

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 177**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2012 E 14198936 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2865403**

54 Título: **Inhalador**

30 Prioridad:

15.03.2011 US 201161452763 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.11.2016

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HOSEMANN, MICHAEL;
PHILLIPS, DESMOND;
RAMBLE, DAVID;
REYNOLDS, SEAN y
VERNON-HARCOURT, EDWARD**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 591 177 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhalador

La presente invención se refiere a un inhalador, específicamente a un inhalador basado en cápsulas.

5 Hay muchos tipos de inhaladores conocidos a través de los que un usuario puede inhalar para recibir un medicamento contenido en el mismo. Algunos inhaladores contienen múltiples dosis de medicamento a las que un usuario puede acceder secuencialmente, mientras que otros están basados en cápsulas y requieren que un usuario inserte al menos una cápsula en el dispositivo para cada administración. Puede ser difícil controlar con precisión la manera en la que un usuario usa el dispositivo cuando no está supervisado directamente, ya que algunos usuarios no realizan un seguimiento con precisión de su uso. Esto puede conducir a una escasa relación con un régimen terapéutico que no resulta evidente para el médico tratante, por lo que la causa de un síntoma que persiste no está clara. Se han propuesto dosificadores para posibilitar que un usuario o un tercero revisen el número de dosis correctas tomadas por un usuario, aunque esto no se corresponde necesariamente con precisión con el número de dosis correctas tomadas realmente por el usuario. Por ejemplo, pueden retirarse cápsulas de un dosificador, pero nunca introducirse en el inhalador, o pueden introducirse en el inhalador, aunque, por alguna razón, el medicamento no se administrará.

15 El documento WO2005113042 desvela un inhalador de polvo seco que dosifica medicamento a partir de una cápsula y el documento WO2009075794 desvela un inhalador diferente basado en cápsulas. El documento WO2007101438 desvela un inhalador que incluye un sensor de flujo adaptado para percibir sonido/vibración en el intervalo de 100-3000 Hz, desde el que se deriva un parámetro de un flujo a una trayectoria de flujo del inhalador. El documento EP1898977 desvela un dispositivo contador de dosis para un inhalador que registrará una dosis administrada desde un recipiente comprendido en el inhalador, y que, al mismo tiempo, reducirá sustancialmente el riesgo de registrar de manera equivocada una dosis no administrada. El documento GB2398065 desvela un dosificador que incluye un sensor de presión y medios de procesamiento, siendo capaz el sensor de presión de detectar una marca de presión producida al dosificar medicamento desde un contenedor de dosificación y de generar señales que se procesan por el procesador para analizar y comparar dichas señales con respecto a uno o más conjuntos de datos que contienen datos que indican una o varias marcas de presión de control, y programándose los medios de procesamiento para usar un resultado de dicha comparación para detectar la cantidad de medicamento dosificado en comparación con un volumen intencionado del volumen de dosis medido.

20 La presente invención proporciona un inhalador de acuerdo con la reivindicación 1 adjunta, que comprende un alojamiento de cápsula para contener una cápsula de medicamento, una trayectoria de flujo de aire a través de la que fluye aire durante un evento de flujo de aire desde al menos una entrada de aire hacia una salida, pasando la trayectoria de flujo de aire a través del alojamiento de cápsula, un primer sensor, estando definido el alojamiento de cápsula por al menos una pared y configurado de tal manera que, cuando una cápsula está ubicada en el alojamiento de cápsula y fluye suficiente aire a lo largo de la trayectoria de flujo de aire a través del alojamiento de cápsula, la cápsula se mueve dentro del alojamiento de cápsula, el primer sensor está dispuesto sobre el inhalador de tal manera que es capaz de detectar el movimiento de la cápsula dentro del alojamiento de cápsula y de generar una primera señal que indica dicho movimiento y una salida desde la que puede accederse a la señal por un dispositivo externo, tal como un ordenador.

25 Se pretende que el inhalador posibilite la administración de medicamento desde la cápsula a una vía respiratoria, por ejemplo el pulmón, de un paciente. El medicamento puede ser un polvo seco, un líquido u otra formulación adecuada y puede incluir uno o más componentes activos para tratar una o varias condiciones patológicas. El medicamento puede incluir uno o más componentes no activos que pueden ser para estabilizar, dar volumen o cambiar de otra manera una o más características de la formulación. El medicamento puede no incluir ningún componente activo; por ejemplo, el medicamento puede ser un placebo.

30 La trayectoria de flujo de aire incluye una entrada para permitir la entrada de aire en la trayectoria de flujo de aire. El término aire debe entenderse como que incluye cualquier gas adecuado, por ejemplo un gas que puede proporcionarse a un paciente que puede no tener una composición idéntica al aire, por ejemplo gas enriquecido con oxígeno. La salida a partir de la trayectoria de flujo de aire puede ser una boquilla o una ranura a través de las que un usuario inhala con el fin de recibir la medicación a partir de la cápsula.

35 Un evento de flujo de aire ocurre cuando el aire fluye a través de la trayectoria de flujo de aire. Esto puede estar causado por un usuario que inhala a través del inhalador, por ejemplo inhalando a través de una boquilla o una ranura, o podría estar causado por una fuente de presión que causa que el aire, u otro gas, fluya a través de la trayectoria de flujo de aire de la entrada a la salida y hacia un usuario. Típicamente, el flujo de aire a través del inhalador estará en el intervalo entre 15 y 150 litros por minuto.

55

El procesador puede ser electrónico; por ejemplo, puede incluir uno o más circuitos integrados analógicos o digitales, circuitos discretos o procesadores digitales programables. El procesador puede requerir una fuente de energía, por ejemplo una fuente de energía eléctrica, para su funcionamiento. El sensor puede ser electrónico y puede requerir también una fuente de energía eléctrica para su funcionamiento, o puede ser un sensor pasivo.

- 5 Las señales generadas por el sensor y/o el procesador pueden ser electromagnéticas y pueden ser una señal variable en el tiempo, por ejemplo una forma de onda, o pueden ser una señal electrónica encendida/apagada o alta/baja, o cualquier otra forma adecuada de señal.

10 El sensor puede ser cualquier tipo adecuado de sensor que sea capaz de generar una señal que sea capaz de procesarse para proporcionar una determinación de si una cápsula está presente en el inhalador. Por ejemplo, podría disponerse un sensor óptico para controlar el alojamiento de cápsula y podría procesarse una señal de dicho sensor para determinar si la señal indica el movimiento de la cápsula en el alojamiento de cápsula. Se espera que un algoritmo básico de ensayo y error pueda crear una manera adecuada de procesar una señal de este tipo.

15 En una realización, el inhalador incluye un primer sensor que es un sensor de impacto y la primera señal es una señal de impacto. El alojamiento de cápsula está definido por al menos una pared y está configurado de tal manera que, a medida que una cápsula se mueve dentro del alojamiento de cápsula, la cápsula impacta repetidamente sobre la al menos una pared. El sensor de impacto está dispuesto sobre el inhalador de tal manera que es capaz de detectar los impactos de la cápsula sobre la pared del alojamiento de cápsula y de generar una señal de impacto que indica cada impacto.

20 El primer sensor está dispuesto sobre el inhalador de tal manera que es capaz de detectar el movimiento de la cápsula dentro del alojamiento de cápsula. Puede detectar el movimiento directamente, por ejemplo un sensor óptico que visualiza el movimiento de la cápsula. En una realización alternativa, el sensor puede detectar el movimiento indirectamente mediante la percepción de un parámetro que puede analizarse para determinar la presencia o ausencia de una característica relacionada con el movimiento de la cápsula, por ejemplo el impacto de la cápsula con una pared, o una variación en el patrón de flujo de aire a medida que la cápsula se mueve a través de entradas o salidas de aire.

30 La ventaja de un sensor de impacto por encima, por ejemplo un sensor óptico, es que ninguna parte del sensor de impacto necesita disponerse en la trayectoria de flujo de aire, lo que puede simplificar la construcción de la trayectoria de flujo de aire y puede facilitar la adaptación de un sensor de este tipo a un diseño de inhalador existente. Un sensor óptico necesitaría al menos una ventana en la trayectoria de flujo de aire a través de la que poder "ver" dentro del alojamiento de cápsula y generar una señal de tal manera que el inhalador pueda procesar esa señal para detectar una cápsula en el mismo. El sensor de impacto puede ser cualquier sensor adecuado, por ejemplo un transductor de presión, un micrófono o un elemento piezoeléctrico. En una realización, el sensor es un micrófono dispuesto en el inhalador en una ubicación donde pueden "oírse", o "percibirse" impactos de la cápsula sobre la pared del alojamiento de cápsula. La salida de más de un tipo de sensor puede combinarse para producir una señal de impacto adecuada. Además, debe observarse que la cápsula podría modificarse para hacerse más fácil de detectar por un sensor, por ejemplo la cápsula puede incluir una parte metálica o magnética que podría detectarse por un sensor adecuado. En otra realización, el sensor es un elemento piezoeléctrico dispuesto en el inhalador en una ubicación donde pueden "oírse" o "percibirse" impactos de la cápsula sobre la pared del alojamiento de cápsula por el sensor.

40 El inhalador puede incluir, además, una memoria para almacenar la señal de cápsula para uno o más eventos de flujo de aire para su posterior recuperación. Esto podría ser cualquier forma adecuada de memoria y puede ser regrabable o permanente. Por ejemplo, la memoria puede leerse y/o escribirse y/o reescribirse electrónicamente y podría incluir una memoria instantánea, RAM, EPROM. La memoria también puede registrar la primera señal, datos sobre el momento en el que se generó la señal y cualquier otro dato. El inhalador puede incluir sensores adicionales que podrían proporcionar datos de uso al usuario de un médico tratante y dichos datos podrían almacenarse en una memoria para su posterior recuperación. Los datos podrían asociarse con eventos de flujo particulares.

50 El inhalador incluye, además, una salida desde la que puede accederse a la señal de cápsula y/o al contenido de una memoria por un dispositivo externo, tal como un ordenador. La salida puede incluir un casquillo en el cual se puede insertar un cable de comunicación. Adicionalmente, o como alternativa, la salida podría incluir un generador de señal para generar y transmitir una señal inalámbrica que puede recibirse por un receptor externo. La salida puede ser un transmisor inalámbrico, por ejemplo un transmisor WiFi™.

55 El procesador puede analizar la primera señal usando uno o más algoritmos diferentes. El procesador puede analizar la primera señal a partir del sensor usando un algoritmo de detección de picos de detección de picos y determina si la frecuencia de picos calculada está dentro de límites predeterminados con el fin de producir una señal de cápsula. Estos límites se determinarán basándose en la frecuencia típica de cápsula que gira a los caudales esperados dentro de la geometría del inhalador. Durante un evento de flujo de aire se ha descubierto que la frecuencia con la que la cápsula impacta en la pared del alojamiento de cápsula es sustancialmente constante y, por

tanto, pueden generarse límites apropiados. Se usa un algoritmo de detección de picos para reducir los efectos del ruido de señal al detectar eventos de impacto y la complejidad de cálculo es relativamente baja.

5 El procesador puede analizar la señal de impacto a partir del sensor usando un algoritmo discriminador de frecuencia-dominio y determinar si el índice de fuerza de señal entre dos intervalos de frecuencia predeterminados diferentes está dentro de límites predeterminados con el fin de producir una señal de cápsula. Durante un evento de flujo de aire se ha descubierto que las señales de impacto difieren en intervalos de frecuencia particulares entre señales con una cápsula presente y aquellas sin cápsula presente. La comparación del índice de fuerza de señal entre dos intervalos de frecuencia predeterminados diferentes reduce los efectos del ruido de señal.

10 El procesador puede analizar la señal de impacto a partir del sensor usando un algoritmo estadístico de dos variables que calcula dos variables estadísticas para caracterizar la señal y determina si las medidas estadísticas calculadas están incluidas en un dominio predeterminado sobre un gráfico de dispersión de una variable frente a la otra para producir una señal de cápsula.

15 Al realizar el análisis estadístico para calcular variables estadísticas para caracterizar la señal de impacto se ha descubierto que algunas medidas de la señal de impacto difieren en señales con una cápsula presente y aquellas sin cápsula presente.

La curtosis es una variable estadística potencialmente útil para este fin. En un gráfico de probabilidad frente a una variable (x) particular, si la variable x es gaussiana, entonces $K=0$. Sin embargo, si $K>0$, las colas de la distribución son más gruesas a expensas del pico central. En cambio, si $K < 0$, la distribución tiene colas más delgadas y un pico más grueso y amplio. Por tanto, K es una medida bidireccional de no gaussianidad.

20 La curtosis (K) puede usarse para detectar transitorios de colisión de cápsulas porque estos eventos tienden a empujar las colas de la distribución de muestra hacia afuera de una manera visiblemente predecible haciendo el resultado claramente no gaussiano. El ruido de respiración, por sí solo, es muy gaussiano. Sin embargo, el ruido de fondo cuando el inhalador no está siendo usado para inhalar a través de él tiene muy poca energía (y, por tanto, una varianza (σ^2) comparativamente baja) y puede tener curtosis extremadamente alta, porque incluso transitorios muy pequeños pueden tener un gran impacto proporcionado sobre las colas de las señales. Esto proporciona dos tipos de señal que necesitan distinguirse:

- Ruido de respiración, cápsula ausente, (K baja, σ^2 de baja a media),
- Ruido de respiración, cápsula presente (K media, σ^2 de baja a alta).

30 La relación pico a media de o bien la propia señal, o bien el cuadrado de la señal, puede usarse como una señal de no cápsula que tiende a tener menos picos altos (eventos de impacto) y, por tanto, una relación pico a media más baja.

Las variables calculadas pueden ser curtosis y varianza, o pueden ser la relación pico a media del cuadrado, o de la magnitud, de la señal de impacto y la varianza.

35 Para todos estos algoritmos, los límites que pueden usarse para clasificar tipos de señal en “cápsula presente” y “cápsula no presente” variarán de un tipo de inhalador a otro y pueden determinarse usando métodos sencillos de ensayo y error.

Es probable que haya variaciones mínimas para inhaladores del mismo tipo y, de esta manera, estos límites pueden calcularse fácilmente para un tipo de inhalador.

40 El alojamiento de cápsula puede ser cualquier forma adecuada dentro de la que se pueda mover una cápsula de manera suficiente como para permitir que un sensor produzca señales apropiadas. El alojamiento de cápsula puede permitir que la cápsula se mueva en una o más de las siguientes maneras: longitudinalmente hacia atrás y hacia delante, radialmente o rotacionalmente, o bien rotando por completo o bien a través de una extensión angular limitada. El alojamiento de cápsula puede incluir una porción que tiene una forma sustancialmente cilíndrica con un diámetro más largo que una cápsula que va a contenerse en el mismo y una altura mayor que el diámetro de la cápsula, aunque menor que la longitud de la cápsula, y la trayectoria de flujo de aire está dispuesta para hacer que la cápsula gire dentro del alojamiento de cápsula. Esta disposición posibilita que la cápsula gire alrededor de un eje que atraviesa sustancialmente su diámetro. El giro puede ser adicional a un bamboleo sustancialmente aleatorio creado por el flujo de aire alrededor de otros ejes.

50 El inhalador puede incluir al menos un accionador que puede accionarse por un usuario para hacer que un elemento de apertura abra una cápsula dentro del inhalador. El inhalador puede incluir, además, un sensor de accionador para percibir el accionamiento del accionador y generar una señal de accionamiento. El procesador puede disponerse para recibir la señal de accionamiento. El accionador puede ser un botón acoplado a un miembro de apertura, por

ejemplo un elemento perforador o una cuchilla de corte que están adaptados para crear una abertura en la cápsula para permitir el acceso continuado a una medicación en la misma. Puede haber dos accionadores, respectivamente, con un elemento de apertura asociado de tal manera que se pueden crear dos aberturas en una cápsula. Los sensores de accionador pueden ser interruptores de pulsador. Cada accionador puede estar asociado con un sensor de accionador, pero este no tiene que ser el caso. Los sensores de accionador podrían usarse para “despertar” el resto de sistemas electrónicos, ya que la pulsación de botones podría ser la “catálisis” realizada por un usuario justo antes de inhalar a través del dispositivo.

El procesador puede estar dispuesto para generar una señal de dosis que indica si un usuario ha seguido una secuencia de uso correcta para el inhalador. El procesador puede generar la señal de dosis basándose en la señal de cápsula y la señal de accionamiento, el orden en el que se generaron esas señales y el tiempo entre esas señales.

En cualquiera de estos ejemplos pueden aplicarse uno o más filtros a la señal a partir del, o de cada, sensor, antes de aplicarse uno o más de los algoritmos al mismo. Los filtros pueden incluir uno o más de un filtro paso alto, un filtro paso bajo, un filtro de reducción de ruido o cualquier otro filtro adecuado.

El inhalador puede ser sustancialmente similar a, o sustancialmente el mismo que, el inhalador de cápsula descrito en el documento WO2005/113042.

Debe entenderse que en toda esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra “comprender”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, implica la inclusión del entero o rango establecido, o grupo de enteros o rangos.

La invención se describirá ahora en más detalle, solo a modo de ejemplo, con referencia a los siguientes dibujos, en los que:

- la Figura 1 muestra un inhalador;
- la Figura 2 muestra un diagrama de dispersión de curtosis frente a varianza;
- la Figura 3 muestra un diagrama de dispersión de relación pico a media frente a varianza;
- la Figura 4 muestra un gráfico de un ejemplo de un análisis discriminador de frecuencia-dominio;
- las Figuras 5a y 5b muestran un gráfico que muestra un ejemplo de un análisis de retención de picos;
- la Figura 6 muestra un ejemplo del hardware electrónico basándose en procesamiento digital y
- la Figura 7 muestra un ejemplo de un algoritmo de procesamiento de señales.

La Figura 1 muestra un inhalador 1 que comprende un alojamiento de cápsula 2 que contiene una cápsula de medicamento 4. El inhalador 1 comprende una trayectoria de flujo de aire 6 a través de la que fluye el aire durante un evento de flujo de aire. La trayectoria de flujo de aire 6 se extiende desde al menos una entrada de aire 8 hacia una salida 10 y atraviesa el alojamiento de cápsula 2. La entrada 8 entra en el alojamiento de cápsula 2 apartado de una línea central. En este ejemplo, una parte superior 10 del alojamiento de cápsula 2 es sustancialmente cilíndrica y la entrada de aire 8 entra sustancialmente de manera tangencial al alojamiento de cápsula 2 para provocar que el aire dé vueltas dentro del alojamiento de cápsula 2. La parte superior 10 del alojamiento de cápsula 2 tiene una forma sustancialmente cilíndrica con un diámetro más largo que una cápsula 4 contenida en el mismo y una altura mayor que el diámetro de la cápsula, aunque menor que la longitud de la cápsula 4. El alojamiento de cápsula 2 incluye una parte inferior 12, o caja, en la que se apoya inicialmente la cápsula 4. La cápsula 4 contiene una formulación de medicamento de polvo seco 14.

El inhalador 1 comprende, además, un sensor 16, en este caso un micrófono, ubicado de manera adyacente a la parte inferior 12 del alojamiento de cápsula 2. El sensor 16 está acoplado a un procesador 18 que está energizado por una fuente de energía 20, en este caso una batería.

El alojamiento de cápsula 2 está definido por al menos una pared 22 y está configurado de tal manera que cuando una cápsula 4 está ubicada en el alojamiento de cápsula 2 y fluye suficiente aire a lo largo de la trayectoria de flujo de aire 6, la cápsula 4 se arrastra hacia la parte superior 10 del alojamiento de cápsula 2 y gira en el flujo de aire. A medida que la cápsula 4 gira, hace impactos repetidos en la pared 22 y el sensor 16 está dispuesto de manera que puede detectar estos impactos dentro del alojamiento de cápsula 2. El sensor 16 genera una señal que indica el impacto. El procesador 18 recibe la señal a partir del sensor 16.

5 El inhalador 1 incluye también un par de botones de accionador 24 que están acoplados a los miembros de perforación 26. Los botones 24 pueden pulsarse por un usuario para hacer que los miembros de perforación 26 perforen orificios en los extremos de una cápsula 4 dispuesta en la parte inferior 12 del alojamiento de cápsula 2. Hay sensores de accionamientos 28 que pueden generar señales de accionamiento que indican si el botón accionador 24 se ha pulsado o no.

10 El procesador 18 recibe las señales desde los sensores 16, 28 y produce una señal de salida que puede indicar la presencia de una o más cápsulas durante un evento de flujo de aire, el accionamiento de los botones de accionamiento 24, el uso correcto del inhalador (secuencia y tiempo correctos del accionamiento y la presencia de una cápsula durante un evento de flujo de aire). La salida desde el procesador 18 y/o la salida de datos sin procesar a partir de los sensores están almacenadas en una memoria 30 y puede accederse a ellos usando una salida 32, en este caso un transmisor inalámbrico.

15 Debe observarse que con un sensor de micrófono puede detectarse una cantidad significativa de ruido además de la detección de los eventos de impacto deseados. El ruido puede ser ambiental o puede estar causado por el flujo de aire a través del inhalador. Este ruido puede variar considerablemente en volumen y tipo, por lo que se requiere alguna manera de distinguir entre una señal que indica impacto y una que no indica dichos impactos.

Para usar el dispositivo correctamente se requiere que un usuario cargue una cápsula en el interior del inhalador, pulse los botones para perforar la cápsula y después inhale a través del dispositivo de tal manera que la cápsula se agite y gire en el flujo de aire de tal manera que un medicamento en polvo en el mismo se administre desde la cápsula y se disperse en el flujo de aire al paciente.

20 La manera en la que el inhalador electrónico podría funcionar es como sigue:

1. El usuario pulsa los botones y el procesador recibe las señales de accionamiento.
2. El procesador comienza a muestrear datos del primer sensor por un periodo de tiempo predefinido. Los datos se procesan en línea de acuerdo con uno o más de los algoritmos comentados en el presente documento. Los datos intermedios se almacenan.
- 25 3. Los datos intermedios se verifican para comprobar su plausibilidad. Si es necesario, se comparan datos desde múltiples enfoques.
4. Los resultados se almacenan para su posterior transmisión.

A continuación se describen algunos ejemplos de la manera en la que el procesador puede procesar la señal de impacto.

30 Una manera de detectar un impacto en la señal desde el inhalador cuando está llenado con una cápsula es comparar la señal con un umbral particular. Por ejemplo, para los caudales de respiración de bajo a medio, el impacto de la cápsula puede identificarse en la señal aplicando un umbral y suponiendo que cada exceso del umbral fue causado por un impacto de cápsula. Si durante el procesamiento de señal se comprueba un número suficiente de impactos, la señal puede determinarse como que indica la presencia de una cápsula. El número de impactos depende de la frecuencia de giro de la cápsula, que depende del diseño del inhalador y necesita calibración para cada tipo de inhalador.

Otro método para analizar la señal a partir del sensor es un enfoque estadístico en el que se calculan las variables estadísticas para caracterizar la señal. Una cápsula dentro del inhalador causa un traqueteo de impacto muy distinto con picos altos de señal a una frecuencia baja. Esto crea una distribución de amplitud distintiva en la señal.

40 Para este análisis, la señal atraviesa primero un filtro paso alto (HPF) con transformada Z en la ecuación (1):

$$H(z) = \frac{1-z^{-1}}{1-\alpha z^{-1}}, \quad \alpha \in (0,1) \quad (1)$$

Esto tiene el doble efecto de (i) reducir el ruido de frecuencia baja y cualquier compensación de CC y (ii) elevar el ruido de frecuencia alta y los transitorios de colisión de la cápsula.

45 Se realiza, entonces, un algoritmo de ventana deslizante operando en N muestras de datos (típicamente N=2048), saltando N muestras a la vez para una mayor eficiencia. En cada ventana, la curtosis K y la varianza σ^2 se calculan usando las ecuaciones (2) y (3). La ventana deslizante que tiene la energía máxima (asociada empíricamente con una máxima "información" por encima del ciclo de uso) genera la salida de detector (K, σ^2) requerida. Como se

supone que los datos son la media nula después del HPF, las sumas pueden llevarse a cabo instantáneamente sin conocimiento previo de la media.

$$K = \frac{1}{N\sigma^4} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^4 - 3 \cong \frac{1}{N\sigma^4} \sum_{i=1}^N x_i^4 - 3 \text{ cuando } \bar{x} \cong 0 \quad (2)$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2 \cong \frac{1}{N\sigma^4} \sum_{i=1}^N x_i^2 \text{ cuando } \bar{x} \cong 0 \quad (3)$$

5 Tal como se describe anteriormente, la curtosis es, por tanto, una medición bidireccional de no gaussianidad. Si una variable x aleatoria es gaussiana, entonces K=0. Sin embargo, si K>0, las colas de la distribución son más gruesas a expensas del pico central. En cambio, si K<0, la distribución tiene colas más delgadas y un pico más grueso y amplio.

10 La curtosis es adecuada para detectar los eventos de impacto de cápsula, ya que estos eventos tienden a empujar las colas de la distribución de la muestra hacia fuera de una manera visiblemente predecible haciendo que el resultado sea claramente no gaussiano. El ruido de respiración es, por sí solo, mucho más gaussiano.

Esto proporciona dos tipos de señal que necesitan distinguirse:

- Ruido de respiración, cápsula ausente, (K baja, σ^2 de baja a media),
- Ruido de respiración, cápsula presente (K media, σ^2 de baja a alta).

15 Se llevaron a cabo pruebas de simulación con el objetivo de poder clasificar una señal de entrada como perteneciente a una de dos clases (H1=ruido de respiración + cápsula presente, H0=no H1). Algunos resultados de ejemplo se muestran en el diagrama de dispersión en la Figura 2.

20 Este muestra todos los conjuntos de datos registrados usando un tipo de micrófono ejemplar. Se pueden identificar dos áreas distintas de resultados en el diagrama de dispersión. Entre ellas está un área donde no están incluidos resultados. Las dos áreas representan el ruido de respiración con una cápsula girando y solo el ruido de respiración.

Tal como se menciona, el ruido ambiental tiene una curtosis más baja. Cuando una señal de este tipo se añade a la señal de cápsula + ruido de respiración, la curtosis global se vuelve más pequeña. Por tanto, los puntos de datos se moverán más abajo en el diagrama de dispersión.

25 Después de calcular la varianza y curtosis, debe tomarse una decisión de clasificación sobre los resultados. Esto se realiza verificando en cuál de las tres áreas delineadas por las líneas en la Figura 2 están incluidos los puntos de datos.

Todo lo que está incluido por encima de la línea superior "C" representa una señal que indica que hay una cápsula presente. Todo lo que está incluido por debajo de la línea inferior "D" representa solo ruido de respiración. Todo lo que está incluido entre las dos líneas representa una cápsula con ruido.

30 Se ha observado que los niveles muy altos de ruido ambiental pueden enmascarar el ruido de cápsula y, por tanto, empujar los puntos de datos desde la región de la cápsula hacia la región de no cápsula. Con el fin de detectar tales problemas, pueden usarse las técnicas descritas a continuación.

35 Este algoritmo es tanto útil como robusto, de baja complejidad de cálculo y tiene escasos requisitos de memoria. Se ha observado que el cálculo de la curtosis requiere un intervalo dinámico bastante mayor, ya que van a calcularse cuadrados y cuadrados de cuadrados.

Esta técnica funciona para relaciones de muestreo tan bajas como unos pocos kilohercios. No se requieren muestreos de Nyquist mientras puedan seguirse muestreando los picos.

40 El método estadístico de orden superior descrito anteriormente puede simplificarse. El objetivo de ese método es detectar la presencia de picos altos en la señal mientras la mayor parte de la señal es bastante baja. Esto se hizo calculando la curtosis. Un método potencialmente más sencillo es usar la relación pico a media del cuadrado de la señal.

45 Para este método, la señal se transmite de nuevo a través del filtro paso alto descrito en la ecuación (1). Después se calcula de nuevo la varianza para ventanas de típicamente 2048 muestras. Además, se registra el cuadrado más grande de una muestra de señales para cada ventana. Su valor se divide entre la media para convertirse en la relación pico a media la relación pico a media (PMR).

La varianza y la relación pico a media se usan, por tanto, como la varianza y curtosis anteriormente. Esto se ilustra en la Figura 3. Se realiza el mismo procesamiento que antes cuando los puntos de datos están clasificados de acuerdo con su área sobre el gráfico de dispersión.

5 Este método tiene los mismos escasos requisitos de memoria que el método estadístico de orden superior. Además, requiere menos cálculos y tiene un intervalo dinámico menor. Esto simplifica la operación en procesadores baratos y pequeños de bajo consumo que, típicamente, solo ofrecen cálculos de punto fijo.

10 Otro algoritmo que puede usarse para analizar la señal a partir del sensor es un análisis discriminador de frecuencia-dominio. La Figura 4 muestra una comparación del análisis de una señal a partir de un evento de flujo de aire (50 l/min) en el inhalador con una cápsula presente, Línea A, y sin cápsula, Línea B. Es evidente que los espectros de frecuencias con datos de una cápsula completa y no cápsula son similares en amplitud en la banda de frecuencia de 1 kHz a 2,5 kHz, pero muy diferentes a frecuencias por encima de 4 kHz, lo que se debe a las señales distintas a partir de impactos de la cápsula dentro del inhalador.

15 Este algoritmo compara la energía de señal en la banda de 1 - 2.5 kHz con la de por encima de 3 kHz. Esto puede llevarse a cabo realizando una transformada de Fourier rápida y sumando la energía en las bandas diferentes, o, de manera más sencilla, en el tiempo-dominio a través del uso de una combinación de paso de banda y filtros paso alto. Estos filtros y la posterior comparación de energía pueden implementarse usando técnicas analógicas o digitales. Este algoritmo es útil debido a que hay poca complejidad de cálculo si se implementa en tiempo-dominio usando filtros.

20 Al probar a varios caudales y con perfiles de ruido y de respiración simulados se descubrió que este método proporciona un método razonablemente potente para detectar la presencia de una cápsula en el inhalador, incluso en la presencia de altos niveles de ruido. Se observó que la mayor parte del contenido espectral del ruido estuvo por debajo de 1000 Hz y, de esta manera, no afectaría al cálculo de la relación de energía realizado en este caso.

25 Otro método es aplicar un algoritmo de detección de picos, que pretende identificar todos los picos en la señal que se causaron por los impactos de la cápsula. De nuevo, la señal se filtra con paso alto como en la ecuación (1). El resto del algoritmo se puede realizar sobre las muestras cuadradas de la señal filtrada o solo la propia señal filtrada. La señal puede procesarse en modo de ventana deslizante para permitir el cálculo de un perfil a lo largo del tiempo, aunque no es necesario.

30 Para este algoritmo, las amplitudes de una muestra o su cuadrado se comparan con un valor de retención de picos. Si la muestra es mayor que el valor de retención de picos se dice que ha ocurrido un nuevo evento de retención de picos. En este caso, el contador de pico se incrementa y el valor de retención de picos se fija al valor de la muestra. Sin embargo, si la siguiente muestra es menor en amplitud que el valor de retención de picos, no se observa ningún evento de retención de picos, y el valor de retención de picos se reduce simplemente multiplicándolo por un decremento apropiado (en este caso, un valor apropiado es de aproximadamente 0,99). A continuación se proporciona el pseudo-código para este algoritmo donde $d(k)$ es la muestra de datos k -ésimos, y pk_hold es el valor de retención de picos.

SI $d(k) > pk_hold$

$pk_hold = d(k)$

$pico_contador = pico_contador + 1$

$pico_evento(k) = 1;$

40 OTRO

$pk_hold = 0,999 * pk_hold$

FIN

45 Lo que no se muestra en el pseudo-código es que, en una realización de este algoritmo, tienen que haberse procesado al menos 20 muestras antes de que se considere que ha ocurrido el siguiente evento de retención de picos. Esto evita que ocurra un conjunto de eventos de retención de picos alrededor del inicio de un evento de impacto de cápsula y asegura que cada impacto se cuenta solo una vez.

Además, puede eliminarse el ruido de nivel bajo usando un umbral. Solo los valores de la muestra por encima de un umbral se consideran picos válidos. Esto evita contar muchos picos muy pequeños que no son realmente impactos

de cápsula.

Al hallar los eventos de retención de picos, el algoritmo mide el tiempo entre cada evento a partir del que puede calcularse una frecuencia fundamental. Después, se cuenta el número de apariciones de frecuencias particularmente fundamentales dentro de bandas de 10 Hz. Los resultados de probar con el tipo de inhalador actual muestran que, debido a los eventos de impacto de cápsula bien definidos, la señal de impacto de una medición de cápsula completa tiene más contenido de frecuencia baja que contenido de frecuencia alta, y, así, comparando la energía de señal por debajo de 110 Hz con la de por encima de 300 Hz esta es una métrica adecuada para diferenciar entre eventos de cápsula completa y de no cápsula.

La Figuras 5a y 5b muestran los resultados del procesamiento de retención de picos para una medición de cápsula completa y de no cápsula, respectivamente. Ambas pruebas se llevaron a cabo a un flujo de 20 l/min a través del inhalador y los gráficos muestran la amplitud de la señal en el eje vertical y el número de muestras a lo largo del eje horizontal.

El símbolo "o" representa un evento de retención de picos y las líneas que unen las "o" muestran cómo decae entre cada uno de estos eventos. Debe observarse a partir de las Figuras que los picos de impacto de cápsula prominentes se han ubicado para la medición de la cápsula completa, aunque para la medición de la no cápsula el algoritmo solo ubica picos cercanamente separados debido a la naturaleza de la forma de onda ruidosa.

Las pruebas a caudales más altos (150 l/min) han demostrado que los picos de impacto individuales están más cercanos entre sí, de manera que hay más contenido de frecuencia alta en las mediciones de cápsula completa y, como tal, la relación entre la energía sub-110 Hz a 300-1000 Hz no es tan grande como aquella para las mediciones de caudales más bajos, aunque aún puede utilizarse.

Aunque todos los algoritmos descritos hasta ahora proporcionan un buen rendimiento en situaciones tranquilas ideales, el ruido ambiental o el ruido causado al manejar el inhalador pueden causar resultados espurios.

Para evitar resultados falsos, pueden usarse las siguientes técnicas:

El ruido debido al manejo puede causar picos altos individuales en la señal. Estos son muy similares a los picos causados por impactos de cápsula. Sin embargo, solo un número muy limitado de picos está causado, por ejemplo, por dejar caer el inhalador o golpearlo contra una superficie dura. Aunque los algoritmos estadísticos o el discriminador de la frecuencia-dominio no pueden distinguir estos eventos de los eventos de cápsula, pueden complementarse por el método de retención de picos. Una clasificación de cápsula presente para una señal solo puede considerarse válida si hay un número suficiente de picos presentes en una ventana de tiempo. Si no, el resultado se clasifica como ruido.

Los ruidos de fondo fuertes pueden ocultar los picos de señal que se usan para detectar una cápsula usando los distintos algoritmos. Como una respiración solo dura un tiempo limitado, hay un tiempo antes y después de la respiración donde no se espera ningún ruido de cápsula ni de respiración. Por tanto, la primera parte de la señal tras pulsar los botones (típicamente, de 0,1 a 0,5 segundos tras pulsar el botón) y la última parte antes de parar para evaluar la señal (típicamente, después de 10 a 30 segundos) puede usarse para verificar los niveles de ruido ambiental de fondo. Si estos están por encima de un cierto nivel que convierte el/los algoritmo/s de detección de cápsula empleados en poco fiables, se creará un resultado de ruido.

La Figura 6 muestra el hardware usado en el ejemplo. La señal a partir del micrófono 16 está transmitida a un filtro paso alto 50 analógico que es un simple filtro RC de primer orden con una frecuencia 3dB de 1 kHz. Desde ahí, la señal pasa a un convertidor de analógico a digital (ADC) 52 que muestrea a 9,6 kHz y tiene una resolución de 12 bits. El convertidor ADC puede integrarse en un chip microprocesador 54.

La Figura 7 muestra un ejemplo de la combinación de algoritmos que pueden realizarse sobre las muestras una vez se envían al microprocesador 54. Primero, la señal se divide en ventanas de una longitud de 2048 muestras en una operación de presentación en ventanas 56.

Estas se procesan por un simple filtro paso alto 58. La implementación más sencilla es una resta de la muestra anterior a partir de la actual. Esto elimina cualquier compensación de CC que pudiera estar presente debido a problemas de circuitos en el convertidor ADC. En una señal a modo de ejemplo puede haber una inhalación de aproximadamente dos segundos de duración al comienzo de la señal que está seguida de un periodo de silencio. La ventana de búsqueda tiene que ser mucho más larga que una respiración, ya que se desconoce el tiempo invertido por el usuario entre perforar la cápsula e inhalar.

La señal se eleva, entonces, al cuadrado 60 y se calcula la media de las muestras al cuadrado 62 en todas las 2048 muestras de la ventana. Esto se realiza en la rama superior del diagrama del algoritmo en la Figura 7. Además, el

valor cuadrado más alto se registra 64 en la rama central. Esto se puede hacer mientras se calculan los cuadrados o mediante una búsqueda sobre todas las muestras al cuadrado si están almacenadas en la memoria. Tras calcular todos los cuadrados de las muestras y su media y encontrar su valor pico, se calcula la relación pico a media 66. Tanto la media de los cuadrados (varianza) como la relación pico a media se almacenan para esta ventana para su posterior clasificación.

5 La rama inferior en el diagrama de algoritmo en la Figura 7 cuenta los picos dentro de la ventana 68. Primero, se usa un umbral para eliminar pequeños picos causados por ruido. Después se aplica el algoritmo de detección de picos para hallar los picos causados por los impactos de cápsula.

10 Este proceso se repite para cada ventana hasta que se procesan todas las ventanas. Se espera que haya un conjunto de resultados alrededor de la varianza cero, y con una relación de pico a media baja. Estos son los resultados de las ventanas que incluyen solo ruido ambiental, por ejemplo tras la inhalación. Las ventanas, durante la inhalación, tienden a producir resultados con una varianza y una relación pico a media mayores.

15 La clasificación 70 comienza con buscar la ventana con la varianza más alta. Como esta contiene la mayoría de la energía de señal, esto proporciona la información más fiable en la presencia de otros ruidos. Otras medidas como buscar un conjunto continuo de ventanas con la energía más alta son posibles, así como lograr una fiabilidad óptima. Para la ventana con la varianza más alta, la relación pico a media correspondiente se busca en los resultados.

Ahora el resultado necesita clasificarse comparándolo con un conjunto de umbrales. Estos umbrales se determinaron ejecutando un gran número de experimentos con y sin cápsula para varios caudales. Un gráfico de dispersión de estos resultados de experimentos puede dividirse, típicamente, en cuatro regiones:

- 20 1. "Cápsula", que está típicamente en la parte superior. Esta es la región de la relación pico a media (PMR) alta debida a las puntas de la cápsula.
2. "Silencio". Esta región tiene una varianza muy baja y una PMR baja.
3. "No Cápsula". Esta región tiene una varianza baja y una PMR baja. La varianza máxima es mucho más baja que la alcanzada por las cápsulas, ya que el impacto de no cápsula puede aumentar el nivel de ruido.
- 25 4. "Cápsula con Ruido". Esta región está incluida entre "Cápsula" y "No Cápsula". Los resultados están incluidos en esta región si se ha sometido una señal de cápsula a niveles altos de ruido ambiental. Como el ruido a nivel ambiental tiene una PMR menor que el ruido de cápsula, reduce la PMR global.

30 Por último, se realizan verificaciones con dos problemas que pueden surgir a partir del procesamiento realizado hasta ahora. Los ruidos debidos a la manipulación del inhalador 72, por ejemplo, al dejarlo caer sin querer sobre una superficie dura, causa picos grandes en la señal. Estos pueden dominar la varianza y causar una relación pico a media muy alta. Esto conduciría a una clasificación errónea como "Cápsula". Los eventos de ruido de manipulación de este tipo muestran solo de dos a 4 picos por ventana, mientras que una cápsula que gira muestra más de 10. Además, debido a la duración de una respiración, la cápsula gira durante al menos un segundo. Por tanto, se suma el número de picos en cinco ventanas consecutivas. Si esta suma es mayor que 50, se confirma la clasificación de la

35 "Cápsula". Si no, la decisión de clasificación se corrige a "Ruido".

40 En algunos casos, una señal de cápsula baja puede estar enmascarada por ruido ambiental fuerte. Debido a una relación pico a media baja esto estaría incluido en la región de "No Cápsula". Para reconocer esta situación, se verifica la varianza en la última ventana procesada 74. Si esta es mayor que aproximadamente el doble del umbral de silencio, la decisión de clasificación se cambia a "Ruido". Esto ayuda a asegurar que no se informe sobre ningún resultado negativo falso, o se informe sobre muy pocos.

Debe entenderse que la invención se ha descrito anteriormente solo a modo de ejemplo y que pueden hacerse modificaciones en detalle sin apartarse del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador que comprende un alojamiento de cápsula para contener una cápsula de medicamento (4), una trayectoria de flujo de aire (6) a través de la que fluye aire durante un evento de flujo de aire desde al menos una entrada de aire (8) hacia una salida (10), atravesando la trayectoria de flujo de aire (6) el alojamiento de cápsula (2), estando definido el alojamiento de cápsula (2) por al menos una pared (22) y configurado de tal manera que cuando una cápsula (4) está ubicada en el alojamiento de cápsula (2) y fluye suficiente aire a lo largo de la trayectoria de flujo de aire (6) a través del alojamiento de cápsula (2), la cápsula (4) se mueve dentro del alojamiento de cápsula (2), estando el inhalador (1) caracterizado porque el inhalador incluye un primer sensor (16) que está dispuesto sobre el inhalador (1) y es capaz de detectar el movimiento de la cápsula (4) dentro del alojamiento de cápsula (2) y generar una primera señal que indica dicho movimiento, un procesador (18) y una fuente de energía para energizar el procesador, recibiendo el procesador la primera señal desde el primer sensor (16) y usando esta primera señal para determinar si la primera señal indica la presencia, o ausencia, de la cápsula (4) en el alojamiento de cápsula (2) durante un evento de flujo de aire y de generar una señal de cápsula que indica el mismo, y una salida desde la que puede accederse a la señal de cápsula por un dispositivo externo, tal como un ordenador.
2. El inhalador de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la salida incluye un generador de señal para generar y transmitir una señal inalámbrica que puede recibirse por el receptor externo.
3. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sensor (16) es un sensor de impacto y la señal es una señal de impacto y la cápsula (4) se mueve dentro del alojamiento de cápsula (2), la cápsula (4) impacta repetidamente sobre la al menos una pared (22), el sensor de impacto (16) está dispuesto sobre el inhalador (1) de tal manera que es capaz de detectar los impactos de la cápsula sobre la pared de alojamiento de cápsula (22) y de generar una señal de impacto que indica cada impacto.
4. Un inhalador de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhalador incluye, además, memoria (30) para almacenar la salida desde el procesador (18) y/o la potencia de salida de datos sin procesar desde el al menos un sensor que puede accederse usando la salida (32).
5. El inhalador de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la memoria puede leerse y/o escribirse y/o reescribirse electrónicamente y puede incluir una memoria instantánea, RAM, EPROM y puede registrar la primera señal, datos sobre el momento en el que se generó la señal y cualquier otro dato.
6. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procesador (18) analiza la señal de impacto del sensor (16) usando un algoritmo de detección de picos y determina si la frecuencia de picos calculada está dentro de límites predeterminados con el fin de producir una señal de cápsula.
7. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procesador (18) analiza la señal de impacto del sensor (16) usando un algoritmo discriminador de frecuencia-dominio y determina si la relación de fuerza de señal entre dos intervalos de frecuencia predeterminados diferentes está dentro de límites predeterminados con el fin de producir una señal de cápsula.
8. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procesador (18) analiza la señal de impacto del sensor (16) usando un algoritmo estadístico de dos variables que calcula dos variables estadísticas para caracterizar la señal y determina si las medidas estadísticas calculadas están incluidas en un dominio predeterminado sobre un gráfico de dispersión de una variable frente a la otra con el fin de producir una señal de cápsula.
9. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 7, en el que las variables calculadas son curtosis y varianza o en el que las variables calculadas son la relación pico a media del cuadrado, o de la magnitud, de la señal de impacto y la varianza.
10. Un inhalador de acuerdo con las reivindicaciones 3-9, en el que el procesador (18) analiza la señal de impacto a partir del sensor (16) usando al menos dos algoritmos diferentes.
11. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el sensor (16) es un micrófono o un elemento piezoeléctrico.
12. Un inhalador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhalador incluye al menos un accionador (24) que puede accionarse por un usuario para hacer que un elemento de apertura (26) abra una cápsula dentro del inhalador, incluyendo el inhalador, además, un sensor de accionador (28) para detectar el accionamiento del accionador (24) y generar una señal de accionamiento, estando dispuesto el procesador para recibir la señal de accionamiento.

13. Un inhalador de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el procesador (18) está dispuesto para generar una señal de dosis que indica si un usuario ha seguido una secuencia de uso correcta para el inhalador, generando el procesador (18) la señal de dosis basándose en la señal de cápsula y la señal de accionamiento, el orden en que se generaron esas señales y el tiempo entre señales.

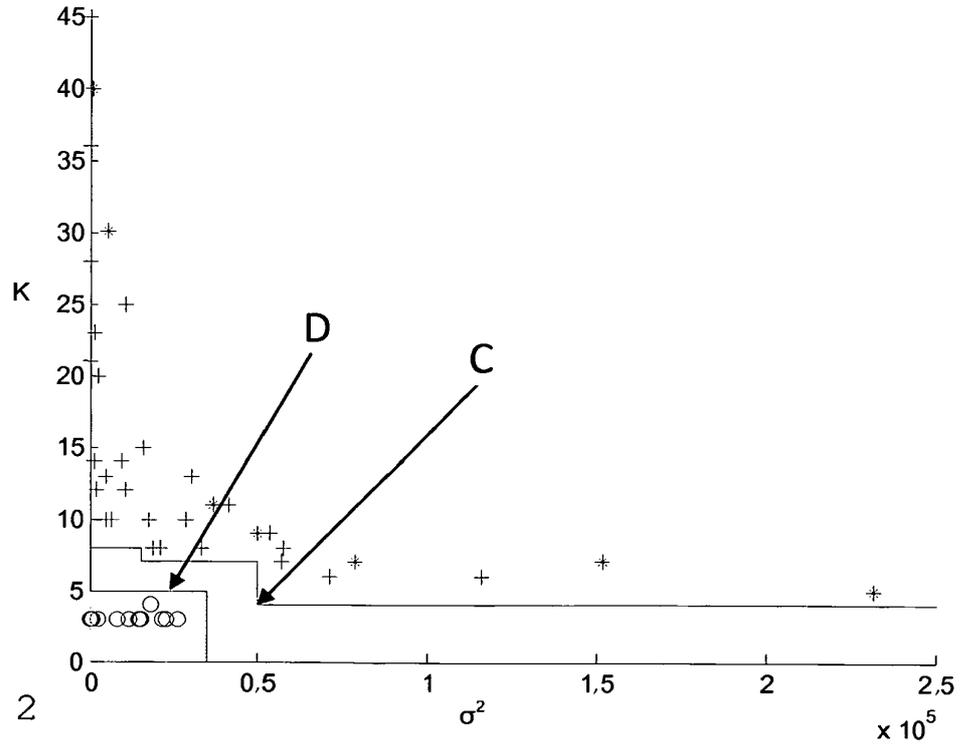
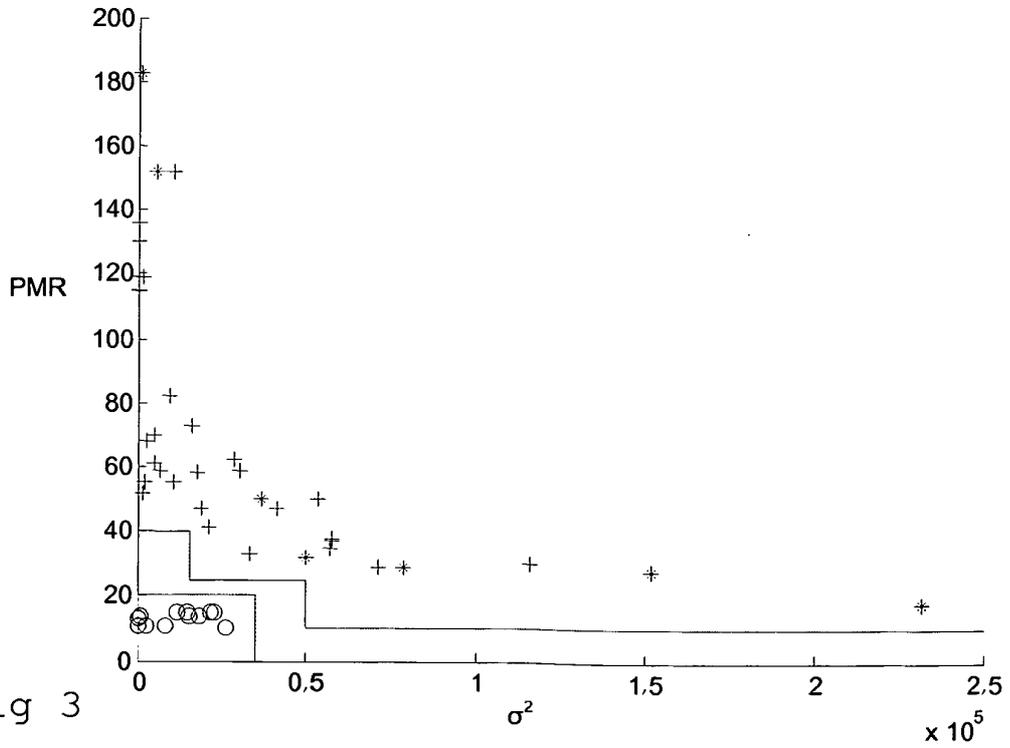


Fig 2



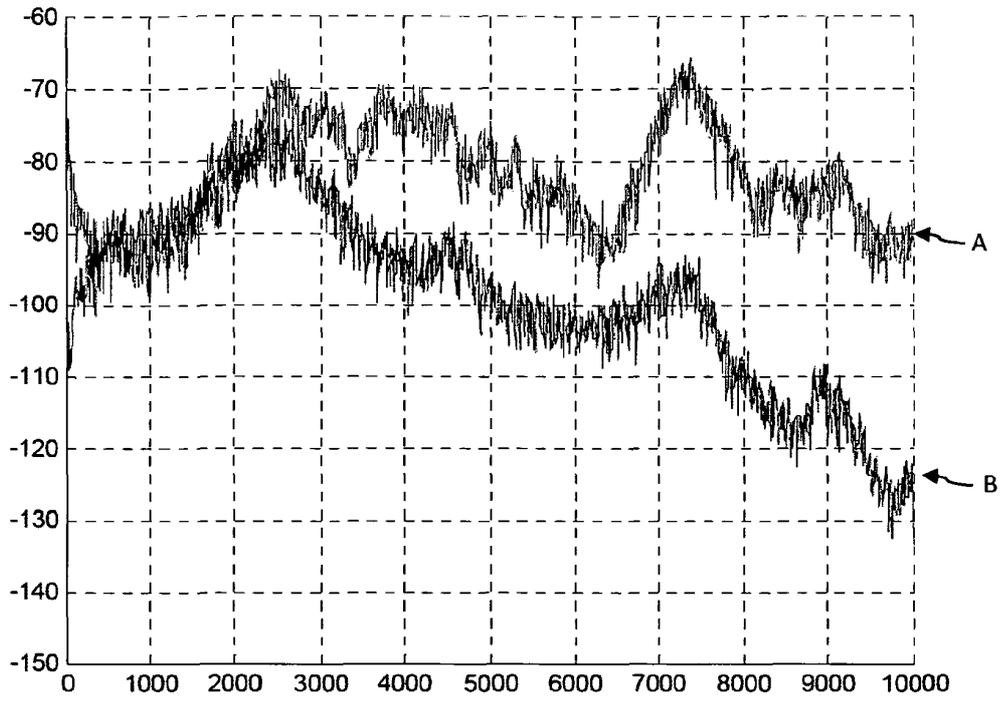


Fig 4

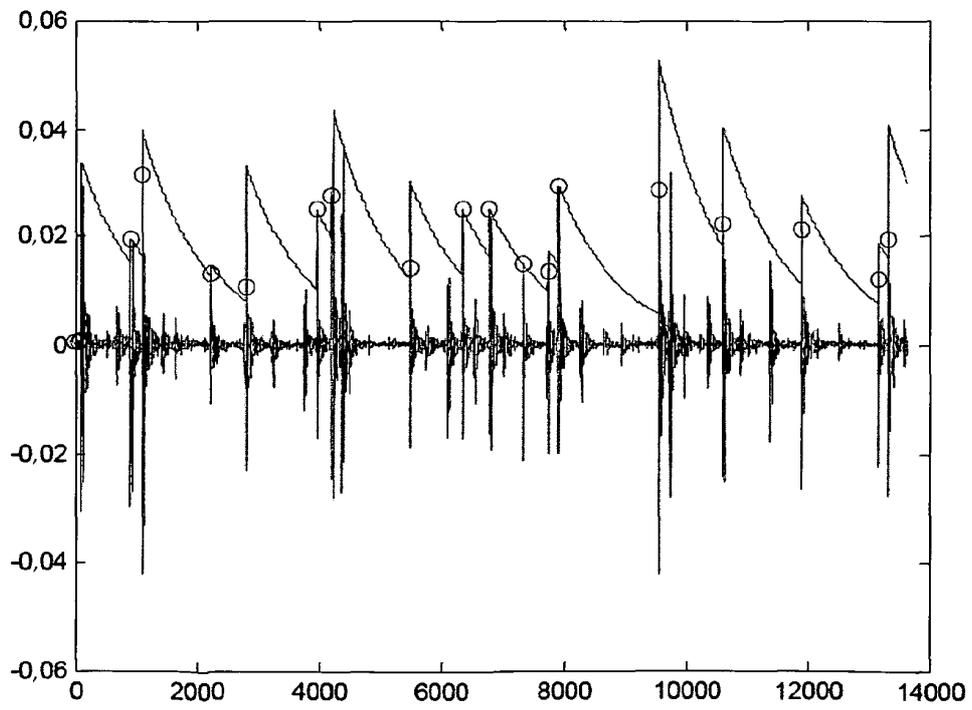


Fig 5a

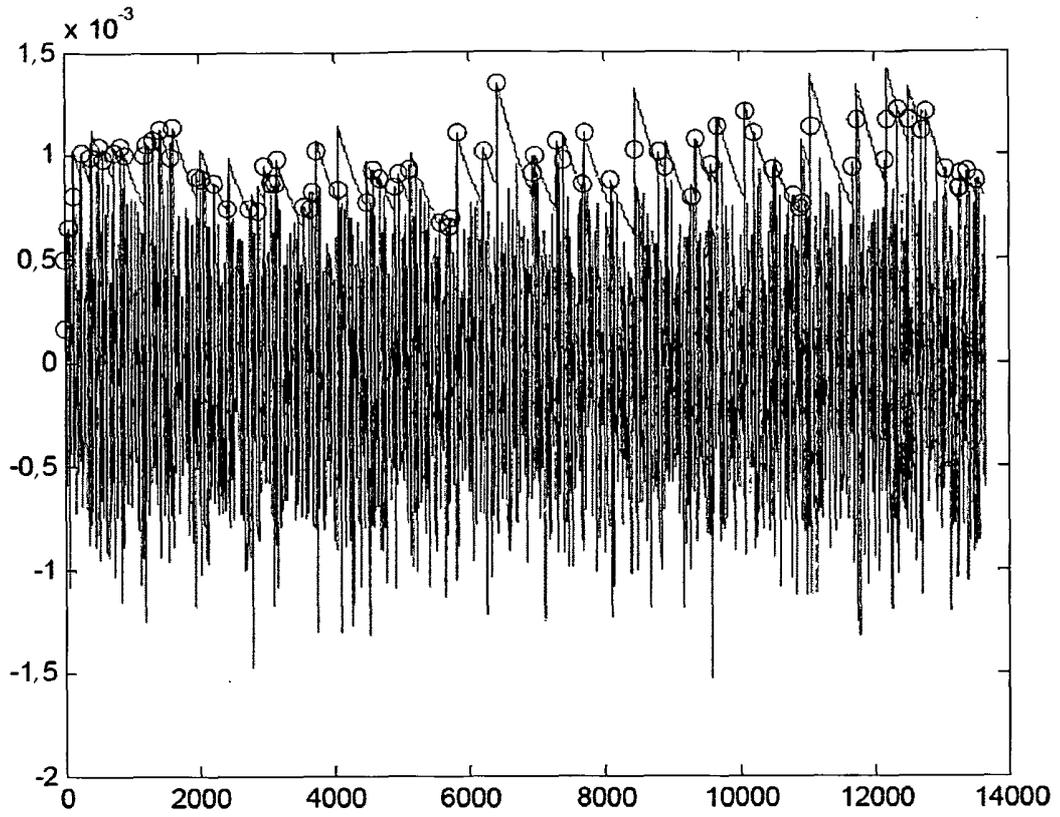


Fig 5b

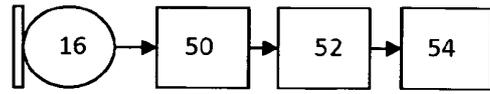


Fig 6

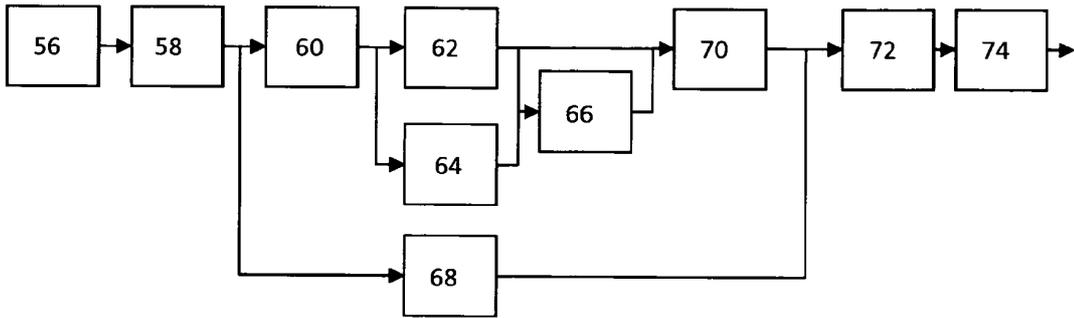


Fig 7

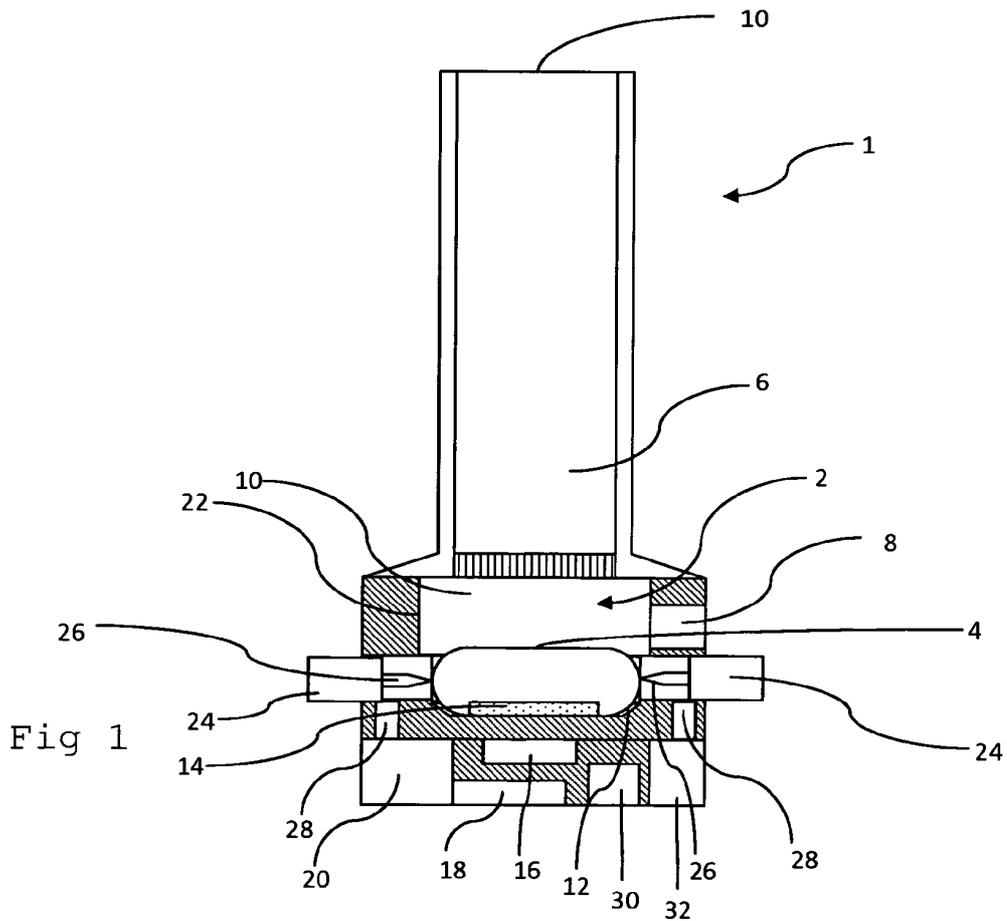


Fig 1