现。在工作过程中,运动20m可以产生一个带有向下力分量或者矢量的力,要分配过程中,所述力分量或者矢量被传递至干粉。

图7示出了一个实施例,其中可以向干粉15施加局部非线性振动能量。如图所示,料斗25包括一个头部25h,其中保持有一个插件31。该插件31可以被构造成一个细长插件,其被保持在料斗25中的流动通道内,以便使得插件31被枢转式和/或浮置式保持在所述流动通道中,并且要分配过程中延伸出分配口25p之外,相对于料斗25和轴线25a发生旋转,来向干粉15中的颗粒传递定向加速度。干粉15可以通过插件31的端部进行分配。图8示出了插件31',其可以被构造成限定出一条流动通道25f,和一个在工作过程中环绕轴线20a以一种预定运动方式20s平移的分配口。在其它实施例中,插件31、31'可以包括能够向外延伸的构件,其对应于它们的平移速度(未示出)向上和向下移动。

在任何情况下,可以利用一种选定的运动方式使得插件31、31'发生平移和/或振荡,其中所述运动方式具有一个或者多个相关的非恒定周期,或者可以具有一个或者多个循环式恒定周期。插件31、31'可以相对于轴线25a发生振荡来产生一个带有向下分量或者矢量 $F_v$ 的力,要分配过程中,所述向下分量或者矢量 $F_v$ 被传递至干粉15。插件31、31'还可以包括由压电式活性材料制成的部分,它们可以受到激励来产生出振动能量。

图9示出了分配系统10的另外一个实施例。如图所示,该系统10包括一个料斗25,其被加工和构造成一个中心料斗435,向多个分配头425h进行送料。振动能量可以被施加在一个分配头架(a rack of heads)上,用于从一个料斗425进行装填。所述中心料斗可以被以非线性或者线性方式前后平移,来振动其中的内容物(运动方式由箭头

和附图标记425m示出)。各个分配头425h还可以以一种预期的线性或者非线性方式平移(环绕所述轴线旋转或者向上、向下、沿对角线或者以其它方式)。在特定实施例中,分配头425h可以被平移来产生出一个角速度,该角速度足以向所述颗粒提供定向加速度。料斗425和/或分配头425h的运动或者行进极值可以非常小,尤其是当以高频实施时更是如此。因此,可以想到的是,振动产生能量输出可以采用施加于料斗425的选定部分上的高频运动,同时所述料斗的物理性运动外限较小。词语“高频”意味着频率处于1千赫至1000千赫之间,一般位于约10至100千赫之间,同时行进范围较小,包括运动范围为约50至500毫米,并且一般为约10至100毫米,或者更小。

图10A示出了一个分配系统10,其与一张接收物质材料500协同工作,其中接收物质材料500采用了弹性压电式活性材料,可以被用来测定较小计量量的干粉15。正如前面针对用于料斗25的压电材料描述的那样,压电式活性物质500可以包括一种PVDF材料。这种PVDF材料可以被处理成具有一个金属图案500e,该金属图案500e可以对预期电参数的变化量进行探测。一张整体式薄片可以与电绝缘的各个计量区域500d一同使用,或者各张薄片可以被用于各个剂量(未示出)。薄片500可以被保持在张紧状态(沿着该薄片的长度和/或宽度),同时一些干粉15被置于其上。张紧操作可以通过将相对端部缠绕在张紧杆上来实现,其中所述张紧杆可以被滚动调节,来提供所需的张力。在其它实施例中,所述张紧操作可以通过在相互间隔开的结构构件上方撑起薄片500的端部来实现,其中所述结构构件可以包括一个中心支撑构件(未示出)。所述薄片可以具有能够一同携带的自张紧构件,或者被固连在一个运输表面上的张紧构件。对于本技术领域那些熟练技术人员来说,显然还可以采用其它张紧机构。对于本技术领域那些熟练技术人员来说公知的标准称重技术,也可以被用来对所分配剂量的重量进行确定。

可以对一个选定监控的电参数的变化量进行探测,并且利用偏移量计算出所计量的量,其中所述变化量是由于驻留于一个剂量区域上的重物所导致的。可以以相对值(改变前和改变后)或者绝对值(利用一个校验数字定义出一个预定量)测定出所述偏移量。

一个探测系统510可以被构造成依次与薄片500上的剂量区域发生配合，或者同时与所有的剂量区域发生配合，并且选择性地启动探测操作来对预期部位进行测定。探测系统510可以与所述分配系统的控制系统连通，来提供代表计量量的动态实时反馈数据，这些反馈数据可以被用来控制所述分配系统的工作过程。所述数据可以被用来控制带有闸门的流动通道的打开时间，所述打开时间可以受到控制来计量出预期的量。当进行探测时，可以指示出过高、过低或者偏离预定的变化水平。

探测系统510可以被构造成要分配过程中对电容的变化量进行探测，或者随着时间的流逝获得大量的电压值（其可以是瞬态的）。替代性地，探测系统510可以被构造成要分配之后进行探测。在所述选定参数上所导致的变化量是由于与产生的向下力相关的挠曲或者变形而产生的，其中所述向下的力与位于拉伸（张紧）的压电式活性薄片区域500d上的干粉重量有关。因此，电容变化量或者类似变化量对应于所存放的重量。所述信号可以被用来称量或者测定出少于约30毫克的质量，并且优选的是，少于15毫克，更为优选的是处于约10微克至10毫克之间。也可以使用其它电参数，比如谐振频率和类似参数，但并非局限于此。利用谐振频率和/或电容参数，可以提供较高的灵敏度和清晰度。

图11是数据处理系统示例性实施例的方框图，其示出了根据本发明的实施例的系统、方法以及计算机程序产品。处理器410经由一个地址/数据总线448与存储器414连通。该处理器410可以是任何市售或者定制的微型计算机。存储器414是所有存储装置的总称，其中包含有用于实施数据处理系统405的功能的软件和数据。存储器414可以包括下述装置：超高速缓冲存储器、ROM、PROM、EPROM、EEPROM、闪存、SRAM以及DRAM。

如图11中所示，存储器414可以包括若干种用于数据处理系统405中的软件和数据：操作系统452；应用程序454；输入/输出（I/O）装置驱动器458；粉末专用（振动）信号发生器模块450；以及数据456。数据456可以包括大量对应于用于各种干粉的特定或者目标信号参数的干粉数据451，它们可以从操作人员处获取或者是由分配系统420存储的数据，和/或定义计量的剂量、流速以及分配口打开时间的时

数据（容许根据要分配干粉自动地对分配操作进行控制）。正如本技术领域那些熟练人员明白的那样，操作系统452可以是任何适合与数据处理系统一同使用的操作系统，比如来自于纽约Armonk的国际商用机器公司（International Business Machines Corporation, Armonk, NY）的OS/2、AIX、OS/390或者系统390，来自于华盛顿Redmond的微软公司（Microsoft Corporation, Redmond, WA）的Windows CE、Windows NT、Windows 95、Windows 98或者Windows 2000，来自于Palm公司的Unix、Linux、FreeBSD、Palm OS，来自于苹果计算机公司（Apple Computer）的Mac OS，LabView或者专有操作系统。I/O装置驱动器458一般包括由应用程序454通过操作系统452进行访问的软件例行程序，来与某些装置进行通讯，比如I/O数据端口、数据存储器456或者某些存储器414的组件和/或分配系统420。

应用程序454是那些实施数据处理系统405的各种功能的程序，并且最好包括至少一个支持根据本发明的实施例的工作过程的应用程序。最好，数据456代表了由应用程序454、操作系统452、I/O装置驱动器458以及其它可以驻留在存储器414中的软件程序使用的静态和动态数据。

尽管比如参照在图11中作为一个应用程序的粉末专用信号发生器模块450对本发明进行了图示，但是正如本技术领域那些熟练技术人员明白的那样，也可以利用其它构造，同时仍旧得益于本发明的技术构思。例如，模块450也可以被结合入数据处理系统405中的操作系统452、I/O装置驱动器458或者其它这种逻辑分区之内。因此，本发明并非局限于图11的构造，而是希望涵盖任何能够实施在这里所描述工作过程的构造。

在某些实施例中，粉末专用信号发生器模块450包括有计算机程序代码，用于自动地确定出产生一个非线性振动能量信号所需的振动输入类型，其中所述振动能量信号用于根据要分配干粉引导振动能量在所述流动通道中和/或沿着所述流动通道进行选定的操作。

可以使用I/O数据端口来在数据处理系统405与分配系统420或者另外一个计算机系统或者一个网络（比如局域网和/或互联网）之间传递信息，或者将信息传递至由所述处理器控制的其它装置。这些组件

可以是常规组件，比如那些用于许多常规数据处理系统中的组件，它们可以根据本发明被构造成如这里所描述的那样进行工作。

尽管比如参照特定的程序、功能以及存储器分区对本发明进行了图示，但是本发明并非局限于这些逻辑分区。因此，本发明并非局限于图11中示出的构造，而是希望涵盖任何能够实施在这里描述工作过程的构造。

某些附图中的流程图或者方框图示出了根据本发明的可能干粉专用分配和/或振动能量激励装置的体系结构、功能性以及工作过程。就此而言，这些流程图或者方框图中的各个方框均代表了一个模块、区段或者代码部分，它们包括一个或者多个用于实施具体逻辑功能的可执行指令。还必须指出的是，在某些替代性实施例中，在方框中指出的功能可以不按在这些附图中指出的顺序发生。例如，根据所涉及的功能性，连续示出的两个方框可以在实际上基本上同步执行，或者这些方框在某些时候可以以相反次序执行。

在某些实施例中，系统10可以接收与要分配干粉的类型有关的用户输入。该系统10可以被构造成接收手动或者电子输入，并且可以在选定的时间周期上识别出生产批次（以及待分配的预期药品），避免控制模块对每个新的批次、转换或者其它预期时间间隔自动地进行询问。

在某些实施例中，本发明可以提供用于操作一个流动性干粉分配系统的计算机程序产品，其中所述分配系统具有一个带有分配口的相关干粉流动通道，和一个与其协同工作的振动能量源，以有利于流体式流动。这种计算机程序产品可以包括一个计算机可读的存储介质，在该介质中包含有计算机可读的程序代码。所述计算机可读的程序代码可以包括：（a）能够识别至少一个，一般是多个不同的，粉末专用振动能量信号的计算机可读程序代码，（在这里使用大量的信号，每一个对应于大量不同干粉中的一种），各个振动能量信号对应于所述大量干粉的个性化预定流动特性数据；和（b）能够引导所述分配系统利用与目标干粉（可以从大量不同振动能量信号的预识别可选择类型库中选取）相关的粉末专用振动能量信号进行工作的计算机可读程序代码。

在某些实施例中，所述粉末专用振动能量信号是非线性的。所述计算机程序代码可以接收用户输入来识别出要分配的干粉，并且计算机程序代码会基于识别出的要分配干粉自动地选择性调节所述振动能量信号的输出。用于要分配干粉的振动能量输出信号以通过对不同干粉进行分形质量流分析(a fractal mass flow analysis)或者其它合适分析而获得的数据为基础。所述分配系统和计算机控制器可以特别适用于对低密度干粉进行分配。

所述输出信号可以包括至少两个，并且一般是不止三个，叠加的调制频率和一个选定的载波频率。所述调制频率可以处于前述范围中(一般位于约10至500赫兹)，并且在某些实施例中，可以包括至少三个，并且一般是四个范围为10至100赫兹的叠加调制频率，更为一般的是四个范围为约10至15赫兹的叠加调制频率。

通过考虑要分配过程中流出分配口的干粉流速并且控制分配口的打开时间，所述计算机程序代码可以独立于利用体积进行估测可控地分配计量量的干粉。

图12示出了可以用于估测或者选定预期分配信号和/或系统构造参数的操作，这些操作随后可以被用来根据本发明的实施例分配目标干粉。这些操作可以被用来确定出不同目标干粉的粉末专用(振动)信号，随着可以在一个用于操作信号发生器的振动信号发生器计算机模块中产生这些粉末专用信号，用来分配所感兴趣的干粉。

如图12中所示，设置有一个流动通道壳体，该壳体中具有一个可调节角度的细长流动通道(方框600)。所述流动通道的方位被调节成使得该流动通道相对于水平和垂直轴线610沿着轴向发生角向偏移(同时分配口低于输入口)。在某些实施例中，所述流动通道在估测过程中被调节至不同的选定角度，来考虑所述角度可能会对分配流的影响。

一种所感兴趣的干粉被导入细长流动通道之内(方框614)。这种干粉可以是一种低密度干粉(方框616)。所述流动通道可以发生振动，来由此振动所述干粉，迫使所述干粉经由一个排出口以流体方式流出所述通道之外(方框615)。所述流动通道可以包括一种柔性的压电聚合物，干粉在其上方流动；所述压电聚合物可以受到电激励来向上挠曲，来随着所述粉末沿着所述流动通道行进并且穿过所述流动

通道，迫使所述粉末发生振动。如前所述，所述振动操作可以利用一个具有载波频率和调制频率的非线性激励信号（方框617）。在某些实施例中，所述载波频率可以位于约2.5千赫至50千赫之间，并且所述调制频率可以位于10至500赫兹之间。在任何情况下，均可以对流动特性进行估测，一般是在若干个处于不同频率的不同输入信号上，并且选定至少一个频率（和/或流动通道的角度方位），用于基于在振动步骤进行过程中显现出的流动特性产生出可再现性的流体式干粉流（方框620）。

为了在所述流动通道中产生出充分流动来容许进行估测和/或可靠分配，可以使用位于约2至50毫克之间或者更多的干粉质量输入，来形成穿过所述分配口的流体流。

所述设备可以被构造成产生出一个可再现性的流速（小于约 $\pm 10\%$ 的变化量），用于分配可靠量的干粉。为某些低密度干粉而产生的平均流速可以处于约0.001至5毫克/秒。在某些实施例中，所述流速可以大约为0.028毫克/秒。在其它实施例中，一般是用于单位密度和/或中等密度粉末，所述流速可以更大，比如超过5毫克/秒，并且直至约50毫克/秒，一般位于约10至30毫克/秒之间。

若干参数会影响所述分配流速，比如输入流动通道内的干粉量（质量），流动通道的角度，某些组件的尺寸，比如与干粉发生接触的压电材料的表面面积，通道和/或孔的容积尺寸（尤其是所述通道的深度和宽度），干粉本身，以及输入用于激励粉末穿过流动通道的振动信号，但并非局限于此。

图13示出了一个干粉分配设备700，其可以被用来分配干粉。该设备700可以被用在实验室或者研究场所，使用了可以产生用于所感兴趣干粉的流体式流动的流动参数或者信号。在其它实施例中，设备700可以被用于科学计算、研究或者小规模学术和/或商业用程序中。例如，设备700可以被用于药物研究程序或者临床试验应用中，在这里希望提供或者分配可靠的剂量，而无需跃升至商业化的大规模生产。因此，设备700可以被用来以预期的可靠量提供离散剂量（一般处于50微克至10毫克范围中），但是也可以提供更多或者更少的剂量，一般用于药品评估，而无需相对昂贵的设备成本和/或使用大量劳力。在其它实施例中，设备700可以被用于研究出与特定干粉相匹配的信号。

随后可以在任何预期的分配场所利用所述设备或者另外一种分配设备实施这些信号，比如前述的分配设备。

返回来参照图13，该设备700包括一个通道构件710，一个盖件720，以及一个位于它们中间的柔性压电聚合物层730。通道构件710保持住一条具有深度、宽度和长度的细长干粉通道710f。压电聚合物层730可以被设置成叠置在通道710f上，并且其侧壁随着干粉穿过流动通道710f保持住这些干粉。用于成形柔性压电聚合物层730的合适材料可以从位于新泽西州Fairfield的Measurement Specialties公司获得。一种合适材料的示例是28微米的压电薄膜，镀有银墨的PVDF，被标识为Part No. 1-100-4346-0。所述压电聚合物层可以包括固连于其上的额外材料层和/或设置于其上的涂层。

图14A至14C示出了通道构件710的一个实施例。如图14A中所示，流动通道710f具有两个相对的侧壁710w1、710w2，并且可以被构造成带有下倾侧面（各个侧面从上至下朝向所述通道的底部发生汇聚）。在特定实施例中，流动通道710f可以具有一个基本上呈“V”形的剖面轮廓，同时侧壁710w1、710w2发生倾斜，来交汇于一个位于通道710b最低部分处的共同中心。所述通道的深度可以小于约5厘米，一般大约为3.6厘米，或者更少。也可以使用其它构造的流动通道，比如内凹形、半圆形、部分卵形或者部分椭圆形、截头圆锥形以及类似形状，但并非局限于此。根据规模、组件尺寸、要分配和/或在分析的干粉以及用于实施振动操作的输入，也可以采用其它通道深度。盖件720可以相应地得以调整。

通道构件710可以被构造成带有一个敞口顶部710t和相对的侧边缘部分710s1、710s2。图14C示出了深度为D的流动通道，其中深度D沿着该流动通道710f的长度发生变化。如图所示，所述流动通道的最深部分D1位于干粉入口（进出口）附近，同时较浅的深度D2位于分配口725p的附近（图13）。流动通道710f的深度可以逐步变化，必须以一个预定的倾斜度线性变化（沿着一条直线）。

在特定实施例中，通道710f可以在构件710的入口部分710i处具有一个大约为17毫米的深度D1，并且终止于一个深度D2，该深度D2大致与出口部分710e处相同。通道710f可以具有一个小于约20厘米的长

度。在某些实施例中，所述通道具有一个大约为13.1厘米的长度。宽度可以小于5厘米，并且一般大约为2厘米。

图15A至15C示出了盖件720的一个实施例。如图15D中所示，盖件720被加工和构造成带有一个尖端部分720t，当被组装成流动通道构件710时，该尖端部分720t以距离“L”进入通道构件710中的流动通道710f之内。类似地，尖端部分720t被加工和成形为能够被接收于流动通道710f之内。如图所示，尖端720t包括侧壁720s1、710s2，它们与通道构件710的侧壁710w1、710w2以相同的角度发生倾斜。由于盖件720具有一个厚度基本上恒定的凸缘720f，所以尖端部分720t的长度限定了其刺入流动通道710f之内的深度，其中凸缘720f位于流动通道构件710的上部上。尖端部分720t可以被加工成能够使得在安装到位时其最下部分不会接触到流动通道710f的底部710b，以便提供一个敞口的流动孔，并且防止夹持住位于两个构件710与720之间的压电层730。

如图15D中所示，盖件720包括一个底部720b，该底部720b被构造成驻留在通道构件710的上侧边缘部分710s1、710s2上，来以预期距离将所述盖件的尖端部分720t置于流动通道710f的深度之内。在盖件720的尖端部分720t与在流动通道710f的底部710b上方延伸的压电层730之间延伸的间隙，可以被定义为流动孔750。由此，当组装起来时，接近所述分配出口或者口（或者装置的分配端部）的敞口流动孔750可以变化预期的量。在某些实施例中，变化量为2至7毫米，在其它实施例中为2至5毫米。

图15D示出了位于流动通道构件710上方的盖件720，同时压电层730被保持在它们之间。组装好的构件710、720在盖件720的尖端部分720t的最低部分与流动通道710b的最低部分之间限定出一个间隙（或者流动孔）。该间隙可以通过在流动通道构件710中向前或者向后滑动盖件720来加以调节。

如图15C中所示，尖端部分720t的竖直或者向内突伸长度可以在盖件720的轴向长度上方发生变化。这样容许所述装置调节通过将盖件720连接到流动通道构件710上限定而成的容器的尺寸。

如图15D和17B中所示，压电材料层730可以横跨流动通道710b的相对侧面被张紧，从而使得其中部能够响应所施加的激励（振动）信号

自由挠曲。压电材料730的外边缘或者周边部分可以被夹持或者夹紧在叠置构件710与720之间。

在工作过程中，压电层730响应输入的激励信号向上挠曲，来振动位于压电层730上方的粉末。当采用了非导电性盖件（比如由DELTRIN聚合物制成的盖件）时，可以将铝箔置于盖件720的尖端部分720t上，来抑制在干粉中形成静态。在其它实施例中，盖件720可以由一种药物兼容性导电材料制成，比如不锈钢，和/或可以在合适的表面上涂敷一个预期的金属涂层，比如金。在某些实施例中，可以在所述流动通道中的一个或者多个位置处放置一个电离发生棒，来减少静电荷，合适的电离发生棒可以从位于纽约州Grand Island的NRD, LLC获得。

图15B示出了盖件720可以具有一个细长的干粉输入区域721，盖输入区域721敞口于下方的通道构件710。由此，在工作过程中，可以在通道710f上方的预期部位处输入干粉，即使为了调节所述流动孔的尺寸而使得盖件720在流动通道710f的上方滑动（向前或者向后）一个距离也是如此。输入区域721（切槽721s）的长度可以至少为2.9厘米。如图17A和17B中所示，流动通道710f可以被分成一个容器长度 $L_r$ 和一个相邻流动通道长度 $L_f$ 。所述容器长度是形成于两个插件792、793之间的入口区域721中的流动通道的一部分。插件792、793被加工成以一个深度穿过盖件切槽721s延伸入所述通道之内。如图17B中所示，与下游插件793相比第一或者上游插件792具有较大的长度，并且被构造成延伸至接触或者压迫压电层730，来靠近通道710f的底部，并且抑制所述容器中的粉末发生回流，以便保持住供入入口区域721中的干粉物质，并且逐步将这些干粉进入流动通道长度 $L_f$ 之内。流动通道长度 $L_f$ 可以被描述成流动通道710f的一部分，其位于所述容器的下游（输入区域721的主要部分的下游，被图示为第一托架746的下游）。

图16A示出了压电层730的一个构造实施例，其可以是一个压电聚合物层。需要指出的是，为了描述方便起见使用了词语“压电聚合物层”，但是在这里所使用的词语“聚合物”也可以包括共聚物、混合物以及其衍生物。如图所示，层730的一个长侧边7301具有一个带有切口730n1、730n2的侧翼部分730f，所述切口730n1、730n2被构造成容许向上延伸的固连构件742、743（图13）延伸穿过其中。另一侧边7301<sub>2</sub>可以基本上平直，并且被构造成在盖件720与流动通道构件710的

对齐部分之间基本上平齐。固连构件742、743可以被用来固连上方托架对746和下方托架对747，它们将盖件720与流动通道构件710夹持在一起。盖件720可以被制成带有足够的重量，来避免需要进行夹持，或者可以使用其它固连装置来提供保持层730处于合适位置的预期保持力。柔性压电层730可以被预制或者现场制取，来基本上与下方通道710f的形状一致。盖件720的位置和相关尖端突起720t的长度会影响流动孔的尺寸，其中所述流动孔是由层730分别与盖件720和流动通道构件710共同形成的。

如图13中所示，层730被环绕其周边部分夹持或者固定起来。但是，层730被保持在通道710f中，从而使得其周边表面能够向上挠曲。压电层730被保持成能够使得位于流动通道710f中的那部分层730沿着向上方向发生振动。如图13中所示，信号可以经由一个信号导线775从信号发生器20直接施加在压电层730上。

再次参照图13，一个放大器20A可以与信号发生器20协同工作，并且被用于根据需要在信号传递至层730之前对信号进行调制。信号发生器20可以是任何合适的信号发生器。在某些实施例中，信号发生器20是一个波形信号发生器，其可以被结合入一个放大器中或者与该放大器协同工作。信号发生器20可以被组合入一个处理器中，或者由其它构造的电路来形成。在某些实施例中，可以经由聚合物层730的顶表面实现接地，同时经由底表面刚性接触。金属镀层可以被从接地区域上去除。将接地部分定位于顶表面上（在这里驻留有干粉）可以抑制所述干粉在工作过程中暴露于电压之下。尽管也可以利用其它部位，但是电接触可以经由侧翼730f的中心部分实现。

阀或者其它“开-关”构造可以被用来分配离散量的干粉。在某些实施例中，可以通过终止和/或使得输入信号与压电层730断开来对流动分配进行控制，比如通过利用一个计时器20t（该特征比如在图13中示出），该计时器20t可以与层730和/或阀构件（未示出）发生连通。正如前述针对其它实施例描述的那样，接收容器可以以同步速度在所述分配孔的下方平移，来提供预期剂量。在某些实施例中，可以设置多个细长流动通道，来同步地和/或依次地分配（相同的或者不同的）干粉（未示出）。

如图13中所示，设备700可以包括一个角度调节机构780。如图所示，该角度调节机构包括一个托架780b，流动通道构件710的一部分下侧面可以置于其上。该设备700可以包括一个铰接托架构件745，其被枢转式固连在流动通道构件710（和/或盖件720）的一部分上。在工作过程中，托架780b可以升高和降低，并且流动通道构件710相应地发生枢转，来对流动通道710f的倾斜角度进行调节。正如本技术领域那些熟练技术人员将会明白的那样，也可以采用其它角度调节构造。角度调节机构780可以包括一个半圆规或者量角器，来容许用户能够在无需过多测定的条件下确定角度。一般来说，在粉末估测过程中，当设备700被用来确定流动参数时，流动通道710f将位于若干个不同角度。在某些实施例中，所估测的角度可以位于静态休止角的附近但是小于该静态休止角（低于或者高于90度），在某些实施例中，处于约10至75度之间。

为了促使发生选定振动来获得预期流体流而产生信号的频率一般会受到每给定电容器每频率的电压量的影响。作为形成电容器的聚合物层，该层或者薄片的尺寸将影响该参数。此外，所选定的放大器也会限制所采用的波形信号发生器的工作频率。现有的装置（比如一个200V放大器）会将幅值调制后的（载波）频率输出限制在约2500至7800赫兹之间，同时定制的信号发生器将不会有此限制（能够产生出处于约15千赫至50千赫之间的较高载波频率，或者如前所述那样更高的载波频率）。合适波形发生器的一个示例是由位于加拿大Palo Alto地区的Agilent提供的Part No. 33120A，并且放大器的一个示例是由位于MA州Cambridge地区的Piezo Systems提供的Part No. EPA-104。

设备700可以包括一个固定安装架790，由其分别保持住角度调节机构780、铰接托架构件745、流动通道710以及盖件720。

如图13中所示，设备700可以包括一个带有料斗输出口25p的料斗25，其中输出口25p与盖件上的口721流体连通，口721可以连续地或者间断地将干粉供入流动通道710f之内。

尽管尤其适用于药用干粉，但是由本发明提供的方法、系统和设备也可以被用于分配任何预期干粉，比如色粉以及类似物质。

在下面的非限制性示例中将更为详细地对本发明进行描述。

## 示例1

图表2和3中的数据是利用图13中所示设备获得的。信号发生器为一个200V放大器。为Inhalac230干粉（一种从德国Wasserburg的Meggle GmbH获得的干粉）选定的载波频率为7500赫兹。用于振动压电聚合物层的信号（被识别为arb 2信号）可以利用方程式1-6中的一个或者多个进行选定和/或表达。示例性的激励信号包括四个范围为10至15赫兹的调制频率进行叠加。

## 用于Inhalac 230的质量流速值

条件	
容器中的质量（毫克）	350
通道的角度（度）	24
载波频率（赫兹）	7500
信号	arb 2
粉末	Inhalac 230
填装的（Primed）	~60

		质量流
增量 t（秒）	质量（毫克）	速度（毫克/秒）
3	9.57	3.190
3	9.77	3.257
3	9.74	3.247
3	10.86	3.620
3	10.46	3.487
平均值		3.360
标准偏差		0.184
相对标准偏差		5.5%

前面对本发明进行了例证，但是并非局限于此。尽管已经描述了本发明的几个示例性实施例，但是本技术领域那些熟练技术人员将会轻易明白，在不实质脱离本发明的新颖构思和优点的条件下，可以对这些示例性实施例进行许多变型。因此，希望所有这些变形均被包括在由权利要求限定的本发明的保护范围之内。在权利要求中，所使用的装置加功能语句用于覆盖在这里所描述的实施例相关功能的结构，并且不仅包括结构等效物，而且包括等效结构。因此，需要明白的是，前述内容用于对本发明进行例证，并且并非局限于所公开的具体实施例，并且希望对所公开实施例的变形，以及其它实施例，均被包括在所附权利要求的保护范围之内。本发明由所附权利要求加以限定，同时包括这些权利要求的等效范围。

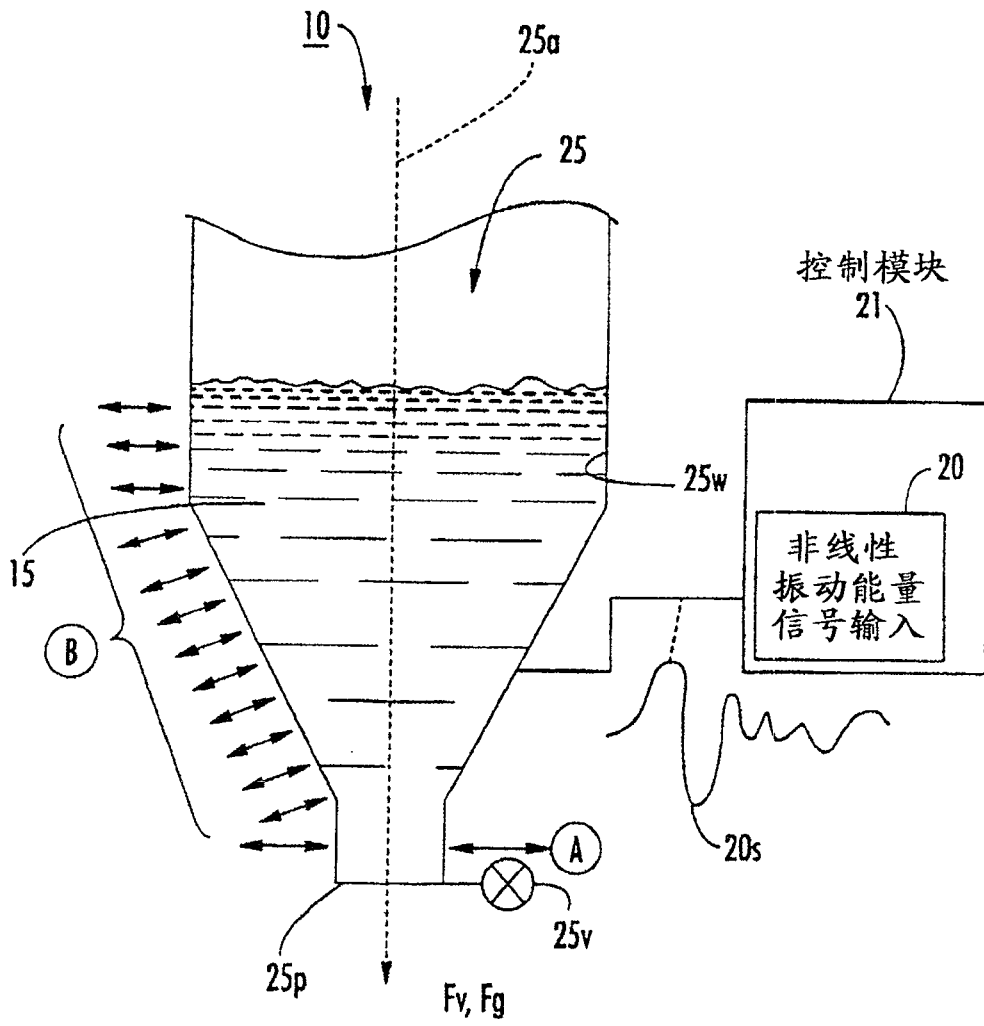


图 1A

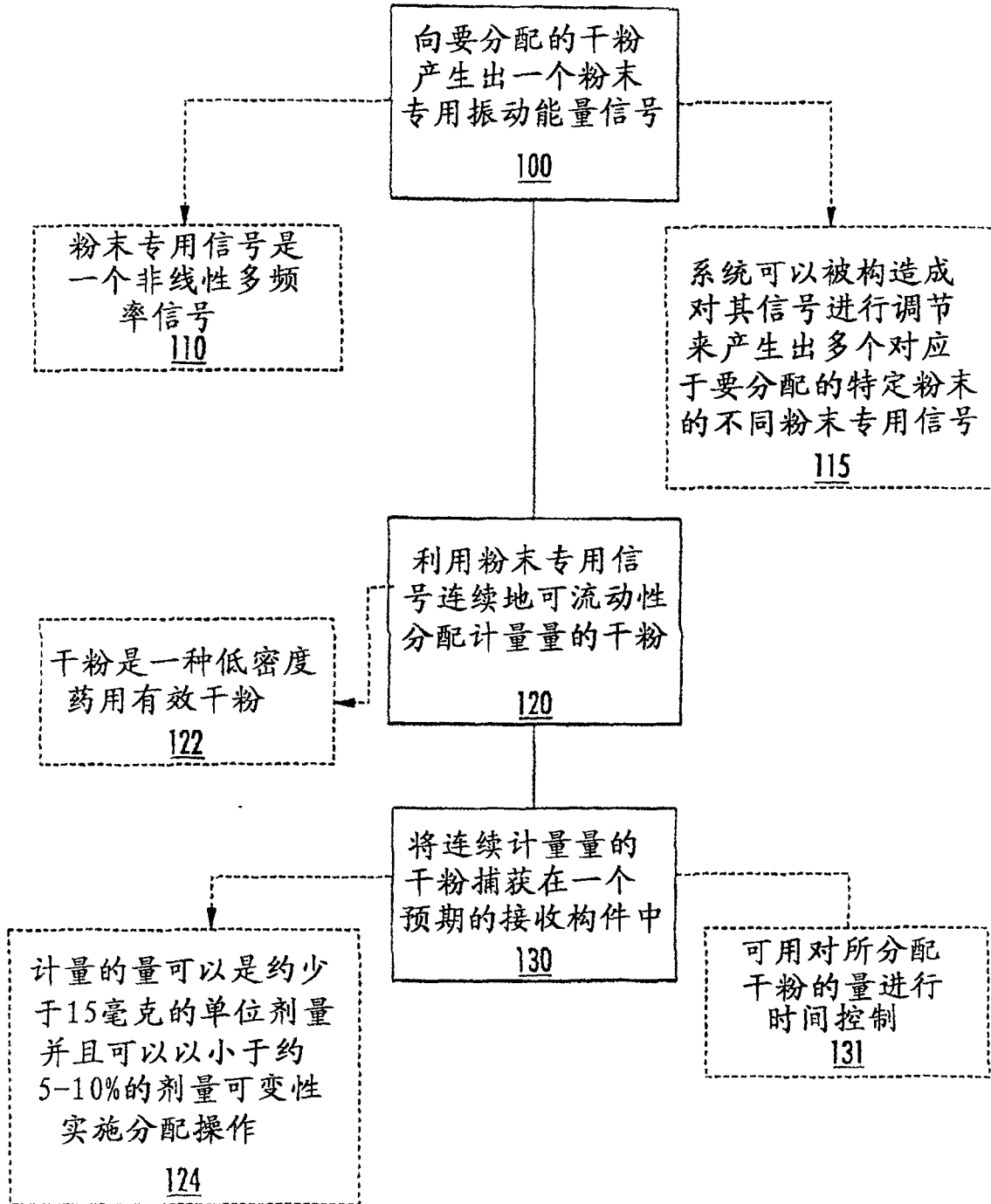


图 1B

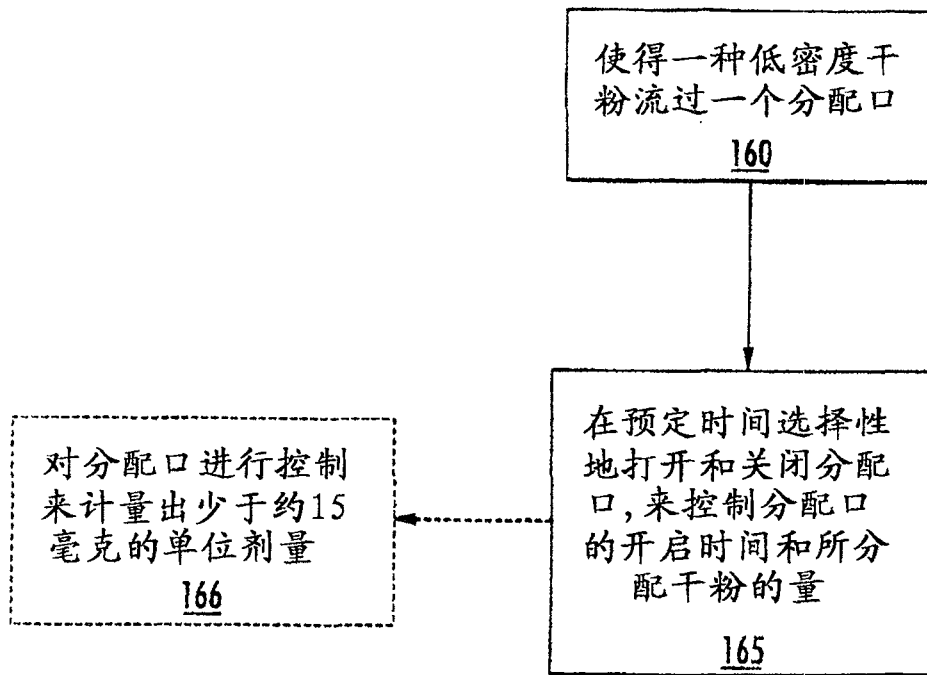


图 1C

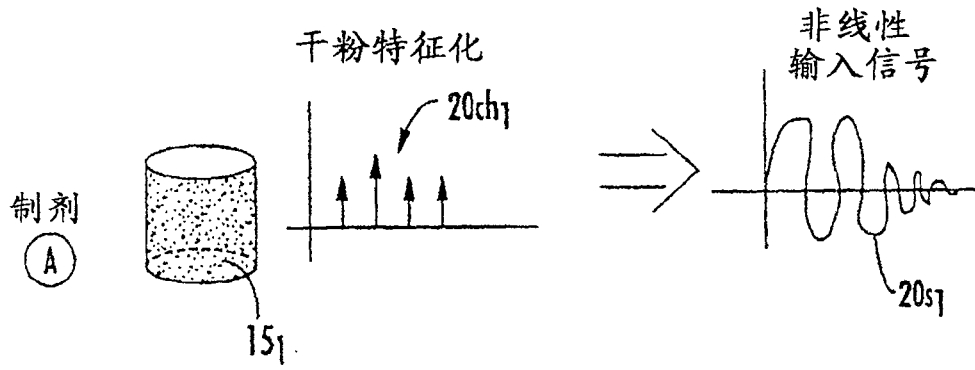


图 2A

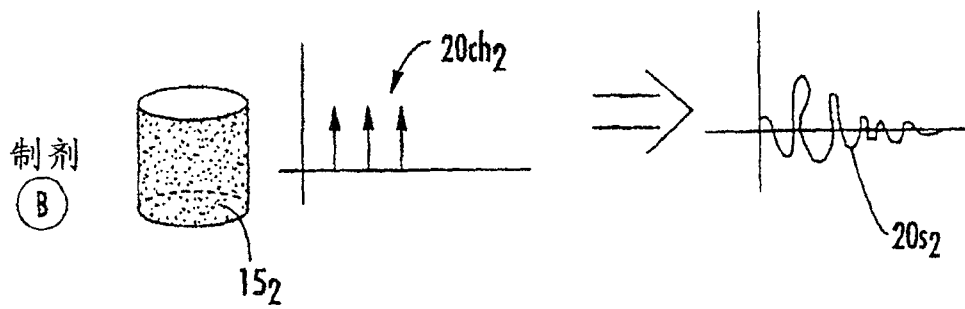


图 2B

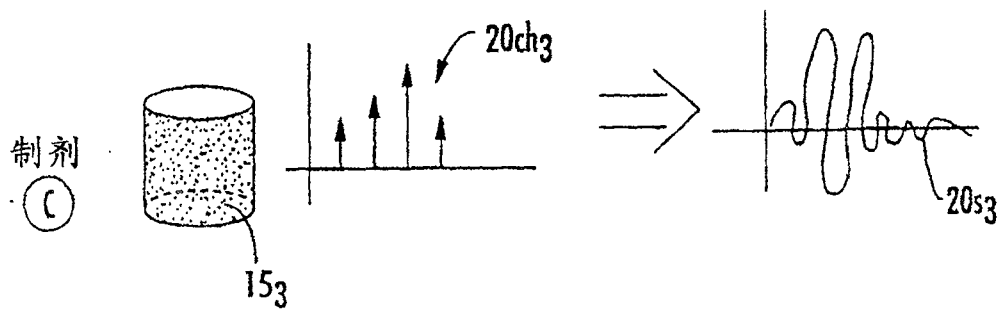


图 2C



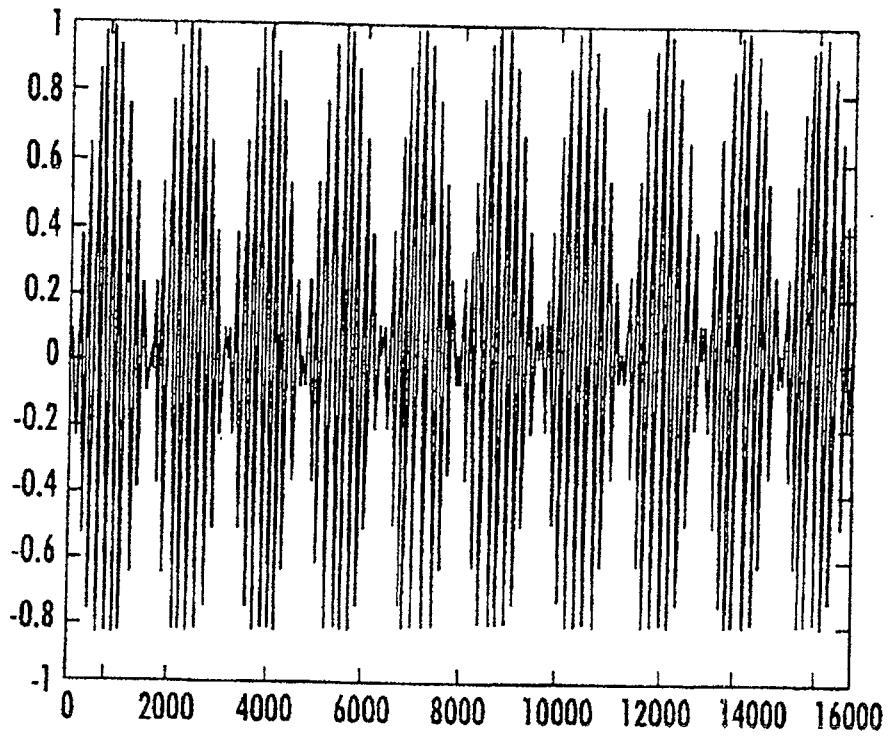


图 4

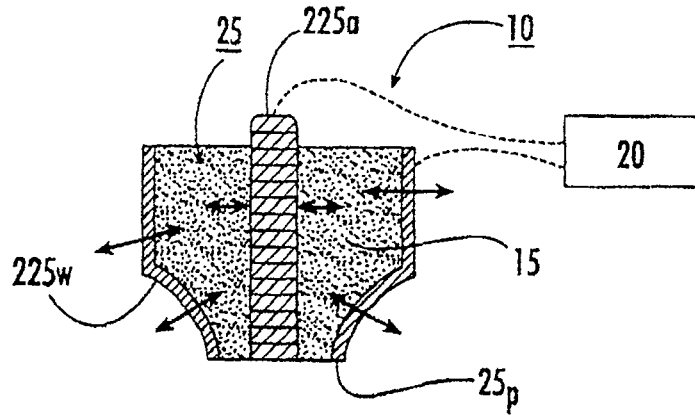


图 5A

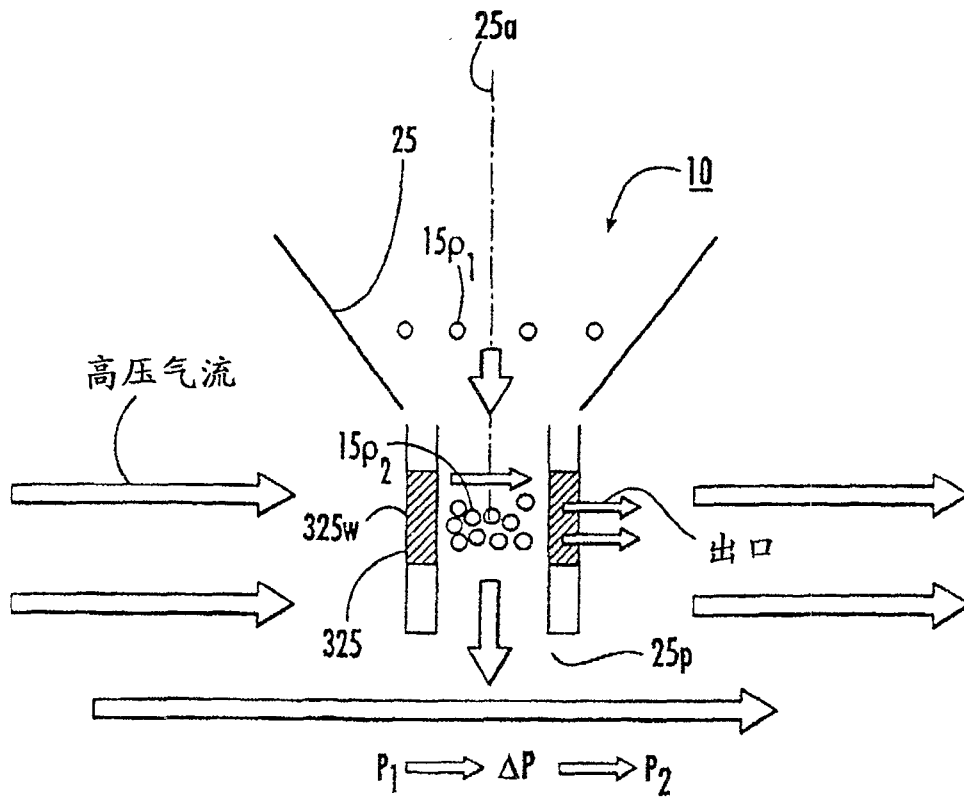


图 5B

### 非线性振动/粉末装填的离心原理

基本原理:

将非线性函数与离心运动组合起来

这样可以适用于局部非线性振动

可以将振动施加到一个从单个料斗进行装填的分配头架上

在高频处运动的半径(或极限)可以很小  
该角速度是以对颗粒给出定向加速度

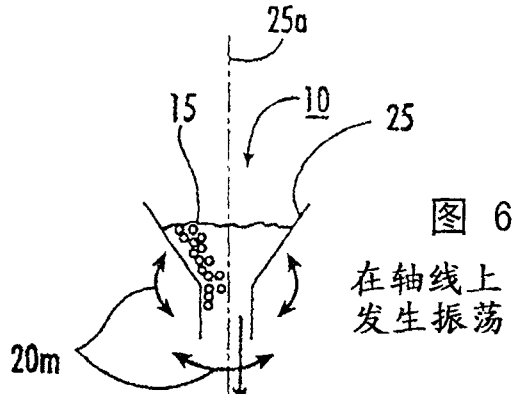


图 6  
在轴线上发生振荡

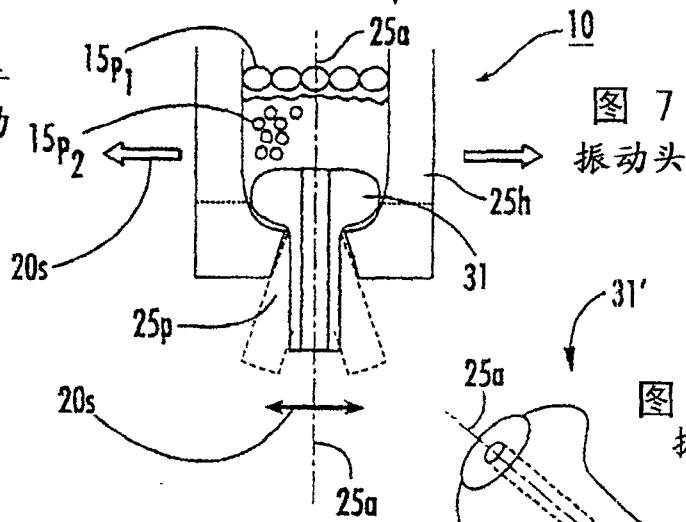


图 7  
振动头

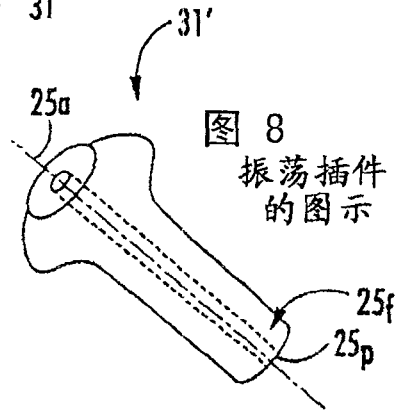


图 8  
振荡插件的图示

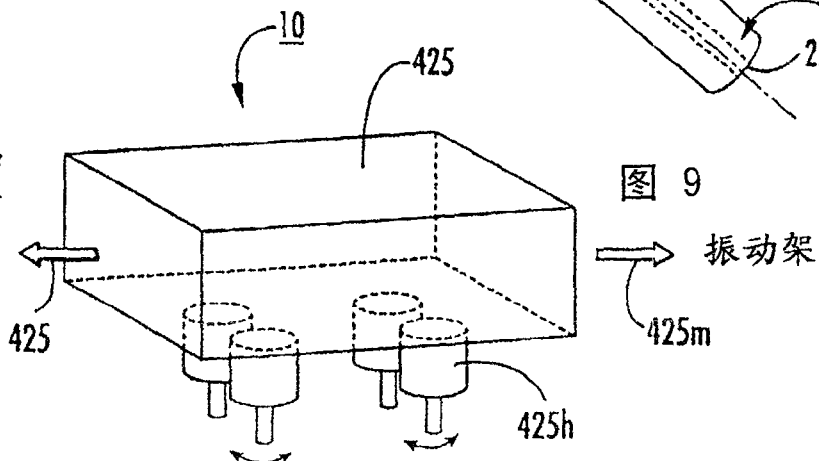
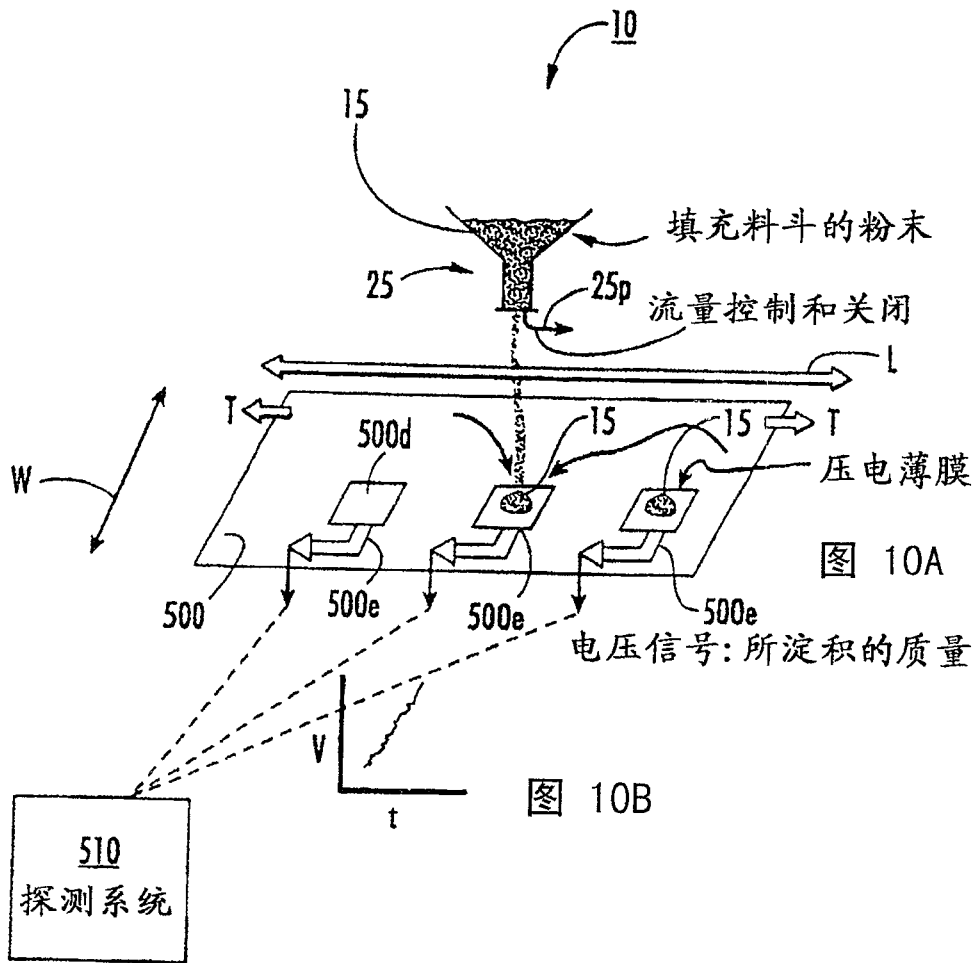


图 9  
振动架



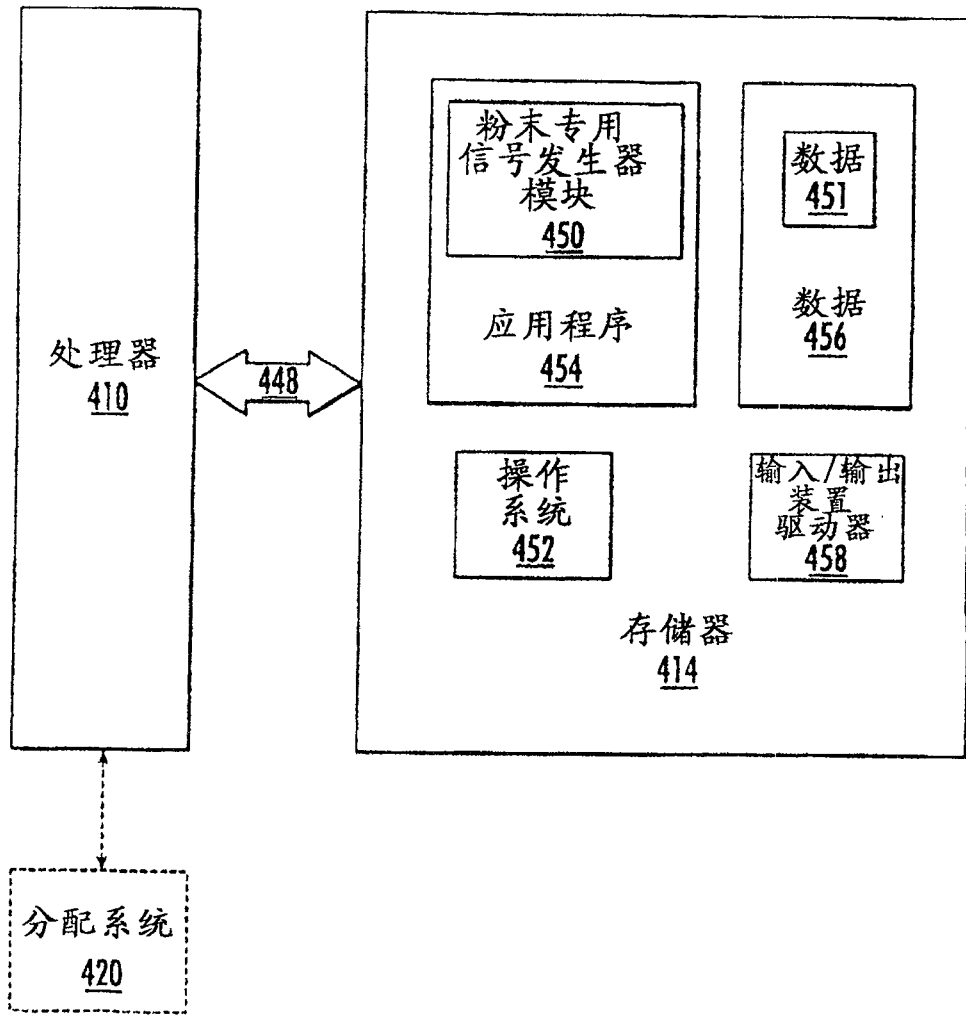


图 11

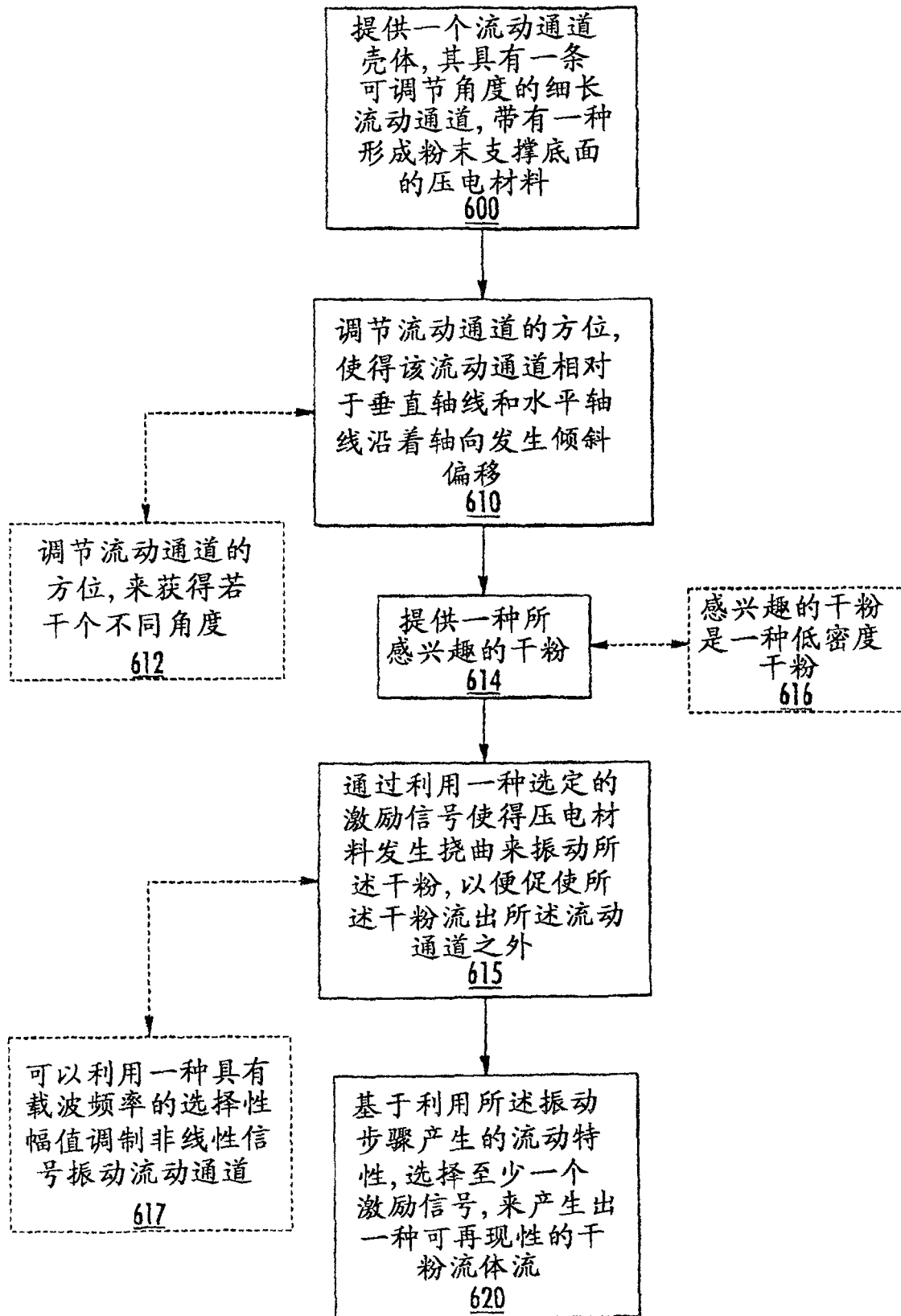


图 12

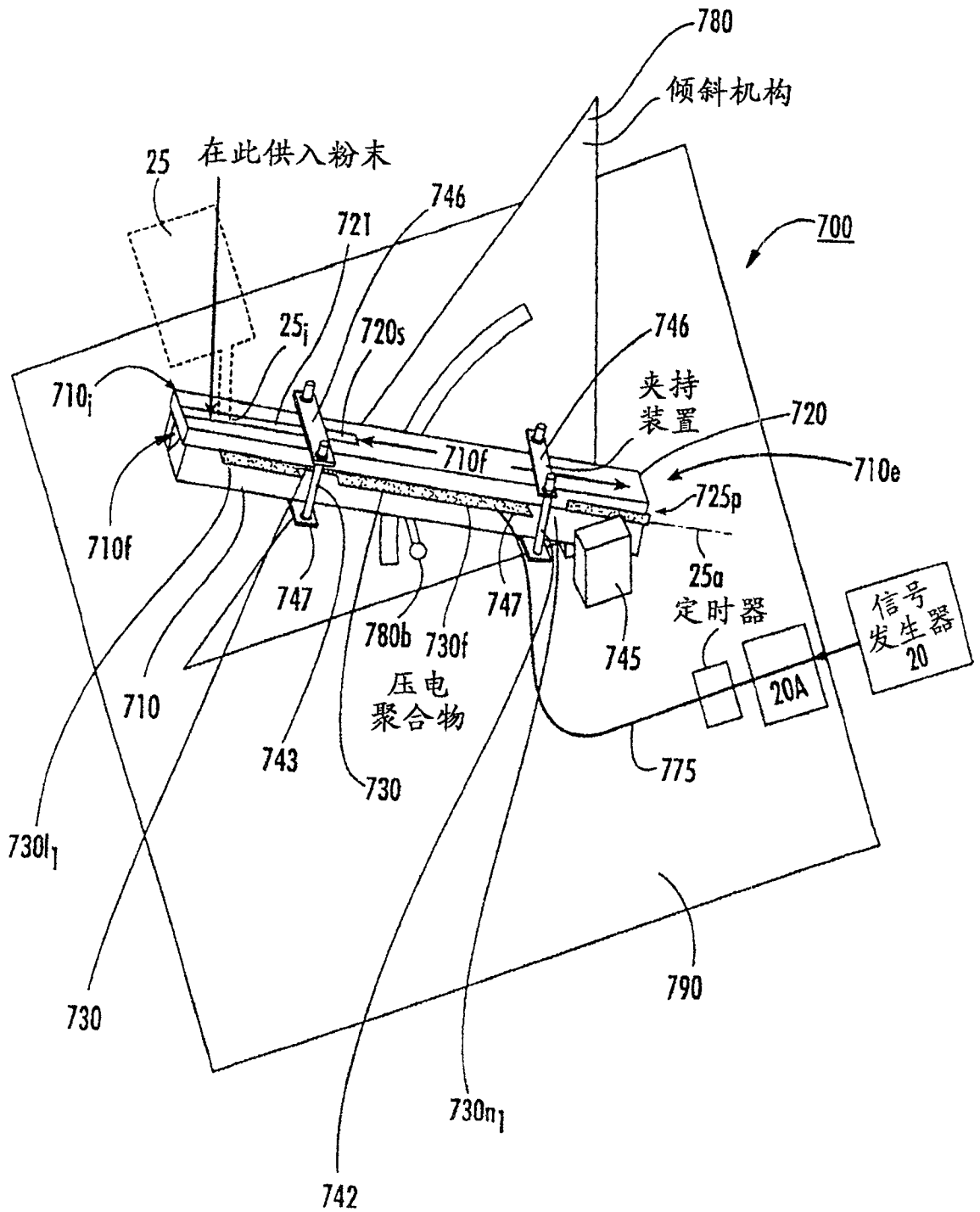


图 13

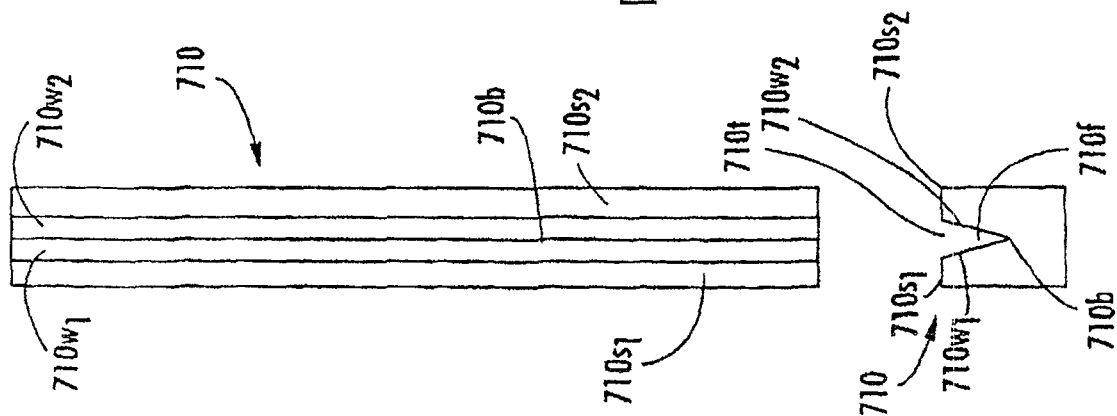


图 14A

通道

图 14B

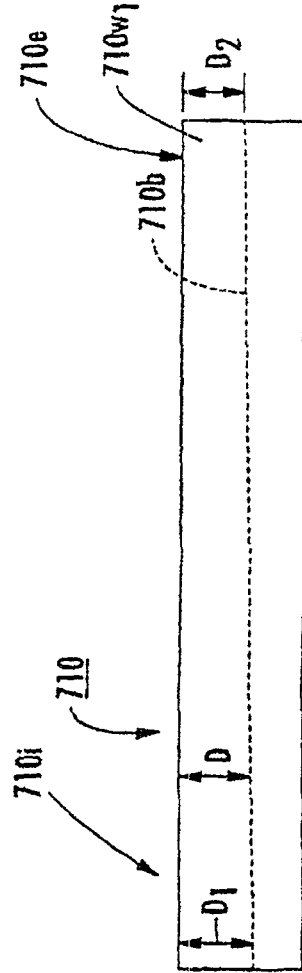


图 14C

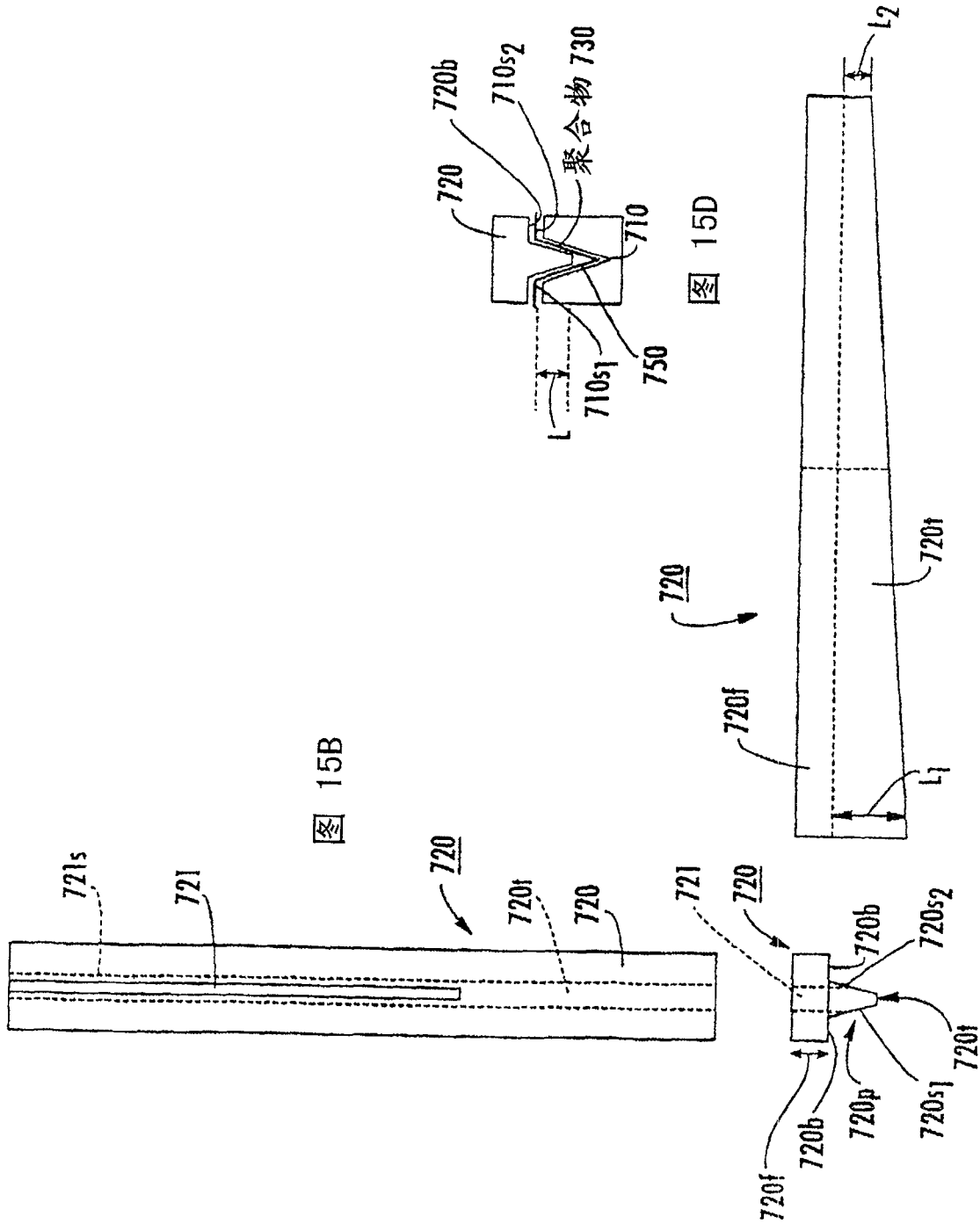


图 15B

图 15D

图 15C

图 15A

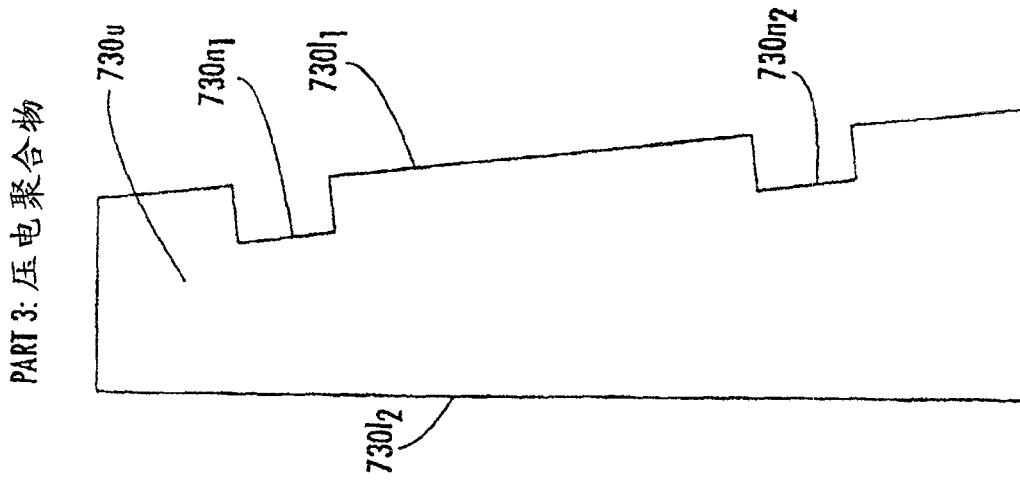


图 16A

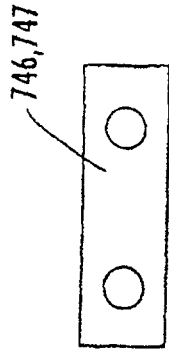


图 16B

