

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 451**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

A61B 7/00 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2013 PCT/EP2013/067932**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14033229**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2013 E 13766910 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 2890301**

54 Título: **Sistema para monitorizar el uso de un dispositivo**

30 Prioridad:

29.08.2012 EP 12182189
29.08.2012 US 201261694416 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2020

73 Titular/es:

**THE PROVOST, FELLOWS, FOUNDATION
SCHOLARS, & THE OTHER MEMBERS OF
BOARD, OF THE COLLEGE OF THE HOLY &
UNDIV. TRINITY OF QUEEN (50.0%)
College Green
Dublin 2, IE y
ROYAL COLLEGE OF SURGEONS IN IRELAND
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**REILLY, RICHARD;
COSTELLO, RICHARD;
HUGHES, CIAN;
CHAH, EHSAN y
KILLANE, ISABELLE**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 769 451 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

Sistema para monitorizar el uso de un dispositivo

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a un dispositivo de monitorización para monitorizar el uso de un dispositivo.

10 En particular, la invención se refiere al control del uso correcto de dispositivos para la administración de fármacos e inhaladores.

Antecedentes de la invención

15 La mayoría de las enfermedades crónicas respiratorias y nasales, así como algunas enfermedades sistémicas, se tratan con medicamentos inhalados. Sin embargo, un problema con la administración de medicamentos por inhaladores es que los pacientes a menudo no toman sus medicamentos según las indicaciones. La no adherencia a los regímenes de medicación se refiere a pérdida de dosis de medicación, a una técnica incorrecta al usar el inhalador y potencialmente a una sobremedicación. La no adherencia es un problema importante enraizado en la falta de comprensión sobre la medicación y la incompreensión de las instrucciones de uso. Para la medicación inhalada, la adherencia implica tanto el uso del inhalador a la hora correcta del día (adherencia temporal) como la manera correcta (adherencia de la técnica). Las tasas de no adherencia solo entre los pacientes con asma varían del 30 % al 70 %. La detección de cuándo y cómo se usa un inhalador mediante el análisis de grabaciones acústicas del uso del inhalador puede proporcionar evidencia sobre la adherencia de los pacientes con su régimen de medicación inhalada. Escuchar manualmente las grabaciones acústicas del uso de inhaladores para evaluar la adherencia es un proceso tedioso y lento y, por lo tanto sería de gran valor un dispositivo o sistema que pueda llevar a cabo esta tarea de manera automática y precisa.

25 Existen varios desafíos asociados con el análisis de la técnica del inhalador del paciente mediante el uso de la acústica en entornos no controlados. A menudo, el paciente o el entorno de fondo en el que el paciente usa su inhalador generan grandes cantidades de artefactos. En muchos casos se ha encontrado que los pacientes exhalan involuntariamente en la boquilla de un inhalador, dispersando parte o incluso la totalidad de la medicación. Hay muchos sistemas que intentan usar información acústica para analizar los caudales en términos de rendimiento del inhalador.

30 Uno de estos sistemas se ha divulgado por la publicación de patente británica número GB 2 395 437, asignada a Profile Respiratory Systems, que divulga un sistema que emplea sensores para identificar sonidos en el funcionamiento del dispositivo y se asocia principalmente con la investigación de caudales en términos de rendimiento del inhalador, sin embargo, el sistema no identifica efectivamente los errores en la operación del inhalador.

35 Se divulga otro sistema por parte de la publicación de patente PCT número WO2011/135353, asignada a Sagentia Limited, que divulga un dispositivo de suministro de medicamentos que incluye sensores y circuitos de procesamiento que pueden detectar eventos operativos, tales como caudales y administración de medicamento, en varios tipos de inhaladores, tales como inhaladores de polvo seco, inhaladores de dosis medidas, inhaladores nasales y nebulizadores. La información determinada por los circuitos de procesamiento puede usarse para proporcionar retroalimentación al usuario o puede almacenarse o transmitirse para su posterior análisis. Sin embargo, un problema con este enfoque es que no se identifican errores en la técnica. Después de clasificar manualmente varios cientos de grabaciones de audio del uso del inhalador, de una amplia gama de personas, es evidente que hay una gran cantidad y variedad de posibles errores de la técnica del usuario. El producto de Sagentia identifica si se logra el perfil de flujo de inhalación máximo, según lo indicado por los fabricantes. Sin embargo, si el paciente ha exhalado en el inhalador antes de la inhalación, la dosis del medicamento disponible se reducirá, lo que podría dar lugar en una dosis perdida. Las exhalaciones en el dispositivo pueden dispersar el medicamento e introducir una fuente de humedad en el inhalador. La naturaleza hidrotópica del fármaco significa que es probable que se combine con el vapor de agua y se aglomere en el dispositivo. Esto puede conducir a una dosificación excesiva en inhalaciones posteriores. Otros errores del usuario incluyen no contener la respiración durante la duración requerida después de una inhalación e inhalaciones inadecuadas, tales como inhalaciones repetidas cortas en lugar de una inhalación continua larga.

40 Otros sistemas en la técnica incluyen el documento WO2011/083377, asignado a Philips Electronics; el documento EP 0 387 222, Draco AB; y el documento US2011/290240, Meyer Adam et al., que identifican un error de técnica, a saber, el caudal para lograr el perfil de flujo correcto, sin embargo, estos sistemas sufren inherentemente los mismos problemas descritos anteriormente. El artículo "Segmentation of expiratory and inspiratory sounds in baby cry audio recordings using hidden Markov models" por Kentaro Katahira et al. describe una aplicación de técnicas de aprendizaje automático para identificar las fases de espiración e inspiración de la grabación de audio de los llantos de bebés humanos.

Por lo tanto, es deseable proporcionar un sistema y procedimiento de detección automática que sea capaz de identificar el protocolo completo del medicamento, o la falta de este, cuando se usa un inhalador. Esto incluye, registrar el número de dosis de medicación tomadas, el momento de estas dosis y la adherencia al protocolo de uso prescrito para ese inhalador.

5

Es un objeto de la invención proporcionar un dispositivo que pueda grabar información acústica pertinente sobre el uso del inhalador y uno que proporcione información valiosa sobre la adherencia de los pacientes a su medicación.

10 **Sumario de la invención**

De acuerdo con la invención, se proporciona, como se establece en las reivindicaciones adjuntas, un sistema adecuado para controlar la técnica del usuario de un dispositivo inhalador configurado para la administración de un medicamento, comprendiendo dicho sistema:

15

un micrófono adaptado para detectar el sonido producido durante el funcionamiento del dispositivo inhalador;

20

circuitería de procesamiento operable para procesar una señal de datos obtenida del micrófono, en donde dicha señal de datos comprende información acústica detectada, la circuitería de procesamiento está adaptada para determinar las características de respiración por inhalación y exhalación que ocurren durante el uso, analizando los componentes temporales y espectrales de la información acústica detectada y procesada para diferenciar entre una inhalación y una exhalación, en base a los componentes temporales y espectrales.

25

La invención está definida por la reivindicación 1 adjunta. Hay varios aspectos únicos de la invención: el uso de señales acústicas para interpretar cómo se usa el inhalador mediante la combinación de información de temporización y medidas cuantitativas de la efectividad de la técnica del inhalador. Se apreciará que en el contexto de la presente invención la invención puede usarse para analizar información de cualquier tipo de dispositivo inhalador o dispositivo respiratorio. Otros dispositivos utilizan métodos mecánicos para evaluar el poder de inhalación sin registro del uso del inhalador. Tampoco proporcionan un registro de cómo de bien estaba usando un paciente su inhalador durante ciertos períodos de tiempo para informar al facultativo de problemas consistentes. La función de procesamiento de datos de la invención puede realizarse en el dispositivo inhalador o en un dispositivo de procesamiento separado, tal como un dispositivo de computación personal independiente, o compartirse entre dispositivos dependiendo de cómo esté configurada la función de procesamiento de datos. Los registros de inhalación, asociados con el uso del inhalador, se pueden usar para inferir directamente la función pulmonar del paciente y la respuesta al tratamiento. En particular, los cambios en el volumen de inhalación a lo largo del tratamiento están relacionados con las características acústicas de la inhalación, incluida la energía acústica, la amplitud máxima y mediana, el tiempo de amplitud creciente, la duración de la inhalación. También las características de exhalación, registradas cuando el paciente exhala, se relacionan con el grado de limitación del flujo de aire. Además, según la evidencia directa, el dispositivo puede informar al usuario y a otros sobre la salud del paciente a través de información sobre la capacidad pulmonar y el flujo de aire, cambios clínicos en respuesta a los medicamentos. Finalmente, el dispositivo puede proporcionar información sobre varios aspectos de la cognición, incluida la función cognitiva ejecutiva.

30

35

40

45

Según la invención, la circuitería de procesamiento comprende además medios para identificar las características de cebado o formación de ampollas del fármaco para identificar que un medicamento está a punto de administrarse antes de una inhalación.

50

Según la invención, las características de cebado del fármaco comprenden una señal acústica generada por un mecanismo, por ejemplo, una palanca, adaptada para liberar el medicamento que genera un perfil de energía único del movimiento de la palanca implicado con el ruido de formación de ampollas en una cápsula para liberar el medicamento.

55

En un modo de realización, el análisis de los componentes temporales proporciona un indicador de adherencia temporal que indica que se administra el volumen correcto de medicación a los intervalos temporales correctos.

60

En un modo de realización, el sistema está adaptado para ser reconfigurado para diferentes requisitos de adherencia temporal dependiendo del dispositivo y medicamento a utilizar.

En un modo de realización, se proporcionan medios para identificar inhalaciones múltiples; o una exhalación antes de la inhalación después de la formación de ampollas de la cápsula.

65

En un modo de realización, se proporcionan medios para identificar un volumen de inhalación insuficiente para liberar el medicamento o administrar el volumen correcto del medicamento después de la formación de ampollas de la cápsula.

- En un modo de realización, la circuitería de procesamiento comprende medios para identificar diferentes componentes de frecuencia para diferenciar entre inhalaciones y exhalaciones.
- 5 En un modo de realización, el dispositivo comprende medios para comparar una descomposición de valores singulares del espectro de potencia a corto plazo de la señal con un umbral predefinido para identificar posibles sonidos respiratorios. La tasa de cruce cero de los sonidos respiratorios se compara con un umbral predefinido para confirmarlos como sonidos respiratorios utilizando dichos medios de comparación.
- 10 En un modo de realización, la señal se procesa para determinar los componentes del dominio de frecuencia de los sonidos respiratorios identificados y los medios para clasificar los sonidos detectados como una inhalación o una exhalación.
- 15 En un modo de realización, la circuitería de procesamiento comprende medios para rastrear el tiempo de uso del inhalador del dispositivo para el análisis de la adherencia.
- En un modo de realización, se proporcionan medios para calcular la amplitud mediana y la duración de una inhalación identificada para determinar la cantidad de medicamento liberado desde el dispositivo.
- 20 En un modo de realización, se proporcionan medios para calcular la amplitud de una exhalación identificada para determinar si el medicamento se ha dispersado desde el inhalador, antes de que se haya producido la inhalación.
- En un modo de realización, se proporcionan medios para calcular la energía mínima para dispersar el medicamento que se ha logrado en la exhalación.
- 25 En un modo de realización, se proporcionan medios para calcular la duración de cualquier sonido respiratorio.
- En un ejemplo, se proporcionan medios para registrar y almacenar una marca de tiempo que indica cuándo se usa el dispositivo.
- 30 En un ejemplo, el dispositivo comprende un giroscopio adaptado para identificar que el dispositivo inhalador se mantiene en el plano correcto en uso. El giroscopio asegura que el inhalador esté en la orientación correcta cuando se usa.
- 35 En un inhalador MDI, parte del protocolo consiste en agitar el dispositivo de antemano y esto se puede detectar para una correcta adherencia al protocolo por un acelerómetro. En otro ejemplo, el acelerómetro puede usarse para detectar sacudidas no deseadas del dispositivo, por ejemplo, en un dispositivo DPI, la sacudida del dispositivo después de haber sido cebada es indeseable ya que el fármaco se dispersará.
- 40 En un ejemplo, el dispositivo comprende un termistor adaptado para identificar la diferenciación entre inhalaciones y exhalaciones.
- En un ejemplo, el dispositivo comprende medios para el registro tras el cierre del inhalador con el fin de identificar las exhalaciones tras la inhalación.
- 45 En un modo de realización, se proporciona un segundo micrófono adaptado para determinar las características de inhalación o exhalación.
- En un modo de realización, el dispositivo comprende medios de memoria adaptados para almacenar información para uso posterior.
- 50 En un modo de realización, el dispositivo comprende un segundo micrófono en línea con el primer micrófono para diferenciar entre exhalaciones e inhalaciones.
- En un ejemplo, se proporcionan medios para cargar datos desde el dispositivo a un dispositivo informático separado usando una o más de una tarjeta de memoria física; un cable, por ejemplo, usando una conexión USB; o una conexión inalámbrica, por ejemplo, usando un protocolo Bluetooth.
- 55 En otro modo de realización de la invención, se proporciona un algoritmo para procesar el audio descargado desde el dispositivo. El algoritmo procesa el audio para confirmar que el inhalador se ha utilizado correctamente. Lo hace mediante la identificación de eventos que determinan si el inhalador se usó correctamente o no, por ejemplo, las inhalaciones deben diferenciarse de las exhalaciones para garantizar que el usuario haya inhalado el fármaco. El movimiento de la palanca debe identificarse para garantizar que se haya liberado el fármaco. El algoritmo no solo identifica los eventos, sino que también identifica el orden en que ocurren, ya que esto tiene un efecto directo sobre si el evento del inhalador es exitoso o no. Por ejemplo, una exhalación antes de que se forme la ampolla no afecta la administración del fármaco, pero una exhalación después de que se haya formado la ampolla de la medicación puede afectar profundamente la administración del fármaco a los pulmones del
- 60
- 65

paciente. La capacidad de identificar las exhalaciones después de la retención obligatoria de la respiración después de las inhalaciones también es única en esta invención. Las grabaciones de la acústica de la exhalación no solo confirman que el paciente ha aguantado la respiración durante un período de tiempo suficiente para permitir el suministro correcto del medicamento, sino que también permite el análisis acústico que relaciona el calibre de las vías respiratorias, tal como la presencia de firmas de sibilancias y la duración de la exhalación.

El sistema actual puede llevar a cabo el procesamiento posterior de los datos fuera de línea y presenta información sobre errores de temporización y errores técnicos en una pantalla visual que un médico o paciente puede leer fácilmente. Esta información se utilizará para educar al paciente sobre la manera adecuada de usar su inhalador.

La no adherencia a la medicación y los errores en el uso del inhalador son los problemas abordados por esta invención. La marca de tiempo de los archivos de audio proporciona un registro del uso del inhalador, lo que permite que el sistema identifique cuándo el inhalador se está sobre/infrutilizando. La identificación de eventos tales como la inhalación y la exhalación permite la identificación de errores técnicos en el uso del inhalador por parte del sujeto. Estos errores pueden ser equivalentes a las dosis perdidas.

La invención mantiene un registro de cada actuación del inhalador y puede reportar estadísticas sobre la adherencia a la medicación en términos de sincronización y errores. Un médico puede observar cualquier error constante que esté cometiendo el paciente y se propone educarlo sobre el uso correcto de este dispositivo.

En otro ejemplo, se proporciona un dispositivo inhalador adecuado para la administración de un medicamento, comprendiendo dicho dispositivo:

un cuerpo con una boquilla y un micrófono adaptado para detectar el sonido producido durante el funcionamiento del dispositivo;

circuitos de procesamiento operables para procesar una señal de datos obtenida del micrófono, en el que dicha señal de datos comprende información acústica detectada; y

los circuitos de procesamiento están adaptados para determinar las características de inhalación y exhalación que ocurren durante el uso.

En otro ejemplo, se proporciona un sistema informático implementado para monitorizar la técnica del usuario de un dispositivo inhalador configurado para la administración de un medicamento, comprendiendo dicho sistema:

un módulo o medios para procesar una señal de datos obtenida de un micrófono, en el que dicha señal de datos comprende información acústica detectada, caracterizado por

un módulo o medios para determinar las características respiratorias de inhalación y exhalación que se producen durante el uso del inhalador, mediante el análisis de los componentes temporales y espectrales de la información acústica detectada; y

un módulo o medios para diferenciar entre una inhalación y una exhalación basada en los componentes temporales y espectrales.

En otro ejemplo, se proporciona un procedimiento para controlar la técnica del usuario de un dispositivo inhalador configurado para la administración de un medicamento, comprendiendo dicho procedimiento:

procesar una señal de datos obtenida de un micrófono, en el que dicha señal de datos comprende información acústica detectada, caracterizada por los pasos de:

determinar las características respiratorias de inhalación y exhalación que ocurren durante el uso, analizando los componentes temporales y espectrales de la información acústica detectada; y

diferenciar entre una inhalación y una exhalación basada en los componentes temporales y espectrales.

También se proporciona un programa informático que comprende instrucciones de programa para hacer que un programa informático lleve a cabo el procedimiento anterior que se puede realizar en un medio de grabación, señal portadora o memoria de solo lectura.

Breve descripción de los dibujos

La invención se entenderá más claramente a partir de la siguiente descripción de un modo de realización de la misma, dada solo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 ilustra un ejemplo de dispositivo inhalador;

La figura 2 ilustra un diagrama de flujo que ilustra los pasos del circuito de procesamiento para identificar los sonidos respiratorios;

5 La figura 3 ilustra la relación entre la energía acústica y la cantidad de fármaco dispersado como resultado del soplo usando la versión "antigua" del dispositivo;

10 La figura 4 ilustra la relación entre la energía acústica y la cantidad de fármaco dispersado como resultado del soplo usando la "nueva" versión del dispositivo;

La figura 5 ilustra la relación entre la energía acústica y el caudal para inhalaciones;

15 La figura 6 ilustra la relación entre la energía acústica y la cantidad de droga extraída del inhalador como resultado de inhalaciones;

La figura 7 ilustra una configuración experimental para examinar la relación entre la energía de inhalación y el fármaco liberado desde el inhalador;

20 La figura 8 ilustra a la izquierda un dispositivo de control de la adherencia y a la derecha un dispositivo de control de adherencia unido al lado de un inhalador Seretide Accuhaler/Diskus de acuerdo con un modo de realización;

La figura 9 ilustra una señal acústica de un registro de inhalador típico con una inhalación presente entre el tiempo de 3,5 a 5,5 s;

25 La figura 10 ilustra la identificación y la detección de inicio/finalización temporal de una inhalación (indicada por las flechas) en un registro de inhalador típico por el algoritmo;

30 La figura 11 muestra la presencia de ampollas, eventos de exhalación e inhalación en (a) dominio del tiempo y (b) espectrograma de señal que ilustra el uso ideal de un inhalador;

La figura 12 ilustra un diagrama de bloques de los pasos básicos del algoritmo para analizar los registros de inhaladores de acuerdo con un modo de realización de la invención;

35 La figura 13 ilustra un diagrama de flujo de los pasos empleados para detectar eventos de ampolla y cómo se pueden mostrar;

La figura 14 ilustra un diagrama de flujo de los pasos de procesamiento del algoritmo empleado para detectar inhalaciones y exhalaciones en los archivos de audio;

40 La figura 15 ilustra cómo el algoritmo verifica qué eventos han tenido lugar, la frecuencia de tales eventos y el orden en que estos eventos han tenido lugar;

45 Las figuras 16 y 17 ilustran resultados típicos del algoritmo que pueden emplearse para evaluar o mostrar la adherencia temporal de pacientes;

La figura 18 ilustra un diagrama de bloques de los componentes para configurar el dispositivo inhalador de acuerdo con un modo de realización de la invención; y

50 Las figuras 19 y 20 ilustran una arquitectura de red de muestra para facilitar la implementación de la invención.

Descripción detallada de los dibujos

55 En un modo de realización de la presente invención, la figura 1 ilustra un dispositivo inhalador, por ejemplo, un inhalador Diskus. El inhalador comprende un sistema que consiste en un micrófono, un microprocesador, una batería y un medio de memoria o tarjeta (no se muestra). El microprocesador se activa y comienza a grabar cada vez que se abre el inhalador. Se apreciará que el sistema de la presente invención puede realizarse en un dispositivo inhalador o adaptarse a un dispositivo inhalador existente. Los datos se pueden cargar en una ubicación remota para el procesamiento posterior subsiguiente que se describirá con más detalle a continuación.

60 Con referencia al diagrama de flujo de la figura 2, la señal se procesa para evaluar el funcionamiento del dispositivo inhalador determinando la existencia y el orden de ciertas características de respiración que pueden ocurrir durante el uso del inhalador. Se compara una descomposición de valores singulares del espectro de potencia a corto plazo de la señal (Mel Frequency Cepstral coefficients (MFCCs)) con un umbral predefinido para identificar posibles sonidos respiratorios. La tasa de cruce cero de estos sonidos respiratorios también se compara con un umbral predefinido para confirmarlos como sonidos respiratorios.

La señal se procesa para determinar los componentes del dominio de frecuencia de los sonidos respiratorios identificados para clasificarlos como una inhalación o una exhalación. Se emplea una proporción de las bandas de frecuencia alta y baja para clasificar cada sonido respiratorio como una inhalación o una exhalación.

5

La señal se procesa para identificar la liberación del fármaco mediante la identificación del perfil de energía único del movimiento de la palanca relacionado con el ruido de la formación de ampollas en la cápsula del fármaco.

10

La mediana de la amplitud y la duración de la inhalación identificada se calcula para determinar la cantidad de fármaco liberado por el inhalador. La amplitud de la exhalación también se identifica para determinar si el fármaco se ha dispersado desde el inhalador, antes de que se produzca la inhalación.

15

El algoritmo usa luego esta información para determinar si se ha llevado a cabo una inhalación exitosa, parcial o no exitosa del fármaco. Un evento inhalador se clasifica como exitoso si se identifica el movimiento de la palanca y si hay una inhalación suficiente sin una exhalación previa. Se da una clasificación parcial a un evento de inhalador si la amplitud media de la inhalación está por debajo de un umbral y/o se produce una exhalación suficiente antes de la inhalación y después de la liberación de la palanca. Una clasificación fallida se referirá a un evento de inhalador donde no se ha identificado inhalación.

20

Operación de ejemplo

25

Se utilizó un micrófono Knowles Acoustics SPM0204HE5 en el diseño, ya que tiene bajos consumos de energía (250 μ A), alta sensibilidad (42dB \pm 4dB), baja relación señal/ruido (59dB) y es físicamente muy pequeño (4,72mm L x 3,76mm W x 1,25 mm H). Se apreciará que se puede utilizar cualquier micrófono adecuado. Se utiliza una tarjeta microSD, un flash NAND con interfaz en serie, debido a su consumo de energía relativamente bajo (15 mA), factor de forma pequeño y naturaleza extraíble.

30

Se eligió una batería de cloruro de litio-tionilo (Li-SOCl₂) de celda 1/10 D, ya que esta química permite un alto consumo de corriente en relación con el tamaño físico de la batería, al tiempo que proporciona suficiente capacidad para durar un mes de funcionamiento y hasta 24 meses de tiempo de espera del dispositivo antes de su uso.

35

El dispositivo puede encenderse accionando un interruptor y el microprocesador recibe energía, el firmware comienza a ejecutarse y el dispositivo se activa. El dispositivo configura inicialmente los relojes internos y externos. En segundo lugar, la tarjeta de memoria se puede inicializar, esto confirma el funcionamiento correcto de la tarjeta de memoria, lee el valor inicial del reloj de tiempo real (RTC) y establece el sector de inicio en la tarjeta en la que se registrará la próxima grabación. El microcontrolador tiene un convertidor analógico a digital (ADC) Σ - Δ de 16 bits con una referencia interna. Al inicio, el firmware debe configurar el ADC. El ADC recibe una señal de reloj del oscilador interno controlado digitalmente del microcontrolador, que está calibrado a 8MHz. Un divisor de reloj de 4 tiempos reduce esta velocidad a 2MHz, esto combinado con una tasa de sobremuestreo de 256 produce 7874 muestras por segundo, lo que equivale aproximadamente a la resolución de captura objetivo de 8kHz originalmente especificada para el dispositivo. Si bien el ADC tiene una resolución de 16 bits, la mitad de estos se descartan y solo se registran los 8 bits más significativos. Esto proporciona una velocidad de datos de poco menos de 64 kBits por segundo y una calidad de audio comparable a una llamada telefónica ISDN (línea fija digital), que es más que suficiente para fines de análisis.

40

45

50

Cuando el usuario abre posteriormente el dispositivo inhalador, se activa un interruptor de láminas magnético y se genera una solicitud de interrupción, esto activa el dispositivo desde el modo de baja potencia y activa una función, que comienza una nueva grabación. Antes de que pueda comenzar una nueva grabación, el dispositivo realiza tres comprobaciones de integridad, en primer lugar, se asegura de que el dispositivo aún no esté grabando, en segundo lugar, comprueba que el RTC funciona correctamente y, en tercer lugar, comprueba que la tarjeta funciona correctamente. El microprocesador continúa grabando hasta que se cierra el inhalador y la grabación se guarda en la tarjeta de memoria. Luego, el dispositivo pasa al modo de bajo consumo para conservar la energía de la batería.

55

60

65

Cuando el dispositivo está en modo de bajo consumo, los relojes internos se detienen para ahorrar energía. Durante este tiempo, un oscilador de cristal externo de 32.768 Hz mantiene la hora. Una vez cada segundo (cada 32.768 ciclos), un temporizador de vigilancia activa una interrupción en la que un número entero que representa el tiempo transcurrido desde que se alimentó el dispositivo se incrementa en uno. Cada vez que comienza una grabación, esta marca de tiempo se almacena como parte de los metadatos de la grabación. Durante una grabación, una función de interrupción de vigilancia aumenta una variable de temporizador que monitoriza la duración de la grabación, si la duración de la grabación excede una duración preestablecida (actualmente 120 segundos), la grabación se detendrá independientemente de la posición del interruptor para conservar la energía de la batería. Este temporizador asegura que si un inhalador se abre accidentalmente o se deja abierto después del uso, no continuará grabando indefinidamente agotando la capacidad limitada de la batería.

5 Cuando el paciente devuelve el dispositivo, es esencial que los datos se puedan leer fácilmente desde el dispositivo. La tarjeta SD se puede extraer del dispositivo, colocar en un lector de tarjetas y descargar los datos en un PC de escritorio. Alternativamente, los datos se pueden descargar con un cable directo a un USB. Desde aquí se carga en un servidor web a través de un enlace cifrado. Los metadatos del archivo del dispositivo se interpretan para calcular los tiempos en que se usó el inhalador.

10 Un aspecto importante de la invención es el posicionamiento del hardware y el firmware en el diseño del dispositivo. En un primer aspecto, la orientación del micrófono se cambió hacia abajo; Esto mejoró la fidelidad de las grabaciones de audio. Normalmente, la ubicación del micrófono está hacia arriba dentro del dispositivo y resulta en la grabación de una cantidad significativa de ruido ambiental. Un segundo aspecto de la invención fue el reemplazo de la tarjeta SD extraíble a un módulo de memoria de estado sólido. Esto redujo el ruido del procesador involucrado en la escritura de datos en la memoria y mejoró la fiabilidad del módulo de memoria. El protocolo de grabación también ha cambiado ligeramente, la grabación continúa durante 10 segundos después de cerrar el inhalador para registrar la exhalación. Finalmente, la forma en que se extraen los datos del dispositivo cambió; los datos se eliminan del dispositivo a través del acceso directo a la memoria y la conexión a USB.

20 El algoritmo procesa la señal de audio grabada de cada uso del inhalador para identificar una selección de eventos que pueden estar relacionados con la técnica del inhalador. Los eventos a identificar son: inhalaciones, exhalaciones y movimiento de palanca.

- La señal se filtra para eliminar todos los elementos de frecuencia de aproximadamente 1300Hz.
- La señal se segmenta en marcos de 700ms.
- El marco de solapamiento comienza 20 ms después del marco anterior
- El umbral adaptativo del vector singular se estableció en un 14 % más alto que el valor calculado más bajo.
- El umbral de velocidad de cruce cero se establece en 0,002. Se descubrió que esto reduce los falsos positivos mediante prueba y error.
- Los eventos de respiración se identifican a partir de este proceso.
- Se extrae la amplitud media de estas muestras de respiración.
- Se emplean mediciones de densidad espectral para diferenciar entre inhalaciones y exhalaciones.
- Los valores de umbral acústico se emplean para evaluar la probabilidad de la fase de respiración al liberar el fármaco del inhalador.
- Se utiliza un árbol de decisión para clasificar el evento general del inhalador como Pasa, Fallo o Incompleto.
- El archivo de salida es un archivo de texto que contiene información sobre la presencia de eventos del inhalador, cuando ocurren en relación con otros y una clasificación de ellos en términos de los umbrales conocidos para cada tipo de evento.
- El archivo de salida cambió a una presentación más fácil para el usuario y para una importación de datos más fácil en Microsoft Excel.

50 Después de que se hayan identificado los sonidos respiratorios a partir de lo anterior, el algoritmo se establece para encontrar "soplos" en el inhalador. Las exhalaciones o "soplos" se identifican al examinar las frecuencias entre 20-200 Hz. Se ha encontrado a partir de observaciones que las exhalaciones tienen un patrón característico en esta banda de frecuencia. La densidad espectral de potencia de la señal se calcula y posteriormente se convierte en decibelios. Si la potencia media de la señal es mayor que un umbral fijo de 65dB, entonces se etiqueta como una exhalación. El umbral fijo se calculó a partir de observaciones empíricas.

60 Se utiliza el mismo procedimiento para identificar los sonidos de ampolla. Sin embargo, este movimiento de la palanca del inhalador Diskus causa un patrón distintivo a altas frecuencias. Las ampollas pueden identificarse mediante el cálculo de la densidad espectral de potencia en la banda de frecuencia de 2000-3000 Hz. Se estableció un umbral fijo de 77 dB, de nuevo establecido por observaciones empíricas, con cualquier sección de la señal por encima de este umbral clasificada como un evento de ampolla. Se estableció una restricción adicional en el sentido de que una ampolla solo puede ocurrir después de que se hayan abierto 0,5 segundos del

inhalador Diskus, cualquier posible evento de ampolla que ocurra antes de este tiempo se considera falso positivo.

5 A partir de la identificación de los eventos y su sincronización en relación con otros eventos, podemos identificar los siguientes errores técnicos

- Soplar dentro del dispositivo después del movimiento de la palanca y antes de la inhalación
- Múltiples inhalaciones con menos de 5 segundos de diferencia
- Sin movimiento de palanca
- Doble movimiento de la palanca
- Sin inhalación o muy débil
- Exhalando antes de cinco segundos después de inhalar

20 Si se identifica alguno de estos eventos, el algoritmo indicará que se ha producido un error.

Finalmente, se puede mostrar un sistema de semáforo que tiene una luz que representa cada evento del inhalador y el color de la luz representa si fue correcta en tiempo y técnica, si fue incorrecta en tiempo o técnica OR o si fue incorrecta en tiempo y técnica. Esta información puede resaltar cualquier error constante que ocurra en el uso del inhalador por un paciente.

25 Se apreciará que el hardware y el software del sistema pueden modificarse para adaptarse a varios inhaladores y protocolos de medicamentos de acuerdo con su aplicación.

Datos experimentales

30 La relación entre la energía acústica y la cantidad de fármaco dispersado en un Seretide Diskus DPI cuando se produce una exhalación en la dirección de la boquilla se describe ahora con respecto a los datos experimentales.

35 Se presume que soplar en la boquilla de un inhalador de polvo seco (DPI) como el Diskus reduce la cantidad de medicamento disponible para inhalación, si la ampolla que contiene el medicamento ha sido perforada previamente. Los pacientes que inhalan cantidades reducidas de medicación recetada corren el riesgo de no recibir los efectos terapéuticos completos previstos. Investigar cómo la intensidad de soplar en un inhalador puede afectar la cantidad de fármaco disponible para inhalar puede proporcionar evidencia empírica sobre qué nivel de exhalación se considera perjudicial. Se recomienda a los pacientes que usan DPI que exhalen normalmente pero no hacia o cerca del DPI (particularmente la boquilla). Exhalar en un DPI puede crear dos problemas. En primer lugar se puede perder la dosis de fármaco. En segundo lugar, exhalar en un DPI puede introducir humedad, lo que puede hacer que la medicación se aglomere o se adhiera al costado de la boquilla.

40 La exhalación hasta FRC (capacidad residual funcional) se considera suficiente antes de la inhalación, ya que investigaciones anteriores han encontrado que la espiración forzada no es más efectiva y también es probable que cause bronco espasmo (es decir, tos). El uso de una técnica inadecuada con DPI reduce la eficacia de los fármacos (broncodilatadores, etc.) que se administran. Un error crítico para todos los DPI es provocar el soplo en el dispositivo antes de la inhalación. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que exhalar en un DPI sería de mayor importancia con dispositivos de depósito a granel como el Turbuhaler, pero menos para el Diskus en el que las dosis unitarias se sellan hasta el cebado (formación de ampollas).

45 En un estudio previo de Melani et al., se encontró que los pacientes exhalan en una boquilla de DPI en hasta el 22 % de los casos. Ser capaz de detectar estas exhalaciones mediante el uso de un algoritmo permitirá a los médicos investigar si los pacientes están usando sus DPI correctamente. La severidad de la exhalación es importante. Si el fármaco se ha liberado en la boquilla de un DPI, se debe cuantificar el poder de la exhalación requerido para dispersar el fármaco. Saber cómo de poderosa debe ser una exhalación antes de dispersar adversamente el fármaco desde la boquilla permite establecer un umbral efectivo para detectar tales eventos mediante el uso de un algoritmo.

60 Un aspecto de la invención es conocer la relación entre la intensidad de una exhalación en la boquilla de un DPI y la cantidad de fármaco dispersado.

Se usó un inhalador Seretide Diskus DPI con fines experimentales. Los soplos se clasificaron como de naturaleza dura o blanda. Se realizó el siguiente procedimiento simple para este experimento:

65

1. Primero se pesó el inhalador antes de colocarlo directamente frente a la boca del sujeto.
2. El sujeto luego procedió a exhalar o soplar directamente en la boquilla.
3. El inhalador se pesó posteriormente una vez más para ver la cantidad de fármaco que se dispersó.
4. Cada vez que se usaba el inhalador el dispositivo registraba la acústica del soplo.
5. Se repitieron los pasos del 1 al 3 para los soplos duros y blandos.

Las figuras 3 y 4 ilustran la relación entre la energía acústica y la cantidad de fármaco dispersado desde el inhalador Diskus DPI. Las exhalaciones o los soplos se clasificaron como de naturaleza dura o blanda. Los soplos duros eran exhalaciones hasta el volumen residual, mientras que los soplos suaves eran exhalaciones hasta la capacidad residual funcional.

Los inhaladores Diskus DPI utilizados en este experimento contenían el fármaco Seretide. Este contenía 50 mcg de salmeterol y 500 mcg de propionato de fluticasona por dosis, además de 12,5 mg de lactosa (vehículo) en cada dosis. En general, esto equivalía a 13,05 mg de polvo por dosis. Se pueden usar otras variaciones de Seretide que contienen una cantidad reducida de propionato de fluticasona (250 mcg o 100 mcg).

Después de cada soplo individual se pesó el inhalador Diskus DPI en una balanza para calcular la cantidad del fármaco Seretide dispersado. La energía acústica se calculó utilizando un algoritmo diseñado para detectar exhalaciones. El algoritmo busca bandas de energía entre 20Hz y 200Hz. La energía acústica se calcula para cada sección multiplicando el cuadrado de la amplitud media de cada exhalación por su duración en segundos. La relación entre la energía acústica y el fármaco dispersado se representa en la figura 3 y la figura 4, respectivamente.

La figura 3 contiene datos obtenidos del uso del dispositivo "anterior", mientras que la figura 4 contiene datos del dispositivo "nuevo". Se probaron dos versiones diferentes del dispositivo para investigar si los hallazgos de este experimento serían diferentes.

Al examinar la figura 3, se puede ver que hay una clara diferencia en la energía acústica entre los soplos duros y los soplos suaves, como se esperaba. Sin embargo, en términos de la cantidad de fármaco dispersado, no hubo diferencias significativas entre los soplos fuertes y los suaves. Los resultados se muestran en la figura 4.

Se apreciará que la energía de un soplo tiene la posibilidad de afectar la cantidad de fármaco dispersado. Sin embargo, a partir de este experimento, se aprecia claramente que, independientemente de la intensidad del soplo, el fármaco Seretide se dispersará de la boquilla del inhalador Diskus.

Hay algunos casos en los que el fármaco dispersado pesa más que la cantidad de fármaco disponible en la ampolla (13,05 mg). Las razones para esto pueden estar en el hecho de que por cada soplo, permanecerá una pequeña cantidad del fármaco en la boquilla. La humedad introducida por la exhalación tiene el potencial de hacer que el polvo se aglomere y se adhiera al costado de la boquilla. Mientras que un soplo puede no desplazar este polvo, un segundo soplo puede hacerlo, lo que explica la dispersión anormalmente alta del fármaco.

Otra observación a tener en cuenta es que la energía acústica de los soplos es significativamente mayor en el nuevo dispositivo en comparación con el dispositivo anterior. Esto puede deberse al hecho de que la orientación del micrófono se cambió de la cara superior a la cara inferior.

Las siguientes conclusiones se pueden deducir de este experimento:

- La energía acústica difiere entre los soplos duros y blandos para el Seretide Diskus DPI utilizado en este experimento.
- El tipo de soplo no afecta la cantidad de fármaco dispersado, ya que un soplo relativamente suave tiene el potencial de dispersar la misma cantidad de fármaco que un soplo fuerte.
- La única forma real de evitar que el fármaco se escape de la boquilla es no soplar directamente en la boquilla.
- Los soplos son eventos desfavorables y se requiere un algoritmo robusto que pueda detectarlos, independientemente de cómo de poderosos sean. La pregunta sigue siendo si un soplo que tiene lugar en las proximidades de un dispositivo se clasifica como perjudicial, incluso si no se dispersa el fármaco. Se requieren más ensayos para investigar esto.

Experimento 2

Este experimento tiene que ver con la obtención de información en relación con el flujo inspiratorio/energía acústica requerida para eliminar el fármaco del DPI durante las inhalaciones. Esta relación es importante para comprender cómo de efectivamente usan los pacientes sus inhaladores. Estudios anteriores han indicado que para que la medicación por inhalador sea clínicamente efectiva, debe tener un caudal mínimo de 30 l/min. Si bien estos estudios se han centrado principalmente en la efectividad de los fármacos a diferentes caudales, este experimento simplemente tendrá como objetivo descubrir qué energías acústicas eliminan qué cantidad de fármaco del inhalador. La figura 5 ilustra la relación entre la energía acústica y la caudal para inhalaciones. La figura 6 ilustra la relación entre la energía acústica y la cantidad de fármaco extraída del inhalador como resultado de las inhalaciones.

Aunque poder identificar con precisión las inhalaciones es un paso importante en la monitorización de la adherencia poder extraer información pertinente adicional de cada inhalación e informar al médico sobre la efectividad de cada inhalación es un paso mucho mayor.

Este experimento buscará investigar y validar tales relaciones observando los caudales, las características acústicas asociadas y la masa de fármaco eliminada de un inhalador Diskus DPI.

Este experimento implicó el uso de un vacío de aire para eliminar el fármaco del inhalador Diskus. Se usó un rotámetro para medir el caudal del vacío en litros por minuto. Se usó un accesorio de fijación especialmente diseñado para mantener el inhalador Diskus en su lugar, como se muestra en la figura 7.

El experimento fue diseñado para crear idealmente un flujo realista al nivel requerido. Sin embargo, simplemente conectando el aparato al inhalador, mientras está encendido, daría resultados inciertos. Esto se debe a que el flujo de vacío caería enormemente desde un alto caudal una vez conectado al inhalador DPI debido a un cambio en la resistencia. Se usó una válvula simple de encendido/apagado para conectar el vacío y aspirar el polvo desde la boquilla del inhalador. Esto simulaba la rampa de una inhalación ya que el flujo comenzaría a una velocidad baja (0 l/min) y aumentaría a una velocidad de flujo máxima. Las siguientes secciones darán detalles del protocolo experimental seguido y los resultados obtenidos además de una discusión y conclusión de los resultados experimentales. La figura 7 ilustra la configuración del equipo requerida para llevar a cabo estos experimentos. El protocolo para este experimento fue:

- Se utilizó un inhalador Diskus ficticio para establecer el caudal requerido. Cuando se alcanzó el caudal necesario, se cerró la válvula de encendido/apagado y se reemplazó el inhalador Diskus ficticio con el Diskus de ensayo.
- El inhalador Diskus de ensayo se pesó antes de la formación de ampollas y posteriormente se colocó en el accesorio de fijación para mantenerlo en su lugar. La válvula de encendido/apagado se abrió durante un período de tiempo establecido dependiendo de la duración de inhalación requerida. Los tiempos utilizados en este experimento fueron 0,5s, 1s, 2s y 3s respectivamente.
- El inhalador Diskus de ensayo se retiró después de cada ensayo y se pesó, midiendo la masa del fármaco eliminado durante la inhalación simulada.
- El inhalador Diskus de ensayo se limpió después de cada prueba o cada cuatro pruebas, dependiendo del ensayo que se realice.
- Los caudales se ajustaron usando el inhalador Diskus ficticio y se obtuvieron resultados para los diferentes tiempos de inhalación para caudales que van desde 10 l/min hasta 100 l/min.

En relación al caudal respecto al fármaco extraído, se puede ver que la cantidad de fármaco extraído del inhalador se reduce drásticamente por debajo de 30 l/min. Este hallazgo está de acuerdo con la bibliografía previa que sugiere que 30 l/min es el caudal mínimo para que una inhalación sea clínicamente efectiva. Para este ensayo, el inhalador solo se limpió cada cuatro ejecución, para imitar el uso real del inhalador por parte de un paciente.

Para el siguiente ensayo el inhalador se limpió después de cada ejecución, se puede observar que incluso a caudales superiores a 30 l/min no se extrae todo el peso de fármaco. Esto puede tener implicaciones para la eficacia clínica de los inhaladores, ya que no se alcanza la dosis requerida.

La amplitud acústica tiene una relación lineal aproximada con el caudal. Además, la energía acústica tiene una relación de potencia con el caudal. Estos hallazgos pueden contribuir a extraer información pertinente sobre inhalaciones. Si se utilizó un algoritmo para detectar inhalaciones de pacientes con asma que usan inhaladores, entonces investigar la amplitud y la energía de las inhalaciones proporcionaría a los médicos información sobre la efectividad de cada inhalación en relación con la cantidad de fármaco extraído del inhalador.

La figura 6 muestra los datos del inhalador DPI que se emiten después de cada 4 ensayos. Los ensayos se realizaron desde 3 segundos hasta 0,5 segundos y luego se limpió el inhalador DPI. La importancia de la duración a bajos valores de energía acústica es particularmente evidente aquí. Un resultado interesante es que no siempre ocurre el aumento de la masa del fármaco eliminado durante las duraciones de los ensayos. Se puede ver en la figura 6 que los ensayos realizados durante 1 segundo extrajeron más fármaco que el ensayo realizado durante 2 segundos en 5 casos. Esto muestra que un usuario puede tomar más fármaco en algunas dosis que en otras. Este hallazgo sugiere que puede llevar a que se administren cantidades excedentes de fármaco de forma no intencionada, ya que puede estar atascado en el inhalador pero agregado a una nueva dosis que da una dosis mayor de la requerida.

Se apreciará que la duración es un factor importante para determinar la cantidad de fármaco extraído del inhalador durante las inhalaciones. La capacidad de determinar la cantidad de fármaco liberado por el inhalador combinando medidas de duración y amplitud acústica aumentará la potencia del sistema para evaluar la calidad de las fases de la respiración durante el uso del inhalador, es decir, mejorará la identificación de error técnico. Este experimento proporciona umbrales acústicos mínimos para evaluar la calidad de la inhalación.

Experimento 3

Se reclutaron para este estudio 20 pacientes con asma (11 mujeres y 9 hombres) que asisten a una clínica respiratoria para pacientes ambulatorios. El rango de edad fue de 20 a 68 (media $43,5 \pm$ desviación estándar 14,2). A todos los sujetos se les habían prescrito previamente inhaladores Seretide y estaban muy familiarizados con la mecánica del uso de dichos inhaladores. Cada uno de los sujetos recibió un inhalador tipo Seretide Accuhaler/Diskus con el dispositivo de control de adherencia conectado y se les indicó que usaran el inhalador de polvo seco como lo haría normalmente en una visita clínica. La figura 8 ilustra a la izquierda un dispositivo de control de adherencia y a la derecha un dispositivo de control de adherencia unido al lado de un inhalador Seretide Accuhaler/Diskus según un modo de realización. La adición del dispositivo de monitorización de la adherencia no tuvo impacto en el funcionamiento normal del inhalador. Cada vez que se abre el inhalador, el dispositivo de adherencia se enciende y registra la señal acústica hasta que el inhalador se cierra posteriormente. El uso del inhalador del sujeto se registró durante un período de tres meses, y cada sujeto regresó a la clínica a intervalos mensuales para cargar sus registros del inhalador en una base de datos.

Dispositivo de monitorización de la adherencia

Este estudio utiliza el inhalador Seretide Accuhaler/"Diskus" junto con un dispositivo de monitorización de la adherencia adjunto (fabricado por Vitalograph (Irlanda) Limited). El dispositivo de adherencia consta de un micrófono, un microcontrolador, una batería y una tarjeta micro SD. El micrófono es un micrófono Knowles Acoustics SPM0204HE5 de calidad media. El dispositivo de adherencia se unió de forma segura a un lado del inhalador Diskus, como se puede ver en la figura 8, permitiendo que el uso del inhalador por parte del paciente se registre sin problemas.

El dispositivo de adherencia se activa, es decir, comienza a grabar, la primera vez que se abre el inhalador de disco. Cada vez que el paciente usa el inhalador, se graba un archivo de audio del evento y se guarda como un archivo mono wav, muestreado a 7913 muestras/segundo con una profundidad de bits de 8 bits/muestra, en la tarjeta de memoria. El dispositivo de adherencia entra en modo de suspensión, para conservar energía, cuando el inhalador está cerrado.

La señal acústica de una grabación típica de un paciente se muestra en la figura 9. El procedimiento correcto para usar el inhalador Seretide Diskus implica primero deslizar el dispositivo para exponer la boquilla ($t = 0s$), deslizar una palanca que libera una dosis de medicación en la boquilla ($t = 1s$), inhalar ($t = 3,5 - 5,5s$), contener la respiración durante unos 10 segundos ($t = 5,5 - 15s$) y finalmente deslizar el dispositivo para cerrarlo.

Procesamiento de la señal

El algoritmo empleado para identificar y detectar el inicio/finalización de las inhalaciones se puede dividir en dos secciones distintas. La primera sección implica identificar y demarcar los eventos de tipo de inhalación en las grabaciones, mientras que la segunda etapa implica eliminar los falsos positivos, es decir, las clasificaciones de inhalación falsas.

La obtención de los Coeficientes Cepstrales en las Frecuencias de Mel (MFCC) es un procedimiento de parametrización para la vocalización, debido al hecho de que los MFCC modelan la variación conocida del ancho de banda crítico de los oídos humanos con la frecuencia. Se sabe que los sonidos respiratorios tienen un patrón característico que les permite distinguirse de otros sonidos. En base a esta observación, se diseñó un algoritmo para detectar este patrón.

El algoritmo pasó primero por un procedimiento de entrenamiento en un conjunto de 20 grabaciones de inhaladores seleccionados al azar. Cada señal se separó en marcos de 700ms de longitud que se solapan cada 20ms. Se calcularon 12 MFCC para cada marco en la señal, formando un cepstrograma de la señal a corto plazo. Usando la Descomposición en Valores Singulares (SVD) se calculó un vector singular normalizado a partir del cepstrograma de la señal. Los vectores singulares se pueden utilizar para capturar las características más importantes de los sonidos respiratorios obtenidos de los cálculos de MFCC. Se establece automáticamente un umbral adaptativo que es 14 % más alto que el vector singular más bajo en la grabación del inhalador. Los vectores singulares por encima del umbral adaptativo se marcaron como posibles eventos de inhalación, mientras que aquellos por debajo se descartaron. Este umbral adaptativo se encontró empíricamente para producir la detección más precisa de eventos y, posteriormente, inhalaciones en la serie de entrenamiento.

En la segunda etapa del algoritmo, se calcularon la tasa de cruce cero (ZCR) y la amplitud media para reducir el número de falsos positivos detectados por el algoritmo, es decir, artefactos clasificados como inhalaciones. Se encontró empíricamente que las inhalaciones tenían una ZCR característicamente alta en comparación con la de las no inhalaciones en la serie de entrenamiento. Por lo tanto, se introdujo una constante de umbral fijo de 0,17 para reflejar este hecho. En la serie de entrenamiento, las inhalaciones siempre tenían un ZCR por encima de este valor umbral, mientras que los falsos positivos se eliminaron con éxito.

$$ZCR = \frac{1}{N} \sum_{n=N_0+1}^{N_0+N-1} \frac{1}{2} |\text{sign}(x[n]) - \text{sign}(x[n-1])| \quad (1)$$

También se calculó la amplitud media del evento de inhalación propuesto. De forma similar al umbral de ZCR, se introdujo un umbral fijo para eliminar los falsos positivos basados en observaciones empíricas de la serie de entrenamiento. Se descubrió que las inhalaciones tienen un valor umbral de amplitud media superior a 0,012, mientras que se descartó cualquier artefacto inferior a este umbral. Se encontró empíricamente que esta combinación de valores umbral producía la detección más precisa de inhalaciones en la serie de entrenamiento y, por lo tanto, se aplicó a una nueva serie de validación de 255 archivos separados.

RESULTADOS

El algoritmo se aplicó a señales acústicas obtenidas de pacientes ambulatorios asmáticos que asistieron a una clínica respiratoria. La figura 10 muestra la identificación y la detección de inicio/finalización temporal de una inhalación en un registro típico de inhalador. El algoritmo se diseñó para que varios artefactos como el habla, la manipulación del inhalador y el ruido de fondo no se detecten como eventos. El algoritmo calcula tanto el tiempo de inicio como el de fin de la inhalación.

Para validar el algoritmo se seleccionaron al azar 255 archivos de audio para ser analizados desde la base de datos de grabaciones de inhaladores. Los archivos de audio fueron seleccionados al azar de 12 de 20 sujetos que formaron parte del estudio y los archivos también fueron seleccionados al azar de los tres meses de grabaciones de cada sujeto. Dos evaluadores humanos, capacitados por un clínico respiratorio experimentado en cómo identificar inhalaciones, clasificaron de forma independiente cada uno de los 255 archivos de audio mediante inspección visual y auditiva. Los evaluadores humanos primero identificaron si había una inhalación y en segundo lugar demarcaron el inicio y la finalización de la inhalación. Los evaluadores humanos acordaron la presencia de inhalaciones en el 100 % de los archivos de audio. La diferencia promedio entre los evaluadores en la detección del tiempo de inicio de las inhalaciones fue de ± 19 ms, mientras que la diferencia promedio en los tiempos de finalización fue de ± 15 ms.

La Tabla I muestra el rendimiento del algoritmo en la detección de inhalaciones, en comparación con el de los evaluadores humanos. Los resultados se clasificaron como Verdadero Positivo (TP), Falso Positivo (FP) y Falso Negativo (FN), de acuerdo con la clasificación de los evaluadores humanos. Se encontró que el algoritmo tenía una sensibilidad (Sen) del 95 %, especificidad (Spe) del 94 % y una precisión (Acc) del 89 % en la detección de inhalaciones.

TABLA I

TABLA DE DESEMPEÑO DEL ALGORITMO							
Grabaciones de inhaladores	Total # inhalaciones	IP	FP	FN	Sen	Spe	Acc
255	255	242	16	13	95 %	94 %	89 %

El resultado del algoritmo para identificar con precisión el inicio y la finalización de las inhalaciones se muestra en la Tabla II y la Tabla III, respectivamente. Para este análisis solo se consideraron las verdaderas inhalaciones

positivas. Para el tiempo de inicio de la inhalación, la diferencia promedio entre los evaluadores humanos fue de $\pm 57\text{ms}$ y $\pm 61\text{ms}$ respectivamente. Para el tiempo de finalización de la inhalación, la diferencia promedio fue de $\pm 104\text{ms}$ y $\pm 107\text{ms}$. Teniendo en cuenta que se encontró que una inhalación promedio tiene una duración de 1,8 segundos, la clasificación del tiempo de inicio de la inhalación de algoritmos varió en $\pm 3,16\text{-}3,38\%$, en comparación con la clasificación de los evaluadores humanos. Además, se encontró que el tiempo de finalización de inhalación de algoritmos varía en $\pm 5,77\text{-}5,94\%$, en comparación con la clasificación de los evaluadores humanos.

TABLA II

PRECISIÓN EN EL TIEMPO DE INICIO DE LA INHALACIÓN		
	Tiempo de inicio de inhalación	
	<i>Evaluador 1 V. Algoritmo</i>	<i>Evaluador 2 V. Algoritmo</i>
Diferencia promedio (+/-)	57ms	61ms

TABLA III

PRECISIÓN EN EL TIEMPO DE FINALIZACIÓN DE LA INHALACIÓN		
	Tiempo de finalización de inhalación	
	<i>Evaluador 1 V. Algoritmo</i>	<i>Evaluador 2 V. Algoritmo</i>
Diferencia promedio (+/-)	104ms	107ms

El sistema de la invención ha sido diseñado para detectar y demarcar automáticamente inhalaciones a partir de grabaciones de uso de inhaladores en entornos del mundo real. La validación del algoritmo se completó ejecutándolo en 255 archivos de audio obtenidos de registros de inhaladores reales de pacientes con asma y comparándolo con los resultados de la clasificación manual. Los resultados han indicado que el algoritmo pudo detectar, en promedio, inhalaciones en el 95 % de las grabaciones de audio que contenían inhalaciones según los evaluadores humanos. El algoritmo tenía una especificidad del 94 %, mientras que la identificación precisa de inhalaciones tuvo lugar, en promedio, en el 89 % de los archivos de audio. Este alto nivel de precisión es un resultado prometedor si este enfoque se incluye en un sistema totalmente automatizado para identificar inhalaciones de grabaciones de audio.

De las inhalaciones que detectó el algoritmo, se observó que era capaz de identificar los tiempos de inicio/finalización de las inhalaciones con un alto grado de precisión.

En comparación con los evaluadores humanos, el algoritmo difirió en el tiempo de inicio de inhalación en $\pm 57\text{ms}$ y $\pm 61\text{ms}$ y en el tiempo de finalización de inhalación en $\pm 104\text{ms}$ y $\pm 107\text{ms}$. Una posible explicación de por qué el algoritmo no fue tan preciso al detectar el tiempo de finalización de la inhalación, en comparación con el tiempo de inicio, se puede encontrar en la mecánica del uso del inhalador.

La inhalación de medicaciones para el asma usando inhaladores implica una inhalación profunda y constante del usuario, con el fin de inhalar el fármaco con éxito en las vías respiratorias pequeñas de los pulmones. Dichas inhalaciones tienen un patrón característico, tanto en el dominio del tiempo como en el de la frecuencia, cuando los usuarios siguen la técnica de inhalación correcta. El inicio de una inhalación suele ir acompañado de un período de silencio en el período anterior a la inhalación. Aunque los artefactos ocasionalmente pueden interferir con la precisión de la identificación del tiempo de inicio de la inhalación, el algoritmo logra una buena correlación en comparación con la de los evaluadores humanos.

La identificación precisa del tiempo de finalización de las inhalaciones a partir de las grabaciones de inhaladores representa una tarea más desafiante. A medida que los pacientes inhalan el fármaco de sus inhaladores, existe una tendencia a reducir gradualmente el caudal de inhalación en los últimos cientos de milisegundos de la inhalación. Al final de la inhalación, el paciente retirará sus labios de la boquilla del dispositivo inhalador antes de cerrar la boca y contener la respiración. La reducción en el caudal de la inhalación hacia su finalización, los artefactos sonoros producidos por la retirada de los labios de la boquilla, además de los artefactos asociados con el torpe del inhalador a medida que se retira de la zona de la boca, son una serie de factores que contribuyen a dificultar la identificación precisa de los tiempos de finalización de la inhalación.

En una versión del algoritmo se pueden incluir las siguientes modificaciones:

- Filtrado de paso de banda del audio por encima de 1300Hz

- Comparación de la amplitud media de las inhalaciones identificadas con los umbrales calculados a partir del experimento 2 generando una clasificación de la calidad de la inhalación identificada

- 5 • Medición de la tasa de flujo inspiratorio máximo (PIF) de la señal acústica para proporcionar una medida objetiva de la salud pulmonar a partir de los inhaladores.

10 Se apreciará que la invención proporciona un algoritmo que puede detectar y demarcar con precisión los registros de los inhaladores y tiene una amplia gama de implicaciones tanto para los facultativos como para los enfermos de asma. La incorporación de este algoritmo en dispositivos que pueden grabar señales de audio de pacientes que toman sus medicación para el asma abre la puerta a un enfoque completamente nuevo para la monitorización de la adherencia. El algoritmo proporciona un procedimiento rápido y fácil para analizar el uso del inhalador de los pacientes y, por lo tanto, puede proporcionar a los médicos una fuerte evidencia empírica de la adherencia de los pacientes a su medicación. Esta información puede usarse para dar retroalimentación activa a los pacientes. Dicha retroalimentación puede alentar a los pacientes a tomar un mejor control sobre su asma y conducir a una mejora general en su adherencia a su medicación. Esto a su vez puede mejorar la eficacia del régimen de tratamiento con fármaco, reducir la aparición de ataques de asma y disminuir las hospitalizaciones.

20 Se apreciará que las aplicaciones del algoritmo incluyen la extracción de características pertinentes de inhalaciones que pueden usarse para proporcionar información en tiempo real sobre las condiciones pulmonares del paciente en un escenario de monitorización remota.

25 En un modo de realización, el algoritmo está adaptado para analizar automáticamente la adherencia al inhalador del paciente. La adherencia temporal de un paciente a su medicación con inhalador se puede analizar a partir de la marca de fecha y hora de cada archivo de audio obtenido. La adherencia a la técnica se puede analizar mediante la detección de los eventos de respiración y ampollas en la señal de audio, el número de cada evento presente y el orden en el que tienen lugar los eventos. La invención proporciona un medio para que toda esta información sobre el uso del inhalador se compile en un formato fácil de entender y accesible tanto para el médico como para el paciente.

30 *Dispositivo de grabación acústica*

35 Como se describió anteriormente, el dispositivo de acuerdo con un modo de realización de la presente invención se puede usar junto con un inhalador Diskus de uso común. El dispositivo comienza a grabar una vez que se abre el inhalador Diskus y se apaga cuando éste se cierra. La acústica del uso del inhalador se registra como archivos WAV mono, a una frecuencia de muestreo de 8000 Hz y una resolución de 8 bits/muestra. El dispositivo tiene suficiente duración de la batería para registrar el uso del inhalador del paciente hasta un período de un mes.

40 Para validar el rendimiento de un algoritmo, se registraron datos de 12 pacientes asmáticos residentes en la comunidad (6 mujeres y 6 hombres). El rango de edad de los pacientes reclutados fue de 20-83 (media 49 ± 18 años). Todos los pacientes tenían experiencia previa en el uso de inhalador Diskus DPI. El inhalador Diskus utilizado contenía el fármaco combinado Seretide, que se compone de salmeterol y propionato de fluticasona. En cada inhalador había 60 dosis de fármaco Seretide.

45 Cada paciente recibió un inhalador Diskus por parte de su médico junto con el dispositivo por un período de un mes. El dispositivo estaba unido de forma segura al inhalador donde no tenía afección a la mecánica del uso del inhalador. Se instruyó a los pacientes para que usaran su inhalador de manera normal y no se les dio ningún consejo adicional o entrenamiento especial. Los pacientes usaron su inhalador como parte de su rutina diaria normal. Después de usar su inhalador habilitado para el dispositivo durante un mes, los pacientes regresaron a su clínica donde se retiró el dispositivo del inhalador y los archivos de audio se cargaron en una base de datos para su análisis.

50 *Uso correcto del inhalador Diskus*

55 El inhalador Diskus se diseñó originalmente para facilitar el uso y la aceptabilidad del paciente y se ilustra en la figura 1. Cuando los pacientes reciben un inhalador Diskus, su médico les instruye sobre cómo usar el dispositivo correctamente. Para validar el dispositivo de la presente invención se indicó a los pacientes que usaran su inhalador dos veces al día. Como había 60 dosis en cada inhalador esto corresponde con 30 días de uso correcto. El inhalador Diskus se abre deslizando un agarre para el pulgar para dejar expuesta la boquilla. Cuando esto ocurre, el dispositivo se enciende y comienza a grabar audio. Luego se tira de una palanca que abre una lámina de ampolla que contiene la medicación dentro de la boquilla (evento de ampolla). Un ruido de clic indica que la lámina de la ampolla fue perforada y que hay medicación disponible en la boquilla para inhalar. Luego se le indica al paciente que exhale suavemente lejos de la boquilla, teniendo especial cuidado de no exhalar dentro de la boquilla. Luego deben sellar sus labios con fuerza alrededor de la boquilla, inhalar de manera constante y

profunda y contener la respiración durante 10 segundos. Luego, después de los 10 segundos, el paciente debe exhalar lentamente. Una vez que esto se haya completado el paciente debe usar el agarra para el pulgar de nuevo para deslizar el inhalador Diskus a su posición original. Cuando el inhalador Diskus está completamente cerrado, el dispositivo se apagará y guardará el archivo de audio en su memoria interna.

5

Algoritmo de adherencia técnica

El algoritmo diseñado para detectar los eventos comunes del inhalador pasó inicialmente por una fase de entrenamiento. Los 12 pacientes reclutados proporcionaron 609 archivos de audio en total. De estos, 202 (33 % del total de archivos disponibles) fueron seleccionados al azar y empleados en la fase de entrenamiento del algoritmo. Esta cantidad específica de archivos se seleccionó para la fase de entrenamiento con el fin de desarrollar una estimación sólida del uso típico de inhaladores. Los eventos del inhalador que se detectarán específicamente a partir de las grabaciones de audio son ampollas y respiraciones (ambas inhalaciones y exhalaciones). Para detectar los eventos de ampolla, se calculan características tales como la potencia media en bandas de frecuencia seleccionadas, amplitud y duración. La presencia de ampollas, eventos de exhalación e inhalación, se muestran en la figura 11 (a) dominio de tiempo y (b) espectrograma de señal que ilustra el uso ideal del inhalador. Se empleó un enfoque de Coeficientes Cepstrales en las Frecuencias (MFCC) para detectar respiraciones en este estudio debido al hecho de que las respiraciones tienen un patrón característico de MFCC que les permite distinguirse de otros sonidos. En la figura 12 se muestra un diagrama de bloques de los pasos básicos que toma el algoritmo para analizar los registros de los inhaladores.

10

15

20

25

Como se mencionó anteriormente, el algoritmo calcula los MFCC para detectar respiraciones en este estudio. La extracción de MFCC es un procedimiento de parametrización para la vocalización, debido al hecho de que los MFCC modelan la variación conocida del ancho de banda crítico del oído humano con la frecuencia. Se apreciará que existen otros métodos que pueden usarse para detectar respiraciones, tales como máquinas de vectores de soporte (SVM) y modelos de mezcla gaussiana (GMM).

30

El algoritmo examina automáticamente cada archivo de audio en cuatro etapas distintas. El algoritmo primero identifica la perforación de la ampolla que contiene el fármaco (etapa 1), antes de identificar los sonidos de la respiración (etapa 2). Luego, diferencia cada sonido respiratorio detectado como inhalación o exhalación (etapa 3). Por último, el algoritmo calcula una puntuación de la técnica del usuario (etapa 4) para cada archivo de audio individual. La puntuación de esta técnica se basa en la presencia de los eventos de ampollas y respiración en las etapas 1-3, el orden en que ocurren y la cantidad de cada evento.

35

40

45

50

La primera etapa del algoritmo implica detectar la perforación de la lámina de la ampolla que contiene la medicación. La señal de audio se segmenta en ventanas de 100 ms de longitud, con un solapamiento de 10 ms. La densidad espectral de potencia media (PSD) se calcula para frecuencias entre 2000 Hz-3000 Hz. Para esta banda de frecuencia se encontró a partir de observaciones empíricas en el conjunto de datos que los sonidos de ampolla tenían una potencia media mayor que -65 dB. La razón por la cual el poder en esta banda de frecuencia fue mayor para las ampollas en comparación con las no ampollas se debe al sonido intrínseco asociado con la formación de ampollas en la lámina de fármaco en el inhalador Diskus. Se estableció un umbral fijo con cualquier marco mayor que este umbral considerado como posibles sonidos de ampolla. Luego, el algoritmo examina los sonidos de ampolla propuestos para eliminar cualquier falso positivo. Se eliminan los posibles sonidos de ampolla con una amplitud normalizada máxima inferior a 0,7, además de los posibles sonidos de ampolla de más de un segundo de duración. Finalmente, se calcula la PSD media en la banda de frecuencias de 20 Hz-200 Hz. Se descubrió en el conjunto de datos de entrenamiento que las ampollas tenían una PSD media mayor que cualquier falso positivo en este rango de frecuencia, debido al sonido distintivo de una ampolla. Las posibles ampollas con una potencia inferior a -62 dB se consideran falsos positivos y se eliminan, dejando solo los verdaderos eventos de ampollas positivas. En la figura 13 se muestra un diagrama de flujo de los pasos empleados para detectar eventos de ampolla.

55

60

La etapa 2 del algoritmo implica detectar sonidos respiratorios. La señal de audio se filtra primero para eliminar los componentes de alta frecuencia por encima de 1400 Hz utilizando un filtro Chebyshev de sexto orden de tipo paso bajo. Cada señal se separa en marcos de 700 ms de longitud con un solapamiento de 20 ms. Se calculan doce MFCC para cada marco, formando un cepstrograma de la señal a corto plazo. Se emplea entonces Descomposición en Valores Singulares (SVD) para obtener un vector singular normalizado del cepstrograma de la señal. Los vectores singulares capturan las características más importantes de los sonidos respiratorios obtenidos de los cálculos de MFCC. Se establece un umbral adaptativo que es 7 % más alto que el vector singular más bajo en la grabación del inhalador. Los vectores singulares por encima de este umbral adaptativo se marcan como posibles eventos de respiración, mientras que los que están por debajo se descartan. Este umbral adaptativo se encontró empíricamente para producir la detección más precisa de las respiraciones en el conjunto de entrenamiento. Se calcula la tasa media de cruce cero (ZCR) para reducir el número de respiraciones positivas falsas detectadas por el algoritmo utilizando la ecuación 1, mencionada anteriormente.

65

Se descubrió que las respiraciones tienen una ZCR característicamente alta en comparación con las no respiraciones en el conjunto de datos de entrenamiento. Por lo tanto, se introdujo una constante de umbral fijo de

0,1 para reflejar este hecho. En el conjunto de datos de entrenamiento, las respiraciones siempre tenían una ZCR por encima de este valor umbral, mientras que los falsos positivos se eliminaron con éxito.

La etapa 3 implicaba diferenciar las respiraciones en inhalaciones y exhalaciones. Para hacer esto se calcula la densidad espectral de potencia media (PSD) de las respiraciones identificadas para frecuencias entre 2520 Hz-4000 Hz en la señal original sin filtrar. Se descubrió a partir de observaciones empíricas en el conjunto de datos de entrenamiento que las inhalaciones tenían un mayor poder en esta banda de frecuencia específica en comparación con las exhalaciones. En base a este hecho se puede establecer un umbral fijo. Se encontró que las inhalaciones tenían una potencia media mayor que -80 dB y las exhalaciones tenían una potencia media por debajo de este valor. También se encontró que la desviación estándar de la ZCR era mayor para las inhalaciones en comparación con las exhalaciones en el conjunto de datos de entrenamiento. Se estableció un umbral fijo de 0,045 con inhalaciones que tienen un valor mayor que este umbral y exhalaciones con un valor por debajo de este umbral. En la figura 14 se muestra un diagrama de flujo de los pasos de procesamiento que el algoritmo empleó para detectar inhalaciones y exhalaciones en los archivos de audio.

La última etapa del algoritmo (etapa 4) es analizar todos los eventos que tuvieron lugar en el archivo de audio y tomar una decisión con respecto a la calidad de la técnica de inhalación de un paciente. Esta información se emite como una puntuación que puede ser una de tres posibilidades; (1) se usa correctamente, (2) error de técnica o (3) no se usa. Para llegar a esta decisión, el algoritmo verifica qué eventos han tenido lugar, la frecuencia de dichos eventos y el orden en que se han producido, como se muestra en la figura 15.

Se considera que el inhalador se ha utilizado correctamente si un paciente primero ampolla la lámina y luego inhala la medicación. Para el propósito de este algoritmo se decidió que no es necesario que haya un evento de exhalación para que el inhalador se haya utilizado correctamente. Las exhalaciones pueden tener lugar antes de la ampolla o después de la inhalación, lo que aún conduce a una puntuación "utilizada correctamente" del algoritmo. Sin embargo, si el paciente exhala con fuerza en el tiempo entre la formación de la ampolla y la inhalación, se considera que han cometido un "error técnico", ya que pueden haber exhalado en la boquilla del inhalador y dispersado parte de la medicación. Tal escenario es visto como un error crítico. Cualquier otra secuencia de eventos se considera un error técnico. Por ejemplo: Una inhalación seguida de una ampolla, una ampolla pero sin inhalación, inhalación pero no inhalación, etc. Si el algoritmo detecta dos o más inhalaciones o ampollas, también se considerará que se ha producido un error técnico.

Para probar el rendimiento del algoritmo se seleccionaron 407 nuevos archivos de audio de los 12 pacientes asmáticos reclutados (67 % del total de archivos de audio obtenidos). Dos evaluadores humanos, entrenados por un médico especialista en respiración experimentado para identificar el uso correcto/incorrecto del inhalador Diskus, evaluaron de forma independiente cada uno de los 407 archivos de audio utilizando la herramienta de audio Audacity®. Cada evaluador humano examinó manualmente los archivos de audio utilizando métodos visuales y auditivos y calificó cada archivo de audio individual como uno de los tres resultados posibles: (1) se usa correctamente, (2) error de técnica o (3) no se usa.

Análisis de adherencia temporal

Como se mencionó anteriormente el dispositivo también proporciona información sobre la hora y fecha exactas en que se empleó el inhalador Diskus DPI. Usando estos datos el algoritmo calculó automáticamente el número de dosis que se tomaron cada día y representó esta información en formato de gráfico de barras. Cualquier archivo de audio de menos de un segundo de duración se descarta para este análisis debido al hecho de que este no es un período de tiempo suficiente para usar el inhalador adecuadamente.

El algoritmo diseñado está adaptado para detectar eventos de ampollas, inhalación y exhalación, analizar la frecuencia de cada evento, además del orden en que tuvieron lugar y generar una puntuación en la técnica del usuario cada vez que se emplea el inhalador. El algoritmo también analizó la hora y la fecha en que se utilizó el inhalador para generar retroalimentación sobre la adherencia temporal del paciente. La figura 16 ilustra una salida típica del algoritmo que puede emplearse para evaluar la adherencia temporal del paciente. En este gráfico de barras se puede observar si un paciente toma una sobredosis, una subdosis o toma la cantidad correcta de dosis de su medicamento por cada día que debe usar su inhalador.

La puntuación de la técnica de usuario del paciente para cada archivo de audio del inhalador, tal como lo calcula el algoritmo, se almacena en un archivo de texto. Sin embargo, con el fin de presentar la puntuación técnica específica que el algoritmo calcula tanto para los médicos como para los pacientes, se decidió que sería necesaria una versión más interpretable de la presentación de esta información. Investigaciones previas han sugerido que las personas perciben las señales visuales con mayor precisión de la información posicionada a lo largo de una escala común. En base a esta información, el mejor procedimiento para visualizar datos es mediante el uso de diagramas de dispersión y gráficos de barras. Es por esta razón que se utilizó un gráfico de barras para mostrar información sobre la adherencia temporal. Los colores también se usan ampliamente en la visualización de datos para indicar niveles apropiados de riesgo (es decir, verde = seguro, rojo = peligro). Se creó un diagrama de dispersión de semáforos para mostrar los resultados de los algoritmos en la adherencia técnica.

Un ejemplo de una disposición de este tipo se muestra en la figura 17. Este gráfico de salida muestra información sobre la hora y la fecha en que se usó el inhalador, además de cómo se usó el inhalador. Un color verde indica que el inhalador se usó correctamente, mientras que el color naranja indica que hubo un error técnico. Esto permite a los médicos examinar la adherencia de un paciente a su medicación con inhalador, mientras que también proporciona un procedimiento para que los pacientes comprendan fácilmente cuándo y cómo están usando su inhalador. La figura 18 ilustra un diagrama de bloques de los componentes para formar el dispositivo inhalador de acuerdo con un modo de realización de la invención como se describió anteriormente.

En otro aspecto de la invención, el dispositivo de la invención puede usarse con un servicio de portal web como se muestra en las figuras 19 y 20. El portal web es un sistema en línea para recopilar, organizar y visualizar los resultados de los protocolos de monitorización de inhaladores. El portal web utiliza las grabaciones de audio, sus nombres de archivo y la salida del algoritmo de procesamiento como entradas para proporcionar al usuario información detallada sobre el uso del inhalador.

Las grabaciones extraídas del dispositivo se cargan en el servidor del portal web. La hora y la fecha de cada grabación se extraen de la marca de tiempo de la grabación de audio, es decir, el nombre del archivo y esta información se utilizan para presentar una representación visual de las horas en que se usó el inhalador. El trazado de estos datos refleja los eventos del inhalador que están fuera del uso recomendado del inhalador, es decir, dosis de medicación que se toman demasiado temprano, lo que indica una dosis excesiva y dosis de medicación que se toman demasiado tarde, lo que indica dosis perdidas.

El portal web facilita la clasificación manual de grabaciones de audio. La clasificación manual permite al usuario escuchar cada grabación y clasificarla de acuerdo con un número establecido de opciones como: pasa, fallo, "exhalación presente después de la ampolla y antes de inhalaciones" y "respiración no contenida durante 5 segundos". Estas opciones se han establecido de acuerdo con la investigación que se ha llevado a cabo en términos de inhaladores Diskus, pero se pueden modificar para incluir opciones que sean apropiadas para otros inhaladores. El resultado de la clasificación manual se ilustrará en el diagrama. El portal web también puede leer los resultados de salida del algoritmo de procesamiento y mostrar los resultados en un formato visual. El algoritmo clasifica cada registro como pasa, fallido o incompleto y los motivos asociados de incompleto y fallido, todos se ilustran en los diagramas generados. El portal web también proporciona una función de sobre-lectura, todos los archivos pueden ser revisados por un sobre-lector e indica un acuerdo o desacuerdo. El portal web se puede ajustar para reflejar varios protocolos de uso de inhaladores y errores adicionales que podrían observarse con diferentes inhaladores.

Un uso típico del portal web de acuerdo con la invención es cuando un paciente devuelve el dispositivo a un médico que carga los datos en el portal web. El algoritmo procesa los datos cargados y proporciona un diagrama de los últimos eventos de inhaladores clasificados en términos de adherencia temporal y adherencia técnica. El médico podría inspeccionar visualmente los datos para determinar si el paciente está usando su inhalador correctamente, tanto en términos de toma de dosis como en la técnica del inhalador y asesorar sobre cualquier estrategia para mejorar la adherencia. El médico también puede ver los perfiles de adherencia de los meses anteriores para determinar si hay problemas a largo plazo con la adherencia que pueden requerir una intervención adicional. Se apreciará que parte de la funcionalidad del algoritmo se puede almacenar en el dispositivo inhalador o en un dispositivo informático separado. Los datos registrados por el dispositivo inhalador se pueden descargar en el dispositivo informático separado para procesar posteriormente los datos como se describe anteriormente.

Los modos de realización en la invención descritos con referencia a los dibujos comprenden un aparato informático y/o procesos realizados en un equipo informático. Sin embargo, la invención también se extiende a programas informáticos, particularmente programas informáticos almacenados en o en un soporte adaptado para llevar la invención a la práctica. El programa puede estar en forma de código fuente, código objeto, o un código fuente intermedio y código objeto, tal como en forma parcialmente compilada o en cualquier otra forma adecuada para usar en la implementación del procedimiento de acuerdo con la divulgación. El soporte puede comprender un medio de almacenamiento tal como ROM, por ejemplo, CD ROM, o medio de grabación magnético, por ejemplo, una tarjeta de memoria o disco duro. El soporte puede ser una señal eléctrica u óptica que puede transmitirse a través de un cable eléctrico u óptico o por radio u otro medio.

En la memoria descriptiva, los términos "comprenden, comprende, comprendido y que comprenden" o cualquier variación de los mismos y los términos "incluyen, incluye, incluido y que incluyen" o cualquier variación de los mismos se consideran totalmente intercambiables y se les debe dar a todos la interpretación más amplia posible y viceversa.

La invención no se limita a los modos de realización descritas anteriormente en el presente documento, sino que pueden variarse tanto en construcción como en detalle.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema para monitorizar la técnica de usuario de un dispositivo inhalador configurado para la administración de un medicamento, comprendiendo dicho sistema:
- un micrófono adaptado para detectar el sonido producido durante el funcionamiento de un dispositivo inhalador;
- 10 circuitería de procesamiento operable para procesar una señal de datos obtenida del micrófono, en el que dicha señal de datos comprende información acústica detectada,
- la circuitería de procesamiento se adapta para determinar las características de la respiración por inhalación y exhalación que se producen durante el uso, analizando los componentes temporales y espectrales de la información acústica detectada y procesada para diferenciar entre una inhalación y una exhalación, en función de los componentes temporales y espectrales,
- 15 **caracterizado porque** la circuitería de procesamiento comprende además medios para identificar una característica de cebado o formación de ampollas del medicamento del dispositivo para identificar que un medicamento está a punto de administrarse antes de una inhalación mediante el análisis de una señal acústica generada por un mecanismo de palanca del dispositivo inhalador, adaptado para liberar el medicamento que genera un perfil de energía único del mecanismo de palanca relacionado con el ruido de liberación del medicamento.
- 20 2. El sistema de cualquier reivindicación precedente en el que el análisis de los componentes temporales y acústicos proporciona un indicador de adherencia temporal que indica que se administra el volumen correcto de medicación a intervalos temporales correctos.
- 25 3. El sistema de la reivindicación 2, en el que la circuitería de procesamiento está adaptada para ser reconfigurada para procesar diferentes requisitos de adherencia temporal dependiendo del dispositivo y un medicamento a utilizar.
- 30 4. El sistema de cualquier reivindicación precedente que comprende medios para identificar inhalaciones múltiples; o una exhalación antes de la inhalación después de que se haya activado un mecanismo de cebado del fármaco, por ejemplo después de la formación de ampollas en una cápsula.
- 35 5. El sistema de cualquier reivindicación precedente que comprende medios para identificar un volumen de inhalación insuficiente para liberar la medicación o administrar el volumen correcto de la medicación después de que se haya activado el mecanismo de cebado del fármaco, por ejemplo, después de la formación de ampollas de la cápsula.
- 40 6. El sistema de cualquier reivindicación precedente en el que la circuitería de procesamiento comprende medios para identificar diferentes componentes de frecuencia para diferenciar entre inhalaciones y exhalaciones que se utilizarán para la identificación de errores de la técnica del usuario.
- 45 7. El sistema de cualquier reivindicación precedente que comprende medios para comparar una tasa de cruce cero, una descomposición de valor singular de un espectro de potencia a corto plazo de la señal de datos a un umbral predefinido para identificar posibles sonidos respiratorios para ser utilizados para la identificación de errores de la técnica del usuario.
- 50 8. El sistema de la reivindicación 7, en el que se compara una velocidad de cruce cero de los sonidos respiratorios con un umbral predefinido para confirmar estos como sonidos respiratorios usando dichos medios de comparación.
- 55 9. El sistema de cualquier reivindicación precedente en el que la señal se procesa para determinar los componentes del dominio de frecuencia de los sonidos respiratorios identificados y los medios para clasificar los sonidos detectados como una inhalación o una exhalación.
- 60 10. El sistema de cualquier reivindicación precedente que comprende medios para calcular una amplitud acústica mediana y la duración de una inhalación identificada para determinar una cantidad de medicamento liberado desde el dispositivo.
- 65 11. El sistema de cualquier reivindicación precedente que comprende medios para calcular una amplitud de una exhalación identificada con el fin de determinar si el medicamento se ha dispersado desde el dispositivo inhalador, antes de que haya ocurrido la inhalación.

12. El sistema de cualquier reivindicación precedente que comprende medios para calcular una energía mínima para dispersar en las vías respiratorias el medicamento que se ha logrado en la exhalación.

5 **13.** El sistema como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende un segundo micrófono adaptado para determinar las características de respiración por inhalación o exhalación y/o cancelar el ruido ambiental.

10 **14.** Un programa informático que comprende instrucciones de programa para provocar que el programa informático cuando se ejecuta en la circuitería de procesamiento de un sistema como se reivindica en la reivindicación 1, lleve a cabo los siguientes pasos: procesar una señal de datos obtenida de un micrófono, en el que dicha señal de datos comprende información acústica detectada; determinar las características de respiración por inhalación y exhalación que ocurren durante el uso, analizando los componentes temporales y espectrales de la información acústica detectada; diferenciar entre una inhalación y una exhalación basadas en los componentes temporales y espectrales; e identificar las características de cebado o formación de ampollas del medicamento del dispositivo inhalador monitorizado por el sistema para identificar que un medicamento está a punto de ser liberado antes de una inhalación mediante el análisis de una señal acústica generada por un mecanismo de palanca del dispositivo inhalador y adaptada para liberar el medicamento que genera un perfil de energía único del mecanismo de palanca relacionado con el ruido de la liberación del medicamento.

15

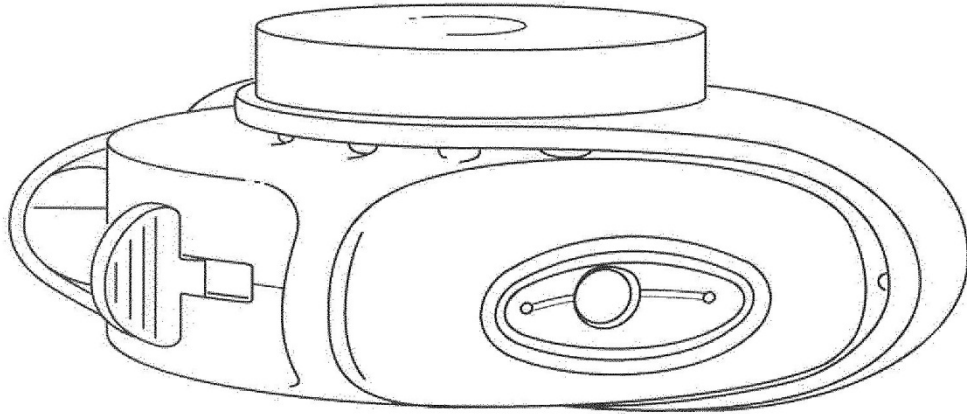


Figura 1

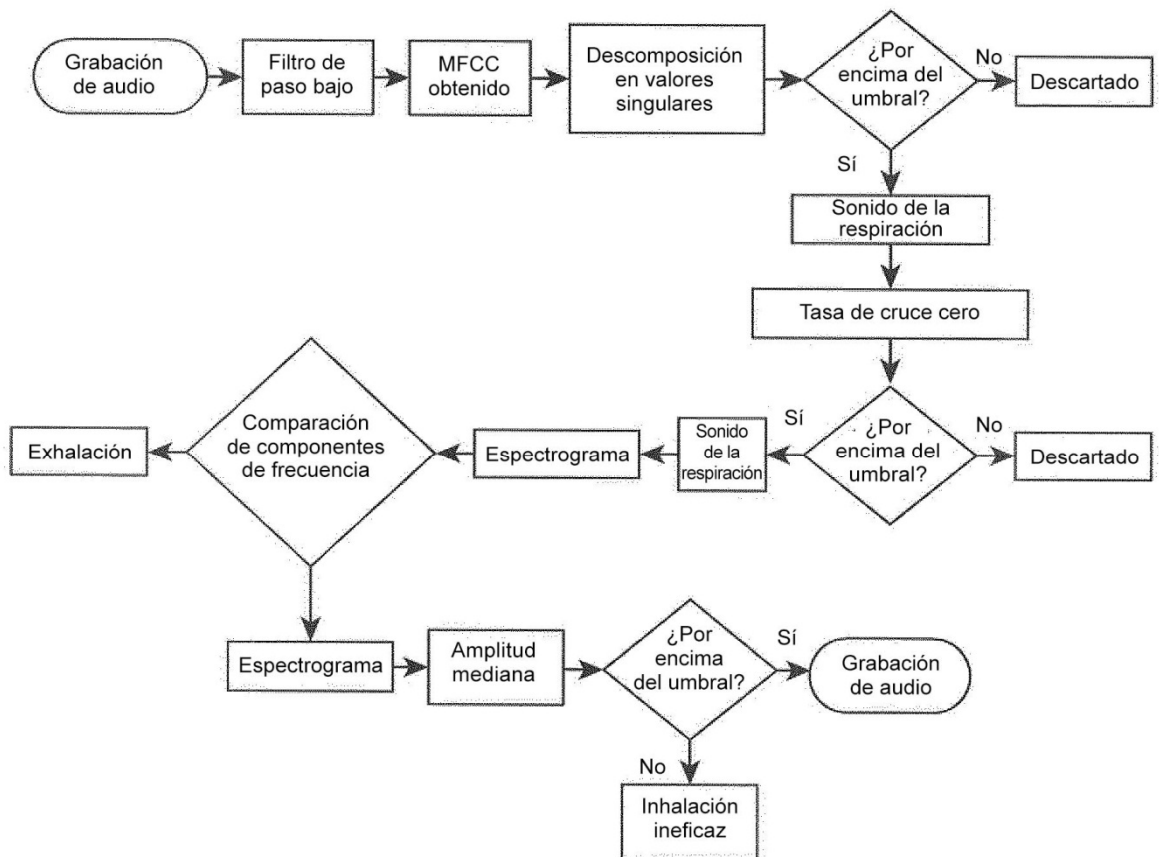


Figura 2

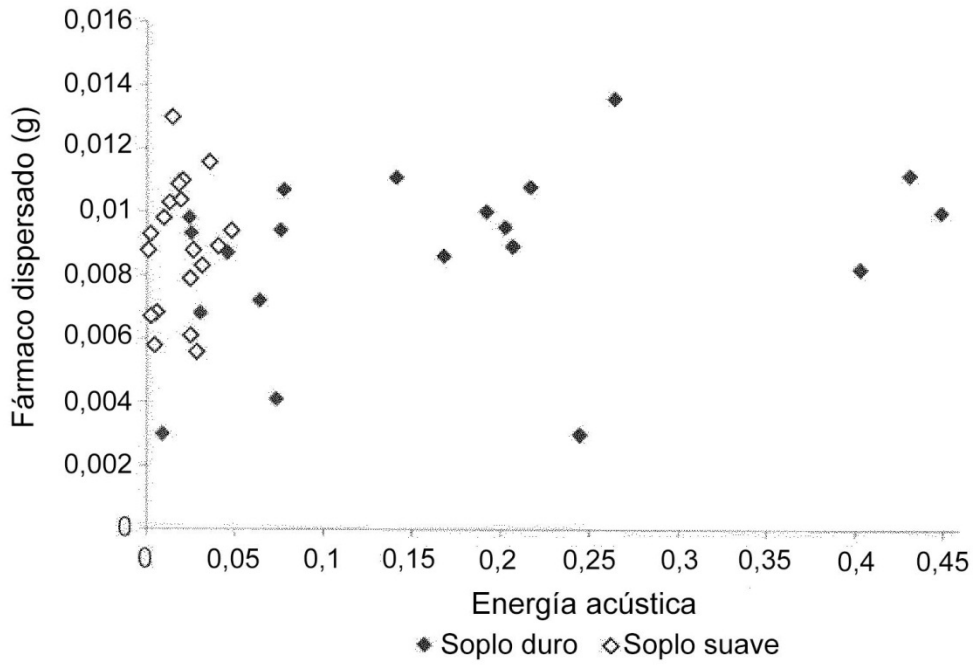


Figura 3

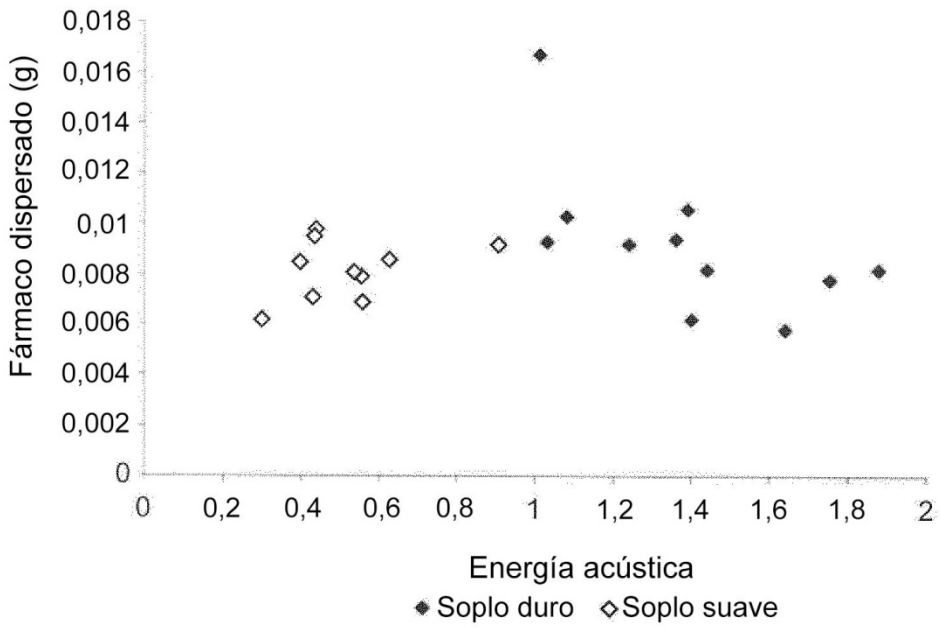


Figura 4

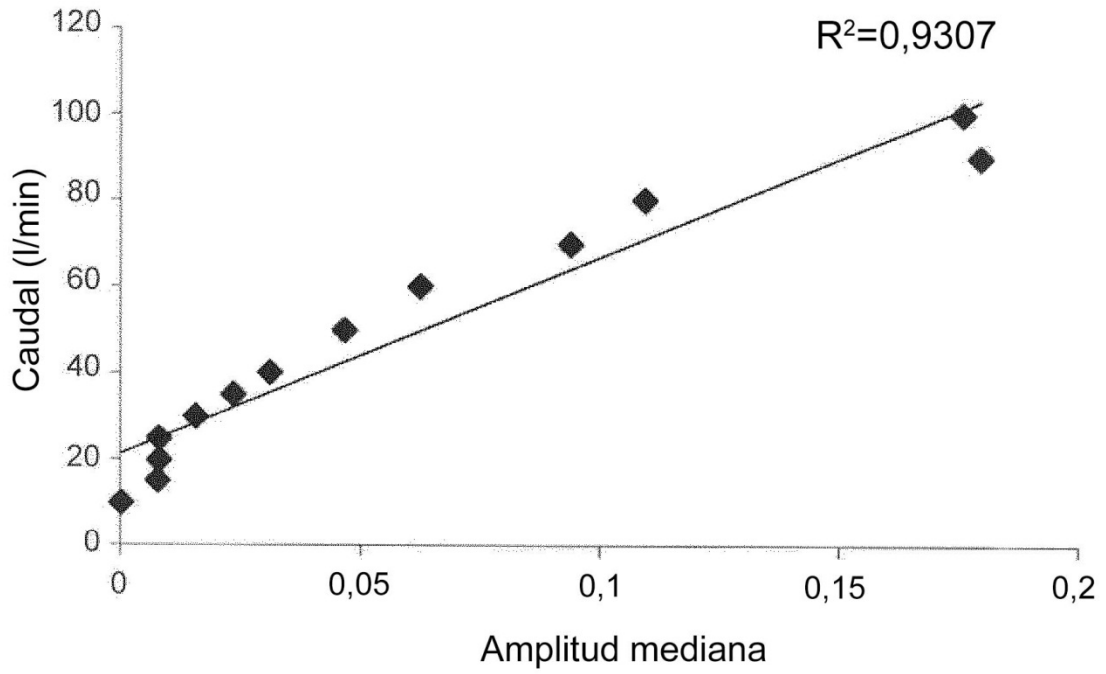


Figura 5

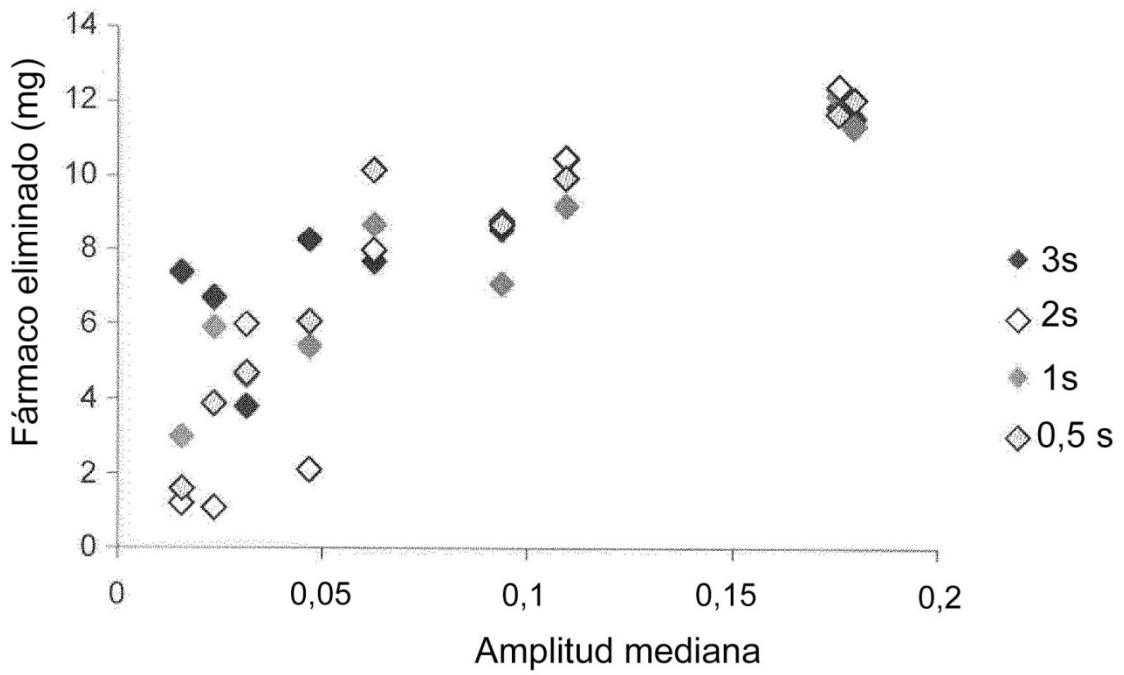


Figura 6

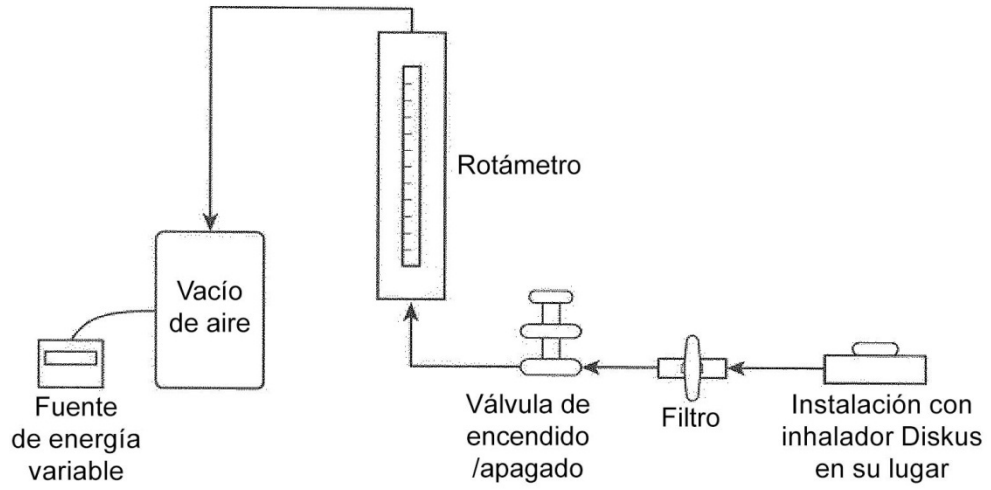


Figura 7

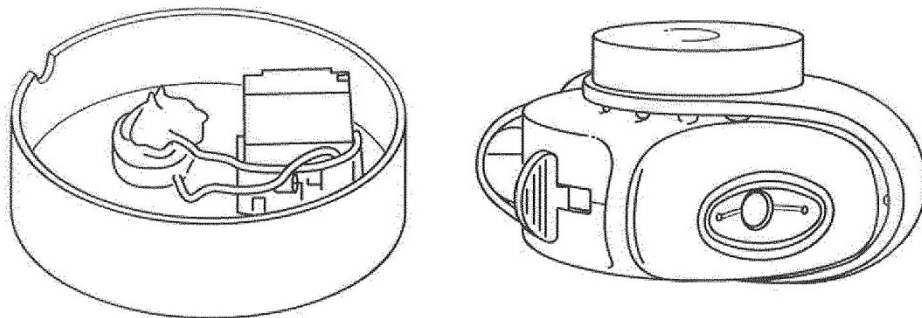


Figura 8

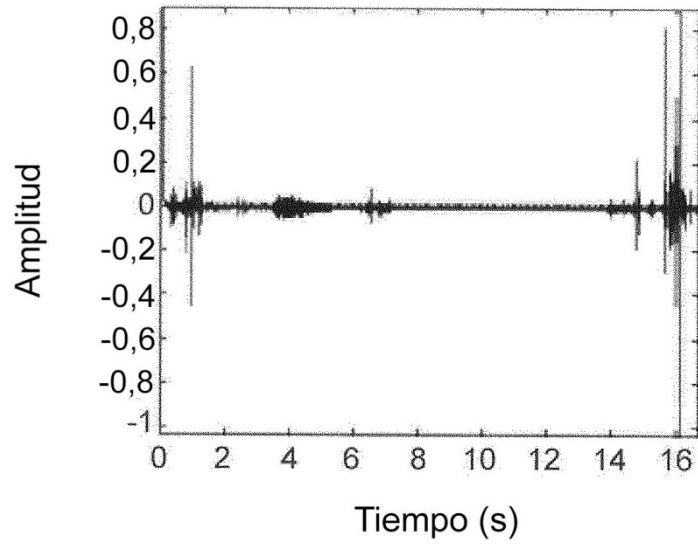


Figura 9

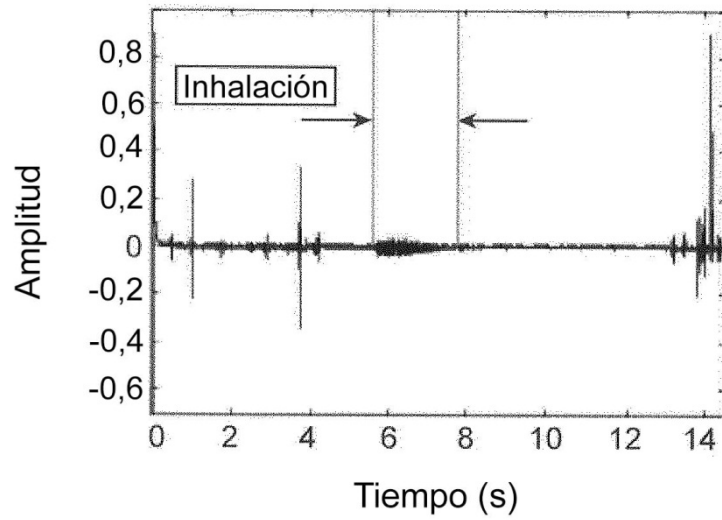


Figura 10

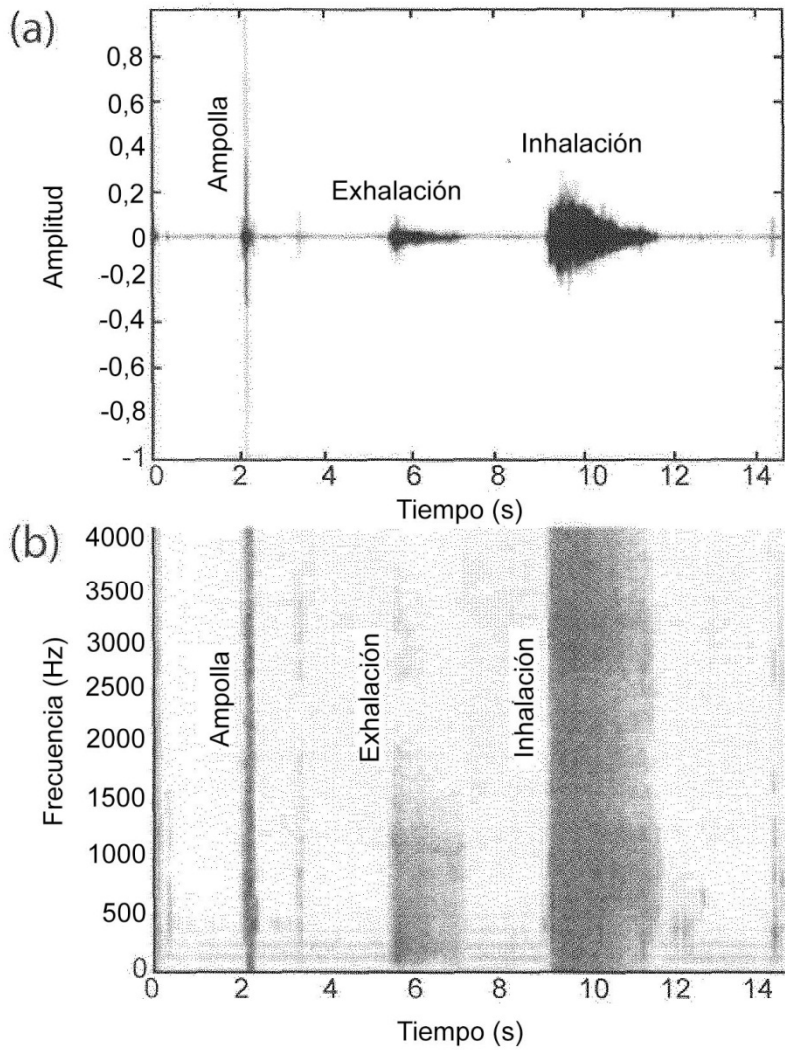


Figura 11

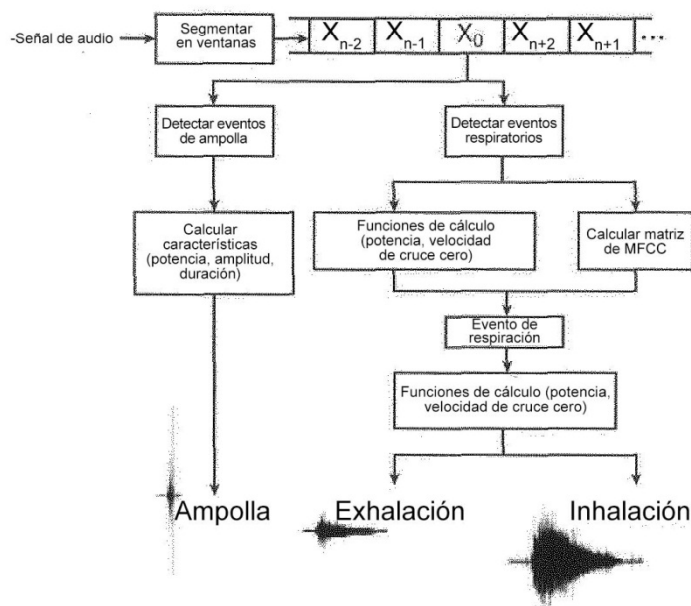


Figura 12

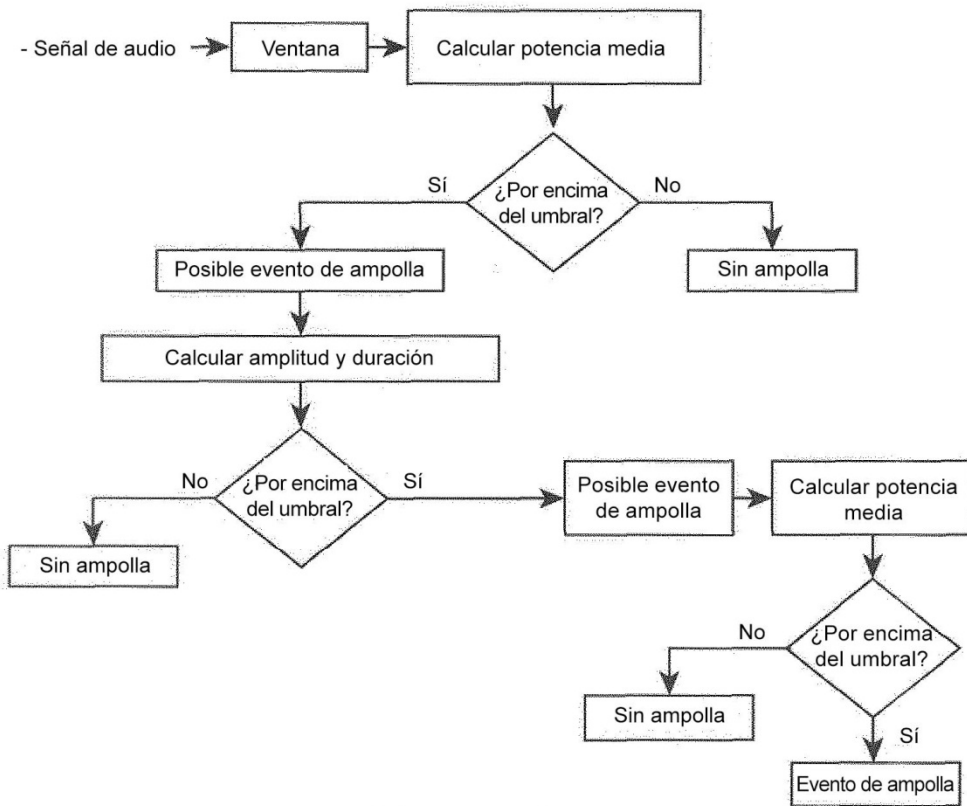


Figura 13

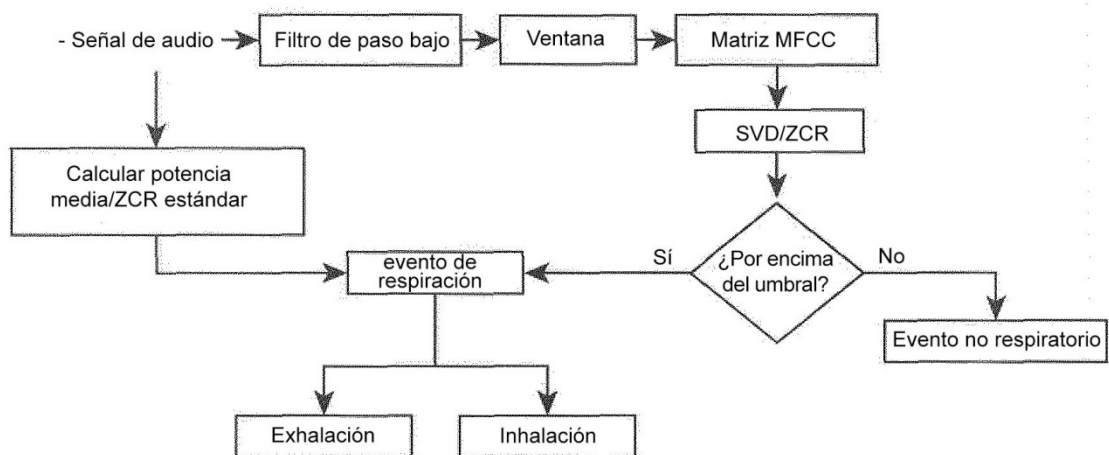


Figura 14

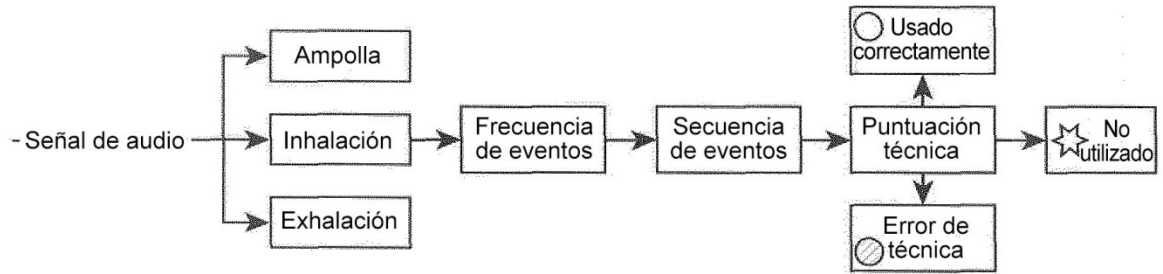


Figura 15

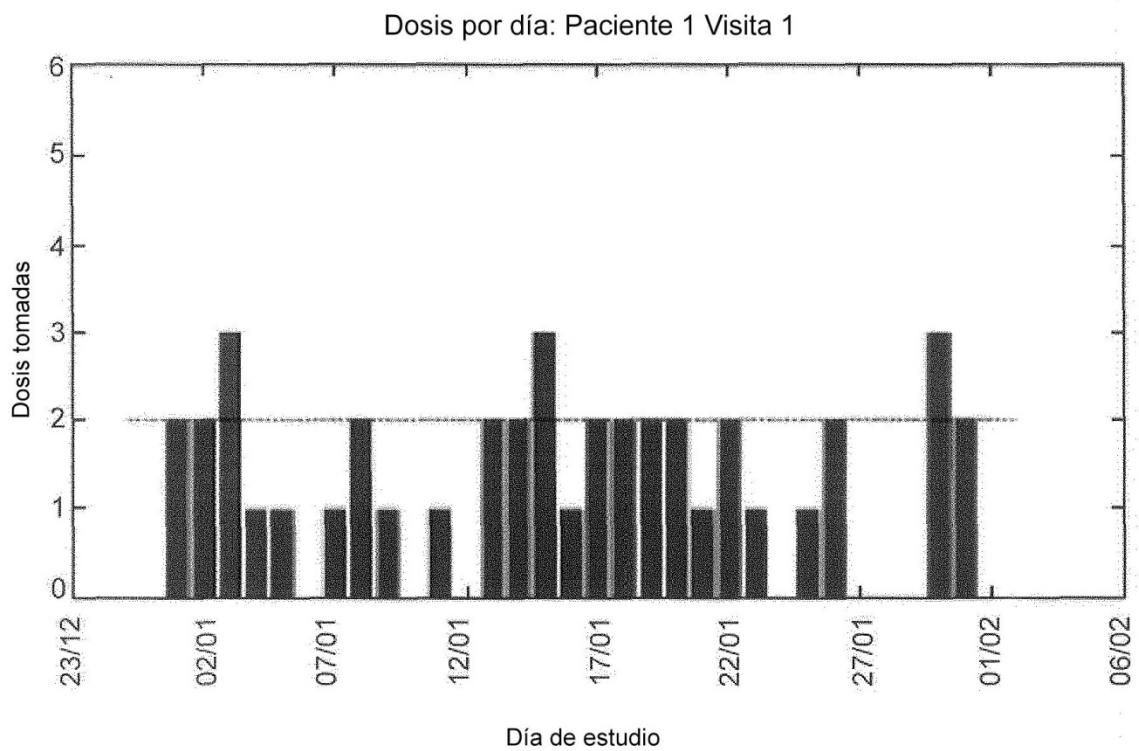


Figura 16

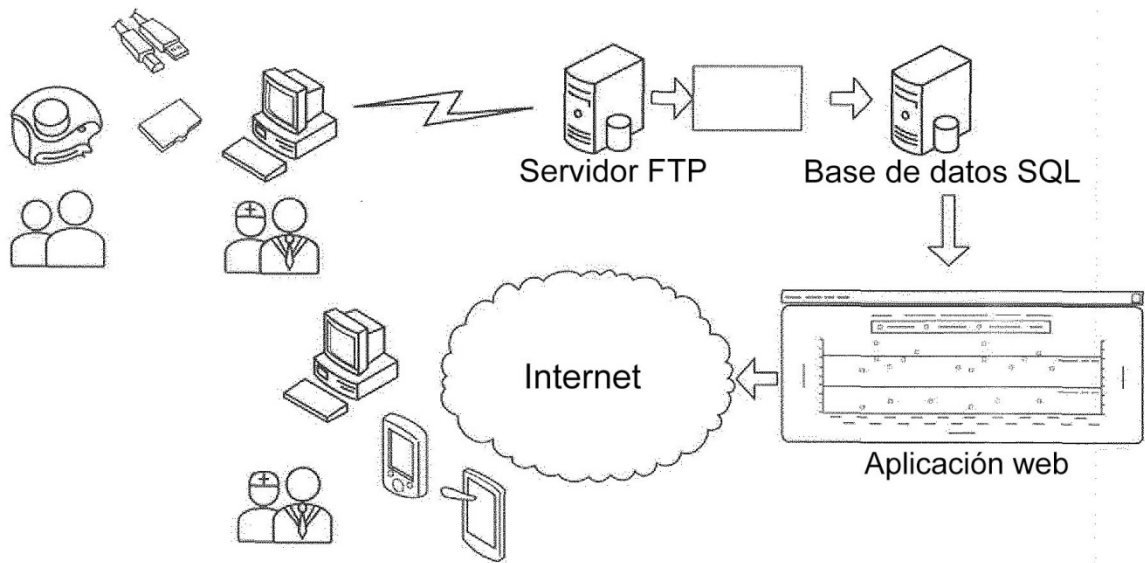


Figura 19

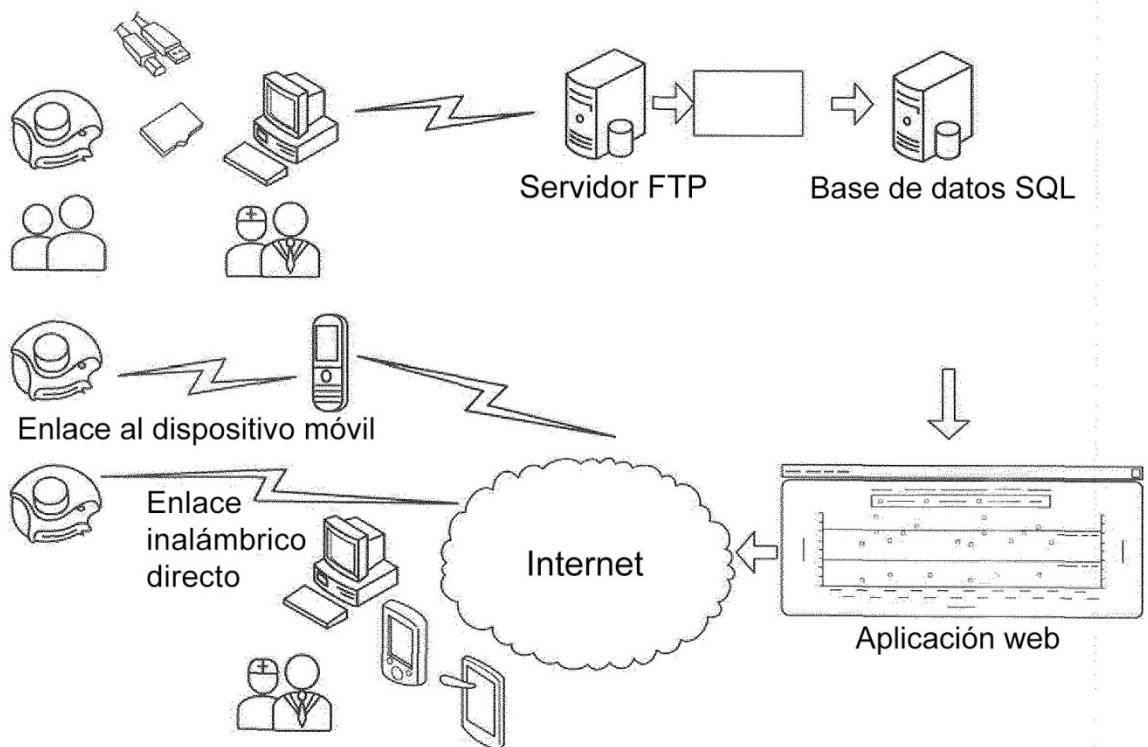


Figura 20