



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103889488 B

(45)授权公告日 2017.03.01

(21)申请号 201280052555.X

(22)申请日 2012.10.23

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103889488 A

(43)申请公布日 2014.06.25

(30)优先权数据

61/552,507 2011.10.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.04.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2012/055825 2012.10.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/061248 EN 2013.05.02

(73)专利权人 皇家飞利浦有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

(72)发明人 M·B·范德马克

A·T·J·M·席佩尔

J·H·拉莫斯

A·R·M·韦许尔雷恩

H·M·J·布茨

P·H·C·本特韦尔森 H·辉基根

P·范德斯路易斯

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
72002

代理人 李光颖 王英

(51)Int.Cl.

A61M 11/00(2006.01)

A61M 15/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 02/36190 A2, 2002.05.10, 说明书摘要,  
说明书第5页第4行-第23页第21行, 权利要求22-  
23, 31-32, 附图1-8.

US 2007/0299561 A1, 2007.12.27, 全文.

US 2001/0010223 A1, 2001.08.02, 全文.

US 4518861, 1985.05.21, 全文.

审查员 令狐昌贵

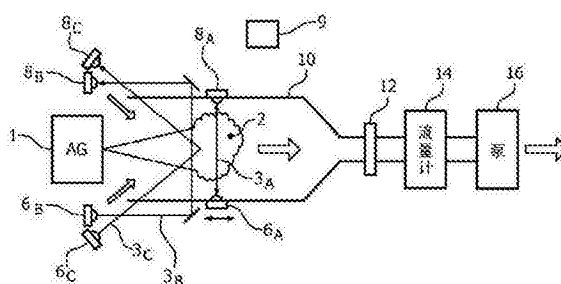
权利要求书2页 说明书9页 附图4页

### (54)发明名称

对气溶胶流的分析与控制

### (57)摘要

一种气溶胶生成系统, 其具有光源装置, 所述光源装置提供第一波长和第二波长的信号, 并且记录所检测的光信号。处理所检测的信号, 以推导至少所述气溶胶颗粒尺寸的测度。该测度能够与常规测量的其他参数(即, 所述气溶胶密度和流动速度)组合使用。因此, 光学测量(可能与空气流量测量组合)能够用于估计所述气溶胶输出速率以及所述颗粒尺寸。



1. 一种气溶胶生成系统,包括:  
流设备(1),其用于生成气溶胶流;  
光源装置(6)和光检测器(8),所述光检测器用于检测已与所述气溶胶流相互作用的光;  
控制器(9),其用于控制所述光源装置并且用于解读所检测的光信号;  
其中,所述控制器适于:  
控制所述光源装置以提供第一波长的第一信号,并记录第一检测光信号;  
控制所述光源装置以提供第二波长的第二信号,并记录第二检测光信号;  
通过以下操作处理所述第一检测光信号和第二检测光信号,以推导所述气溶胶颗粒尺寸的测度:  
处理所述第一检测光信号和第二检测光信号,以确定在所述第一波长和第二波长的每个上的减光的测量结果;  
将在所述第一波长和第二波长的每个上的所述减光的所述测量结果与如下函数进行比较,所述函数使对通过气溶胶流的光散射的量的调制与颗粒尺寸变化相关;并且  
通过计算所述气溶胶流的散射性质从所述比较的结果中推导所述气溶胶颗粒尺寸的测度。
2. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述光检测器(8)用于检测已通过所述气溶胶流的光。
3. 根据权利要求2所述的系统,还包括被添加到气溶胶液体中的染料。
4. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述光检测器(8)用于检测已被所述气溶胶流反射或散射的光。
5. 根据权利要求4所述的系统,还包括被添加到气溶胶液体的荧光添加剂。
6. 根据任一项前述权利要求所述的系统,其中,所述控制器(9)还适于从所检测的光信号中推导气溶胶密度。
7. 根据权利要求6所述的系统,其中,所述光源装置(6)包括沿所述气溶胶流的不同位置处的光源,并且为每个光源提供检测器(8),其中,所述控制器(9)适于从沿所述气溶胶流的所述不同位置处所检测的光信号中推导气溶胶速度。
8. 根据权利要求7所述的系统,其中,所述控制器(9)适于通过向以可变的时间延迟在沿所述气溶胶流的不同位置处接收的所述光信号应用互相关来确定所述气溶胶流在所述不同位置之间的时间延迟。
9. 根据权利要求1至5中的任一项所述的系统,其中,所述光检测器(8)适于分开偏振光贡献与解偏振光贡献,以确定散射的量。
10. 根据权利要求1至5中的任一项所述的系统,还包括流设备控制器,所述流设备控制器用于控制所述流设备,其中,所述系统包括反馈回路,使得所述流设备控制器考虑到所述气溶胶流的监测参数。
11. 一种生成气溶胶的方法,包括:  
生成气溶胶流;  
控制光源装置以提供第一波长的第一信号,并记录第一检测光信号;  
控制所述光源装置以提供第二波长的第二信号,并记录第二检测光信号;

通过以下操作处理所述第一检测光信号和第二检测光信号,以推导所述气溶胶颗粒尺寸的测度:

处理所述第一检测光信号和第二检测光信号,以确定在所述第一波长和第二波长的每个上的减光的测量结果;

将在所述第一波长和第二波长的每个上的所述减光的所述测量结果与如下函数进行比较,所述函数使对光散射的量的调制与颗粒尺寸变化相关;并且

通过计算所述气溶胶流的散射性质从所述比较的结果中推导所述气溶胶颗粒尺寸的测度。

12. 根据权利要求11所述的方法,包括检测已通过所述气溶胶流的光,或检测已被所述气溶胶流反射或散射的光。

13. 根据权利要求11或12所述的方法,包括从所检测的光信号中推导气溶胶密度。

14. 根据权利要求13所述的方法,包括通过向以可变的时间延迟在沿所述气溶胶流的不同位置处接收的所述光信号应用互相关,从而确定所述气溶胶流在所述不同位置之间的时间延迟,来从沿所述气溶胶流的所述不同位置处的所述光信号中推导气溶胶速度。

15. 根据权利要求11或12所述的方法,还包括使用反馈回路来控制对所述气溶胶流的所述生成,其考虑到所述气溶胶流的监测参数。

## 对气溶胶流的分析与控制

### 技术领域

[0001] 本发明涉及对气溶胶流的分析。

### 背景技术

[0002] 喷雾器是通过气溶胶进入肺的药物递送系统,并且用于处置诸如囊胞性纤维症、COPD和哮喘的疾病。许多公司都制作通过气溶胶用于呼吸药物递送的设备。优选地,所述设备紧凑、便携、电池操作并且重量轻。

[0003] 喷雾器生成气溶胶流量,并且患者接收呈小液滴形式(气溶胶)的指定量的药物,其典型地是通过迫使所述药物通过以具有微孔的薄金属板形式的网筛而形成的。

[0004] 要被喷洒的药物的体积(典型地为0.2至2ml)被投配到所述设备中,并且所述设备借助于已知方法(诸如上文提及的振动筛,或振动喇叭,或共振腔中的振动平板)生成所述气溶胶。所要求的超声振动是由致动器生成的,所述致动器典型地为压电晶体。在处置期间到达患者的药物的量等于所供应的药物剂量减去沉积在所述设备中的气溶胶以及在所述处置结束之后仍在所述设备中的药物的残留。

[0005] 喷雾器的适当医学剂量实质上取决于输出体积,但所述剂量的正确应用也能够取决于在其中溶解所述药物的所述气溶胶的颗粒尺寸。由于所述网筛将例如因上千个微孔(约2.5微米直径的锥形孔)的堵塞而随时间退化,所述输出体积随着所述喷雾器的输出网筛的老化而变化。药物的粘度也可以随温度而改变,并因此改变所述输出。

[0006] 患者的呼吸模式也是重要的。在当前的系统中,气溶胶密度与颗粒尺寸均未被测量,更不用说用于向所述系统或患者提供反馈。这会导致剂量不足、超剂量、药物的浪费、对环境的不必要污染以及较高的成本。

[0007] 针对药物治疗,有时不仅需要精确限定剂量,还要求所述药物被递送的速率,即,气溶胶输出速率。所述喷雾器通常借助于被施加到压电驱动系统的电功率和驱动频率来控制所述气溶胶输出速率。

[0008] 不能基于所施加的电功率来精确预测所述气溶胶输出速率。例如由于设备和网筛容差、温度以及所述网筛的清洁度(每单位电功率生成的气溶胶的量),气溶胶生成系统可以具有不同的效率。

[0009] 已提出一种系统,其通过测量气溶胶束的密度来估计气溶胶输出速率,其然后用于反馈控制回路,以调节电功率。能够借助于垂直于所述气溶胶束的光束来测量所述气溶胶密度。能够由发光二极管(LED)生成所述光束。来自LED的光的波束形状是发散的,并且可以使用一个或多个透镜或反射镜将所述光束准直为平行或接近平行的波束。可以使用圆形或矩形光阑进一步成形所述波束。

[0010] 所述光束与所述气溶胶束相交,并且落在光学传感器上(任选地通过光阑并任选地使用一个或多个透镜进行聚焦)。能够通过LED关闭(“暗信号”)和LED开启(“光信号”)情况下不存在气溶胶的时间处测量传感器信号,校准光学系统。如果所述气溶胶束存在,则所述光束的射线通过液滴被散射,因此减少落在所述光学传感器上的光,并因此减小在所

述光学传感器处测量到的输出信号。由光路中的液滴导致的所述传感器上的光的减少被称作减光(obscuration)。能够由参数(“光信号”-“测量到的信号”)/(“光信号”-“暗信号”)来定量地表达所述减光。

[0011] 所述减光为所述气溶胶束中的液滴密度以及所述光行进通过所述气溶胶束的长度的函数。如果,例如通过(使用差分传感器或流量传感器)单独的气流速率测量,而已知所述气溶胶束的速度,则能够从所述气溶胶密度和每单位时间内通过所述光束的所述气溶胶束的体积,计算所述气溶胶输出速率。所述体积能够是从所述气溶胶束的截面积与所述气溶胶束的速度的乘积来计算的。

[0012] 减光自身的水平并不提供对气溶胶密度或颗粒尺寸的任何指示。只有已知所述颗粒尺寸,能够从所述减光推导所述气溶胶密度。在实践中,标称颗粒尺寸通常大多是通过完整气溶胶生成器的设计与构建而预定的。

[0013] 然而,期望知道所述颗粒尺寸,或者提供气溶胶生成系统的性能的指示(例如提供老化的指示),或者因为针对特定吸收特性而期望的某些颗粒尺寸,从而颗粒尺寸变成表征所述系统的性能的参数。

## 发明内容

[0014] 根据本发明,提供一种气溶胶生成系统,包括:

[0015] 流设备,其用于生成气溶胶流;

[0016] 光源装置和光检测器,其用于检测已与所述气溶胶流相互作用的光;

[0017] 控制器,其用于控制所述光源装置并且用于解读所检测的光信号;

[0018] 其中,所述控制器适于:

[0019] 控制所述光源装置以提供第一波长的第一信号,并记录第一检测光信号;

[0020] 控制所述光源装置以提供第二波长的第二信号,并记录第二检测光信号;

[0021] 处理所述第一检测信号和第二检测信号,以推导所述气溶胶颗粒尺寸的测度。

[0022] 本发明基于以下认知,即,光感测能够用于推导所述气溶胶流的颗粒尺寸参数以及对颗粒密度(以其他形式被称作体积分数)的常规推导。尤其地,通过提供具有至少两个波长的测量,额外的自由度使得能够确定所述颗粒密度以及所述颗粒尺寸。

[0023] 所述光检测器可以用于检测已穿过所述气溶胶流的光,由此测量减光。在该情况中,染料可以被添加到气溶胶液体,以增大吸收,从而增大信号强度。

[0024] 备选地,所述光检测器能够用于检测已被所述气溶胶流反射或散射的光。在该情况中,荧光添加剂能够被添加到受所述光源光激发的气溶胶液体,同样增加所述信号强度。所述吸收和散射途径可以被组合使用。

[0025] 所述控制器能够进一步适于从所检测的光信号推导所述气溶胶密度。由此,所述系统能够提供密度和颗粒尺寸信息。

[0026] 所述光源装置能够包括在沿所述气溶胶流的不同位置处的光源,并且然后针对每个光源提供检测器,其中,所述控制器适于沿所述气溶胶流量的不同位置处从所检测的光信号推导所述气溶胶速度。能够向以可变的时间延迟沿所述气溶胶流的不同位置处接收的所述信号应用互相关,从而确定所述气溶胶流在所述不同位置之间的时间延迟。这然后使得能够测量所述速度。

- [0027] 所述光检测器能够适于分开偏振光贡献与解偏振光贡献,以确定散射的量。
- [0028] 流设备控制器能够用于控制所述流设备,并且所述系统能够包括反馈回路,从而所述流设备控制器考虑到所述气溶胶流量的监测参数(颗粒尺寸以及任选地颗粒密度和流速中的一个或多个)。所述流设备控制能够基于电功率和/或占空比。
- [0029] 本发明也提供一种生成气溶胶的方法,包括:
- [0030] 生成气溶胶流;
- [0031] 控制光源装置以提供第一波长的第一信号,并记录第一检测光信号;
- [0032] 控制所述光源装置以提供第二波长的第二信号,并记录第二检测光信号;
- [0033] 处理所述第一检测信号和第二检测信号,以推导所述气溶胶颗粒尺寸的测度。

## 附图说明

- [0034] 现在将参考附图详细描述本发明的范例,其中:
- [0035] 图1示出了本发明的气溶胶生成系统的范例;
- [0036] 图2示出了气溶胶流如何与光检测系统相互作用;
- [0037] 图3示出了用于控制光源以及相关检测器的电路;
- [0038] 图4用于解释通过所述气溶胶的透射如何与流动速率相关;
- [0039] 图5用于解释从所述气溶胶的散射如何与流动速率相关;
- [0040] 图6示出了各种参数如何随颗粒尺寸而变化;
- [0041] 图7示出了不同波长的光如何提供关于不同的颗粒尺寸的减光曲线;以及
- [0042] 图8示出了不同颗粒尺寸如何提供不同的相对体积和减光。

## 具体实施方式

- [0043] 本发明提供一种气溶胶生成系统,其中,光源装置提供第一波长和第二波长的信号,并且记录所检测的光信号。处理所检测的信号,以推导至少所述气溶胶颗粒尺寸的测度。该测度能够与常规测量的其他参数组合使用,即,气溶胶密度和流动速度。因此,光学测量(可能地与空气流量测量组合)能够用于估计气溶胶输出速率以及颗粒尺寸。
- [0044] 图1和图2示出了本发明的系统的范例。在图1中,本发明的所述系统与能够执行性能测试的系统组合。所述系统可以在喷雾器的外部或内部。
- [0045] 所述系统包括气溶胶生成器1,其例如为压电驱动的气溶胶生成系统1。气溶胶2是使用网筛生成的。光学系统在与所述网筛具有一段距离处生成光束3。
- [0046] 图1示出了三种可能的光束配置,如3A、3B和3C。
- [0047] 所述光学系统由具有光学透镜和光阑的光源6(针对所述三种可能的光束配置,所述光源被示为6A、6B和6C)以及具有光学透镜和光阑的光学检测器8(针对所述三种可能的光束配置,所述光检测器源被示为8A、8B和8C)组成。
- [0048] 光源6A与检测器8A之间的第一光束路径3A垂直于所述气溶胶流。光源6B与检测器8B之间的第二光束路径3B涉及在流方向上引入光信号,使用第一反射器来将所述光重新定向到横向方向以及使用第二反射器来将所述光再次重新定向为平行于到所述传感器的流方向。
- [0049] 光源6C与检测器8C之间的第三光束路径3C涉及利用通过所述检测器检测到的反射

或散射将光信号斜对角地引入所述气溶胶流中。

[0050] 在流管10内提供所述不同的流路径。

[0051] 图1也示出了以滤波器12、流量计14和泵16的形式性能测试装备。这些不是所述喷雾器的一部分,而是实验机构的一部分。通常,在正常使用中,泵16由患者的肺代替。

[0052] 所述系统可以使用图1中所示的光束路径中的一个或多个。

[0053] 气溶胶生成系统1由来自驱动电路的信号驱动。所述驱动信号可以为在较低频率处调制的高频信号。可以通过信号的幅度、调制的占空比或两者来控制输出功率。

[0054] 所述驱动电路的所述输出功率由来自功率控制反馈系统(未示出)的输入信号来设置。

[0055] 如果光路在所述喷雾器内部,则这允许在所述气溶胶生成器被关闭时的空白强度校准。

[0056] 图1的所述系统用于实施光学气溶胶密度测量(浊度计),并且额外提供颗粒尺寸信息。

[0057] 图2示出了针对路径A的光学机构,作为通过直接穿过所述气溶胶的封口件部分的截面。此外,图2示出了在其中监测透射和反射的装置。

[0058] 为了达到该目的,存在一个检测器6A。一个发射器8A1被放置在与用于透射测量的所述检测器相对。另一发射器8A2被放置在紧挨所述检测器,但在它们之间具有遮光罩20。这用于反射测量。所述遮光罩减小光到所述检测器中的直接耦合。

[0059] 图3示出了针对一个光源与检测器对的电路图。

[0060] 例如,LED IR发射器30具有880nm的峰值波长。辐射通量的典型范例在100mA正向电流为23mW。轴向方向的辐射强度通常为7mW/sr。在图3中示出仅一个发射器电路(所述发射器、驱动晶体管30、dc电压源和负载电阻),但将存在两个这样的电路,以实施图2中所示的两个发射器。此外,存在多种发射器与检测器组合,以提供不同频率处的操作,如下文进一步解释的。

[0061] 检测器32为光学二极管,其被调谐为具有在发射器波长(880nm)的峰值灵敏度。典型的灵敏度为0.65A/W,并且有效面积为2.65x2.65mm。

[0062] 通过积分器34对作为光电流形式的检测器输出进行积分。A/D转换器36检测所述积分器上电压的斜率,其正比于光的量。例如这能够包括被嵌入微控制器的16位Sigma Delta A/D转换器。

[0063] 在系统操作之前实施校准测量。这些校准测量将取决于正在使用的光学路径。针对图2的布置,记录在发射器关闭情况下的光学二极管的暗测量。透射参考测量涉及在没有气溶胶存在但透射发射器8A1开启的情况下测量透射。反射参考测量涉及在没有气溶胶存在但反射发射器8A2开启的情况下测量反射。这三种测量均全部用于校准目的。

[0064] 所述信号测量包括透射测量和反射测量,在所述透射测量中测量通过所述气溶胶的透射,而在所述反射测量中测量被所述气溶胶的反射。

[0065] 测量过程包括:

[0066] -执行暗测量;

[0067] -执行透射参考测量,减去暗测量,以推导第一透射值Tr;

[0068] -执行反射参考测量,减去暗测量,以推导第一反射值Rr;

[0069] -开启气溶胶生成器;

[0070] -执行暗测量;

[0071] -执行透射测量,减去暗测量,以推导第二透射值T;

[0072] -执行反射测量,减去暗测量,以推导第二反射值R。

[0073] 然后所述透射水平被解读为透射 $=T-T_r$ ,并所述反射水平被解读为反射 $=R-R_r$ 。这些值然后能够用于推导气溶胶密度信息(以已知的方式),并且能够与流动速度组合,以推导输出速率(同样以已知的方式)。

[0074] 图4示出了光学透射百分数(关于无障碍路径)对气溶胶输出速率。

[0075] 所述气溶胶输出速率和气溶胶密度彼此成线性比例关系。所有气溶胶均在任意时间通过相同通道,因此泵速度的设置(作为测试过程的一部分)确定利用空气对所述气溶胶的稀释,并因此确定气溶胶密度与气溶胶输出之间的比率。

[0076] 图5示出了以任意单位作为气溶胶输出速率的函数的反向散射效率。

[0077] 图4和图5示出了测试机构的结果,并且示出了本发明能够工作。

[0078] 光学检测器信息没有给出所述颗粒尺寸的任何指示。为了解释本发明如何使得能够确定颗粒尺寸,需要基于散射理论的分析。

[0079] 漫散射介质,例如牛奶、雾或(白色)涂料,也被称作“漫射体”、“随机介质”或“混浊介质”被表征为至少四个参数(参考Chen Tsai等人的“Miniaturized multiple Fourier-horn ultrasonic droplet generators for biomedical applications”(Lab Chip2010, 10,2733-2740页)以及H.C.van de Hulst的“Light scattering by small particles”,(多佛,纽约,1981年)):

[0080] -所谓的消光长度 $l_{\text{消光}}$ ,其为针对因吸收和散射两者导致的直接透射(未散射)光的强度损失的特性: $I=I_0\exp(-z/l)$ 。针对基本上为白色(无吸收)介质,应当由 $l_{\text{散射}}$ 代替 $l_{\text{消光}}$ ,散射平均自由路径;

[0081] -所谓的迁移平均自由路径 $l_{\text{迁移}}$ (有时也称作减少的散射长度),其为大量散射介质中的有效扩散长度。它是光在其上失去与其原始传播方向的相关性的特征长度;

[0082] -吸收长度 $l_{\text{吸收}}$ ,其指示所述介质的“白度”;

[0083] -所述介质的尺寸或厚度d。

[0084] 所述散射平均自由路径 $l_{\text{散射}}$ 与迁移平均自由路径 $l_{\text{迁移}}$ 之间的差是各向异性散射的结果。以下关系成立:

[0085]  $l_{\text{迁移}}=l_{\text{散射}}/(1-\langle\cos\theta\rangle)$

[0086] 其中, $\theta$ 为散射角。如果所述颗粒散射等于所有方向上的光的量,则所述散射角的平均余弦为零,并且因此 $l_{\text{迁移}}=l_{\text{散射}}$ 。

[0087] 上文中,假设所述介质在空间和时间两者中的(统计学)同质性。所提及的所有参数均以这样或那样的方式与所述介质的光学密度相关。在体积为V的统计学上同质性的介质中,以下关系成立(其中,r为颗粒半径,n为颗粒折射率, $n_{\text{介质}}$ 为所述介质的折射率, $\lambda$ 为真空波长,N为颗粒的数量,并且 $n_0=N/V$ 为颗粒的数量密度):

[0088] 体积分数: $f=4\pi r^3 n_0/3$ , $0<f<1$ ,典型地针对密封球体 $f<0.74$

[0089] 尺寸参数: $x=2\pi r n_{\text{介质}}/\lambda$

[0090] 几何截面: $\sigma_{\text{几何}}=\pi r^2$

- [0091] 散射截面： $\sigma_{\text{散射}}$
- [0092] 吸收截面： $\sigma_{\text{吸收}}$
- [0093] 总截面或消光截面： $\sigma_{\text{消光}} = \sigma_{\text{散射}} + \sigma_{\text{吸收}}$
- [0094] 消光长度： $l_{\text{消光}} = (n_0 \sigma_{\text{消光}})^{-1}$
- [0095] 颗粒“白度”或反照率： $a = \sigma_{\text{散射}} / \sigma_{\text{消光}}$
- [0096] 散射的品质因数： $Q_{\text{散射}} = \sigma_{\text{散射}} / \sigma_{\text{几何}}$
- [0097] 散射平均自由路径： $l_{\text{散射}} = (n_0 \sigma_{\text{散射}})^{-1}$
- [0098] 散射系数： $\mu_s = 1 / l_{\text{散射}}$
- [0099] 非弹性长度： $l_{\text{非弹性}} = a l_{\text{散射}} / (1 - a) = l_{\text{消光}} / (1 - l_{\text{消光}} / l_{\text{散射}}) = (l_{\text{消光}}^{-1} - l_{\text{散射}}^{-1})^{-1}$
- [0100] 针对辐射压力的截面： $\sigma_{\text{压力}}$
- [0101] 针对动量交换的品质因数： $Q_{\text{压力}} = \sigma_{\text{压力}} / \sigma_{\text{几何}}$
- [0102] 迁移平均自由路径： $l_{\text{迁移}} = (n_0 \sigma_{\text{压力}})^{-1}$
- [0103] 减少的散射系数： $\mu_s' = 1 / l_{\text{迁移}}$
- [0104] 衰减长度： $l_{\text{衰减}} = l_{\text{迁移}} / \sqrt{(3(1-a)l_{\text{迁移}} / (a l_{\text{散射}}))} = \sqrt{(l_{\text{迁移}} l_{\text{非弹性}} / 3)}$
- [0105] 吸收系数： $\mu_a = \mu_s (1 - a) / a$
- [0106] 衰减系数： $\kappa = \sqrt{(3\mu_a \mu_s')} = \sqrt{(3(1-a) / (a l_{\text{散射}} l_{\text{迁移}}))} = \sqrt{(3\mu_s' (l_{\text{消光}}^{-1} - l_{\text{散射}}^{-1}))}$
- [0107] 图6示出了空气(折射率1)中的水液滴(折射率1.33)中作为尺寸的函数的消光效率 $Q_{\text{消光}}$ 和辐射压力的效率 $Q_{\text{压力}}$ 。这能够通过米氏(Mie)理论来计算,其提供对来自球形物体的电磁散射的准确描述。
- [0108] 所述消光效率首先随着尺寸参数 $x$ 快速升高,具有若干最大值和最小值,并以衰减振荡渐进地倾向于为常数。图6中的图形表示弱吸收的情况(折射率的虚数部分 $k=0$ 并且反照率 $a=1$ ),其中 $Q_{\text{消光}}=Q_{\text{散射}}$ ,但对在水强吸收的波长处的散射性质的严格计算在米氏理论中是标准的。
- [0109] 所述颗粒折射率和介质折射率两者事实上均为复数, $n-ik$ ,但在具有从空气中的水液滴散射的可见光或NIR光的情况中,两者的虚数部分与实数部分相比非常小。
- [0110] 能够添加染料,以增大吸收或引入荧光。这将提供额外的参数,以测量并且可能地增加灵敏度。
- [0111] 在全漫射光的情况中,最不透明的气溶胶在针对水/空气混合物(雾)的液滴尺寸在 $5 < x < 15$ 之间时出现,如在图6中能够看到的,其中 $Q_{\text{压力}}=0.6$ 在其最大值。尺寸参数为 $x = 2\pi r n_{\text{介质}} / \lambda$ 。
- [0112] 这表明液滴直径为 $1.24 < d < 3.72$ 微米。在低光学密度的情况中,诸如针对其中不透明度通常小于30%的喷雾器的情况中,能够假设仅单次散射:
- [0113]  $I = I_0 \exp(-z / l_{\text{消光}}) \approx I_0 (1 - z / l_{\text{消光}})$
- [0114] 距离 $z$ 是已知的,并且全部气溶胶均必须通过光束,因此小浓度差异将必定不是问题,只要局部不透明度足够低,以防止多重散射。光学吸收并不起重要作用,因此消光截面和散射截面相等( $Q_{\text{散射}}=Q_{\text{消光}}$ )。
- [0115] 直接推导 $l_{\text{消光}} = 2d / (3f Q_{\text{消光}})$ 。
- [0116] 因此,由光路配置A或C中的检测器测量光强:
- [0117]  $I \approx I_0 (1 - 3f Q_{\text{散射}} z / (2d))$

[0118] 其中,  $I_0$  为在光束路径中不存在气溶胶的情况下所检测的强度。在确实给出尺寸的分布的情况下, 所述散射截面并不在颗粒直径的范围上显著变化, 并且接近  $Q_{\text{散射}} = 2.4$ 。

[0119] 测量透射光或反向散射光的强度有效地提供与  $f/d$  有关的值、体积分数与颗粒尺寸的比率。

[0120] 然而, 如果颗粒尺寸分布足够窄, 则有可能独立于气溶胶体积分数  $f = \pi d^3 n_0 / 6$  的改变, 而估计颗粒尺寸的任意改变, 其中  $n_0 = N/V$  (颗粒的数量密度) 以及  $N$  为颗粒的数量。

[0121] 这能够通过使用十分不同的照明波长  $\lambda_1$  和  $\lambda_2$  来实现, 从而  $Q_{\text{散射}}(\lambda)$  在相同颗粒尺寸处具有大不相同的斜率, 例如从而  $x(\lambda_1) = 13$  并且  $x(\lambda_2) = 18$ 。图6示出了这些值给出在  $Q_{\text{消光}} (= Q_{\text{散射}})$  函数中的相反斜率。针对颗粒尺寸  $d = 4\mu\text{m}$ , 其中尺寸参数为  $x = \pi d n_{\text{介质}} / \lambda$  并且  $n_{\text{介质}} = 1$ , 这将表明波长大致为  $\lambda_1 = 967\text{nm}$  并且  $\lambda_2 = 698\text{nm}$ 。

[0122] 本发明涉及对两个或多个波长的减光(或反射, 取决于所选的光束路径)的测量。尽管在原则上能够提供可调谐光源, 但在实践中, 将针对每个选定的波长提供各自的光源, 其与针对在对应的波长处的检测调谐的对应检测器一起。所述两个(或多个)波长测量能够同时或顺序进行, 并且它们优选地沿所述气溶胶流路径紧挨着进行, 从而存在相同的体积分数和颗粒尺寸。

[0123] 测量之间的时间应优选为足够小, 使得没有发生所述气溶胶的显著移动。典型地, 这将在毫秒的范围内。

[0124] 如果所述分布足够窄, 则有可能绝对地测量颗粒尺寸。否则, 仍能够观察到颗粒尺寸的改变趋势(颗粒尺寸的分布的移位)。

[0125] 图6示出了在宽分布的颗粒尺寸的情况中  $Q_{\text{消光}}$  大致等于 2.4, 如针对已知喷雾器产品的情况。也有可能制作产生窄分布的气溶胶生成器, 参见例如上文引用的文章“Miniaturized multiple Fourier-horn ultrasonic droplet generators for biomedical applications”。

[0126] 在非常窄分布的颗粒尺寸的情况中, 图6示出了对光散射的量上的调制( $Q$ 的变化), 作为颗粒尺寸变化( $x$ 的改变)的结果。所述变化  $Q$  转换成测量的透射强度  $I$  的变化。在反向散射的情况中, 将见到类似的变化, 但具有相反的符号。

[0127] 两种波长的使用意味着进行沿尺寸参数轴的两个测量结果。通过将所述两个测量结果拟合到曲线, 能够推导沿  $x$  轴的位置, 从而推导所述颗粒尺寸  $d$ 。大致的颗粒尺寸也是从所述设计以及所述颗粒尺寸预期随时间演变的方式中已知的, 并且该信息能够进一步辅助将所述测量结果匹配到图6的曲线。额外的波长也能够用于提供所述结果到理论绘图的改进的映射。

[0128] 针对所述喷雾器的典型值为:

[0129] -期望颗粒尺寸:  $d = 4\mu\text{m}$ ;

[0130] -选择的波长:  $\lambda = 880\text{nm}$ ;

[0131] (对应的尺寸参数  $x = 14.3$ )

[0132] -源-检测器距离:  $z = 14\text{mm}$

[0133] 所述体积分数等于流体速率除以气溶胶流体速率:  $f = Df/Da$ 。典型的气溶胶流体速率为  $Da = 30\text{ml/分钟}$ , 并且典型流体流速为  $Df = 1\text{ml/分钟}$ 。

[0134] 典型预期体积分数为  $f \approx 10^{-5}$  并且典型预期减光为  $1 - I/I_0 \approx 10^4 f \approx 0.1$ 。

[0135] 在图7中,所述气溶胶颗粒尺寸分布(0.9%NaCl)为如由可商业获得的喷雾器(飞利浦Porta Neb)所产生并且通过Malvern粒度分析仪测量的,所述Malvern粒度分析仪使用具有波长为 $\lambda=633\text{nm}$ 的氦氖激光。所测量的总减光为15.8%,并且发现 $D(v,0.5)=4.02$ 微米。这是表征颗粒分布的标准方式。 $D$ 代表直径, $v$ 代表体积分数,并且0.5指示所述颗粒(以体积计)的50%,并且在该情况中小于 $D,4.02$ 微米。

[0136] 详细的颗粒体积结果已经用于计算针对每个给定颗粒尺寸的所述减光。

[0137] 图7示出了在633nm的波长处每个颗粒直径的气溶胶体积分数(“相对体积”)以及每个颗粒直径的减光。实验上,所述减光的总和为0.158,如由“累积减光”绘图所示出的。每个颗粒导致某种减光,其能够通过米氏理论来精确计算。所述总减光为所述气溶胶中的个体颗粒的减光的加合。

[0138] 在图8中,所测量的气溶胶颗粒尺寸分布(0.9%NaCl)被用于计算作为波长和颗粒尺寸的函数的总减光。如以 $\mu\text{m}$ 为单位所识别的,四个绘图针对不同的波长。看起来,每个波长的总减光仅略微变化:针对波长405nm、633nm、880nm和1650nm分别为15.8%、15.8%、14.9%和11.4%。原因在于,针对Porta Net的颗粒分布太宽,而不能整体示出任意显著共振。然而,从附图中清楚可见,这种共振确实存在,即,针对特定颗粒尺寸,不同波长的光给出非常不同的减光测量结果,从而针对给定颗粒尺寸,特定的波长给出峰值减光水平。

[0139] 以上分析示出,所述减光将也对颗粒尺寸的改变并不非常灵敏,至少并不通过尺寸参数的变化,这是因为所述尺寸参数等同地取决于波长和颗粒尺寸。

[0140] 总之,针对宽的颗粒分布,所述减光似乎主要由所述气溶胶的体积分数来确定。然而,针对窄的颗粒尺寸分布,多重波长的使用使得能够从在不同波长处的透射中的测量结果的组合集中确定所述颗粒尺寸。

[0141] 因此,如果存在颗粒尺寸的宽的分布,则能够推导所述体积分数,但如果存在窄的分布,则可以获得实际颗粒尺寸。

[0142] 可以在封口件内部的环中,绕气溶胶的流提供若干个检测器。这使得能够测量所述封口件中光的散射角的分布。可以然后独立地测量所述颗粒尺寸。对散射光的测量(例如在配置B中)对波长和颗粒尺寸更为敏感。尤其地,着眼于以较大角度散射的光,例如接近直角,来自所述分布中的大颗粒的贡献将减小,并因此增强小颗粒的可见性。因此,该选择使所述分布的有效宽度变窄。在图8中,清楚可见所述分布末端的小颗粒随着波长或颗粒尺寸快速移位,并且因此其能够用于更准确地确定所述颗粒尺寸。配置A和B的同时使用将有助于校准和解读。

[0143] 能够通过本发明的途径控制的喷雾器能够用于囊胞性纤维症、哮喘和COPD的处置。

[0144] 本发明实现了对喷雾器封口件中的颗粒尺寸和密度的光学感测。如果也获得了所述速度,则所述光学装置也能够用于推导气溶胶流速率。如上文所提及的,流量计能够用于该目的。

[0145] 然而,能够任选地测量气溶胶流的速度和体积。为了这么做,能够在沿所述封口件中的流的方向的两个不同位置处测量所述气溶胶密度,并且通过具有可变时间延迟的信号的相关来监测和识别所述气溶胶中的扰动(波动)的传播。因此,能够计算针对液滴的行进的云的平均波速。这基于识别从一个检测器到下一个检测器的特征信号的运动。这依赖

于随时间变化的气溶胶云,从而测量的所述检测器信号为时变信号。对所述喷雾器的PWM控制已经提供了随时间波动的信号,从而互相关能够用于识别相同的光检测器函数(相对于时间)在何时已到达所述气溶胶流量方向中的后续点。

[0146] 能够向驱动器电子器件提供反馈,以在针对正确的医学用量所要求的边界内保持任意所提及的参数。

[0147] 如上文概述的,所测量的光能够基于光散射、吸收或荧光。针对吸收,染料的使用(其对患者是无害的)能够在透射中提供改进的对比度。这在所述液体处于低浓度或自身相当透明时,是尤其有利的。针对荧光,使用荧光材料(其同样对患者无害),并且所述光测量是在与源不同的的波长进行的。这在所述液体处于低浓度并且所述信号可能弱或难以与反射或环境光区分开来时,是尤其有利的。荧光通常具有与激发光相比更长的波长,并且由于其在所有方向上被辐射,因此其将较少地依赖于源-检测器定位。所述检测器则具有滤光器,其仅使包括荧光波长的带通过。

[0148] 在所有情况中,药品或其载体(通常为水)可以已经具有所要求的吸收、散射或荧光性质,如果不具有,则可以向制剂添加额外的染料。

[0149] 在以上情况中的许多中,对所述液滴的光散射性质的了解是需要的或至少是有益的。这由米氏理论提供。由于所述液滴小,毛细力将要求所述液体为球形。这正是该理论在其中非常准确地应用的方案。

[0150] 可以通过比较偏振散射贡献与解偏振散射贡献获得额外的信息;尤其地,能够通过所述光的解偏振的度,估计多重散射的量。平行于与垂直于所述光源的线偏振光的散射光的比率能够是所述气溶胶密度的测度,尤其是在所述减光低时。在低减光处,单一散射(其为保偏的)更有可能,并且在高密度和减光处,多重散射引起所述偏振的混乱。

[0151] 在以上范例中,来自一个或多个LED的光被从所述喷雾器体引导通过所述气溶胶并返回到光检测器上。然而,备选实施例可以包括光纤、反射镜、作用于全内反射的集成反射镜、透镜、激光器等。

[0152] 能够使用查找表,例如能够从查找表计算液滴的平均速度和液体通量,包含液滴密度和所述平均波速作为输入参数。

[0153] 本发明使用至少两种不同波长信号用于检测。通过使用多于两种不同波长可以获得增加的准确度。

[0154] 尽管以在附图和前文的描述中详细图示并描述了本发明,但要将这种图示和描述视为示例性或示范性的,而非限制性的;本发明不限于所公开的实施例。

[0155] 本领域技术人员在实践主张保护的本发明时,根据对附图、公开内容和权利要求书的研究,能够理解并实现对所公开实施例的其他变型。在权利要求书中,“包括”一词不排除其他元件或步骤,并且不定冠词“一”或“一个”不排除复数。单个处理器或其他单元可以实现权利要求书中引用的若干项的功能。互不相同的从属权利要求中记载了特定措施这一仅有事实并不指示不能有利地组合这些措施。权利要求书中的任何附图标记不应被解释为对范围的限制。

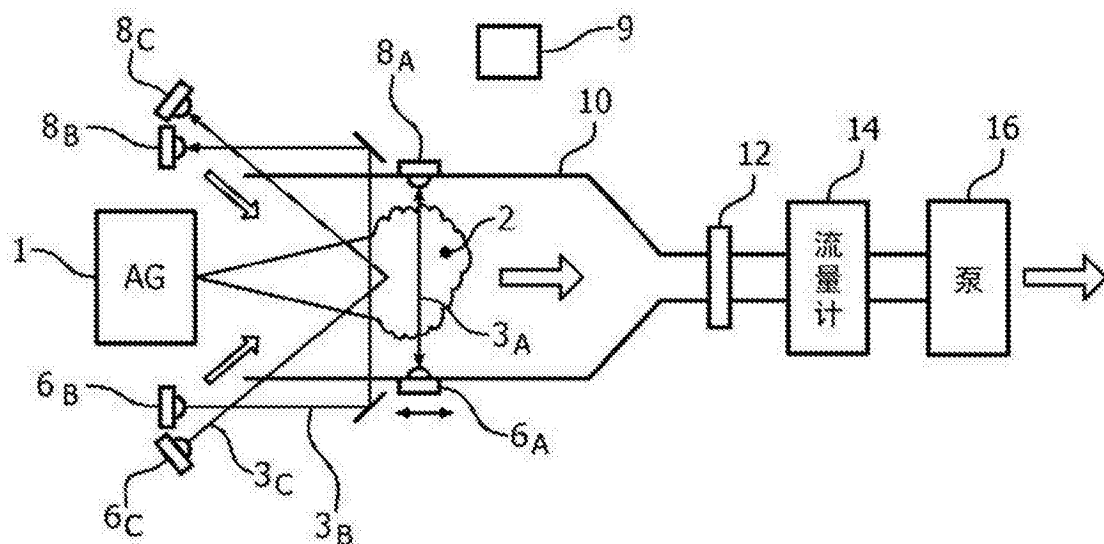


图1

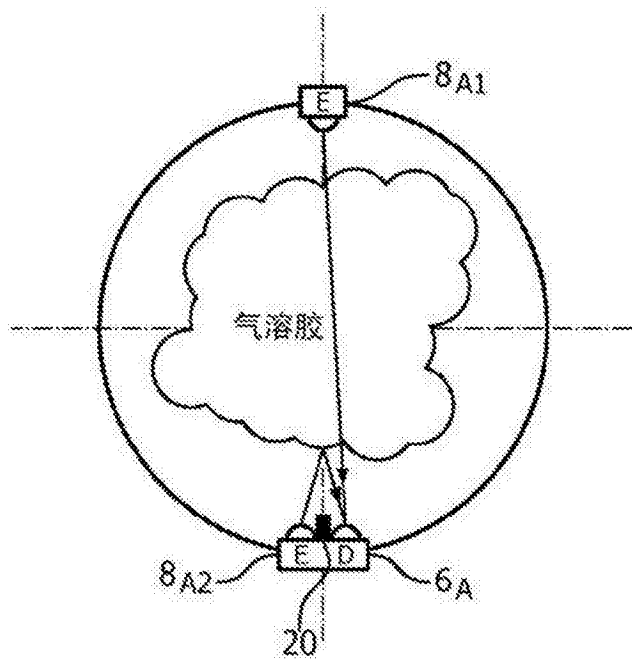


图2

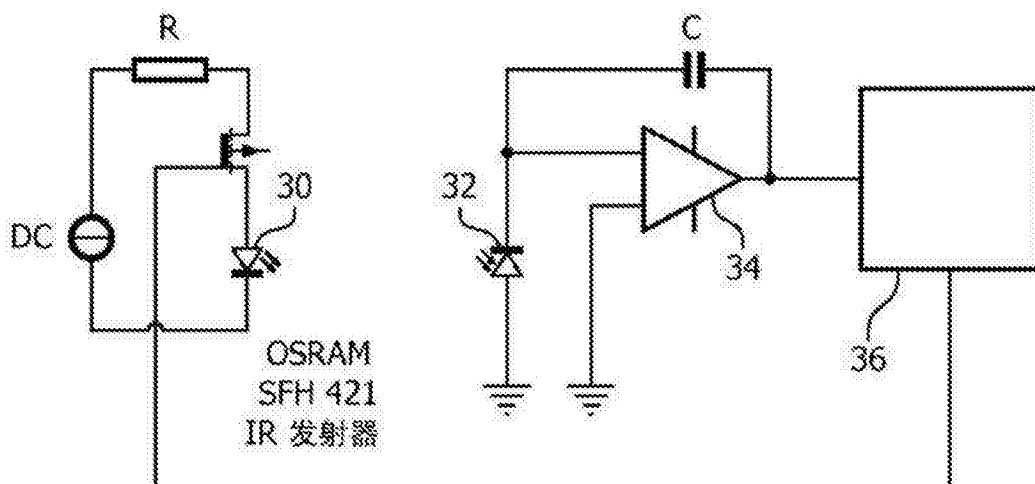


图3

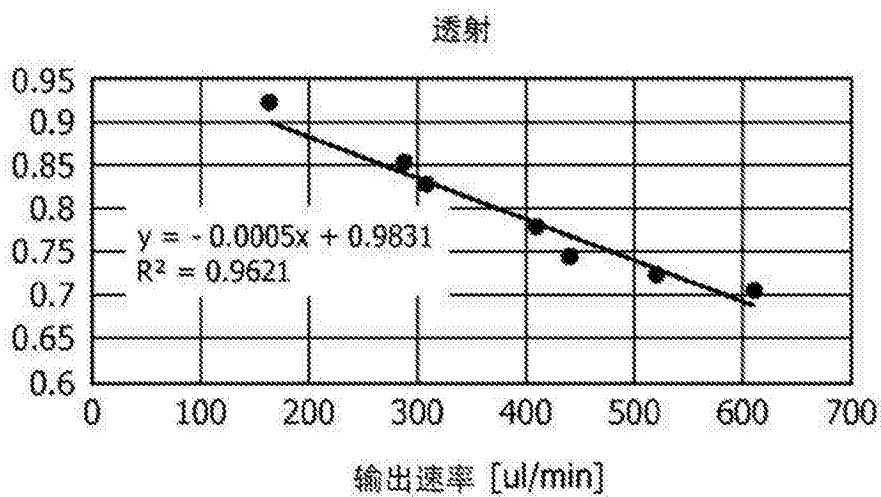


图4

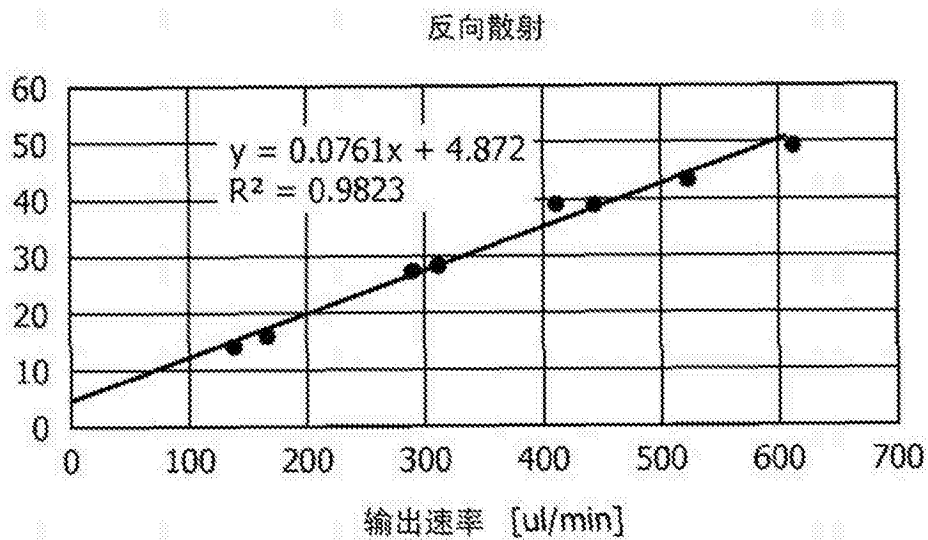


图5

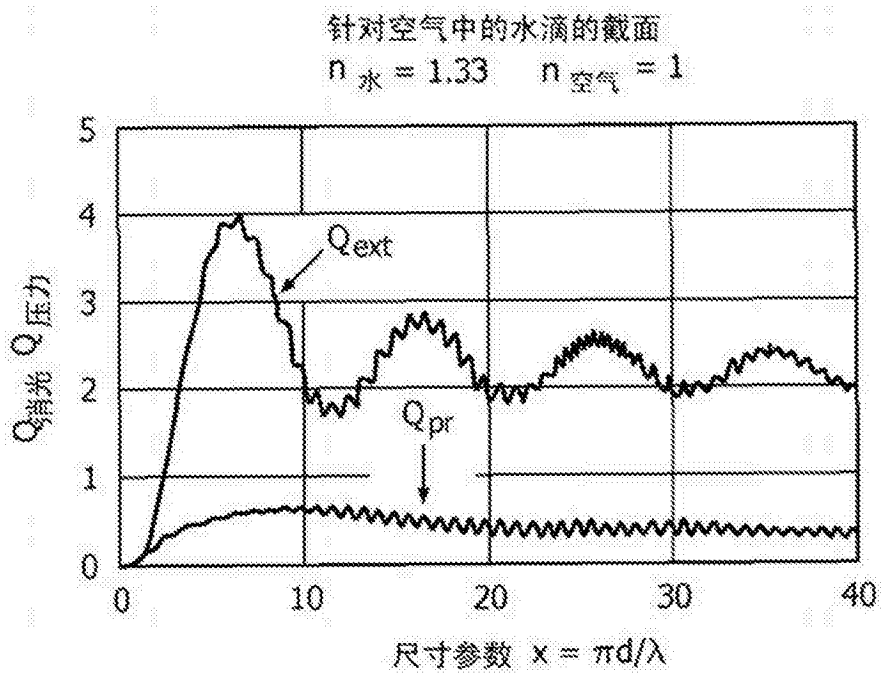


图6

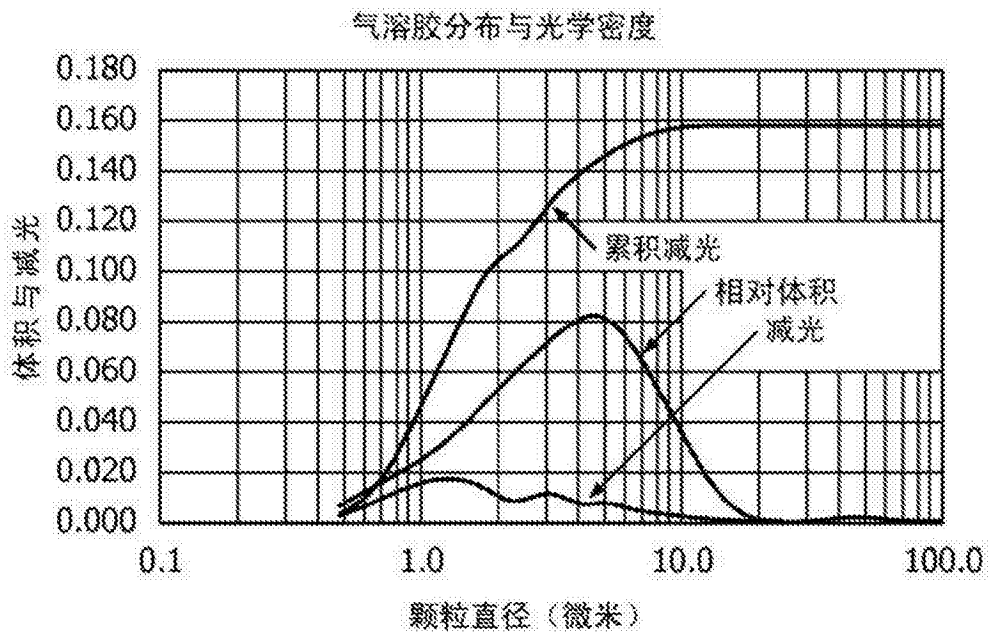


图7

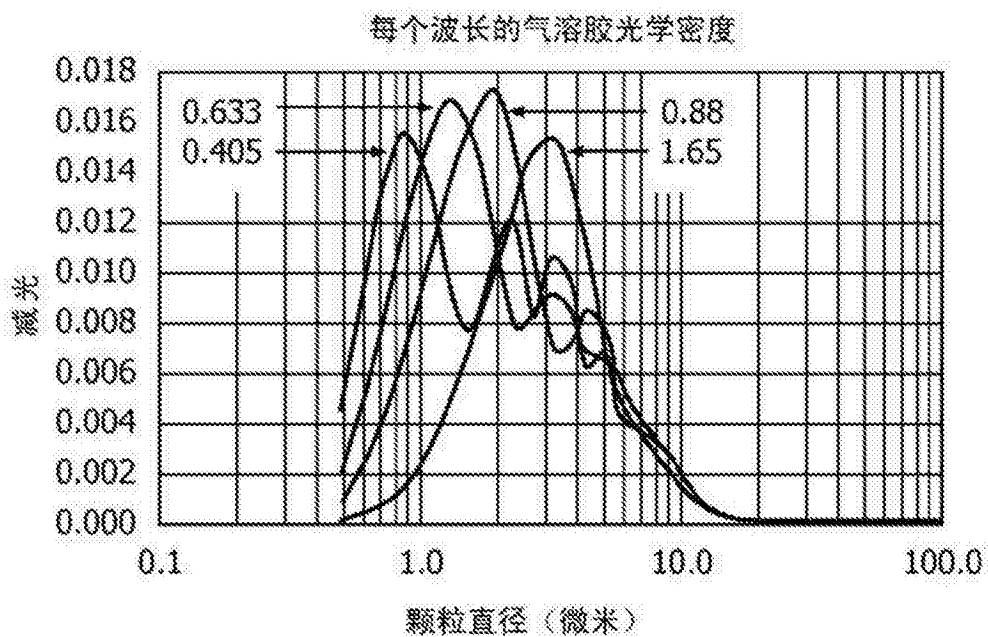


图8