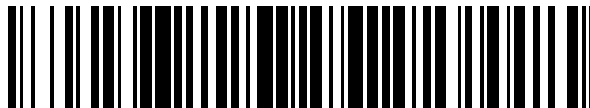


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 777 215**

51 Int. Cl.:

**A61M 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014 PCT/US2014/025077**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14151139**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 14714899 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 2950861**

54 Título: **Dispositivo de inhalación y programa de computadora para controlar el mismo**

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201361792607 P**  
**29.11.2013 US 201361910179 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.08.2020**

73 Titular/es:

**MICRODOSE THERAPEUTX, INC. (100.0%)**  
**7 Graphics Drive**  
**Ewing, NJ 08628, US**

72 Inventor/es:

**WEITZEL, DOUGLAS;**  
**GUMASTE, ANAND, V. y**  
**CHAN, PHILIP**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 777 215 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**

Dispositivo de inhalación y programa de computadora para controlar el mismo

Esta invención se refiere a dispositivos de inhalación, particularmente pero no exclusivamente para la inhalación de un medicamento en polvo seco.

5 Un tipo conocido de dispositivo de inhalación de medicamentos en polvo seco comprende una ampolla que tiene un conjunto de ampollas que contienen cada una dosis de medicamentos en polvo. La ampolla se adelanta en pasos de "avance de dosis".

10 El documento WO 92/11050 divulga un dispositivo inhalador para dispensar gotitas de medicamento líquido a un paciente, cuyo dispositivo inhalador comprende un generador de aerosol y medios de control de dosificación para desactivar el generador de aerosol después de un tiempo predeterminado o después de que un volumen predeterminado de medicamento líquido ha sido expulsado del dispositivo.

Los dispositivos de inhalación disponibles en la actualidad carecen de la capacidad de garantizar que el paciente inhale una dosis liberada según lo desee: más particularmente, los dispositivos disponibles actualmente no logran acoplar adecuadamente los mecanismos de avance de dosis y entrega a las señales de activación relevantes.

15 Por lo tanto, lo que se necesita es un dispositivo de administración de fármacos mejorado mediante el cual dicho dispositivo suministre una dosis apropiada de un fármaco terapéutico en respuesta a un activador. Los dispositivos que responden a activadores como la inhalación, por ejemplo la inhalación detectada a través de una máscara facial conectada a un inhalador, son particularmente deseables. Deseablemente, tales dispositivos minimizan o disminuyen la falsa liberación del fármaco terapéutico.

20 La invención está definida por las reivindicaciones.

Según la invención, se proporciona un dispositivo de inhalación según la reivindicación 1.

Al diferenciar entre la inhalación y la exhalación de aire, es posible construir una función que represente con mayor precisión el patrón de respiración del usuario. Esta función se puede utilizar para proporcionar los puntos de activación para el control del elemento vibratorio. El elemento vibratorio, por ejemplo, comprende un vibratorio piezoeléctrico.

25 El sistema de sensor utilizado permite que el inhalador detecte el caudal muy bajo que ocurre al comienzo de una respiración, y controla la administración del fármaco cuando el paciente respira espontáneamente en forma de marea. El sistema de detección por inhalación se puede adaptar para su uso con pacientes que van desde recién nacidos hasta adultos.

30 El contenedor del dispositivo puede comprender una ampolla. El dispositivo comprende además un mecanismo de avance de ampolla. Este mecanismo de avance de la ampolla también se puede controlar en función de la señal de activación.

El primer sensor y el segundo sensor pueden comprender cada uno sensores de termistor autocalentados. Estos detectan un nivel de enfriamiento, que depende del flujo de aire que pasa por el sensor.

35 El primer sensor y el segundo sensor están predispuestos preferiblemente con corriente constante para mantener una temperatura más alta que la ambiente (en particular, la temperatura ambiente más alta especificada dentro del rango de temperatura de funcionamiento para el dispositivo). De esta manera, siempre se puede detectar un grado de enfriamiento. Los termistores pueden estar polarizados, por ejemplo, con una corriente constante para mantener una temperatura superior a aproximadamente 50 °C.

40 El dispositivo tiene preferiblemente un circuito o procesador que combina señales del primer y segundo termistores y amplifica esas señales para generar una señal que indica la dirección del flujo de aire.

Esta señal de dirección puede derivarse, por ejemplo, de la diferencia entre la señal del sensor de flujo de inhalación y la señal del sensor de flujo de exhalación. Esta diferencia puede amplificarse para proporcionar la señal de dirección. La evolución de la dirección del flujo de aire proporciona información de tiempo relativa al caudal de respiración del usuario, que puede usarse para construir una función del caudal de respiración.

45 El dispositivo puede comprender además un circuito o procesador para procesar una señal del primer termistor para generar una señal de flujo proporcional al flujo de aire. Esta señal de flujo puede derivarse de una combinación de la señal de flujo de aire de inhalación y la derivada con respecto al tiempo de la señal de flujo de aire de inhalación. La señal derivada puede recibir una ponderación más fuerte antes de que se combinen las dos señales.

50 El dispositivo puede comprender además un circuito o procesador para desacoplar una señal del termistor de inhalación para generar una señal que indique una temperatura de funcionamiento.

El controlador puede comprender además un circuito o procesador para procesar la señal de flujo y las señales de dirección para generar señales de línea de base respectivas y proporcionar señales de dirección y señal de flujo corregidas de línea de base.

5 Esto permite llevar a cabo una función de seguimiento y compensación de la línea de base. El seguimiento de la línea de base se puede operar con una constante por primera vez, de modo que la línea de base se define como seguir de cerca una función que se está rastreando, mientras se espera una inhalación. Se puede utilizar una segunda constante de tiempo más lenta cuando se detecta una inhalación, de modo que la línea de base rastrea las señales de flujo y dirección más lentamente mientras se produce una respiración de inhalación. El seguimiento de línea de base cercano puede reanudarse después de la inhalación y la exhalación.

10 El controlador está adaptado preferiblemente para procesar la señal de flujo corregida en la línea de base y las señales de dirección para generar una función de flujo y generar la señal de activación a partir de la función de flujo. De esta manera, la señal de activación se obtiene de una función de flujo, que se ha derivado después del seguimiento de la línea de base, de modo que un cambio en la función de flujo puede detectar de manera confiable y rápida una respiración por inhalación.

15 Un método para controlar un dispositivo de inhalación para administrar medicamentos en polvo desde un recipiente a través de un canal de flujo a un paciente, descrito en la presente memoria, comprende:

usando un primer sensor orientado hacia el aire de inhalación para generar una señal de flujo de inhalación;

20 usando un segundo sensor orientado hacia el aire de exhalación para generar una señal de flujo de exhalación, procesando la señal de flujo de inhalación y la señal de flujo de exhalación para generar una señal de activación para controlar el tiempo de funcionamiento de un elemento vibratorio accionado eléctricamente para liberar el medicamento en el canal de flujo.

Este método hace uso de mediciones del flujo de aire de inhalación y exhalación para proporcionar una reconstrucción del flujo de aire en el canal de aire del dispositivo. Esto se usa para controlar el momento de la administración de la dosis.

25 Generar una señal de flujo de inhalación y generar una señal de flujo de exhalación puede comprender medir un grado de enfriamiento de un sensor de termistor, y el método comprende polarizar los termistores con una corriente constante para mantener una temperatura más alta que la ambiente.

30 Las señales de termistor primera y segunda pueden combinarse para generar una señal de dirección que indica la dirección del flujo de aire, y la señal del primer sensor puede procesarse para generar una señal de flujo proporcional al flujo de aire. La señal de flujo también se puede usar para derivar una señal que indique una temperatura de funcionamiento.

35 El método puede comprender además procesar la señal de dirección y la señal de flujo para generar señales de línea de base respectivas, y adaptar la señal de dirección y la señal de flujo para proporcionar señales de dirección y flujo con corrección de línea de base. Esta corrección de línea de base solo permite detectar cambios significativos deseados en las señales, por ejemplo, reduciendo los activadores falsos.

El método puede comprender además:

obtener una señal derivada que es la derivada con respecto al tiempo de la señal de dirección corregida de línea de base; y

40 crear una función polinómica que representa el flujo de aire a través del canal de flujo que tiene un término que comprende un múltiplo de la señal de dirección corregida por la línea de base, un término que comprende un múltiplo de la señal de flujo corregida en la línea base y un término que comprende un múltiplo de la señal derivada.

Esta función polinómica es un polinomio de tres términos para representar el flujo en el canal de aire.

45 La señal de activación se deriva de la función polinómica. La señal de activación es para iniciar una función de avance de dosis cuando se ha detectado una primera inhalación válida después de la activación del inhalador, o activar el elemento vibratorio para liberar una ráfaga de medicamento en polvo cuando el activador sigue un avance de dosis y durante una sesión de dosificación.

La invención también proporciona un programa informático que comprende un código de programa informático adaptado para realizar los pasos del método de la invención cuando dicho programa se ejecuta en una computadora.

Ahora se describirá en detalle un ejemplo de la invención con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

50 La figura 1 muestra un ejemplo de la disposición de sensor utilizada en el dispositivo de la invención;

- La figura 2 muestra cómo los sensores encajan en la disposición del canal de flujo de un dispositivo de inhalación con una máscara;
- La figura 3 muestra el circuito para generar una señal de inhalación. Se utiliza un circuito análogo para generar una señal de exhalación;
- 5 La figura 4 muestra un circuito para generar una señal de dirección de flujo a partir de las señales de inhalación y exhalación;
- La figura 5 muestra un circuito para generar una medición de temperatura a partir de la señal de inhalación;
- La figura 6 muestra que los termistores de inhalación y exhalación están protegidos con diodos ESD;
- La figura 7 es un diagrama de tiempo que muestra las señales de flujo y dirección a temperatura ambiente;
- 10 La figura 8 es un diagrama de tiempo que muestra las señales de flujo y dirección a 3 grados;
- La figura 9 es un diagrama de tiempo que muestra las señales de flujo y dirección a 40 grados;
- La figura 10 es un diagrama de tiempo que muestra las señales de flujo y dirección para un inhalador a varias temperaturas;
- La figura 11 muestra una función de transferencia de compensación de temperatura que puede usarse;
- 15 La figura 12 se usa para explicar cómo se puede usar una señal de estimador de línea de base;
- La figura 13 muestra el caudal en el punto de activación (es decir, cuando el elemento vibratorio se activa para liberar la dosis) para un rango de temperaturas de operación, caudales y tasas de respiración;
- La figura 14 muestra el punto de retardo del activador para un rango de temperaturas de operación, caudales y tasas de respiración;
- 20 La figura 15 muestra los caudales de activación para diferentes temperaturas; y
- La figura 16 es un primer diagrama de flujo para ilustrar el método de la invención en la formación de la función de flujo;
- La figura 17 es un segundo diagrama de flujo para ilustrar el método de la invención en el control de las ráfagas de dosis; y
- 25 La figura 18 muestra la relación entre las diferentes señales utilizadas por el sistema, incluidas las señales FLUJO y DIR, y adicionalmente la señal de ACTIVACIÓN.
- La invención proporciona un dispositivo de inhalación que usa un elemento vibratorio accionado eléctricamente para liberar una dosis de fármaco, típicamente una dosis de fármaco en polvo, en un canal de flujo, y un controlador para activar/desactivar el elemento vibratorio. Una disposición de sensor es capaz de diferenciar entre el flujo de inhalación y el flujo de exhalación a través del canal de flujo, y para ayudar a formar un modelo del patrón de respiración del usuario.
- 30 La presente invención puede incluir un software que comprende un algoritmo de validación de la respiración que permite mecanismos apropiados que desencadenan la liberación de un fármaco, al detectar una respiración válida. La presente invención de esta manera puede rechazar activadores no deseados y discriminar contra entradas falsas tales como movimientos irrelevantes del dispositivo.
- 35 El dispositivo de inhalación puede, por ejemplo, usar un paquete de ampolla, en el que se coloca una ampolla en una ubicación de liberación y luego se abre y se libera el contenido. Esta liberación de los contenidos es causada, por ejemplo, en parte por el flujo de aire, inducido por la inhalación del usuario, sobre la ampolla, pero también se usa una disposición de vibración piezoeléctrica para ayudar al vaciado del contenido de la ampolla en el canal de flujo de aire que conduce al orificio de suministro de fármaco del dispositivo. El accionamiento piezoeléctrico corresponde a un "estallido de dosificación" durante el cual se inhala el fármaco.
- 40 La sincronización del funcionamiento del mecanismo de avance de dosis y la disposición de vibración piezoeléctrica es crítica para garantizar que el paciente inhale la dosis liberada según lo desee, y para controlar la dosis administrada al paciente.
- En particular, el dispositivo debe administrar ráfagas de droga en polvo cada vez que el paciente inhala a través de una máscara facial conectada al inhalador, y se debe evitar la liberación falsa de la droga.
- 45 Por lo tanto, esta invención se refiere al control del tiempo de las funciones de administración de dosis realizadas por el dispositivo de inhalación. Se refiere en particular a la detección confiable de la sincronización de cada respiración de inhalación del usuario.
- La figura 1 muestra un ejemplo de la disposición del sensor utilizada en el dispositivo de la invención.

- Se muestra un canal 10 de flujo, que está presente entre un puerto de entrada de aire del dispositivo de inhalación y una abertura en la que se administra el medicamento al paciente. El paciente puede, por ejemplo, usar una máscara facial. El flujo de aire a lo largo del pasaje 10 es pasivo, es decir, causado por la inhalación y exhalación del paciente. En un punto a lo largo del pasaje 10, se introduce un fármaco en polvo en el pasaje, para que el paciente lo inhale. Para este propósito, se muestra una ampolla de cápsulas de administración de fármacos en forma esquemática simplificada como 12, y se usa un vibratorio 14 piezoeléctrico para ayudar al vaciado de una ampolla abierto en el canal de flujo. El tiempo de funcionamiento del vibratorio se denomina "explosión de dosificación". La ampolla se adelanta mediante un mecanismo de accionamiento, que se muestra esquemáticamente como el engranaje 16. El funcionamiento del mecanismo de accionamiento se denomina "avance de dosificación".
- 5
- 10 Los expertos en la materia conocen descripciones de vibradores piezoeléctricos, mecanismos de accionamiento y cápsulas de fármacos adecuados para usar con esta invención. El fármaco se libera típicamente de la cápsula de la ampolla a una cámara de dosificación desde la cual se arrastra al flujo de aire en el pasaje 10.
- Se proporciona una disposición de sensor, que comprende un sensor 18 de flujo de inhalación en forma de un termistor que se enfrenta al flujo 20 de aire de inhalación y un sensor 22 de flujo de exhalación en forma de un termistor que se enfrenta al flujo 24 de aire de exhalación.
- 15
- Se proporciona un controlador 26 para activar y desactivar el elemento 14 vibratorio, y también controlar el mecanismo de accionamiento 16. El controlador utiliza las señales del sensor de flujo para diferenciar entre el flujo de inhalación y el flujo de exhalación a través del canal de flujo 10. Como se muestra, el controlador recibe las señales del sensor y proporciona señales de control al mecanismo de accionamiento 16 y al elemento 14 vibratorio.
- 20 Aunque se muestra como una unidad separada, el controlador puede integrarse en una placa 27 de circuito impreso en la que están montados los sensores 18, 22, que está sellado en la pared del canal de aire por una junta 28.
- La ubicación en la que se entrega el fármaco al canal de flujo de aire puede ser antes o después de la ubicación de la disposición de detección.
- 25 La figura 2 muestra la disposición del sensor montado dentro de un dispositivo inhalador, en sección transversal. El flujo de inhalación se muestra como la flecha 20, que conduce a una máscara 30 facial. Se muestra la cabeza 18, 22 del sensor, el vibrador 14 piezoeléctrico y la junta 28, así como la cámara de dosificación 29.
- Los sensores proporcionan un sistema de detección de inhalación. En general, este sistema está diseñado para satisfacer los siguientes requisitos generales y pautas de diseño:
- 30
- Habilitar la activación del avance de dosis y las ráfagas de dosificación cuando el flujo de aire de inhalación a través del canal de flujo del inhalador excede un caudal mínimo. Este caudal mínimo es típicamente de 0.2 a 5 LPM (litros por minuto), preferiblemente mayor a 0.5 LPM, pero este objetivo puede cambiar de acuerdo con la población de pacientes a tratar. En algunas aplicaciones, también puede ser deseable colocar un límite superior en el caudal dentro del cual debe producirse la activación.
  - Poder operar con caudales y volúmenes corrientes encontrados con la respiración pediátrica y adulta.
  - 35 - Operación independiente de la resistencia al flujo del canal de flujo.
  - Operar en condiciones ambientales típicas encontradas en un hospital u hogar.
  - El coste de los componentes del subsistema de detección de inhalación debe ser lo suficientemente bajo como para permitir el coste unitario del producto comercial completamente empaquetado.
  - Los sensores no deben requerir una colocación precisa con respecto a las características faciales.
  - 40 - Los sensores utilizados para detectar el flujo de aire no deben impedir el flujo de aire o la administración del fármaco.
  - No debe activar las funciones del inhalador cuando el flujo de aire de exhalación está presente en el canal de flujo del inhalador.
  - No debe activarse durante la manipulación de rutina del inhalador antes de la dosificación.
  - Se requiere discriminación de la dirección del flujo de aire, pero no se requiere la medición del caudal de exhalación.
- 45 Para proporcionar la detección del flujo de aire, dos termistores pequeños 18,22 (paquetes de tecnología de montaje en superficie 0402) se colocan dentro del canal 10 de flujo del inhalador. Como se mencionó anteriormente, los sensores están dispuestos físicamente de manera que uno enfrenta el aire de inhalación y el otro enfrenta el aire de exhalación. El sistema del sensor está seleccionado y diseñado para ser inherentemente sensible a caudales bajos debido a la muy baja masa térmica de los sensores del termistor y un área de sección transversal relativamente pequeña del canal de flujo para concentrar el flujo de aire en la región del sensor, como se puede ver en la figura 2. Ambos termistores están
- 50 polarizados con corriente constante para que mantengan una temperatura más alta que la ambiente (típicamente de 50

°C a 55 °C para garantizar el funcionamiento al menos 10 °C por encima de la temperatura de funcionamiento más alta típica especificada de 40 °C).

5 El flujo de aire enfría temporalmente los termistores, con el efecto de enfriamiento dominante que se produce en cualquier termistor orientado hacia la dirección instantánea del flujo de aire, y el cambio resultante en la resistencia se detecta como un cambio en el voltaje en los termistores. Debido al sesgo de corriente constante, el voltaje del terminal del termistor aumenta debido al flujo de aire, y el aumento de voltaje es proporcional al caudal de aire.

Los termistores se configuran así efectivamente como anemómetros de alambre caliente.

10 El termistor en el lado de inhalación del sensor se coloca cerca de la punta para aumentar el efecto de enfriamiento, mientras que el termistor en el lado de exhalación se compensa para desacoplar parcialmente el termistor del calor generado por el sensor de inhalación. Esto se muestra en la figura 1.

Las señales son generadas por circuitos de amplificador operacional incluidos en la placa de circuito principal del inhalador:

(i) Ambas señales de termistor se combinan y amplifican para generar una señal que indica la dirección del flujo de aire (denotada como la señal "DIR").

15 
$$DIR = 10 * (\text{voltaje de inhalación} - \text{voltaje de exhalación})$$

(ii) La señal del termistor de inhalación se amplifica para generar una señal de voltaje de inhalación (llamada "INHALE\_A" en las siguientes figuras). Se forma una derivada temporal de esta señal y se combina con la señal original para derivar una señal de flujo proporcional al caudal de aire ("FLUJO"):

$$FLUJO = (50 * \text{derivada del voltaje de inhalación}) + \text{voltaje de inhalación}$$

20 (iii) La señal del termistor de inhalación está acoplada a DC para generar una señal que indica la temperatura de funcionamiento (denominada "TEMP").

La calibración de fábrica establece un nivel de señal TEMP de referencia que corresponde a una temperatura ambiente conocida de 23 °C ± 2 °C.

25 La figura 3 muestra el circuito para generar la señal de inhalación INHALAR\_A, y que proporciona polarización del termistor. Se utiliza un circuito análogo para generar una señal de exhalación.

Una corriente es conducida a través del termistor de inhalación 18 desde el riel de alto voltaje (3.6VA). El termistor tiene dos terminales, INHALAR\_A e INHALAR\_B. El terminal INHALAR\_A se usa como terminal de salida que es procesado por el otro circuito.

30 Se elige una baja resistencia de 100 Ω del termistor 18 para que pueda autocalentarse mediante una pequeña inyección de corriente. Los termistores son NTC (coeficiente de temperatura negativo) en el que la resistencia disminuye a medida que aumenta la temperatura. Cuando se aplica una corriente al termistor, se calienta rápidamente debido a su pequeño tamaño y propiedades NTC y establece rápidamente el equilibrio térmico con su entorno. El termistor NTC autocalentado siempre estará a una temperatura más alta que la ambiente.

35 En un ejemplo de diseño, los termistores se calientan a una temperatura que es mayor que la temperatura ambiente en aproximadamente 5-20 grados, preferiblemente 10-18 grados, y lo más preferiblemente aproximadamente 15 grados. En ciertas realizaciones, los termistores tienen una temperatura constante de aproximadamente 50 °C, de modo que siempre se enfriarán debido al aire de inhalación o al aire de exhalación que siempre es inferior a aproximadamente 40 °C.

Un divisor de potencial de entrada establece el punto de operación de DC del circuito.

40 El circuito está compuesto por un amplificador operacional 32 en una topología de fuente de corriente constante, concretamente con un transistor 34 en la salida.

Una resistencia de avance 40 cambia ligeramente el punto de polarización dependiendo del voltaje en la salida INHALAR\_A. si el voltaje de salida es mayor que el valor inicial en la entrada no inversora del amplificador operacional 32, entonces el voltaje de salida eleva el voltaje de entrada no inversor.

45 Cuando se detecta un flujo de aire, la resistencia del termistor cambia rápidamente y produce cambios en todos los voltajes de los nodos.

Hay un efecto de retroalimentación positiva y un efecto de retroalimentación negativa, que en conjunto tienen el efecto de que en la salida INHALAR\_A, el voltaje comienza a propagarse desde la salida a la entrada no inversora del amplificador, luego vuelve a la salida nuevamente, hasta que el circuito se estabiliza.

Cuando el termistor 18 se enfría por flujo de aire, su resistencia aumenta. Esto a su vez aumenta el voltaje en INHALAR\_A debido a la topología de fuente de corriente constante. Este voltaje está acoplado por la resistencia 40 a la entrada no inversora. Esto a su vez aumenta el voltaje de salida en INHALAR\_A. Esta es una forma de retroalimentación positiva.

5 Debido al voltaje de salida más alto en la salida INHALAR\_A, el termistor recibe un voltaje de polarización mayor y esto da como resultado una corriente de flujo mayor. Esto a su vez resulta en una mayor disipación de potencia y eventualmente aumenta la temperatura del termistor. Debido a este calentamiento, la resistencia del termistor se reduce y, por lo tanto, el voltaje INHALAR\_A cae. Esto completa un ciclo de retroalimentación negativa.

10 Los dos mecanismos de retroalimentación trabajan juntos para estabilizar la temperatura y controlar las características de respuesta del circuito.

Este algoritmo de control de hardware compensa en exceso la reducción de temperatura para acelerar la recuperación de temperatura debido al enfriamiento transitorio del termistor debido al flujo de aire.

15 El termistor 22 de exhalación se coloca en un circuito idéntico al que se muestra en la Figura 3, para generar una señal de exhalación EXHALAR\_A como su salida. El termistor de exhalación tiene dos terminales EXHALAR\_A y EXHALAR\_B.

La figura 4 muestra un circuito amplificador de dirección de flujo, en forma de un amplificador de diferencia de amplificador operacional que resta la señal de exhalación de la señal de inhalación, de modo que la dirección de flujo puede ser retroalimentada al controlador.

20 El circuito comprende un amplificador 42 operacional que recibe la señal de inhalación a la entrada no inversora y la señal de exhalación a la entrada inversora. Las resistencias de entrada 44 de 10kΩ y la resistencia de retroalimentación 46 de 100kΩ proporcionan una ganancia de 10. Esto implementa la función de dirección de flujo  $DIR = 10 * (\text{voltaje de inhalación} - \text{voltaje de exhalación})$ .

Se muestra un filtro de paso bajo en la salida del circuito.

25 La entrada del circuito también tiene una disposición 47 de polarización para centrar la salida en un nivel deseado, como 1.5V.

30 La topología del amplificador de diferencia de la figura 4 devuelve la diferencia entre el flujo de inhalación y el flujo de exhalación. En caso de flujo fuerte, tanto el sensor de inhalación como el sensor de exhalación experimentan un efecto de enfriamiento debido al flujo turbulento cerca de los sensores. Sin embargo, el sensor que enfrenta el flujo de aire experimentará el mayor efecto de enfriamiento y producirá la mayor cantidad de voltaje de salida. Por lo tanto, una diferencia de la salida del sensor de inhalación y la salida del sensor de exhalación representa la dirección del flujo.

La figura 5 muestra un circuito amplificador de flujo para generar la señal de FLUJO a partir de la señal de inhalación amplificada INHALAR\_A, así como una señal de temperatura TEMP. Estas señales de FLUJO y TEMP juntas pueden considerarse como un "canal de inhalación".

35 Este circuito amplificador de flujo devuelve la temperatura del sensor de flujo TEMP como una magnitud de DC con una ganancia de 1 y la amplitud de flujo como una señal de amplitud de borde ascendente (AC) con una ganancia de 50.

Un circuito 50 RC proporciona la diferenciación de la señal INHALAR\_A. Esta diferenciación se implementa mediante el acoplamiento de AC proporcionado por el condensador, con una constante de tiempo en este ejemplo de 1s.

40 Un puente 51 DC deriva el componente DC de la señal INHALAR\_A. El puente de DC comprende un par 53 de transistores y una resistencia de entrada 54. Cuando la diferencia de voltaje a través de la resistencia es grande, el par 53 de transistores sujeta el voltaje a través de la resistencia 54. La resistencia funciona así como una resistencia controlada por voltaje. Cuando el voltaje  $V_{R54}$  a través de la resistencia 54 es grande, la resistencia disminuye a cero ohmios debido a la abrazadera del transistor. Cuando el voltaje es pequeño, la resistencia se convierte en 1 MOhm.

45 El circuito comprende un amplificador 52 operacional con amplificación de retroalimentación negativa, y que amplifica la señal INHALAR\_A diferenciada (acoplada a AC) con una ganancia de 50 y combina esto con la señal de trayectoria de DC del sensor de inhalación.

Este circuito proporciona un comportamiento dual: cuando la diferencia de DC entre INHALAR\_A y la salida es grande, el circuito cancela cualquier diferencia. Al mismo tiempo, permite que la amplitud de AC se amplifique 50 veces.

50 El circuito 51 puente DC crea una tierra virtual a un voltaje DC elevado que es igual al componente DC de INHALAR\_A. Lo hace sin una gran constante de tiempo que conduciría a la inexactitud inducida por el desfase temporal. Después del encendido, el circuito 51 se estabiliza en menos de 0.1 segundos, de modo que la precisión del hardware se asegura dentro de 0.5 segundos del tiempo de calentamiento del dispositivo. Después de esto, el circuito se convierte en un terreno virtual.

## ES 2 777 215 T3

El amplificador 52 suma la salida de 51 y 50 veces la salida del circuito 50 y presenta su salida en la salida del circuito.

La salida de AC del circuito es el valor de FLUJO descrito anteriormente:

$$\text{FLUJO} = (50 * \text{derivada del voltaje de inhalación}) + \text{voltaje de inhalación}$$

5 La salida de DC del circuito es el valor de temperatura TEMP. A medida que cambia la temperatura ambiente, el voltaje terminal INHALAR\_A del termistor calentado, polarizado con una corriente constante, cambia. El voltaje del termistor está relacionado con la temperatura ambiente del aire cerca del termistor. El voltaje de DC se retroalimenta al controlador por medio de la señal TEMP para poder corregir la deriva de ganancia debido a la temperatura del termistor.

De esta manera, se implementa la función FLUJO: por lo tanto, la señal FLUJO combina la señal DC del sensor de inhalación y su derivada de tiempo amplificada.

10 Las salidas de los circuitos de las figuras 4 y 5 se proporcionan a un convertidor analógico a digital, para su posterior procesamiento en el dominio digital. Se pueden multiplexar juntos para suministrarlos a un procesador de señal digital (DSP).

La figura 6 muestra que el terminal del sensor de inhalación y exhalación está protegido por diodos Zener 60 de ESD.

15 La figura 7 muestra las señales del sensor con una entrada de paso de flujo de aire de 5 LPM a temperatura ambiente. El gráfico 70 muestra la señal de flujo de aire real de un neumotacómetro. El gráfico 72 muestra la señal de FLUJO y el gráfico 74 muestra la señal DIR (dirección).

La parte inferior de la imagen es una versión ampliada de parte de la parte superior de la imagen.

20 La figura 8 muestra el mismo conjunto de señales con la misma entrada de paso de flujo de aire de 5 LPM pero a 3 °C. Tenga en cuenta las mayores amplitudes de señal de FLUJO y DIR debido a un efecto de enfriamiento más fuerte del aire ambiente frío en los termistores autocalentados.

La figura 9 muestra el mismo conjunto de señales con la misma entrada de paso de flujo de aire de 5 LPM pero a 40 °C. Tenga en cuenta las amplitudes de señal FLUJO y DIR más pequeñas que resultan de un efecto de enfriamiento reducido del ambiente cálido contra los termistores calientes.

25 La figura 10 muestra las señales típicas del canal de DIR y de inhalación capturadas a diferentes temperaturas de funcionamiento (15, 24 y 30 grados) con la misma unidad inhaladora. Las tres señales de canal de inhalación (es decir, la señal de AC FLUJO + TEMP) están etiquetadas INH\_15, INH\_24 e INH\_30, y las tres señales DIR están etiquetadas DIR\_15, DIR\_24 y DIR\_30. Tenga en cuenta los cambios en el desplazamiento de DC y la amplitud de la señal con la temperatura. La señal "flujo de aire" muestra el flujo de aire real.

30 Como se mencionó anteriormente, la salida del sistema de detección general es un activador de software que le indica al software del sistema inhalador que ejecute una de dos acciones diferentes:

(i) Iniciar un avance de dosis de la tira de la ampolla cuando el activador sea la primera inhalación válida detectada después de la activación del inhalador; o

(ii) Excitar el transductor piezoeléctrico para administrar una explosión de polvo cuando el activador sigue el avance de la dosis y durante la sesión de dosificación.

35 Los errores del sistema de detección de inhalación se pueden agrupar en dos categorías principales, que se enumeran a continuación. Las pruebas de verificación de diseño durante el desarrollo se utilizan para demostrar que la aparición de este tipo de errores se minimiza mediante el uso de una variedad de casos de pruebas de respiración simuladas.

40 (i) la activación se produce en el momento equivocado; es decir, cuando se presentan condiciones distintas a la inhalación dentro del rango especificado del sensor de flujo, como la exhalación, el movimiento excesivo del inhalador o el voltaje del sensor de flujo de activación demasiado alto o bajo.

(ii) La activación no ocurre cuando hay una respiración válida presente.

Los riesgos potenciales de desencadenar en el momento incorrecto incluyen:

(i) Posibilidad de expulsar el fármaco en polvo de la entrada del canal de flujo con la exhalación.

45 (ii) Dosificación ineficaz resultante de la sedimentación de polvo en el canal de flujo o la máscara facial que no se inhala correctamente.

(iii) Exponer la dosis (en el caso de un avance de dosis no deseado) antes de intentar completar la sesión de dosificación, lo que resulta en una dosis desperdiciada por la purga.



Los riesgos potenciales de no disparar con una respiración válida incluyen:

- (i) No se puede dosificar en absoluto.
- (ii) Requerir más inhalaciones (más tiempo) para completar la dosis completa.
- (iii) No poder completar la dosis antes de que ocurra un tiempo de espera de la dosis, lo que da como resultado una dosis desperdiciada por la purga.
- (iv) Se expulsa el fármaco en polvo en un momento en el que el paciente no lo inhalará correctamente.

El algoritmo de detección de inhalación utiliza un polinomio de tres términos para esencialmente "reconstruir" el caudal real detectada por el sensor de doble termistor. Las entradas al algoritmo son las señales de dirección de flujo (DIR) y amplitud de flujo/temperatura de funcionamiento (FLUJO y TEMP) descritas anteriormente.

10 El algoritmo está diseñado para no necesariamente "reproducir fielmente" la señal de flujo de entrada, sino más bien: Tener una mayor sensibilidad a bajos niveles de flujo para que la respiración por inhalación se pueda detectar temprano en el ciclo de la respiración;

Para minimizar el tiempo de respuesta a una transición de inhalación positiva;

15 Tener ganancia variable para que los flujos bajos se amplifiquen más que los flujos altos. La precisión de la estimación del caudal no es necesaria a velocidades de caudal más altas, ya que el tiempo de inhalación inicial es de interés principal. Para minimizar el tiempo de respuesta a una transición de inhalación positiva;

Para proporcionar compensación de temperatura ambiente; y

Para simplificar el algoritmo al enfatizar la reproducción de la porción de exhalación del flujo (esto reduce la complejidad del algoritmo al minimizar el número de términos en el polinomio).

20 Los mecanismos de compensación de ganancia se utilizan para mejorar la confiabilidad de la operación. Un termistor bajo polarización con un alto voltaje de DC tiene una ganancia menor. Por lo tanto, esta operación debe compensarse con una ganancia mayor. Por el contrario, un termistor bajo polarización con una salida de bajo voltaje de DC tiene una mayor ganancia. Por lo tanto, esta operación debe compensarse con una ganancia menor. Por lo tanto, se desea obtener una compensación según el punto de operación.

25 Se puede definir un valor de ganancia intrínseca, por ejemplo:

$$\text{Ganancia Intrínseca} = 0.2731 * (\text{FLUJO}_{\text{DC23C}} - 3273) + 515.2$$

En esta relación,  $\text{FLUJO}_{\text{DC23C}}$  es un valor de calibración de la amplitud DC de la señal FLUJO en una condición de calibración de 23 °C en la fábrica.

En general, la siguiente ecuación es la ecuación polinómica de salida que representa el flujo en el canal:

30 
$$\text{Flujo}(t) = (A * \text{DIR}) + (B * d\text{DIR}/dt) + (C * \text{FLUJO})$$

Cuando la ganancia de temperatura y la ganancia intrínseca se aplican a esta función, se derivan las siguientes expresiones para los términos polinómicos, que representan la salida del flujo en todas las condiciones:

$$A = \text{Ganancia1} * \text{Ganancia Temperatura} * \text{Ganancia Intrínseca} *$$

$$B = \text{Ganancia2} * \text{Ganancia Temperatura} * \text{Ganancia Intrínseca} *$$

$$C = \text{Ganancia3} * \text{Ganancia Temperatura} * \text{Ganancia Intrínseca} *$$

35 El valor Ganancia Temporal es un factor de compensación de ganancia de temperatura, y el valor Ganancia Intrínseca es el factor de compensación de ganancia intrínseco, configurado de fábrica definido anteriormente.

El factor de compensación de ganancia de temperatura Ganancia Temperatura se define como:

$$\text{Ganancia Temperatura} = \text{Ganancia} * (\text{FLUJO}_{\text{DCAV}} - \text{FLUJO}_{\text{DC23C}})$$

en el que

La ganancia es la función de transferencia de ganancia del sensor,

FLUJO<sub>DCAV</sub> es el promedio de la amplitud DC actual de la señal FLUJO. Tenga en cuenta que este promedio se obtiene por procesamiento de señal digital.

A modo de ejemplo, los valores de ganancia constante pueden ser:

Ganancia1 = 4

5 Ganancia2 = 16

Ganancia 3 = 4

Como se definió anteriormente:

DIR = la parte de AC de la salida del amplificador de dirección de flujo de la figura 4;

dDIR/dt = la primera derivada de la señal DIR con respecto al tiempo;

10 FLUJO = la parte de AC de la salida del amplificador de flujo de la figura 5.

Como se mencionó anteriormente, la temperatura ambiente puede derivarse de la parte de DC de la señal del canal de inhalación a la salida del circuito de la figura 5. El componente de voltaje de DC se correlaciona indirectamente con la temperatura ambiente. Dado el hecho de que el sensor de inhalación se calienta realmente a aproximadamente 50 °C, su temperatura no será la temperatura ambiente.

15 Sin embargo, a una temperatura ambiente dada, el termistor del canal de inhalación se calentará a un valor único correspondiente. Según los datos de caracterización, la temperatura ambiente puede deducirse de la temperatura del termistor.

Para proporcionar compensación de temperatura, los dispositivos se han evaluado en un rango de temperatura extendido de 5 °C a 40 °C.

20 Las salidas de voltaje del sensor se han medido utilizando caudales estándar en el rango extendido de temperatura. A partir de los datos, se ha desarrollado una función de transferencia de compensación, llamada "Ganancia relativa a aplicar". La función de transferencia de compensación se aproxima mediante una función lineal de dos segmentos centrada a 23 °C, que se muestra en la figura 11 (no a escala). Este es el valor de ganancia relativa que se aplicará a la salida del sensor sin compensación.

25 Por encima de 23 °C, el sensor es menos sensible al flujo de aire (ganancia más baja), por lo que se aplica una ganancia compensadora más alta. Por debajo de 23 °C, el sensor es más sensible al flujo de aire (mayor ganancia), por lo que se aplica una menor ganancia de compensación. El objetivo de la compensación de temperatura es mantener una ganancia relativamente constante en todo el rango de temperatura de funcionamiento. De esta manera, la salida para el algoritmo de procesamiento de señal para una respiración dada permanece constante en un rango de temperatura operativo.

30 La figura 11 muestra que el valor "Ganancia relativa a aplicar" depende de la temperatura. La función de transferencia del valor "Ganancia" del sensor como se usa en las expresiones anteriores es la inversa de la figura 11, de modo que "Ganancia" \* "Ganancia relativa a aplicar" = 1.

35 De esta manera, la temperatura de funcionamiento se tiene en cuenta en la función de flujo (t). Las funciones de seguimiento de línea de base se describen a continuación, que también realizan un seguimiento de las funciones compensadas por temperatura.

40 Después de que se procesan los datos del sensor y se aplica la compensación de temperatura en función de la temperatura de funcionamiento actual, se produce una señal de flujo dependiente del Flujo (t). En este punto, se puede aplicar una simple verificación de umbral de activación a esta señal para establecer el caudal de activación aproximada. Para el caso de adultos, este activador está destinado a ocurrir dentro del rango de 0.5 LPM y 10 LPM. Cuando se produce un activador, el dispositivo no está produciendo realmente un activador al caudal en tiempo real; es decir, en realidad está produciendo un activador basado en el comportamiento de la señal antes de que se alcanzara el caudal del activador. El activador en sí se basa en una combinación de retardo de tiempo, así como combinaciones proporcionales y derivadas de ambos canales de entradas de sensores.

45 A modo de ejemplo, el termistor utilizado puede tener una tolerancia de resistencia especificada de ± 5% a 25 °C y una tolerancia de ±3% para el valor B, que es una constante que representa la relación resistencia/temperatura que depende de las propiedades del material del termistor.

50 El comportamiento de ganancia intrínseca se describe anteriormente. Si un termistor dado es más sensible a la temperatura, reducirá más su resistencia debido a una cantidad determinada de calor. Por lo tanto, el voltaje INHALAR\_A será menor. Por lo tanto, un voltaje INHALAR\_A absoluto más bajo significa que el sensor está más caliente y tiene una ganancia más alta. Entonces se necesita una compensación con un factor de ganancia más bajo.

También hay un elemento de compensación de ganancia relacionado con la temperatura relativa con respecto a la temperatura de calibración nominal.

5 Para un dispositivo calibrado dado a temperatura nominal, una lectura de voltaje de DC más alta corresponde a una resistencia de termistor más alta y, por lo tanto, representa una temperatura de termistor más baja que la nominal. En caso de flujo de aire, este termistor producirá una señal más grande. Para igualar la ganancia, se debe aplicar un valor de escala más bajo a la señal general. Por el contrario, una lectura de voltaje de DC inferior corresponde a una resistencia de termistor más baja y, por lo tanto, representa una temperatura de termistor más alta que la nominal. En este caso, en caso de flujo de aire, este termistor producirá una señal más pequeña. Para igualar la ganancia, se debe aplicar un valor de escala más alto a la señal general. Esta corrección se aplica luego a la señal de temperatura después de la compensación de temperatura para mejorar la precisión del sistema

15 Para este propósito, se puede realizar una calibración de fábrica cuando se inicia el inhalador por primera vez después de cargar el firmware. Antes de la calibración de fábrica, la temperatura del inhalador se equilibra, por ejemplo, a  $23\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$  durante al menos 15 minutos. En la primera activación, se activa la polarización del termistor y el dispositivo pasa por un período de calentamiento de un minuto. Durante este período, el voltaje de DC del flujo de salida del circuito del canal de inhalación de la Figura 5 se acumula y promedia.

20 Después de este período de calibración, el valor promedio se almacena en la memoria flash no volátil y el inhalador vuelve al estado de suspensión. Este valor sirve como punto de referencia para la compensación de temperatura durante la vida útil del dispositivo. Tenga en cuenta que esta calibración también reduce los errores introducidos por la variación de dispositivo a dispositivo. En particular, debido a la variación en la resistencia del termistor, diferentes termistores se calentarán a diferentes temperaturas para una temperatura ambiente de funcionamiento dada. La tensión de DC leída desde el canal de inhalación se puede usar para reducir este error aplicando una ganancia lineal a la señal general que se usa para la activación.

25 Por lo tanto, hay dos mecanismos de compensación de temperatura. Una es una compensación de ganancia en tiempo real que se basa en el voltaje de DC INHALAR\_A en tiempo real. Esta compensación de ganancia influye en los parámetros A, B y C. ya que:

$$A = \text{Ganancia1} * \text{Ganancia Temperatura} * \text{Ganancia Intrínseca} *$$

$$B = \text{Ganancia2} * \text{Ganancia Temperatura} * \text{Ganancia Intrínseca} *$$

$$C = \text{Ganancia3} * \text{Ganancia Temperatura} * \text{Ganancia Intrínseca} *$$

y Ganancia de Temperatura es la ganancia en tiempo real.

30 El valor Ganancia Intrínseca es el segundo mecanismo de compensación de ganancia, que se establece en la fábrica como se explicó anteriormente. Ganancia Intrínseca es un valor constante que también influye en los parámetros A, B y C.

Se utiliza un convertidor A-D (ADC) para proporcionar dos flujos de datos, uno del circuito del canal de inhalación de la figura 5 (que combina FLUJO y TEMP) y otro del amplificador de dirección de flujo de la figura 4 (señal DIR).

35 Se utiliza una máquina de estado para procesar estos datos, con un tiempo de bucle establecido en 6 ms; Al mismo tiempo, la frecuencia de muestreo equivalente del ADC es de 6 ms. Cada vez que la máquina de estado se ejecuta, obtiene una muestra de datos nuevos para cada canal.

Hay una inicialización de modo listo inicial.

40 Cada vez que se despierta el inhalador, comienza en un estado durante el cual se inicializará un conjunto de variables específicas de inhalación y se iniciará una calibración de línea de base de DC. La calibración de línea de base de DC dura 0.5 s, durante los cuales la activación por inhalación no está disponible. Durante este período, el usuario debe mantener el dispositivo estable para evitar la generación de flujo involuntario en el canal de flujo.

El sistema utiliza señales de referencia. El cálculo de la línea de base juega un papel importante en la compensación de ganancia del sistema adecuado. La línea de base se utiliza como referencia con la que se compara la función de flujo Flujo (t) para detectar una respiración por inhalación.

45 Se utiliza un cálculo de línea de base que sigue solo la forma de onda que cambia lentamente de las señales FLUJO y DIR. Durante un período de calibración de referencia, se mide el promedio de DC de la señal FLUJO (por procesamiento de señal digital), que corresponde a la temperatura ambiente. Esta temperatura en tiempo real se utilizará como valor inicial para la línea base de la señal durante la sesión de dosificación actual.

Cuando hay un movimiento rápido en la señal FLUJO, el sistema congela la adquisición de la línea base y espera a que la señal se estabilice. Cuando se estabiliza, el sistema captura y continúa rastreando la línea de base de movimiento lento.

La señal proporcional del flujo de aire se deriva de la diferencia entre el valor en tiempo real y la línea base.

5 El seguimiento de la línea de base implica un procedimiento de calibración al despertar el dispositivo. La calibración de referencia de 0.5 segundos implica un filtrado de paso bajo de las señales FLUJO y DIR con una constante de tiempo de 48 ms, con escala. Los valores escalados se almacenan como canal de inhalación de línea base (FLUJO + TEMP) y valores DIR de línea base.

10 Al despertar, los canales de inhalación (FLUJO + TEMP) y de dirección (DIR) pasan por un período de cambio rápido. La calibración de línea de base rastrea los valores actuales y los convierte en valores filtrados de paso bajo.

Durante el funcionamiento normal, también hay seguimiento de línea de base. La transición de la calibración de línea de base a la operación normal (es decir, una transición de máquina de estado): tiene lugar al final de los 0.5 segundos de calibración de línea de base. Los valores filtrados de paso bajo actuales se escalan y se usan como valores de línea de base.

15 Los cálculos de línea de base u offset se realizan en ambas señales.

20 La función de cálculo de la línea base para el canal de inhalación (FLUJO + TEMP) usa un promedio rápido para rastrear una señal con dinámica y un promedio lento para ignorar la señal con dinámica rápida. Por lo tanto, hay una función de seguimiento que cambia la constante de tiempo dependiendo de la señal detectada. Al hacerlo, se calcula una señal TEMP de referencia. La señal TEMP es esencialmente la parte DC de la señal del canal de inhalación (FLUJO + TEMP), pero no es una simple línea recta. Sigue el esquema de movimiento lento de la señal del canal de inhalación a medida que cambia la temperatura del sensor de flujo.

Después de obtener la línea base de la señal del canal de inhalación, la señal TEMP se resta de la señal del canal de inhalación para que se calcule la señal de FLUJO de la señal de AC.

La señal FLUJO se usa luego para el cálculo del término polinomial Flujo (t) como se explicó anteriormente.

25 El cálculo de la línea base del canal de dirección (DIR) también utiliza un promedio rápido para rastrear una señal con dinámica y un promedio lento para ignorar la señal con dinámica rápida. Nuevamente, hay una función de seguimiento que cambia la constante de tiempo. Al hacerlo, se calcula una señal DIR básica que es esencialmente el componente DC de DIR. Una vez más, la línea de base no es una simple línea recta, sigue el esquema de movimiento lento de DIR a medida que cambia la temperatura del sensor de flujo. Debido al hecho de que DIR es una señal diferencial de dos sensores, su línea base no varía mucho durante el funcionamiento del dispositivo, debido al efecto de la cancelación de deriva.

Después de obtener la línea base de DIR, la línea base se resta de DIR para que se calcule la señal de AC.

La señal de AC resultante se utiliza para el cálculo de términos polinomiales de flujo (t) (como se mencionó anteriormente, un término es  $A * DIR$  en el que DIR es la parte de AC).

35 El factor de compensación de temperatura se calcula a partir de TEMP, que se utiliza en el cálculo de los valores A, B y C. La ganancia intrínseca se calcula a partir de la misma variable TEMP en la calibración de fábrica, y también se utiliza en el cálculo de los valores A, B y C.

Por lo tanto, se puede ver que el seguimiento de la línea de base implica modificar el FLUJO y la DIR para eliminar la línea de base rastreada, antes de usar esas señales para derivar la función de flujo Flujo (t).

40 En caso de flujo, las líneas de base se alteran. La función de seguimiento normalmente usa un filtro con una pequeña constante de tiempo de 48 ms para una respuesta rápida cuando no hay flujo presente. Tan pronto como se detecta el flujo de aire en forma de desviación significativa de un valor promedio, la función de seguimiento actúa y cambia la constante de tiempo a 6.1 segundos para una respuesta lenta. Finalmente, el flujo de aire disminuye y vuelve a niveles cercanos a los anteriores. Cuando eso sucede, la función de seguimiento vuelve a la constante de tiempo de 48 ms para continuar con el seguimiento rápido de referencia.

Esta operación se muestra en la figura 12. La gráfica 120 puede considerarse como las señales de FLUJO o DIR y la gráfica 122 es una función de línea de base correspondiente. El tiempo inicial es la condición de encendido, seguido de dos respiraciones.

50 El seguimiento entre la función basal y la función de inhalación se puede ver hasta que la función tenga un aumento repentino. Esto hace que se aplique una constante de tiempo más larga a la función de línea de base (por lo tanto, un gradiente constante relativo como se muestra) hasta que la función se estabilice nuevamente en el valor de línea de base.

La función de flujo Flujo (t) se utiliza para la detección de inhalación. Cuando el flujo (t) excede un nivel de umbral fijo, se detecta la inhalación. Sin embargo, la respiración necesita ser examinada para validación y exhalación fuerte. Cuando la respiración por inhalación es una respiración validada y no es una respiración de exhalación fuerte, se emite un activador.

- 5 Los promedios acumulativos se calculan en el DSP. Estos se utilizan para procesar aún más las señales FLUJO y DIR, ya que se procesan los valores promedio en una ventana de tiempo. Los promedios acumulativos también se utilizan para el seguimiento de la línea de base.

Por ejemplo, un primer promedio acumulativo se puede definir como:

$$\text{PromedioNuevo} = \{ \text{PromedioAntiguo}(2^P - 1) + \text{NuevaMuestra} \} / 2^P$$

- 10 Esto promedia sobre una longitud  $2^P$ , con cada nueva muestra reemplazando un valor anterior. El promedio tiene una escala de 1, es decir, tiene una magnitud equivalente a una muestra.

Un segundo promedio acumulativo se puede definir como:

$$\text{PromedioNuevo} = \text{PromedioAntiguo} - \text{PromedioAntiguo} / 2^P + S$$

- 15 Este promedio tiene una escala de  $2^P$ , es decir, tiene una magnitud equivalente a las muestras de  $2^P$ . Nuevamente, un valor de muestra se reemplaza con la nueva muestra.

Estos cálculos acumulativos implican multiplicar y dividir con potencias de 2 que pueden sustituirse por operaciones de desplazamiento bit a bit. Estas funciones promedio acumulativas se pueden calcular muy rápidamente. La segunda función anterior tiene menos operaciones y, por lo tanto, es aún más rápida. Sin embargo, requiere un promedio en la escala de  $2^P$ .

- 20 Estas funciones de promedio corresponden a filtros digitales de paso bajo de primer orden. La constante de tiempo está determinada por el valor de P.

Al establecer diferentes constantes de tiempo, es decir, valores de P, el seguimiento de la línea de base se puede aplicar con diferentes constantes de tiempo, en función de la detección de una inhalación.

Las siguientes funciones se ejecutan para procesar las señales del sensor que se actualizan cada 6 ms:

- 25 (i) Actualizar los promedios a largo plazo de las señales de inhalación (FLUJO + TEMP) y de dirección (DIR).  
 (ii) Actualizar el valor de compensación de DC (TEMP) dependiente de la temperatura ambiente. Este valor se actualiza en tiempo real para que la temperatura ambiente se calcule en tiempo real. Durante el curso de la inhalación, la señal de combinación ambiente + sensor tiende a derivar. Esta variable rastrea la deriva para que pueda corregirse.  
 (iii) Almacenar un valor de estimación de referencia de la señal de inhalación.

- 30 El cálculo del flujo en tiempo real implica definir una función polinómica Flujo (t), como se explicó anteriormente.

El software para llevar a cabo el control se basa en una máquina de estado de software. Los estados operativos se definen de la siguiente manera:

ESTADO DE INHALACIÓN CALIBRANDO:

- 35 Este estado determina si la activación del dispositivo es la primera activación después de la inicialización. Si es así, se realiza la calibración de referencia de temperatura de fábrica. El resultado de la calibración se almacena en la memoria flash, luego el inhalador entra en el estado de suspensión.

ESTADO DE INHALACIÓN CALIBRADO: la calibración de referencia de la temperatura de fábrica está completa.

INHALACIÓN BASE DEL ESTADO INICIALIZADO:

- 40 Al comienzo de cada sesión de dosificación inmediatamente después del despertar, se establece la línea base que se correlaciona con la temperatura de funcionamiento. Cuando el dispositivo inhalador se despierta en cualquier momento después de la primera vez, la máquina de estado comenzará por defecto en este estado. Inicializará las variables relacionadas con la inhalación, incluidos los promedios a largo plazo.

ESTADO DE INHALACIÓN EN BLANCO:

- 45 Este es un período de retraso para reducir la posibilidad de que la señal de la respiración anterior corrompa el intento de detección de la respiración posterior. Este período comienza al comienzo de la detección de la respiración. Actualmente se utiliza un valor de 600 ms para el período de supresión. Durante este período, el dispositivo está esperando que los

canales analógicos se estabilicen antes de la próxima detección de respiración. Después de lo cual, la máquina de estado volverá a DETECCIÓN INDICADA POR INHALACIÓN (a continuación).

DETECCIÓN DEL ESTADO DE INHALACIÓN:

5 En este estado, tiene lugar el procesamiento de la señal de inhalación, y la señal resultante se compara con un umbral de línea de base para generar un activador.

10 Debido a la alta sensibilidad del sistema de detección de inhalación, el movimiento rápido del inhalador, especialmente con una máscara facial adulta conectada, puede hacer que el aire fluya a través del canal de flujo y puede provocar activadores no deseados. Por lo tanto, existe una validación de la respiración para rechazar los activadores inducidos por el movimiento. Si bien existen varios métodos para eliminar los activadores falsos debido al movimiento del dispositivo (por ejemplo, usando un acelerómetro de bajo coste para proporcionar información sobre el movimiento del dispositivo, un interruptor de "hombre muerto" accionado por el usuario cuando el inhalador está en su lugar, Al detectar la proximidad del inhalador a la cara del usuario, una válvula de resorte que cierra el canal de flujo del inhalador cuando no se presiona contra la cara del usuario, por nombrar algunos), la realización actual utiliza un esquema de filtrado de software.

15 El filtro de software funciona bajo el supuesto de que un mínimo de tres respiraciones consecutivas con intervalos relativamente regulares indica una condición de respiración de marea. Es solo después de que se cumpla esta condición que comience la activación del suministro de fármacos, y los intervalos de respiración deben permanecer relativamente constantes para que la dosificación continúe. Como resultado, el filtro rechazará las señales de inhalación espurias debido al manejo del dispositivo, que es más probable que ocurran antes de que comience la dosificación mientras el inhalador se coloca en la cara del usuario. Una vez que se ha establecido la respiración de marea, la operación del filtro de software es esencialmente transparente para el usuario.

20 En resumen, el filtro de software funciona de la siguiente manera, y a continuación se ofrece una descripción más completa con referencia a la figura 17:

25 Después de la primera detección de inhalación válida después de que se inicia el inhalador, se mide el tiempo transcurrido hasta que se detecta la siguiente inhalación válida. Este primer intervalo, se almacena como  $T_0$ .

El tiempo entre la segunda inhalación válida y la tercera inhalación válida también se mide, almacenado como  $T_1$ .

Inmediatamente después de detectar la tercera inhalación válida, se comparan los intervalos  $T_0$  y  $T_1$ . Si la proporción de los intervalos cae en el rango de 1: 2 a 2: 1, se supone que las inhalaciones son "regulares", y el microcontrolador emite un activador para administrar la primera ráfaga de dosificación.

30 El valor actual de  $T_1$  se almacena en  $T_0$ .

Cuando se detecta la siguiente inhalación válida, se calcula un nuevo valor de  $T_1$  y los dos intervalos se comparan nuevamente. Mientras la relación entre los dos intervalos permanezca dentro del rango de 1: 2 a 2: 1, se emitirán nuevos activadores cuando se detecten inhalaciones.

35 Si dos intervalos consecutivos no satisfacen el rango de relación deseado, o si el intervalo más reciente excede un límite superior predeterminado, la dosificación se suspende, el filtro de software se reinicia y la dosificación no puede reanudarse hasta que se detecten nuevamente tres respiraciones consecutivas que tengan intervalos dentro del rango deseado.

40 Este proceso de validación de la respiración continúa, observando solo las dos inhalaciones más recientes en cualquier momento dado, hasta que se completa la dosis o se produce un tiempo de espera de dosificación. Dado que solo se utilizan los dos intervalos de inhalación más recientes, el algoritmo puede adaptarse a cambios más lentos en la frecuencia respiratoria durante la sesión de dosificación.

45 El procesamiento basado en tres o más respiraciones consecutivas también ayuda al rechazo de los activadores inducidos por el movimiento. La suposición es que un mínimo de tres respiraciones consecutivas con intervalos relativamente regulares indica una condición de respiración de marea. Es solo después de que se cumpla esta condición que comience la activación del suministro de fármacos, y los intervalos de respiración deben permanecer relativamente constantes para que la dosificación continúe. Como resultado, el filtro rechazará las señales de inhalación espurias debido al manejo del dispositivo, que es más probable que ocurran antes de que comience la dosificación mientras el inhalador se coloca en la cara del usuario. Una vez que se ha establecido la respiración de marea, la operación del filtro de software es esencialmente transparente para el usuario.

50 La figura 13 muestra los caudales en el punto de activación (cada punto promedió 16 inhalaciones) en un rango de perfiles de flujo sinusoidal y temperaturas de funcionamiento para tres inhaladores.

La tecla indica la temperatura, el número de respiraciones por minuto (BPM) y el caudal (LPM). Esta figura muestra que para el rango de posibles condiciones de operación, el caudal a la que se dispara la dosis permanece dentro de los límites deseados, con un punto de activación más bajo a caudales más bajos.

5 La figura 14 muestra los retardos de activación medidos desde el punto en el tiempo en que el caudal ha alcanzado 0.5 LPM (cada punto promedió 16 inhalaciones) en un rango de perfiles de flujo sinusoidal y temperaturas de operación para tres inhaladores. Nuevamente, el retraso del activador permanece en límites aceptables.

10 Las figuras 13 y 14 muestran que cuando se presenta una variedad de patrones de flujo sinusoidal que van de 8 a 21 respiraciones/min y volúmenes de marea de 300 a 1100 ml durante los estudios de caracterización, el punto de activación varía en un rango de 0.8 LPM a 15.5 LPM (promedio = 5.8 LPM) con un retraso que varía de 24.5 ms a 297 ms (promedio = 159 ms) medido después de que el caudal inspiratorio alcanza 0.5 LPM.

15 La Figura 15 muestra el rendimiento del sistema de detección de inhalación en 10 inhaladores diferentes probados a 15 °C, 23 °C y 39 °C utilizando el perfil de respiración estándar europeo para adultos de una forma de onda sinusoidal máxima de 15 LPM con una relación de inhalación a exhalación de 1: 1 y un volumen corriente de 500 ml. Todos los dispositivos se activaron dentro de un rango de 3 a 10 LPM sobre el rango de temperatura de funcionamiento. Las líneas continuas a 3 y 10 LPM representan los límites de detección del objetivo.

La precisión del punto de activación depende de la tasa de rampa de flujo de aire. Según los tiempos de respuesta del procesamiento de la señal, los aumentos bruscos en el flujo de aire tienden a provocar la activación a un caudal más alto.

20 Debido a la muy alta sensibilidad a los caudales bajos, el movimiento del inhalador puede dar como resultado un flujo de aire a través del efecto de canalización de flujo que se amplifica con una máscara facial instalada, que puede ser interpretada como una inhalación válida por el algoritmo de detección. El algoritmo de detección de inhalación incluye un método para rechazar señales de flujo espurias que se supone que provienen del movimiento del inhalador.

Puede haber diferencias entre las aplicaciones pediátricas y para adultos.

25 La máscara pediátrica generalmente consiste en una copa de silicona poco profunda con un solo puerto que canaliza tanto la inhalación como la exhalación a través del dispositivo. La máscara para adultos más grande puede tener un puerto de ventilación de exhalación separado de tal manera que solo la inhalación pase a través del canal de flujo, mientras que el flujo de exhalación a través del dispositivo se atenúa significativamente. El flujo de aire de exhalación sustancial ocurrirá en el canal de flujo solo con un flujo de exhalación muy fuerte.

El algoritmo puede tolerar ambos tipos de máscara.

30 Sin embargo, si lo desea, diferentes algoritmos de detección para los diferentes tipos de máscara. Las posibles diferencias entre los algoritmos de detección de adultos y pediátricos se describen a continuación:

Caso adulto:

La detección de amplitud aplica una línea base estimada a la amplitud de la señal actual para representar la señal de flujo.

35 Rechazo del activador de exhalación: hay menos necesidad de rechazo del activador para la exhalación debido al hecho de que no hay flujo significativo en el canal de flujo durante la exhalación. Este es particularmente el caso si el adulto está usando una máscara grande con puerto de ventilación. En este caso, la exhalación en el canal de flujo será mínima, por lo que la señal de dirección contiene muy poca información de exhalación. Por lo tanto, el valor de referencia estimado se puede restar de la señal de dirección en tiempo real.

40 Caso pediátrico:

La detección de amplitud primero tiene que detectar las fases de inhalación y exhalación de la señal de flujo, luego solo se usa la fase de inhalación de la amplitud para la representación de la inhalación.

45 Rechazo del activador de exhalación: para el caso pediátrico, se utiliza preferiblemente un algoritmo de rechazo del activador para rechazar la exhalación. Esto es particularmente desafiante cuando el paciente pediátrico es capaz de producir un fuerte flujo de aire de exhalación al toser o estornudar. A veces, esas exhalaciones fuertes son más fuertes que la inhalación más fuerte. Se ha diseñado un algoritmo más sofisticado para superar este desafío. Por ejemplo, para que el dispositivo se active, el sistema puede requerir que ambos canales de inhalación (FLUJO y DIR) sean positivos. Si se produce una violación durante una condición de FLUJO significativa, el sistema puede deshabilitar la activación. Cuando se produce una violación de este tipo, un período de apagón de activación prolongado puede bloquear la activación hasta que la exhalación fuerte disminuya.

50 Por ejemplo, antes de un cambio en la señal DIR de inhalación a exhalación, es decir, poco después de que la señal DIR haya alcanzado un máximo, la derivada estará cerca de cero. En este punto, se puede establecer una ventana de

bloqueo, por ejemplo de 300 ms. La inhalación no puede haber comenzado dentro de los 300 ms de cambiar de inhalación a exhalación, por lo que cualquier activador en este período es un activador falso.

5 El sistema puede hacer uso de una máscara facial tipo anestesia con un sello ajustado contra la cara. Esto garantiza que toda la inspiración del paciente debe pasar por ese canal de flujo de aire, maximizando así la probabilidad de ser detectado.

10 Otros tipos de mascarillas proporcionan oxígeno suplementario, entregado a través de una cánula nasal. Esto es común en bebés y niños con bronquiolitis por VSR (+). La cánula puede empujar partes de la máscara ligeramente fuera de la cara, por lo que parte de la inhalación del paciente puede tener lugar alrededor de los bordes de la máscara, evitando así el canal de flujo de aire. El flujo de oxígeno suplementario a través de la cánula también contribuye con una parte del gas inspirado para el paciente, de modo que hay menos flujo de inhalación para que el sistema lo detecte. El sistema ha sido probado para ambos tipos de mascarillas, y se ha encontrado que es igualmente efectivo para proporcionar una activación correcta y confiable para máscaras con y sin una cánula nasal. Hay varios requisitos de calibración que se han discutido anteriormente.

15 Como se explicó anteriormente, la temperatura de referencia se mide en la calibración inicial de fábrica en un entorno de temperatura controlada y se almacena en la memoria Flash en el estado de prueba automática de encendido (POST). Después de aplicar energía, la calibración de temperatura se puede realizar de la siguiente manera:

Asegúrese de que el dispositivo esté a una temperatura ambiente de  $23\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ ;

Habilite la fuente de alimentación de 3.6 V;

Muestree la señal de FLUJO a la frecuencia de muestreo que se utilizará durante la monitorización de la inhalación;

20 Promedio de la señal durante un minuto; y

Almacene la señal promedio en la memoria flash como el valor de referencia de referencia.

25 La invención utiliza un controlador para implementar el procesamiento de señales y la generación de las señales de control para el elemento vibratorio y el mecanismo de accionamiento. El controlador puede implementarse de numerosas maneras, con software y/o hardware, para realizar las diversas funciones requeridas. Un procesador es un ejemplo de un controlador que emplea uno o más microprocesadores que pueden programarse utilizando software (por ejemplo, microcódigo) para realizar las funciones requeridas. Sin embargo, un controlador puede implementarse con o sin emplear un procesador, y también puede implementarse como una combinación de hardware dedicado para realizar algunas funciones y un procesador (por ejemplo, uno o más microprocesadores programados y circuitos asociados) para realizar otras funciones.

30 Los ejemplos de componentes de controlador que pueden emplearse en diversas realizaciones de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, microprocesadores convencionales, circuitos integrados específicos de aplicación (ASIC) y conjuntos de puertas programables en campo (FPGA).

35 En diversas implementaciones, un procesador o controlador puede estar asociado con uno o más medios de almacenamiento, como memoria de computadora volátil y no volátil, como RAM, PROM, EPROM y EEPROM. Los medios de almacenamiento pueden estar codificados con uno o más programas que, cuando se ejecutan en uno o más procesadores y/o controladores, realizan las funciones requeridas. Varios medios de almacenamiento pueden fijarse dentro de un procesador o controlador o pueden ser transportables, de modo que el uno o más programas almacenados en el mismo puedan cargarse en un procesador o controlador.

40 En los ejemplos anteriores, las señales del sensor de flujo medido son procesadas por los circuitos del amplificador para derivar las señales de dirección (DIR), flujo (FLUJO), temperatura (TEMP) y derivadas. Se puede considerar que estos circuitos son parte del controlador general, del cual el procesador 26 solo forma parte. Sin embargo, las señales del sensor de flujo pueden ser muestreadas por convertidores A/D, y luego todo el procesamiento puede llevarse a cabo en software. Por lo tanto, las diferentes funciones requeridas para derivar la función de flujo se pueden dividir de manera diferente entre hardware y software. Por ejemplo, la circuitería analógica se puede utilizar para polarizar los termistores y proporcionar ganancia de señal, pero el procesamiento restante puede realizarse mediante un DSP.

45 La figura 16 muestra generalmente el método para construir la función de flujo y luego extraer los puntos de temporización del activador (después de completar la calibración de la línea de base). En la etapa 160, los sensores miden los flujos de inhalación y exhalación. La señal de dirección "DIR" se obtiene (paso 161) a partir de la diferencia entre la señal del sensor de flujo, y la señal de flujo "FLUJO" se obtiene (paso 162) solo del sensor de inhalación.

50 El seguimiento de la línea de base se usa para eliminar los componentes de la línea de base en el paso 163, de modo que se obtienen las líneas de compensación de línea de base (partes de AC) de las señales DIR y FLUJO para usar en la formación de la función de flujo Flujo (t).



- La indicación de temperatura ambiente "TEMP" se obtiene como el componente de DC de la señal de FLUJO (paso 164).
- La derivada de la señal de dirección compensada de línea de base se obtiene en el paso 165.
- La función de flujo polinómico se puede construir en el paso 166.
- 5 La función de flujo se usa para extraer puntos de activación que representan puntos de tiempo de inhalación (paso 167) y estos se usan para controlar la administración de fármacos, en particular controlando el elemento vibratorio y el mecanismo de avance de dosis (paso 168).
- Como se explicó anteriormente, el uso de los puntos de activación se controla para evitar la entrega falsa. La figura 17 muestra el proceso empleado, como se explicó anteriormente.
- 10 Al comienzo, se restablecen dos valores de temporización  $T_0$  y  $T_1$ .
- En el paso 170, se detecta una inhalación de aliento, comparando el valor de la función de flujo con la función de referencia.
- En el paso 171 se mide el tiempo  $T_1$  desde la última respiración. Si este tiempo es más largo que un umbral, como se determina en el paso 172 (porque es la primera respiración medida), los valores de temporización se restablecen en el
- 15 paso 173 y se espera la siguiente respiración.
- Cuando se detecta la siguiente respiración, el tiempo  $T_1$  desde la última respiración está dentro del umbral.
- Como resultado, el proceso continúa con el paso 174. Tenga en cuenta que  $T_0$  todavía tiene un valor de reinicio en este momento.
- Los dos intervalos de tiempo anteriores se comparan en el paso 174 para ver si están dentro del rango aceptable de 2: 1 a 1: 2 y si el último retraso no es demasiado largo.
- 20 Si cumplen con los criterios, hay una entrega de dosis en el paso 175.
- Para la segunda respiración, no se cumplen los criterios, ya que  $T_0$  todavía se restablece.
- Los intervalos de tiempo se desplazan uno por uno en el paso 176, de modo que el presente  $T_1$  reemplaza a  $T_0$ .
- Si no se completa la dosificación (paso 177), la siguiente inhalación se detecta en el paso 170. Si se completa la dosificación, el ciclo finaliza (paso 178).
- 25 Solo cuando se mide la tercera respiración se satisfará primero la condición en el paso 174, ya que esta vez tanto  $T_0$  como  $T_1$  tienen valores que representan períodos de tiempo normales entre respiraciones.
- Si el patrón de respiración no era regular como se determinó en el paso 174, entonces el valor actual de  $T_1$  es demasiado grande o demasiado pequeño y no se administra ninguna dosis.  $T_1$  se establece entonces en  $T_0$  de todos modos, y se espera la siguiente respiración, de modo que  $T_1$  se pueda capturar y comparar con  $T_0$ .
- 30 La figura 18 muestra la relación entre las diferentes señales utilizadas en el sistema, incluidas las señales de FLUJO y DIR como se muestra en los gráficos anteriores, pero adicionalmente la señal de ACTIVACIÓN. La figura 18 muestra la operación durante un mayor número de respiraciones que las gráficas de las figuras 7 a 10.
- El gráfico 180 muestra la salida de un cinturón de pletismografía de inductancia respiratoria (RIP) alrededor del tórax y el gráfico 182 muestra la salida de un cinturón RIP alrededor del abdomen. Estos proporcionan medidas de respiración independientes para permitir que se muestre el funcionamiento correcto del sistema. La señal ascendente en cada una de estas gráficas indica el inicio de la expansión del tórax/abdomen, es decir, la inhalación.
- 35 El gráfico 184 muestra la señal de ACTIVACIÓN, el gráfico 186 muestra la señal DIR y el gráfico 188 muestra la señal de FLUJO. El borde ascendente agudo de la señal de FLUJO 188 indica flujo de inhalación, y la amplitud máxima es proporcional al caudal respiratorio inicial. Un borde ascendente de la señal DIR 186 indica flujo inspiratorio y la señal descendente indica flujo espiratorio.
- 40 Los eventos ACTIVACIÓN ocurren durante los bordes ascendentes de las señales DIR y FLUJO, como se representa con las flechas en la figura 18.
- La figura 18 muestra que los eventos de activación coinciden con el comienzo del movimiento de la correa RIP cuando comienza la inhalación.
- 45 El primer evento activador inicia el avance de la ampolla, exponiendo el fármaco a la cámara de dosificación, antes de que comience la dosificación. Con cada uno de los 16 activadores restantes, el elemento vibratorio accionado eléctricamente libera una parte de los medicamentos en el canal de flujo. La secuencia completa de 17 pulsos de

activación (uno por inhalación) corresponde al suministro de una cápsula de dosis. Los pulsos de activación cesan hasta que se inicia la siguiente dosis. Tenga en cuenta que el primer ancho de pulso del activador parece más largo solo debido a la simulación utilizada (está simulando el tiempo que lleva ejecutar un avance de dosis).

5 Para dar una idea de la escala, las líneas verticales punteadas están separadas por un período de tiempo de 10 segundos.

10 Los expertos en la materia pueden entender y realizar otras variaciones de las realizaciones divulgadas al poner en práctica la invención reivindicada, a partir de un estudio de los dibujos, la divulgación y las reivindicaciones adjuntas. En las reivindicaciones, la palabra "que comprende" no excluye otros elementos o pasos, y el artículo indefinido "un" o "una" no excluye una pluralidad. El mero hecho de que ciertas medidas se mencionen en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que una combinación de estas medidas no pueda usarse con ventaja. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como limitante del alcance.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de inhalación para administrar medicamentos desde un recipiente a través de un canal (10) de flujo a un paciente, dicho dispositivo de inhalación comprende:
- un elemento (14) vibratorio accionado eléctricamente;
- 5 un mecanismo (16) de avance de la ampolla;
- un controlador (26) configurado para activar/desactivar el elemento vibratorio;
- un primer sensor (18) dispuesto para enfrentar el aire de inhalación y configurado para generar señales de flujo de inhalación, y
- 10 un segundo sensor (22) dispuesto para enfrentar el aire de exhalación y configurado para generar señales de flujo de exhalación; caracterizado porque el controlador está configurado para combinar señales del primer y segundo sensores (18, 22) para generar una señal de dirección que indica la dirección del flujo de aire a través del canal de flujo; y
- en el que el controlador (26) está adaptado para generar una primera señal de activación para avanzar el mecanismo (16) de avance del paquete de ampolla basado en la detección de una primera inhalación válida, y generar al menos una señal de activación adicional para controlar un tiempo de funcionamiento del elemento (14) vibratorio para liberar el medicamento en el canal de flujo basándose en la detección de al menos una inhalación válida consecutiva, en el que las inhalaciones válidas se detectan en base a las señales de flujo de inhalación y exhalación.
- 15 2. Un dispositivo de inhalación según la reivindicación 1, en el que el controlador (26) está configurado para, después de la activación del dispositivo de inhalación, genere la primera señal de activación para avanzar el mecanismo (16) de avance de la ampolla basándose en la detección de la primera inhalación válida.
- 20 3. Dispositivo de inhalación según la reivindicación 1 o 2, en el que el primer sensor (18) y el segundo sensor (22) comprenden cada uno sensores de termistor.
4. El dispositivo de inhalación según la reivindicación 1, en el que el controlador (26) está configurado para generar al menos una señal de activación adicional para controlar el tiempo de funcionamiento del elemento vibratorio (14) para liberar el medicamento en el canal de flujo basándose en la detección de al menos tres inhalaciones válidas consecutivas.
- 25 5. Dispositivo de inhalación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el elemento (14) vibratorio comprende un vibratorio piezoeléctrico.
6. Dispositivo de inhalación según la reivindicación 1, en el que el controlador (26) está adaptado para suspender un procedimiento de dosificación basado en un intervalo entre inhalaciones detectadas consecutivas que están fuera de un rango o por encima de un límite superior predeterminado.
- 30 7. Un medio legible por computadora que comprende un código de programa de computadora significa adaptado para realizar un método de control de un dispositivo de inhalación para administrar medicamentos desde un recipiente a través de un canal (10) de flujo a un paciente, el método comprende:
- 35 obtener una señal de un primer sensor (18) dispuesto para enfrentar el aire de inhalación y generar una señal de flujo de inhalación;
- obtener una señal de un segundo sensor (22) dispuesto para enfrentar el aire de exhalación y generar una señal de flujo de exhalación;
- caracterizado porque el método comprende además:
- 40 combinando señales del primer y segundo sensores (18, 22) para generar una señal de dirección que indica la dirección del flujo de aire;
- generar una primera señal de activación para avanzar un mecanismo (16) de avance de paquete de la ampolla basado en la detección de una primera inhalación válida; y
- 45 generar una o más señales de activación adicionales para controlar un momento de funcionamiento de un elemento (14) vibratorio accionado eléctricamente para liberar el medicamento en el canal de flujo basándose en la detección de al menos una inhalación válida consecutiva, en la que las inhalaciones válidas se detectan en base a las señales de flujo de inhalación y exhalación.
8. Un medio legible por computadora según la reivindicación 7, adaptado además para realizar el paso de, después de la activación del dispositivo de inhalación,

generar la primera señal de activación para avanzar el mecanismo (16) de avance del paquete de la ampolla basándose en la detección de la primera inhalación válida.

9. Un medio legible por computadora según la reivindicación 7, adaptado además para realizar el paso de:

5 generar la al menos una señal de activación adicional para controlar el tiempo de funcionamiento del elemento vibratorio para liberar el medicamento en el canal de flujo basándose en la detección de al menos tres inhalaciones válidas consecutivas.

10. Un medio legible por computadora según la reivindicación 7, adaptado además para realizar los pasos de:

suspender un procedimiento de dosificación basado en un intervalo entre inhalaciones detectadas consecutivas que están fuera de un rango o por encima de un límite superior predeterminado.

10

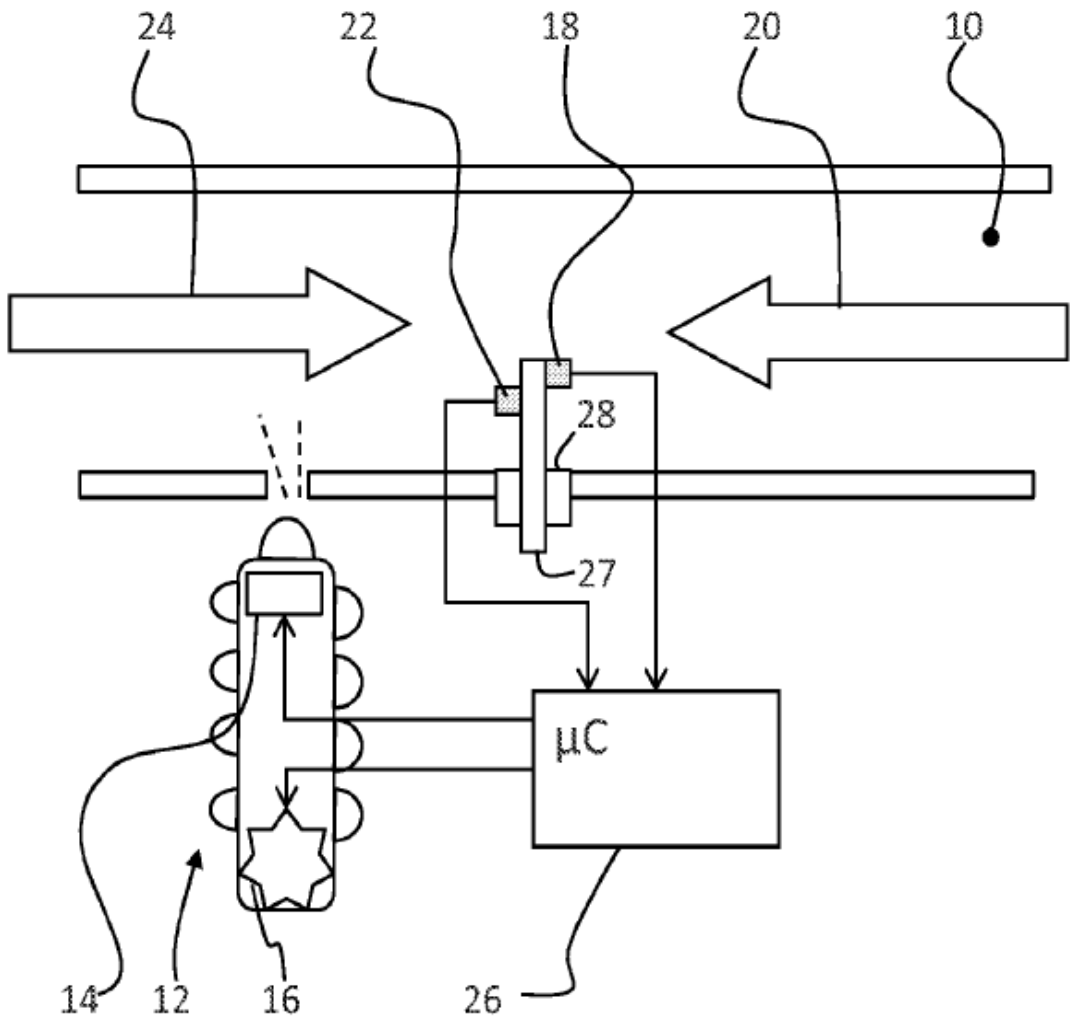


FIG. 1

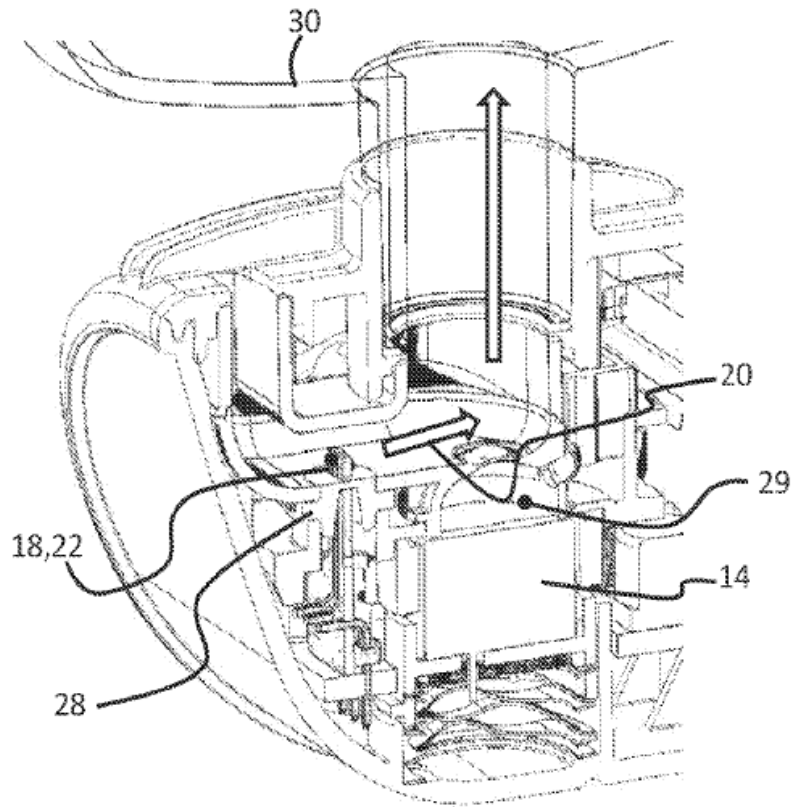


FIG. 2

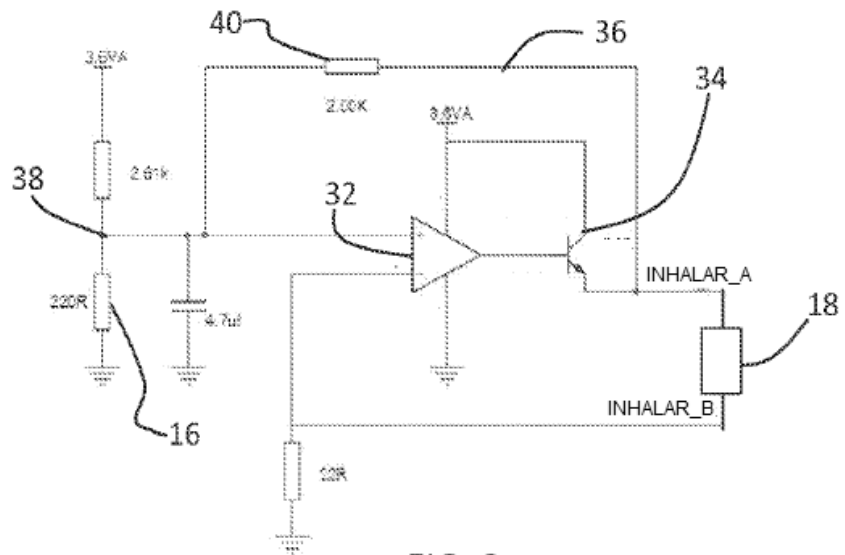


FIG. 3

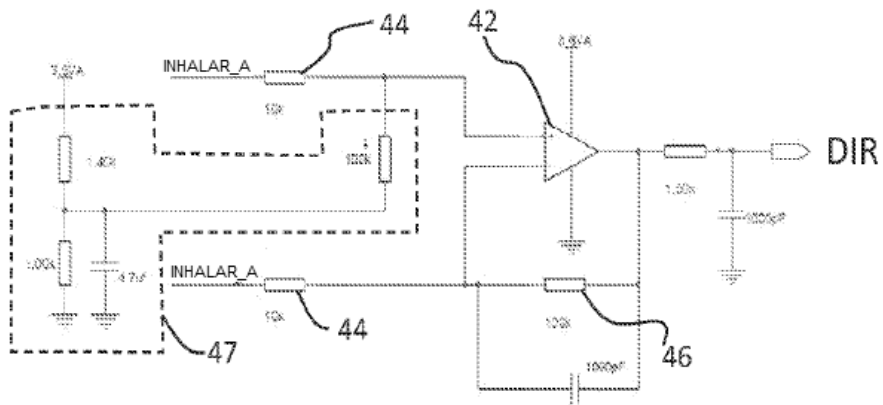


FIG. 4

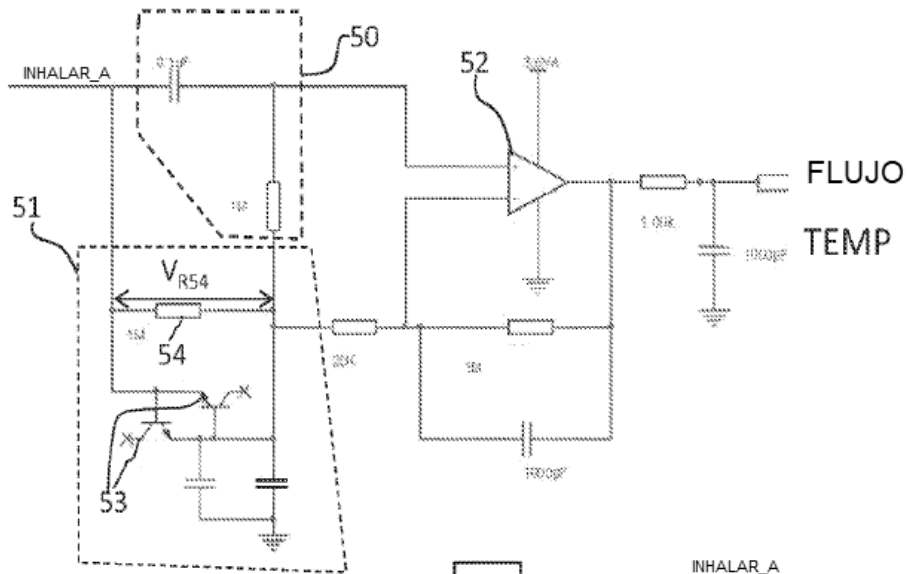


FIG. 5

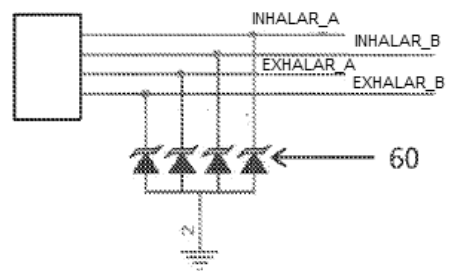


FIG. 6

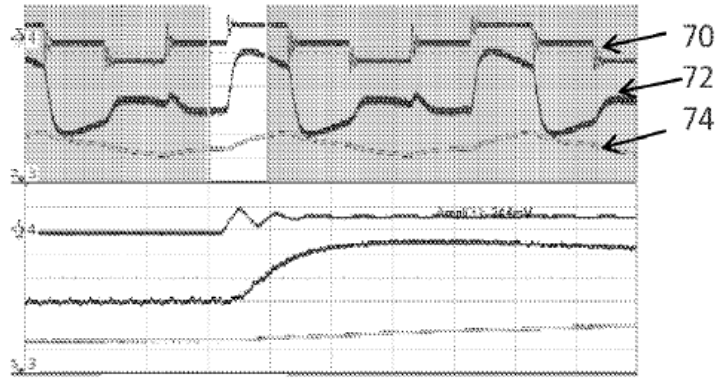


FIG. 7

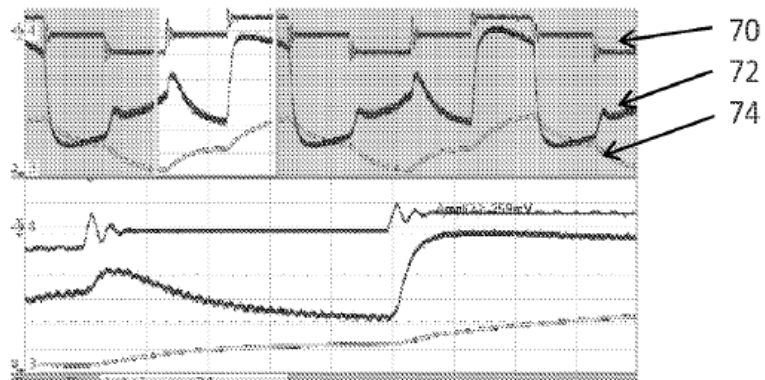


FIG. 8

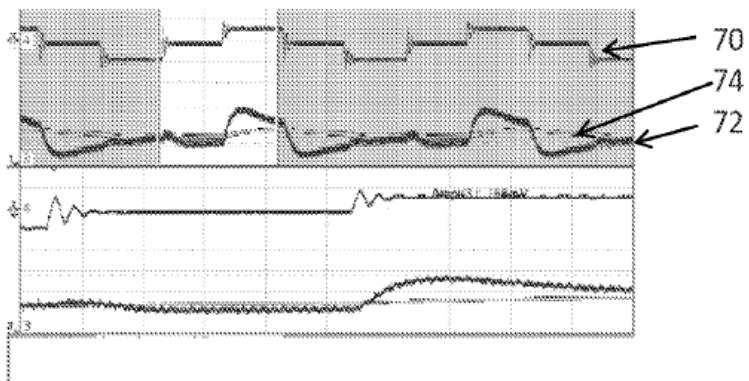


FIG. 9



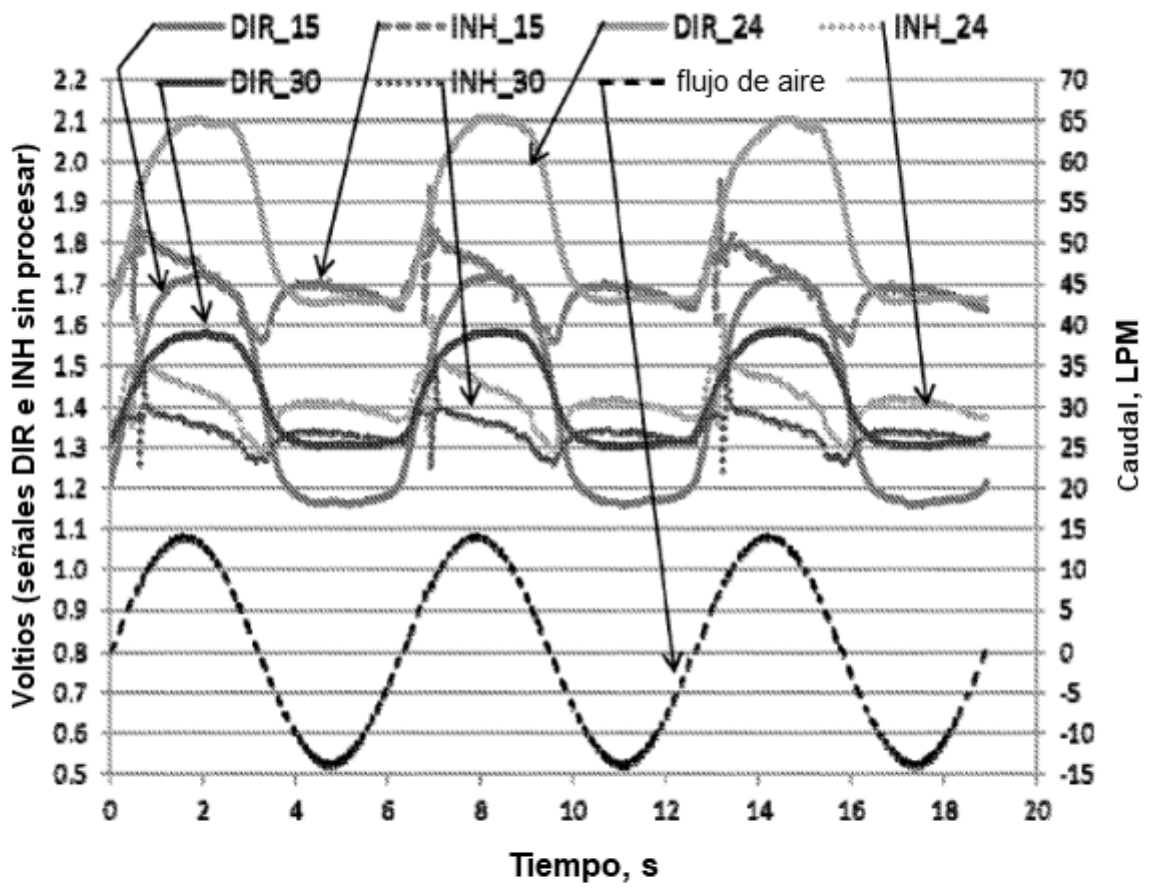


FIG. 10

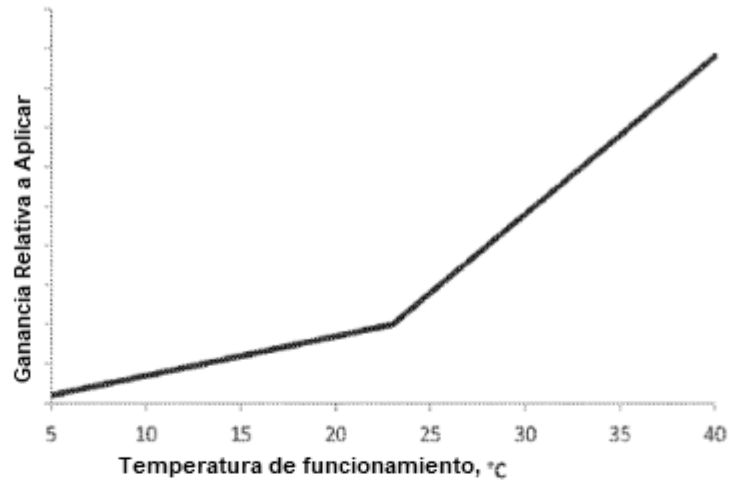


FIG. 11

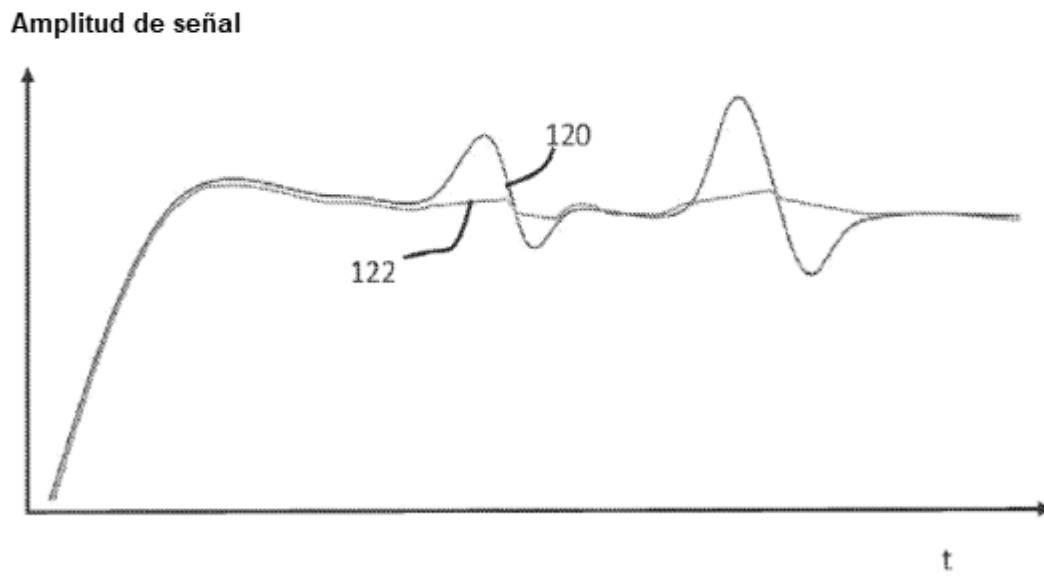


FIG. 12

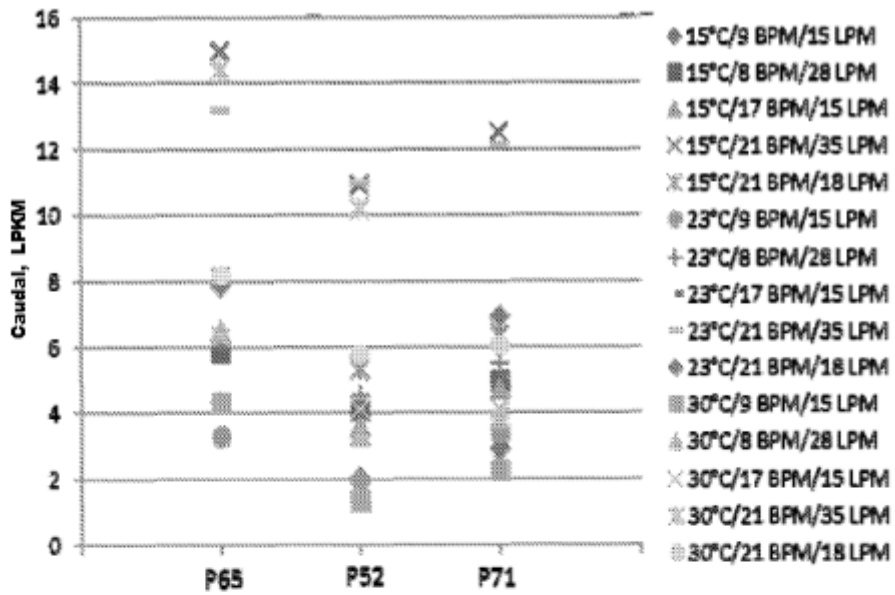


FIG. 13

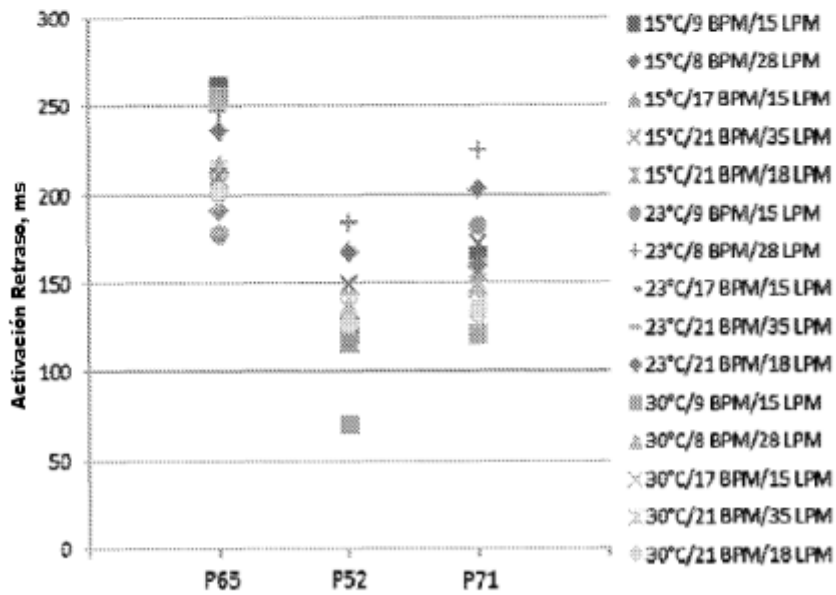


FIG. 14

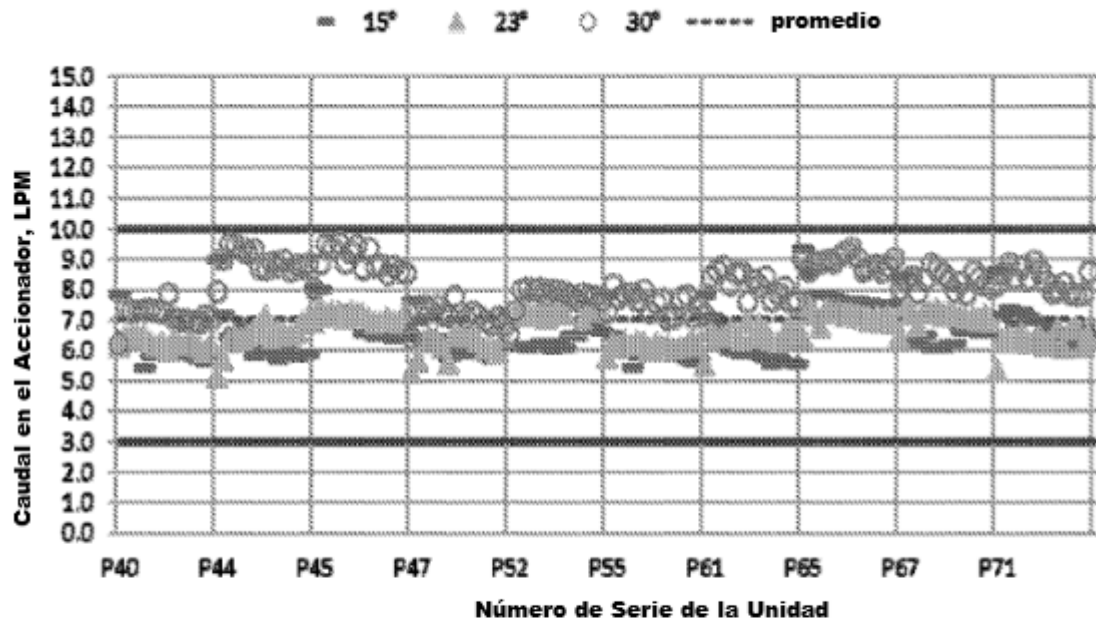


FIG. 15

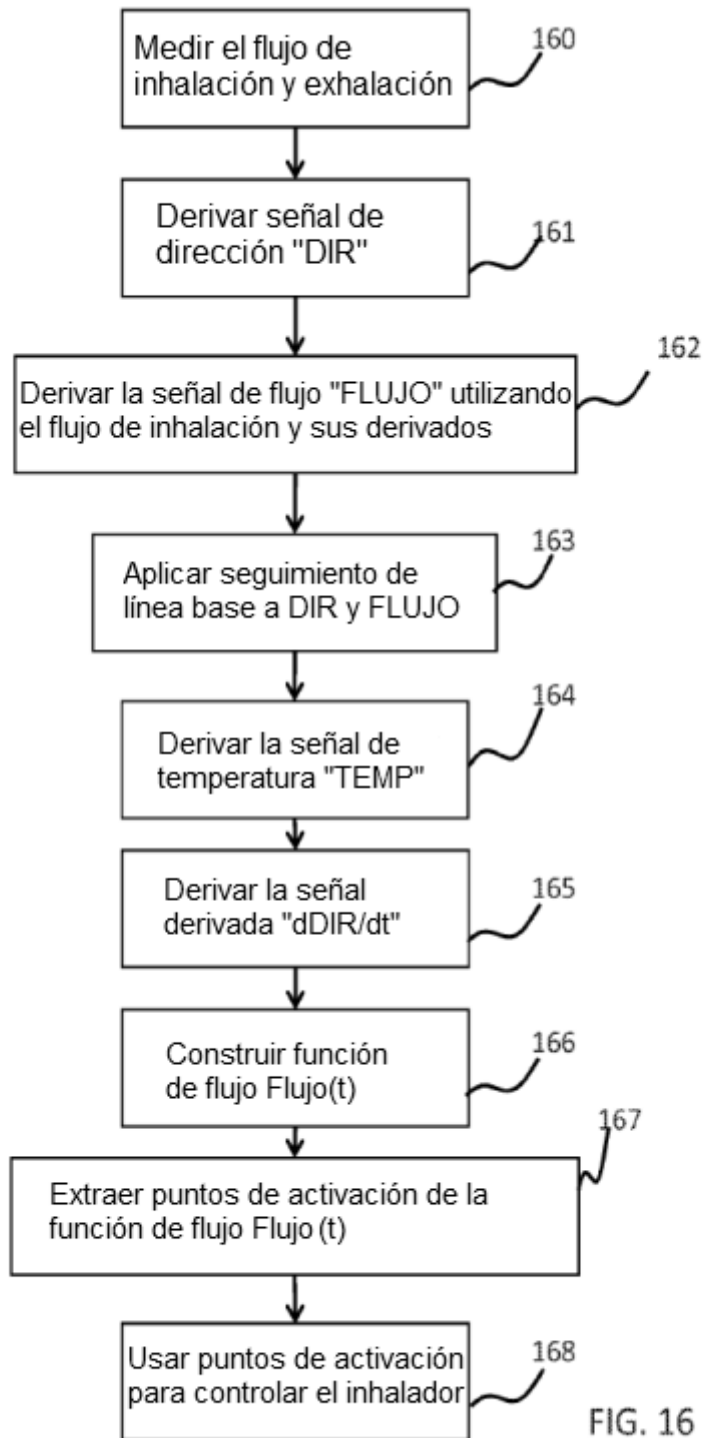


FIG. 16

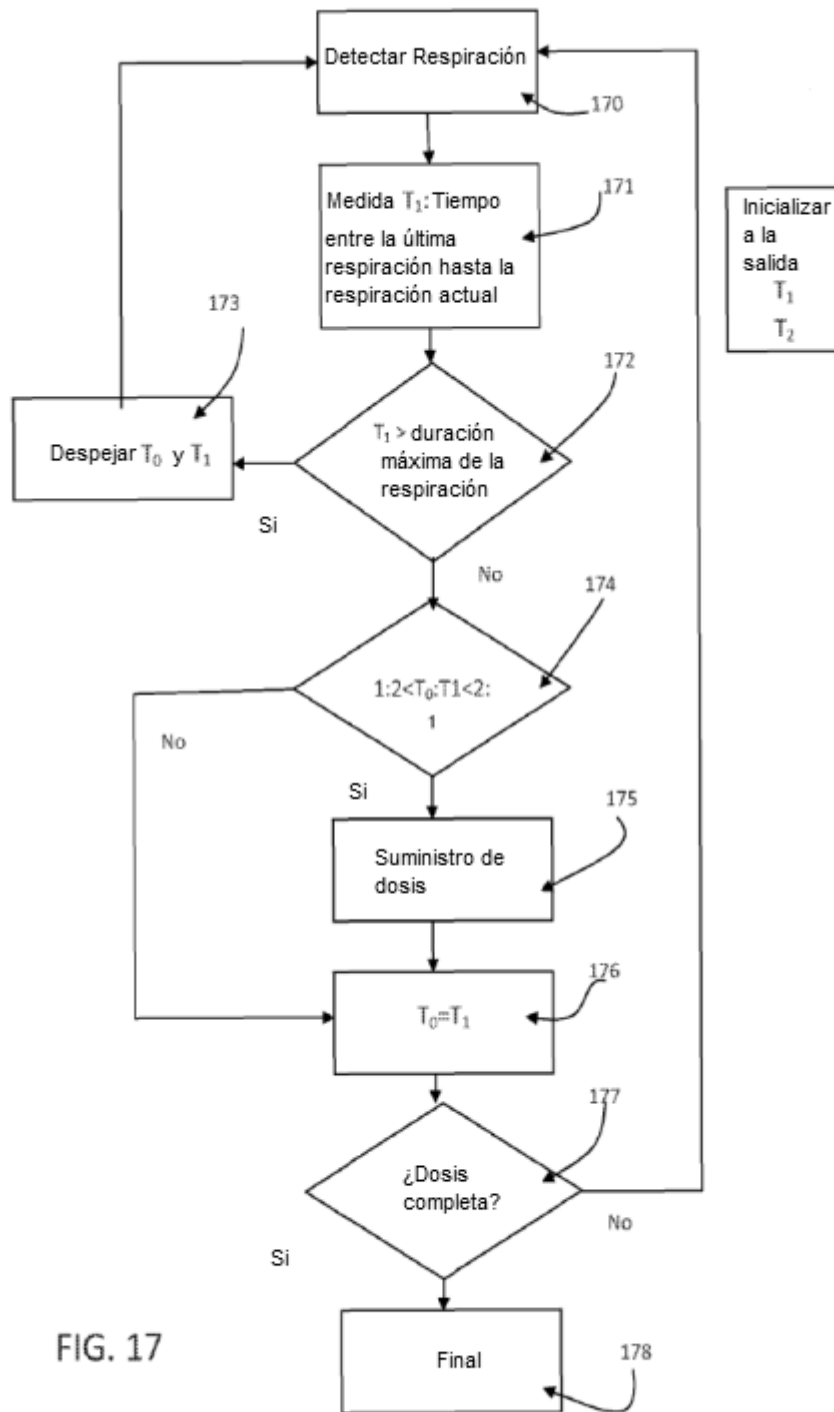


FIG. 17

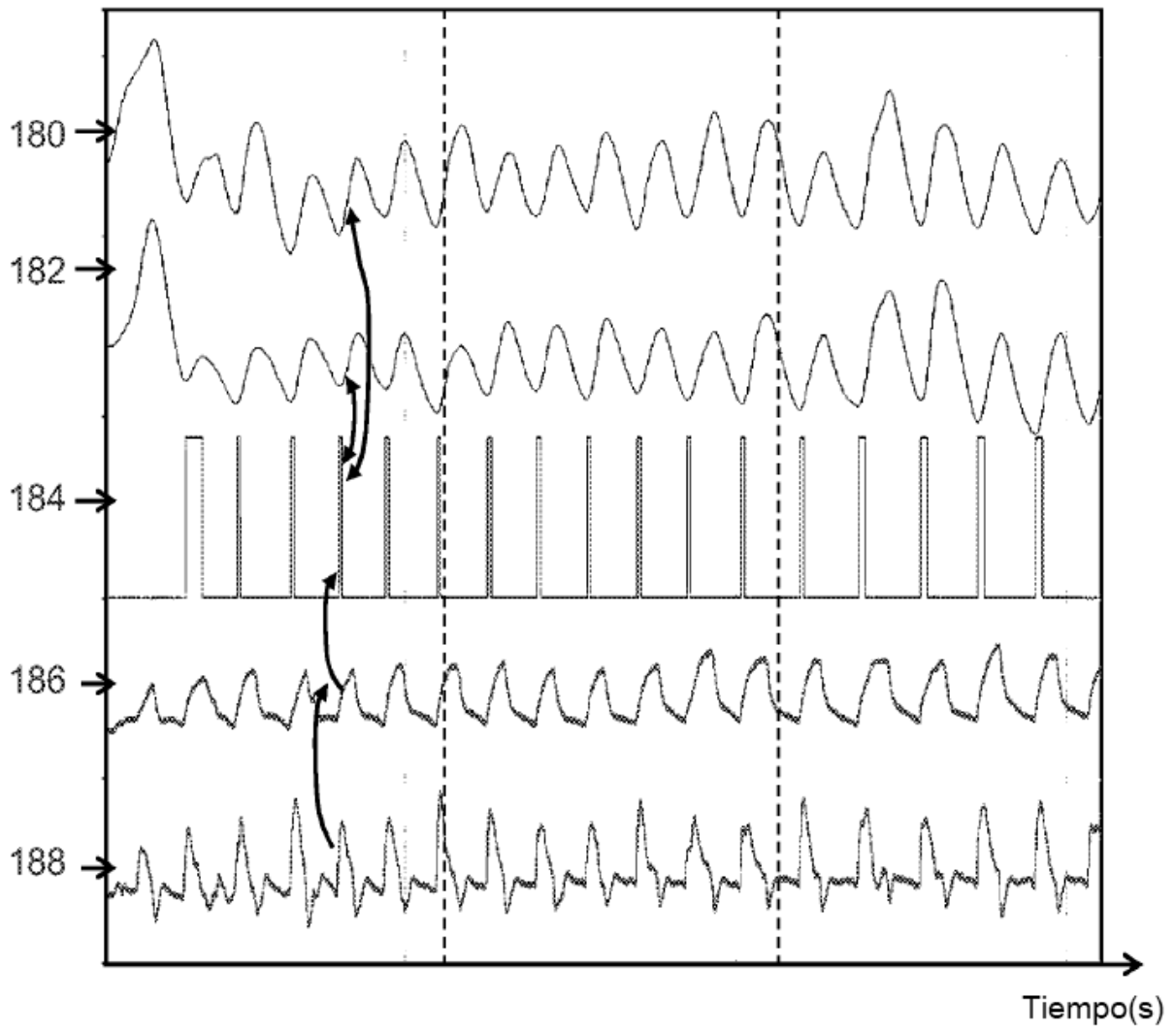


FIG. 18