



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109475711 B

(45) 授权公告日 2022.04.15

(21) 申请号 201780043986.2

(22) 申请日 2017.05.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109475711 A

(43) 申请公布日 2019.03.15

(30) 优先权数据
62/338,971 2016.05.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.01.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/033627 2017.05.19

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/201463 EN 2017.11.23

(73) 专利权人 曼金德公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 约翰·J·波可瑞瓦三世

班诺特·阿达莫 布伦丹·劳伦茨
查得·C·斯穆尼
P·斯宾塞·金赛

(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

代理人 康艳青 姚开丽

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

(56) 对比文件
US 2009294521 A1, 2009.12.03
CN 102065942 A, 2011.05.18
CN 103228305 A, 2013.07.31
CN 102470225 A, 2012.05.23
US 5469750 A, 1995.11.28
CN 103585021 A, 2014.02.19

审查员 王俊玲

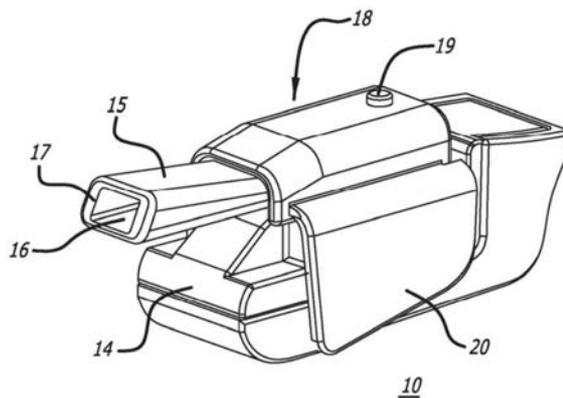
权利要求书2页 说明书20页 附图15页

(54) 发明名称

用于检测和监控吸入的装置、系统和方法

(57) 摘要

本文描述一种用于感测和测量受试者使用干粉吸入系统的实时特征模式的交互式装置和方法。所述吸入器装置可以以无线通信模式使用来与显示器通信,从而在执行吸入的同时评估所述受试者对所述吸入系统的使用情况,并且因此可以评估所述受试者的吸入以及所述吸入系统的性能。所述系统还可以检测药物的标识、其剂量、批号、到期时间等,以及从所使用的所述吸入系统发出的干粉制剂的特征曲线。



1. 一种吸入器附属装置,包括:
主体,所述主体被配置用于安装到吸入器上或与所述吸入器相连接;
微处理器,
以及至少两个传感器,用于在所述吸入器的部件中检测加密信息的第一传感器;以及
用于检测在吸入器使用时从所述吸入器中生成的信号的第二传感器;
其中,所述第一传感器和所述第二传感器生成至少一个信号,每个信号在所述微处理器中处理,得到定制的微处理器输出,并且其中,在使用者的吸入操作完成之后,所述定制的微处理器输出生成通过或失败指示;
其中,所述第一传感器是被配置成检测所述吸入器的部件或其他药物包装中的颜色的激光束、多普勒传感器、红外传感器或其他感测光束,
其中,所述第二传感器包括压差传感器和绝对压力传感器,所述压差传感器检测在所述吸入器中测量的压降,所述绝对压力传感器结合所述压差传感器使用、以在标识所述压降之前针对大气条件进行调节。
2. 根据权利要求1所述的吸入器附属装置,其中,所述第一传感器和所述第二传感器是数字传感器并且所述第一传感器和所述第二传感器的输出为数字形式。
3. 根据权利要求1所述的吸入器附属装置,其中,所述第二传感器是模拟传感器并且其输出为模拟形式,并且其中,所述吸入器附属装置进一步包括额外电路,所述额外电路对传感器信号进行调节、滤波、放大和/或将传感器信号转换为数字形式。
4. 根据权利要求1所述的吸入器附属装置,其中,所述第二传感器是压力传感器,所述压力传感器检测在所述吸入器中测量的压降。
5. 根据权利要求1所述的吸入器附属装置,其中,所述第二传感器检测在所述吸入器中生成的声音信号。
6. 根据权利要求5所述的吸入器附属装置,其中,所述声音信号包括所述声音信号的振幅、所述声音信号的频率或它们的组合。
7. 根据权利要求1所述的吸入器附属装置,其中,所述吸入器包括干粉吸入器。
8. 根据权利要求7所述的吸入器附属装置,其中,所述干粉吸入器包括药筒和干粉制剂。
9. 根据权利要求8所述的吸入器附属装置,其中,所述干粉制剂包含二酮哌嗪和至少一种活性成分。
10. 根据权利要求1所述的吸入器附属装置,其中,所述第一传感器是以下各项中的一项或多项:用于感测吸入器药筒或装入所述吸入器中的其他药物包装颜色的颜色检测传感器、用于读取装入所述吸入器中的药筒或其他药物包装中的RFID标签的RFID读取器、以及能够识别提供在所述吸入器或所述吸入器药筒或其他药物包装上的文本信息的图像检测传感器。
11. 根据权利要求1所述的吸入器附属装置,进一步包括无线收发器,从所述至少两个传感器接收的数据通过所述无线收发器被传输至远程处理系统。
12. 根据权利要求11所述的吸入器附属装置,进一步包括电子板并且其中所述微处理器、传感器和无线收发器连接至所述电子板。
13. 根据权利要求1所述的吸入器附属装置,进一步包括用于向使用者显示通过/失败

指示的视觉指示器。

14. 根据权利要求1所述的吸入器附属装置,其中,所述定制的微处理器输出包括根据所述第一传感器生成的信号定制的阈值数据。

15. 根据权利要求1所述的吸入器附属装置,其中,所述定制的微处理器输出在患者吸入的同时或紧接其后在显示器上生成压力和时间曲线。

16. 根据权利要求9所述的吸入器附属装置,其中,所述至少一种活性成分包括胰岛素。

17. 根据权利要求11所述的吸入器附属装置,进一步包括电子板并且其中所述微处理器、传感器和无线收发器设置在所述电子板上。

18. 一种干粉吸入监控和检测系统,包括:

干粉吸入器;

微处理器,

无线收发器,以及

用于在所述吸入器的部件中检测加密信息的第一传感器;以及

用于检测在吸入器使用时从该吸入器生成的信号的第二传感器;

其中,所述第一传感器和所述第二传感器生成至少一个信号,每个信号在所述微处理器中处理,得到定制的微处理器输出,并且其中,在使用者的吸入操作完成之后,所述定制的微处理器输出生成通过或失败指示;

其中,所述第一传感器是被配置成检测所述吸入器的部件或其他药物包装中的颜色的激光束、多普勒传感器、红外传感器或其他感测光束,

其中,所述第二传感器包括压差传感器和绝对压力传感器,所述压差传感器检测在所述吸入器中测量的压降,所述绝对压力传感器结合所述压差传感器使用、以在标识所述压降之前针对大气条件进行调节。

19. 根据权利要求18所述的干粉吸入监控和检测系统,进一步包括远程处理系统,所述远程处理系统包括显示器、无线收发器以及被配置成以图形特性在显示器上报告通过或失败指示的微处理器,所述图形特性包括指示对应于由所述第一传感器检测到的信息的阈值以及对应于由所述第二传感器检测到的信号的使用者吸入数据。

20. 根据权利要求18所述的干粉吸入监控和检测系统,进一步包括能够移除的吸入器附属装置,所述吸入器附属装置包括用于安装到所述吸入器上或与所述吸入器连接的主体,并且在所述吸入器附属装置上设置了微处理器、无线收发器和传感器。

用于检测和监控吸入的装置、系统和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年5月19日提交的美国临时专利申请号62/338,971的权益,该临时专利申请的整个披露内容通过援引并入本文。

技术领域

[0003] 本文所述的是用于根据受试者在实时吸入操作中产生的生理条件来记录、传输和显示物理测量的交互式装置和方法。

背景技术

[0004] 可商购获得用于经由呼吸道分配治疗物质、尤其是用于在治疗局部或全身疾病时的肺部给药的吸入器装置。例如,喷雾器、包含推进剂的装置以及干粉吸入器已经用于治疗疾病,诸如哮喘、呼吸道感染和诸如糖尿病的全身疾病。

[0005] 在疾病治疗中,将所需剂量的治疗物质递送给患者的效果取决于装置的效率,并且在装置使用期间,可以通过为患者、临床医生或医师提供正确的反馈机制来教导患者例如正确的吸入技术,从而增强整体效率。不当使用装置以及不良的吸入技术可能导致疾病治疗缺乏功效。例如,施用比预期更低或更高剂量的治疗物质可能对患者有害。为了有效地将治疗物质递送至呼吸道,可以训练或教导患者或使用者以适当的方式使用装置。

[0006] 用于递送药物至肺的干粉吸入器包含一定剂量的粉末制剂,所述粉末制剂通常为批量供应或定量成单独剂量,存储在单位剂量隔室(如硬明胶胶囊、药筒或泡罩包装)中。给药再现性要求药物制剂是均匀的,并且剂量可以以一致且可再现的结果递送至患者。因此,通过优化制剂的排放可以改善给药,这例如通过让患者执行实现必要给药的正确吸入操作来实现。

[0007] 例如在美国专利号5,333,106中描述了用于训练患者通过肺部呼吸道正确递送治疗物质的装置,该专利披露了用于在使用气溶胶吸入器时交互式训练患者的装置,所述装置包括基于使用正确的吸入步骤顺序的空气流量与体积数据的反馈显示器。美国专利申请号10/759,859(公布号US 2004/0187869)披露了用于例如干粉吸入器的药物吸入器的训练装置,所述训练装置基于使用干粉吸入器模拟器测量压差并且显示对应于吸入速度和吸入流速峰值二者的单个值。

[0008] 干粉吸入器和药筒系统(诸如美国专利号8,499,757和8,636,001中描述的那些,这些专利的披露内容针对它们全部就干粉吸入器的教导全文通过援引并入本文)可以在吸入操作期间,通过在吸入器和胶囊或药筒内将粉末制剂解团聚,生成主要药物颗粒或合适的吸入羽流。经由肺部循环递送药物的益处有很多,并且包括快速进入动脉循环、避免通过肝脏代谢的首过药物降解以及易用性(例如与其他施用途径诸如通过注射相比没有不适)。这些装置已经用在临床环境中并且现在可商购获得。

[0009] 在美国专利9,364,619中披露了用于分析吸入力的交互式装置和方法,该专利的披露内容通过援引以其全文并入本文。

[0010] 在本领域存在对改进吸入器装置的设计和制造的需要,在使用吸入系统和患者的整个护理过程中,这些改进在正确使用吸入系统和监控患者方面将最大化准确性并且需要最少的训练和努力,并且存在对改进吸入器和吸入器部件(包括药包)应用的灵活性以及此类系统整体可重用性的需求。本披露内容呈现了实现这些目标的装置和方法。

发明内容

[0011] 本文所述的是用于检测和测量所使用的吸入系统的吸入特征参数的交互式装置(包括吸入器)以及患者结合所述装置对吸入器的使用。在所披露的实施例中,所述装置以及使用所述装置的方法通过收集受试者的吸入操作中生成的数据并标识通过提供给受试者以供在治疗方案中使用的吸入器递送适当或治疗剂量所需的力,在例如感测、检测、测量和监控受试者的特征吸入曲线或呼吸模式方面是有用的。所述装置和方法也可以用于例如训练/教导受试者将吸入器有效地用于治疗其疾病、失调或病症,使得受试者接收适当剂量的所递送的药物。在实施例中,所述装置可以包括任何吸入器、尤其是高阻力干粉吸入器,所述吸入器将一种或多种具有药物活性的成分或药物递送至肺部并且因此递送到接受治疗的受试者的肺部和全身循环。在一些实施例中,所述干粉吸入器是呼吸致动的,并且在患者使用时,患者可以观察在吸入期间施加的力的量值,该量值在发生实际吸入的同时显示。

[0012] 本文所披露的吸入装置和系统的示例实施例包括吸入器附属装置,其为单独的装置;其中所述吸入器附属装置可适配或可安装到吸入器上,使得其在使用期间可以紧密接触吸入器或安装在吸入器上,并且在使用之后可从吸入器上移除。

[0013] 在一些实施例中,提供了一种检测和监控系统,所述系统包括将由患者使用的吸入器以及对应的吸入器附属装置,所述吸入器附属装置被配置成适配吸入器或彼此适配,使得所述吸入器可以从所述吸入器附属装置中移除或断开接合,并且患者可以利用所述吸入器来自行施用如医师为吸入所规定的一定剂量的药物。所述吸入器附属装置包括在结构上被配置成接合对患者规定的吸入器的主体;用于显示视觉提示的包括显示屏的可选显示装置,所述显示屏包括例如发光二极管(LED)(例如用于通电和用于电池充电状态或其他状态)、或液晶显示屏(LCD)、触摸屏或其他交互式显示屏,这些显示屏可以被微型化以适配吸入器附属装置或远程位于检测和监控系统的其他部件中;以及包括微处理器和一个或多个传感器的电子板。在一些实施例中,所述吸入器附属装置包括用于感测从吸入器发出的信号的接收器和发射器或收发器,所述吸入器在应用中或以其他方式通过患者和使用者执行的吸入操作,在吸入操作发生的同时实时以无线或有线方式与计算机、个人数据助理(PDA)、平板电脑和/或移动电话通信以显示信息。所述吸入器附属装置优选地还包括串行(例如USB)端口或其他端口,以允许数据传输和电池充电。

[0014] 在一些实施例中,提供了一种方法,其包括提供用于联接至受试者吸入器的吸入器附属装置;启动所述吸入器附属装置系统;在用所述吸入器附属装置监控受试者的吸入时让受试者吸入,并促进对受试者的训练和/或监控以实现最佳或适当的吸入操作,从而有效地将治疗药物递送至呼吸系统。所述检测和监控系统促进对受试者在正确使用吸入装置方面的训练,以对该个体实现优选的流量曲线,使得可以得到药物的最佳递送。所述装置和方法也可用于监控提供给患者的吸入系统的性能,例如用于检测正在递送的剂量;量化所递送的药物、排放所递送剂量的持续时间;施用至受试者的剂量数;并且可用于实时监控所

述吸入系统的机械完整性和/或存储数据以供未来分析。在某些实施例中,要结合所述吸入器附属装置使用的所述吸入器或所述吸入器的部件(诸如药筒)可以包括代码或标识符,诸如射频标识(RFID)、颜色编码、激光蚀刻、文本等。

[0015] 在示例性实施例中,可以使吸入监控系统的所述吸入器附属装置交互式地执行,例如,所述装置可以包括允许远程采集数据的无线通信接口,所述数据可发送至计算机、平板电脑、智能电话或其他基于微处理器的系统,从而提供数据的交互式显示、数据的存储和/或基于Web的信息传输。替代性地,其他示例实施例可以包括有线通信接口。

[0016] 在一个示例实施例中,所述装置可以例如适配高阻力干粉吸入系统,诸如在美国专利号7,305,986和7,464,706、美国专利申请序列号12/413,405和12/484,125中所述的那些,所有这些专利的披露内容针对它们全部就干粉吸入器的披露全文通过引用并入本文。所述装置可以包括带或不带含药物制剂的药筒的干粉吸入器、一个或多个换能器,包括电气、电子、机电、电磁、光子或光伏型换能器;诸如压力传感器、温度传感器、声音传感器和光学传感器;信号调节电路和/或软件程序、用于电子信号通信的装置以及输出显示器。在此示例实施例中,所述装置可以结合以下项使用:模拟或数字传感器、适用的信号调节器(诸如放大、信号滤波、模数转换)、用于板载处理的微处理器、与远程计算机通信的无线通信器、平板电脑、移动电话、或个人数据助手(PDA),以供进行后续信号处理和/或实时输出显示。所述装置可以用于递送容纳在预先计量的单位剂量药筒中的药物组合物,所述药筒包含用于递送至肺部循环的活性成分。在替代性的示例实施例中,所述感测和监控装置可以适配到吸入系统之上或之内,所述吸入系统包括带药筒的干粉吸入器,所述药筒可以是空的,或者可以包含适合肺部给药的干粉。

[0017] 包含适合肺部给药的微粒的干粉在本领域中是众所周知的,包括例如在美国专利号8,499,757和8,636,001中披露的那些,这些专利的披露内容针对它们全部就微粒的披露全文通过引用并入本文。在相应的示例实施例中,所述干粉、活性成分可以是例如蛋白质、肽或多肽以及它们的组合,以及内分泌性激素,诸如胰岛素、胰高血糖素类肽-1(GLP-1)、甲状旁腺激素或它们的类似物。

[0018] 在某些实施例中,用于递送到肺部循环的干粉制剂包含活性成分或药剂,包括肽、蛋白质、激素、它们的类似物或它们的组合,其中活性成分为胰岛素、降血钙素、生长激素、曲前列环素、帕洛诺司琼、妥布霉素、非格司亭、红细胞生成素、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、绒毛膜促性腺激素释放因子、黄体化释放激素、促卵泡激素(FSH)、血管活性肠肽、甲状旁腺素(包括黑熊PTH)、甲状旁腺激素相关蛋白、胰高血糖素类肽-1(GLP-1)、艾塞那肽、普兰林肽、胃泌酸调节素、酪酪肽、脱氧核糖核酸酶1、白介素2-诱导酪氨酸激酶、布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)、肌醇需求激酶1(IRE1)或类似物、活性片段、PC-DAC-改性衍生物或它们的O-糖基化形式、肾上腺素、抗菌剂或抗真菌剂。在特定实施例中,所述药物组合物或干粉制剂包括反丁烯二酰基二酮哌嗪,并且活性成分为选自以下中的一种或多种:胰岛素、甲状旁腺素1-34、GLP-1、胃泌酸调节素、酪酪肽、肝素、甲状旁腺激素释放肽(PTHrP)、神经递质兴奋剂和反协同试剂,包括5-羟色胺受体、环前列腺素或PGI₂、肾上腺素、去甲肾上腺素和它们的类似物。

[0019] 在本文所述的一个示例实施例中,所述装置包括与所述干粉吸入器通信的传感器,其中所述传感器可以检测至少一个信号类型,包括压力、流量、温度和从干粉吸入系统

产生的声音信号,并且可以将信号发送到至少一个装置以供分析、存储、打印或显示。在此示例实施例中,所述传感器被配置在所述干粉吸入器内或适配于所述干粉吸入器,并且所述传感器可以是麦克风。

[0020] 在示例实施例中,所述吸入系统包括对于气流具有高阻力的干粉吸入器,阻力值介于每分钟约0.065($\sqrt{\text{kPa}}$)/升与每分钟约0.200($\sqrt{\text{kPa}}$)/升之间。高阻力吸入系统可以设置有所述感测和监控装置。在一些实施例中,所述传感器可以检测由所述吸入系统在使用中生成的固有特征信号。在另一个示例性实施例中,所述传感器为声音传感器,所述声音传感器包括声音检测装置或麦克风,被配置成通过有线或无线通信模式将声音信号传输至系统中的至少一个另外的装置。本文所述的干粉吸入器的所述感测和监控装置可以进一步与模数转换器相关,所述模数转换器将至少一个信号诸如声音信号发送到被配置为分析和处理信号的微处理器。在另一个示例实施例中,所述至少一个装置为模数转换器。

[0021] 在一个示例实施例中,描述了用于干粉吸入器的监控系统,所述监控系统包括:监控装置,所述监控装置包括至少一个传感器;模数转换器;数据存储介质,其中所述数据存储介质包括一组机器可读的指令,这些指令可由处理装置执行以实施算法,其中所述算法包括用于操纵数据的指令,该数据操纵包括以下步骤中的一个或多个:从至少一个传感器接收数据;筛选数据;转化数据;分析数据;以及使用数据监控患者。

[0022] 在示例实施例中,其中至少一个传感器为麦克风,所述传感器设置在吸入器中的任何位置处,例如设置在空气流导管中、设置在吸入器的壁中、或作为单独物件设置在吸入器外部。在另一个示例实施例中,所述监控装置可以是可拆卸的装置,可以安装在干粉吸入器上或可附接至干粉吸入器。在另一个示例实施例中,所述监控装置提供图形显示,该图形显示为吸入的实时图形表示。

[0023] 在另一个示例实施例中,所述声音信号是声音信号的振幅、声音信号的频率或它们的组合。在其他示例实施例中,所述传感器进一步在不同频率下测量至少一个声音信号。在另一个示例实施例中,所述干粉吸入器进一步包括药筒,并且药筒可以包含用于肺部给药的干粉。另外,所述干粉可以包含二酮哌嗪微粒和至少一种活性成分。在另一个实施例中,至少一种药物包括胰岛素、GLP-1、甲状旁腺激素、降血钙素、它们的类似物或它们的组合。

[0024] 在另一个实施例中,所述感测和/或监控装置被配置成检测来自所递送的剂量的信号。在该实施例中,所述感测和监控系统可以从始自药筒的粉末递送开始到粉末颗粒递送的结束期间检测所使用的吸入器和药筒内粉末颗粒的移动,其中所述传感器检测吸入器声音以及从所述吸入系统发出的粉末颗粒声音的固有特征的变化。可以分析由检测得到的数据并将其与所述吸入系统发射或递送出的剂量、剂量递送经过的时间以及吸入系统的性能关联。

[0025] 在另一个示例实施例中,所述感测和监控装置可以作为可适配、可拆卸的装置提供,诸如干粉吸入器的护套或鞍状结构。在该实施例中,所述可移除的装置有利于吸入系统的使用,因为所述干粉吸入器的结构或配置未修改。因此,一旦确定了所述吸入器的特征性能,并且受试者可以正确使用所述吸入器,就可以在没有护套的情况下使用相同的吸入器。在本文的实施例中,所述传感器诸如小型麦克风可以有利地被放置在护套的任何区域中,包括例如嵌入护套或适配器的壁中,或从护套的壁延伸。在该实施例中,所述感测和监控装

置提供从所使用的干粉吸入器和药筒发出的声音特征的更高分辨率。

[0026] 在一个实施例中,描述了用于在吸入操作期间测量压差的方法,所述方法包括:向受试者提供吸入器,其中所述吸入器包括传感器,所述传感器被配置成在受试者吸入至少一秒的情况下,检测从所述吸入器生成的声音信号的至少一个振幅、声音信号的至少一个频率或它们的组合;使用随计算机系统提供的微处理器提供的算法分析声音信号的至少一个振幅、声音信号的所述至少一个频率、或它们的组合以生成数据集;以及随时间和压力变化显示、打印或存储数据集。

[0027] 在本文进一步的实施例中描述了用于干粉吸入器的监控系统,所述监控系统包括:监控装置,所述监控装置包括至少一个传感器;多普勒声传感器;模数转换器;数据存储介质,所述数据存储介质包括一组机器可读的指令,这些指令可由处理装置执行以实施算法,所述算法包括用于操纵数据的指令,该数据操纵包括以下步骤:从至少一个传感器接收数据;筛选数据;转化数据;分析数据;以及使用数据监控患者。

[0028] 甚至进一步在本文的一些实施例中描述了用于在吸入操作期间测量压差的方法,这些方法包括:向受试者提供吸入器,其中所述吸入器包括传感器,所述传感器被配置成在受试者吸入至少一秒的情况下,检测从所述吸入器生成的声音信号的至少一个振幅、声音信号的至少一个频率或它们的组合;使用随计算机系统提供的算法分析声音信号的至少一个振幅、声音信号的所述至少一个频率、或它们的组合以生成数据集;以及随时间和压力变化显示、打印或存储数据集。

[0029] 在本文其他实施例中描述了用于监控由使用者执行的吸入的交互式干粉吸入系统,所述系统包括:吸入器附属装置,所述吸入器附属装置包括至少一个微处理器、一个或多个有源传感器,所述传感器包括可以测量空气或气体流速的多普勒效应传感器和/或红外传感器;干粉吸入器,所述干粉吸入器包括具有类型标识符诸如颜色、激光蚀刻、印刷数字的药筒;可由传感光束(包括激光束、RFID、光学识别、图像传感器等)识别的印刷文字,所述传感光束可以检测与药筒一体配置的用于检测颜色、剂量类型、剂量等的标识符代码;图形检测传感器可以结合板载或远程计算使用,以使用光学特征识别检测剂量或其他标识符。在一些实施例中,所述干粉吸入器具有值介于每分钟0.065($\sqrt{\text{kPa}}$)/升与每分钟0.200($\sqrt{\text{kPa}}$)/升的流动阻力;被配置成检测从所使用的吸入器生成的信号的换能器,以及被配置成实时显示使用者执行的吸入操作的显示装置。在另一个实施例中,所述换能器感测并测量吸入器内的压差。另外,所述换能器可以是流量计,所述流量计被配置成感测并测量通过干粉吸入器的空气导管的流速。所述换能器可以是例如麦克风,所述麦克风被配置成感测和测量在吸入器内生成的声音信号。

[0030] 在本文其他实施例中描述了适配于干粉吸入器的感测和监控装置,所述感测和监控装置包括:在结构上被配置成适配于干粉吸入器的可拆卸的装置;所述可拆卸的装置包括麦克风,所述麦克风用于检测在所述干粉吸入器中生成的声音;并且其中所述干粉吸入器具有值介于每分钟0.065($\sqrt{\text{kPa}}$)/升与每分钟0.200($\sqrt{\text{kPa}}$)/升的流动阻力。

[0031] 另外,在一些实施例中,描述了用于干粉吸入系统的感测和监控装置,其中所述干粉吸入系统包括干粉吸入器和药筒,并且所述感测和监控装置包括麦克风,所述麦克风被配置成检测从干粉吸入系统发出的干粉制剂生成的声音信号。

[0032] 在一些实施例中,所述干粉吸入器包括外壳、可移动构件、口腔件,其中所述可移

动构件可操作地被配置成将容器从粉末隔离位置移动至给药位置。在该实施例和其他实施例中,所述可移动构件可以被配置成为吸入器近侧端部处盖组件的部分并形成药筒安装区域的一部分。在该实施例中,所述口腔件与盖或封盖部分一体配置,所述盖或封盖部分在闭合吸入器之后在药筒安装区域上方覆盖外壳。所述口腔件以向下方向从水平平面的移动在角方向上将盖或封盖移动至垂直位置并且打开吸入器,以进入吸入器的内部,允许装载和卸载药筒。相反地,所述口腔件以向上方向从垂直平面到水平平面的移动引起吸入器的闭合,并且在吸入器和装载到药筒安装区域上的药筒之间自动生成空气通道的开口。

[0033] 在另一个实施例中,所述干粉吸入器包括主体、外壳和口腔件;所述吸入器在结构上被配置成具有打开位置、关闭位置和机构,所述机构可操作地被配置成接收、保持药筒,以及在所述吸入器从打开位置移动至关闭位置之后,将药筒从隔离位置重新配置到分配、给药或剂量递送位置。在该实施例的各型式,当在使用之后所述吸入器打开以卸载用过的药筒时,所述机构还可以将安装在吸入器中的药筒从给药位置重新配置到隔离位置。在一些实施例中,所述机构可在使用后将药筒重新配置成一次性的或废弃配置。

[0034] 在一些实施例中,所述吸入器的主体包括近侧部分和远侧部分,所述近侧部分包括口腔件、主体,所述远侧部分包括外壳,所述外壳在结构上被配置成主体部分以及吸入器的内部部件上方的滑动式封盖;其中所述外壳包括远侧端部和近侧端部,并且所述近侧端部具有用于适配和包封吸入器主体的部分的开口。在一些实施例中,所述近侧端部接触或邻接吸入器主体,以便从外部环境关闭吸入器。在闭合配置中,吸入器通过外壳在远侧方向上平移移动经过主体上方被打开,以得到吸入器装载和/或卸载位置以插入或移除药筒。在药筒安装在吸入器中的情况下,外壳在主体上方以远侧到近侧方向的平移移动导致药筒从隔离配置到给药配置的位移,其中药筒容器通过在外壳内部配置的突出部被推动至给药配置,该突出部延伸超出所述近侧端部处的开口。在闭合配置中,安装在吸入器中的药筒被重新配置以通过口腔件和环境空气形成额外的空气通道,用于在吸入后以给药配置获取药筒中的干粉。在该实施例和其他实施例中,采用给药配置的药筒的空气通道具有与口腔件中的空气通道连通的空气入口、空气出口,其中口腔件具有自身的空气入口和空气出口。

[0035] 在一些实施例中,吸入器的主体包括形成在主体近侧端部处的口腔件,并且具有空气导管,该空气导管与外壳的内部连通并且可以与安装在吸入器中的药筒的空气出口以及环境空气直接连通。所述吸入器主体还包括药筒安装区域,所述安装区域在结构上与口腔件是连续的,并且具有远侧部分和近侧部分;其中所述近侧部分和所述远侧部分与口腔件形成一个单一件并且可插入外壳中。在一些实施例中,可以将主体和外壳拉开以得到吸入器打开配置以进入内部隔室。在该实施例的打开配置中,可以将包含干粉的药筒装载或安装在主体的药筒安装区域内,并且可以推动或拉动主体和外壳以打开或关闭吸入器。在一些实施例中,外壳可在主体的远侧部分上方从打开配置移动到闭合配置,并且它们一起关闭吸入器并通过安装在药筒安装区域内的药筒实现空气导管的形成。在该配置中,在使用者通过口腔件进行口腔吸入后,吸入器得到药筒中要从所述吸入器发出的粉末的给药配置。在该实施例以及给药配置中,主体和外壳彼此邻接,并且通过一个或多个防滑结构紧密地适配在一起,防止吸入器脱离。防滑特征部的示例为卡环或止动器,这些防滑特征部可以产生声音,提示使用者吸入器已准备好供使用。在一些实施例中,所述吸入器基本上呈矩形形状,其中远侧和近侧的长度更小;其中外壳在主体上方的移动(反之亦然)通过拉动或推

动完成,并且吸入器主体在纵向平面中具有从吸入器的较长侧(第一侧和第二侧)向外延伸的导轨或轨道。在该实施例中,所述吸入器主体被设计成在其远侧端部处具有开口以匹配外壳远侧端部处的开口,以在吸入后允许和引导环境空气进入吸入器的内部室。所述外壳也适合地被配置成具有凹槽或狭槽,用于在移动期间在导轨上方滑动,并且也包括止挡端部以防止吸入器的拆解,并且还包含推动元件,用于在安装和关闭吸入器之后将药筒定位在给药配置。所述推动元件相对于药筒盖移动药筒杯或容器,以形成通过药筒的空气通道,并形成空气入口和空气出口,并且允许吸入期间杯中粉末的烟雾化,以将烟雾化的颗粒递送至吸入器口腔件并进入使用者体内。在另一个实施例中,所述推动元件还移动药筒组件以相对于位于口腔件底板的入口开口定位盖。在该实施例的一个方面中,所述干粉吸入器包括外壳,所述外壳包括推动元件,其中所述外壳通过以下方法将药筒定位成与口腔件对齐,通过外壳在吸入器主体上方从打开配置平移至闭合配置。

[0036] 在一些实施例中,所述干粉吸入器包括外壳,所述外壳具有远侧端部并且配置有开口以与环境空气连通。在一些实施例中,所述外壳被配置成封盖形状,所述封盖在吸入器主体上方滑动,以基本上包封吸入器主体的一部分,所述外壳在主体的远侧部分上方平移;其中所述吸入器可以得到两种配置:第一位置,所述第一位置打开吸入器以进入其内部隔室(室);以及第二位置,所述第二位置邻接近侧端部以实现吸入器的闭合。在一些实施例中,所述外壳的远侧部分也可在水平平面中相对于近侧端部移动,以朝远侧延伸并允许进入吸入器的内部隔室,并且可在吸入器主体上方围绕吸入器主体移动。在该实施例的各型式中,所述外壳的远侧部分包括平行结构或法兰,这些平行结构或法兰用于接合吸入器主体的部分并形成固定机构,例如用于将吸入器主体与外壳锁定以将两个部件固定到一起并保持给药配置。在实施例中,所述外壳的远侧部分在其远侧端部处具有开口,用于与吸入器的内部连通,并且具有被配置成在吸入器主体上方滑动的开口。所述外壳的远侧部分还包括外部表面、内部表面和被配置成在吸入器主体上方滑动的室。在一些实施例中,所述吸入器的远侧部分在其上表面包括平行的翼状结构,用于在吸入期间将空气流引导至口腔件中。

[0037] 在替代性的实施例中,所述口腔件通过各种机构与吸入器的主体接合,所述机构包括可移动构件诸如铰链,并且所述口腔件与可移动组件(包括用于相对于药筒杯或容器移动药筒盖的齿条)一体配置。所述可移动组件被配置成接收并将安装在吸入器中的药筒从隔离位置重新配置到给药位置,并且可以被设计成在吸入器部件移动之后手动或自动操作,例如通过从打开配置关闭装置。在一些实施例中,用于重新配置药筒的机构包括附接至口腔件并且可移动地附接至外壳的滑动托盘或滑动件。在另一个实施例中,所述机构被安装至吸入器或适配于吸入器并且包括一体安装在其中的齿轮机构,例如吸入器装置的铰链。在另一个实施例中,可操作地配置成接收并将药筒从隔离位置重新配置到给药位置的机构包括凸轮,所述凸轮可以在旋转例如外壳或口腔件之后重新配置药筒。在一些实施例中,所述口腔件从水平平面的角旋转将吸入器打开,以允许安装或移除药筒,并且所述口腔件从垂直平面到水平平面的角移动实现所述口腔件的闭合以及药筒从隔离位置到给药位置的自动重新配置。在一个实施例中,在致动位置期间齿轮机构相对于口腔件中的入口开口定位药筒盖,并且实现杯到给药配置的平移。

[0038] 在一些实施例中,将要由受试者使用的吸入器提供给所述受试者,并且使用适配

于吸入器的吸入器附属装置,通过启动吸入装置和系统并要求患者使用吸入器口腔件进行呼吸来确定患者吸入曲线。在患者呼吸的同时,吸入器附属装置实施由系统检测和监控得到的数据的显示,或实施与通过患者的呼吸实时产生的此类数据相关的指示器。在该实施例和其他实施例中,可以在包括算法应用程序的移动电话、平板电脑、PDA或计算机上查看显示,该应用程序与吸入器附属装置上的微处理器通信,所述吸入器附属装置包括微波无线电信号发射器和接收器或收发器,诸如Bluetooth®、Zigbee®;WiFi、SmartWave或Z-Wave,所述微波无线电信号能够由移动电话中设置的应用程序检测到,该移动电话可与所述吸入器附属装置通信。在实施例中,来自收发器的微波无线电信号可以从微处理器传输,并且可以由计算机中的收发器接收以进行彼此通信。在实施例中,其中所述吸入器附属装置与平板电脑、个人数字助理(PDA)或移动电话通信,其中平板电脑、PDA或移动电话可以访问编程的应用程序,该应用程序显示具有图形界面的屏幕,该图形界面在开启时可以与吸入器附属装置通信并检测从吸入系统生成的任何信息/信号。

附图说明

[0039] 图1展示了安装在吸入器上的无线干粉检测和感测吸入器附属装置的实施例的等距视图。

[0040] 图2展示了安装在吸入器上的有线干粉检测和感测吸入器附属装置实施例的实施例的等距视图。

[0041] 图3展示了无线检测和感测吸入器附属装置的实施例的顶部等距视图。

[0042] 图4展示了无线检测和感测吸入器附属装置的实施例的底部等距视图,其中示出了电子板。

[0043] 图5展示了图4的电子板的顶视图。

[0044] 图6展示了联接至如图1所示的检测和感测吸入器附属装置的实施例的干粉吸入器的等距视图,其中所述吸入器附属装置包括集成的信号指示按钮。

[0045] 图7展示了联接至如图2所示的检测和感测吸入器附属装置的实施例的干粉吸入器的等距视图,其中所述吸入器附属装置包括本地信号指示按钮。

[0046] 图8展示了安装在吸入器上并且包括集成显示屏的无线干粉检测和感测吸入器附属装置的实施例的等距视图。

[0047] 图9展示了本文所披露的无线检测和监控系统的整个实施例的框图。

[0048] 图10展示了本文所披露的检测和监控系统的实施例的框图。

[0049] 图11展示了本文所披露的检测和监控系统的另一实施例的框图。

[0050] 图12以图形方式展示了受试者执行的吸入操作,所述受试者出于监控给药吸入效果的目的经教导进行呼吸。

[0051] 图13展示了本文所披露的无线检测和监控系统的实施例的框图,其中吸入器附属装置包括压力传感器。

[0052] 图14展示了本文所披露的检测和监控系统的实施例的框图,其中吸入器附属装置包括压力传感器和显示器。

[0053] 图15展示了本文所披露的检测和监控系统的另一个实施例的框图,其中吸入器附属装置包括压力传感器和视觉指示器。

[0054] 图16展示了本文所披露的无线检测和监控系统的实施例的框图,其中吸入器附属装置包括颜色检测传感器和压力传感器。

[0055] 图17展示了本文所披露的检测和监控系统的实施例的框图,其中吸入器附属装置包括颜色检测传感器和显示器。

[0056] 图18展示了本文所披露的检测和监控系统的另一个实施例的框图,其中吸入器附属装置包括颜色检测传感器和视觉指示器。

[0057] 图19展示了训练或监控使用者使用图16的系统进行吸入的方法。

具体实施方式

[0058] 本文所披露的是带交互式系统的设备和/或装置以及用于使用吸入器在吸入操作期间测量或监控受试者压力或压降和/或流量的实时特征变化的方法。所述装置可以用于检测和监控并且因此训练受试者以最大化其结合吸入装置的进行呼吸操作的效率,并且还可以用于在药物递送期间监控吸入,以检测正确的剂量递送、剂量递送的时间安排以及所使用的吸入系统的适当性能。在一个示例实施例中,所述感测和监控装置可以结合高阻力吸入器应用。在本文的实施例中,所述检测和监控系统可以测量使用吸入器、尤其是结合干粉吸入器的吸入操作的许多特征参数,这些特征参数包括生成的用于评估在吸入开始两秒内的峰值吸入力的数据(PIP_2)、在吸入的第一秒中的总吸入力(AUC_1)、患者吸入力的总吸入体积和吸入的持续时间。尽管所述手持式吸入器系统被描述为包括两个部件-吸入器和吸入器附属装置,本领域的技术人员能够理解,本发明的该系统的设计以及用于在吸入操作中测量或监控数据和特征的方法也可以应用于附属特征部集成到吸入器本身中的装置,但会牺牲灵活性和可重用性。

[0059] 所述装置包括适于安装在吸入器上或以其他方式与吸入器关联的吸入器附属装置。所述装置包括至少一个换能器或传感器,所述换能器或传感器可以检测至少一个测量,包括压力、空气流量、空气体积、湿度和温度,并且将此类测量转换成电信号。在一些实施例中,所述传感器可以包括多普勒感测装置,其可以检测通过吸入器的空气或气体的流量。在其他实施例中,所述传感器包括压力传感器,其可以检测吸入操作期间的压降。所述吸入器附属装置可以进一步包括带电路元件的电子板,所述电路元件包括适当的信号调节电路,诸如信号滤波、放大和模数转换,以及处理电路,诸如微处理器、有线或无线通信接口等,以将所生成的信号同时或实时传输至接收计算机或包括移动电话在内的个人数据助手(PDA),以用于显示信号或处理的信息。在一些实施例中,所述输出显示器可以是交互式显示器,使得显示装置提供视觉辅助,以允许医师和/或患者查看所获得的吸入操作参数。以此方式,获得的信息可以用作受试者的教导指导,以实时执行可重复的吸入操作,由此促使自行施用药物时药物的正确吸入递送。在另一个示例实施例中,可以存储数据以供以后分析。

[0060] 图1至图7展示了干粉吸入器系统或训练装置及其组成部件的实施例。本文所述的所述训练装置交互式系统已适配于高阻力干粉吸入器,如在美国专利号8499,757、美国专利号8,636,001和美国临时专利申请序列号62/289,095中所披露的那样,这些专利的披露内容针对它们全部就干粉吸入器的披露全文通过引用并入本文。

[0061] 图1和图2分别描绘了无线和有线吸入检测和监控系统10、12。所述系统包括吸入

器14,所述吸入器包括口腔件15,所述口腔件具有空气导管16和用于递送粉末至使用者/患者的空气出口端口17。所述吸入检测和监控系统10、12还包括吸入器附属装置18,所述吸入器附属装置适于安装在吸入器14上、与其连接或以其他方式与其关联。在该实施例中,所述吸入器附属装置包括致动器按钮19,用于将系统10、12通电或断电。在一个或多个空气入口端口之间建立了空气导管,用于建立通过系统的空气导管通道,其中至少一个空气导管通道经过接收器,所述接收器含有在使用期间用于递送至在个体的干粉。在一些实施例中,在患者针对正确使用吸入器的训练期间,所述吸入器不含任何粉末。在图1和图2的实施例中,吸入器14为相同类型,属于干粉吸入器,并且吸入器附属装置18适配于吸入器14的顶部表面。图2描绘了具有连接至系统的线22的吸入器附属装置18,该线用于连接电源和/或计算机。

[0062] 图3展示了为适配于吸入器而设计的吸入器附属装置24的另一个实施例的等距视图。图4展示了装置24的底部等距视图。如图3和图4中可见,附属装置24优选地包括主体,该主体具有接片25、25'以附接至吸入器。然而,本领域的技术人员已知的其他类型的固定装置也可以用于将装置与吸入器接合。装置24还优选地包括致动器按钮26,用于激活装置供使用。在该实施例中,主体具有顶表面27、底表面28以及安装至底表面的电子板30。图4展示了具有一体构建在其下表面28中的电子板30的吸入器附属装置24的实施例。图4和图5进一步展示了电子板30。电子板30优选地包括致动器26',该致动器以机械方式或以其他方式连接至致动器按钮26、传感器29和微处理器32。微处理器32用于致动、检测、处理来自相关吸入器的信号,并且将信息/信号传送至显示装置。在该实施例中,电子板30被配置成信号处理/接口板。传感器29可以是任何类型的传感器,诸如用于检测吸入期间产生的声音的声传感器,或用于检测吸入期间压降的压力传感器。吸入器附属装置24还优选地设置有电池作为电源,用于在按下致动器按钮之后启动系统。本领域的技术人员将理解,吸入器附属装置24中包括的电子器件可设置为单独的板上的单独电路组件,所述单独的板根据需要通过适当的装置进行连接以获得功能。例如,由于必须布置传感器29,微处理器32可以驻留在与传感器29分离的板上。

[0063] 在另一个实施例中,所述吸入检测和监控系统设置有指示器,如图6和图7中所示。图6展示了联接至图1中所示的吸入器附属装置的干粉吸入器,其中示出了信号指示器35、36。图7展示了联接至图2中所示的吸入器附属装置18的干粉吸入器,其中示出了信号指示器35、36。信号指示器35、36优选地为发光二极管或其他灯光指示器,用于向使用者指示特定状态。例如,它们可以用于指示吸入是否导致药物的成功吸入。在这种情况下,例如,在操作期间一个指示器可显示红色信号灯,并且另一个指示器可显示绿色信号灯。信号指示器35、36将相应地指示失败或通过。吸入失败指示器(红光)指示所执行的受试者或患者吸入操作不符合吸入容纳在吸入器中的粉末剂量的一个或多个预定条件,并且吸入通过指示器(绿光)指示受试者或患者的吸入操作符合递送容纳在吸入器中的粉末剂量的适当条件。替代性地,如果可以根据状态选择颜色,或者例如可以使用闪烁来指示状态,则可以仅使用一个信号指示器。信号指示器35、36的其他用途可以包括通电/断电、电力故障或电池电量过低指示或附属装置与吸入器之间的连接状态指示。

[0064] 图8描绘了无线干粉检测和感测吸入系统12的替代实施例的等距视图,其中示出吸入器附属装置42安装在吸入器14上并且配置有一体配置在附属装置42的主体上的显示

屏44,使得患者可以在其努力吸入的同时将吸入操作可视化。在该实施例中,吸入器附属装置42包括如图4和图5中所示的电子板30,其中与吸入器相关的信号信息在微处理器32中处理,并且所得的处理的信息被传送至显示屏44,并且与所用吸入器的一个或多个预定条件相比优选地以图形显示的方式呈现。该图和相关的点优选地在本地存储在电子板30上,但是也可以远程存储。在该实施例和其他实施例中,吸入器的预定条件取决于所用的吸入器和药物。在一些实施例中并且如本文的附图所示,所用的条件如上文所指出的那样为峰值吸入压力、发出的剂量等。

[0065] 图9、图10和图11展示了图1至8中所示的吸入检测和监控系统的各个操作实施例。图9展示了本文所披露的无线检测和监控系统50的整个实施例的框图。在图9中,系统50包括两个部件:附属装置54和处理系统56。在该实施例中,吸入器附属装置54包括电子板,该电子板具有两个传感器51、52、电池53、微处理器70以及无线通信器或收发器72。模拟传感器51和数字传感器52被放置成使得它们极为靠近吸入器空气流导管,以便当致动或打开吸入检测和监控系统10、12时,能够检测吸入器14中的声音信号或压差。通过按下连接至电源(诸如也对系统提供电力电池53)的致动器按钮19、26将系统通电。替代性地,所述系统可以通过线诸如USB端口供电。传感器51、52优选地被放置在吸入器附属装置18、24的空气导管内的任何点处或靠近该空气导管放置。在一些示例实施例中,传感器18、24可以被放置在附属装置的主体20内的空气导管中或靠近所用吸入器的口腔件15放置。

[0066] 处理系统56可以包括PDA、平板电脑、移动电话或计算机57、显示器58、无线通信器59和输出55,该输出可以是数字存储、Web界面、打印件或电子邮件等的形式。本领域的技术人员应当理解显示器58、无线通信器59和输出55可以直接驻留在PDA/平板电脑/移动电话/计算机57内,而非独立元件。在该示例实施例中,使用者可以通过按下电源按钮启动吸入器附属装置54,例如装置10上的按钮19,同时也启动处理系统56。计算机57优选地包括被设计成收集和显示吸入力的软件应用程序或程序形式的算法。当与计算机57集成的软件程序启动时,在显示器58上出现开始信号。在系统启动时,使用者的吸入60在吸入器训练装置50中产生压降,该压降通过一个或多个传感器51、52转换成电信号。在该实施例中,传感器51、52可以是模拟或数字式的压力、流量、声音、光学、气体、湿度或温度换能器。由传感器51生成的电信号然后被传输至信号调节器61以去除不需要的信号部分,诸如信号噪声。经调节的电信号62然后被传输至带宽限制器63,以将信号的频率降低至所需范围以减少和选择需要分析的数据,并且之后信号被传输至信号放大器64,并且在信号放大器64中,可将所选的信号放大至预定的电压范围,并作为放大信号65进行传输。放大的信号65然后通过模数转换器66被转换成数字信号67。本领域的技术人员应当理解,可以使用特定“智能”传感器,这些传感器将特定的调节、滤波、放大和转换功能集成到传感器本身内。因此,本说明书中对这些后续元件的任何引用都可以使用此类集成的传感器替代。数字信号67然后通过微处理器70接收并被传输至无线通信器或收发器72,该无线通信器或收发器设计用于使用无线技术标准进行传输,诸如通过连接件74的蓝牙传输至计算机57,该计算机具有无线通信器59,用于接收无线(例如蓝牙)信号69。构建/编程到微处理器70或计算机57中的软件程序有利于吸入器附属装置中的基本功能,包括通知无线电的存在、链接至无线通信器或收发器59以及将数据从元件传递到元件并经由无线信号69传递数据。该程序还将来自传感器1、2的电信号转换成压力值,该压力值可以图形方式显示在显示器58中。显示器58可以是屏幕,包括

LED、OLED、LCD、触摸屏或其他交互式显示器。在某些实施例中，针对使用者的基准曲线存储在系统50中并且连同吸入信号信息提供在显示器58上。所述基准曲线表示用以递送基本准确的剂量至患者的吸入器类型的性能水平，如使用吸入器训练装置10作为参照标准以指导使用者的吸入操作所测量的。因此，在吸入期间，使用者可以可视地将自己的吸入操作与基线标准进行比较。在使用者的训练期间可以从吸入器省去药物，使得不会因为失败的吸入操作而浪费药物。以此方式，在实际吸入药物时，使用者可以改变自己的吸入力以符合标准要求。由受试者执行的每次吸入显示的数据可以经由指向输出55的第二连接件76保存，其中可相应地存储或传输数据。例如，输出55可以是磁盘驱动器或闪存盘或打印机的形式，或经由电子邮件或文本传输给医师进行审核或根据需要进一步训练。在一些实施例中，来自吸入训练装置的信号可以被传输至计算机/PDA/移动电话/平板电脑，并且来自计算机/PDA/移动电话/平板电脑的信号可由吸入训练装置接收，由此在两个组件之间建立双向通信。例如，使用者可以向计算机57输入特定信息，诸如患者号码、剂量强度、有关病症的备注等。在该实施例和其他实施例中，传感器52为数字传感器或可以产生数字输出的传感器。它可以是加速度计、多普勒传感器、照度计或激光器，并且检测到的信号可以直接传输至板载微处理器并在之后被分析、处理和传输。可以使用算法分析和处理微处理器中的信号信息，该算法使用可以显示的图形界面将数据例如转换成压力和时间曲线。来自传感器52的信号可以带有与流量、压差等相关的信息，该信息不同于传感器51中的信号（如果同时使用了二者）。

[0067] 另外，其他板载装置78可以通过一根或多根电缆79发送数据至微处理器70以及从其中接收数据。例如，其他板载装置可以包括数字输出传感器、温度传感器、发光二极管(LED)、声音警告装置和其他板载传感器。这些板载装置可以用于通过吸入操作的通过/失败的LED灯或可听指示器来输出该吸入操作的通过/失败条件。温度、湿度或其他环境数据可以用于确定在其中使用吸入器的环境。

[0068] 对于传感器51输出，在信号放大之后，放大的信号65替代性地可经由无线通信器72直接发送至计算机506，并且计算机可实施模数转换以及其他所需的分析步骤。

[0069] 图10展示了图8中披露的带集成显示器的检测和监控系统的实施例的框图。吸入检测和感测装置82包括吸入器附属装置，该吸入器附属装置包括板载电子系统，该板载电子系统具有内置的显示器84、微处理器86、模拟传感器88和数字传感器89。所使用的系统通过使用者90按下致动器按钮19来致动，该按钮由电池92供电。当使用者通过适配有包括板载电子系统82的吸入器附属装置的吸入器吸入时，传感器88、89中的一个或多个生成信号，该信号被传输至微处理器86。例如，声传感器或麦克风88可用于生成电信号94，该电信号被传输至信号调节器96以去除过多的噪声，并且之后电信号被发送至带宽限制器98以将信号的频率减小至所需的范围以减少需要分析的数据，并且信号然后被传输至信号放大器95，其中信号被放大并传输至模数转换器97，并且数字信号被传送至板载微处理器86以供分析，并将信息转换成图并发送至显示器84进行可视化。可替代性地使用属于数字传感器的传感器89或将其结合传感器88使用，以检测信号并生成一组信号以传输至微处理器86，其中信号被分析、存储并且也被发送至显示器82。也可以包括其他装置，包括其他传感器99，以检测吸入器或系统的其他参数。

[0070] 图11展示了本文所披露的带性能视觉指示器而非集成的显示器的检测和监控系统

统100的实施例的框图,其中示出了系统的操作部件。在该实施例中,提供了两个传感器:模拟传感器101和数字传感器102。在启动由电池103供电的系统100后,患者/使用者105吸入生成信号,诸如来自经过吸入器导管的空气流的声音。传感器101、102被启动并且建立来自吸入器的信号并将信号传送至下游;传感器102可以是多普勒传感器,其可接收例如来自空气流检测的输出信号,这些信号可以是模拟或数字信号。如果来自传感器102的输出信号为数字信号,则它们会被直接传输至微处理器110以供传入信息的分析和处理。同时,传感器101生成电信号,该电信号在吸入器中被感测到,经过信号调节器106以去除过多噪声,然后经调节的信号被传输至带宽限制器108用以选择要分析的数据。受限的信号然后被传输至信号放大器109,其中信号被放大并传送至模数转换器112。接收到的信号然后被转换成数字信号并传输至板载微处理器以通过算法进行分析和处理,该算法将数据转换成例如视觉或光信号并且该视觉或光信号可显示为视觉指示器,诸如绿光或红光指示患者的吸入力是否“通过”,代表是否以适当的力吸入以递送干粉剂量,或者患者的吸入力是否不足以从所测试的吸入器递送干粉剂量。在该实施例中,根据所用传感器类型,可在电路中集成其他板载装置115,诸如其他传感器、或信号调节器、放大器和A/D转换器。例如,吸入器附属装置可以具有两个或更多模拟传感器,因此电信号必须经过A/D转换器然后才能传输至微处理器以进行信息的分析和处理。在替代性的实施例中,可以使用数字传感器,其可输出信号并直接与微处理器通信。

[0071] 在其他实施例中,吸入器附属装置可以具有一个或多个传感器,包括温度传感器、激光束、多普勒传感器、照度计、颜色传感器、文本识别、RFID、光学字符识别、光学标识、图案识别,这些传感器输出的信号可以是例如模拟信号输出(如果不是数字信号输出),该模拟信号输出必须转换为数字信号,以在它们到达微处理器后进行进一步分析和处理。这些传感器优选地包括在吸入器附属装置上以识别什么药物被装入吸入器以进行施用以及吸入器中装入的是什么药筒类型或此药物的剂量。

[0072] 图12示出了图9中处理系统56的平板电脑/计算机/PDA/电话57的截屏。计算机57用于使用蓝牙或其他远程无线技术与吸入器附属装置54远程通信,其中吸入器附属装置54适配于吸入器并且在系统启动时要求受试者通过吸入器的口腔件吸入。如图12中所示的屏幕上所得的图响应于作为y轴上的吸入力的吸入操作绘制,考虑了传感器(例如压力)测量以及流量和x轴上以秒计的时间关系。受试者的吸入力由图底部梯形B图上方的曲线A表示。梯形B外部界限(即区域上方)解释为表示用于服用一定剂量将吸入器中的粉末内容物清空的阈值或最小吸入力,受试者必须施加该最小吸入力才能够有效并且一致地从吸入器吸入粉末剂量。标识传感器,诸如本文所述的位于吸入器附属装置中的那些,检测并传输与吸入器、药物类型、剂量、批次、到期日期等相关的数据。此类数据经处理以标识对应的阈值数据从而实现使用者指示。梯形还指示吸入器展现的最小特征条件或者吸入器一致地递送干粉剂量所需的力,这种对于患者的递送大于90%。图12以图形方式展示了受试者执行的吸入操作的示例显示,该受试者被要求深呼吸,并允许在执行吸入时在平板电脑上查看显示屏。如通过此曲线可以看到,受试者完全在区域A中可接受的值内执行吸入。

[0073] 此外,图12描绘了吸入器附属装置10的基线吸入性能标准和药物标识。使用者检测到的曲线A可与区域B正上方的警告区域邻接,并且与警告区域上方可接受或优选的区域C邻接。区域B和区域C以及警告区域可以不同颜色提供以促进在吸入期间监控个体的操作

时对各区域的识别。区域B可例如以红色描绘,表示吸入操作不符合基线要求;因此递送系统将不是最佳而不能有效递送药物。警告区域可以黄色描绘,指示吸入操作接近不可接受的执行力的警告。优选的区域C可描绘为绿色,指示吸入执行采用可接受的力有效地递送药物。从装置中的一个或多个传感器检测到的该显示信息可由临床医生、医师或使用者使用,以确定是否发生了正确的给药,或者可将它用于训练使用者,了解需要多少力来确保药物的正确给药。

[0074] 图13、图14和图15展示了图1至8中所示的吸入检测和监控系统的各个操作实施例。图13展示了本文所披露的无线检测和监控系统的整个实施例的框图。在图13中,系统120包括两个部件:吸入器训练装置或附属装置124和处理系统126。处理系统126可以包括PDA、移动电话或计算机127、显示器128、无线通信器129和输出125,该输出可以是数字存储、Web界面、打印件等的形式。在该示例实施例中,使用者可通过按下电源按钮启动吸入器训练装置或装置120,例如训练装置10上的按钮19,同时也启动处理系统126。当与计算机127集成的软件程序启动时,在显示器128上出现开始信号。在该实施例中,附属装置120包括电子板,该电子板优选地布置了两个压力传感器121和122,使得它们极为靠近吸入器气流导管以便能够在通过按下致动器按钮19、26致动或打开装置10、12时,从吸入器检测压差并从吸入器14检测环境的绝对压力,该致动器按钮连接至电源,诸如电池123,该电池也对系统提供电力。在系统启动之后,使用者的吸入130在吸入器训练装置120中产生压降,该压降通过传感器121测量。绝对压力传感器122提供用于修正大气条件压差读数的数据或信号。

[0075] 在该实施例中,传感器121和122为数字式压力传感器。由传感器121和122生成的信号然后被传输至微处理器131并且被传输至无线通信器132中。构建/编程到微处理器131或计算机127中的软件程序将传感器121和122生成的信号转换成(修正的)压力值,该压力值可以图形方式显示在显示器58中,该显示器可以是包括LED、OLED、LCD、触摸屏或其他交互式显示器的屏幕。

[0076] 图14展示了本文所披露的检测和监控系统的实施例的框图。所述吸入检测和感测装置包括吸入器附属装置,所述吸入器附属装置包括板载电子系统140,所述板载电子系统具有内置或集成的显示器144、微处理器143、和压力传感器141和142。所使用的系统由使用者146通过电池145供应的电力致动。在系统启动之后,使用者的吸入146在吸入器训练装置140中产生压降,该压降通过传感器141测量。绝对压力传感器142提供用于修正大气条件压差读数的数据或信号。在该实施例中,传感器141和142为数字式压力传感器。如果实施了模拟传感器,则额外的电路元件对于如上文所述调节、滤波、放大和/或转换信号将是必不可少的。由传感器141和142生成的信号然后被传输至微处理器143。构建/编程到微处理器143中的软件程序将传感器141和142生成的信号转换成(修正的)压力值,该压力值可以图形方式显示在显示器144中,该显示器可以是包括LED、OLED、LCD、触摸屏或其他交互式显示器的屏幕。

[0077] 图15展示了本文所披露的检测和监控系统的实施例的框图。吸入检测和感测装置包括吸入器附属装置,所述吸入器附属装置包括板载电子系统150,所述板载电子系统具有集成的视觉指示器154、微处理器153、以及压力传感器151和152。所使用的系统由使用者156通过电池155供应的电力致动。在系统启动之后,使用者的吸入156在吸入器训练装置

150中产生压降,该压降通过传感器151测量。绝对压力传感器152提供用于修正大气条件压差读数的数据或信号。在该实施例中,传感器151和152为数字式压力传感器。如果实施了模拟传感器,则额外的电路元件对于如上文所述调节、滤波、放大和/或转换信号将是必不可少的。由传感器151和152生成的信号然后被传输至微处理器153。构建/编程到微处理器153中的软件程序将传感器151和152生成的信号转换成(修正的)压力值,该压力值可用于启动视觉指示器154,这些视觉指示器可用于指示正确的吸入或其他信息。

[0078] 图16进一步展示了例如吸入器训练装置的框图,诸如装置10,进一步示出了各个操作组成部件。在图16中,系统160包括两个部件:吸入器训练装置或附属装置164和处理系统166。处理系统166包括平板电脑、PDA、移动电话或计算机167、显示器168、无线通信器169和输出165,该输出可以是数字存储、Web界面、打印件等的形式。在该示例实施例中,使用者可通过按下电源按钮启动吸入器训练装置160,例如训练装置10上的按钮19,同时也启动处理系统160。当与计算机167集成的软件程序启动时,在显示器168上出现开始信号。在系统启动之后,使用者的吸入170在吸入器训练装置160中产生压降,该压降通过传感器161测量。在该实施例中,传感器161和162为数字式压力传感器。由颜色检测传感器173和压力传感器161以及162生成的信号然后被传输至微处理器171并且被传输至无线通信器172中。构建/编程到微处理器171或计算机167中的软件程序将颜色检测传感器173和传感器161以及162生成的信号分别转换成药筒信息值和压力值,这些值可以图形方式显示在显示器168中,该显示器可以是包括LED、OLED、LCD、触摸屏或其他交互式显示器的屏幕。药筒信息值可用于提供粉末剂量功效的极限并绘制梯形B或图上的其他阈值指示。如之前实施例中所引用,除了颜色检测装置外,装置板上的其他装置可以包括具有指向微处理器的连接件的激光器、RFID、图案或文本/字符读取器或传感器,从而以另外的方式识别吸入器、药物或物质/药物的药筒/包装。这些传感器/读取器用于将数据提供给系统和微处理器,该数据与药物、物质、包装、给药、吸入器等相关,使得可从存储装置检索对应的数据并将其用作任何视觉、声音指示器或其他指示器(包括呈现给使用者的图)上的数据点。例如,特定药筒或其他包装可以是颜色编码的或包括加密或编码的文本、指示关于它们的特定信息的RFID,该信息包括批次、到期日期、剂量等。读取器或传感器可检测代码并将对应的数据发送至微处理器以用于计算、所识别的操作和数据呈现。特定颜色包装可能指示药物剂量的使用需要更大的力才能正确吸入。在这种情况下,所述附属装置或系统将通过传感器/读取器识别正确的颜色并使用正确的数据为使用者提供指示。

[0079] 图17展示了本文所披露的检测和监控系统的实施例的框图。吸入检测和感测装置180包括吸入器附属装置,所述吸入器附属装置包括板载电子系统,所述板载电子系统具有内置或集成的显示器184、微处理器183、颜色检测传感器187和压力传感器181(压差)及压力传感器182(绝对压力)。所使用的系统由使用者186通过电池185供应的电力致动。在系统启动之后,使用者的吸入186在吸入器附属装置中产生压降,该压降通过传感器181测量。绝对压力传感器182提供用于修正大气条件压差读数的数据或信号。在该实施例中,传感器181和182为数字式压力传感器。由颜色检测传感器187和压力传感器181和182生成的信号然后被传输至微处理器183。构建/编程到微处理器183中的软件程序将颜色检测传感器187和传感器181以及182生成的信号分别转换成药筒信息值和(修正的)压力值,这些值可以图形方式显示在显示器184中,该显示器可以是包括LED、OLED、LCD、触摸屏或其他交互式显示

器的屏幕。

[0080] 图18展示了本文所披露的检测和监控系统的实施例的框图。吸入检测和感测装置190包括吸入器附属装置,所述吸入器附属装置包括板载电子系统,所述板载电子系统具有集成的视觉指示器194、微处理器193、颜色检测传感器197和压力传感器191(压差)及压力传感器192(绝对压力)。所使用的系统由使用者196通过电池195供应的电力致动。在系统启动之后,使用者的吸入196在吸入器附属装置中产生压降,该压降通过传感器191测量。绝对压力传感器192提供用于修正大气条件压差读数的数据或信号。在该实施例中,传感器191和192为数字式压力传感器。由颜色检测传感器197和压力传感器191和192生成的信号然后被传输至微处理器193。构建/编程到微处理器193中的软件程序将颜色检测传感器197和传感器191以及192生成的信号分别转换成药筒信息值和(修正的)压力值,这些值可用于启动视觉指示器194,这些视觉指示器可用于指示正确的吸入或其他信息。

[0081] 图19展示了根据图16中披露的系统检测、监控和训练吸入受试者的方法200的实施例的流程图。当使用者要使用装置和系统时,使用者通过按下吸入器附属装置上的致动器来致动系统以进行启动。接下来在步骤202中,所述吸入器附属装置的无线通信器使用例如标准蓝牙技术链接至使用者的智能电话,并且电话上的应用程序显示就绪消息,并指示使用者装载接合了该装置的相关吸入器,或向吸入器内提供药筒或要吸入的物质的其他一次性包装。在步骤204中,在此加载发生之后,标识传感器、在该情况下为颜色检测传感器173确定药筒的颜色并将其存储在附属装置板上的数据存储装置中或经由蓝牙将其传输至处理系统166(电话)进行存储。在步骤206中,应用程序显示带有对应阈值数据点的图,这些数据点基于颜色检测提供。接下来在步骤208中通过使用一些视觉、声音或基于屏幕的消息指导使用者吸入。在步骤210中,在吸入操作期间,传感器161、162读取压降。接下来,步骤212示出了系统基于大气条件采取的修正步骤,该修正步骤基本上与步骤210同时或紧接其后发生。在任一情况下,如上文存储压力数据并优选地在步骤214中绘制在图上。在步骤216中,连同阈值图向使用者显示了吸入操作图,其中示出了通过(成功吸入)或失败(不成功的吸入)。此时,使用者可以按下致动器以结束程序,并且数据仍然存储在输出165中供将来使用。

[0082] 在本文所披露的一些示例实施例中,一个或多个关键参数可以定义可接受的吸入操作,包括总吸入时间、峰值吸入压力、达到峰值吸入压力的时间以及从峰值到总吸入时间的约75%的平均压力。在某些实施例中,总吸入时间可以大于5秒,峰值呼吸压差可以大于约6 kPa,达到峰值吸入压力的时间可以小于约1.1秒并且从峰值吸入压差到总吸入时间的75%的平均压力为约4 kPa。这些值代表用于吸入监控系统10、12和装置18以及用于训练和监控的相关算法/程序的值。这些值可以根据吸入器的药物的最佳递送所需的性能参数(包括阻力)为替代性的吸入器训练装置进行修改。

[0083] 在另一个示例实施例中,干粉吸入器可设置有感测和/或监控装置,所述感测和/或监控装置可以监控和/或感测患者吸入操作期间由干粉吸入器或在干粉吸入器内生成的信号。干粉吸入器可设置传感器装置,所述传感器装置集成到该干粉吸入器中或附接至其上。替代性地,在示例实施例中,附属装置18、24可根据需要作为干粉吸入器口腔件或外壳上的整体部分提供。

[0084] 在替代性的实施例中,吸入器附属装置18、24是可安装/可拆卸的感测和监控装

置,其可与吸入器断开接合并以护套或盖的形式提供,其中可拆卸的感测和监控装置可作为可拆卸的部分提供,所述可拆卸的部分可适配于干粉吸入器、尤其是用于无线通信,使得使用装置的受试者更易于接触和移动。在该实施例中,护套被制造成单独可拆卸的装置,所述护套包括板载电子器件,这些电子器件包括一个或多个微处理器、无线收发器、A/D转换器、传感器(诸如压力传感器或麦克风),所述传感器可以检测信号并且能够存储、传输或显示信号。

[0085] 当使用声传感器时,在使用或不使用干粉的情况下从吸入器中发出的声波通过麦克风检测,并且可以分析信号并将其与存在干粉时粉末排放的时间、空气流速、吸入操作期间的粉末排放结束、吸入器通道中的温度等相关联,具体取决于所用的传感器类型。例如,声音的增大可以与通过装置的流速的增大关联、和/或与递送期间空气流中的粉末颗粒碰撞关联。

[0086] 传感器诸如麦克风由于其较小的尺寸,可以放置在吸入器中的任何位置。在传感器为压力换能器的实施例中,所述传感器可以被放置在穿过吸入器隔室中的一个的空气导管内。所述传感器可以设置在例如吸入器之上或之内的空气导管中,或作为吸入器的附件以单独可拆卸的部分提供,所述附件具有可以适配要适配的吸入器的形状或配置,并且可以包括可适配或安装至吸入器的盖、护套、套筒或鞍状配置。

[0087] 对于可拆卸的实施例,所述感测和监控附属装置易于制造并且价格便宜,并且可由塑料制成,并良好地结合高阻力干粉吸入器工作。在一些实施例中,所述传感器可以是任何传感器,例如热电偶线、压力换能器、模拟传感器、麦克风、光学传感器、气体传感器或可检测吸入器内生成的信号的任何传感器。本文所述的传感器可以适于通过收发器装置发送或传输信号,或者在将信号传输至微处理器之前,可以使用与模数转换器的线连接件将传输或存储信号。

[0088] 替代性地,将模数转换器设置在吸入器装置中并且将所得的数字数据直接传输输出装置。本文所述的由传感器提供的信号可以呈数种形式,包括由通过空气导管的空气流和/或夹带在空气流通道中粉末颗粒碰撞在吸入器内生成的声音,以及由于吸入操作在空气流通道附近检测到的压降。从吸入器生成的信号可由传感器检测到并进行存储、传输或显示。可由系统检测到的其他类型的信号为文本、颜色、加密信息或代码,这些信号可由优选地集成在电子板中的光束、激光束和多普勒传感器检测到。可由信号生成数据并对该数据进行定性和/或定量分析。以此方式,可以进行测量,包括剂量释放的时间、剂量的量、剂量的类型、剂量的时间等。另外,这些信号例如可与患者的标识、药物类型和剂量、吸入器或其他方面关联,并且可用于针对正确吸入将数据要求建模并促进吸入器使用者的训练。

[0089] 在一个示例实施例中,吸入器的感测和监控系统包括在结构上被配置成适配吸入器的附属装置、传感器、微处理器、可选的模数转换器、以及数据存储介质。所述数据存储介质包括磁盘驱动器、DVD、CD-ROM、服务器、闪存卡或闪存驱动器、存储卡等,并且包括一组机器可读的指令,这些指令可由微处理器或其他处理装置执行以实施算法。算法在运行时启动以下步骤:生成来源于所检测到的信号的逻辑子系统生成数字;将所述逻辑子系统生成数字保存至逻辑子系统内的数据磁道,其中将所述逻辑子系统生成数字和所述处理装置中的群集生成数字进行比较;以及将来自算法的信息存储和/或显示为来自吸入操作的结果。

[0090] 在具体的实施例中,所述吸入器附属装置、尤其是具有单位剂量药筒的吸入器附

属装置对于干粉吸入器是有用的,并且药物递送制剂包括例如二酮哌嗪、尤其是反丁烯二酰基二酮哌嗪以及活性成分诸如肽和蛋白质,包括内分泌性激素,包括甲状旁腺素、胰岛素、胃酸调节素和胰高血糖素样肽1;神经传递素,包括5-羟色胺、多巴胺能药、环前列腺素、阿片激动药和拮抗药。在一些实施例中,所述制剂中的活性成分包括活性药剂中的一种或多种,这些活性药剂包括但不限于曲普司替尼、沙美特罗、肾上腺素、他克莫司、万古霉素、利奈唑胺、非甾体抗炎药、芬太尼、帕洛诺司琼、两性霉素B、磷酸二酯酶抑制剂,包括PDE5抑制剂诸如西地那非、阿瓦那非、维地那非和他达拉非;前列腺素、前列环素、神经递质激动剂、神经递质拮抗剂,包括镇痛剂、阿片类镇痛剂诸如 δ 阿片受体激动剂和拮抗物、阿片类受体激动剂和拮抗物、 μ 阿片受体激动剂和拮抗物。

[0091] 实例1

[0092] 使用集成的训练装置

[0093] 指导一名60岁的I型糖尿病患者接收膳食治疗疗法的吸入型胰岛素,该胰岛素从干粉吸入系统提供,因为该患者存在血红蛋白A1c升高并且被视为失去控制。该患者使用基础胰岛素的胰岛素泵。该患者使用如图1中所示的装置针对无线吸入进行训练,该装置具有如图3至图5中所示的可移除的吸入附属装置。将装置提供给患者并且要求患者在使用可能包括或可能不包括药物的训练装置时进行快速的深呼吸。

[0094] 吸入装置上的压力传感器用于检测吸入期间的压降,并且数据被传输至具有关联的应用程序的支持蓝牙的平板电脑。颜色检测传感器检测药筒(带有物质或为空)颜色并且数据用于标识最小限度吸入压力的阈值区域。在具有编程应用程序的平板电脑上收集数据,该应用程序可以读取来自装置的无线电信号,并且患者能够在显示屏上实时查看数据。患者的第一次吸入尝试过慢,并且在屏幕上指示为进入图12的红色“不可接受区域”(B区域)。指导患者再进行快速呼吸,并且比之前的呼吸尝试稍微更快、更深。在完成吸入后,图展示出患者的吸入操作是可接受的并且完全处于图12中图的可接受区域(C区域)中。在适应训练之后,患者明白了如何将相似的吸入器装置结合装入其中的药物使用。

[0095] 对患者规定了与图1中所示类型相似的干粉吸入器以及装有用于治疗该患者的糖尿病的各种剂量的可吸入胰岛素的药筒。在开出吸入型胰岛素处方六个月后,患者的糖尿病被诊断为得到控制。

[0096] 实例2

[0097] 使用可附接的训练装置

[0098] 指导一名59岁的II型糖尿病患者接收来自干粉吸入系统的吸入型胰岛素。该患者出于方便的原因请求使用吸入系统。该患者使用如图1所展示的装置针对无线吸入进行训练。为患者提供配备有类似于图3至图5中所示的可附接的吸入器设备的图1的装置,并且要求患者使用训练装置进行快速深呼吸。

[0099] 在移动电话上收集压力和颜色标识数据,并且患者能够在显示屏上实时查看数据。如所绘制的或以其他方式可视地指示为软件结果的阈值与吸入数据所指示,患者的首次尝试是可接受的。在适应训练之后,患者明白了如何使用装置。

[0100] 将患者可附接的传感器从干粉吸入器中移除。向患者提供干粉吸入器以及装用于治疗该患者的糖尿病的可吸入胰岛素的药筒。在开出吸入型胰岛素处方六个月后,患者的糖尿病被诊断为得到控制,并且患者评论该装置极其方便。

[0101] 前述披露内容为说明性实施例。本领域的技术人员应当理解，本文所披露的技术阐明了在本披露内容的实践中作用良好的代表性技术。然而，本领域的技术人员根据本披露内容应当理解，在不脱离本披露内容的精神和范围的情况下，可以在所披露的特定实施例中进行许多更改，并且仍然获得类似或相似的结果。

[0102] 除非另外指明，否则说明书和权利要求中使用的表示成分的量、特性（诸如分子量）、反应条件等的所有数字应被理解为在所有情况下用术语“约”来修饰。因此，除非相反地指出，在说明书和所附权利要求中所列出的数值参数是可以取决于试图获得的期望特性而变化的近似值。至少并且不是试图限制将等同物的教义应用至权利要求范围，每个数值参数应当至少根据所报告的有效数字的数目并且通过应用常规凑整技术来解释。尽管阐述所披露的实施例的宽范围的数值范围和参数是近似值，但该具体实例中列出的数值是尽可能精确地报告的。然而，任何数值固有地含有某些误差，其必然是由它们各自的测试测量中发现的标准差造成的。

[0103] 在描述所披露实施例的上下文（尤其是在以下权利要求的上下文）中使用的术语“一”、“一个”和“该”以及类似指指应被解释为同时涵盖单数和复数，除非在文中另外地指明或明显与上下文相悖。本文中对值的范围的叙述仅仅旨在用作单独参考落入所述范围内的每个单独的值的简写方法。除非本文另外指明，否则将每个单独的值并入本说明书中，就好像它在本文中单独引用一样。在此描述的所有方法能以任何适合的顺序进行，除非在此另外指示或明显地与上下文矛盾。本文提供的任何和所有实例或示例性语言（例如，“诸如”）的使用仅旨在更好地说明所披露的实施例并且不对本发明的范围构成限制，除非另外指示。说明书中的任何语言都不应当解释为指示任何未要求保护的要素对于所披露和设想的实施例是必要的。

[0104] 本文披露的具体实施例可以在使用“由……组成”或和“基本上由……组成”的语言的权利要求中进一步限制。当在权利要求书中使用时，无论是按照修正案提交还是添加，过渡术语“由……组成”排除在权利要求中未指定的任何要素、步骤或成分。过渡术语“基本上由……组成”将一项权利要求的范围限制到具体的材料或步骤、以及本质上不影响一个或多个基本和新颖特征的那些。如此要求保护的实施例在本文中固有地或明确地描述和授予权利。

[0105] 本文披露的替代元件或实施例的分组不应被解释为限制。每个组成员可以单独地或者与该组中发现的其他成员或其他元素组合被提及和要求保护。出于便利性和/或专利性的原因，预期组中的一个或多个成员可以被包括在组中或从组中删除。当任何这样的包含或删除发生时，本说明书被认为包含修改的组，从而实现所附权利要求书中使用的所有马库西 (Markush) 组的书面描述。

[0106] 在本文描述了某些实施例，包括本披露内容的作者知道的用于执行所披露和所设想的实施例的最佳模式。当然，在阅读前述描述时，这些描述的实施例的变化对于本领域的普通技术人员而言将变得显而易见。诸位作者期望技术人员适当采用此类变化，并且诸位作者意在让所披露和所设想的实施例以本文明确所述的方式之外的其他方式实践。因此，在法律允许的前提下，目前所披露和所设想的实施例包括本文所附权利要求中叙述的主题的所有修改和等效物。此外，除非本文另外指明或者另外与上下文明显矛盾，否则本披露内容涵盖上述要素以其所有可能变型的任何组合。

[0107] 此外,贯穿本说明书对专利和印刷出版物进行了大量引用。以上引用的参考文献和印刷出版物中的每一者均通过援引以其全文单独地结合在此。

[0108] 最后,应当理解本文所披露和所设想的实施例是设想的发明的原理的说明。可以采用的其他修改在本披露内容的范围内。因此,通过举例而非限制地,可以根据本文的教导内容使用替代性配置。因此,所披露的实施例并非准确限于所示和所描述的那样。

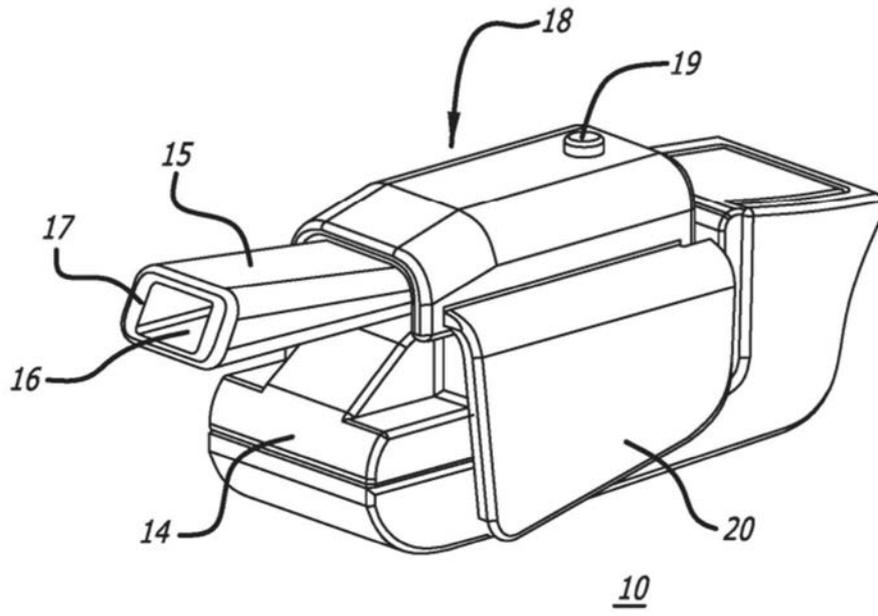


图1

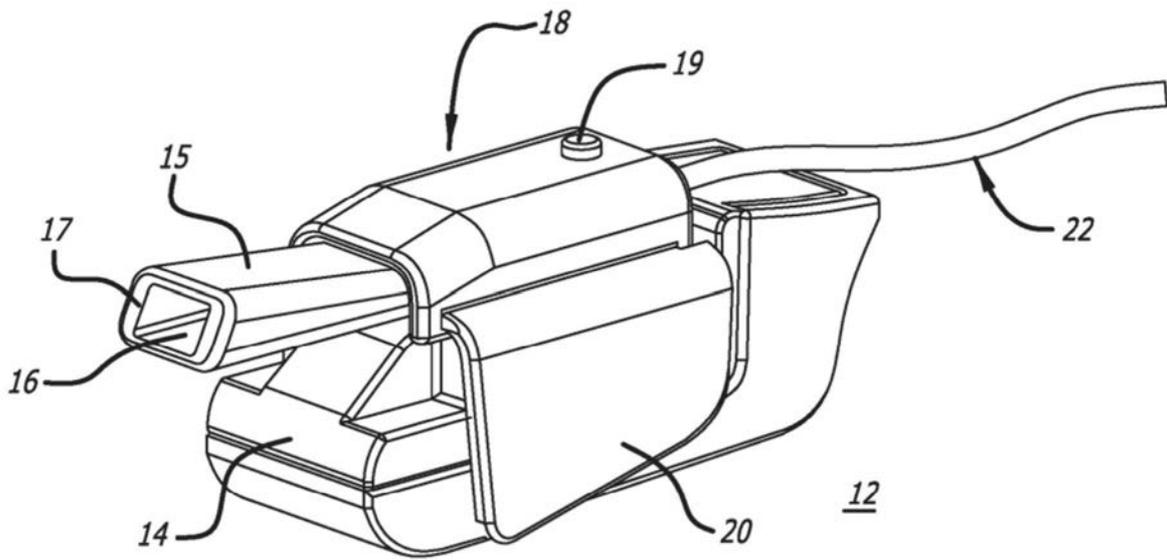


图2

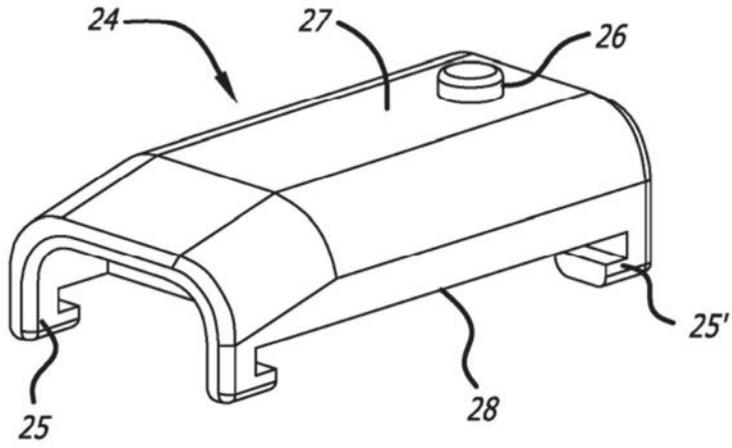


图3

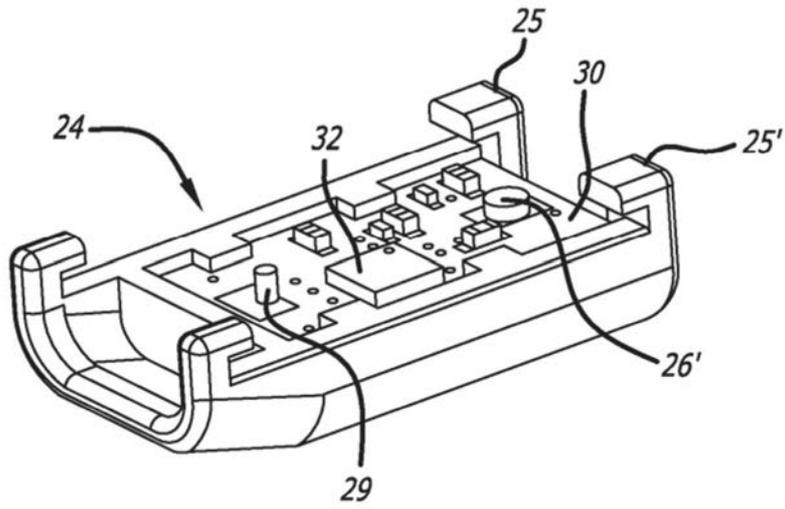


图4

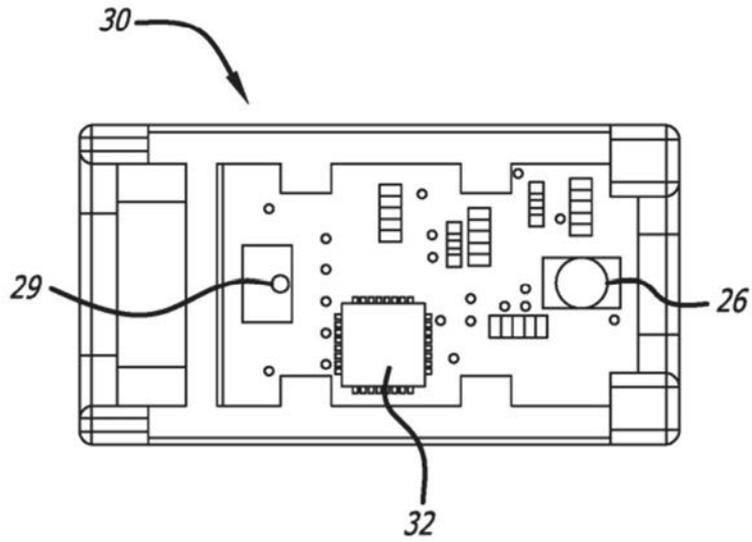


图5

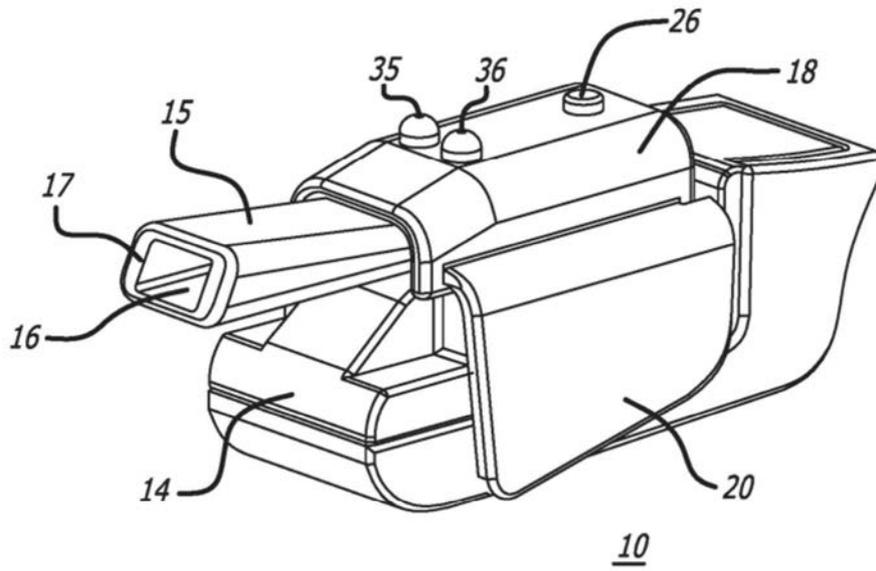


图6

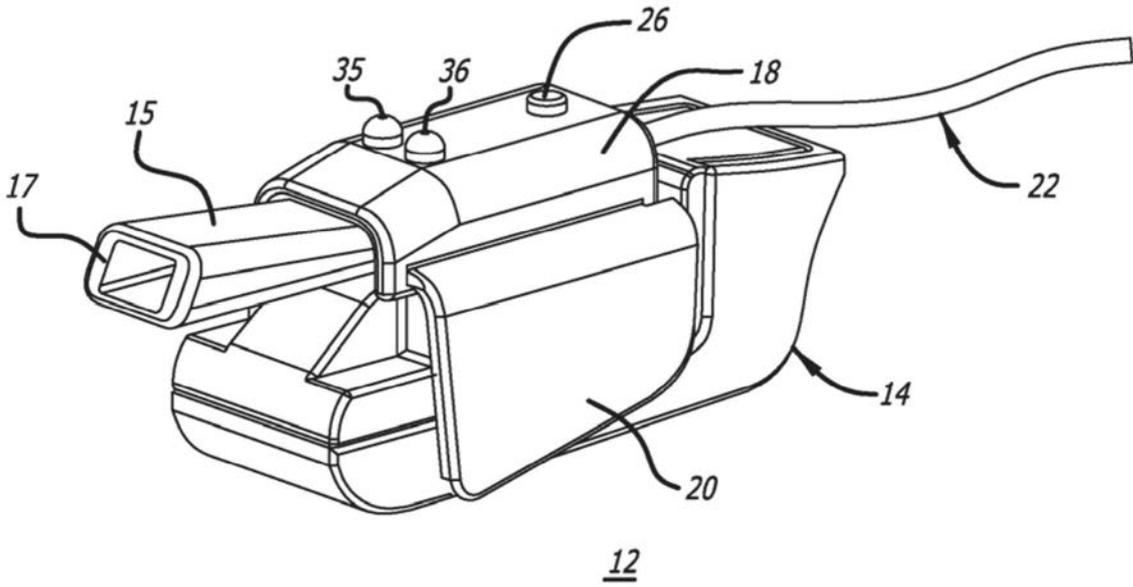


图7

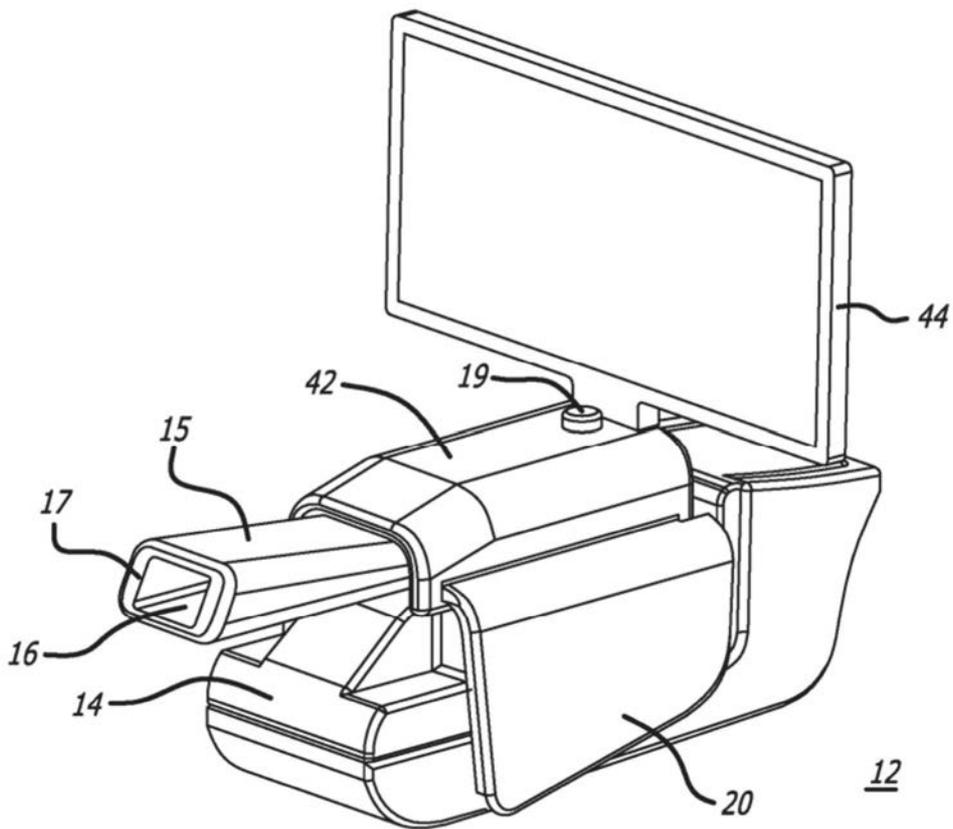


图8

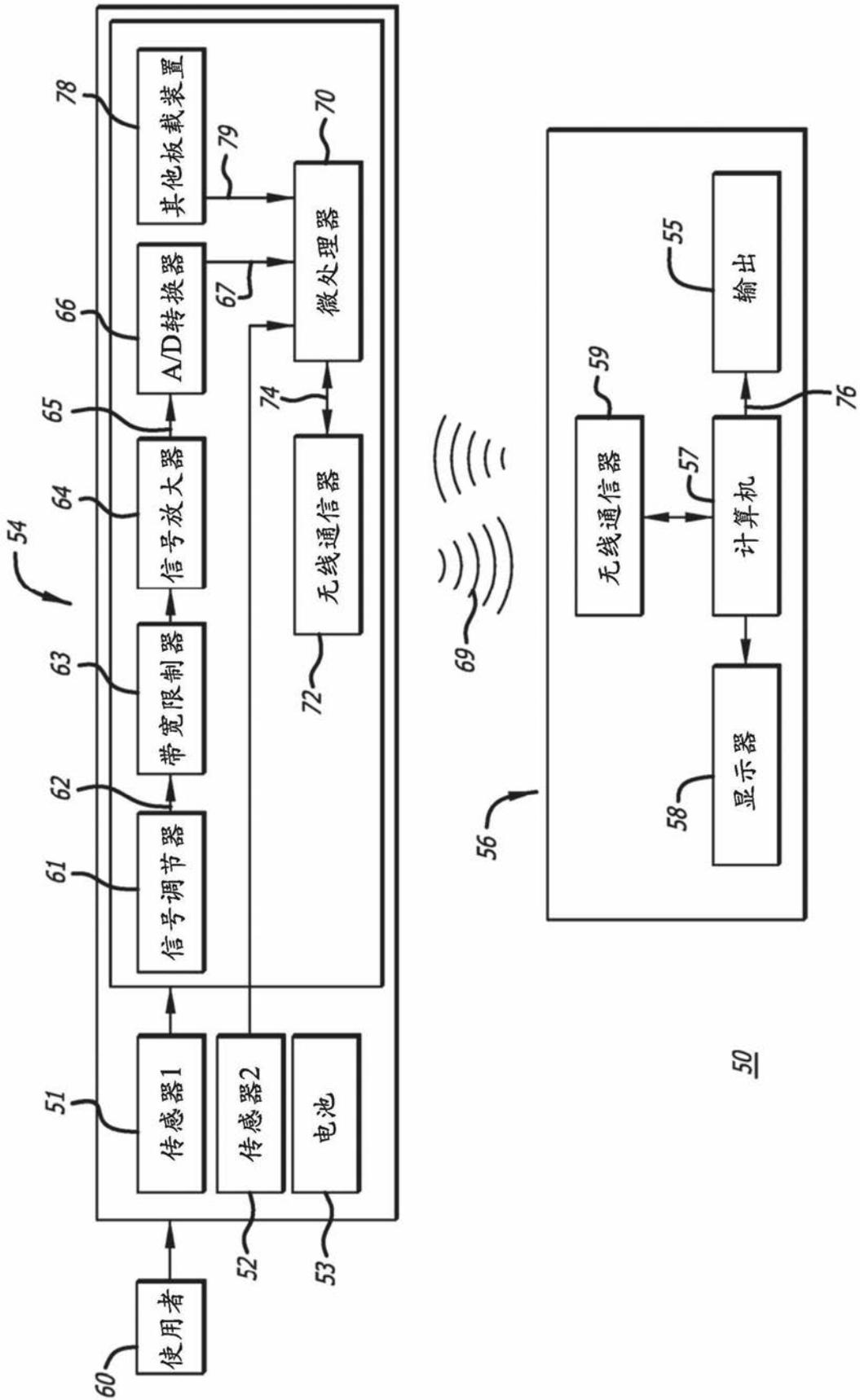


图9

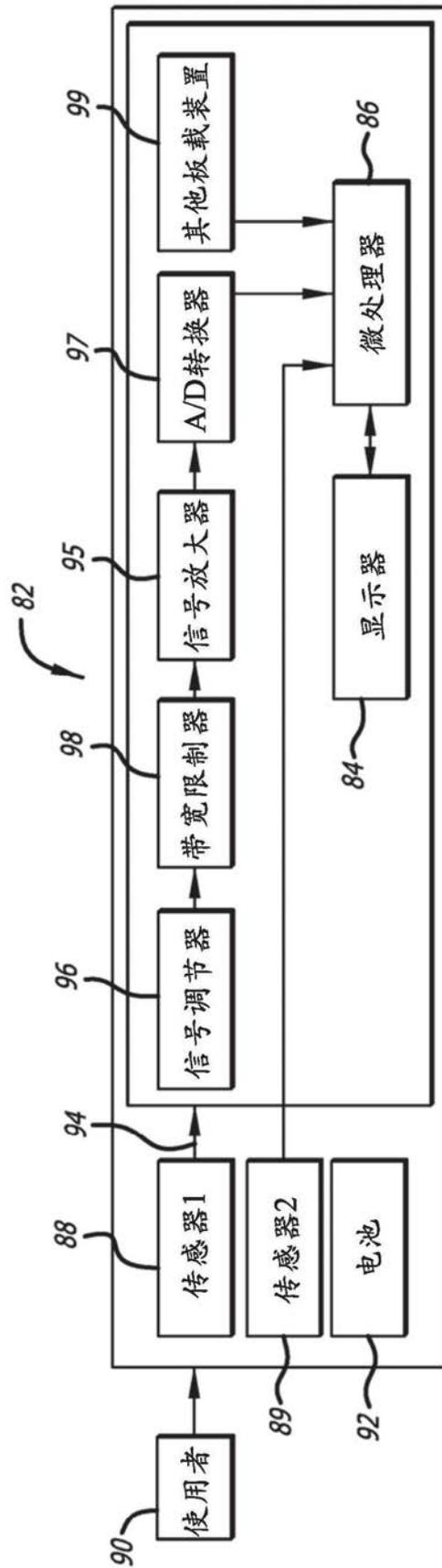


图10

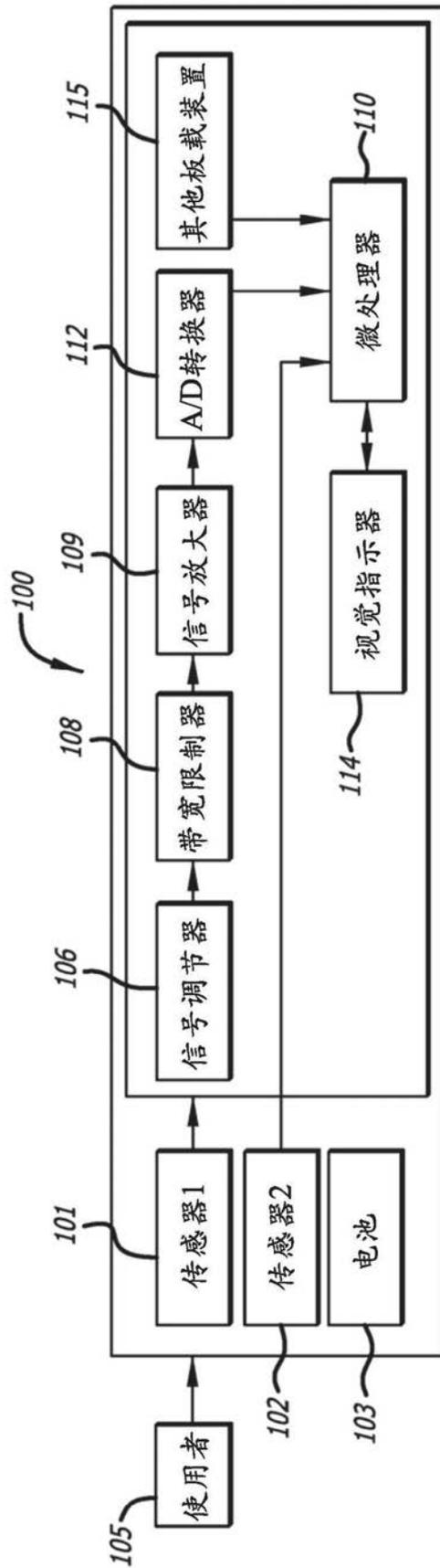


图11

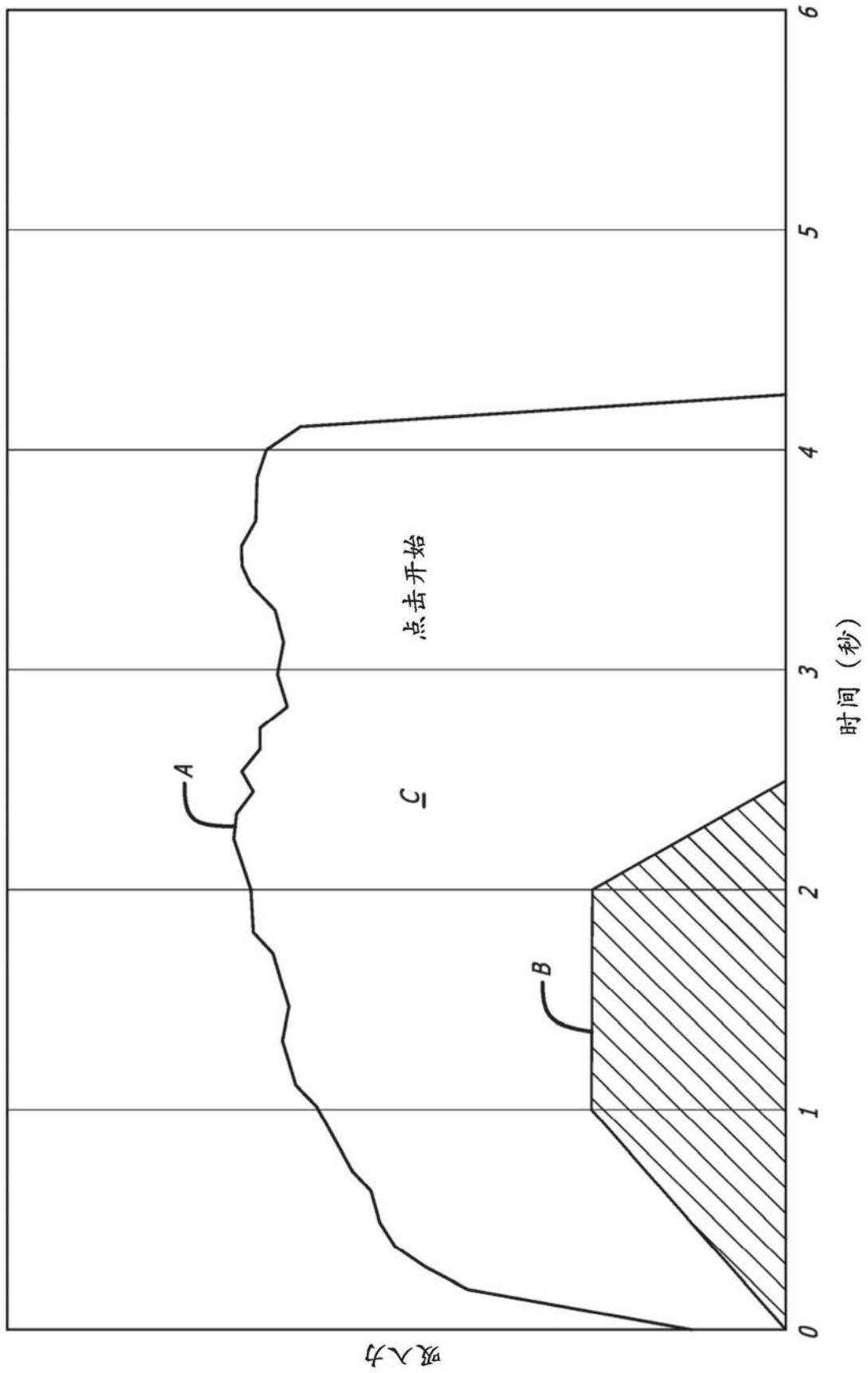


图12

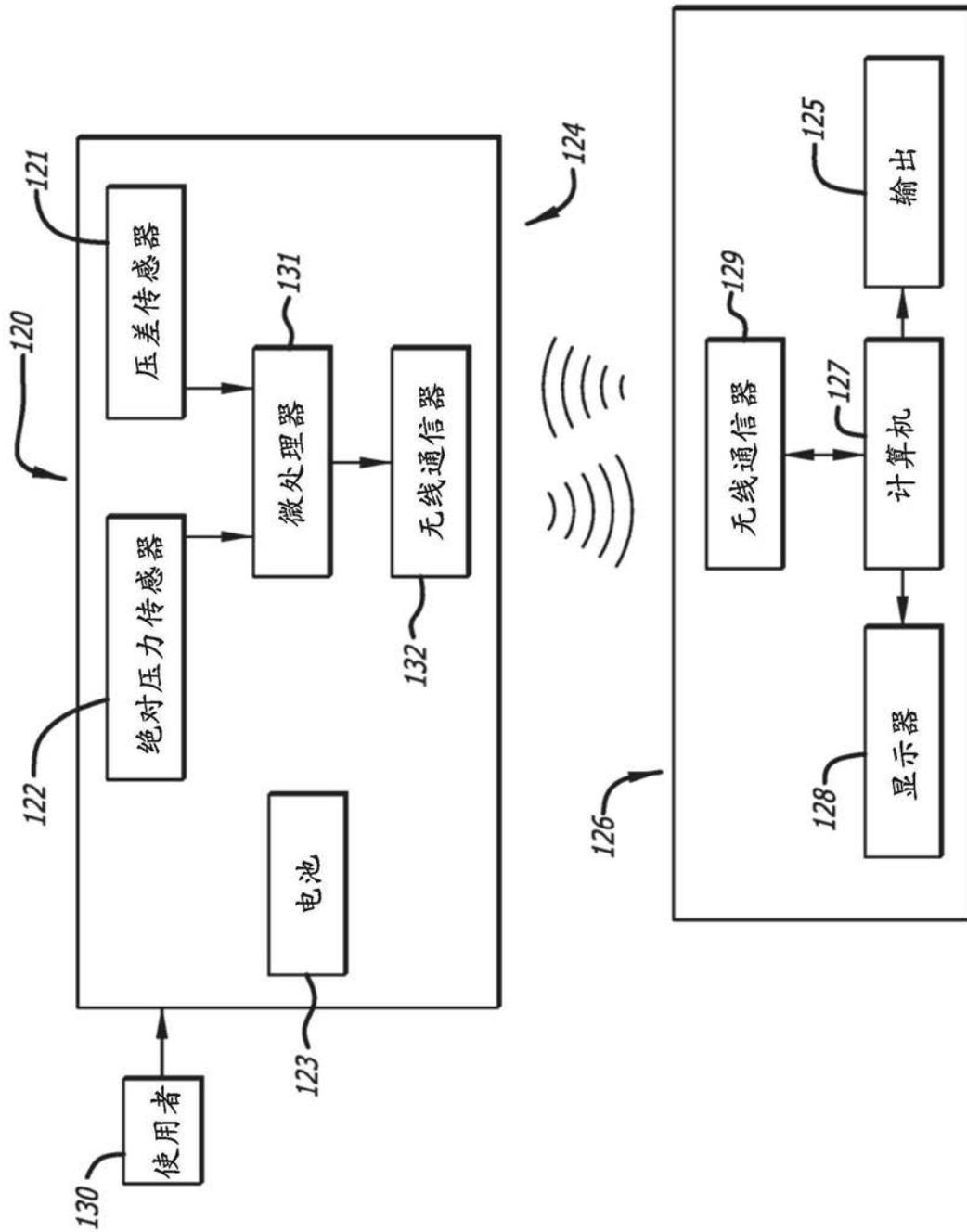


图13

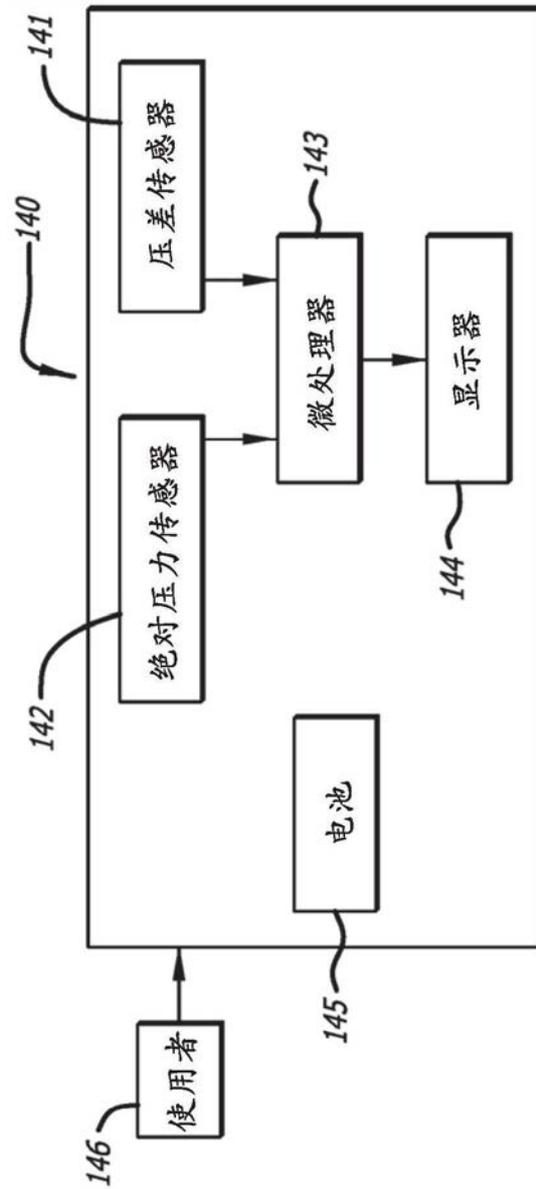


图14

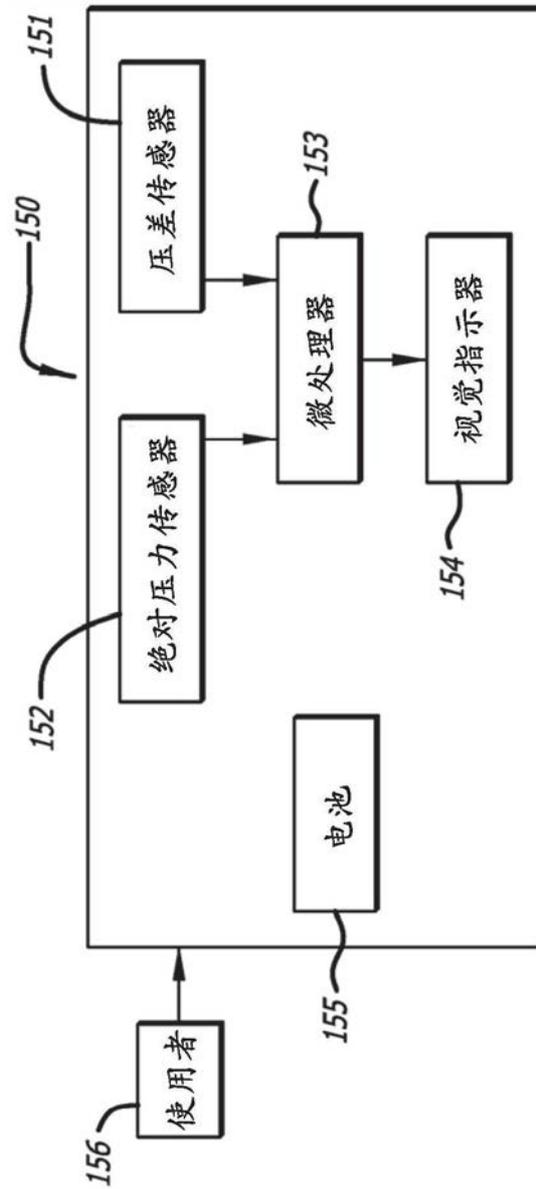


图15

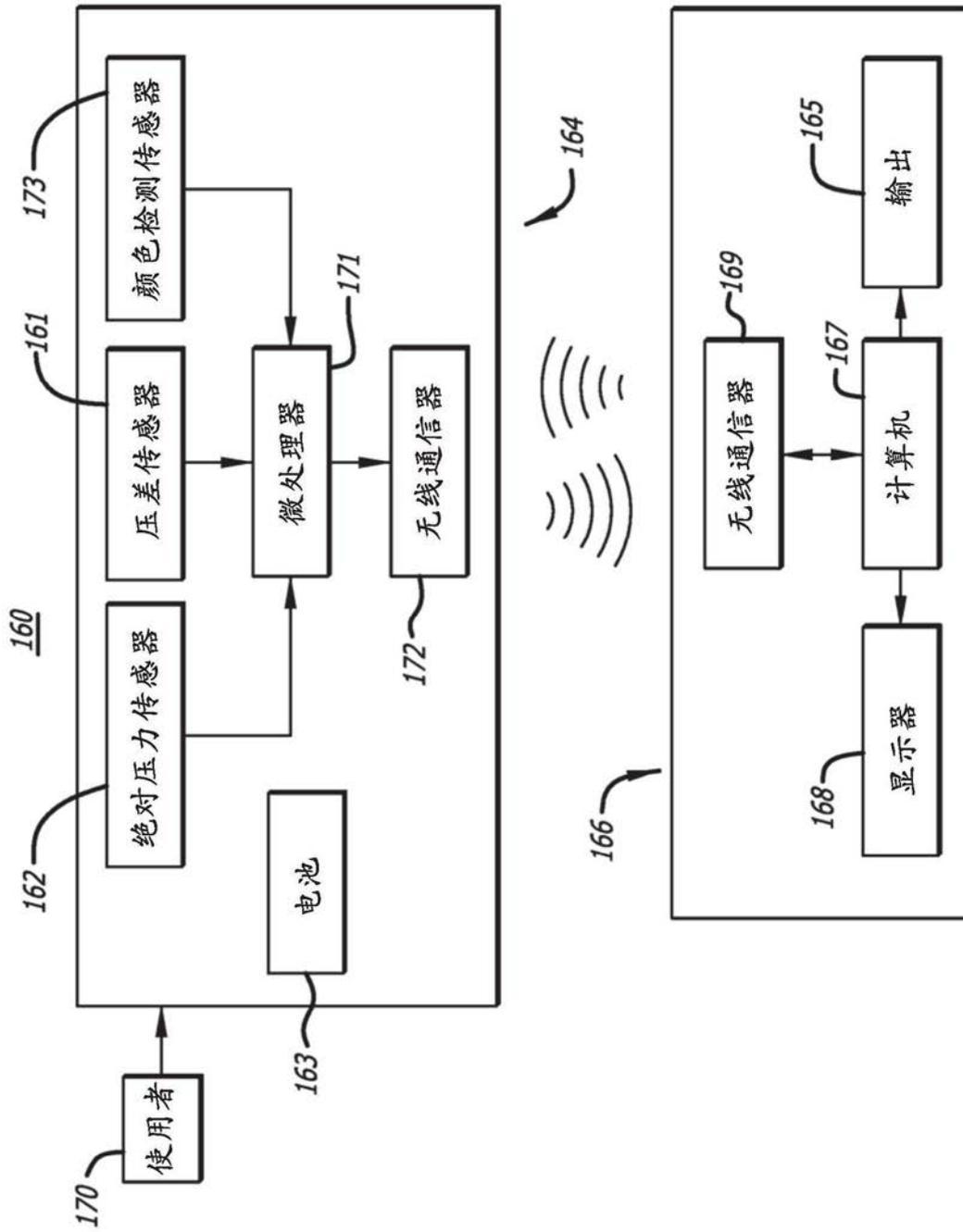


图16

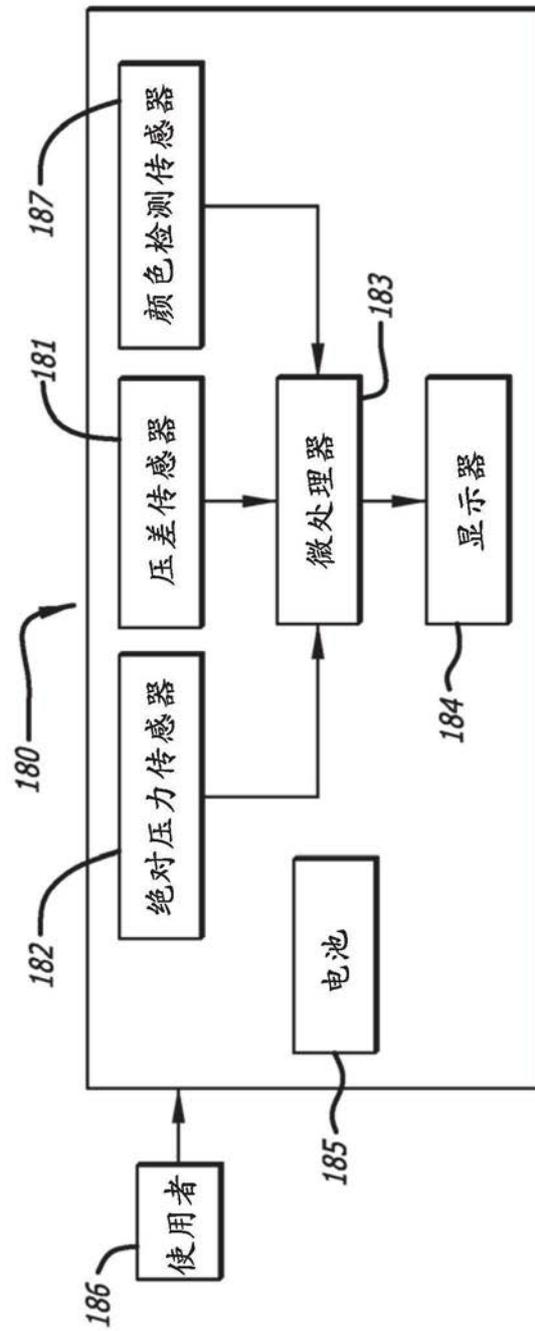


图17

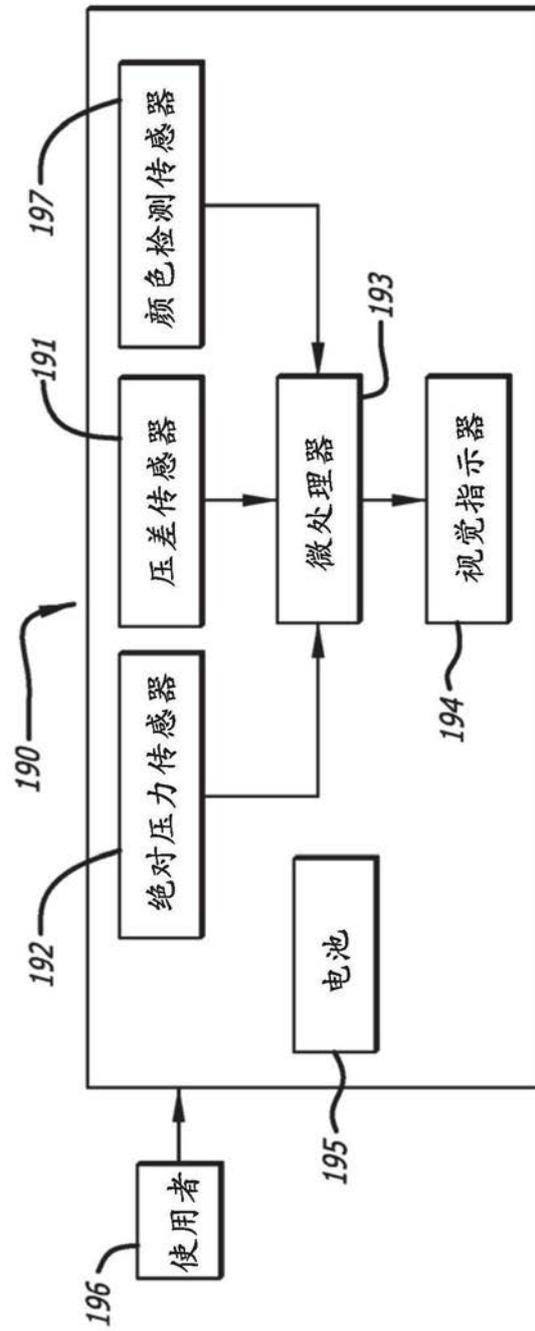


图18

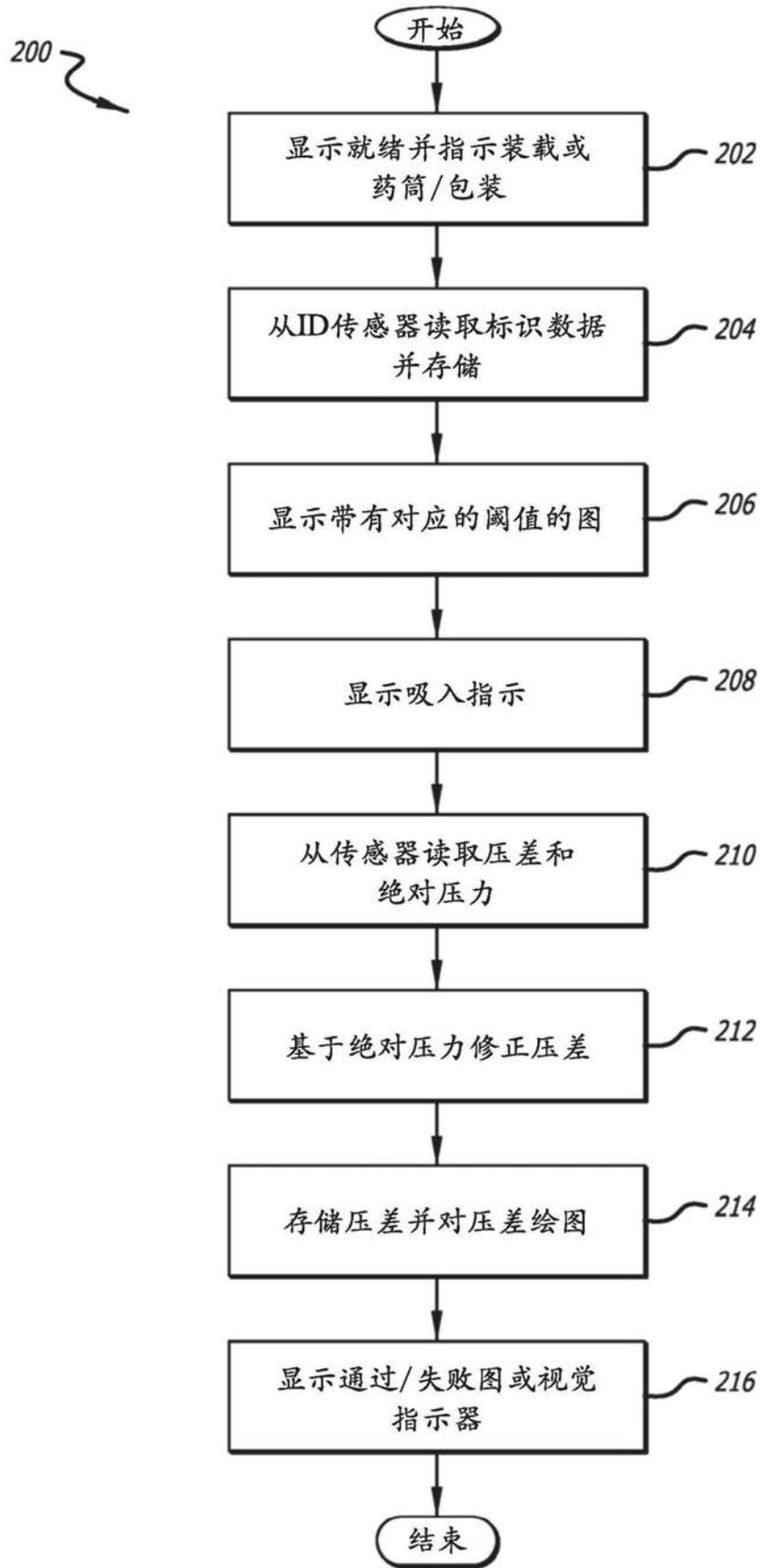


图19