

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036644

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.03

(21) Номер заявки
201790478

(22) Дата подачи заявки
2015.08.28

(51) Int. Cl. A61M 15/00 (2006.01)
A61M 16/00 (2006.01)

(54) ПРИВОДИМЫЙ В ДЕЙСТВИЕ СПОКОЙНЫМ ДЫХАНИЕМ ИНГАЛЯТОР СУХОГО ПОРОШКА С АКТИВАЦИЕЙ С ПОМОЩЬЮ МИНИАТЮРНОГО ДАТЧИКА ДАВЛЕНИЯ

(31) 62/043,126

(32) 2014.08.28

(33) US

(43) 2017.07.31

(86) PCT/US2015/047365

(87) WO 2016/033418 2016.03.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МАЙКРОДОУЗ ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Моррисон Марк Стивен, Вейтзел
Дуглас Э. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2004050385
EP-A2-2357015
US-A-6026809
US-A1-2009090361
US-A-5694920
EP-A1-0667168
US-A1-2013298905

(57) Приводимый в действие спокойным дыханием ингалятор сухого порошка, содержащий миниатюрный датчик давления, причем порт датчика упомянутого датчика пневматически соединен с каналом потока, через который пользователь может вдыхать; процессор, выполненный с возможностью обработки данных, принимаемых от чувствительного элемента датчика, для осуществления определения того, что происходит вдыхание при спонтанном дыхании через упомянутый канал потока; контроллер, выполненный с возможностью подачи сигнала начала дозирования в ответ на упомянутое определение; и механизм дозирования, выполненный с возможностью высвобождения лекарственного средства в виде сухого порошка в канал потока во время вдыхания при упомянутом спонтанном дыхании в ответ на прием упомянутого сигнала.

B1

036644

036644

B1

По настоящей заявке испрашивается приоритет заявки США серийный № 62/043126, озаглавленной "TIDAL DRY POWDER INHALER WITH MINIATURE PRESSURE SENSOR ACTIVATION", поданной 28 августа 2014 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Настоящее раскрытие в общем относится к ингалятору, например, для введения лекарственного средства. Более конкретно настоящее раскрытие относится к применению миниатюрного датчика давления для детектирования вдоха в приводимом в действие спокойным дыханием ингаляторе сухого порошка.

Детектирование вдоха и/или выдоха часто требуется при диагностике и лечении состояний легких, причем часто применяют такие устройства как пневмотахометры и спирометры.

Спирометр представляет собой приспособление для измерения объема воздуха, вдыхаемого и выдыхаемого легкими пациента. Спирометры измеряют вентиляцию, движение воздуха в легкие и из них. По графикам, известным как спирограммы, выдаваемым спирометрами, можно определять аномальные (обструктивные или рестриктивные) варианты вентиляции. Существующие спирометры используют множество различных способов измерения, включая датчики давления, ультразвуковой и водяной измерители уровня.

Для доставки лекарственного средства в тело через легкие используют ингаляторы или распылители. Их можно использовать, например, в лечении астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Типы ингаляторов включают дозирующие ингаляторы (MDI), ингаляторы сухого порошка (DPI) и небулайзеры.

Современные управляемые вдохом небулайзеры обычно относятся к одной из двух категорий: с усилением вдохом или активируемые вдохом. Небулайзеры с усилением вдохом используют поток воздуха пациента для управления направленным в пациента потоком содержащего препарат аэрозоля. Поскольку аэрозоль в этих небулайзерах генерируется непрерывно, его часть теряется в окружающую среду. Активируемые вдохом небулайзеры используют детектирование вдоха и/или выдоха для включения и выключения генератора аэрозоля в соответствии с дыханием пациента. Это повышает эффективность по сравнению с небулайзерами с усилением вдохом, поскольку мало препарата теряется в окружающую среду, если вообще теряется. Детектирование в активируемых вдохом устройствах обычно происходит с помощью датчиков тепла и/или давления.

Для отслеживания потоков, связанных со спокойным (спонтанным) дыханием, датчик давления является наиболее удобным, поскольку информация о давлении может быть использована для определения потока, который можно затем использовать для определения объема.

Датчики давления, используемые для детектирования дыхания, обычно измеряют изменение давления вдоль секции воздуховода, через который пациент дышит. Это обычно делается с использованием двух соединений с помощью трубки или других подходящих каналов для соединения датчика с упомянутым воздуховодом. Также можно использовать одно соединение с воздуховодом, причем другой порт открыт в атмосферу. Датчик типа измерителя уровня с одним портом также можно использовать, если давление в воздуховоде измеряют как до, так и после подачи потока, причем разница показаний представляет искомое падение давления на сопротивлении воздушного канала. Однако неопределенность, связанная с первым показанием (без потока), обычно высока.

Независимо от типа используемого типа датчика давления датчики давления, как правило, соединены с дыхательными путями пациента с использованием гибкой трубки. Недостатком таких систем является возможность повреждения датчика в связи с жидкими загрязнениями в форме разлитого препарата или выделений пациента (слизи, пота и так далее). Для того чтобы изолировать датчик давления от таких загрязнений, производители часто располагают датчик давления на некотором расстоянии от участка измерения, используя эластомерную трубку. Однако жидкости могут все же конденсироваться в трубке, создавая окружающую среду для роста бактерий в участках, доступных пациенту, но, как правило, не доступных для чистки.

Другой проблемой обычных датчиков давления является тепловой дрейф; явление, вследствие которого показания давления могут изменяться с течением времени при изменении локальной температуры. Можно компенсировать такой дрейф, используя дополнительную электрическую схему, но это увеличивает стоимость и объем и увеличивает требования к мощности. Такая электрическая схема может быть расположена внутри самого датчика давления, но учитывая, что датчик, как правило, находится на некотором отдалении от измеряемого газа, детектируемая температура может не относиться к этому газу. Электрическая схема для мониторинга температуры может быть расположена на пациенте, но это добавляет дополнительные компоненты, а также стоимость и сложность.

Еще одной проблемой с обычными датчиками давления является их восприимчивость к воздействию высоких радиочастот (РЧ). Это может быть реальной проблемой при работе в непосредственной близости от радиопередатчика, такого как мобильный телефон. Другие потенциальные источники включают беспроводные устройства связи, такие как маршрутизаторы Wi-Fi и беспроводные телефоны, и различные другие виды оборудования для информационных технологий (IT), такого как беспроводным образом соединенные принтеры. Другой проблемой некоторых обычных датчиков давления является гистерезис, отказ чувствительного к давлению материала, такого как диафрагма, возвращаться ко своим ис-

ходным виду, форме или положению после деформации. При этом наблюдается разница в выходных данных при прохождении через то же давление в различных направлениях (начиная или с более высокого, или с более низкого, чем целевое давление). При работе с очень малыми изменениями давления такое смещение может быть достаточно большим, чтобы скрывать измеряемый сигнал.

Датчики, используемые для детектирования спокойного дыхания (например, в небулайзерах или устройствах с невентилируемыми лицевыми масками или мундштуками, особенно при использовании у детей или пациентов с нарушениями дыхания), обычно покрывают диапазон от 0 до 10 кПа, причем фактически используется только самый нижний конец этого диапазона (например, от 0 до 200 Па). Эффекты гистерезиса в этом диапазоне могут быть заметными, поскольку датчик вынужден переходить из состояния без напряжения (при 0 Па) в состояние напряжения (при >0 Па). Таким образом, при первом прикладывании давления датчик может не обеспечивать линейный отклик или может проявлять чувствительность меньше оптимальной, пока это напряжение не будет преодолено.

Однако при миниатюризации компонентов были разработаны миниатюрные датчики давления, такие как датчики давления на основе микроэлектромеханической системы (MEMS) и датчики давления на основе наноэлектромеханической системы (NEMS). Датчики давления на основе MEMS начинают использоваться в применениях, связанных с дыханием.

В настоящем документе описаны новые средства активации ингаляторов сухого порошка, которые позволяют избежать некоторых или всех из вышеупомянутых недостатков.

В соответствии с первым аспектом предлагается приводимый в действие спокойным дыханием ингалятор сухого порошка, содержащий миниатюрный датчик давления, причем порт датчика упомянутого датчика пневматически соединен с каналом потока, через который пользователь может осуществлять ингаляцию; процессор, выполненный с возможностью обработки данных, принимаемых от чувствительного элемента датчика, для осуществления определения того, что происходит ингаляция при спонтанном дыхании через упомянутый канал потока; контроллер, выполненный с возможностью подачи сигнала начала дозирования в ответ на упомянутое определение; и механизм дозирования, выполненный с возможностью высвобождения лекарственного средства в виде сухого порошка в канал потока во время ингаляции при упомянутом спонтанном дыхании в ответ на прием упомянутого сигнала начала дозирования.

Миниатюрный датчик давления может представлять собой датчик давления на основе микроэлектромеханической системы (MEMS) или датчик давления на основе наноэлектромеханической системы (NEMS).

Процессор может быть выполнен с возможностью осуществления определения, когда упомянутые данные, принимаемые от упомянутого чувствительного элемента, указывают, что скорость потока воздуха в канале потока достигла предварительно определенного порогового значения начала дозирования. Упомянутое предварительно определенное пороговое значение может составлять меньше чем 50%, например между 30 и 35%, например 32%, от предварительно определенного значения пиковой скорости инспираторного потока (PIF).

Упомянутый механизм дозирования может быть выполнен с возможностью высвобождения препарата в дискретных временных пакетах. Упомянутые дискретные временные пакеты могут иметь продолжительность, составляющую от приблизительно 50 до приблизительно 500 мс, например от приблизительно 50 до приблизительно 200 мс, предпочтительно от приблизительно 100 до приблизительно 200 мс, наиболее предпочтительно приблизительно 100 мс.

Упомянутый процессор может быть дополнительно выполнен с возможностью после осуществления определения того, что происходит ингаляция при спонтанном дыхании через упомянутый канал потока, обработки данных, принимаемых от упомянутого чувствительного элемента, для осуществления определения того, что целевой объем легких пользователя был заполнен. Упомянутый контроллер может быть дополнительно выполнен с возможностью подачи сигнала прекращения дозирования в ответ на упомянутое определение того, что целевой объем легких пользователя был заполнен. Механизм дозирования может быть дополнительно выполнен с возможностью прекращения высвобождения лекарственного средства в виде сухого порошка в канал потока в ответ на прием упомянутого сигнала прекращения дозирования.

Процессор может быть выполнен с возможностью осуществления определения того, что целевой объем легких пользователя был заполнен, когда упомянутые данные, принимаемые от чувствительного элемента, указывают, что скорость потока воздуха в канале потока, усредненная по времени, достигла предварительно определенного порогового значения остановки дозирования.

Ингалятор может содержать многоразовую часть и сменный картридж с лекарственным препаратом. Упомянутая многоразовая часть может содержать электронное средство идентификации картриджа. Упомянутое электронное средство идентификации картриджа может быть реализовано посредством непосредственного соединения или с использованием беспроводного способа. Непосредственные соединения могут включать логику, такую как нагрузочные резисторы или перемычки, или энергонезависимую память, такую как электрически стираемую программируемую доступную только для чтения память (EEPROM) или флэш, которые могут быть считаны многоразовой частью. Беспроводные соединения

могут включать BLE или метки коммуникации ближнего поля (NFC), например радиочастотный идентификатор (RFID).

Датчик может представлять собой датчик барометрического давления на основе MEMS. Датчик может представлять собой пьезорезистивный датчик давления на основе MEMS или емкостной датчик давления на основе MEMS.

Упомянутый процессор может содержаться в датчике.

Ингалятор может дополнительно содержать беспроводной передатчик или приемопередатчик, связанный с упомянутым процессором.

Ингалятор может иметь функцию спирометра.

Датчик может быть расположен внутри канала потока. Датчик может быть расположен в углублении во внутренней стенке канала потока.

Датчик может быть расположен снаружи канала потока. Упомянутый порт датчика может быть пневматически связан с каналом потока посредством отверстия в стенке канала потока. Ингалятор может дополнительно содержать уплотнение, выполненное с возможностью пневматически связывать порт датчика с упомянутым отверстием. По меньшей мере часть упомянутого уплотнения может быть зажата между датчиком и стенкой. По меньшей мере часть упомянутого уплотнения может проходить от внешней поверхности упомянутой стенки к поверхности, на которой установлен датчик, таким образом, чтобы заключать датчик в пневматической камере рядом со стенкой.

Устройство может дополнительно содержать теплопроводящую прокладку, зажатую между датчиком и стенкой. Упомянутая теплопроводящая прокладка может действовать как уплотнение.

Устройство может дополнительно содержать воздухопроницаемый водонепроницаемый фильтр, отделяющий упомянутый порт датчика от упомянутого канала потока.

Упомянутая стенка и упомянутое уплотнение могут быть сформированы посредством процесса двухступенчатого прессования.

Датчик может содержать металлический корпус.

Ингалятор может дополнительно содержать буфер данных, выполненный с возможностью хранения данных, принимаемых от чувствительного элемента датчика. Упомянутый буфер данных может, необязательно, быть выполнен в датчике. Упомянутый буфер данных может быть выполнен с возможностью хранения данных, соответствующих одному волновому сигналу вдоха/выдоха. Упомянутый буфер данных может представлять собой буфер данных "первым пришел - первым ушел" (FIFO).

Ингалятор может дополнительно содержать дополнительный датчик барометрического давления на основе MEMS, выполненный с возможностью мониторинга барометрической активности окружающей среды.

Ингалятор может дополнительно содержать передатчик, приемник или приемопередатчик, выполненные с возможностью передачи данных от датчика и/или на него. Упомянутый передатчик, приемник или приемопередатчик могут представлять собой беспроводной передатчик, приемник или приемопередатчик. Упомянутые беспроводной передатчик, приемник или приемопередатчик могут представлять собой подсистему Bluetooth™, необязательно интегральную схему Bluetooth™ с низким энергопотреблением (BLE) или систему на чипе (SoC). Упомянутые передатчик, приемник или приемопередатчик и датчик могут быть выполнены в одной интегральной схеме или SoC. Датчик может быть смонтирован на печатной плате (ПП).

Ингалятор может дополнительно содержать батарею, необязательно плоский элемент питания, выполненный с возможностью питания датчика.

Датчик может иметь чувствительность, составляющую 20 Па или менее.

Датчик может содержать чувствительный элемент. Процессор может быть выполнен с возможностью опроса упомянутого чувствительного элемента на частоте, большей или равной 100 Гц.

Ингалятор может дополнительно содержать средство управления для включения датчика и/или пробуждения датчика из состояния пониженного энергопотребления. Процессор может быть выполнен с возможностью ответа на упомянутое средство управления включением и/или пробуждением датчика посредством считывания поправочного показания от упомянутого чувствительного элемента и последующей калибровки данных, принимаемых от чувствительного элемента, с использованием упомянутого поправочного показания.

Процессор может быть выполнен с возможностью определения динамического нуля по скользящему среднему измерений датчика и динамической калибровки датчика в соответствии с упомянутым динамическим нулем.

Процессор может быть выполнен с возможностью фильтрации электрического шума, присущего датчику, и/или аномалий окружающей среды в данных, принимаемых от чувствительного элемента датчика.

Ингалятор может дополнительно содержать температурный датчик, необязательно интегрированный с датчиком давления. Процессор, необязательно содержащийся в одном из датчиков давления и температуры, может быть выполнен с возможностью применения температурной компенсации, определенной из данных, принимаемых от чувствительного элемента температурного датчика, к данным, принимаемым от датчика давления.

маемым от чувствительного элемента датчика давления.

Ингалятор может дополнительно содержать мундштук, причем упомянутый порт датчика пневматически соединен с каналом потока в пневматической связи с упомянутым мундштуком.

Датчик может быть выполнен с возможностью сбора данных для обработки для мониторинга приверженности к режиму дозирования и/или соблюдения условий доставки препарата.

В соответствии со вторым аспектом предлагается способ дозирования лекарственного средства в виде сухого порошка посредством приводимого в действие спокойным дыханием ингалятора, причем упомянутый способ содержит считывание миниатюрным датчиком давления упомянутого ингалятора, причем упомянутый датчик содержит порт датчика, изменения давления на упомянутом порте датчика, причем порт датчика пневматически соединен с каналом потока, через который пользователь может осуществлять ингаляцию; осуществление в ответ на упомянутое считывание определения того, что происходит ингаляция при спонтанном дыхании через упомянутый канал потока; подачу в ответ на упомянутое определение сигнала начала дозирования; и в ответ на прием упомянутого сигнала начала дозирования высвобождение механизмом дозирования ингалятора лекарственного средства в виде сухого порошка в канал потока во время ингаляции при упомянутом спонтанном дыхании.

Миниатюрный датчик давления может представлять собой датчик давления на основе микроэлектромеханической системы (MEMS) или датчик давления на основе нанoeлектромеханической системы (NEMS).

Определение может осуществляться, когда упомянутое изменение давления на порте датчика указывает, что скорость потока воздуха в канале потока достигла предварительно определенного порогового значения начала дозирования. Упомянутое предварительно определенное пороговое значение начала дозирования может быть запрограммировано во внутренний аппаратный регистр датчика. Определение может осуществляться датчиком. Упомянутая подача сигнала дозирования может осуществляться датчиком. Упомянутое предварительно определенное пороговое значение может составлять меньше чем 50%, например между 30 и 35%, например 32%, от предварительно определенного значения пиковой скорости инспираторного потока (PIF).

Упомянутое высвобождение может продолжаться один или несколько дискретных временных пакетов. Упомянутые дискретные временные пакеты могут иметь продолжительность, составляющую приблизительно 100 мс.

Способ может дополнительно содержать после осуществления определения того, что происходит ингаляция при спонтанном дыхании через упомянутый канал потока, осуществление определения того, что целевой объем легких пользователя был заполнен. Способ может дополнительно содержать в ответ на упомянутое определение того, что целевой объем легких пользователя был заполнен, подачу сигнала прекращения дозирования. Способ может дополнительно содержать в ответ на прием упомянутого сигнала прекращения дозирования прекращение упомянутым механизмом дозирования высвобождения лекарственного средства в виде сухого порошка в канал потока.

Определение того, что целевой объем легких пользователя был заполнен, может быть осуществлено, когда упомянутое изменение давления на порте датчика указывает, что скорость потока воздуха в канале потока, усредненная по времени, достигла предварительно определенного порогового значения остановки дозирования.

Способ может быть повторен с множеством последовательных спонтанных вдохов.

Способ может дополнительно содержать беспроводную передачу данных, собранных датчиком, и/или данных, полученных из данных, собранных датчиком, на устройство, внешнее по отношению к ингалятору.

Способ может дополнительно содержать включение датчика или пробуждение датчика из состояния пониженного энергопотребления; считывание в ответ на включение или пробуждение датчика поправочного показания от чувствительного элемента датчика; и последующую калибровку данных, принимаемых от чувствительного элемента, с использованием упомянутого поправочного показания.

Способ может дополнительно содержать определение динамического нуля по скользящему среднему измерений датчика и динамическую калибровку датчика в соответствии с упомянутым динамическим нулем.

Способ может дополнительно содержать мониторинг барометрической активности окружающей среды с использованием дополнительного датчика барометрического давления на основе MEMS; и калибровку датчика, имеющего порт датчика, пневматически связанный с каналом потока, по упомянутому дополнительному датчику.

Способ может дополнительно содержать хранение данных, принимаемых от чувствительного элемента датчика, в буфере данных. Упомянутые данные могут соответствовать одному волновому сигналу вдоха/выдоха.

Способ может дополнительно содержать передачу данных от датчика и/или на него. Упомянутая передача может быть беспроводной. Упомянутая беспроводная передача может использовать протокол Bluetooth™, необязательно протокол Bluetooth™ с низким энергопотреблением (BLE).

Способ может дополнительно содержать процессор, опрашивающий чувствительный элемент дат-

чика с частотой, большей или равной 100 Гц.

Способ может дополнительно содержать фильтрацию неизбежного электрического шума и/или аномалий окружающей среды в данных, принимаемых от чувствительного элемента датчика.

Способ может дополнительно содержать применение температурной компенсации к данным, принимаемым от чувствительного элемента датчика давления, с использованием данных, принимаемых от чувствительного элемента температурного датчика.

Способ может дополнительно содержать определение объема воздуха, вдыхаемого или выдыхаемого пользователем ингалятора, по данным, получаемым чувствительным элементом датчика.

Способ может дополнительно содержать использование данных, получаемых чувствительным элементом датчика, для мониторинга приверженности к режиму дозирования и/или соблюдения условий доставки препарата.

В соответствии с третьим аспектом предлагается компьютерный программный продукт, содержащий инструкции для выполнения компьютерным процессором для осуществления способа второго аспекта.

В соответствии с четвертым аспектом предлагается ингалятор, по существу, как описано в настоящем документе с ссылкой на прилагаемые фигуры.

В соответствии с пятым аспектом предлагается способ, по существу, как описано в настоящем документе с ссылкой на прилагаемые фигуры.

В соответствии с шестым аспектом предлагается компьютерный программный продукт, по существу, как описано в настоящем документе с ссылкой на прилагаемые фигуры.

Далее примеры настоящего изобретения будут описаны со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых:

фиг. 1-5 иллюстрируют примеры расположения миниатюрного датчика давления для детектирования дыхания по отношению к каналу потока;

фиг. 6 представляет собой схему примера электроники датчика;

фиг. 7 иллюстрирует взаимосвязь между потоком и объемом во время спонтанного дыхания у пожилых пациентов с ХОБЛ; и

фиг. 8 представляет собой блок-схему, иллюстрирующую пример способа дозирования препарата.

Элементы, показанные на фигурах, изображены не в масштабе, но только для иллюстрации работы. Схожие элементы обозначены схожими ссылочными позициями.

В дополнение к датчикам давления дифференциального типа (с двумя портами) и датчикам типа измерителя уровня с одним портом, когда выполняют отдельные измерения до и после использования, рассмотренным выше, доступны датчики абсолютного или барометрического давления. Датчики барометрического давления откалиброваны относительно вакуума. Их иногда называют альтиметрами, поскольку из показаний барометрического давления можно вывести высоту. Датчики данного типа не рассматривались для использования в детектировании дыхания из-за их чрезвычайно широкого диапазона (20-110 кПа) и низкого разрешения. Учитывая, что типичный профиль дыхания может создавать изменения давления порядка только 0,2 кПа, будет необходима работа датчика в чрезвычайно узкой части его рабочего диапазона.

Однако благодаря миниатюризации, включая появление технологий MEMS и NEMS, стали доступны значительно улучшенные датчики. Типичный барометрический датчик на основе MEMS способен к работе от 20 до 110 кПа и может детектировать скорости потока меньше чем 30 л/мин (литров в минуту), что типично для спокойного дыхания взрослого человека, когда он пневматически связан с каналом потока, имеющим известное сопротивление потоку.

Использование барометрического датчика позволяет использовать барометрическое давление как базовый уровень на протяжении всего цикла измерения, что решает проблему неопределенности других подходов с одним портом.

Кроме того, знание локального барометрического давления может обеспечить некоторое представление о функционировании легких пациента. Можно предположить, что изменения атмосферного давления, такие как связанные с приближением грозовых фронтов, могут оказывать воздействие на дыхание пациента, возможно даже связанное с событиями астмы и ХОБЛ.

Датчики барометрического давления уже находятся в напряженном состоянии со внутренним портом сравнения, запечатанным внутри устройства под вакуумом. Это означает, что они имеют низкий гистерезис в представляющей интерес области.

Благодаря чрезвычайно малому размеру и массе своих чувствительных элементов датчики на основе MEMS могут реагировать на чрезвычайно малые изменения давления. Некоторые из них способны к разрешению изменений давления вплоть до 1 Па.

Датчики барометрического давления на основе MEMS могут включать все необходимые аналоговые схемы внутри блока датчиков. Температурная компенсация и/или цифровые интерфейсы также могут быть интегрированы с датчиком давления.

Например, чип (датчик давления) барометра/альтиметра Freescale MPL3115A2 MEMS является цифровым и использует интерфейс I²C для передачи информации о давлении на главный микрокомпью-

тер.

Датчики барометрического давления на основе MEMS могут быть упакованы в металл. Это обеспечивает РЧ-экранирование и хорошую тепловую проводимость для температурной компенсации.

Датчики барометрического давления на основе MEMS также имеют низкую стоимость, пониженное энергопотребление и очень малы. Это делает их особенно подходящими для использования в портативных и/или одноразовых устройствах, которые могут, например, питаться от батарей, таких как плоские элементы питания.

Небольшой размер датчиков барометрического давления на основе MEMS делает легким их включение в существующие конструкции ингаляторов. Может оказаться проще включить их в мундштук или рядом с ним для более точного измерения изменения давления, вызываемого вдохом или выдохом пациента.

Миниатюрный датчик барометрического давления может быть соединен непосредственно с воздуховодом пациента с использованием только небольшого отверстия в воздушном канале, что не требует никакой трубки. Это минимизирует возможность конденсации влаги и потенциального роста бактерий, связанных с эластомерной трубкой. Может быть включено внутреннее уплотнение, например гелевое уплотнение, для защиты сенсорного элемента от загрязнения.

Пример конфигурации такого типа показан на фиг. 1. Миниатюрный датчик 110 барометрического давления помещен около канала 120 потока, через который пациент дышит. Поток воздуха является, по существу, аксиальным, как указано стрелкой 130. Порт 111 датчика запечатан вместе с отверстием 121 в стенке 122 канала потока пневматическим (воздухонепроницаемым) уплотнением 140 (следует отметить, что если имеет место пневматическое соединение между портом датчика и каналом потока, уплотнение не должно быть полностью воздухонепроницаемым.). Порт 111 датчика, необязательно, содержит фильтр, например воздухонепроницаемый водонепроницаемый фильтр. Канал потока и уплотнение могут быть сформированы посредством процесса двухступенчатого прессования. Датчик 110 давления может быть смонтирован на печатной плате (ПП) 150 для обеспечения соединения с источниками питания и другой электроникой.

Вместо расположения уплотнения 140 вокруг канала между отверстием 121 и портом 111 датчика весь миниатюрный датчик может быть заключен внутри камеры, примыкающей к каналу потока, как проиллюстрировано на фиг. 2. Пневматическое уплотнение 240 расположено вокруг занимаемой датчиком площади и проходит везде от внешней части стенки 222 канала потока до поверхности 250, на которой смонтирован датчик 210 (например, поверхности компонента ПП). Фиг. 2 демонстрирует поперечное сечение; пневматическое уплотнение 240 окружает периметр датчика 210, независимо от того, имеет ли он круговую, квадратную, прямоугольную или какую-либо еще форму. Уплотнение 240, опора 250 датчика и стенка 222 канала потока образуют, таким образом, полость, пневматически изолированную от внешней окружающей среды, за исключением канала потока в месте отверстия 221. Давление на порте 211 датчика, следовательно, выровнено с давлением в канале потока у отверстия 221.

Поскольку доступны датчики на основе MEMS со встроенной температурной компенсацией, может отсутствовать необходимость в использовании внешних тепловых датчиков. Компенсация может быть обеспечена непосредственно на участке измерения, что повышает точность компенсации. Датчик на основе MEMS со встроенной температурной компенсацией может также играть роль компактного термометра дыхания, предоставляя дополнительную информацию пациенту и/или лицу, ухаживающему за ним. Если корпус датчика металлический, то это не только изолирует чувствительную внутреннюю электрическую схему от РЧ-полей, таких как связанные с мобильными телефонами или окружающими помехами, но также при этом датчик будет быстро приходить в равновесие с локальной температурой для обеспечения оптимальной температурной компенсации.

В вариантах осуществления с фиг. 1 и 2 миниатюрный датчик отделен от стенки канала потока воздушным промежутком. Для улучшения способности миниатюрного датчика к быстрому детектированию изменений температуры канала потока можно использовать теплопроводящую прокладку, как показано на фиг. 3. (Фиг. 3 в других отношениях похожа на фиг. 2.)

В примере конфигурации с фиг. 3 между (необязательно металлическим) корпусом миниатюрного датчика 310 и стенкой 322 канала потока предусмотрена теплопроводящая прокладка 360, такая как прокладка силиконового типа, используемая для отвода тепла от транзисторов. Чем больше площади соприкасающихся поверхностей, закрытые прокладкой, тем быстрее происходит выравнивание температуры. Прокладка 360 может поэтому проходить, по существу, по всей поверхности датчика 310, обращенной к стенке 322 канала потока.

Фиг. 4 показывает пример конфигурации, в которой теплопроводящая прокладка 460 выполнена из воздухонепроницаемого вещества, которое деформируется по контурам поверхностей датчика 410 и стенки 422 канала потока, между которыми она зажата. Следовательно, она обеспечивает хорошее тепловое соединение, в то же время играя роль пневматического уплотнения, что устраняет необходимость в отдельном уплотнительном элементе.

Альтернативной расположению датчика рядом с каналом потока является помещение всего датчика внутри воздуховода низкого давления устройства, подлежащего наблюдению, как проиллюстрировано на

фиг. 5. Например, датчик может быть помещен внутри корпуса DPI или "бункера" MDI под давлением (рMDI). (Термин бункер относится к корпусу ингалятора, который обычно содержит емкость для препарата.) В данной конфигурации датчик правильно измеряет давление (и, необязательно, температуру) самого потока воздуха, обеспечивая улучшенную точность. Поэтому также отсутствует необходимость в каком-либо уплотнительном элементе для создания пневматического канала между каналом 520 потока и портом 511 датчика или в какой-либо теплопроводящей прокладке для облегчения температурного равновесия между ними. Также нет необходимости в предоставлении датчику какого-либо доступа к окружающей среде со внешним давлением с целью эталона, поскольку эталон уже встроен в сам датчик в форме вакуумного эталона.

В примере с фиг. 5 миниатюрный датчик 510 барометрического давления смонтирован на внутренней поверхности стенки 522 канала потока, необязательно с помощью ПП 550. Стенка 522 канала потока может содержать углубленную часть 523, в которой расположен датчик 510, как показано, для уменьшения помех для потока воздуха, показанного как 530. Например, глубина такого углубления 523 может быть, по существу, равной толщине датчика 510, так что поверхность датчика, содержащая порт датчика 511, лежит на одной линии с частями внутренней поверхности стенки 522 канала потока с обеих сторон датчика 510. Углубление 523 может представлять собой объемный вырез стенки 522 или часть стенки, которая отходит радиально наружу относительно остальной стенки, как показано.

Следует отметить, что благодаря их малому размеру миниатюрные датчики давления можно использовать для наблюдения за потоком пациента через, например, небулайзеры, DPI или рMDI, что облегчает недорогостоящий мониторинг соблюдения условий в дополнение/вместо мониторинга приверженности, который подтверждает приведение устройства в действие. Упомянутый мониторинг соблюдения условий может быть реализован с использованием вспомогательного устройства, которое соединено с устройством дозирования через небольшое отверстие в воздуховоде, подлежащем наблюдению, или самом устройстве дозирования. Небольшой размер, высокая эффективность и низкая стоимость датчиков на основе MEMS делают их идеально подходящими для таких применений, в которых размер и вес особенно важны для пользователей, которым может быть необходимо постоянно носить свой ингалятор с собой.

Например, миниатюрный датчик барометрического давления может быть расположен рядом с мундштуком или в мундштуке. В качестве альтернативы, миниатюрный датчик барометрического давления может содержаться внутри модуля, прикрепленного к ингалятору и находящегося с ним в связи по текучей среде, и может быть расположен так, что уплотнение поддерживает одинаковое давление во внутренней части модуля и корпусе ингалятора. Модуль может, необязательно, содержать одно или несколько из электроники, средств питания и связи для питания и/или управления миниатюрным датчиком барометрического давления и/или для передачи показаний на приемник посредством проводного или беспроводного средства. Модуль может быть соединен (необязательно обратимо) с ингалятором посредством средства крепления и может находиться в связи по текучей среде с внутренней частью ингалятора и, следовательно, с каналом потока воздуха с помощью одного или нескольких отверстий в корпусе ингалятора.

Если выход миниатюрного датчика давления является цифровым, вся низкоуровневая обработка сигнала может быть выполнена в датчике, что экранирует его от внешних помех. Это позволяет без особых затруднений работать с сигналами порядка десятков паскалей, хотя для традиционных датчиков с внешней электрической схемой это является проблемой.

Фиг. 6 схематически показывает некоторые электронные компоненты примера миниатюрного датчика барометрического давления. Элемент 601 датчика пропускает аналоговые сигналы на аналогово-цифровой преобразователь (АЦП) 602. Цифровой выходной сигнал АЦП 602 затем усредняют фильтром скользящего среднего по множеству циклов для уменьшения шума. Могут быть выбраны под программным управлением различные средние, для того чтобы уравновесить шум в зависимости от времени отклика.

В качестве одного примера блок 603 представляет средство выбора одной из восьми различных кратностей передискретизации (то есть фильтра) в качестве выхода в 604. Наиболее быстрый отклик связан с $OSR=1$, но это также и параметр с наибольшим шумом. С другой стороны, $OSR=128$ вносит наименьший шум, но имеет самый медленный отклик. Оптимальный параметр может быть выбран в зависимости от конкретного применения. При параметре OSR , составляющем 16, выходной сигнал является достаточно чистым, а время обновления достаточно малым для большинства применений, связанных с дыханием.

Может оказаться желательным, например, для того чтобы записывать профили потока пациента, создание волнового сигнала, связанного с флуктуациями давления, детектируемого датчиком, в реальном времени. Если конструировать такой волновой сигнал из одиночных показаний датчика каждый раз, когда становятся доступны новые данные, будет получен волновой сигнал с блочными артефактами, а не гладкий волновой сигнал, в связи с задержками, связанными с каждым замером. Однако посредством настройки АЦП 602 на подходящую частоту, например приблизительно 100 Гц, и считывания данных с той же частотой, данные, представляемые на каждый замер, дополнительно усредняются, что приводит к

гораздо более гладкому волновому сигналу.

Усредненный выходной сигнал может затем быть передан на кольцевой буфер "первым пришел - первым ушел" (FIFO) (не показан) для хранения до тех пор, пока данные не смогут быть обработаны присоединенным процессором, интегрированным в устройство, или переданы для последующей обработки. Такой буфер FIFO может, например, хранить ряд выборок, приблизительно эквивалентных или слегка превосходящих один типичный волновой сигнал дыхания, для обеспечения захвата полного профиля вдоха/выдоха. Использование буфера уменьшает нагрузку на последовательном порту датчика в случаях, когда волновой сигнал не требуется в реальном времени. При добавлении беспроводной связи можно отслеживать приверженность пациента и соблюдение условий и передавать такую информацию, например, включающую в себя профили потока пациента, на пользовательское устройство, такое как смартфон или планшет. С пользовательского устройства данные могут, необязательно, быть переданы на устройство ухаживающего лица, например персональный компьютер (ПК) доктора. Это может быть сделано с помощью проводного соединения, например посредством порта универсальной последовательной шины (USB). В качестве альтернативы, используя беспроводную технологию, можно передавать результаты в окружающее пространство без сколько-нибудь значительного вмешательства в корпус продукта. Подходящие беспроводные технологии могут включать, например, технологии WiFi, такие как IEEE 802.11, технологии медицинской натальной компьютерной сети (MBAN), такие как IEEE 802.15, технологии коммуникации ближнего поля (NFC), мобильные технологии, такие как 3G, и технологии Bluetooth™, такие как Bluetooth™ с низким энергопотреблением (BLE). Беспроводной приемопередатчик, например, в форме чипа BLE, может быть подсоединен к миниатюрному датчику или интегрирован с ним.

Такая беспроводная связь может быть использована, например, для сообщения о приведении устройства в действие и/или об определении вдоха с отметками даты и времени в реальном времени. Эти данные могут быть обработаны вне устройства, и если результатом такой обработки является определение того, что необходимо восполнить прописанный препарат, пациенту, и/или лицу, ухаживающему за ним, и/или фармацевту может быть отправлен предупредительный сигнал. Предупредительные сигналы могут быть переданы посредством одного или нескольких пользовательских интерфейсов ингалятора (например, LED и/или зуммера), или посредством текстового сообщения, или электронного письма. В качестве другого примера, если в течение предварительно определенного периода после запланированного времени дозирования не было принято сообщений о дозировании, пациенту и/или лицу, ухаживающему за ним, может быть отправлено напоминание. Предупредительные сигналы могут также генерироваться, например, если частота использования превосходит безопасный порог. В качестве альтернативы, на ингаляторе может быть предусмотрен проводной соединитель, содержащий миниатюрный датчик давления, как описано, для передачи данных между датчиком и устройствами пациента и/или лица, ухаживающего за ним.

Доставка аэрозоля из небулайзеров может быть направлена на конкретные области легкого посредством регулирования скорости инспираторного потока. Например, препарат может быть выдан пациенту во время продолжительного вдоха при скорости потока, зафиксированной в диапазоне 18-20 л/мин с помощью специально созданного мундштука с высоким сопротивлением. Путем регулирования скорости потока воздуха, поступающего в легкие, можно исключить доставку препарата в некоторые области посредством заполнения их вначале свежим воздухом, а затем после заполнения активации генератора аэрозоля, так что еще не заполненные области легкого могут получать лекарственное средство.

Предсказуемость в таких системах зависит от наличия регулируемой скорости потока во время вдоха, что является сложным для самостоятельного достижения большинством пациентов, а в некоторых случаях невозможным, например для очень маленьких детей. Путем намеренного введения ограничителя, через которое пациент дышит, может быть реализована определенная регулировка скорости потока, что затем делает возможным применение определенного управления заполнением легких. Для оптимального отложения в легких такой способ требует от пациентов осуществления одного вдоха продолжительностью несколько секунд. Однако некоторые пациенты не могут переносить ни ограничитель в воздуховоде, ни долгие вдохи.

Кроме того, дыхание через ограничитель может создавать отрицательное плевральное давление, которое может фактически закрывать более мелкие дыхательные пути и, возможно, целевые части легкого.

Долгий вдох, требуемый такими системами, также может быть сложным для некоторых пациентов. Ингаляторы сухого порошка могут аэролизировать лекарственное средство быстрее, чем водные небулайзеры. Лекарственное средство в виде сухого порошка также имеет тенденцию к большей концентрации, чем водные растворы. Соответственно долгий вдох нельзя требовать с ингаляторами сухого порошка.

Долгий вдох и ограничители, требующиеся для регулировки потока, не подходят для использования в приводимом в действие спокойным дыханием ингаляторе, который по определению не требует от пациента ничего, кроме простого спокойного дыхания. Для таких применений регулируемая по времени доставка препарата в дискретных пакетах, как рассмотрено ниже, может обеспечивать определенное преимущество.

Если посмотреть в любой точке на кривую инспираторного дыхательного потока, кажется, что поток быстро изменяется, что делает его неподходящим для целевого отложения препарата. Однако в течение очень малых периодов времени поток фактически является относительно постоянным. Поэтому посредством доставки отмеренных доз сухого порошка в этих очень коротких временных интервалах можно получить преимущества целевого отложения препарата с использованием нормального спокойного дыхания. Препарат продолжает высвобождаться во время периодов постоянного потока, но удельная площадь целевого легкого может получать дозу в течение нескольких дыханий. Этот способ освобождает пациента от выполнения одного долгого вдоха и устраняет необходимость в мундштуке с ограничителем.

Для того чтобы этого способ надежно работал, ингалятор должен высвобождать препарат в дискретных пакетах точно в одной и той же точке на кривой вдоха от одного вдоха к другому. Поскольку упомянутая кривая может легче изменяться без использования мундштука с ограничителем, эта точка должна представлять собой очень конкретный поток. Это возможно при использовании миниатюрного датчика давления. Использование миниатюрного датчика давления для определения скорости потока означает, что изменения характера дыхания пациента автоматически учитываются, поскольку препарат всегда может высвобождаться при одной и той же скорости потока.

При использовании измерения давления для определения моментов доставки препарата ключевым подлежащим учету параметром является пиковый инспираторный поток (PIF), который определяет точку, в которой инспираторный поток начинает уменьшаться. PIF также соответствует максимальному изменению давления и поэтому несет информацию о требуемом рабочем диапазоне датчика. Для целей респираторной доставки препарата важно вводить препарат пациенту до достижения PIF, главным образом потому, что большая часть объема легкого в это время уже заполнена. Может быть желательным настолько раннее высвобождение препарата в инспираторном цикле, насколько это возможно, принимая во внимание время, требуемое для аэролизации препарата и его предоставления в дыхательные пути пациента для захвата.

Здоровые взрослые обычно демонстрируют пиковые инспираторные потоки >30 л/мин, тогда как взрослые с ХОБЛ демонстрируют даже более высокие потоки. Взрослые, страдающие кистозным фиброзом (CF), демонстрируют слегка более низкие пиковые потоки, составляющие около 16-19 л/мин. Таким образом, сенсорное устройство для пиковых потоков должно в состоянии иметь дело с диапазоном от 16 до 60 л/мин.

Следует отметить, что приведенные выше данные были получены из обзора различных исследований, в которых использовалось малое или отсутствующее сопротивление воздуховода. В любом типе ингалятора всегда будет иметь место некоторое сопротивление потоку воздуха. Фактически, устройства, которые используют датчики давления для определения потока пациента, на деле зависят от данного сопротивления при создании падения давления, подлежащего измерению. Поскольку ясно, что некоторое сопротивление необходимо, но какие-либо данные о чувствительности к данному параметру для пациентов с ХОБЛ отсутствуют, целесообразно использовать сопротивление, достаточно малое для того, чтобы оно было комфортным для пациента, но достаточно большое для создания требуемого падения давления. Подходящим является значение R , составляющее приблизительно $0,06$ (см H_2O)^{0.5}/(л/мин).

Приведенные выше данные иллюстрируют диапазон пиковых инспираторных потоков, связанных с дыханием пациентов в покое, и не представляют потоки, при которых должен быть доставлен аэрозоль. Во всяком случае они представляют потоки, при которых доставка аэрозоля должна прекращаться. Фактическая точка генерации аэрозоля должна быть расположена раньше в инспираторном цикле, когда легкие еще продолжают наполняться.

Теперь, когда для диапазона пациентов, которые могут встретиться, были установлены пиковые скорости потока, может быть идентифицирован подходящий порог срабатывания. Пиковый поток для типичного взрослого составляет около 30 л/мин, а для типичного ребенка 15 л/мин. Если генератор аэрозоля должен срабатывать, скажем, при 12 л/мин, препарат будет высвобождаться примерно на одну треть до PIF для взрослого, но ближе к двум третям до PIF для ребенка. Это говорит о том, что фиксированный порог может высвободить препарат слишком поздно в инспираторном цикле для пациентов с более низкими значениями PIF.

Хотя для адаптации к таким пациентам можно использовать более низкий порог срабатывания, альтернативный подход может заключаться в отслеживании дыхания пациента в течение одного, двух или более циклов. Оно может быть выполнено в виде одноразовой процедуры "персонализации ингалятора", может периодически обновляться, например, по назначению врача, или в ответ на напоминание, предоставляемое пациенту с помощью индикатора на устройстве или в электронном письме, или текстовом сообщении, или (при условии, что дозирование не предназначено в качестве критического по времени реагирования на чрезвычайную ситуацию, например на приступ астмы) каждый раз, когда пациент принимает дозу. Чем ближе к дозированию выполняется процедура персонализации, тем больше вероятность, что характер дыхания пациента во время дозирования будет совпадать с характером дыхания во время персонализации, и, следовательно, воздействие будет более точным. Таким образом, могут быть определены индивидуальные значения PIF и установлен подходящий фиксированный порог для данных кон-

кретных пациента и PIF. Такой подход переменного порога делает возможным задние пороги как процентной доли от PIF для любого заданного пациента. Если последующие PIF окажутся слишком близко к фиксированному порогу, определенному таким образом, срабатывание ингалятора может быть предотвращено, и пациенту может быть выдан предупредительный сигнал о состоянии слабого потока. В этом случае пациент должен дышать сильнее, для того чтобы получать лечение. Фактически, поскольку порог будет основан на фактической истории дыхания пациента, ему нужно только дышать так, как он дышал, когда была определена эта история.

Хотя срабатывание генератора аэрозоля всегда в определенной точке инспираторной кривой, чему способствует описанный выше переменный подход, обеспечивает постоянное дозирование, связанные с ним сложности могут не быть необходимыми, если может быть достигнуто достаточно низкое срабатывание. Если надежное срабатывание может быть достигнуто, скажем, при 50% типичного PIF ребенка, то то же самое срабатывание будет происходить даже раньше для взрослого пациента. Поэтому другим подходом может быть задание срабатывания настолько низким, насколько это возможно, для самых слабых ожидаемых PIF у пациентов. На основании представленных выше данных, оно, как представляется, должно происходить около 16 л/мин.

В нижеследующих абзацах будут рассмотрены как переменные, так и фиксированные пороги, чтобы рассмотреть возможные результаты. Следует отметить, что поскольку датчики барометрического давления на основе MEMS реагируют на барометрическое давление окружающей среды, которое может изменяться с течением времени, следует обратить внимание на начальное показание, на котором будет основано любое последующее срабатывание. Автоматическое считывание нуля (то есть поправки) может быть осуществлено непосредственно перед отслеживанием любого сигнала вдоха. Хотя это значение может изменяться с течением времени в ответ на изменения барометрического давления локальной окружающей среды, не ожидается, что это вызовет какие-либо проблемы, если лечение будет завершено в течение нескольких минут. В качестве альтернативы, можно использовать второй барометрический чип для отслеживания барометрической активности, что позволит использовать первый чип исключительно для детектирования дыхания.

Следует отметить, что каким бы ни был порог детектирования, он может быть реализован или в программном, или в аппаратном обеспечении. Первое может быть реализовано с использованием программного обеспечения, выполняемого на микроконтроллере, которое собирает данные о давлении от датчика в реальном времени. Второе, с другой стороны, избегает необходимости в передаче такого объема цифровых данных между датчиком и микроконтроллером посредством программирования внутреннего аппаратного регистра с пороговым значением и использования встроенной возможности прерывания устройства для подачи сигнала, когда этот порог достигается. Таким образом, главный микроконтроллер устанавливает порог в устройстве и ждет, когда произойдет прерывание, без необходимости в дальнейшей связи с устройством. Например, датчик может быть настроен на генерацию прерывания в любом случае, когда детектируется изменение давления, составляющее 20 Па или больше. Если чувствительный элемент опрашивается с частотой, составляющей приблизительно 100 Гц, внутренний фильтр датчика будет иметь достаточную выборку для своего внутреннего усреднения для получения выходного сигнала, отличного от шума.

В дополнение к скорости потока, следует учитывать объем. Если скорость потока, используемая для срабатывания высвобождения аэрозоля, имеет место в то время, когда большая часть вдыхаемого объема уже прошла, мало препарата попадет в легкие. Это происходит потому, что последние приблизительно 150 см³ (у взрослых) могут не достигать даже альвеол. Скорее всего, они заполняют анатомическое мертвое пространство, связанное с трахеей и верхними дыхательными путями. Когда достигается PIF, у взрослых субъектов уже происходит вдох приблизительно 0,6 л от общего объема 0,7 л. Это представляет собой 85% от объема, вдыхаемого за одно дыхание. Другими словами, ко времени, когда достигается PIF, только 15% дыхательного объема остается для вдоха.

Фиг. 7 (основанная на документе "The relationship between spontaneous expiratory flow-volume curve configuration and airflow obstruction in elderly COPD patients", Nozoe et. al., RESPIRATORY CARE, статья в печати, 9 апреля 2013 г.) иллюстрирует взаимосвязь между потоком и объемом во время спонтанного дыхания у пожилых пациентов с ХОБЛ. Фиг. 7 показывает произвольную точку срабатывания приблизительно на половине пути до PIF, примерно на 2,5 л/с (литров в секунду), обозначенную сплошной вертикальной линией, проходящей через первый участок обоих графиков. Линия пересекает график объема примерно на 0,36 л, что составляет 0,36/0,7=51% от общего объема, вдыхаемого за одно дыхание. Другими словами, произошел вдох примерно половины объема одного дыхания. Это говорит о том, что любая точка срабатывания, основанная на инспираторном потоке, должна быть ограничена 50% PIF или меньше.

Важным ограничением любой системы респираторной доставки препарата, которое следует учитывать, является время, которое необходимо генератору аэрозоля/порошка на реакцию до его срабатывания. В качестве примера рассмотрим небулайзер, который доставляет аэрозоль в дискретных пакетах продолжительностью 100 мс каждый и ограниченных только одним пакетом на вдох. Предположим, что требуется около 40 мс для выпуска аэрозоля с момента первой активации (то есть срабатывания) генера-

тора аэрозоля. Предположим также, что наибольшая частота дыхания составляет приблизительно 33 вдоха/мин (вдохов в минуту), причем каждое дыхание длится 1,8 с. В предположении, что отношение I:E (вдоха к выдоху) составляет 1:3, вдох будет продолжаться $1,8/4=450$ мс. Время до достижения PIF составит тогда примерно половину от него или 225 мс. Это означает, что если генерация аэрозоля запускается на половине пути до PIF, что в данном примере составляет 113 мс, аэрозоль фактически не будет высвобождаться еще 40 мс или до 153 мс. Это составляет $153/225=68\%$ пути до PIF. Это поздно с точки зрения генерации аэрозоля, в частности потому, что аэрозоль высвобождается в течение 100 мс. В этом случае генерация аэрозоля прекратится на $153+100=253$ мс или только через 28 мс после PIF. Это все еще может быть приемлемым, но для того чтобы фактически высвободить препарат (в отличие от срабатывания) на половине пути до PIF, срабатывание должно происходить приблизительно на $(113-40)/225=32\%$ до PIF. В этом случае генерация аэрозоля прекратится на $85+100=173$ мс, что отстоит на 52 мс от PIF.

Для ингалятора, который высвобождает лекарственное средство в дискретных пакетах, можно эмулировать режим целевого отложения препарата активируемых вдохом небулайзеров, упомянутый выше, посредством регулировки точки срабатывания. Это позволяет избежать необходимости для пациента в долгом вдохе при определенным образом отрегулированной скорости потока. Если пакеты препарата подаются рано в инспираторном цикле, они проходят глубоко в дистальные участки легких. При высвобождении позже в цикле они проходят только в верхнюю часть легких. При высвобождении где-либо посередине воздействие будет происходить на промежуточные области легкого. При условии, что скорость потока вдоха относительно постоянна в течение периода доставки препарата, можно направлять доставку препарата в различные части легкого посредством управления конкретным моментом и продолжительностью высвобождения каждого пакета. Таким образом, можно эмулировать терапию активируемыми вдохом небулайзерами с целевым отложением с ограниченным потоком препарата при использовании простого спокойного дыхания. Это делает целевую доставку препарата доступной для младенцев, маленьких детей и пациентов, неспособных к долгим вдохам по любой другой причине.

Лекарственное средство в виде сухого порошка для такого ингалятора может быть упаковано в блистеры, содержащие необходимое количество лекарственного средства для одной дозы. Оно может быть высвобождено в течение нескольких, например от 5 до 10, вдохов посредством активации пьезоэлектрического вибратора один раз на вдох. Следует отметить, что существует компромисс между любым порогом срабатывания и внутренним шумом давления, генерируемым чипом барометра. Когда порог срабатывания регулируют на все более слабые потоки (то есть давления), достигается точка, в которой шум давления, генерируемый в чипе, начинает выглядеть как сигнал фактического дыхания, что приводит к возможности ложных срабатываний. При захвате волновых сигналов фактического дыхания тот же шум вызывает изменчивость наблюдаемой позиции срабатывания. Кроме того, поскольку данный чип представляет собой барометр, чем ниже порог срабатывания, тем большая возможность существует того, что быстрые изменения окружающей среды будут выглядеть как фактические сигналы. Эта проблема может быть уменьшена посредством фильтрации этих аномалий в программном обеспечении.

Порог срабатывания, составляющий 5 л/мин, со скользким средним от 10 до 20, например 12, выборк хорошо работает в этом контексте (при использовании сопротивления, составляющего 0,049 (см H₂O)^{0,5}/(л/мин)). Применение срабатывания на 32%, рассмотренного выше, вводит ограничение PIF 5 л/мин/0,32=15,6 л/мин. Поскольку оно меньше чем 16 л/мин, определенные ранее для пациентов с CF, его можно использовать в качестве фиксированного порога. Однако при желании также можно реализовать переменный порог на основе индивидуальных PIF пациентов.

Переменный порог срабатывания может быть полезным при лечении различных заболеваний и медицинских состояний. Некоторые заболевания (включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), кистозный фиброз (CF) и астму), которые характеризуются сужением верхних дыхательных путей, имеют тенденцию к усилению отложения препарата именно в этих областях посредством импакции. Это происходит потому, что импакция возрастает с увеличением скорости потока, а локальные скорости потока возрастают при сужении дыхательных путей. Хотя для некоторых местных препаратов это может быть желательным с точки зрения доставки, потеря препарата посредством импакции в верхних дыхательных путях также уменьшает количество препарата, доступного для легкого на периферии (в альвеолах). Кроме того, любой препарат, который не достигает периферии легкого, будет оставаться там не очень долго, потому что более высокие скорости потока уменьшают время, доступное для осаждения и диффузии, основных методов отложения на периферии.

Большинство ингаляторов требуют высоких скоростей потока для доставки препарата пациенту. Однако такие сильные потоки усиливают импакцию и, следовательно, отложение препарата таким образом, который невозможно контролировать. С другой стороны, приводимые в действие спокойным дыханием ингаляторы работают при гораздо более низких скоростях потока, тем самым уменьшая потери из-за импакции. В общем, чем ниже скорость потока, тем меньше препарата будет потеряно на импакцию во рту и горле, что оставляет больше препарата, доступного для потери посредством целенаправленной импакции на сдвоенных верхних дыхательных путях (например, у пациентов с ХОБЛ, CF или астмой) или в случае, когда таких препятствий нет (например, у пациентов с эмфиземой), на периферии легкого. Потоком управления скоростью потока, при которой начинается и/или прекращается высвобождение

препарата, препарат может быть направлен в различные части легких. Потеря препарата из-за импакции на нецелевых участках также уменьшается, так что требуется меньше препарата, и содержащая препарат часть ингалятора, например блистеры, может быть сделана меньшего размера. Поскольку ингаляторы часто требуется носить постоянно, такое уменьшение размера желательно. Это является особым преимуществом, когда одноразовые картриджи с препаратом предоставляются отдельно от многоразового корпуса ингалятора, поскольку картриджи могут быть сделаны меньше и легче, что снижает стоимость доставки и делает возможным более эффективное упаковывание.

В качестве другого примера, если обструкция (например, опухоль) блокирует часть верхних дыхательных путей, и желательна доставка препарата мимо обструкции глубже в легкие, препарат может высвобождаться при более низкой скорости потока для минимизации потери препарата на этой опухоли из-за импакции. С другой стороны, если желательна доставка препарата непосредственно на опухоль, препарат может высвобождаться при более высокой скорости потока, что максимизирует импакцию непосредственно на опухоль.

Такое точное таргетирование на лету возможно в ингаляторе сухого порошка, где время отклика механизма высвобождения препарата (например, пьезоэлектрического вибратора, производящего выброс мелкого порошка из болюса агломерированного порошка) относительно мало. Технология жидкостных небулайзеров не предоставляет достаточно быстрого отклика, поскольку значительно больше времени требуется для выдавливания жидкости через сетку для ее аэрозолизации. В качестве одного примера некоторые ультразвуковые небулайзеры жидкостного типа имеют время задержки распыления после начала ультразвуковой вибрации, составляющее 0,4 с, что на порядок больше, чем время задержки у типичных ингаляторов сухого порошка. В качестве другого примера US 5515841 A описывает задержку распыления, связанную с мембранными жидкостными небулайзерами, в которых на сетке образуются капли, причем упомянутые капли должны быть очищены до того, как может начаться распыление. Такие проблемы отсутствуют в ингаляторах сухого порошка.

Использование переменных точек срабатывания означает, что в ингаляторе, содержащем многоразовую часть и одноразовый картридж с лекарственным препаратом, различные препараты с различными целевыми областями могут быть прикреплены к одному и тому же устройству. Различные картриджи могут, например, быть идентифицированы электронным образом, или с помощью непосредственного соединения, или с использованием беспроводного способа. Непосредственные соединения могут включать логику, такую как нагрузочные резисторы или переключики, или энергонезависимую память, такую как электрически стираемую программируемую доступную только для чтения память (EEPROM), или флэш, которые могут быть считаны многоразовой частью. Беспроводные соединения могут включать BLE или метки коммуникации ближнего поля (NFC), например радиочастотный идентификатор (RFID).

Кроме того, с переменными точками срабатывания цель может быть изменена на лету. Например, небольшое количество препарата может быть доставлено в одну часть легкого, а большее количество в другую в течение нескольких спокойных вдохов. Это может облегчать проведение некоторых новых лечебных процедур, которые не могут быть реализованы с использованием одного продолжительного вдоха. Например, может оказаться желательным воздействовать на определенную область глубоко в легких, которая заблокирована суженной областью выше в легких. Посредством регулировки точки срабатывания между вдохами можно на первом вдохе использовать вдыхаемый препарат, высвобождаемый при относительно высокой скорости потока, для того чтобы открыть те дыхательные пути, которые блокируют целевую область, а затем, на втором вдохе, доставлять оставшуюся дозу в более дистальную целевую область при относительно низкой скорости потока.

В зависимости от сложности используемого чипа миниатюрного датчика барометрического давления сам чип может генерировать сигнал начала дозирования на основании своего собственного мониторинга показаний давления. Как описано ранее, программируемые пороги, установленные главным процессором, могут устанавливать фактическую точку срабатывания. Также может быть возможным программировать сопротивление воздуховода аналогичным образом, что делает возможной адаптацию одного чипа ко множеству применений ингалятора, причем каждое имеет свое собственное уникальное значение сопротивления. Чип, хранящий весь волновой сигнал в своем FIFO для последующего извлечения, освободит главный процессор от необходимости захвата данной информации в реальном времени, что позволит ему выполнять другие задачи.

Можно использовать беспроводную схему (например, содержащую модуль BLE) для передачи профилей потока пациента приложению, которое сможет затем вычислять определенные параметры дыхания. Ингалятор сможет таким образом передать обработку, требующуюся для такой задачи, на, например, процессор смартфона. Основные результаты, определенные таким приложением, такие как частота дыхания (RR), PIF и так далее, могут быть затем отправлены обратно на ингалятор. Другим преимуществом такого "подхода приложения" будет перенаправление обработки данных пациента с устройства доставки препарата на приложение, что уменьшает требования к аппаратному обеспечению и способствует уменьшению возможных форм-факторов ингаляторов. Еще одним преимуществом этого подхода является то, что программное обеспечение, выполняемое на смартфоне, такое как прикладное программное обеспечение, можно изменять быстрее, чем программное обеспечение, выполняемое на ингаляторе.

В дополнение к функциям ингаляторов, описанным выше, может быть разработана функция спирометра для ингалятора с использованием датчика барометрического давления на основе MEMS. Например, чип, такой как чип барометра MPL3115A2, в дополнение к предоставлению обновлений давления в реальном времени, необходимых для применений приводимого в действие спокойным дыханием ингалятора, может автоматически записывать максимальное и минимальное давление, которые он детектирует. Это можно использовать в недорогом мониторе производительности DPI или rMDI, обеспечивающем простую оценку пиковых давлений (и, следовательно, потоков), достигаемых пациентом с помощью таких устройств. Для использования чипа в таком применении можно использовать простой процессор для 1) сброса регистров максимального/минимального давления перед использованием; 2) захвата текущего барометрического давления в качестве опорной "поправки"; 3) мониторинга подлежащей измерению операции и 4) обратного считывания регистров. Разница между этими конечными значениями регистров и поправочным значением представляет собой пиковое давление выдоха или вдоха. Отсюда и из известного сопротивления каждого устройства можно вычислить фактические пиковые скорости и объемы потока (вдоха и выдоха). Такие функции могут, например, быть предоставлены модулем BLE во время простоя, когда он не используется для связи.

В качестве другого примера можно рассмотреть кривую экспираторного потока при спокойном дыхании для предсказания объема форсированного выдоха за 1 с (FEV1) и, следовательно, обструкции дыхательных путей без необходимости в операциях форсированного выдоха, типичных для традиционной спирометрии. FEV1 может быть определен на основании информации о экспираторном потоке после пика, полученной во время нормального спокойного дыхания. Таким образом, посредством захвата профиля экспираторного потока пациента во время нормального спокойного дыхания, даже во время доставки препарата, можно оценивать обструкцию дыхательных путей в реальном времени. В дополнение к лечению пациента ингалятор может тем самым также определять эффективность упомянутого лечения с течением времени, что, возможно, будет приводить к улучшенным результатам.

Фиг. 8 представляет собой блок-схему типичного способа 800 дозирования препарата посредством ингалятора. На этапе 810 пользователь начинает дышать через мундштук. На этапе 820 миниатюрный датчик барометрического давления, содержащий порт датчика, пневматически связанный с мундштуком, определяет изменение давления на упомянутом порте датчика. На этапе 830 определенные данные сохраняют в буфер данных. На этапе 840 определенные данные передают на процессор. На этапе 850 упомянутый процессор определяет, что происходит вдох. На 860 в ответ на упомянутое определение контроллер подает сигнал дозирования. На 870 в ответ на прием упомянутого сигнала дозирования механизм дозирования ингалятора высвобождает препарат в канал потока. На этапе 880 вдох завершается, и пользователь выдыхает. Все этапы способа 800 происходят во время одного респираторного цикла при спокойном дыхании.

Способу 800 может предшествовать открывание контейнера с одной дозой лекарственного средства, такого как блистер. Блистер может быть полностью опустошен во время этапа 870. В качестве альтернативы способ 800 может быть повторен в течение последовательной серии респираторных циклов, причем часть содержимого блистера вводится пользователем во время каждого вдоха до тех пор, пока блистер не будет опустошен после, например, 6 или 7 вдохов.

Приведенное выше описание относится к примерам использования настоящего изобретения, но следует понимать, что возможны другие реализации и варианты.

Кроме того, специалист в данной области техники может модифицировать или изменять конкретную геометрию и расположение определенных деталей приспособления. Другие варианты и модификации также будут очевидны для специалиста в данной области техники. Такие варианты и модификации могут включать в себя эквивалентные и другие признаки, которые уже известны и которые могут быть использованы вместо или в дополнение к признакам, описанным в настоящем документе. Признаки, которые описаны в контексте отдельных вариантов осуществления могут предлагаться в комбинации в одном варианте осуществления. С другой стороны, признаки, которые описаны в контексте одного варианта осуществления, могут также предлагаться отдельно или в любой подходящей комбинации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Приводимый в действие спокойным дыханием ингалятор сухого порошка, содержащий:
 датчик барометрического давления на основе микроэлектромеханической системы (MEMS) или на основе наноэлектромеханической системы (NEMS), содержащий чувствительный элемент;
 канал потока, через который пользователь может осуществлять ингаляцию;
 порт датчика упомянутого датчика барометрического давления, причем порт датчика пневматически соединен с каналом потока;
 процессор, выполненный с возможностью:
 обработки данных, принимаемых от чувствительного элемента датчика барометрического давления, определения того, что первый вдох и выдох при спокойном дыхании пользователем произошел через упомянутый канал потока на основании измерений, полученных от упомянутого датчика барометри-

ческого давления,

определения того, что второй вдох при спокойном дыхании пользователем осуществляется через упомянутый канал потока на основании измерений, полученных от упомянутого датчика барометрического давления; и

генерирования переменного сигнала начала дозирования в ответ на определение того, что происходит второй вдох при спокойном дыхании, причем переменный сигнал начала дозирования основан на измерениях, полученных от упомянутого датчика барометрического давления во время первого вдоха и выдоха при спокойном дыхании пользователем; и

механизм дозирования, выполненный с возможностью приема переменного сигнала начала дозирования и высвобождения лекарственного средства в виде сухого порошка в канал потока во время второго вдоха при спокойном дыхании на основании переменного сигнала начала дозирования.

2. Ингалятор по п.1, в котором переменный сигнал начала дозирования основан на пиковой скорости инспираторного потока (PIF) первого вдоха и выдоха при спокойном дыхании пользователем.

3. Ингалятор по п.1, в котором

упомянутый процессор дополнительно выполнен с возможностью:

определения динамического нуля по скользящему среднему измерений, полученных от упомянутого датчика барометрического давления; и

калибровки упомянутого датчика барометрического давления в соответствии с упомянутым динамическим нулем.

4. Ингалятор по любому из предшествующих пунктов, в котором упомянутый механизм дозирования выполнен с возможностью высвобождения лекарственного средства в виде сухого порошка в дискретных временных пакетах, имеющих продолжительность от 50 до 500 мс.

5. Ингалятор по п.1, в котором:

упомянутый процессор дополнительно выполнен с возможностью после осуществления определения того, что осуществляется второй вдох при спокойном дыхании, обработки измерений, принимаемых от упомянутого датчика давления, для осуществления определения того, что целевой объем легких пользователя был заполнен;

упомянутый процессор дополнительно выполнен с возможностью подачи сигнала прекращения дозирования в ответ на упомянутое определение того, что целевой объем легких пользователя был заполнен; и

механизм дозирования дополнительно выполнен с возможностью прекращения высвобождения лекарственного средства в виде сухого порошка в канал потока в ответ на прием упомянутого сигнала прекращения дозирования.

6. Ингалятор по п.5, в котором процессор выполнен с возможностью осуществления определения того, что целевой объем легких пользователя был заполнен, когда упомянутые измерения, принимаемые от упомянутого датчика давления, указывают на то, что скорость потока воздуха в канале потока, усредненная по времени, достигла предварительно определенного порогового значения остановки дозирования.

7. Ингалятор по любому из предшествующих пунктов, содержащий многоразовую часть и сменный картридж с лекарственным препаратом.

8. Ингалятор по п.7, в котором упомянутая многоразовая часть содержит электронное средство идентификации картриджа.

9. Ингалятор по п.3, в котором

упомянутый процессор дополнительно выполнен с возможностью:

включения упомянутого датчика барометрического давления или пробуждения упомянутого датчика барометрического давления из состояния пониженного энергопотребления; и

динамической калибровки упомянутого датчика барометрического давления в соответствии с упомянутым динамическим нулем в ответ на включение или пробуждение упомянутого датчика барометрического давления.

10. Ингалятор по п.1, в котором упомянутый датчик барометрического давления содержит термометр, и

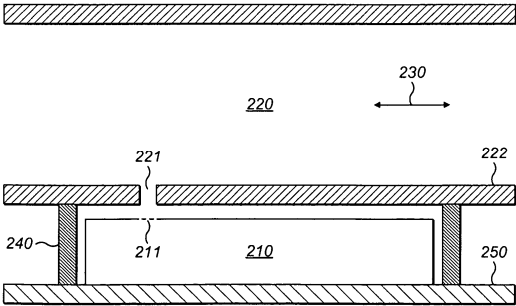
упомянутый процессор дополнительно выполнен с возможностью использования обратной связи от термометра упомянутого датчика барометрического давления для определения того, что второй вдох при спокойном дыхании осуществляется через упомянутый канал потока.

11. Ингалятор по п.1, в котором упомянутый датчик барометрического давления содержит термометр, выполненный с возможностью детектирования температуры дыхания пользователя через канал потока, и

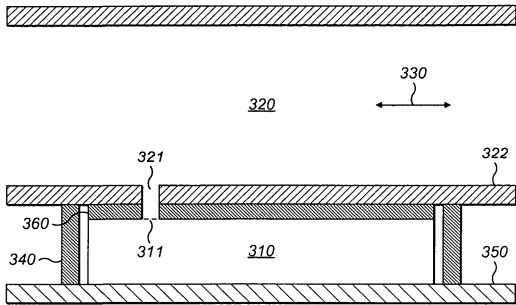
упомянутый процессор дополнительно выполнен с возможностью предоставления информации пользователю или лицу, ухаживающему за ним, на основании температуры дыхания пользователя.

12. Способ дозирования лекарственного средства в виде сухого порошка посредством ингалятора, приводимого в действие спокойным дыханием, причем упомянутый способ содержит этапы, на которых:

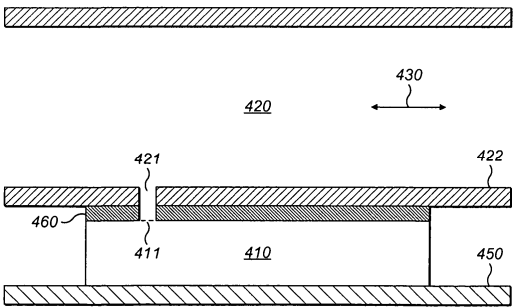
определяют, что первый вдох и выдох при спокойном дыхании пользователем произошел через ка-



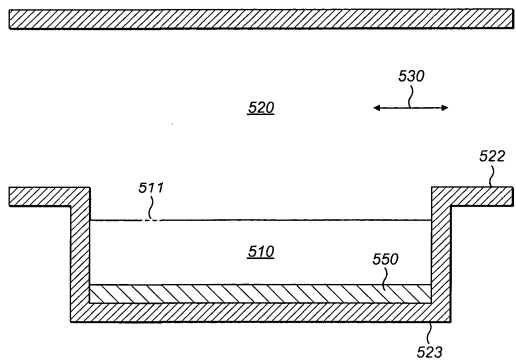
Фиг. 2



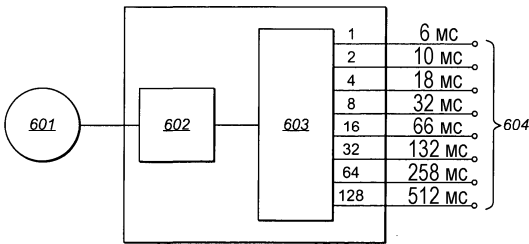
Фиг. 3



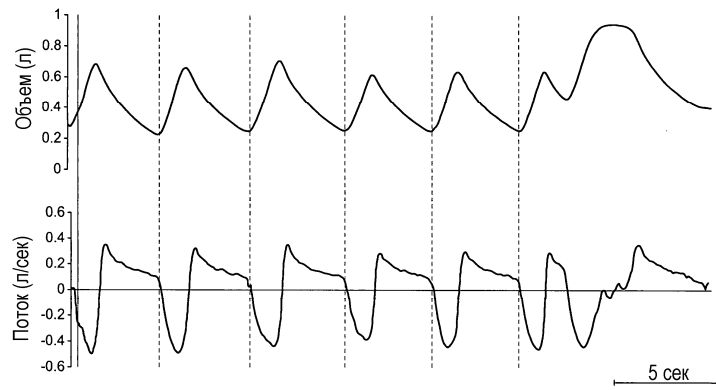
Фиг. 4



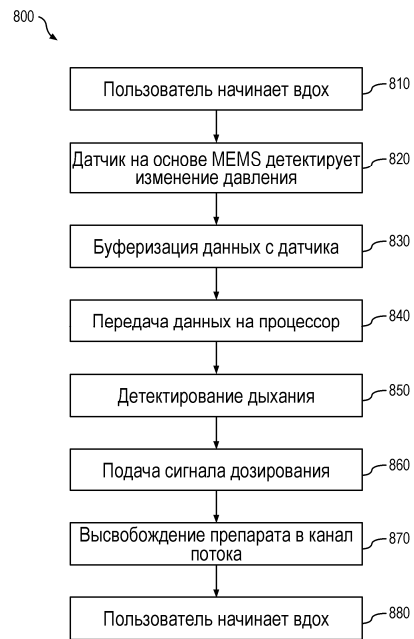
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

