

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992164** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.11

(51) Int. Cl. *A61M 15/00* (2006.01)
A61M 16/00 (2006.01)
A61M 11/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.21

(54) ОПТИЧЕСКИЙ ДАТЧИК ДОЗЫ ИНГАЛЯТОРА СУХОГО ПОРОШКА

(31) 62/475,095

(32) 2017.03.22

(33) US

(86) PCT/US2018/023562

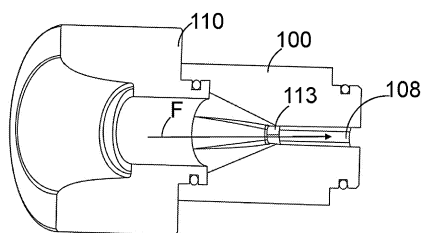
(87) WO 2018/175579 2018.09.27

(71) Заявитель:
**МАЙКРОДОУЗ ТЕРЕПЬЮТКС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
Вайтцель Дуглас, Чан Филип (US)

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(57) Ингалятор сухого порошка, содержащий первую камеру, имеющую отверстие, для удерживания сухого порошка и газа, и вторую камеру, соединенную с первой камерой по меньшей мере одним проходом, для приема сухого порошка в аэрозолизированной форме из первой камеры и доставки аэрозолизированного сухого порошка пользователю. По меньшей мере один оптический датчик отслеживает частицы аэрозолизированного порошка, проходящие во второй камере. Вибратор, присоединенный к первой камере, аэрозолизирует сухой порошок и вынуждает аэрозолизованный порошок перемещаться по меньшей мере через один проход, тем самым доставляя порошок из первой камеры во вторую камеру в виде аэрозолизированного сухого порошка. Блок управления вибратором управляет работой вибратора на основе количества частиц аэрозолизированного порошка, проходящих во второй камере и доставляемых пользователю.



A1

201992164

201992164

A1

ОПТИЧЕСКИЙ ДАТЧИК ДОЗЫ ИНГАЛЯТОРА СУХОГО ПОРОШКА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ ЗАЯВКИ

[001] Настоящая заявка заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/475095, поданной 22 марта 2017 года, содержание которой явно включено в настоящий документ в ее полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[002] Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся в целом к области доставки фармацевтических препаратов и лекарственных средств. Особо полезное свойство могут представлять отслеживание и регулирование доставки фармацевтического препарата или лекарственного средства пациенту, и это будет описано в связи с таким полезным свойством, хотя предполагаются и другие полезные свойства.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[003] Известно, что определенные заболевания респираторного тракта поддаются лечению с помощью непосредственного применения терапевтических средств. Поскольку наиболее легкодоступной формой этих средств является сухой порошок, их применение наиболее удобно осуществлять путем вдыхания порошкового материала через нос или рот. Эта порошковая форма приводит в результате к лучшему использованию лекарственного препарата в том смысле, что лекарственное средство осаждается именно в требуемом месте и там, где может потребоваться его действие; поэтому, очень незначительные дозы лекарственного средства часто столь же эффективны, как и более значительные дозы, введенные другими путями, с явным уменьшением при этом случаев возникновения нежелательных побочных эффектов и стоимости лекарственного препарата. Альтернативно лекарственное средство в порошковой форме может быть применено для лечения заболеваний, отличных от заболеваний респираторной системы. При осаждении лекарственного средства на очень больших площадях поверхности легких оно может быть очень быстро абсорбировано в кровоток; поэтому, этот способ применения может быть использован вместо введения с помощью инъекции, таблетки или других традиционных средств.

[004] Текущие ингаляторы сухого порошка (DPI), в целом представляющие собой пассивные устройства, не содержат датчика или механизма для подтверждения того, что доза состава, представляющего собой сухой порошок, была успешно доставлена пациенту. В зависимости от способа, применяемого в DPI для отмеривания и распыления состава, существуют разнообразные виды неисправностей, которые могут препятствовать успешной доставке пользователю дозы целиком. Среди этих видов неисправностей есть следующие: (1) механическая неисправность механизма отмеривания состава, препятствующая подаче правильного количества состава в канал вдоха; (2) засорение

внутренних каналов или дезагрегирующих сеток из-за скапливания порошка, особенно если в ингалятор вносится влага, вследствие чего состав не может протекать так свободно, как было задумано; (3) неисправность механизмов прокалывания капсулы, препятствующая выходу порошка из первичной упаковки лекарственного средства; (4) неисправность, связанная с материалами ленты с блистерами (такими как отслаиваемая покровная мембрана), механизмами для отслоения или механизмами для продвижения дозы, препятствующая выходу порошка из первичной упаковки лекарственного средства; и (5) связанные с пациентом виды неисправностей, такие как недостаточный инспираторный поток или выдох внутрь ингалятора.

[005] Хотя счетчики дозы ингалятора могут указывать на правильное приведение в действие ингалятора, механизм счетчика дозы не может подтвердить правильную доставку состава пользователю посредством вдыхания. В некоторых случаях пациент может обнаруживать вкус, связанный с составом лекарственного средства, но этот способ является ненадежным, поскольку он зависит от конкретного доставляемого состава или от чувства вкуса пациентов, на которое может влиять ряд факторов, включая еду или напитки, принятые сразу перед применением ингалятора, или наличие определенных симптомов заболевания, например, заложенности носа или воспаления в ротовой полости, тканях языка или зубов, что может неблагоприятно повлиять на вкус. Кроме того, в высокоэффективных активных устройствах DPI меньшие количества состава могут быть доставлены более непосредственно в респираторный тракт без прилипания к внутренней поверхности ротовой полости или языка, в случае чего в ротовой полости могут присутствовать недостаточные количества материала для его обнаружения посредством чувства вкуса.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[006] Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способам, устройствам и/или системам регулирования дозировки фармацевтического препарата (фармацевтических препаратов) или лекарственного средства (лекарственных средств), доставляемого (доставляемых) через ингалятор. В определенных вариантах осуществления ингалятор способен обнаруживать, что лекарственное средство или лекарственный препарат были доставлены в корректном количестве и при корректных условиях (таких как инспираторный поток) пользователю. В некоторых вариантах осуществления эта информация явно представляется пользователю сразу после приема дозы с помощью ингалятора.

[007] Эти способы, устройства и/или системы обеспечивают существенные преимущества над известными DPI. Продукты и инструменты, применяемые для считывания наличия и/или потока материала в виде частиц, на сегодняшний день доступны в большом количестве практических реализаций, использующих разнообразные технологии считывания. Эти продукты в целом полагаются на такие технологии, как подходы с применением естественного, инфракрасного или лазерного излучения в отраженном свете или проходящем свете; обнаружение электростатического заряда на движущихся частицах; измерение расстояния с помощью ультразвука; измерение потока, основанное на эффекте Доплера, с применением радиочастоты/микроволн; или системы с ионизационной камерой, применяющие радиоактивные материалы. Большинство этих типов систем с датчиками основаны на

относительно дорогих компонентах и материалах, часто требуют периодической калибровки и задуманы для проведения точных измерений. Кроме того, физический размер аппаратного оборудования, применяемого в большинстве этих подходов, является препятствием для применения в работающих от батареи ручных устройствах, и в случае с устройствами с радиоактивной ионизационной камерой, представляет угрозу здоровью и безопасности пациента. Однако, из этого списка технологий оптические датчики, применяющие инфракрасное или видимое излучение, дают возможности для очень недорогих реализаций, особенно если для прикладной задачи допустима более низкая степень точности. В частности, применение компонентов, чувствительных к инфракрасному свету, является предпочтительным, поскольку они менее чувствительны к окружающим световым помехам, технология является отработанной, что уменьшает риски, связанные с техникой и доступностью компонентов, и, следовательно, ее стоимость может быть очень низкой. Оптические датчики относительно невосприимчивы к составу, представляющему собой порошок, влажности окружающей среды или электрическим помехам. Стойкость к воздействию влажности особенно важна, если датчик применен в ингаляторе спокойного дыхания, в котором присутствует влажный выдох пациента. Таким образом, оптическое считывание лекарственного средства или лекарственного препарата, доставляемого пользователю, является идеальным для избавления от упомянутой выше недоработки известных DPI.

[008] Различные другие аспекты, признаки и преимущества вариантов осуществления станут очевидны из подробного описания и прилагаемых к нему графических материалов. Следует также понимать, что как вышеизложенное общее описание, так и следующее подробное описание являются примерными и не ограничивают объем вариантов осуществления. В описании и в формуле изобретения форма единственного числа включает объекты ссылки в форме множественного числа, если из контекста явно не следует иное. В дополнение, в описании и формуле изобретения термин «или» означает «и/или», если из контекста явно не следует иное. Более того, использование термина «фармацевтический препарат» и/или «лекарственное средство» указывает на один активный ингредиент или комбинации активных ингредиентов и не предназначено для толкования как ограничение одним активным ингредиентом. Наконец, описание в настоящем документе недостатков и недоработок определенных известных устройств или способов не предназначено для исключения известных устройств или способов из объема формулы изобретения. Конечно, определенные варианты осуществления могут предусматривать применение известных устройств или способов, не страдая при этом от описанных в настоящем документе недостатков и недоработок.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[009] На фиг. 1 показаны виды в перспективе ингалятора в соответствии с одним или более вариантами осуществления.

[010] На фиг. 2–3 показаны виды в перспективе компоновки оптического датчика, состыкованной с мундштуком ингалятора в виде внешнего устройства, в соответствии с одним или более вариантами осуществления.

[011] На фиг. 4 показана примерная принципиальная схема преобразования сигнала оптического датчика в соответствии с одним или более вариантами осуществления.

[012] На фиг. 5 показана структурная схема контроллера ингалятора в соответствии с одним или более вариантами осуществления.

[013] На фиг. 6 показан график, изображающий примерный выходной сигнал оптического датчика и площадь под кривой, вычисленную на основе выходного сигнала, в соответствии с одним или более вариантами осуществления.

[014] На фиг. 7 показан график, изображающий выходные данные анализатора размеров частиц для одной дозирочной последовательности в соответствии с одним или более вариантами осуществления.

[015] На фиг. 8 показано изображение выходных данных оптического датчика дозы с (a) мелкими частицами и (b) крупными частицами в соответствии с одним или более вариантами осуществления.

[016] На фиг. 9 показан график, изображающий точность линейного моделирования в зависимости от значений весовых коэффициентов a и b в соответствии с одним или более вариантами осуществления.

[017] На фиг. 10 показан график, изображающий линейный регрессионный анализ начальной калибровки набора дискретных значений, соответствующих образцу, с применением одинаковых весовых коэффициентов в отношении AUC и RMS в соответствии с одним или более вариантами осуществления.

[018] На фиг. 11 показан график, изображающий линейный регрессионный анализ для второй калибровки набора дискретных значений, соответствующих образцу, содержащего большие дозы порошка, в соответствии с одним или более вариантами осуществления.

[019] На фиг. 12 показан график, изображающий линейный регрессионный анализ как для набора дискретных значений, соответствующих образцу, начальной калибровки, так и для набора дискретных значений, соответствующих образцу, второй калибровки в соответствии с одним или более вариантами осуществления.

[020] На фиг. 13 показана блок-схема способа 200 доставки лекарственного средства с помощью ингалятора в соответствии с одним или более вариантами осуществления.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[021] В следующем описании в целях пояснения многочисленные конкретные подробности изложены для обеспечения полного понимания вариантов осуществления. Однако специалисты в данной области техники примут во внимание, что варианты осуществления могут быть воплощены на практике без этих конкретных подробностей или с эквивалентной компоновкой. В других случаях хорошо известные структуры и устройства показаны в форме структурной схемы, чтобы избежать ненужных неясностей в вариантах осуществления настоящего изобретения.

[022] Настоящие варианты осуществления относятся к устройству для введения лекарственного препарата в виде сухого порошка для вдыхания субъектом. Некоторые варианты осуществления устройства могут быть классифицированы как ингалятор сухого порошка (DPI). Некоторые варианты осуществления устройства могут также быть классифицированы как небулайзер сухого порошка (в противоположность жидкостному небулайзеру), в частности, если спокойное дыхание используется для доставки лекарственного препарата, представляющего собой сухой порошок, за несколько вдохов. Устройство может взаимозаменяемо называться в настоящем документе «устройством» или «ингалятором», причем оба эти названия относятся к устройству для введения лекарственного препарата в виде сухого порошка для вдыхания субъектом, предпочтительно за несколько вдохов и наиболее предпочтительно с использованием спокойного дыхания. «Спокойное дыхание» предпочтительно относится к вдоху и выдоху во время нормального дыхания в состоянии покоя, в противоположность форсированному дыханию.

[023] Структура и работа ингаляционного устройства

[024] На фиг. 1A–1C показан ингалятор 100, выполненный с возможностью приема вдоха пользователя через мундштук устройства, предпочтительно при спокойном дыхании, и доставки дозы лекарственного препарата за несколько последовательных вдохов. В одном варианте осуществления, проиллюстрированном на фиг. 1A–1C, ингалятор 100 может быть выполнен с возможностью активации преобразователя 102 больше чем один раз для доставки дозы фармацевтического препарата целиком из картриджа 104 для лекарственного средства пользователю. Во время работы, когда пользователь делает вдох через мундштук, воздух втягивается во впускное отверстие для воздуха ингалятора, через трубопровод для потока воздуха в устройстве и из мундштука в легкие пользователя; по мере вдыхания воздуха через трубопровод для потока воздуха лекарственный препарат, представляющий собой сухой порошок, выпускается внутрь пути воздушного потока и увлекается воздухом, вдыхаемым пользователем. Таким образом, трубопровод для потока воздуха предпочтительно определяет путь воздуха от впускного отверстия для воздуха до выпускного отверстия (т. е. проема, образованного мундштуком). Каждый цикл дыхания предусматривает вдох и выдох, т. е. за каждым вдохом следует выдох, так что последовательными вдохами предпочтительно называются вдохи в последовательных циклах дыхания. После каждого вдоха пользователь может либо сделать выдох обратно внутрь мундштука ингалятора, либо сделать выдох за пределы ингалятора (например, отводя свой рот от мундштука и выпуская воздух, участвовавший во вдохе, в сторону). В одном варианте осуществления последовательными вдохами называют каждый раз, когда пользователь делает вдох через ингалятор, который может являться или не являться каждым разом, когда пациент делает вдох в своем дыхательном акте.

[025] В одном варианте осуществления ингалятор 100 может содержать несколько предварительно отмеренных доз композиции лекарственного средства, представляющего собой сухой порошок, содержащей по меньшей мере один лекарственный препарат, при этом каждая отдельная доза из нескольких предварительно отмеренных доз находится внутри картриджа 104 для лекарственного средства, такого как блистер 106. В контексте настоящего документа блистер 106 может содержать

емкость, подходящую для содержания дозы лекарственного препарата, представляющего собой сухой порошок. Предпочтительно, несколько блистеров могут быть размещены в виде карманов на ленте, т. е. картридже для лекарственного средства. Согласно предпочтительному варианту осуществления отдельные блистеры могут быть размещены на расслаиваемой ленте или упаковке с лекарственным средством, которая содержит лист основания, на котором образованы блистеры для определения в нем карманов для содержания точных доз лекарственного препарата, и лист покрытия, который герметично скреплен с листом основания так, что лист покрытия и лист основания могут быть расслоены; таким образом, соответствующие листы основания и покрытия могут быть выполнены с возможностью отделения с расслоением друг от друга для высвобождения дозы, содержащейся внутри каждого блистера. Блистеры могут также быть предпочтительно размещены разнесенным образом, более предпочтительно в прогрессивной компоновке (например, прогрессии в виде последовательности) на ленте так, чтобы каждая доза была доступна отдельно.

[026] На фиг. 1A–1C показан ингалятор 100, выполненный с возможностью активации преобразователя 102 больше чем один раз для доставки дозы фармацевтического препарата целиком из единственного блистера 106 пользователю. В одном варианте осуществления ингалятор 100 может содержать трубопровод 108 для потока воздуха, выполненный с возможностью обеспечения движения воздуха через ингалятор 100, когда пользователь делает вдох через мундштук 110. В одном варианте осуществления ингалятор 100 может содержать датчик 112 вдоха, выполненный с возможностью обнаружения воздушного потока через трубопровод 108 для потока воздуха и отправки сигнала на контроллер 114 при обнаружении воздушного потока. В одном варианте осуществления контроллер 114 может быть выполнен с возможностью активации механизма 116 продвижения ленты с лекарственным средством при обнаружении потока воздуха датчиком 112 (в некоторых случаях при обнаружении первого потока воздуха). Механизм 116 продвижения ленты с лекарственным средством может быть выполнен, например, с возможностью продвижения ленты 104 с лекарственным средством на фиксированное расстояние (например, на длину одного блистера) так, чтобы блистер 106 находился в непосредственной близости от дозировочной камеры 118 (или в одном варианте осуществления смежно или по сути смежно с ней). Мембрана (не показана) может быть выполнена с возможностью закрывания открытого конца дозировочной камеры 118 в одном варианте осуществления. В одном варианте осуществления преобразователь 102 может контактировать с мембраной дозировочной камеры 118. В одном варианте осуществления контроллер 114 может быть выполнен с возможностью активации преобразователя 102 при обнаружении активирующего события. В одном варианте осуществления для запуска активации преобразователя 102 может потребоваться обнаружение нескольких вдохов. Например, контроллер 114 может быть выполнен с возможностью активации преобразователя 102 при обнаружении потока воздуха датчиком 112 (в некоторых случаях при обнаружении последующего потока воздуха, например, второго, третьего или более позднего). Преобразователь 102 может быть выполнен с возможностью вибрации, тем самым передавая вибрацию на мембрану, для аэролизации и переноса фармацевтического препарата из блистера 106 в дозировочную камеру 118. В одном варианте осуществления вибрация преобразователя 102 также доставляет аэролизированный фармацевтический препарат в дозировочную камеру 118 через выходной канал 120 и пользователю через мундштук 110.

[027] Преобразователь 102 может представлять собой пьезоэлектрический элемент, выполненный из материала, который имеет высокую частоту, а предпочтительно ультразвуковую резонансную частоту вибрации (например, приблизительно от 15 до 50 кГц), и который вынужден вибрировать с конкретной частотой и амплитудой в зависимости от частоты и/или амплитуды электрического тока возбуждения, подаваемого на пьезоэлектрический элемент. Примеры материалов, из которых может быть выполнен пьезоэлектрический элемент, могут включать кварц и поликристаллические керамические материалы (например, титанат бария и цирконат-титанат свинца). Преимущественно благодаря вибрации пьезоэлектрического элемента на ультразвуковых частотах шум, связанный с вибрацией пьезоэлектрического элемента на более низких (т. е. звуковых) частотах, может быть устранен.

[028] В некоторых вариантах осуществления ингалятор 100 может содержать датчик 112 вдоха (также называемый в настоящем документе датчиком потока или датчиком дыхания), который осуществляет считывание, когда пациент делает вдох через устройство; например, датчик 112 может иметь форму датчика вдоха, датчика скорости воздушной струи или датчика температуры. Согласно одному варианту осуществления электрический сигнал может быть передан на контроллер 114, содержащийся в ингаляторе 100, каждый раз, когда датчик 112 обнаруживает, что пользователь делает вдох, так что доставка дозы осуществляется за несколько вдохов пользователя. Например, датчик 112 может включать традиционный датчик потока, который генерирует электрические сигналы, являющиеся индикаторами потока и/или давления воздушной струи в трубопроводе 108 для потока воздуха, и передает те сигналы через электрическое соединение на контроллер 114, содержащийся в ингаляторе 100, для управления приведением в действие преобразователя 102 на основе тех сигналов и схемы дозирования, сохраненной в памяти (не показана). Предпочтительно, датчик 112 может представлять собой датчик вдоха. В настоящем документе неограничивающие примеры датчиков вдоха, которые могут быть применены в соответствии с вариантами осуществления, могут включать датчик вдоха микроэлектромеханической системы (MEMS) или датчик вдоха наноэлектромеханической системы (NEMS). Датчик вдоха может быть расположен внутри или поблизости трубопровода 108 для потока воздуха с целью обнаружения осуществления вдыхания пользователем через мундштук 110.

[029] Ингалятор 100 может также содержать миниатюрный инфракрасный (ИК) оптический датчик 113, расположенный на внутренней поверхности трубопровода 108 для потока воздуха с целью считывания частиц лекарственного препарата, представляющего собой порошок, проходящего мимо оптического датчика 113 посредством воздушной струи F. Предпочтительно оптический датчик 113 может быть расположен таким образом, чтобы лекарственный препарат, представляющий собой порошок, доставляемый внутрь пути инспираторного потока пользователя, проходил мимо оптического датчика 113 и считывался им. В одном варианте осуществления оптический датчик 113 может содержать передатчик (светоизлучающий диод или LED) и приемник (приемник, представляющий собой фототранзистор), размещенный таким образом, чтобы ИК-излучение с передатчика проецировалось непосредственно на приемник. В еще одном варианте осуществления оптический датчик 113 может содержать как ИК-передатчик, так и приемник, так что приемник принимает с передатчика излучение, отраженное от частиц, находящихся перед датчиком. Предпочтительно оптический датчик 113 может генерировать сигналы, указывающие на количество лекарственного препарата, представляющего собой

порошок, предназначенного для прохождения через трубопровод 108 для потока воздуха посредством воздушной струи F, и передавать те сигналы через электрическое соединение на контроллер 114.

[030] Предпочтительно контроллер 114 может быть осуществлен в виде кристалла интегральной схемы специального назначения и/или некоторого другого типа кристалла сверхбольшой интегральной схемы. Альтернативно контроллер 114 может принимать форму микропроцессора или дискретных электрических и электронных компонентов. Как будет более полно описано ниже, контроллер 114 может управлять питанием, подаваемым от традиционного источника 154 питания (например, одной или более батарей постоянного тока) на преобразователь 102, согласно дыхательному циклу пользователя и/или количеству лекарственного препарата, представляющего собой порошок, прошедшего через трубопровод 108 для потока воздуха и доставленного пользователю. Питание может быть подано на преобразователь 102 через электрическое соединение между вибратором и контроллером 114. В одном варианте осуществления электрическое возбуждение может быть применено к преобразователю 102 после генерирования контроллером 114, и вспомогательная схема преобразования электрического питания (не показана) преобразует напряжение источника питания постоянного тока в импульсы высокого напряжения (обычно 220 В пик-пик) на частоте возбуждения.

[031] Память может включать энергонезависимые запоминающие среды, информация в которых хранится в электронной форме. Память может включать одну или более из оптическичитаемых запоминающих сред, запоминающих сред на основе электрического заряда (например, EEPROM, RAM и т. д.), твердотельных запоминающих сред (например, флеш-накопителя и т. д.) и/или других электронночитаемых запоминающих сред. Электронное хранилище может хранить алгоритмы дозирования, информацию, определенную процессорами, информацию, принятую с датчиков, или другую информацию, обеспечивающую функциональность, описанную в настоящем документе.

[032] Во время работы блистер 106 может быть проколот и вставлен в дозирующую камеру 118 на мембрану описанным ранее образом. Пользователь вдыхает воздух через трубопровод 108 для потока воздуха, и воздушная струя генерируется на протяжении трубопровода 108 для потока воздуха. Поток и/или давление вдоха воздушной струи F могут быть считаны датчиком 112 и переданы на контроллер 114, который подает питание на преобразователь 102 на основе сигналов и сохраненной схемы дозирования. Например, для каждого вдоха, обнаруженного датчиком 112 вдоха, контроллер 114 может активировать преобразователь 102 на предварительно определенное количество времени. Контроллер 114 может регулировать амплитуду и частоту питания, подаваемого на преобразователь 102, до тех пор, пока они не будут оптимизированы для наилучших возможных дезагрегации и образования взвеси порошка из капсулы внутри воздушной струи посредством потока воздуха. Контроллер 114 может также управлять активацией преобразователя 102 согласно количеству лекарственного препарата, представляющего собой порошок, доставляемого пользователю на основе сигналов, принятых с оптического датчика 113. В некотором варианте осуществления контроллер 114 может активировать преобразователь 102 в начале каждого вдоха пользователя для последовательности циклов дыхания до тех пор, пока весь лекарственный препарат, представляющий собой порошок, предназначенный для сеанса дозирования, не будет доставлен в инспираторный поток пользователя. Контроллер 114 может

также управлять пользовательским интерфейсом (не показан) на ингаляторе, который указывает, была ли каждая доза лекарственного препарата принята правильно, на основе сигналов, принятых с датчика 112 вдоха и/или оптического датчика 113.

[033] Структура и работа оптического датчика

[034] На фиг. 2 показан вид сверху узла трубки ИК-датчика ингалятора в соответствии с вариантом осуществления. Как показано на фиг. 2, оптический датчик 113 может быть расположен на внутренней поверхности трубопровода 108 для потока воздуха ингалятора 100 для считывания с помощью датчика 113 прохождения частиц лекарственного препарата, представляющего собой порошок, посредством воздушной струи. На фиг. 3 показан вид сверху еще одного узла трубки ИК-датчика ингалятора в соответствии с вариантом осуществления. Как показано на фиг. 3, ингалятор 100 может содержать мундштук 110 для способствования доставке лекарственного препарата, представляющего собой порошок, пользователю. Оптический датчик 113 может быть расположен на внутренней поверхности трубопровода 108 для потока воздуха ингалятора 100 смежно с мундштуком 110 для считывания с помощью датчика 113 прохождения частиц лекарственного препарата, представляющего собой порошок, посредством воздушной струи.

[035] Специалисты в данной области техники примут во внимание, что оптический датчик 113 может быть выполнен с возможностью работы либо в режиме отраженного света, либо в режиме проходящего света. В режиме отраженного света оптический датчик 113 может содержать как ИК-передатчик (светоизлучающий диод или LED), так и приемник, представляющий собой фототранзистор, сконструированный для оптимальной реакции при длине волны, используемой передатчиком. Элементы как в виде передатчика, так и в виде приемника могут быть расположены в модуле датчика, так что излучение с элемента в виде передатчика, отражаемое от материала перед датчиком в пределах определенного рабочего расстояния, эффективно принимается приемным элементом. Например, ИК-свет, переданный LED, может быть отражен от частиц состава лекарственного средства по мере их прохождения мимо линии прямой видимости оптического датчика 113 и может быть принят фототранзистором с преобразованием в электронный сигнал.

[036] При работе в режиме отраженного света минимальный сигнал датчика указывает на отсутствие состава, а максимальный сигнал указывает на наличие большого количества состава. Электронные компоненты для преобразования сигнала усиливают электронный сигнал с приемника до уровней напряжения, совместимых с контроллером 114, обычно в диапазоне от 0 до 3,3 В. Электронные компоненты для преобразования сигнала также обеспечивают источник стабильного тока для передатчика и могут также применять фильтрацию для уменьшения электронного или теплового шума, присутствующего в выходных данных датчика.

[037] При работе в режиме проходящего света передатчик и приемник оптического датчика 113 могут быть расположены таким образом, чтобы ИК-излучение проецировалось непосредственно из LED на приемник, представляющий собой фототранзистор. По мере прохождения состава лекарственного средства через этот спроецированный «луч» частицы отбрасывают тени на приемник, тем самым

уменьшая количество принятого света. Это уменьшение принятого света может быть преобразовано в электронный сигнал и обработано схожим образом, как и в случае работы в режиме отраженного света, с тем исключением, что происходит по сути инвертирование сигнала; то есть максимальный уровень сигнала указывает на отсутствие состава, а минимальный сигнал указывает на наличие большого количества состава.

[038] С целью уменьшения сложности интеграции компонентов и стоимости ингалятора 100 в предпочтительном варианте осуществления использован оптический датчик 113, который объединяет как передатчик, так и приемник в один модуль. Датчики, работающие как в режиме отраженного света, так и в режиме проходящего света, доступны в этой интегрированной форме, как должно быть известно и понятно специалисту в данной области техники. Однако в применении индивидуальных компонентов для передатчика и приемника могут быть преимущества, в первую очередь меньшая стоимость компонентов. Раздельные компоненты передатчика и приемника могут также быть выполнены с возможностью работы либо в режиме отраженного света, либо в режиме проходящего света.

[039] На фиг. 4 изображена примерная принципиальная схема преобразования сигнала оптического датчика в соответствии с одним или более вариантами осуществления. Как показано на фиг. 4, схема 156 преобразования сигнала оптического датчика может принимать и преобразовывать сигналы оптического датчика 113 для их подачи на вход контроллера 114. Схема 156 преобразования сигнала может содержать следующие функциональные блоки, осуществленные в виде вспомогательных схем схемы 156 преобразования сигнала:

(1) датчик и схему питания датчика, содержащую источник напряжения постоянного тока и развязывающий конденсатор C5, для подачи питания на приемник, представляющий собой фототранзистор; и Q1, R1 и R17 для поддержания постоянного тока, протекающего через LED датчика, при этом LED и приемник, представляющий собой фототранзистор, содержат оптический датчик U2;

(2) схему опорного напряжения, состоящая из U3, R13 и C8, которая подает стабильное, регулируемое опорное напряжение на схему питания LED и схему (4) управления смещением;

(3) логарифмический трансимпедансный усилитель, состоящий из U1A, D3 и C1, который преобразует ток приемника, представляющего собой фототранзистор, в напряжение, пропорциональное логарифму тока. Логарифмический усилитель используется для повышения эффективности усилителя посредством применения нелинейного коэффициента усиления к относительно небольшим сигналам, сформированным оптическим датчиком;

(4) схему управления смещением, состоящую из U1D, D1, D2, R9, R14, R10, R11, R12 и C4, которая подает смещение на вход логарифмического трансимпедансного усилителя с целью поддержания постоянного уровня напряжения постоянного тока на выходе оптического датчика в отсутствие порошка;

(5) каскад усиления напряжения и низкочастотный фильтр, распределенные между двумя инвертирующими каскадами усилителя, причем первый каскад состоит из U1B, R3, R15, R4, C2, и второй

каскад состоит из U1C, R16, R5, R6, R7, R8 и C3. Каскад усиления усиливает выходной сигнал датчика с высоким коэффициентом усиления (приблизительно 484 В/В), который нужен для масштабирования сигнала до уровней, пригодных для дискретизации с помощью основанного на микроконтроллере или основанного на системе сбора данных аналого-цифрового преобразователя.

[040] В предпочтительном варианте осуществления схема 156 преобразования может быть интегрирована в контроллер 114 ингалятора 100 либо в виде полностью интегрированного варианта осуществления, либо в виде отдельного модуля.

[041] Обнаружение вдоха и запуск элемента в виде вибратора

[042] На фиг. 5 проиллюстрированы различные функциональные компоненты и работа контроллера 114. Как будет понятно специалистам в данной области техники, хотя функциональные компоненты, показанные на фиг. 5, предназначены для цифрового варианта осуществления, следует принять во внимание, что компоненты по фиг. 5 могут быть реализованы в виде аналогового варианта осуществления.

[043] В одном варианте осуществления контроллер 114 может содержать микроконтроллер 150 для управления питанием, подаваемым на преобразователь 102, на основе цикла дыхания пользователя и количества лекарственного препарата, представляющего собой порошок, доставленного пользователю. В предпочтительном варианте осуществления контроллер 114 может определять цикл дыхания пользователя на основе сигналов, принятых с датчика 112 вдоха. В одном варианте осуществления после включения ингалятора 100 давление в трубопроводе 108 для потока воздуха может быть отслежено датчиком 112 дыхания для определения того, когда пользователь начинает дышать. Например, микроконтроллер 150 может определять, дышит ли пользователь, посредством вычисления степени изменения давления в пределах трубопровода 108 для потока воздуха. Степень изменения давления могут затем сравнивать с предварительно определенными верхней и нижней границами для гарантирования того, что произошла надлежащая степень изменения. Эти верхняя и нижняя границы используются для отсеивания колебаний внешнего давления во внешней среде, например, при неожиданных изменениях высоты, использовании ингалятора спокойного дыхания в движущемся транспортном средстве, открывании или закрывании дверей, метеорологических условиях, связанных с сильным ветром, и т. д., что может привести к ложным запускам из-за высокой чувствительности датчика вдоха. Когда степень изменения находится между предварительно определенными верхней и нижней границами, это значит, что было обнаружено начало вдоха цикла дыхания.

[044] В некоторых вариантах осуществления после обнаружения начала вдоха микроконтроллер 150 может накапливать значения давления, приведенные в соответствие с единицами измерения объемной скорости потока, для вычисления объема вдоха. По мере продолжения дыхания накопление приведенных в соответствие значений давления может быть остановлено в ответ на то, что значения давления пересекают нулевую точку, переходя в положительный диапазон, где начинается выдох. В одном варианте осуществления микроконтроллер 150 может сравнивать объем вдоха с предварительно определенным порогом для определения того, представляет ли собой обнаруженное

объемное значение надлежащий объем вдоха. Если объем вдоха превышает предварительно определенный порог, микроконтроллер 150 может обнаружить начало вдоха для следующего цикла дыхания пользователя. Если объем вдоха не превышает предварительно определенный порог, текущий дыхательный акт игнорируют и определение объема вдоха для первого цикла дыхания пользователя повторяют. В предпочтительном варианте осуществления микроконтроллер 150 может непрерывно отслеживать сигналы, принимаемые с датчика 112 вдоха, для определения цикла дыхания пользователя.

[045] В некоторых вариантах осуществления при обнаружении начала следующего вдоха в виде надлежащей степени изменения давления и при превышении относительным давлением предварительно определенного порога запуска микроконтроллер 150 может генерировать сигнал запуска дозирования. В ответ на генерирование сигнала запуска дозирования во втором цикле дыхания микроконтроллер 150 может продвигать ленту с лекарственным средством в положение, связанное с дозирочной камерой 118. В ответ на генерирование сигнала запуска дозирования для любого последующего цикла дыхания микроконтроллер 150 может активировать пьезоэлектрический элемент 102 на предварительно определенное количество времени для доставки лекарственного средства пользователю. В некоторых вариантах осуществления схема дозирования может активировать пьезоэлектрический элемент 102 на предварительно определенную продолжительность времени. Например, сигнал запуска дозирования может активировать пьезоэлектрический элемент 102 на приблизительно 100 миллисекунд для циклов дыхания с третьего по шестой и может активировать пьезоэлектрический элемент 102 на приблизительно 300 миллисекунд для циклов дыхания с седьмого по десятый (общее время активации составляет приблизительно 1,6 секунды). Следует принять во внимание, что число циклов дыхания и предварительно определенная продолжительность времени для схемы дозирования не являются ограничивающими и могут варьироваться на основе особенностей лекарственного средства и/или пользователя.

[046] Следует принять во внимание, что сеанс дозирования может быть повторен для одного или более последующих циклов дыхания для гарантирования того, что доставлена вся доза лекарственного препарата, представляющего собой порошок. Как более подробно описано ниже, контроллер 114 может также управлять активацией преобразователя 102 на основе количества лекарственного препарата, представляющего собой порошок, который был доставлен пользователю. Следует принять во внимание, что число циклов дыхания и предварительно определенная продолжительность времени для сеанса дозирования не являются ограничивающими и могут варьироваться на основе особенностей лекарственного средства и/или пользователя.

[047] Оптическое считывание дозы

[048] В одном варианте осуществления микроконтроллер 150 может управлять питанием, подаваемым на преобразователь 102, на основе количества лекарственного препарата, представляющего собой порошок, доставленного пациенту. Например, микроконтроллер 150 может определять количество лекарственного препарата, представляющего собой порошок, который был доставлен пользователю, на основе сигнала, принятого с оптического датчика 113, и формулы расчета, сохраненной в памяти 152. В некотором варианте осуществления микроконтроллер 150 может управлять активацией преобразователя

102 до тех пор, пока рассчитанное доставленное количество лекарственного препарата, представляющего собой порошок, не достигнет предварительно определенного порога дозирования, таким образом завершая сеанс дозирования.

[049] В некоторых вариантах осуществления контроллер 114 может активировать преобразователь 102 в начале каждого вдоха пользователя для последовательности циклов дыхания до тех пор, пока весь лекарственный препарат, представляющий собой порошок, предназначенный для сеанса дозирования, не будет доставлен в инспираторный поток пользователя. В некоторых вариантах осуществления контроллер 114 может применять методики цифровой обработки сигнала с целью выделения различных атрибутов сигнала оптического датчика 113 для расчета количества состава лекарственного средства, прошедшего в инспираторный поток пользователя. Например, различные атрибуты сигнала могут быть использованы для расчета количества доставленного состава, включая пиковый сигнал относительно времени, время нарастания и спада сигнала, спектральный состав и полученную площадь под кривой (AUC), например, с помощью интегрирования сигнала относительно времени и масштабирования результирующего значения AUC с помощью калибровочного коэффициента, преобразующего его в фактический массовый расход. На фиг. 6 показан график, изображающий примерный выходной сигнал оптического датчика и площадь под кривой, вычисленную на основе выходного сигнала, в соответствии с одним или более вариантами осуществления. В частности, на фиг. 6 изображены примерные выходные данные оптического датчика (нижние линии) после доставки шести впрысков лекарственного препарата, представляющего собой порошок, посредством ингалятора. Верхняя линия представляет собой площадь под кривой (AUC), вычисленную на основе вычисленных дискретизированных выходных данных, которая может быть использована для определения общего количества лекарственного препарата, представляющего собой порошок, доставленного пользователю.

[050] Как описано выше, контроллер 114 может применять алгоритм цифровой обработки сигнала к сигналам оптического датчика 113 для расчета количества состава лекарственного средства, прошедшего в инспираторный поток пользователя. Во время применения ингалятора было обнаружено, что в зависимости от состава порошка лекарственного средства более мелкие частицы имеют тенденцию к выбросу из камеры для дозы в первую очередь в составе дозы, тогда как более крупные частицы выбрасываются медленнее и спорадически по мере опустошения камеры для дозы. Это может быть подтверждено посредством применения лазерного анализатора размеров частиц, такого как Sympatec HELOS с приспособлением для испытания ингалятора, сконструированного для измерения распределения частиц по размерам сухого порошка, выпускаемого из ингаляторов сухого порошка. На фиг. 7 показан график, изображающий выходные данные анализатора размеров частиц для одной дозирочной последовательности между вторым впрыском дозы и шестым впрыском дозы в соответствии с одним или более вариантами осуществления. В частности, на фиг. 7 показано, что распределение частиц по размерам на выходе из ингалятора, загруженного Respirose (лактозой ML-001), отклоняется в сторону меньших частиц для раннего дозируемого впрыска, тогда как по мере прогрессии номера впрыска в пределах дозы распределение сдвигается в сторону более крупных частиц.

[051] Сдвиг в распределении частиц по размерам можно также наблюдать в выходном сигнале оптического датчика 113, как проиллюстрировано на фиг. 8. Как показано на фиг. 8, выходные данные (а) оптического датчика изображают выходные данные для более мелких частиц, тогда как выходные данные (б) оптического датчика изображают выходные данные для более крупных частиц. Сигналы оптического датчика, записанные во время первого из последовательности дозируемых впрысков, содержат большую площадь под кривой ниже высокочастотного состава сигнала, причем эта площадь по сути не содержит высокочастотных составляющих сигнала, сгенерированных датчиком. По мере прогрессии дозируемых впрысков в пределах одной дозирочной последовательности свободная площадь под кривой уменьшается до того момента, когда виден только высокочастотный состав сигнала. Это было обосновано тем, что облако мелких частиц отражало бы свет передатчика датчика обратно на приемник датчика с большей интенсивностью, поскольку более размытый сигнал приводит к более сильному низкочастотному ответному сигналу, подобно тому как свет автомобильных фар отражается от густого тумана, затрудняя возможность увидеть другие объекты, тогда как меньшее количество более крупных частиц были бы видны как индивидуальные признаки сигнала или «всплески» по мере прохождения частиц мимо датчика при их увлечении потоком воздуха.

[052] Одна из проблем при расчете массы доставленного порошка на основе этих выходных сигналов датчика заключается в том, что более мелкие частицы, хоть и создают больший сигнал, могут содержать меньше массы, чем меньшее количество крупных частиц, так что простое вычисление площади под кривой (AUC) может потенциально привести к большим ошибкам в рассчитанной массе. По этой причине необходим более сложный алгоритм обработки сигнала для выделения надлежащей информации из разных сигналов для более точного учета разниц в содержании частиц с определенным размером в каждом случае.

[053] Приведенный ниже алгоритм вычисляет две составляющие дискретизированного сигнала следующим образом. Площадь под кривой (AUC) аппроксимируют левой суммой Римана в виде:

$$AUC = \sum_{k=0}^{n-1} V_k \times \Delta t,$$

единицы измерения – [вольты-секунды], и где V_k представляет собой дискретное значение выходного напряжения датчика, и Δt представляет собой интервал дискретизации сигнала. Для вычисления или аппроксимации площади под кривой могут быть применены другие формулы. Составляющую среднего квадратического или RMS вычисляют как:

$$RMS = A \times \sqrt{\sum_{k=0}^{n-1} V_k^2},$$

единицы измерения – [вольты], где A представляет нормализующий коэффициент масштабирования, и в таком случае расчетную массу $M_{\text{расчетная}}$ вычисляют как:

$$M_{\text{расчетная}} = C \times (a \times AUC + b \times RMS) + i,$$

где a и b – константы, применяемые для подбора относительных весов каждого из двух коэффициентов, C представляет собой коэффициент масштабирования, соотносящий значение расчетной массы с фактическими единицами измерения массы, выведенный из наклона модели линейной регрессии, и i представляет собой точку пересечения с осью y , выведенную из модели линейной регрессии.

[054] С целью определения значений коэффициентов масштабирования количество порошка, доставленного с помощью ингалятора через оптический датчик, определяли гравиметрически, так что обработанные выходные данные с оптического датчика можно было сравнить с известной массой доставленного порошка. Гравиметрический способ предусматривал взвешивание блистеров из фольги, содержащих порошок, или формованных камер для дозы, заполненных вручную порошком, до и после доставки порошка с применением активного ингаляторного устройства, а затем вычитание конечного значения из начального значения с определением массы нетто доставленного порошка.

[055] Для каждого испытуемого образца записывали выходные данные сигнала, полученные с системы с оптическим датчиком, с разделением по времени (частота дискретизации составляла 2000 дискретных значений в секунду) с применением системы сбора данных на базе платформы National Instruments LabView. Значения AUC и RMS вычисляли для каждого образца согласно приведенным выше уравнениям. Значения доставленной массы, определенной гравиметрически, поместили в таблицу рядом с вычисленными значениями AUC и RMS таким образом, чтобы могла быть выполнена простая линейная регрессия, в которой доставленная масса была бы зависимой переменной y , а взвешенная сумма значений AUC и RMS, вычисленных для каждого образца, была бы независимым значением x . Поднабор данных, собранных в экспериментах, показан в таблице ниже, причем для весовых констант a и b приняли значение, равное 0,5.

№ образца	Достав. вес. доля	Вычисленная AUC	Вычисленное RMS	Взвешенная AUC (a = 0,5)	Взвешенное RMS (b = 0,5)	Взвешенная сумма
1	1,40	0,570	12147	0,570	0,759	0,665
2	1,29	0,528	11399	0,528	0,712	0,620
3	1,46	0,566	11068	0,566	0,692	0,629
4	1,49	0,527	10547	0,527	0,659	0,593
5	1,91	0,677	13162	0,677	0,823	0,750
6	1,69	0,874	8904	0,874	0,557	0,715
7	2,03	0,933	9870	0,933	0,617	0,775
8	2,19	0,966	11328	0,966	0,708	0,837
9	2,23	0,819	12703	0,819	0,794	0,806
10	2,03	0,555	15041	0,555	0,940	0,748
11	0,55	0,313	4527	0,313	0,283	0,298
12	0,47	0,312	3471	0,312	0,217	0,264
13	0,55	0,272	3539	0,272	0,221	0,247
14	0,52	0,253	3263	0,253	0,204	0,229
15	0,59	0,228	3405	0,228	0,213	0,220
16	0,48	0,255	3895	0,255	0,243	0,249
17	0,52	0,263	3781	0,263	0,236	0,249
18	0,70	0,329	4839	0,329	0,302	0,316
19	0,53	0,260	4462	0,260	0,279	0,269
20	0,78	0,352	5968	0,352	0,373	0,362
21	1,71	0,557	8576	0,557	0,536	0,546
22	2,56	0,670	13461	0,670	0,841	0,756
23	2,19	0,485	17041	0,485	1,065	0,775
24	1,93	0,322	16753	0,322	1,047	0,685
25	1,12	0,137	12557	0,137	0,785	0,461

[056] Нормализующий коэффициент А масштабирования для значения RMS определяли эмпирически путем деления каждого из вычисленных значений RMS на максимальное значение RMS. Этот процесс повторяли для каждого собранного набора калибровочных данных, и обнаружили, что значение А было относительно постоянным во всех наборах данных, так что среднее значение округлили до значения 16000, которое было использовано для определения коэффициента С масштабирования массы и весовых констант а и b.

[057] Коэффициент детерминации R^2 начертили в зависимости от весовых значений в диапазоне от 0 до 1 (а = 0,0, 0,1, 0,2, ... 1,0, причем соответственно b = 1,0, 0,9, 0,8, ... 0,0) для каждой из двух переменных. Пик этой кривой (как показано на фиг. 9) определяет наилучшее соответствие линии, моделирующей линейную зависимость между доставленной массой и результирующей взвешенной суммой AUC и RMS. Для каждого из наборов калибровочных данных пик этой кривой приходился на значение, равное приблизительно 0,5, что указывало на равные веса значений AUC и RMS, которые привели к наиболее точному предсказанию массы доставленного порошка. Поскольку одинаковые веса

обоих значений AUC и RMS привели к наилучшему линейному соответствию, использовали значение, равное 1,0, для обеих весовых констант a и b на фиг. 10, фиг. 11 и фиг. 12.

[058] Применяя значение, равное 1,0, к обоим весовым коэффициентам a и b , модель простой линейной регрессии дает следующие значения:

$$C \text{ (наклон)} = 3,51,$$

$$i \text{ (у пересечения)} = -0,90,$$

таким образом, формула для расчета доставленной массы лекарственного препарата, представляющего собой порошок, в мг, имеет такой вид:

$$M_{\text{расчетная}} = 3,51 \times (AUC + RMS) - 0,90.$$

[059] Специалисты в данной области техники примут во внимание, что параметры, примененные в этой модели, являются верными для варианта осуществления оптического датчика, описанного со ссылкой на фиг. 2 и фиг. 3, и что параметры могут меняться для других оптических датчиков. Существует ряд факторов, которые могут влиять на передаточную функцию системы с датчиками, включая, но без ограничения: коэффициент усиления усилителя датчика и передаточную функцию (например, в этом варианте осуществления был использован нелинейный каскад усиления), коэффициент усиления оптического датчика, ширину считывающего канала, отражательную способность материала, использованного для трубки датчика, ИК-помехи окружающей среды, рабочую температуру (в конструкцию может быть добавлена температурная компенсация для улучшения точности), характеристики поглощения инфракрасного излучения измеряемого порошка, отражательную способность измеряемого порошка, характеристики размеров частиц измеряемого порошка и скорость, с которой частицы проходят мимо датчика, которая определяется скоростью потока воздуха. Специалисты в данной области техники, используя изложенные в настоящем документе принципы, смогут разработать подходящую модель для различных оптических датчиков.

[060] В предпочтительном варианте осуществления контроллер 114 использует сигналы, принятые с оптического датчика 113, и формулу для расчета доставленной массы лекарственного препарата, представляющего собой порошок, сохраненную в памяти 152, для расчета массы лекарственного препарата, представляющего собой порошок, доставленного пациенту во время вдоха. Например, для каждого вдоха проводят расчет количества лекарственного препарата, представляющего собой порошок, доставленного пользователю. После каждого вдоха суммируют рассчитанное количество доставленного лекарственного препарата, представляющего собой порошок, и рассчитанное количество из каждого предыдущего вдоха и сравнивают с предварительно определенным порогом дозирования, сохраненным в памяти. Таким образом, определяют общее рассчитанное количество лекарственного препарата, представляющего собой порошок, доставленного пользователю. Если общее рассчитанное количество доставленного лекарственного препарата, представляющего собой порошок, не достигает предварительно определенного порога дозирования, контроллер 114 может активировать преобразователь 102 во время следующего вдоха для доставки дополнительного лекарственного

препарата, представляющего собой порошок. Если общее рассчитанное количество доставленного лекарственного препарата, представляющего собой порошок, достигает предварительно определенного порога дозирования, контроллер 114 посредством пользовательского интерфейса ингалятора сообщает пользователю, что сеанс дозирования завершен, и/или деактивирует преобразователь 102, так что доставка дополнительного лекарственного препарата во время последующих вдохов не происходит.

[061] Как описано выше, контроллер 114 может использовать информацию о цикле дыхания пользователя (на основе сигнала, принятого с датчика 112 вдоха) совместно с информацией с оптического датчика (на основе сигнала, принятого с оптического датчика 113) для определения того, что лекарственный препарат, представляющий собой порошок, был высвобожден в оптимальных условиях потока воздуха во время вдоха пациента. Эта информация может быть представлена пациенту посредством пользовательского интерфейса ингалятора во время и/или сразу после приема дозы, чтобы позволить пациенту подтвердить, что каждая доза была принята правильно. В случае если ингалятор ошибочно высвобождает состав при условиях потока воздуха, не являющихся оптимальными, например, во время выдоха цикла дыхания, информация с оптического датчика в комбинации с информацией о потоке воздуха с датчика дыхания ингалятора приводит к ситуации сбоя, о которой пользователь может быть оповещен с помощью пользовательского интерфейса ингалятора, что позволяет пациенту предпринять корректирующее действие при необходимости.

[062] Примерные блок-схемы

[063] На фиг. 13 изображена блок-схема способа 200 доставки дозы лекарственного средства с помощью ингалятора в соответствии с одним или более вариантами осуществления.

[064] На этапе 202 обнаруживают начало вдоха первого цикла дыхания пользователя. В качестве примера, после включения ингалятора отслеживают давление в канале потока для определения того, когда пользователь начинает вдох. Это определяют посредством вычисления степени изменения давления в пределах канала потока. Степень изменения давления затем сравнивают с предварительно определенными верхней и нижней границами для гарантирования того, что произошла надлежащая степень изменения. Если степень изменения не находится в пределах предварительно определенных верхней и нижней границ, текущий цикл дыхания игнорируют и обнаружение начала вдоха для первого цикла дыхания пользователя повторяют.

[065] На этапе 204 активируют элемент в виде вибратора на предварительно определенное количество времени в ответ на обнаружение начала вдоха для первого цикла дыхания. Например, сигнал запуска дозирования может активировать пьезоэлектрический элемент 90 на приблизительно 100 миллисекунд для циклов дыхания с третьего по шестой, и сигнал запуска дозирования может активировать пьезоэлектрический элемент 90 на приблизительно 300 миллисекунд для циклов дыхания с седьмого по десятый (общее время активации составляет приблизительно 1,6 секунды). Следует принять во внимание, что число циклов дыхания и предварительно определенная продолжительность времени для схемы дозирования не являются ограничивающими и могут варьироваться на основе особенностей лекарственного средства и/или пользователя. Например, сигнал запуска дозирования может

активировать пьезоэлектрический элемент на любой промежуток времени, составляющий от приблизительно 25 до приблизительно 250, или от приблизительно 50 до приблизительно 200, или от приблизительно 65 до приблизительно 145, или от приблизительно 75 до приблизительно 125, или приблизительно 100 миллисекунд, для циклов дыхания с третьего по шестой, и сигнал запуска дозирования может активировать пьезоэлектрический элемент на любой промежуток времени, составляющий от приблизительно 125 до приблизительно 650, или от приблизительно 175 до приблизительно 500, или от приблизительно 225 до приблизительно 400, или от приблизительно 250 до приблизительно 350, или приблизительно 300 миллисекунд, для циклов дыхания с седьмого по десятый, или значение может быть любым в этих пределах.

[066] На этапе 206 обнаруживают некоторое количество частиц лекарственного препарата, представляющего собой порошок, доставляемого пользователю во время первого цикла дыхания. Например, и оптический датчик может быть расположен на внутренней поверхности трубопровода ингалятора для считывания прохождения частиц лекарственного препарата, представляющего собой порошок, с помощью датчика посредством воздушной струи F. Следует принять во внимание, что оптический датчик может быть выполнен с возможностью работы либо в режиме отраженного света, либо в режиме проходящего света для считывания частицы лекарственного препарата, представляющего собой порошок.

[067] На этапе 208 рассчитывают массу лекарственного препарата, представляющего собой порошок, доставляемого пользователю во время первого цикла дыхания. Например, массу доставленного лекарственного препарата, представляющего собой порошок, вычисляют на основе сигналов, принятых с оптического датчика, и формулы для расчета доставленной массы лекарственного препарата, представляющего собой порошок, сохраненной в памяти.

[068] На этапе 210 расчетную массу доставленного лекарственного препарата, представляющего собой порошок, сравнивают с предварительно определенным порогом дозирования. Например, предварительно определенный порог дозирования для общего количества лекарственного препарата, предназначенного для доставки, используют для определения того, что сеанс дозирования завершен.

[069] В ответ на то, что расчетная масса лекарственного препарата, представляющего собой порошок, равняется предварительно определенному порогу дозирования или превышает его, пользователю указывают посредством пользовательского интерфейса, что сеанс дозирования завершен, на этапе 212.

[070] В ответ на то, что расчетная масса лекарственного препарата, представляющего собой порошок, меньше предварительно определенного порога дозирования, обнаруживают начало вдоха последующего цикла дыхания пользователя на этапе 214, подобно этапу 202.

[071] На этапе 216 активируют пьезоэлектрический элемент на предварительно определенное количество времени в ответ на обнаружение начала вдоха для последующего цикла дыхания, подобно этапу 204.

[072] На этапе 218 обнаруживают некоторое количество частиц лекарственного препарата, представляющего собой порошок, доставляемого пользователю во время последующего цикла дыхания, подобно этапу 206.

[073] На этапе 220 рассчитывают массу лекарственного препарата, представляющего собой порошок, доставляемого пользователю во время последующего цикла дыхания, подобно этапу 208.

[074] На этапе 222 расчетную массу доставленного лекарственного препарата, представляющего собой порошок, сравнивают с предварительно определенным порогом дозирования, подобно этапу 210.

[075] В ответ на то, что расчетная масса лекарственного препарата, представляющего собой порошок, равняется предварительно определенному порогу дозирования или превышает его, пользователю указывают посредством пользовательского интерфейса, что сеанс дозирования завершен, на этапе 224, подобно этапу 212.

[076] В ответ на то, что расчетная масса лекарственного препарата, представляющего собой порошок, меньше предварительно определенного порога дозирования, повторяют этапы 214–220.

[077] Специалисты в данной области техники примут во внимание и поймут, что этапы 214–220 могут повторять для одного или более последующих циклов дыхания для гарантирования того, что пользователю было доставлено корректное количество лекарственных препаратов, представляющих собой порошок, для сеанса дозирования.

[078] Хотя варианты осуществления были подробно описаны с целью иллюстрации на основе того, что в настоящее время считается наиболее практичными и предпочтительными вариантами осуществления, следует понимать, что такая подробность служит только для той цели и что варианты осуществления не ограничиваются раскрытыми предпочтительными признаками, а наоборот призваны охватывать модификации и эквивалентные компоновки, которые находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Например, следует понимать, что признаки, раскрытые в настоящем документе, предполагают, насколько это возможно, что один или более признаков любого варианта осуществления могут быть объединены с одним или более признаками любого другого варианта осуществления.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ингалятор сухого порошка, содержащий:

первую камеру, выполненную с возможностью удерживания сухого порошка и газа;

вторую камеру, соединенную с первой камерой по меньшей мере одним проходом, выполненную с возможностью приема сухого порошка в аэролизированной форме из первой камеры и выполненную с возможностью доставки аэролизированного сухого порошка пользователю;

по меньшей мере один оптический датчик, выполненный с возможностью отслеживания частиц сухого порошка, проходящих мимо оптического датчика во второй камере;

вибратор, присоединенный к первой камере, выполненный с возможностью аэролизации сухого порошка и вынуждения аэролизированного порошка перемещаться через по меньшей мере один проход, тем самым доставляя сухой порошок из первой камеры во вторую камеру в виде аэролизированного сухого порошка; и

блок управления вибратором, выполненный с возможностью управления работой вибратора на основе количества частиц во второй камере, проходящих мимо по меньшей мере одного оптического датчика.

2. Ингалятор по п. 1, отличающийся тем, что блок управления вибратором дополнительно выполнен с возможностью:

расчета количества доставленного сухого порошка на основе количества частиц во второй камере, проходящих мимо по меньшей мере одного оптического датчика.

3. Ингалятор по п. 2, отличающийся тем, что блок управления вибратором дополнительно выполнен с возможностью:

сравнения рассчитанного количества доставленного сухого порошка с предварительно определенным порогом дозирования;

в ответ на то, что рассчитанное количество доставленного пользователю сухого порошка превышает предварительно определенный порог дозирования или равняется ему, указания пользователю того, что дозирование завершено.

4. Ингалятор по п. 1, отличающийся тем, что ингалятор сухого порошка дополнительно содержит:

датчик вдоха для отслеживания давления во второй камере; и при этом блок управления вибратором дополнительно выполнен с возможностью:

определения цикла дыхания пользователя на основе отслеживаемого давления во второй камере.

5. Ингалятор по п. 4, отличающийся тем, что блок управления вибратором дополнительно выполнен с возможностью:

в ответ на то, что рассчитанное количество доставленного пользователю сухого порошка меньше предварительно определенного порога дозирования, активации вибратора на предварительно определенное время для следующего вдоха цикла дыхания пользователя.

6. Ингалятор по п. 2, отличающийся тем, что расчет количества доставленного сухого порошка основан на выходных сигналах, принятых с по меньшей мере одного оптического датчика.

7. Ингалятор по п. 1, отличающийся тем, что по меньшей мере один оптический датчик работает в режиме отраженного света, так что аэролизированный порошок отражает свет, передаваемый с передатчика, и его принимает приемник.

8. Ингалятор по п. 1, отличающийся тем, что по меньшей мере один оптический датчик работает в режиме проходящего света, так что аэролизированный порошок блокирует некоторое количество передаваемого с передатчика света, принимаемого приемником.

9. Ингалятор по п. 1, отличающийся тем, что по меньшей мере оптический датчик объединяет как передатчик, так и приемник в одном модуле.

10. Способ доставки дозы лекарственного средства с помощью ингалятора, причем способ включает:

удерживание сухого порошка и газа в первой камере;

прием сухого порошка в аэролизированной форме во второй камере, соединенной с первой камерой;

доставку аэролизированного сухого порошка во второй камере пользователю;

отслеживание частиц сухого порошка, проходящих мимо по меньшей мере одного оптического датчика, расположенного во второй камере;

управление работой вибратора на основе количества частиц во второй камере, проходящих мимо по меньшей мере одного оптического датчика; и

аэролизацию сухого порошка с помощью вибратора, присоединенного к первой камере, при этом вибратор вынуждает аэролизированный порошок перемещаться через по меньшей мере один проход, тем самым доставляя сухой порошок из первой камеры во вторую камеру в виде аэролизированного сухого порошка.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что способ дополнительно включает:

расчет количества доставленного сухого порошка на основе количества частиц во второй камере, проходящих мимо по меньшей мере одного оптического датчика.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что способ дополнительно включает:

сравнение рассчитанного количества доставленного сухого порошка с предварительно определенным порогом дозирования; и

в ответ на то, что рассчитанное количество доставленного пользователю сухого порошка превышает предварительно определенный порог дозирования или равняется ему, указание пользователю того, что дозирование завершено.

13. Способ по п. 10, отличающийся тем, что способ дополнительно включает:

отслеживание давления во второй камере с помощью датчика вдоха; и

определение цикла дыхания пользователя на основе отслеживаемого давления во второй камере.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что способ дополнительно включает:

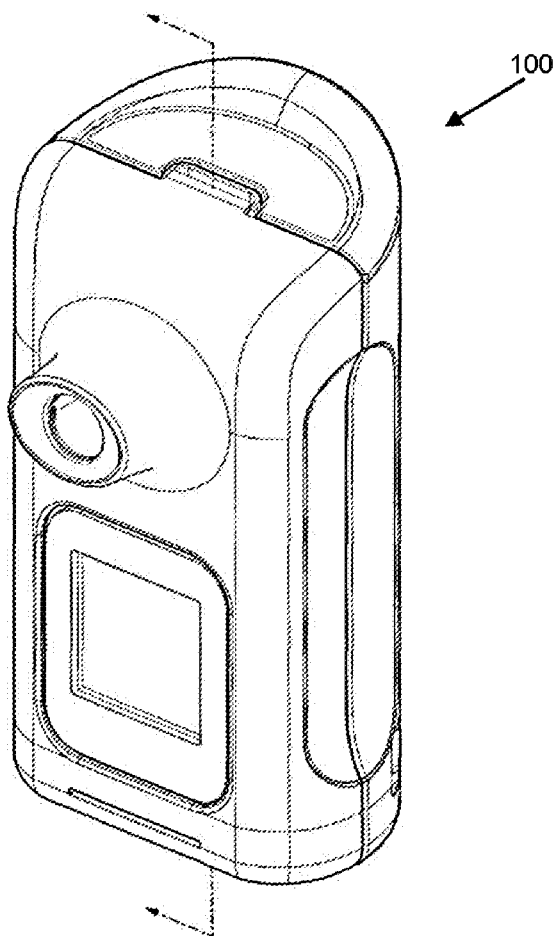
в ответ на то, что рассчитанное количество доставленного пользователю сухого порошка меньше предварительно определенного порога дозирования, активацию вибратора на предварительно определенное время для следующего вдоха цикла дыхания пользователя.

15. Способ по п. 11, отличающийся тем, что расчет количества доставленного сухого порошка основан на выходных сигналах, принятых с по меньшей мере одного оптического датчика.

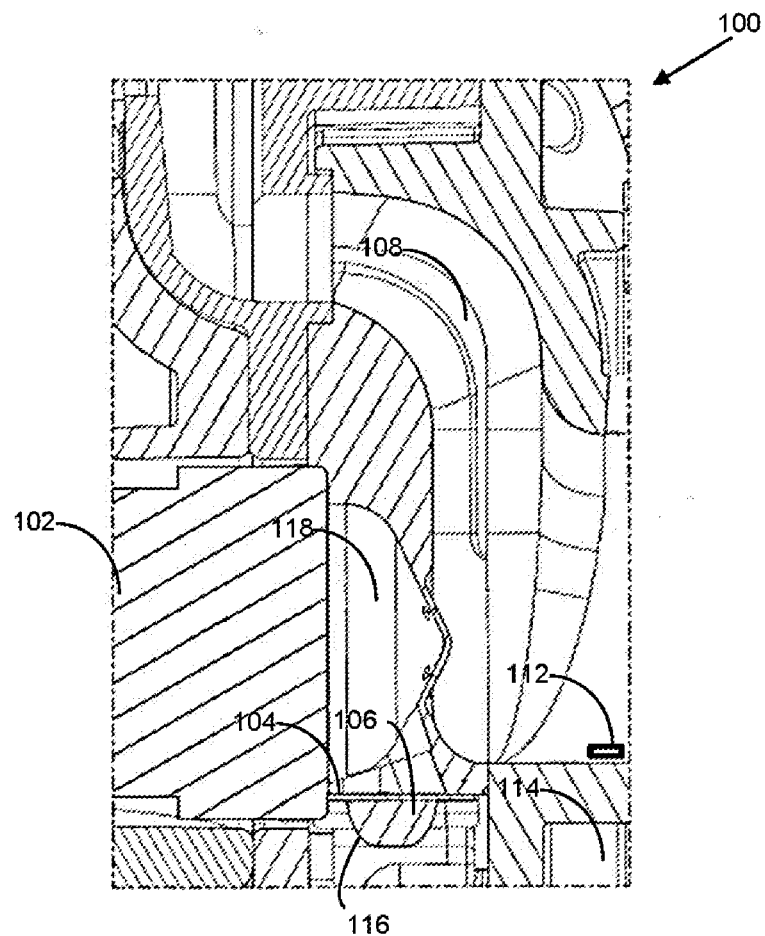
16. Способ по п. 10, отличающийся тем, что по меньшей мере один оптический датчик работает в режиме отраженного света, так что аэрозолизованный порошок отражает свет, передаваемый с передатчика, и его принимает приемник.

17. Способ по п. 10, отличающийся тем, что по меньшей мере один оптический датчик работает в режиме проходящего света, так что аэрозолизованный порошок блокирует некоторое количество передаваемого с передатчика света, принимаемого приемником.

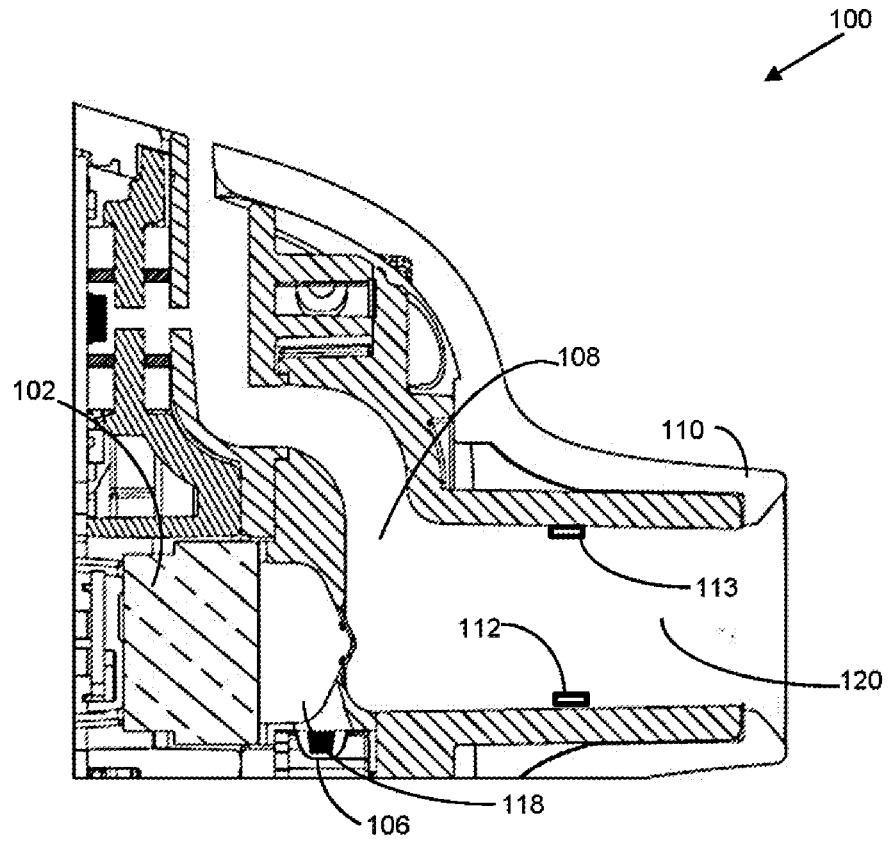
18. Способ по п. 10, отличающийся тем, что по меньшей мере оптический датчик объединяет как передатчик, так и приемник в одном модуле.



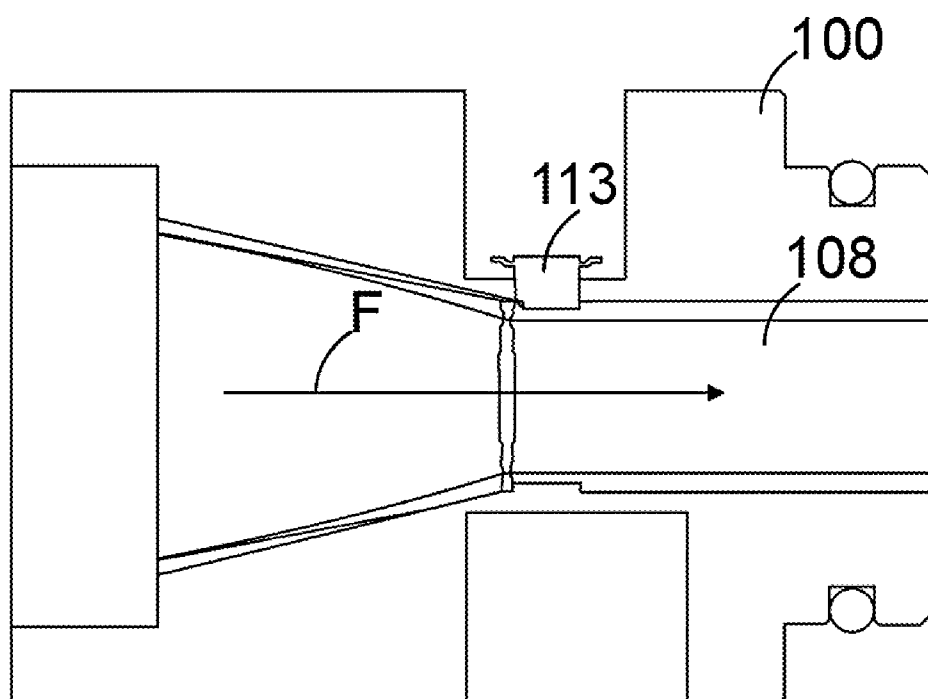
Фиг. 1А



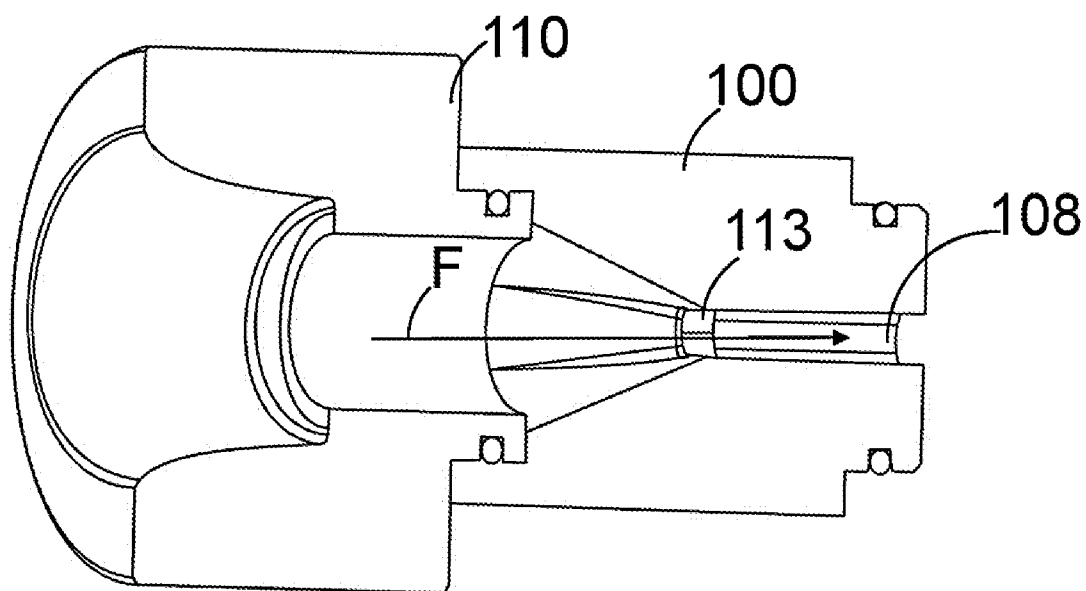
Фиг. 1В



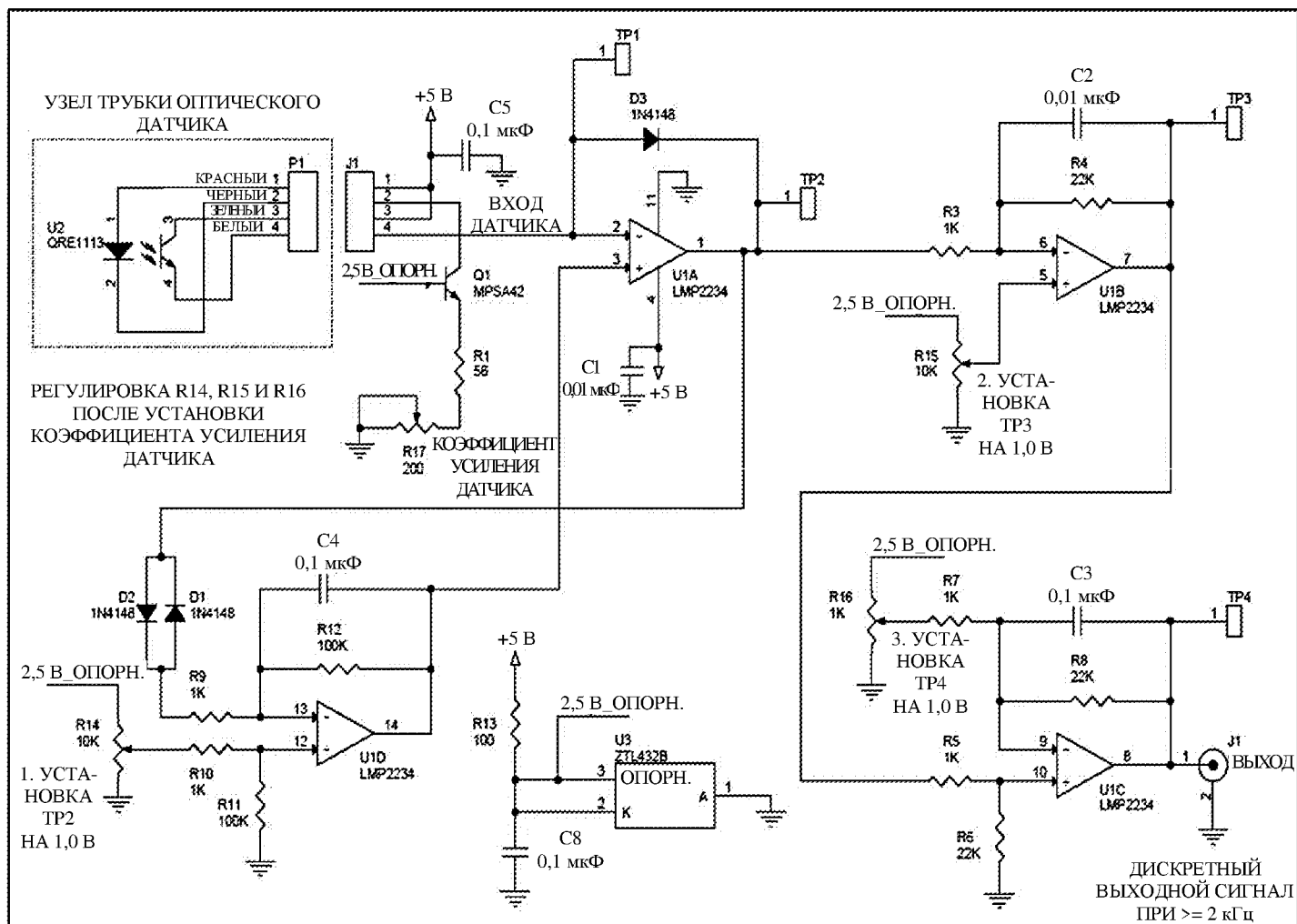
Фиг. 1С



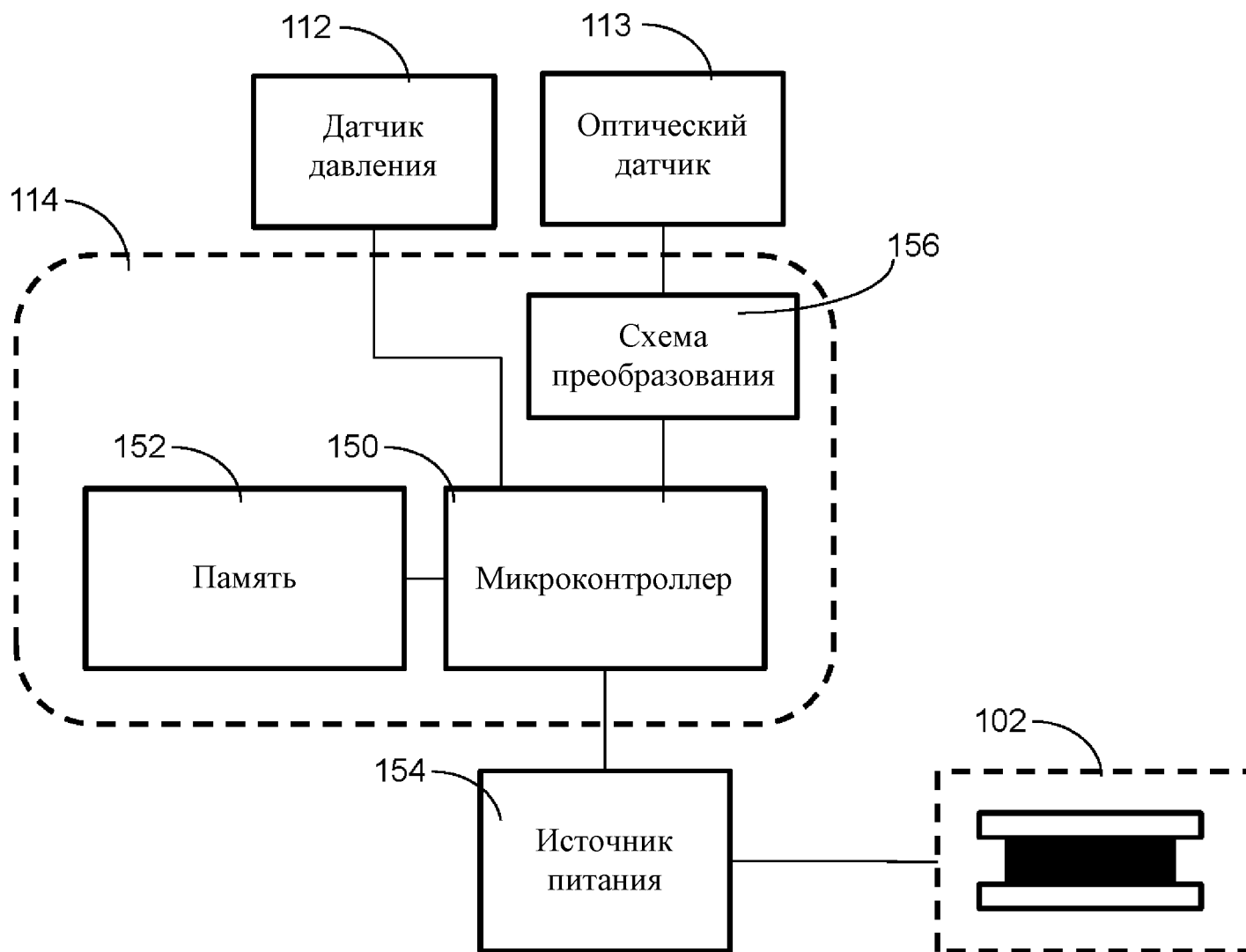
Фиг. 2



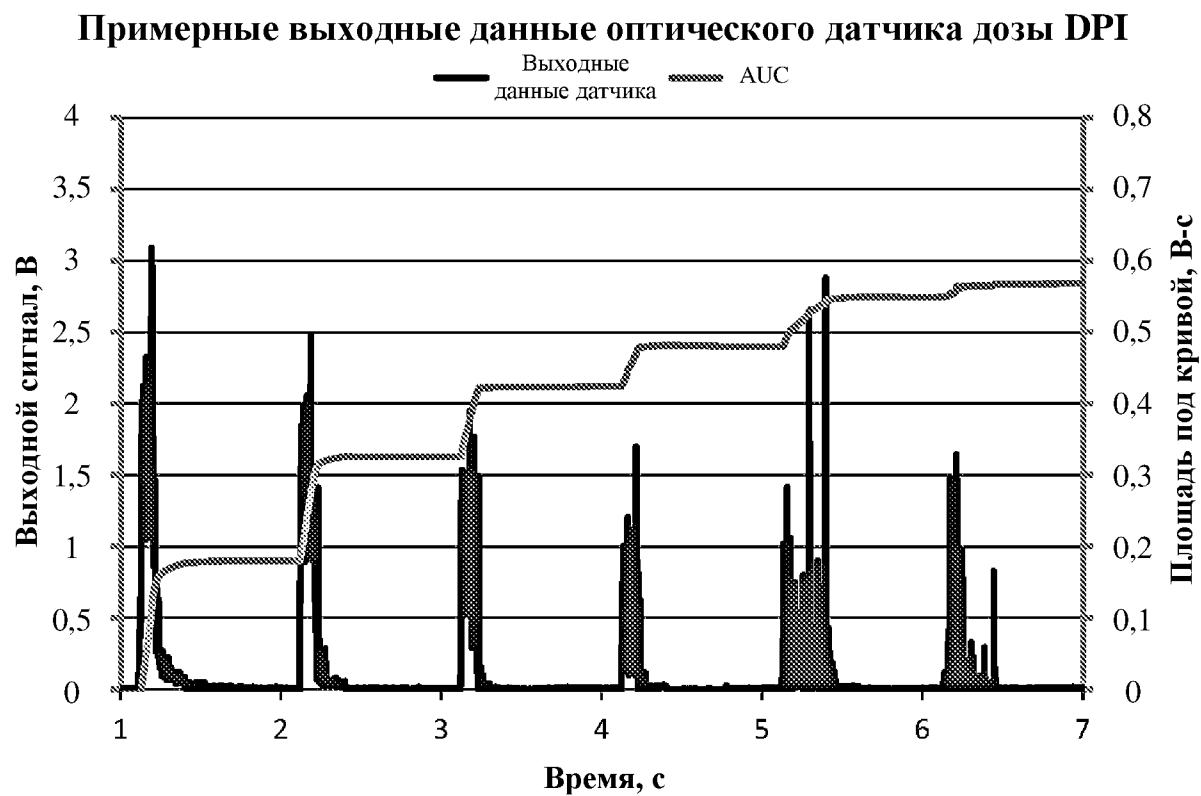
Фиг. 3

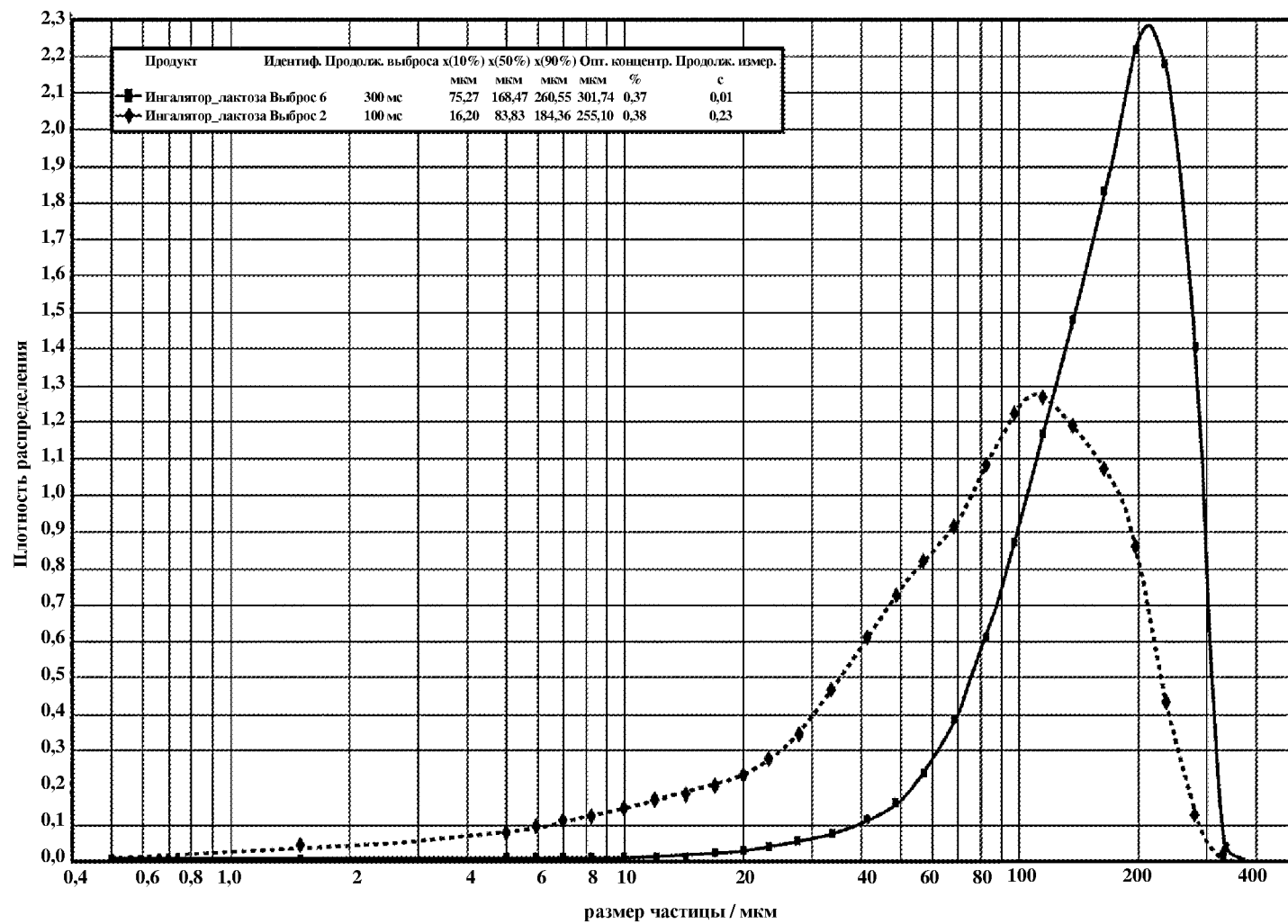


Фиг. 4

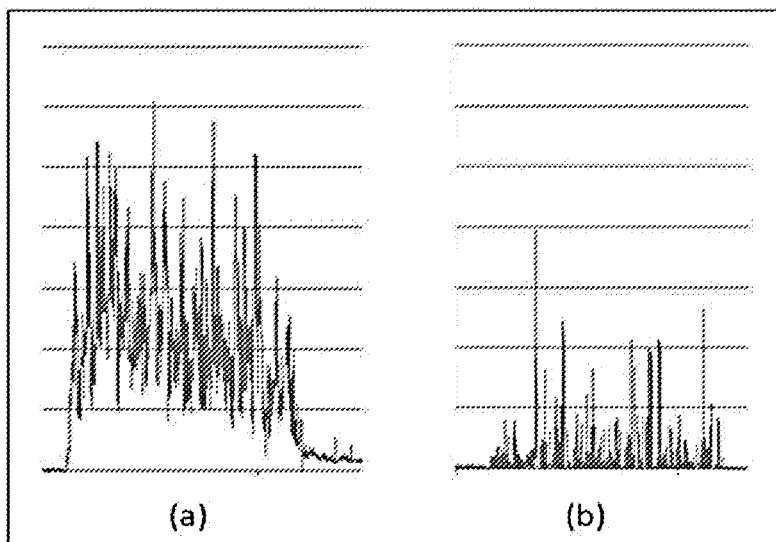


Фиг. 5

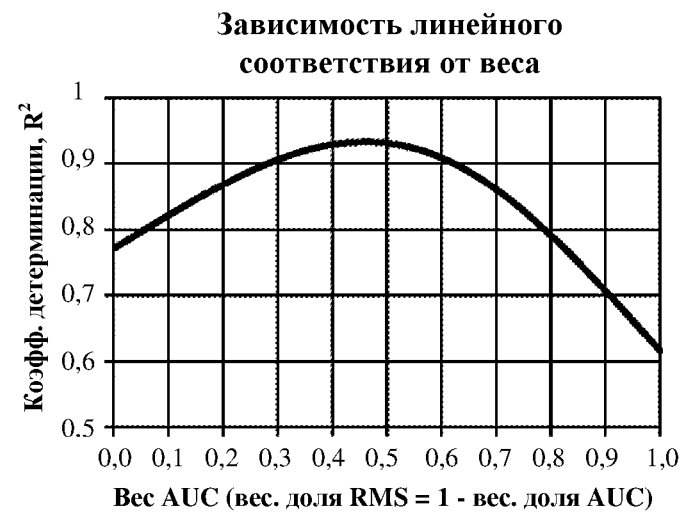
**Фиг. 6**



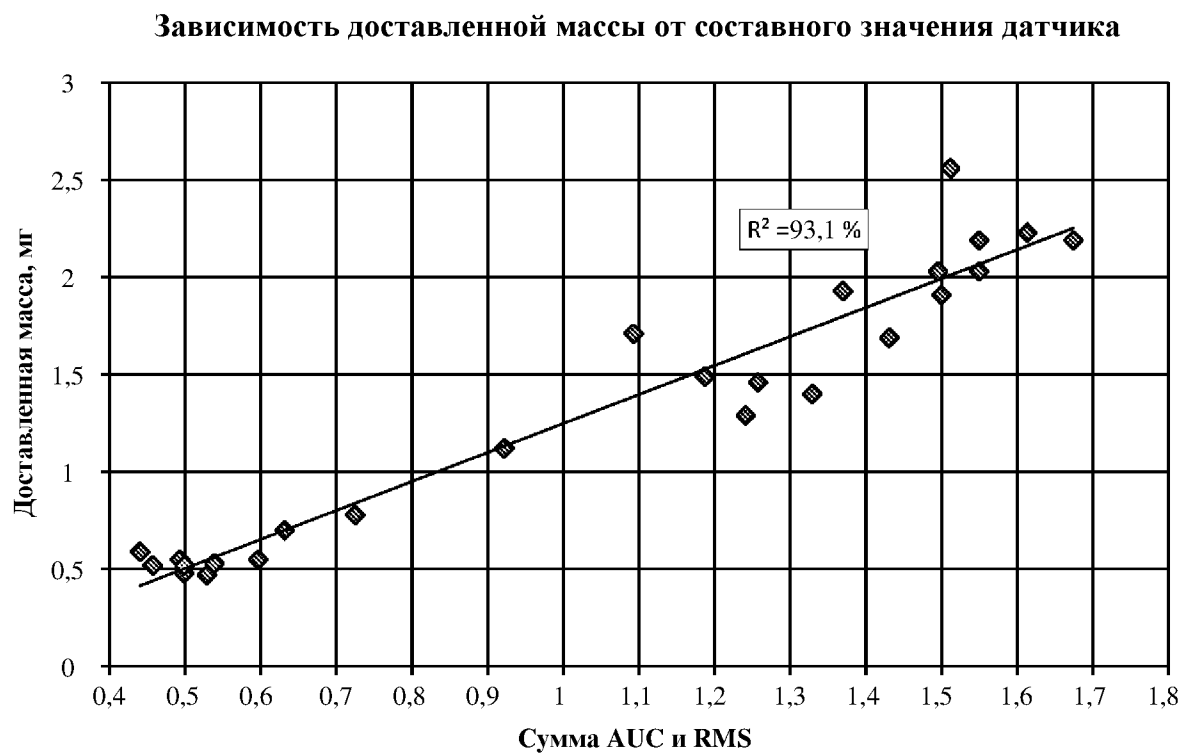
Фиг. 7

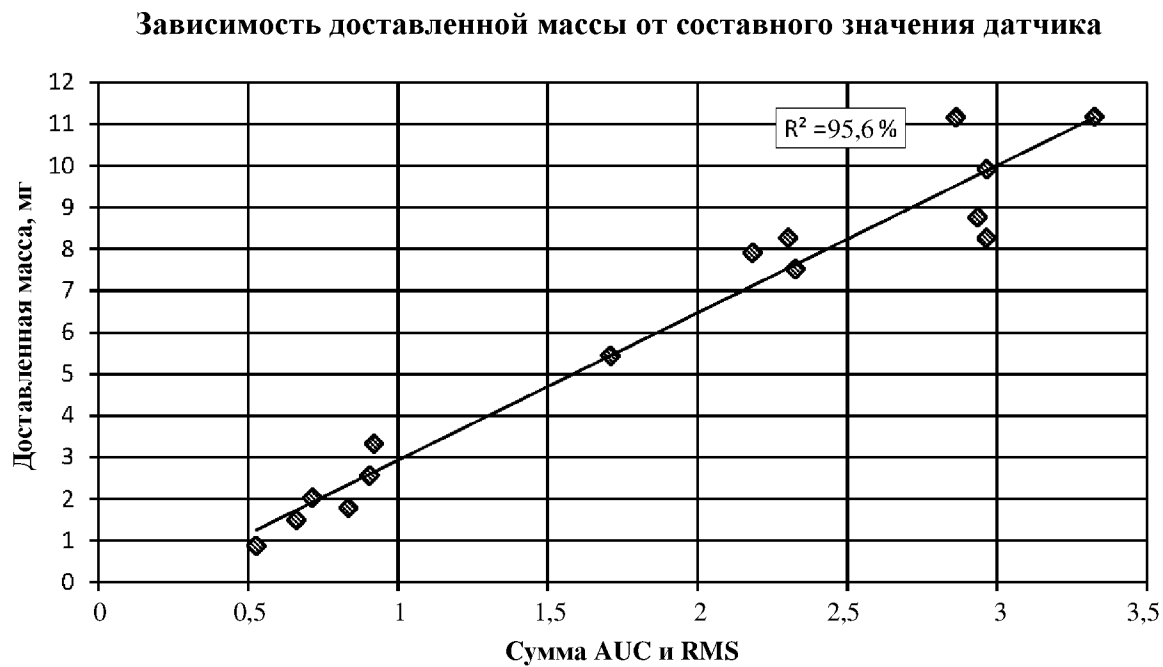


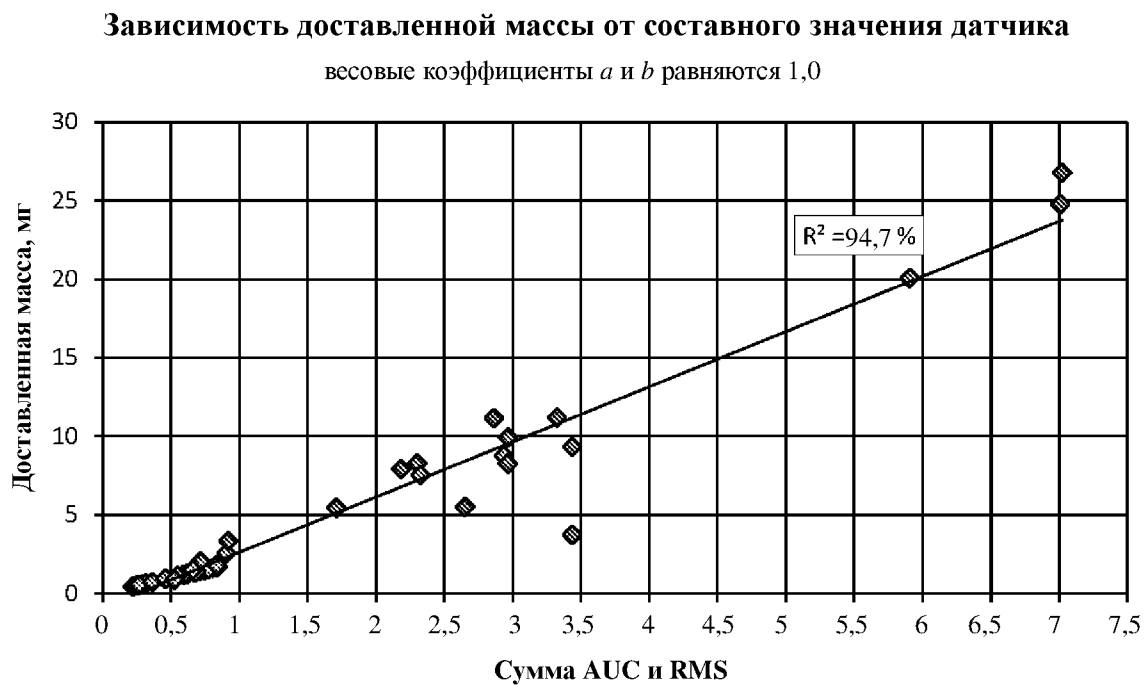
Фиг. 8



Фиг. 9

**Фиг. 10**

**Фиг. 11**



Фиг. 12

Фиг. 13

