



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년07월04일  
(11) 등록번호 10-1753883  
(24) 등록일자 2017년06월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61M 15/00 (2006.01) A61M 16/00 (2006.01)  
G01F 1/68 (2006.01) G01F 11/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61M 15/0045 (2013.01)  
A61M 15/0085 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2015-7019735  
(22) 출원일자(국제) 2014년03월12일  
심사청구일자 2015년07월20일  
(85) 번역문제출일자 2015년07월20일  
(65) 공개번호 10-2015-0100815  
(43) 공개일자 2015년09월02일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/025077  
(87) 국제공개번호 WO 2014/151139  
국제공개일자 2014년09월25일  
(30) 우선권주장  
61/792,607 2013년03월15일 미국(US)  
61/910,179 2013년11월29일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02011089490 A1\*  
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자  
마이크로도스 테라퓨틱스, 인코포레이티드  
미국 뉴저지주 08628 유잉 그래픽스 드라이브 7  
(72) 발명자  
베이첵 더글라스  
미국 뉴저지주 08619 해밀톤 울프팩 로드 96  
구마스데 아난드 브이  
미국 뉴저지주 08550 웨스트 원저 아즐리 코트 7  
찬 필립  
미국 뉴저지주 08520 하이츠타운 길만 플라이스 115  
(74) 대리인  
김태홍, 김진희

전체 청구항 수 : 총 20 항

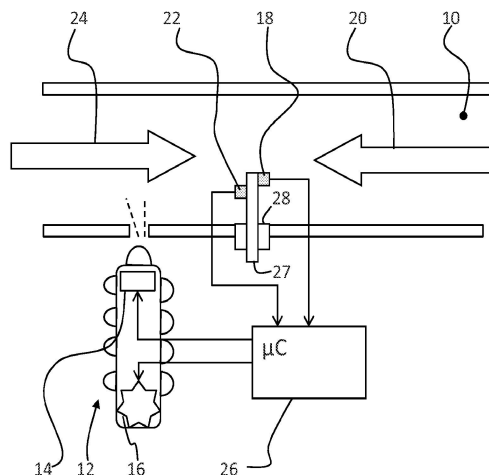
심사관 : 김의태

(54) 발명의 명칭 흡입 디바이스 및 제어 방법

(57) 요약

본 발명은 약물 투여량을 유동 채널(10) 내로 방출하는 전기적으로 구동되는 진동 요소(14), 및 진동 요소를 활성화/비활성화시키는 제어기(26)를 사용하는 흡입 디바이스를 제공한다. 센서 설비(18, 22)는, 사용자의 호흡 패턴의 모델을 형성하는 데 도움을 주기 위해, 유동 채널을 통한 흡기 유동(inhalation flow)과 호기 유동(exhalation flow)을 구별할 수 있다. 본 디바이스는 모든 연령의 환자들로부터 흡기 유동 패턴들을 신뢰성있게 검출할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*G01F 1/68* (2013.01)  
*G01F 11/003* (2013.01)  
*A61M 2016/0021* (2013.01)  
*A61M 2016/0036* (2013.01)  
*A61M 2202/064* (2013.01)  
*A61M 2205/3317* (2013.01)  
*A61M 2205/3368* (2013.01)  
*A61M 2205/3653* (2013.01)  
*A61M 2205/50* (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

W02011085022 A1\*  
W01992011050 A1  
W01997026934 A2  
W01998048873 A1  
EP0024327 A1  
W02011161060 A1  
US20010003922 A1  
US20090133490 A1  
US3962917 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

용기로부터 유동 채널(flow channel)을 통해 환자에게 약물을 전달하는 흡입 디바이스로서,

전기적으로 구동되는 진동 요소;

블리스터 전진 메커니즘(blister advance mechanism);

상기 진동 요소를 활성화 및 비활성화시키도록 구성된 제어기; 및

흡기를 나타내는 신호들을 발생시키도록 구성된 센서 설비(arrangement) 시스템을 포함하고,

상기 제어기는, 상기 흡기를 나타내는 신호들을 처리하고, 제1 흡기 유동 신호(inhalation flow signal)가 임계치를 넘는다고 결정하고, 상기 제1 흡기 유동 신호가 상기 임계치를 넘는 것에 기초하여 상기 블리스터 전진 메커니즘을 전진시키기 위한 제1 트리거 신호를 발생시키고, 제2 흡기 유동 신호가 상기 임계치를 넘는다고 결정하고, 상기 제2 흡기 유동 신호가 상기 임계치를 넘는 것에 기초하여 상기 유동 채널 안으로 약물을 방출하기 위해 상기 진동 요소의 동작의 타이밍을 제어하기 위한 제2 트리거 신호를 발생시키도록 구성되는 것인, 흡입 디바이스.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제어기가 슬립 상태(sleep state)에서 동작 상태(on state)로 전환한 후에, 상기 제1 흡기 유동 신호가 상기 임계치를 넘는 것에 기초하여 상기 블리스터 전진 메커니즘을 전진시키기 위한 상기 제1 트리거 신호를 발생시키도록 구성되는, 흡입 디바이스.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 센서 설비 시스템은 흡기 공기(inhalation air)에 직면하여 물리적으로 배열되는 제1 센서 및 호기 공기(exhalation air)에 직면하여 물리적으로 배열되는 제2 센서를 포함하고,

상기 제1 센서 및 상기 제2 센서는 각각 서미스터 센서(thermistor sensors)를 포함하는 것인, 흡입 디바이스.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 제어기는 초기 (preliminary) 흡기 유동 신호가 임계치를 넘는다고 결정하도록 구성되고, 상기 초기 흡기 유동 신호는 상기 제1 흡기 유동 신호에 앞서 결정되고, 상기 제1 흡기 유동 신호는 상기 제2 흡기 유동 신호에 앞서 결정되는 것인, 흡입 디바이스.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 초기 흡기 유동 신호, 상기 제1 흡기 유동 신호 및 상기 제2 흡기 유동 신호는 연속적인 흡기들에 기초하여 결정되는 것인, 흡입 디바이스.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 제어기는 상기 센서 설비 시스템에서 흡기를 나타내는 제1 신호로부터 제1 흡기 유동 신호를 결정하고, 상기 센서 설비 시스템에서 흡기를 나타내는 제2 신호로부터 제2 흡기 유동 신호를 결정하도록 구성되는 것인, 흡입 디바이스.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

상기 제어기는 복수의 연속적인 흡기 유동 신호들이 상기 임계치를 넘는 것으로 결정된 이후에만 상기 제2 트리거 신호를 발생시키도록 구성되는 것인, 흡입 디바이스.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 제어기는,

중간 흡기 유동 신호가 상기 임계치 아래라고 결정하고, 상기 중간 흡기 유동 신호가 상기 임계치 아래인 것에 기초하여 복용 절차를 중지하도록 구성되는 것인, 흡입 디바이스.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 제어기는 상기 제1 트리거 신호를 발생시킨 후에 상기 제2 흡기 유동 신호가 상기 임계치를 넘는 것에 기초하여 상기 진동 요소의 동작의 타이밍을 제어하기 위한 상기 제2 트리거 신호를 발생시키도록 구성되는 것인, 흡입 디바이스.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 진동 요소는 압전 진동기를 포함하는 것인, 흡입 디바이스.

#### 청구항 11

용기로부터 유동 채널을 통해 환자에게 약물을 전달하는 흡입 디바이스를 제어하는 방법으로서,

센서 설비 시스템으로부터 흡기를 나타내는 신호들을 수신하는 단계;

제1 흡기 유동 신호가 임계치를 넘는다고 결정하는 단계;

상기 제1 흡기 유동 신호가 상기 임계치를 넘는 것에 기초하여 블리스터 전진 메커니즘을 전진시키기 위한 제1 트리거 신호를 발생시키는 단계;

제2 흡기 유동 신호가 상기 임계치를 넘는다고 결정하는 단계;

상기 제2 흡기 유동 신호가 상기 임계치를 넘는 것에 기초하여 상기 약물을 상기 유동 채널 내로 방출하는 전기적으로 구동되는 진동 요소의 동작의 타이밍을 제어하기 위한 제2 트리거 신호를 발생시키는 단계를 포함하는, 흡입 디바이스 제어 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서,

상기 센서 설비 시스템에서 흡기를 나타내는 제1 신호로부터 상기 제1 흡기 유동 신호를 결정하는 단계를 더 포함하는 것인, 흡입 디바이스 제어 방법.

#### 청구항 13

제11항에 있어서,

제어기가 슬립 상태에서 동작 상태로 전환한 후에, 상기 제1 흡기 유동 신호가 상기 임계치를 넘는 것에 기초하여 상기 블리스터 전진 메커니즘을 전진시키기 위한 상기 제1 트리거 신호를 발생시키는 단계를 더 포함하는, 흡입 디바이스 제어 방법.

#### 청구항 14

제11항에 있어서,

초기 흡기 유동 신호가 임계치를 넘는다고 결정하는 단계를 더 포함하고, 상기 초기 흡기 유동 신호는 상기 제1 흡기 유동 신호에 앞서 결정되고, 상기 제1 흡기 유동 신호는 상기 제2 흡기 유동 신호에 앞서 결정되는, 흡입 디바이스 제어 방법.

#### 청구항 15

제14항에 있어서,

상기 초기 흡기 유동 신호, 상기 제1 흡기 유동 신호 및 상기 제2 흡기 유동 신호는 연속적인 흡기들에 기초하여 결정되는 것인, 흡입 디바이스 제어 방법.

#### 청구항 16

제11항에 있어서,

복수의 연속적인 흡기 유동 신호들이 상기 임계치를 넘는 것으로 결정된 이후에만 상기 제2 트리거 신호를 발생시키는 단계를 더 포함하는, 흡입 디바이스 제어 방법.

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

제11항에 있어서,

중간 흡기 유동 신호가 상기 임계치 아래라고 결정하고, 상기 중간 흡기 유동 신호가 상기 임계치 아래인 것에 기초하여 복용 절차를 중지하는 단계를 더 포함하는, 흡입 디바이스 제어 방법.

#### 청구항 22

제11항에 있어서,

상기 센서 설비 시스템은 흡기 공기에 직면하여 물리적으로 배열되는 제1 센서 및 호기 공기에 직면하여 물리적으로 배열되는 제2 센서를 포함하고,

상기 제1 센서 및 상기 제2 센서는 각각 서미스터 센서(thermistor sensor)를 포함하는 것인, 흡입 디바이스 제어 방법.

#### 청구항 23

제11항에 있어서,

상기 제1 트리거 신호를 발생시킨 후에 상기 제2 흡기 유동 신호가 상기 임계치를 넘는 것에 기초하여 상기 진동 요소의 동작의 타이밍을 제어하기 위한 상기 제2 트리거 신호를 발생시키는 단계를 더 포함하는, 흡입 디바이스 제어 방법.

#### 청구항 24

제11항에 있어서,

상기 진동 요소는 압전 진동기를 포함하는 것인, 흡입 디바이스 제어 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 출원은 2013년 3월 15일자로 출원된 US 61/792607 및 2013년 11월 29일자로 출원된 US 61/910179를 기초로 우선권을 주장한다.

[0002] 본 발명은 흡입 디바이스(inhalation device), 상세하게는 건조 분말 약물(dry powder medication)의 흡입(이 것으로만 제한되지 않음)을 위한 흡입 디바이스에 관한 것이다.

## 배경 기술

- [0003] 공지된 유형의 건조 분말 약물 흡입 디바이스는 각각에 1회 투여량의 분말 약물이 들어 있는 일련의 블리스터들을 가지는 블리스터 팩(blister pack)을 포함한다. 블리스터 팩은 "투여량 전진(dose advance)" 단계에서 전진된다.
- [0004] 현재 이용가능한 흡입 디바이스는 방출된 투여량이 원하는 대로 환자에 의해 흡입되도록 보장하지 못한다: 보다 상세하게는, 현재 이용가능한 디바이스는 투여량 전진 및 전달 메커니즘을 관련 트리거 신호에 적절히 결합시키지 못한다.
- [0005] 따라서, 트리거에 응답하여 적절한 투여량의 치료 약물을 전달하는 개선된 약물 전달 디바이스가 필요하다. 흡기(inhalation), 예를 들어, 흡입기에 연결된 안면 마스크를 통해 검출되는 흡기와 같은 트리거에 응답하는 디바이스가 특히 요망된다. 바람직하게는, 이러한 디바이스는 치료 약물의 잘못된 방출을 최소화하거나 감소시킨다.

## 발명의 내용

- [0006] 본 발명은 청구범위에 의해 한정된다.
- [0007] 본 발명에 따르면, 용기로부터 유동 채널(flow channel)을 통해 환자에게 분말 약물을 전달하는 흡입 디바이스가 제공되고, 상기 흡입 디바이스는
- [0008] 전기적으로 구동되는 진동 요소;
- [0009] 진동 요소를 활성화/비활성화시키는 제어기; 및
- [0010] 흡기 공기(inhalation air)에 직면하여 흡기 유동 신호(inhalation flow signal)를 발생시키도록 물리적으로 구성된 제1 센서 및 호기 공기(exhalation air)에 직면하여 호기 유동 신호(exhalation flow signal)를 발생시키도록 물리적으로 구성된 제2 센서를 포함하는 센서 설비 시스템을 포함하고,
- [0011] 제어기는 흡기 유동 신호 및 호기 유동 신호를 처리하여, 진동 요소의 동작의 타이밍을 제어하기 위한 트리거 신호를 발생시키도록 구성되어 있다.
- [0012] 흡기 공기와 호기 공기를 구별하는 것에 의해, 사용자의 호흡 패턴을 보다 정확하게 표현하는 함수를 구성하는 것이 가능하다. 이 함수는 이어서 진동 요소의 제어를 위한 트리거 시점들을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 진동 요소는, 예를 들어, 압전 진동기를 포함한다.
- [0013] 사용되는 센서 시스템은 흡입기가 호흡의 시작에서 나타나는 아주 낮은 유량(flow rate)을 검출할 수 있게 하고, 환자가 정상 호흡 방식(tidal manner)으로 자발 호흡을 하고 있을 때 약물 전달을 제어한다. 흡기 검출 시스템은 신생아부터 성인에 이르는 범위에 있는 환자에 대해 사용하도록 구성될 수 있다.
- [0014] 본 디바이스의 용기는 블리스터 팩을 포함할 수 있고, 본 디바이스는 블리스터 전진 메커니즘을 추가로 포함할 수 있다. 이 블리스터 전진 메커니즘이 이어서 또한 트리거 신호에 기초하여 제어될 수 있다.
- [0015] 제1 센서 및 제2 센서 각각은 자기 가열 서미스터 센서(self-heated thermistor sensor)를 포함할 수 있다. 이들은 센서를 지나는 공기 유동에 의존하는 냉각의 레벨을 검출한다.
- [0016] 제1 센서 및 제2 센서는 바람직하게는 온도를 주변(상세하게는, 디바이스에 대한 동작 온도 범위 내에 있는 것으로 명시된 최고 주변 온도)보다 더 높게 유지하기 위해 정전류로 바이어스된다. 이러한 방식으로, 냉각의 정도가 항상 검출될 수 있다. 서미스터는, 예를 들어, 약 50 °C보다 더 높은 온도를 유지하기 위해 정전류로 바이어스될 수 있다.
- [0017] 본 디바이스는 바람직하게는 제1 서미스터 및 제2 서미스터로부터의 신호들을 결합시키고 그 신호들을 증폭시켜 공기 유동의 방향을 나타내는 신호를 발생시키는 회로 또는 프로세서를 가진다.
- [0018] 이 방향 신호는, 예를 들어, 흡기 유동 센서 신호와 호기 유동 센서 신호 간의 차로부터 도출될 수 있다. 방향 신호를 제공하기 위해 이 차가 증폭될 수 있다. 공기 유동 방향의 선회(evolution)는, 호흡 유량 함수(breathing flow rate function)를 구성하는 데 사용될 수 있는, 사용자의 호흡 유량에 관한 타이밍 정보를 제공한다.

- [0019] 본 디바이스는 제1 서미스터로부터의 신호를 처리하여 공기 유동에 비례하는 유동 신호를 발생시키는 회로 또는 프로세서를 추가로 포함할 수 있다. 이 유동 신호는 흡기 공기 유동 신호와 흡기 공기 유동 신호의 시간에 대한 도함수의 조합으로부터 도출될 수 있다. 도함수 신호는 2 개의 신호가 결합되기 전에 더 강한 가중치를 부여받을 수 있다.
- [0020] 본 디바이스는 흡기 서미스터로부터의 신호를 분리(decouple)시켜 동작 온도를 나타내는 신호를 발생시키는 회로 또는 프로세서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0021] 제어기는 유동 신호 및 방향 신호를 처리하여 각자의 기준선 신호(baseline signal)들을 발생시키고 기준선 보정된(baseline-corrected) 유동 신호 및 기준선 보정된 방향 신호를 제공하는 회로 또는 프로세서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0022] 이것은 기준선 추적 및 보상 기능이 수행될 수 있게 한다. 기준선 추적은, 흡기를 기다리는 동안, 기준선이 추적되고 있는 함수를 근접하여 따라가는 것으로 규정되도록, 제1 시상수로 동작될 수 있다. 흡기가 검출될 때 더 느린 제2 시상수가 사용될 수 있고, 따라서 흡기 호흡이 일어나는 동안 기준선은 유동 신호 및 방향 신호를 더 느리게 추적한다. 근접 기준선 추적(close baseline tracking)은 이어서 흡기 및 호기 후에 재개될 수 있다.
- [0023] 제어기는 바람직하게는 기준선 보정된 유동 신호 및 기준선 보정된 방향 신호를 처리하여 유동 함수를 발생시키고 유동 함수로부터 트리거 신호를 발생시키도록 구성되어 있다. 이러한 방식으로, 트리거 신호는 기준선 추적에 따라 도출된 유동 함수로부터 획득되고, 따라서 유동 함수의 변화가 흡기 호흡을 신뢰성있게 그리고 신속하게 검출할 수 있다.
- [0024] 본 발명은 또한 용기로부터 유동 채널을 통해 환자에게 분말 약물을 전달하는 흡입 디바이스를 제어하는 방법을 제공하고, 본 방법은
- [0025] 흡기 공기에 직면하는 제1 센서를 사용하여 흡기 유동 신호를 발생시키는 단계;
- [0026] 호기 공기에 직면하는 제2 센서를 사용하여 호기 유동 신호를 발생시키는 단계; 및
- [0027] 흡기 유동 신호 및 호기 유동 신호를 처리하여, 약물을 유동 채널 내로 방출하는 전기적으로 구동되는 진동 요소의 동작의 타이밍을 제어하기 위한 트리거 신호를 발생시키는 단계를 포함한다.
- [0028] 이 방법은 디바이스 공기 채널(air channel)에서의 공기 유동의 재구성을 제공하기 위해 흡기 및 호기 공기 유동의 측정치들을 사용한다. 이것은 이어서 투여량 전달(dose delivery)의 타이밍을 제어하는 데 사용된다.
- [0029] 흡기 유동 신호를 발생시키는 단계 및 호기 유동 신호를 발생시키는 단계 각각은 서미스터 센서의 냉각의 정도를 측정하는 단계를 포함할 수 있고, 본 방법은 주변보다 더 높은 온도를 유지하기 위해 정전류로 서미스터를 바이어스시키는 단계를 포함한다.
- [0030] 제1 및 제2 서미스터 신호들이 결합되어 공기 유동의 방향을 나타내는 방향 신호를 발생시킬 수 있고, 제1 센서로부터의 신호가 처리되어 공기 유동에 비례하는 유동 신호를 발생시킬 수 있다. 유동 신호는 또한 동작 온도를 나타내는 신호를 도출하는 데 사용될 수 있다.
- [0031] 본 방법은 방향 신호 및 유동 신호를 처리하여 각자의 기준선 신호들을 발생시키고, 방향 신호 및 유동 신호를 적응시켜 기준선 보정된 방향 및 유동 신호들을 제공하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 이 기준선 보정은 신호들에서의 중요한 원하는 변화들만이 검출될 수 있게 하여, 예를 들어, 잘못된 트리거들을 감소시킨다.
- [0032] 본 방법은
- [0033] 기준선 보정된 방향 신호의 시간에 대한 도함수인 도함수 신호를 획득하는 단계; 및
- [0034] 기준선 보정된 방향 신호의 배수를 포함하는 항, 기준선 보정된 유동 신호의 배수를 포함하는 항, 및 도함수 신호의 배수를 포함하는 항을 가지는 유동 채널을 통한 공기 유동을 표현하는 다항식 함수를 생성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0035] 이 다항식 함수는 공기 채널에서의 유동을 표현하기 위한 3항 다항식이다.
- [0036] 트리거 신호가 이어서 다항식 함수로부터 도출된다. 트리거 신호는 흡입기의 웨이크업(wake-up) 이후에 제1 유효 흡기(valid inhalation)가 검출되었을 때 투여량 전진 기능을 개시하기 위한 것이거나, 트리거가 투여량 전

진에 뒤따를 때 그리고 투여 기간(dosing session) 전체에 걸쳐 약물 분말의 버스트(burst)를 전달하기 위해 진동 요소를 활성화시키기 위한 것이다.

[0037] 본 발명은 또한 컴퓨터 프로그램을 제공하고, 이 컴퓨터 프로그램은 상기 프로그램이 컴퓨터 상에서 실행될 때 본 발명의 방법의 단계들을 수행하도록 구성된 컴퓨터 프로그램 코드를 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0038] 이제부터, 본 발명의 일례가 첨부 도면들을 참조하여 상세히 기술될 것이다.

도 1은 본 발명의 디바이스에서 사용되는 센서 설비의 일례를 도시한 도면.

도 2는 마스크를 갖는 흡입 디바이스의 유동 채널 설비에 센서들에 어떻게 설치되는지를 도시한 도면.

도 3은 흡기 신호(inhale signal)를 발생시키는 회로를 도시한 도면으로서, 유사한 회로가 호기 신호(exhale signal)를 발생시키는 데 사용됨.

도 4는 흡기 신호 및 호기 신호로부터 유동 방향 신호를 발생시키는 회로를 도시한 도면.

도 5는 흡기 신호로부터 온도 측정치를 발생시키는 회로를 도시한 도면.

도 6은 흡기 서미스터 및 호기 서미스터가 ESD 다이오드들로 보호되는 것을 도시한 도면.

도 7은 실온에서의 유동 신호 및 방향 신호를 도시한 타이밍도.

도 8은 3 °C에서의 유동 신호 및 방향 신호를 도시한 타이밍도.

도 9는 40 °C에서의 유동 신호 및 방향 신호를 도시한 타이밍도.

도 10은 하나의 흡입기에 대한 다양한 온도들에서의 유동 신호 및 방향 신호를 도시한 타이밍도.

도 11은 사용될 수 있는 온도 보상 전달 함수를 도시한 도면.

도 12는 기준선 추정기 신호가 어떻게 사용될 수 있는지를 설명하는 데 사용되는 도면.

도 13은 어떤 범위의 동작 온도, 유량 및 호흡수(breathing rate)에 대한 트리거 시점(즉, 투여량을 방출하기 위해 진동 요소가 작동될 때)에서의 유량을 도시한 도면.

도 14는 어떤 범위의 동작 온도, 유량 및 호흡수에 대한 트리거 지연 시점(trigger delay point)을 도시한 도면.

도 15는 상이한 온도들에 대한 트리거 유량을 도시한 도면. 도 16은 유동 함수를 형성하는 데 있어서의 본 발명의 방법을 예시하는 제1 플로우차트.

도 17은 투여량 버스트(dose burst)를 제어하는 데 있어서의 본 발명의 방법을 예시하는 제2 플로우차트.

도 18은 FLOW 신호 및 DIR 신호 그리고 그에 부가하여 TRIGGER 신호를 비롯한 시스템에 의해 사용되는 상이한 신호들 간의 관계를 도시한 도면.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 본 발명은 약물 투여량(전형적으로, 분말 약물 투여량)을 유동 채널 내로 방출하는 전기적으로 구동되는 진동 요소, 및 진동 요소를 활성화/비활성화시키는 제어기를 사용하는 흡입 디바이스를 제공한다. 센서 설비는 유동 채널을 통한 흡기 유동(inhalation flow)과 호기 유동(exhalation flow)을 구별할 수 있고, 사용자의 호흡 패턴의 모델을 형성하는 데 도움을 줄 수 있다. 본 발명은, 유효한 호흡의 검출 시에, 약물의 방출을 트리거하는 적절한 메커니즘을 가능하게 하는 호흡 확인 알고리즘(breathing validation algorithm)을 포함하는 소프트웨어를 포함할 수 있다. 본 발명은, 이러한 방식으로, 원하지 않는 트리거를 제거하고 디바이스의 상관없는 움직임과 같은 잘못된 입력을 구별할 수 있다.

[0040] 흡입 디바이스는, 예를 들어, 블리스터 팩을 사용할 수 있고, 이 경우 블리스터는 방출 위치에 배치된 다음에 개방되어 내용물이 방출된다. 내용물의 이러한 방출은, 예를 들어, 부분적으로는, 사용자의 흡기에 의해 유발되는, 블리스터 상부에서의 공기 유동에 의해 야기되지만, 또한 블리스터 내용물을 디바이스의 약물 전달 오리피스(drug delivery orifice)에 이르는 공기 유동 채널 내로 쏟아내는 데 도움을 주기 위해 압전 진동 설비가



사용된다. 압전 작동은 약물이 흡입되어야 하는 동안인 "투여 버스트(dosing burst)"에 대응한다.

- [0041] 투여량 전진 메커니즘 및 압전 진동 설비의 동작의 타이밍은 방출된 투여량이 원하는 대로 환자에 의해 흡입되도록 보장하는 데 그리고 환자에게로 전달되는 투여량을 제어하는 데 아주 중요하다.
- [0042] 상세하게는, 본 디바이스는 환자가 흡입기에 연결된 안면 마스크를 통해 흡기할 때마다 분말 약물의 버스트를 전달해야만 하고, 약물의 잘못된 방출이 회피되어야만 한다.
- [0043] 본 발명은 이와 같이 흡입 디바이스에 의해 수행되는 투여량 전달 기능들의 타이밍의 제어에 관한 것이다. 본 발명은, 상세하게는, 사용자의 각각의 흡기 호흡의 타이밍의 신뢰성있는 검출에 관한 것이다.
- [0044] 도 1은 본 발명의 디바이스에서 사용되는 센서 설비의 일례를 도시한 것이다.
- [0045] 흡입 디바이스의 공기 흡기 포트(air intake port)와 약물이 환자에게 전달되는 개구부 사이에 존재하는 공기 유동 채널(10)이 도시되어 있다. 환자는, 예를 들어, 안면 마스크를 착용할 수 있다. 통로(10)를 따라가는 공기 유동은 수동적(즉, 환자의 흡기 및 호기에 의해 야기됨)이다. 통로(10)를 따라 있는 어떤 지점에서, 환자에 의한 흡기 동안, 분말 약물이 통로 내로 유입된다. 이를 위해, 약물 전달 캡슐의 블리스터 팩이 12로서 단순화된 개략적 형태로 도시되어 있고, 압전 진동기(14)는 개방된 블리스터를 유동 채널 내로 쏟아내는 데 도움을 주기 위해 사용된다. 진동기의 동작 시간은 "투여 버스트"라고 한다. 블리스터 팩이 튕겨 나감(16)으로서 개략적으로 도시된 구동 메커니즘에 의해 전진된다. 구동 메커니즘의 동작은 "투여 전진(dosing advance)"이라고 한다.
- [0046] 본 발명에서 사용하기에 적당한 압전 진동기, 구동 메커니즘 및 약물 캡슐의 설명은 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 약물은 전형적으로 블리스터 캡슐로부터 투여 챔버 내로 방출되고, 약물이 투여 챔버로부터 통로(10) 내의 공기 유동 내로 끌려 들어간다.
- [0047] 흡기 공기 유동(20)에 직면하는 서미스터 형태의 흡기 유동 센서(18) 및 호기 공기 유동(24)에 직면하는 서미스터 형태의 호기 유동 센서(22)를 포함하는 센서 설비가 제공된다.
- [0048] 진동 요소(14)를 활성화 및 비활성화시키고 또한 구동 메커니즘(16)을 제어하는 제어기(26)가 제공된다. 제어기는 유동 채널(10)을 통한 흡기 유동과 호기 유동을 구별하기 위해 유동 센서 신호들을 사용한다. 도시된 바와 같이, 제어기는 센서 신호들을 수신하고, 제어 신호들을 구동 메커니즘(16) 및 진동기 요소(14)에 제공한다.
- [0049] 별도의 유닛으로서 도시되어 있지만, 제어기가 센서들(18, 22)이 탑재되어 있는 인쇄 회로 기판(27) - 개스킷(28)에 의해 공기 채널 벽 내에 밀봉되어 있음 - 상에 통합될 수 있다.
- [0050] 약물이 공기 유동 채널 내로 전달되는 위치는 감지 설비의 위치 이전 또는 그 이후일 수 있다.
- [0051] 도 2는 흡입기 디바이스 내에 탑재된 센서 설비를 단면도로 도시한 것이다. 흡기 유동은 안면 마스크(30)에 이르는 화살표(20)로 도시되어 있다. 센서 헤드(sensor head)(18, 22), 압전 진동기(14) 및 개스킷(28)은 물론, 투여 챔버(29)가 도시되어 있다.
- [0052] 센서들은 흡기 검출 시스템을 제공한다. 일반적으로, 이 시스템은 이하의 일반 요구사항들 및 설계 지침들을 충족시키도록 설계되어 있다:
- [0053] - 흡입기의 유동 채널을 통한 흡기 공기 유동이 최소 유량을 초과할 때 투여량 전진 및 투여 버스트의 트리거를 인에이블시킨다. 이 최소 유량은 0.2 내지 5 LPM(liters per minute), 바람직하게는 0.5 LPM 초과이지만, 이 목표는 치료될 환자 집단에 따라 변할 수 있다. 일부 응용들에서, 트리거가 일어나야만 하는 유량에 관한 상한을 두는 것이 또한 바람직할 수 있다.
- [0054] - 소아 및 성인 호흡에서 접하게 되는 유량 및 호흡 용적(tidal volume)에서 동작할 수 있다.
- [0055] - 유동 채널의 유동 저항(flow resistance)에 무관하게 동작한다.
- [0056] - 병원 또는 가정에서 발견되는 전형적인 주변 조건들에서 동작한다.
- [0057] - 흡기 검출 서브시스템 구성요소들의 비용이 완전히 패키징된 상용 제품의 단가(unit cost)를 가능하게 할 정도로 충분히 낮아야만 한다.
- [0058] - 센서(들)가 얼굴 특징부들에 대해 정확하게 배치되는 것을 필요로 해서는 안된다.
- [0059] - 공기 유동을 검출하는 데 사용되는 센서(들)가 공기 유동 또는 약물 전달을 방해해서는 안된다.

- [0060] - 흡입기의 유동 채널에 호기 공기 유동이 존재할 때 흡입기 기능을 트리거해서는 안된다.
- [0061] - 투여 이전의 흡입기의 일상적인 취급 동안 트리거해서는 안된다.
- [0062] - 공기 유동 방향의 구별은 필요하지만, 호기 유량의 측정은 필요하지 않다.
- [0063] 공기 유동 감지를 제공하기 위해, 2 개의 소형 서미스터(18, 22)(0402 표면 실장 기술 패키지)가 흡입기 유동 채널(10) 내에 배치된다. 앞서 언급한 바와 같이, 센서들은 하나의 센서가 흡기 공기에 직면하고 다른 센서가 호기 공기에 직면하도록 물리적으로 배열되어 있다. 센서 시스템은, 도 2에서 알 수 있는 바와 같이, 서미스터 센서의 아주 낮은 열 질량(thermal mass) 및 공기 유동을 센서의 영역에 집중시키기 위한 유동 채널의 비교적 작은 단면적으로 인해 낮은 유량에 본질적으로 민감하도록 선택되고 설계된다. 양 서미스터는 주변보다 더 높은 온도(40 °C의 전형적인 가장 높은 명시된 동작 온도보다 적어도 10 °C 초과에서의 동작을 보장하기 위해 전형적으로 50 °C 내지 55 °C)를 유지하도록 정전류로 바이어스된다.
- [0064] 공기 유동은 서미스터를 일시적으로 냉각시키고, 어느 것이든 공기 유동의 순간 방향에 직면하는 서미스터에서 우세한 냉각 효과가 나타나고, 그 결과의 저항 변화가 서미스터 양단의 전압의 변화로서 검출된다. 정전류 바이어스로 인해, 서미스터 단자 전압이 공기 유동으로 인해 증가하고, 전압 증가는 공기 유량에 비례한다.
- [0065] 서미스터는 이와 같이 사실상 열선 풍속계(hot wire anemometer)로서 구성되어 있다.
- [0066] 센서의 흡기측에 있는 서미스터는 냉각 효과를 증가시키기 위해 선단부 근방에 위치되어 있는 반면, 호기측에 있는 서미스터는 서미스터를 흡기 센서에 의해 발생하는 열로부터 부분적으로 분리시키기 위해 오프셋되어 있다. 이것은 도 1에 도시되어 있다.
- [0067] 다음과 같은 신호가 흡입기의 주 회로 기판에 포함된 연산 증폭기 회로에 의해 발생된다:
- [0068] (i) 양 서미스터 신호들이 결합되고 증폭되어 공기 유동의 방향을 나타내는 신호("DIR" 신호라고 표시됨)를 발생시킨다.
- [0069]  $DIR = 10 * (\text{흡기 전압} - \text{호기 전압})$
- [0070] (ii) 흡기 서미스터 신호가 증폭되어 흡기 전압 신호(이하의 도면들에서 "INHALE\_A"라고 지칭됨)를 발생시킨다. 이 신호의 시간 도함수가 형성되고 원래의 신호와 결합되어 공기 유량에 비례하는 유동 신호("FLOW")를 도출한다:
- [0071]  $FLOW = (50 * \text{흡기 전압의 도함수}) + \text{흡기 전압}$
- [0072] (iii) 흡기 서미스터 신호가 DC 결합되어 동작 온도를 나타내는 신호("TEMP"라고 표시됨)를 발생시킨다.
- [0073] 공장 교정은 23 °C ± 2 °C의 기지의 주변 온도에 대응하는 기준선 TEMP 신호 레벨을 설정한다.
- [0074] 도 3은 흡기 신호 INHALE\_A를 발생시키고 서미스터 바이어스를 제공하는 회로를 도시한 것이다. 유사한 회로가 호기 신호를 발생시키는 데 사용된다.
- [0075] 전류는 고전압 레일(high voltage rail)(3.6V)로부터 흡기 서미스터(18)를 통해 구동된다. 서미스터는 2 개의 단자 INHALE\_A 및 INHALE\_B를 가진다. INHALE\_A 단자는 다른 회로에 의해 처리되는 출력 단자로서 사용된다.
- [0076] 작은 전류 주입에 의해 자기 가열(self-heat)될 수 있도록 100 Ω의 낮은 저항의 서미스터(18)가 선택된다. 서미스터는 온도가 증가함에 따라 저항이 내려가는 NTC(negative temperature coefficient)이다. 전류가 서미스터에 인가될 때, 서미스터는 그의 작은 크기 및 NTC 특성으로 인해 빠르게 가열되고, 신속하게 그의 주변과 열 평형(thermal equilibrium)을 이룬다. 자기 가열 NTC 서미스터는 항상 주변보다 더 높은 온도에 있을 것이다.
- [0077] 하나의 설계 예에서, 서미스터가 주변 온도보다 약 5 내지 20 °C, 바람직하게는 10 내지 18 °C, 그리고 가장 바람직하게는 약 15 °C 더 높은 온도로 가열된다. 특정의 실시예들에서, 서미스터는 약 50 °C의 일정한 온도를 가지며, 따라서 항상 약 40 °C 미만인 흡기 공기 또는 호기 공기로 인해 항상 냉각된다.
- [0078] 입력 분압기(input potential divider)는 회로의 DC 동작점(DC operating point)을 설정한다.
- [0079] 본 회로는 정전류원 토폴로지(constant current source topology)의[즉, 출력에 트랜지스터(34)를 갖는] 연산 증폭기(32)로 이루어져 있다.
- [0080] 피드포워드 저항기(40)는 출력 INHALE\_A에서의 전압에 따라 바이어스점(bias point)을 약간 변경한다. 출력 전

압이 연산 증폭기(32)의 비반전 입력에서의 초기 값보다 더 높은 경우, 출력 전압은 비반전 입력 전압을 풀업(pull up)시킨다.

- [0081] 검출된 공기 유동이 있을 때, 서미스터 저항이 빠르게 변하고, 모든 노드 전압의 변화를 가져온다.
- [0082] 포지티브 피드백 효과(positive feedback effect) 및 네거티브 피드백 효과(negative feedback effect)가 있고, 이들 모두는, 회로가 안정될 때까지, 출력 INHALE\_A에서, 전압이 출력으로부터 증폭기의 비반전 입력으로 전파하기 시작하고, 이어서 다시 출력으로 전파하는 효과를 가진다.
- [0083] 서미스터(18)가 공기 유동에 의해 냉각될 때, 그의 저항이 증가한다. 이는 차례로 정전류원 토폴로지로 인해 INHALE\_A에서의 전압을 증가시킨다. 이 전압은 저항기(40)에 의해 비반전 입력에 결합된다. 이것은 차례로 INHALE\_A에서의 출력 전압을 상승시킨다. 이것은 일종의 포지티브 피드백 루프(positive feedback loop)이다.
- [0084] 출력 INHALE\_A에서의 더 높은 출력 전압으로 인해, 서미스터는 더 큰 바이어스 전압을 받고, 이 결과 더 큰 전류가 흐른다. 이것은 차례로 더 큰 전력 소실(power dissipation)을 가져오고, 궁극적으로 서미스터 온도를 증가시킨다. 이 가열로 인해, 서미스터 저항이 감소되고, 따라서 INHALE\_A 전압이 강해진다. 이것은 네거티브 피드백 루프(negative feedback loop)를 완성한다.
- [0085] 2 개의 피드백 메커니즘이 온도를 안정화시키기 위해 그리고 회로의 응답 특성을 제어하기 위해 함께 동작한다.
- [0086] 이 하드웨어 제어 알고리즘은 공기 유동으로 인한 서미스터의 일시적인 냉각으로 인해 온도 회복을 빠르게 하기 위해 온도의 감소를 과잉 보상한다.
- [0087] 호기 서미스터(exhale thermistor)(22)는 그의 출력으로서 호기 신호 EXHALE\_A를 발생시키기 위해 도 3에 도시된 것과 동일한 회로에 배치된다. 호기 서미스터는 2 개의 단자 EXHALE\_A 및 EXHALE\_B를 가진다.
- [0088] 도 4는 유동의 방향이 제어기에 피드백될 수 있도록, 호기 신호를 흡기 신호로부터 차감하는 연산 증폭기 차동 증폭기(op-amp difference amplifier) 형태의 유동 방향 증폭기 회로를 도시한 것이다.
- [0089] 본 회로는 흡기 신호를 비반전 입력에서 받고 호기 신호를 반전 입력에서 받는 연산 증폭기(42)를 포함한다. 10 kΩ의 입력 저항기들(44) 및 100 kΩ의 피드백 저항기(46)에 의해 10의 이득이 제공된다. 이것은 유동 방향 함수  $DIR = 10 * (\text{흡기 전압} - \text{호기 전압})$ 를 구현한다.
- [0090] 지역 통과 필터가 회로의 출력에 도시되어 있다.
- [0091] 본 회로의 입력은 또한 출력의 중앙을 1.5V와 같은 원하는 레벨에 오게 하는 바이어스 구성(47)을 가진다.
- [0092] 도 4의 차동 증폭기 토폴로지는 흡기 유동과 호기 유동 간의 차를 반환한다. 강한 유동의 경우에, 흡기 센서 및 호기 센서 둘 다가 센서들 근방에서의 난류(turbulent flow)로 인해 냉각 효과를 경험한다. 그렇지만, 공기 유동에 직면하는 센서가 가장 많은 냉각 효과를 경험하고 가장 많은 양의 전압 출력을 생성할 것이다. 따라서, 흡기 센서 출력과 호기 센서 출력 간의 차는 유동의 방향을 나타낸다.
- [0093] 도 5는 증폭된 흡기 신호 INHALE\_A는 물론 온도 신호 TEMP로부터 FLOW 신호를 발생시키는 유동 증폭기 회로를 도시한 것이다. 이들 FLOW 신호 및 TEMP 신호는 함께 "흡기 채널"인 것으로 간주될 수 있다.
- [0094] 이 유동 증폭기 회로는 유동 센서의 온도 TEMP를 1의 이득을 갖는 DC 크기로서 그리고 유동 진폭을 50의 이득을 갖는 상승 에지 진폭(AC) 신호로서 반환한다.
- [0095] RC 회로(50)는 INHALE\_A 신호의 미분(differentiation)을 제공한다. 이 미분은 커패시터에 의해 제공되는 AC 결합에 의해 구현되고, 이 예에서의 시상수는 1 초이다.
- [0096] DC 브리지(51)는 INHALE\_A 신호의 DC 성분을 도출한다. DC 브리지는 트랜지스터 쌍(53) 및 입력 저항기(54)를 포함한다. 저항기 양단의 전압차가 클 때, 트랜지스터 쌍(53)은 저항기(54) 양단의 전압을 클램핑(clamp)한다. 이와 같이, 저항기는 전압 제어 저항(voltage controlled resistance)으로서 기능한다. 저항기(54) 양단의 전압  $V_{R54}$ 가 클 때, 저항은 0 Ohm으로부터 트랜지스터 클램프(transistor clamp)로 감소된다. 전압이 작을 때, 저항은 1 MOhm으로 된다.
- [0097] 본 회로는 미분된(AC 결합된) INHALE\_A 신호를 50의 이득으로 증폭시키고 이것을 흡기 센서로부터의 DC 경로 신호와 결합시키는 네거티브 피드백 증폭을 갖는 연산 증폭기(52)를 포함한다.
- [0098] 본 회로는 이중 거동을 제공한다: INHALE\_A와 출력 사이의 DC 차가 클 때, 이 회로는 임의의 차를 소거한다.

이와 동시에, 본 회로는 AC 진폭이 50배 증폭될 수 있게 한다.

- [0099] DC 브리지 회로(51)는 INHALE\_A의 DC 성분과 같은 상승된 DC 전압에 있는 가상 접지를 생성한다. 회로(51)는 시간 지연에 의해 유발되는 부정확성(time lag induced inaccuracy)을 가져오게 될 큰 시상수 없이 그렇게 한다. 전원 켜짐 후에, 회로(51)는 0.1 초 미만 내에 안정화되고, 따라서 하드웨어 정확성이 0.5 초의 디바이스 준비 시간(device warm-up time) 내에 보장된다. 이러한 후에, 회로(51)는 가상 접지로 된다.
- [0100] 증폭기(52)는 회로(51)의 출력과 회로(50)의 출력의 50 배를 합하고 그의 출력을 회로 출력에서 제시한다.
- [0101] 본 회로의 AC 출력은 앞서 개략적으로 설명한 FLOW 값이다:
- [0102]  $FLOW = (50 * \text{흡기 전압의 도함수}) + \text{흡기 전압}$
- [0103] 본 회로의 DC 출력은 온도 값 TEMP이다. 주변 온도가 변함에 따라, 정전류로 바이어스되는, 가열된 서미스터의 단자 전압 INHALE\_A가 변한다. 서미스터 전압은 이와 같이 서미스터 근방의 공기의 주변 온도에 관련되어 있다. DC 전압이 TEMP 신호에 의해 제어기에 피드백되고, 따라서 서미스터의 온도로 인한 이득 드리프트(gain drift)가 보정될 수 있다.
- [0104] 이러한 방식으로, 함수 FLOW가 구현된다: 이와 같이, FLOW 신호는 흡기 센서 신호 DC와 그의 증폭된 시간 도함수를 결합시킨다.
- [0105] 도 4 및 도 5의 회로들의 출력들은, 디지털 영역에서의 추가적인 처리를 위해, 아날로그-디지털 변환기에 제공된다. 그 출력들은 DSP(digital signal processor)에 공급하기 위해 함께 멀티플렉싱된다.
- [0106] 도 6은 흡기 센서 단자 및 호기 센서 단자가 ESD 제너 다이오드들(60)에 의해 보호되는 것을 도시하고 있다.
- [0107] 도 7은 실온에서 5 LPM 공기 유동 스텝 입력(air flow step input)을 갖는 센서 신호들을 도시하고 있다. 플롯(70)은 호흡 유량계(pneumotachometer)로부터의 실제 공기 유동 신호를 도시한 것이다. 플롯(72)은 FLOW 신호를 도시한 것이고, 플롯(72)은 DIR(방향) 신호를 도시한 것이다.
- [0108] 이미지의 하부 부분은 이미지의 상부 부분의 일부를 확대한 것이다.
- [0109] 도 8은 3 °C에서의 동일한 5 LPM 공기 유동 스텝 입력을 갖는 동일한 일련의 신호들을 도시한 것이다. 자기 가열 서미스터 상의 차가운 주변 공기로부터의 더 강한 냉각 효과로 인해 FLOW 및 DIR 신호 진폭들이 더 크다는 것에 유의한다.
- [0110] 도 9는 40 °C에서의 동일한 5 LPM 공기 유동 스텝 입력을 갖는 동일한 일련의 신호들을 도시한 것이다. 따뜻한 서미스터와 맞닿은 따뜻한 주변으로부터의 감소된 냉각 효과로 인해 FLOW 및 DIR 신호 진폭들이 더 작다는 것에 유의한다.
- [0111] 도 10은 동일한 흡입기 유닛에서 상이한 동작 온도들(15, 24 및 30 °C)에서 포착된 전형적인 DIR 및 흡기 채널 신호들을 도시한 것이다. 3 개의 흡기 채널 신호들(즉, AC 신호 FLOW+TEMP)은 INH\_15, INH\_24 및 INH\_30으로 표시되어 있고, 3 개의 DIR 신호들은 DIR\_15, DIR\_24 및 DIR\_30으로 표시되어 있다. 온도에 따른 DC 오프셋 및 신호 진폭 둘 다에서의 변화들에 유의한다. 신호 "airflow"는 실제의 공기 유동을 나타낸다.
- [0112] 앞서 언급한 바와 같이, 전체 검출 시스템의 출력은 2 가지 상이한 동작들 중 하나를 실행하라고 흡입기 시스템 소프트웨어에 신호하는 소프트웨어 트리거이다:
- [0113] (i) 트리거가 흡입기의 웨이크업 이후에 검출된 첫번째 유효 흡기일 때 블리스터 스트립 투여량 전진(blister strip dose advance)을 개시하는 것; 또는
- [0114] (ii) 트리거가 투여량 전진에 뒤따를 때 그리고 투여 기간 전체에 걸쳐 분말의 버스트를 전달하기 위해 압전 트랜스듀서(piezoelectric transducer)를 여기시키는 것.
- [0115] 흡기 검출 시스템 오류들은 이하에서 열거되는 2 가지 주된 카테고리들로 그룹화될 수 있다. 어떤 범위의 시물레이션된 호흡 테스트 사례들을 사용함으로써 이러한 유형의 오류들의 발생이 최소화된다는 것을 입증하기 위해 개발 동안 설계 검증 테스트가 사용된다.
- [0116] (i) 트리거링이 부적절한 때에 - 즉, 명시된 유동 센서 범위 내에서의 호기, 과도한 흡입기 움직임, 또는 트리거 유동 센서 전압이 너무 높거나 낮음과 같은 흡기 이외의 조건들을 제공받을 때 - 일어난다.
- [0117] (ii) 유효한 호흡이 존재할 때 트리거링이 일어나지 않는다.

- [0118] 부적절한 때에 트리거하는 것의 잠재적인 위험들은 다음과 같은 것들을 포함한다:
- [0119] (i) 호기에 의해 분말 약물을 유동 채널 입구(flow channel inlet)를 벗어나게 분출시킬 가능성.
- [0120] (ii) 제대로 흡입되지 않는 유동 채널 또는 안면 마스크에 분말을 놓아 두는 것으로 인한 비효율적인 투여.
- [0121] (iii) 투여 기간을 완료하기로 의도하기 전에 (의도하지 않은 투여량 전진의 경우에) 투여량을 노출시키는 것 [그 결과, 퍼징(purging)을 통해 투여량이 낭비됨].
- [0122] 유효한 호흡에서 트리거하지 않는 것의 잠재적인 위험들은 다음과 같은 것들을 포함한다:
- [0123] (i) 전혀 투여할 수 없음.
- [0124] (ii) 완전한 투여를 완료하기 위해 더 많은 흡기(더 많은 시간)를 필요로 함.
- [0125] (iii) 투여 타임아웃이 발생하기 전에 투여를 완료할 수 없고, 그 결과 퍼징을 통해 투여량이 낭비됨.
- [0126] (iv) 약물 분말이 환자에 의해 제대로 흡입되지 않을 시점에서 약물 분말이 분출됨.
- [0127] 흡기 검출 알고리즘은 듀얼 서미스터 센서에 의해 감지되는 실제 유량을 본질적으로 "재구성"하기 위해 3항 다항식을 이용한다. 알고리즘에의 입력들은 앞서 기술한 유동 방향(DIR) 및 유동 진폭/동작 온도(FLOW 및 TEMP) 신호들이다.
- [0128] 알고리즘이 입력 유동 신호를 반드시 '충실하게 재현'할 필요는 없고 오히려 다음과 같도록 설계되어 있다:
- [0129] 흡기 호흡이 호흡 사이클에서 초기에 검출될 수 있도록 낮은 유동 레벨에서 더 높은 감도를 가짐;
- [0130] 포지티브로 가는 흡기 전환(positive going inhalation transition)까지의 응답 시간을 최소화함;
- [0131] 낮은 유동이 높은 유동보다 더 많이 증폭되도록 가변 이득을 가짐. 더 높은 유량에서는 유량 추정의 정확성이 필요하지 않은데, 그 이유는 초기 흡기 타이밍이 주된 관심사이기 때문이다. 포지티브로 가는 흡기 전환까지의 응답 시간을 최소화함;
- [0132] 주변 온도 보상을 제공함; 및
- [0133] 유동의 호기 부분의 재현을 디엠퍼시스(de-emphasize)하는 것에 의해 알고리즘을 단순화함(이것은 다항식에서의 항들의 수를 최소화하는 것에 의해 알고리즘 복잡도를 감소시킴).
- [0134] 동작의 신뢰성을 향상시키기 위해 이득 보상 메커니즘이 사용된다. 높은 DC 전압으로 바이어스 중인 서미스터는 낮은 이득을 가진다. 따라서, 이 동작은 더 높은 이득으로 보상되어야만 한다. 이와 달리, 낮은 DC 전압 출력으로 바이어스 중인 서미스터는 더 높은 이득을 가진다. 따라서, 이 동작은 더 낮은 이득으로 보상되어야만 한다. 이와 같이, 동작점에 따른 이득 보상이 요망된다.
- [0135] 고유 이득 값(intrinsic gain value)은, 예를 들어, 다음과 같이 정의될 수 있다:
- [0136] 
$$\text{IntrinsicGain} = 0.2731 * (\text{FLOW}_{\text{DC23C}} - 3273) + 515.2$$
- [0137] 이 관계식에서,  $\text{FLOW}_{\text{DC23C}}$ 는 공장에서의 23 °C 교정 조건에서 FLOW 신호 DC 진폭의 교정 값이다.
- [0138] 전체적으로, 이하의 방정식은 채널에서의 유동을 표현하는 출력 다항식 방정식이다:
- [0139] 
$$\text{Flow}(t) = (A * \text{DIR}) + (B * d\text{DIR}/dt) + (C * \text{FLOW})$$
- [0140] 온도 이득 및 고유 이득이 이 함수에 적용될 때, 모든 조건들 하에서의 유동 출력을 표현하는 다항식 항들에 대한 이하의 표현식들이 도출된다:
- [0141] 
$$A = \text{Gain1} * \text{TempGain} * \text{IntrinsicGain}$$
- [0142] 
$$B = \text{Gain2} * \text{TempGain} * \text{IntrinsicGain}$$
- [0143] 
$$C = * \text{Gain3} * \text{TempGain} * \text{IntrinsicGain}$$
- [0144] 값 TempGain은 온도 이득 보상 인자(temperature gain compensation factor)이고, 값 IntrinsicGain은 앞서 정의된 공장에서 설정된 고유 이득 보상 인자(intrinsic, factory-set gain compensation factor)이다.



- [0145] 온도 이득 보상 인자 TempGain은 다음과 같이 정의된다:
- [0146]  $\text{TempGain} = \text{Gain} * (\text{FLOW}_{\text{DCAV}} - \text{FLOW}_{\text{DC23C}})$
- [0147] 여기서,
- [0148] Gain은 센서의 이득 전달 함수(gain transfer function)이고,
- [0149]  $\text{FLOW}_{\text{DCAV}}$ 는 현재의 FLOW 신호 DC 진폭의 평균이다. 유의할 점은 이 평균이 디지털 신호 처리에 의해 획득된다는 것이다.
- [0150] 예로서, 상수 이득 값들은 다음과 같을 수 있다:
- [0151]  $\text{Gain1} = 4$
- [0152]  $\text{Gain2} = 16$
- [0153]  $\text{Gain3} = 4$
- [0154] 앞서 정의된 바와 같이:
- [0155] DIR = 도 4의 유동 방향 증폭기의 출력의 AC 부분이고;
- [0156]  $d\text{DIR}/dt$  = 시간에 대한 DIR 신호의 1차 도함수(first derivative)이며;
- [0157] FLOW = 도 5의 유동 증폭기의 출력의 AC 부분이다.
- [0158] 앞서 언급한 바와 같이, 주변 온도는 도 5의 회로의 출력에서의 흡기 채널 신호의 DC 부분으로부터 도출될 수 있다. DC 전압 성분은 주변 온도에 간접적으로 상관되어 있다. 흡기 센서가 실제로 약 50 °C까지 가열된다는 사실이 주어진 경우, 그의 온도는 주변 온도가 아닐 것이다. 그렇지만, 주어진 주변 온도에서, 흡기 채널 서미스터는 대응하는 고유 값까지 가열될 것이다. 특성 데이터(characterization data)에 기초하여, 주변 온도가 서미스터 온도로부터 추론될 수 있다.
- [0159] 온도 보상을 제공하기 위해, 디바이스들이 5 °C부터 40 °C까지의 확장된 온도 범위에 걸쳐 평가되었다.
- [0160] 확장된 온도 범위에 걸쳐 표준의 유량을 사용하여 센서 전압 출력들이 측정되었다. 그 데이터로부터, "Relative Gain to be Applied(적용될 상대 이득)"이라고 불리우는 보상 전달 함수가 개발되었다. 보상 전달 함수는 도면에 도시된(축척대로 도시되지 않음) 23 °C에 중심이 있는 2 구분 구간별 선형 함수(two-segment piecewise linear function)에 의해 근사화된다. 이것은 보상되지 않은 센서 출력에 적용될 상대 이득 값이다.
- [0161] 23 °C 초과에서, 센서는 공기 유동에 덜 민감하고(더 낮은 이득), 따라서 더 높은 보상 이득이 적용된다. 23 °C 미만에서, 센서는 공기 유동에 더 민감하고(더 높은 이득), 따라서 더 낮은 보상 이득이 적용된다. 온도 보상의 목표는 동작 온도 범위 전체에 걸쳐 비교적 일정한 이득을 유지하는 것이다. 이러한 방식으로, 주어진 호흡에 대한 신호 처리 알고리즘의 출력이 주어진 동작 온도 범위에 걸쳐 일정한 채로 있다.
- [0162] 도 11은 값 "Relative Gain to be Applied"이 온도 의존적이라는 것을 도시하고 있다. 상기 표현식들에서 사용되는 센서의 값 "Gain"의 전달 함수는 도 11의 역함수이고, 따라서 "Gain" \* "Relative Gain to be Applied" = 1이다.
- [0163] 이러한 방식으로, 유동 함수 Flow(t)에서 동작 온도가 고려된다. 기준선 추적 기능들이 이하에서 기술되고, 이들은 또한 온도 보상된 함수들도 추적한다.
- [0164] 센서 데이터가 처리되고 현재 동작 온도에 기초하여 온도 보상이 적용된 후에, 유량 의존적 신호 Flow(t)가 생성된다. 이 시점에서, 근사 트리거 유량을 설정하기 위해, 간단한 트리거 임계치 검사가 이 신호에 적용될 수 있다. 성인 사례에 대해, 이 트리거는 0.5 LPM과 10 LPM 사이의 범위 내에서 일어나는 것으로 의도되어 있다. 트리거가 생성될 때, 디바이스는 실시간 유량에서 트리거를 실제로 생성하지 않는다 - 즉, 트리거 유량에 도달되기 전의 신호 거동에 기초하여 트리거를 실제로 생성한다 -. 트리거 자체는 시간 지연은 물론, 양 채널의 센서 입력들의 비례 및 도함수 결합의 조합에 기초한다.
- [0165] 예로서, 사용되는 서미스터는 25 °C에서  $\pm 5\%$ 의 명시된 저항 허용 오차 및 서미스터 재료 특성에 의존적인 저항 대 온도 비를 나타내는 상수인 B 값에 대해  $\pm 3\%$ 의 허용 오차를 가질 수 있다.

- [0166] 고유 이득 거동은 앞서 기술되어 있다. 주어진 서미스터가 온도에 더 민감한 경우, 그 서미스터는 주어진 양의 열로 인해 그의 저항을 더 많이 감소시킬 것이다. 따라서, INHALE\_A 전압이 더 낮을 것이다. 이와 같이, 더 낮은 절대 INHALE\_A 전압은 센서가 더 뜨겁고 더 높은 이득을 가진다는 것을 의미한다. 그러면 더 낮은 이득 인자에 의한 보상이 필요하다.
- [0167] 또한 공칭 교정 온도에 대한 상대 온도에 관련된 이득 보상의 요소가 있다.
- [0168] 공칭 온도에서 주어진 교정된 디바이스에 대해, 더 높은 DC 전압 판독치는 더 높은 서미스터 저항에 대응하고, 따라서 공칭보다 더 낮은 서미스터 온도를 나타낸다. 공기 유동의 경우에, 이 서미스터는 더 큰 신호를 생성할 것이다. 이득을 등화(equalize)시키기 위해, 더 낮은 스케일링 값이 전체 신호에 적용되어야만 한다. 이와 달리, 더 낮은 DC 전압 판독치는 더 낮은 서미스터 저항에 대응하고, 따라서 공칭보다 더 높은 서미스터 온도를 나타낸다. 이 경우에, 공기 유동의 경우에, 이 서미스터는 더 작은 신호를 생성할 것이다. 이득을 등화시키기 위해, 더 높은 스케일링 값이 전체 신호에 적용되어야만 한다. 이 보정이 이어서 시스템 정확도를 향상시키기 위해 온도 보상 후의 온도 신호에 적용된다.
- [0169] 이를 위해, 펌웨어가 로드된 후 흡입기가 처음으로 기동될 때 공장 교정이 수행될 수 있다. 공장 교정 이전에, 흡입기 온도는, 예를 들어, 적어도 15 분 동안  $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 평형된다. 첫번째 웨이크업에서, 서미스터 바이어스가 인에이블되고, 디바이스는 1 분의 준비 기간(warm-up period)을 거친다. 이 기간 동안, 도 5의 흡기 채널 회로로부터의 출력 FLOW의 DC 전압이 측정되어 평균된다.
- [0170] 이 교정 기간 후에, 평균값이 비휘발성 플래시 메모리에 저장되고, 흡입기는 슬립 상태(sleep state)로 복귀한다. 이 값은 디바이스의 수명에 걸쳐 온도 보상을 위한 기준점으로서 역할한다. 유의할 점은, 이 교정이 또한 디바이스간 변동(device-to-device variation)에 의해 유입되는 오류들을 감소시킨다는 것이다. 상세하게는, 서미스터 저항의 변동으로 인해, 상이한 서미스터들이 주어진 주변 동작 온도에 대한 상이한 온도들로 가열될 것이다. 흡기 채널로부터 판독되는 DC 전압은 트리거링을 위해 사용되는 전체 신호에 선형 이득을 적용하는 것에 의해 이 오류를 감소시키는 데 사용될 수 있다.
- [0171] 이와 같이, 2 가지 온도 보상 메커니즘이 있다. 하나는 실시간 INHALE\_A DC 전압에 기초하는 실시간 이득 보상이다. 이 이득 보상은 파라미터들 A, B 및 C에 영향을 미치는데, 그 이유는
- [0172]  $A = \text{Gain1} * \text{TempGain} * \text{IntrinsicGain}$
- [0173]  $B = \text{Gain2} * \text{TempGain} * \text{IntrinsicGain}$
- [0174]  $C = \text{Gain3} * \text{TempGain} * \text{IntrinsicGain}$
- [0175] 그리고 TempGain이 실시간 이득이기 때문이다.
- [0176] IntrinsicGain 값은 앞서 설명된 바와 같이 공장에서 설정되는 제2 이득 보상 메커니즘이다. IntrinsicGain은 또한 파라미터들 A, B 및 C에 영향을 미치는 상수 값이다.
- [0177] ADC(A-to-D converter)는 2 개의 데이터 스트림 - 도 5의 흡기 채널 회로로부터의 데이터 스트림(FLOW 및 TEMP의 결합) 및 도 4의 유동 방향 증폭기로부터의 데이터 스트림(DIR 신호) - 을 제공하기 위해 사용된다.
- [0178] 이 데이터를 처리하기 위해 상태 기계가 사용되고, 루프 시간은 6 ms로 설정되어 있으며; 이와 동시에, ADC의 등가 샘플링 레이트(equivalent sampling rate)는 6 ms이다. 상태 기계가 실행될 때마다, 상태 기계는 각각의 채널에 대한 하나의 데이터 샘플을 가져온다.
- [0179] 초기 준비 모드 초기화(initial ready mode initialization)가 있다.
- [0180] 흡입기가 깨어날 때마다, 흡입기는 일련의 흡기 관련 변수들이 초기화되고 DC 기준선 교정이 개시되는 상태에서 시작한다. DC 기준선 교정은 0.5 초 동안 지속되고, 그 동안 흡기 트리거링이 이용가능하지 않다. 이 기간 동안, 사용자는 유동 채널에서의 뜻하지 않은 유동의 발생을 방지하기 위해 디바이스를 정상 상태(steady)로 유지해야만 한다.
- [0181] 시스템은 기준선 신호(baseline signal)를 사용한다. 기준선 계산은 적절한 시스템 이득 보상에서 중요한 역할을 한다. 기준선은 흡기 호흡을 검출하기 위해 유동 함수 Flow(t)와 비교되는 기준으로서 역할한다.
- [0182] FLOW 및 DIR 신호들의 느리게 변하는 파형만을 따라가는 기준선 계산이 사용된다. 기준선 계산 기간 동안, 주변 온도에 대응하는, FLOW 신호의 DC 평균이 (디지털 신호 처리에 의해) 측정된다. 이 실시간 온도는 현재 투

여 기간의 지속기간에 대한 신호 기준선의 시작 값으로서 사용될 것이다.

- [0183] FLOW 신호에 급격한 움직임이 있을 때, 시스템은 기준선 획득을 정지(freeze)시키고 신호가 안정되기를 기다린다. 신호가 안정될 때, 시스템은 느리게 움직이는 기준선을 포착하고 그를 추적하기 시작한다.
- [0184] 실시간 값과 기준선 사이의 차로부터 공기 유동 비례 신호(air flow proportional signal)가 도출된다.
- [0185] 기준선 추적은 디바이스의 웨이크업 시의 교정 절차를 포함한다. 0.5 초 기준선 교정은 FLOW 및 DIR 신호들을 스케일링하여 48 ms 시상수로 저역 통과 필터링하는 것을 포함한다. 스케일링된 값들은 기준선 흡기 채널(FLOW + TEMP) 및 기준선 DIR 값들로서 저장된다.
- [0186] 웨이크업 시에, 흡기(FLOW+TEMP) 및 방향(DIR) 채널들은 빠른 변화의 기간을 거친다. 기준선 교정은 현재 값들을 추적하고 그들을 저역 통과 필터링된 값들로 변환한다.
- [0187] 정상 동작 동안에도, 역시 기준선 추적이 있다. 기준선 교정으로부터 정상 동작으로의 전환(즉, 상태 기계 전환)은 0.5 초의 기준선 교정의 끝에서 일어난다. 현재의 저역 통과 필터링된 값들이 스케일링되고 기준선 값으로서 사용된다.
- [0188] 양 신호에 대해 기준선 또는 오프셋 계산이 수행된다.
- [0189] 흡기 채널(FLOW+TEMP)에 대한 기준선 계산 기능은 느린 움직임(slow dynamics)을 갖는 신호를 추적하기 위해 고속 평균(fast average)을 사용하고 빠른 움직임(fast dynamics)을 갖는 신호를 무시하기 위해 저속 평균(slow average)을 사용한다. 이와 같이, 검출된 신호에 따라 시상수를 변화시키는 추적 기능이 있다. 그렇게 함에 있어서, 기준선 TEMP 신호가 계산된다. TEMP 신호는 본질적으로 흡기 채널 신호(FLOW+TEMP)의 DC 부분이고, 단순한 직선이 아니다. 유동 센서의 온도가 변할 때 TEMP 신호는 흡기 채널 신호의 느리게 움직이는 윤곽선을 따른다.
- [0190] 흡기 채널 신호의 기준선이 획득된 후에, AC 신호 FLOW 신호가 계산되기 위해 TEMP 신호가 흡기 채널 신호로부터 차감된다.
- [0191] 앞서 설명된 바와 같이, FLOW 신호는 이어서 Flow(t) 다항식 항 계산을 위해 사용된다.
- [0192] 방향 채널(DIR)에 대한 기준선 계산도 역시 느린 움직임을 갖는 신호를 추적하기 위해 고속 평균을 사용하고 빠른 움직임을 갖는 신호를 무시하기 위해 저속 평균을 사용한다. 다시 말하지만, 시상수를 변화시키는 추적 기능이 있다. 그렇게 함에 있어서, 본질적으로 DIR의 DC 성분인 기준선 DIR 신호가 계산된다. 다시 말하지만, 기준선은 단순한 직선이 아니고, 유동 센서의 온도가 변할 때 DIR의 느리게 움직이는 윤곽선을 따른다. DIR이 2 개의 센서로부터의 차동 신호(differential signal)라는 사실로 인해, 그의 기준선이, 드리프트 소거(drift cancellation)의 효과로 인해, 디바이스의 동작 동안 크게 변하지 않는다.
- [0193] DIR의 기준선이 획득된 후에, AC 신호를 계산하기 위해, 기준선이 DIR로부터 차감된다.
- [0194] 얻어진 AC 신호는 Flow(t) 다항식 항 계산을 위해 사용된다(앞서 언급한 바와 같이, 하나의 항은 A\*DIR이고, 여기서 DIR은 AC 부분이다).
- [0195] 값들 A, B 및 C의 계산에서 사용되는 온도 보상 인자는 TEMP로부터 계산된다. 고유 이득은 공장 교정에서 동일한 변수 TEMP로부터 계산되고, 또한 값들 A, B 및 C의 계산에서 사용된다.
- [0196] 이와 같이, 기준선 추적이 추적된 기준선을 제거하기 위해 FLOW 및 DIR을, 유동 함수 Flow(t)를 도출하기 위해 그 신호들을 사용하기 전에, 수정하는 것을 포함한다는 것을 알 수 있다.
- [0197] 유동의 경우에, 기준선들이 교란된다. 유동이 존재하지 않을 때 고속 응답에 대해 추적 기능은 보통 48 ms의 작은 시상수를 갖는 필터를 사용한다. 공기 유동이 평균값으로부터의 상당한 편차의 형태로 검출되자마자, 추적 기능이 동작하고 저속 응답에 대해 시상수를 6.1 초로 변화시킨다. 결국, 공기 유동이 진정되고 가까운 이전 레벨로 복귀한다. 그것이 일어날 때, 추적 기능은 기준선 고속 추적을 계속하기 위해 48 ms 시상수로 복귀한다.
- [0198] 이 동작은 도 12에 도시되어 있다. 플롯(120)은 FLOW 또는 DIR 신호들인 것으로 간주될 수 있고, 플롯(122)은 대응하는 기준선 함수이다. 초기 시간은 전원 켜짐 조건이고, 이어서 두 번의 호흡이 있다.
- [0199] 기준선 함수와 흡기 함수 사이의 추적은 함수가 서지(surge)를 가질 때까지 보일 수 있다. 이것은, 함수가 다시 기준선 값에 안정될 때까지, 기준선 함수에 더 긴 시상수[따라서, 도시된 바와 같이, 비교적 일정한 기울기



(gradient)]를 적용시킨다.

- [0200] 유동 함수 Flow(t)는 흡기 검출을 위해 사용된다. Flow(t)가 고정된 임계치 레벨을 초과할 때, 흡기가 검출된다. 그렇지만, 호흡이 확인 및 강한 호기인지에 대해 조사될 필요가 없다. 흡기 호흡이 확인된 호흡이고 강한 호기 호흡이 아닌 경우, 트리거가 발행된다.
- [0201] DSP에서 누적 평균(cumulative average)이 계산된다. 이들은, 시간 윈도우에 걸친 평균 값들이 처리될 때, FLOW 및 DIR 신호들을 추가적으로 처리하는 데 사용된다 누적 평균이 또한 기준선 추적을 위해 사용된다.
- [0202] 예를 들어, 제1 누적 평균이 다음과 같이 정의될 수 있다:
- [0203] 
$$\text{NewAv} = \{\text{OldAv}(2^P - 1) + \text{NewSample}\} / 2^P$$
- [0204] 이것은 길이  $2^P$ 에 걸친 평균이고, 여기서 각각의 새로운 샘플은 하나의 이전 값을 대체한다. 평균은 1의 스케일을 가진다 - 즉, 하나의 샘플과 동등한 크기를 가진다 -.
- [0205] 제2 누적 평균이 다음과 같이 정의될 수 있다:
- [0206] 
$$\text{NewAv} = \text{OldAv} - \text{OldAv}/2^P + S$$
- [0207] 이 평균은  $2^P$ 의 스케일을 가진다 - 즉,  $2^P$ 개의 샘플들과 동등한 크기를 가진다 -. 다시 말하지만, 하나의 샘플 값이 새로운 샘플로 대체된다.
- [0208] 이들 누적 계산은 비트 단위 시프트 연산(bitwise shift operation)으로 대체될 수 있는 2의 멍수로 곱하는 것 및 나누는 것을 포함한다. 이들 누적 평균 기능은 따라서 아주 신속하게 계산될 수 있다. 상기 제2 기능은 더 적은 동작들을 가지며, 따라서 훨씬 더 빠르다. 그렇지만, 그는  $2^P$ 의 스케일에서의 평균을 필요로 한다.
- [0209] 이 평균 기능은 1차 디지털 저역 통과 필터에 대응한다. 시상수는 P의 값에 의해 결정된다.
- [0210] 상이한 시상수들 - 즉, P의 값들 - 을 설정하는 것에 의해, 흡기의 검출에 기초하여, 상이한 시상수로 기준선 추적이 적용될 수 있다.
- [0211] 매 6 ms마다 업데이트되는 센서 신호들을 처리하기 위해 이하의 기능들이 실행될 수 있다:
- [0212] (i) 흡기(FLOW+TEMP) 및 방향(DIR) 신호들 둘 다의 장기 평균(long-term average)을 업데이트한다.
- [0213] (ii) 주변 온도 의존적 DC 오프셋 값(TEMP)을 업데이트한다
- [0214] 주변 온도가 실시간으로 추정되도록 이 값이 실시간으로 업데이트된다. 흡기 동안, 주변 + 센서 결합 신호가 드리프트하는 경향이 있다. 이 변수는 보정될 수 있도록 드리프트를 추적한다.
- [0215] (iii) 흡기 신호 기준선 추정 값을 저장한다.
- [0216] 실시간 유동 계산은, 이상에서 설명된 바와 같이, 다항식 함수 Flow(t)를 정의하는 것을 포함한다.
- [0217] 제어를 수행하는 소프트웨어는 소프트웨어 상태 기계에 기초한다. 동작 상태는 다음과 같이 정의된다:
- [0218] INHALATION\_STATE\_CALIBRATING:
- [0219] 이 상태는 디바이스 웨이크업이 초기화 이후의 첫번째 웨이크업인지를 판정한다 그러한 경우, 공장 온도 기준선 교정이 수행된다. 교정 결과가 플래시 메모리에 저장되고, 이어서 흡입기는 슬립 상태에 들어간다.
- [0220] INHALATION\_STATE\_CALIBRATED: 공장 온도 기준선 교정이 완료된다.
- [0221] INHALATION\_STATE\_INITIALIZE\_BASELINE:
- [0222] 웨이크업 직후의 모든 투여 기간의 시작에서, 동작 온도에 상관된 기준선이 설정된다. 흡입기 디바이스가 첫번째 이후의 임의의 때에 깨어날 때, 상태 기계는 기본적으로 이 상태에서 시작할 것이다. 이는 장기 평균을 비롯한 흡기 관련 변수들을 초기화할 것이다.
- [0223] INHALATION\_STATE\_BLANKING:
- [0224] 이것은 후속 호흡의 검출 시도를 오염시키는 이전 호흡으로부터의 신호의 가능성을 감소시키는 지연 기간이다.

이 기간은 호흡 검출의 시작에서 시작한다. 블랭킹 기간에 대해 600 ms의 값이 현재 사용된다. 이 기간 동안, 디바이스는 그 다음 호흡 검출 이전에 아날로그 채널이 안정되기를 기다린다. 그 이후에, 상태 기계는 INHALATION\_STATE\_DETECT(이하)로 복귀할 것이다.

[0225] INHALATION\_STATE\_DETECT:

[0226] 이 상태에서, 흡기 신호 처리가 일어나고, 그 결과 얻어진 신호가 기준선 임계치와 비교되어 트리거를 발생시킨다.

[0227] 흡기 검출 시스템의 높은 감도로 인해, 특히 성인용 안면 마스크가 부착되어 있는 흡입기의 빠른 움직임은 공기를 유동 채널을 통해 유동시킬 수 있고, 그 결과 원하지 않는 트리거를 야기할 수 있다. 따라서, 움직임에 의해 유발된 트리거를 제거하는 호흡 확인이 있다. 디바이스 움직임으로 인한 잘못된 트리거들을 제거하는 다양한 방법들(예를 들어, 몇가지 열거하자면, 디바이스 움직임 정보를 제공하기 위해 저렴한 가속도계를 사용하는 것, 흡입기가 제자리에 있을 때 사용자에게 의해 작동되는 "데드맨(dead man)" 스위치, 사용자의 얼굴에 대한 흡입기의 근접성의 감지, 사용자의 얼굴에 압착되어 있지 않을 때 흡입기의 유동 채널을 폐쇄시키는 스프링-장착 밸브)이 있지만, 본 실시예는 소프트웨어 필터링 방식을 사용한다.

[0228] 소프트웨어 필터는 비교적 규칙적인 간격을 갖는 최소 3 번의 연속적인 호흡이 정상 호흡 조건(tidal breathing condition)을 나타낸다는 가정 하에서 동작한다. 이 조건이 충족된 후에만 약물 전달의 트리거링이 시작하고, 투여가 계속되기 위해서는 호흡 간격이 비교적 일정하게 유지되어야만 한다. 그 결과, 필터는 디바이스 취급으로 인한 불요 흡기 신호(spurious inhalation signal) - 이 신호는 흡입기가 사용자의 얼굴에 배치되어 있는 동안 투여가 시작되기 전에 발생할 가능성이 더 많음 - 를 제거할 것이다. 정상 호흡이 확립되면, 소프트웨어 필터의 동작은 본질적으로 사용자에게 투명하다.

[0229] 요약하면, 소프트웨어 필터는 다음과 같이 동작하고, 보다 완전한 설명은 도 17을 참조하여 이하에서 제공된다:

[0230] 흡입기가 기동되고 나서 첫번째 유효 흡기 검출 후에, 그 다음 흡기가 검출될 때까지 경과 시간이 측정된다. 이 첫번째 간격이  $T_0$ 로서 저장된다.

[0231] 두번째 유효 흡기와 세번째 유효 흡기 사이의 시간이 또한 측정되어  $T_1$ 으로서 저장된다.

[0232] 세번째 유효 흡기를 검출한 직후, 간격  $T_0$ 과 간격  $T_1$ 이 비교된다. 간격들의 비가 1:2부터 2:1까지의 범위 내에 속하는 경우, 흡기가 "정상적(regular)"인 것으로 간주되고, 첫번째 투여 버스트를 전달하기 위해 마이크로컨트롤러에 의해 트리거가 발행된다.

[0233]  $T_1$ 의 현재 값이  $T_0$ 에 저장된다.

[0234] 그 다음 유효 흡기가 검출될 때,  $T_1$ 의 새로운 값이 계산되고, 2 개의 간격들이 또다시 비교된다. 2 개의 간격들 간의 비가 여전히 1:2부터 2:1까지의 범위 내에 있는 한, 흡기가 검출될 때 새로운 트리거가 발행된다.

[0235] 2 개의 연속적인 간격들이 원하는 비 범위를 충족시키지 않는 경우, 또는 가장 최근의 간격이 사전 결정된 상한을 초과하는 경우, 투여가 일시 정지되고, 소프트웨어 필터가 리셋되며, 원하는 범위 내의 간격들을 가지는 3 번의 연속적인 호흡들이 다시 검출될 때까지 투여가 재개될 수 없다.

[0236] 투여가 완료되거나 투여 타임아웃이 발생할 때까지, 임의의 주어진 시점에서 가장 최근의 2 개의 흡기만을 살펴 보면서, 이 호흡 확인 프로세스가 계속된다. 가장 최근의 2 개의 흡기 간격들만이 사용되기 때문에, 알고리즘은 투여 기간에 걸쳐 호흡 빈도의 더 느린 변화에 적응할 수 있다.

[0237] 3 번 이상의 연속적인 호흡에 기초한 처리는 또한 움직임에 의해 유발된 트리거의 제거에 도움을 준다. 가정은 비교적 규칙적인 간격을 갖는 최소 3 번의 연속적인 호흡이 정상 호흡 조건을 나타낸다는 것이다. 이 조건이 충족된 후에만 약물 전달의 트리거링이 시작하고, 투여가 계속되기 위해서는 호흡 간격이 비교적 일정하게 유지되어야만 한다. 그 결과, 필터는 디바이스 취급으로 인한 불요 흡기 신호 - 이 신호는 흡입기가 사용자의 얼굴에 배치되어 있는 동안 투여가 시작되기 전에 발생할 가능성이 더 많음 - 를 제거할 것이다. 정상 호흡이 확립되면, 소프트웨어 필터의 동작은 본질적으로 사용자에게 투명하다.

[0238] 도 13은 3 개의 흡입기에 대해 어떤 범위의 사인과 유동 프로파일들 및 동작 온도들에 걸쳐 트리거 시점(각각의 시점은 16 번의 흡기에 걸쳐 평균됨)에서의 유량을 도시한 것이다.

- [0239] 기호 설명표(key)는 온도, 분당 호흡 수(BPM) 및 유량(LPM)을 나타낸다. 이 도면은, 가능한 동작 조건들의 범위에 대해, 투여가 트리거되는 유량이 원하는 경계들 내에 유지되고, 보다 낮은 유량에서 보다 낮은 트리거 시점을 갖는 것을 도시하고 있다.
- [0240] 도 14는 3 개의 흡입기에 대해 어떤 범위의 사인과 유동 프로파일들 및 동작 온도들에 걸쳐 유량이 0.5 LPM에 도달한 시점(각각의 시점은 16 번의 흡기에 걸쳐 평균됨)으로부터 측정된 트리거 지연을 도시하고 있다. 다시 말하지만, 트리거 지연이 허용 범위 내에 유지된다.
- [0241] 도 13 및 도 14는, 특성 연구 동안 8부터 21 호흡/분까지의 범위에 있는 각종의 사인과 유동 패턴들 및 300부터 1100 mL까지의 각종의 호흡 용적들을 제공받을 때, 트리거 시점이 0.8 LPM부터 15.5 LPM까지의 범위(평균 = 5.8 LPM)에 걸쳐 변하고, 흡기 유량이 0.5 LPM에 도달한 후에 측정되는 지연이 24.5 ms부터 297 ms까지의 범위(평균 = 159 ms)에 있다는 것을 보여준다.
- [0242] 도 15는 1:1의 흡기 대 호기 비 및 500 mL의 호흡 용적을 갖는 15 LPM 피크 사인과 파형의 유럽 성인 표준 호흡 프로파일을 사용하여 15 °C, 23 °C 및 39 °C에서 테스트된 10 개의 상이한 흡입기들에 걸쳐 흡기 검출 시스템의 성능을 나타낸 것이다. 모든 디바이스들이 동작 온도 범위에 걸쳐 3부터 10 LPM까지의 범위 내에서 트리거되었다. 3 LPM 및 10 LPM에 있는 실선들은 목표 검출 한계를 나타낸다.
- [0243] 트리거 시점의 정확도는 공기 유동 변화율(air flow ramp rate)에 의존한다. 신호 처리 응답 시간에 기초하여, 공기 유동의 급격한 증가는 더 높은 유량에서 트리거하는 결과를 가져오는 경향이 있다.
- [0244] 낮은 유량에 대한 아주 높은 감도로 인해, 흡입기의 움직임은 검출 알고리즘에 의해 유효한 흡기로서 해석될 수 있는 유동 채널을 통한 공기 유동 - 설치된 안면 마스크로 증폭되는 효과 - 을 야기할 수 있다. 흡기 검출 알고리즘은 흡입기 움직임으로 인한 것으로 추정되는 불요 유동 신호를 제거하는 방법을 포함한다.
- [0245] 성인 응용과 소아 응용 간에 차이가 있을 수 있다.
- [0246] 소아용 마스크는 전형적으로 흡기 및 호기 둘 다를 디바이스를 통해 지나가게 하는 단일의 포트를 갖는 얇은 실리콘 컵으로 이루어져 있다. 보다 큰 성인용 마스크는 흡기만이 유동 채널을 통과하는 반면 디바이스를 통한 호기 유동이 상당히 감쇠되도록 별도의 호기 벤트 포트(exhalation vent port)를 가질 수 있다. 아주 강한 호기 유동에 의해서만 실질적인 호기 공기 유동이 유동 채널에서 일어날 것이다.
- [0247] 이 알고리즘은 양 유형의 마스크를 허용할 수 있다.
- [0248] 그렇지만, 원하는 경우, 상이한 마스크 유형들에 대해 상이한 검출 알고리즘들이 사용될 수 있다. 성인용 및 소아용 검출 알고리즘들 사이의 가능한 차이들은 이하에서 기술된다:
- [0249] 성인 사례:
- [0250] 진폭 검출은 유동 신호를 표현하기 위해 추정된 기준선을 현재 신호 진폭에 적용한다. 호기 트리거 제거: 호기 동안 유동 채널에 유동이 그다지 없다는 사실로 인해 호기에 대한 트리거 제거의 필요성이 더 적다. 이것은 성인이 벤트 포트를 갖는 대형 마스크를 사용하고 있는 경우에 특히 그렇다. 이 경우에, 유동 채널에서의 호기가 최소일 것이고, 따라서 방향 신호는 호기 정보를 거의 포함하지 않는다. 따라서, 추정된 기준선 값이 실시간 방향 신호로부터 차감될 수 있다.
- [0251] 소아 사례:
- [0252] 진폭 검출은 먼저 유동 신호의 흡기 단계(inhalation phase) 및 호기 단계(exhalation phase)를 검출해야만 하고, 이어서 흡기 표현을 위해 진폭의 흡기 단계만이 사용된다.
- [0253] 호기 트리거 제거: 소아 사례에 대해, 트리거 제거 알고리즘은 바람직하게는 호기를 제거하기 위해 사용된다. 이것은 소아 환자가 기침을 하거나 재채기를 하는 동안 강한 호기 공기 유동을 생성할 수 있을 때 특히 어렵다. 때때로, 그 강한 호기는 가장 강한 흡기보다 더 강하다. 이 난제를 극복하기 위해 보다 정교한 알고리즘이 설계되었다. 예를 들어, 디바이스가 트리거하기 위해, 시스템은 양 흡기 채널(FLOW 및 DIR)이 포지티브로 가는 것을 필요로 할 수 있다. 중요한 FLOW 조건 동안 위반이 발생하는 경우, 시스템은 트리거링을 디스에이블시킬 수 있다. 이러한 위반이 발생할 때, 확장된 트리거링 금지 기간(triggering blackout period)은 강한 호기가 진정될 때까지 트리거링을 차단시킬 수 있다.
- [0254] 예를 들어, 흡기로부터 호기로의 DIR 신호의 변화 이전에 - 즉, DIR 신호가 최대에 도달한 직후 -, 도함수가 0

에 가까울 것이다. 이 시점에서, 예를 들어, 300 ms의 차단 윈도우(blocking window)가 설정될 수 있다. 흡기로부터 호기로의 전환으로부터 300 ms 내에 흡기가 시작될 수 없고, 따라서 이 기간에서의 임의의 트리거는 잘못된 트리거이다.

- [0255] 시스템은 얼굴에 딱 맞는 밀봉부를 갖는 마취용 안면 마스크(anesthesia-type face mask)를 사용할 수 있다. 이것은 환자의 전체 흡기가 그 공기 유동 채널을 통해 들어와야만 하도록 보장하고, 그로써 검출될 가능성을 최대한으로 한다.
- [0256] 다른 유형의 안면 마스크는 비강 캐놀라(nasal cannula)를 통해 전달되는 보조 산소를 제공한다. 이것은 RSV(+) 세기관지염(bronchiolitis)을 갖는 유아 및 아동에서 흔하다. 캐놀라는 마스크의 일부를 얼굴로부터 약간 떨어지게 밀어낼 수 있고, 따라서 환자 흡기의 일부가 안면 마스크의 가장자리 주위에서 일어남으로써 공기 유동 채널을 우회할 수 있다. 캐놀라를 통한 보조 산소 유동이 또한 환자의 흡기 가스의 일부에 기여하고, 따라서 시스템이 검출하기 위한 흡기 유동이 더 적다. 양 유형의 마스크에 대해 시스템이 테스트되었고, 시스템이 비강 캐놀라를 갖는 마스크 및 그를 갖지 않는 마스크에 대해 정확하고 신뢰성있는 트리거링을 제공하는 데 똑같이 효과적인 것으로 밝혀졌다.
- [0257] 앞서 논의된 다양한 교정 요구사항들이 있다.
- [0258] 앞서 설명한 바와 같이, POST(Power-On Self-Test) 상태에서 기준 온도가 제어된 온도 환경 하에서의 초기 공정 교정에서 측정되고 플래시 메모리에 저장된다. 전력을 인가한 후에, 온도 교정이 다음과 같이 수행될 수 있다:
- [0259] 디바이스가  $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 의 주변 온도에 있도록 하고;
- [0260] 3.6 V 전원을 인에이블시키며;
- [0261] 흡기 모니터링 동안 사용될 샘플 레이트로 FLOW 신호를 샘플링하고;
- [0262] 1 분에 걸쳐 신호를 평균하며;
- [0263] 평균 신호를 참조 기준선 값으로서 플래시 메모리에 저장한다.
- [0264] 본 발명은 신호의 처리 및 진동기 요소 및 구동 메커니즘에 대한 제어 신호의 발생을 구현하기 위해 제어기를 사용한다. 제어기는 요구된 다양한 기능들을 수행하기 위해, 소프트웨어 및/또는 하드웨어를 사용하여, 수많은 방식들로 구현될 수 있다. 프로세서는 요구된 기능들을 수행하도록 소프트웨어(예컨대, 마이크로코드)를 사용하여 프로그램되어 있을 수 있는 하나 이상의 마이크로프로세서들을 이용하는 제어기의 하나의 예이다. 그렇지만, 제어기는 프로세서를 이용하여 또는 프로세서를 이용함이 없이 구현될 수 있으며, 또한 어떤 기능들을 수행하는 전용 하드웨어와 다른 기능들을 수행하는 프로세서(예컨대, 하나 이상의 프로그램된 마이크로프로세서들 및 연관된 회로)의 조합으로 구현될 수 있다.
- [0265] 본 개시 내용의 다양한 실시예들에서 이용될 수 있는 제어기 구성요소들의 예는 종래의 마이크로프로세서, ASIC(application specific integrated circuit), 및 FPGA(field-programmable gate array)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0266] 다양한 구현들에서, 프로세서 또는 제어기는 RAM, PROM, EPROM, 및 EEPROM과 같은 휘발성 및 비휘발성 컴퓨터 메모리와 같은 하나 이상의 저장 매체와 연관되어 있을 수 있다. 저장 매체는, 하나 이상의 프로세서들 및/또는 제어기들에서 실행될 때, 요구된 기능들을 수행하는 하나 이상의 프로그램들로 인코딩될 수 있다. 다양한 저장 매체가 프로세서 또는 제어기 내에 고정되어 있을 수 있거나 이동가능(transportable)할 수 있고, 따라서 그에 저장된 하나 이상의 프로그램들이 프로세서 또는 제어기에 로드될 수 있다.
- [0267] 상기 예들에서, 측정된 유동 센서 신호는 방향(DIR), 유동(FLOW), 온도(TEMP) 및 도함수 신호들을 도출하기 위해 증폭기 회로에 의해 처리된다. 이들 회로는 전체 제어기의 일부인 것으로 간주될 수 있고, 프로세서(26)는 제어기의 일부를 형성할 뿐이다. 그렇지만, 유동 센서 신호가 그 대신에 A/D 변환기에 의해 샘플링될 수 있고, 이어서 모든 처리가 소프트웨어로 수행될 수 있다. 이와 같이, 유동 함수를 도출하는 데 필요한 다른 기능들이 하드웨어와 소프트웨어 간에 다르게 분할될 수 있다. 예를 들어, 서미스터를 바이어스하고 신호 이득을 제공하기 위해 아날로그 회로가 사용될 수 있지만, 나머지 처리는 DSP에 의해 수행될 수 있다.
- [0268] 도 16은 유동 함수를 구성하고 이어서 (기준선 교정이 완료된 후) 트리거 타이밍 시점들을 추출하는 방법을 전반적으로 도시한 것이다. 단계(160)에서, 흡기 유동 및 호기 유동이 센서들에 의해 측정된다. 방향 신호 "DIR"은 유동 센서 신호들 간의 차로부터 획득되고[단계(161)], 유동 신호 "FLOW"는 흡기 센서 단독으로부터 획득

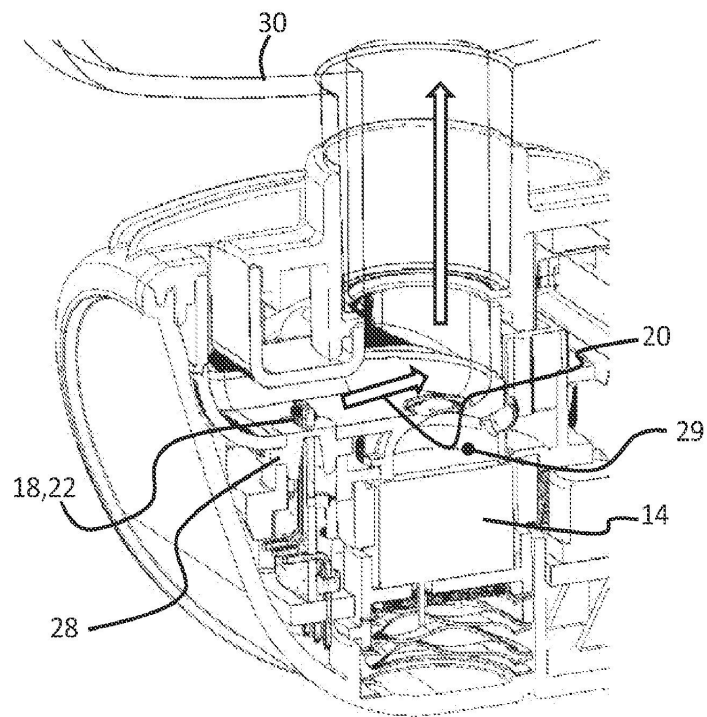
득된다[단계(162)].

- [0269] 단계(163)에서 기준선 성분들을 제거하기 위해 기준선 추적이 사용되고, 따라서 DIR 및 FLOW 신호들의 기준선 보상된 부분(AC 부분)이 유동 함수 Flow(t)를 형성하는 데 사용하기 위해 획득된다.
- [0270] 주변 온도 표시 "TEMP"는 FLOW 신호의 DC 성분으로서 획득된다[단계(164)].
- [0271] 단계(165)에서, 기준선 보상된 방향 신호의 도함수가 획득된다.
- [0272] 단계(166)에서, 다항식 유동 함수가 이어서 구성될 수 있다.
- [0273] 흡기 시점들을 나타내는 트리거 시점들을 추출하기 위해 유동 함수가 사용되고[단계(167)], 이들이, 특히 진동 요소 및 투여량 전진 메커니즘을 제어함으로써, 약물 전달을 제어하기 위해 사용된다[단계(168)].
- [0274] 앞서 설명한 바와 같이, 잘못된 전달을 회피하기 위해 트리거 시점들의 사용이 제어된다. 도 17은 앞서 설명된 바와 같이 이용되는 프로세스를 도시한 것이다.
- [0275] 시작에서, 2 개의 타이밍 값  $T_0$  및  $T_1$ 이 리셋된다.
- [0276] 단계(170)에서, 유동 함수 값과 기준선 함수를 비교하는 것에 의해, 호흡 흡기가 검출된다.
- [0277] 단계(171)에서, 마지막 호흡 이후의 시간  $T_1$ 이 측정된다. 단계(172)에서 판정되는 바와 같이, 이 시간이 임계치보다 더 긴 경우(그것이 측정되는 첫번째 호흡이기 때문임), 단계(173)에서 타이밍 값들이 리셋되고, 그 다음 호흡을 기다린다.
- [0278] 그 다음 호흡이 검출될 때, 마지막 호흡 이후의 시간  $T_1$ 이 임계치 내에 있다.
- [0279] 그 결과, 프로세스는 단계(174)로 진행한다. 유의할 점은, 이 때  $T_0$ 이 여전히 리셋된 값이라는 것이다.
- [0280] 단계(174)에서 2 개의 선행 시간 간격들이 2:1부터 1:2까지의 허용 범위 내에 있는지와 마지막 지연이 너무 길지 않다는 것을 확인하기 위해 그 선행 시간 간격들이 비교된다.
- [0281] 그들이 기준들을 충족시키는 경우, 단계(175)에서 투여량 전달이 있다.
- [0282] 두번째 호흡에 대해,  $T_0$ 이 여전히 리셋되어 있기 때문에, 기준들이 충족되지 않는다.
- [0283] 단계(176)에서 시간 간격들이 1만큼 천이되고, 따라서 현재의  $T_1$ 이  $T_0$ 을 대체한다.
- [0284] 투여가 완료되지 않은 경우[단계(177)], 단계(170)에서 그 다음 흡기가 다시 검출된다. 투여가 완료된 경우, 사이클이 종료된다[단계(178)].
- [0285] 세번째 호흡을 측정할 때에만 단계(174)에서의 조건이 처음으로 충족될 것인데, 그 이유는 이 때  $T_0$  및  $T_1$  둘 다 가 호흡들 사이의 정상적인 기간을 나타내는 값들을 갖기 때문이다.
- [0286] 단계(174)에서 판정되는 바와 같이 호흡 패턴이 규칙적이지 않은 경우,  $T_1$ 의 현재 값이 너무 크거나 너무 작고, 투여량이 전달되지 않는다. 이어서,  $T_1$ 이 어쨌든  $T_0$ 으로 설정되고, 그 다음 호흡을 기다리며, 따라서  $T_1$ 이 포착되어  $T_0$ 과 비교될 수 있다.
- [0287] 도 18은 상기 플롯들에 도시된 것과 같은 FLOW 및 DIR 신호들 그리고 그에 부가하여 TRIGGER 신호를 비롯한, 시스템에서 사용되는 상이한 신호들 간의 관계를 도시한 것이다. 도 18은 도 7 내지 도 10의 플롯들보다 더 많은 수의 호흡들에 걸친 동작을 도시하고 있다.
- [0288] 플롯(180)은 흉부 주위에 있는 RIP(respiratory inductance plethysmography) 벨트의 출력을 나타낸 것이고, 플롯(182)은 복부 주위에 있는 RIP 벨트의 출력을 나타낸 것이다. 이들은 시스템의 정확한 동작이 나타내어질 수 있게 하는 독립적인 호흡 척도들을 제공한다. 이들 플롯 각각에서의 상승 신호는 흉부/복부의 확장(즉, 흡기)의 시작을 가리킨다.
- [0289] 플롯(184)은 TRIGGER 신호를 나타내고, 플롯(186)은 DIR 신호를 나타내며, 플롯(188)은 FLOW 신호를 나타낸다. FLOW 신호(188)의 급격한 상승 예지는 흡기 유동을 나타내고, 피크 진폭은 초기 호흡 유량에 비례한다. DIR 신호(186)의 상승 예지는 흡기 유동을 나타내고, 하강 신호는 호기 유동을 나타낸다.

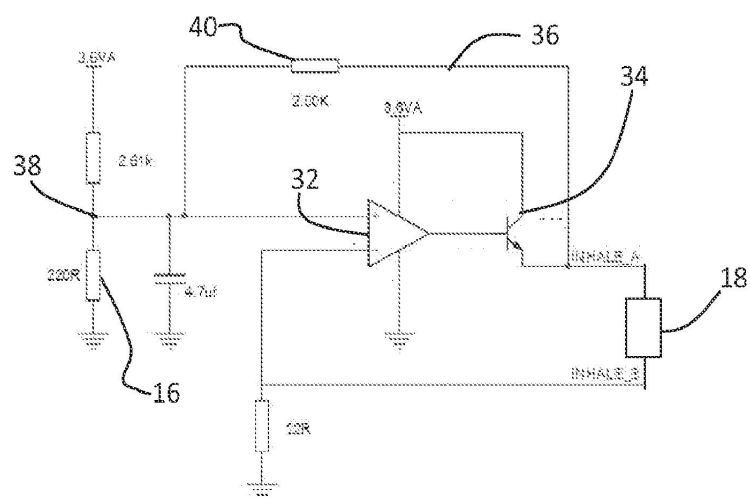




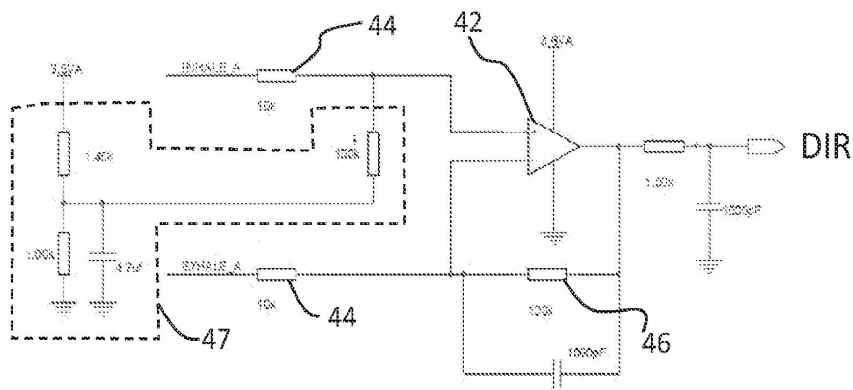
도면2



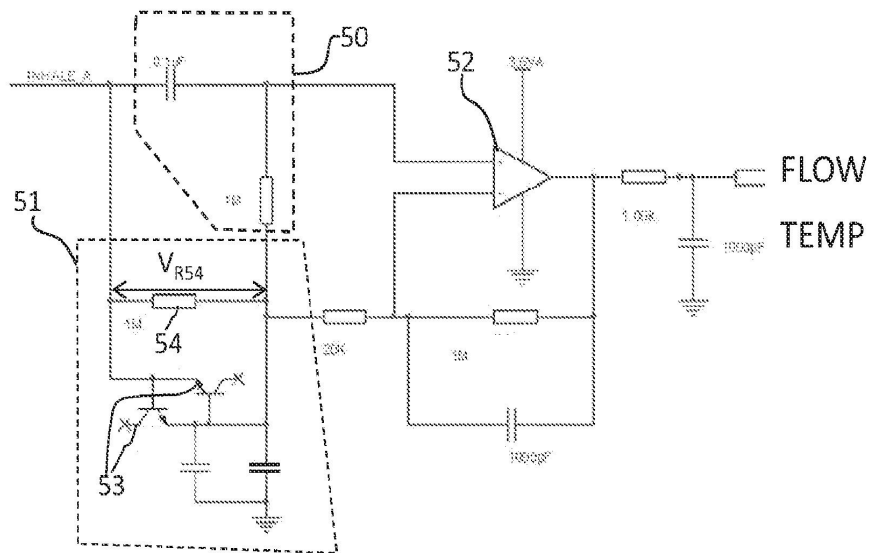
도면3



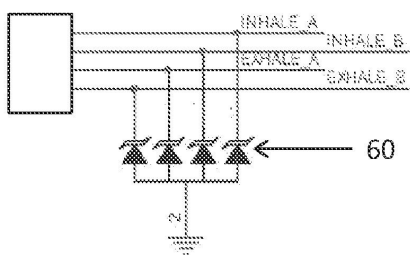
도면4



도면5

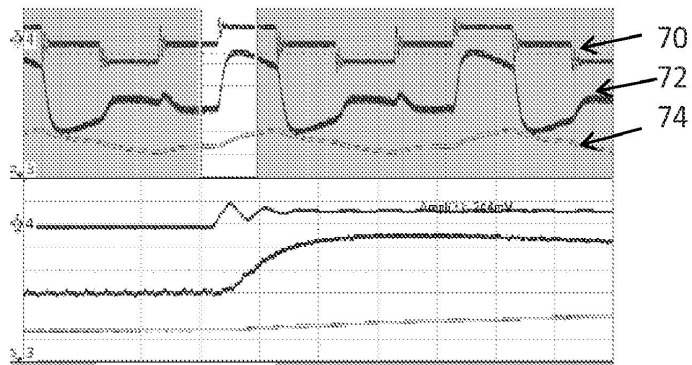


도면6

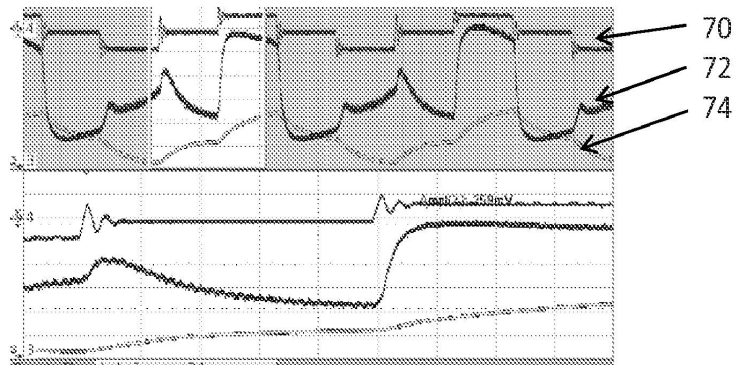




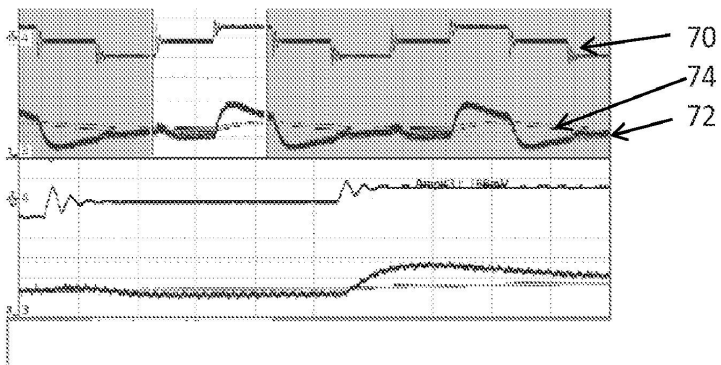
도면7



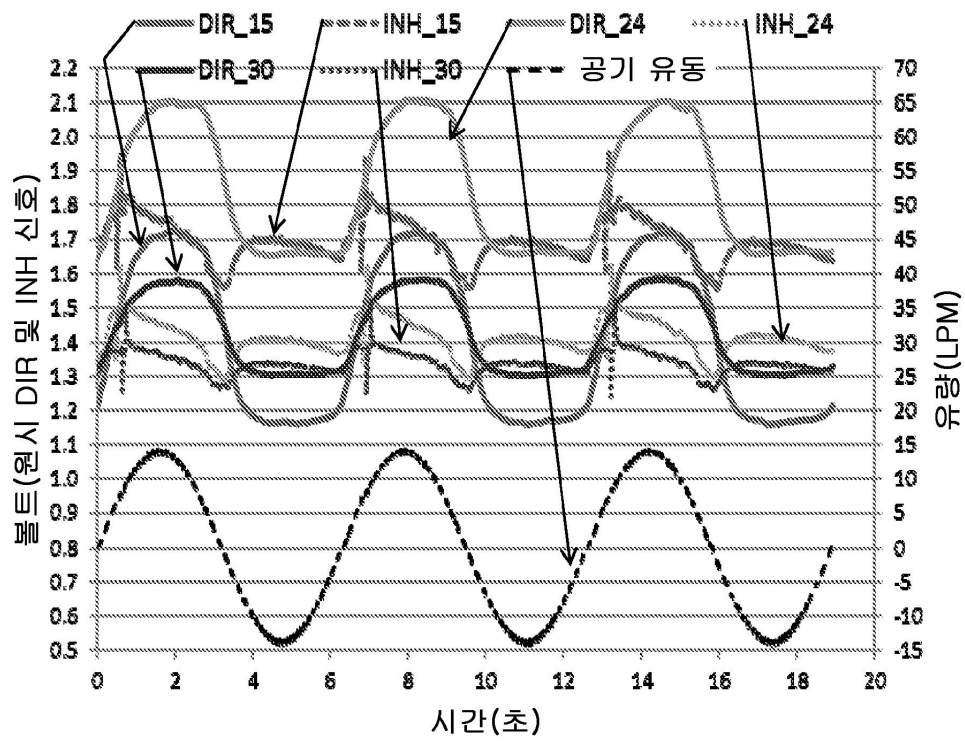
도면8



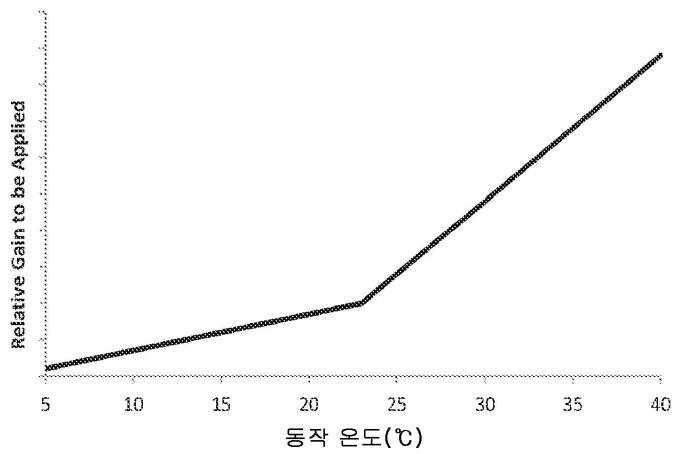
도면9



도면10

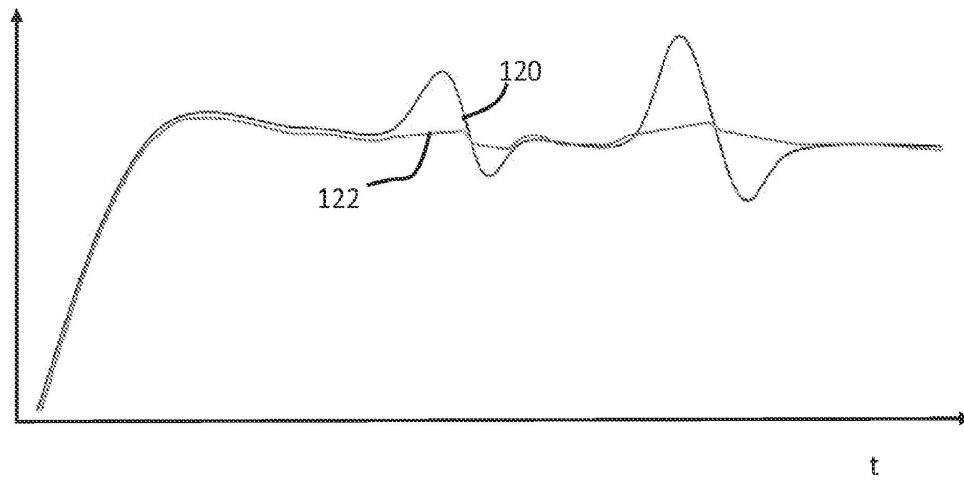


도면11

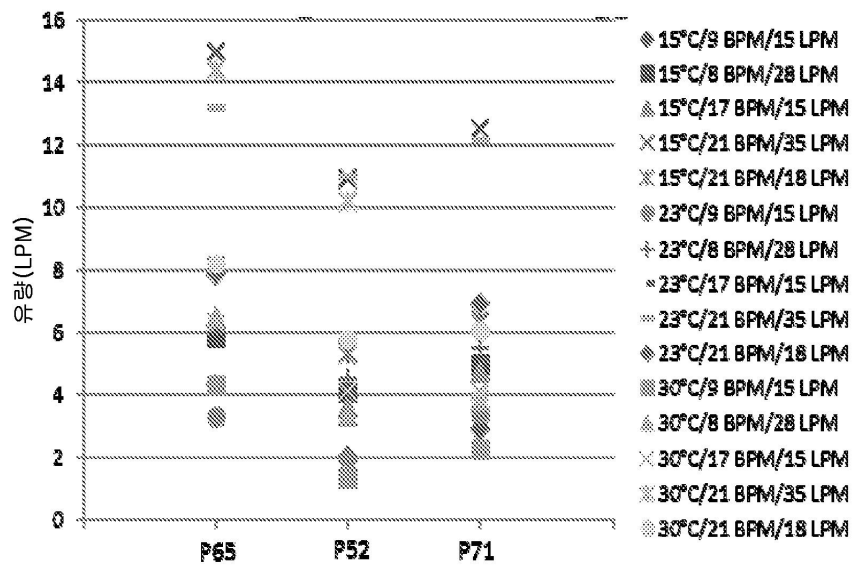


도면12

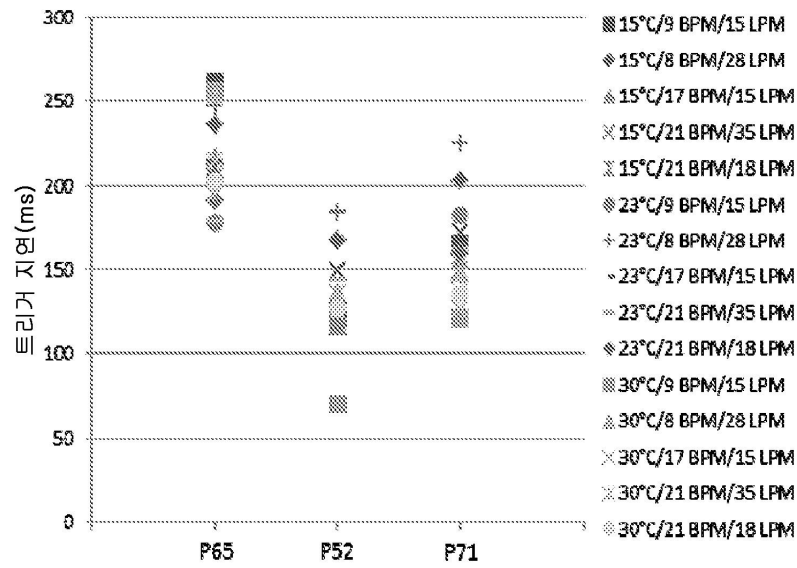
신호 진폭



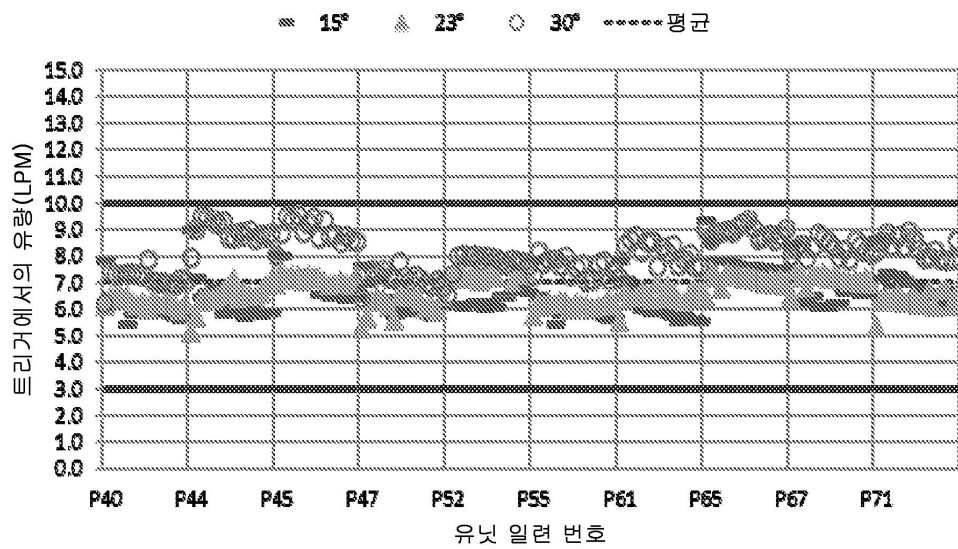
도면13



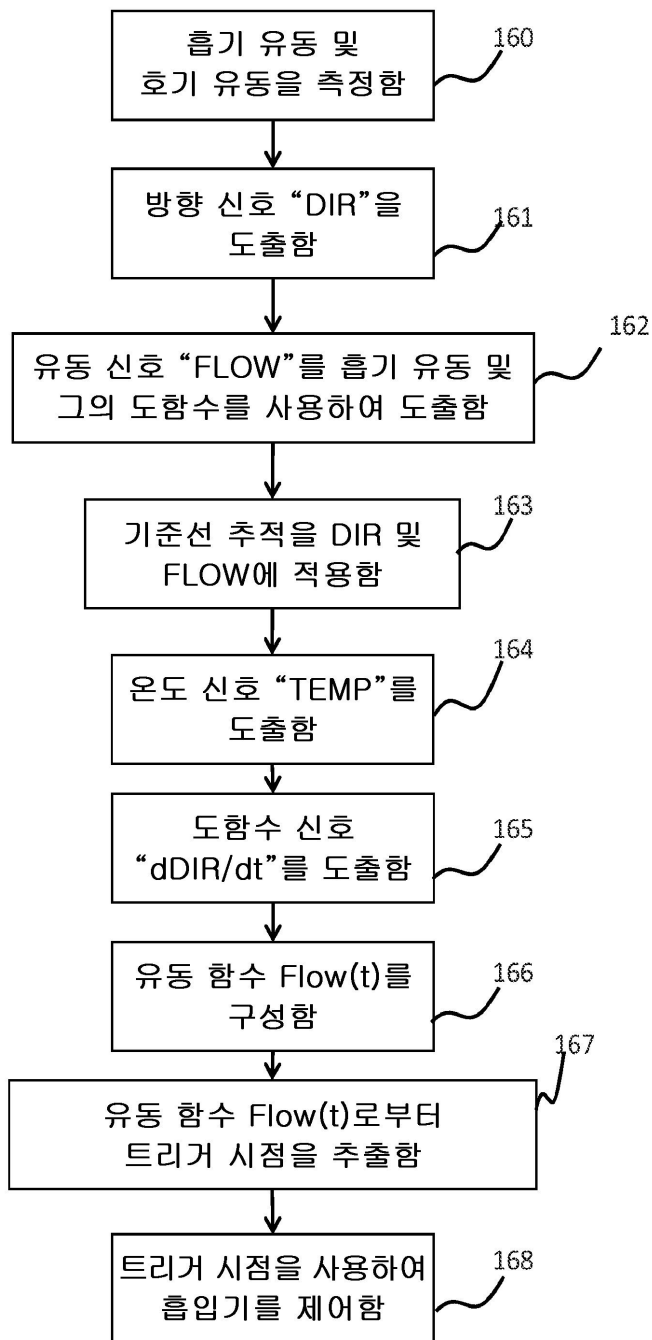
도면14



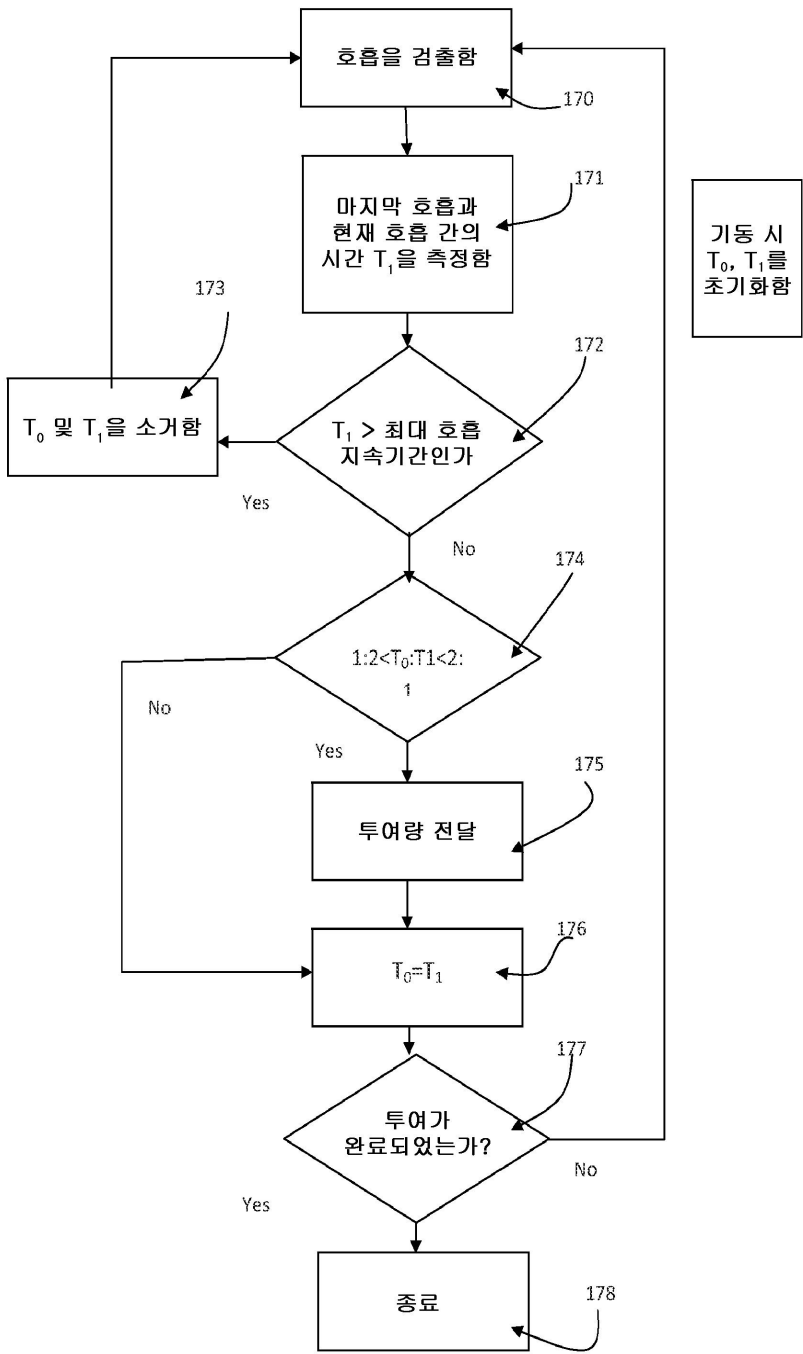
도면15



도면16



도면17



도면18

