

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 128**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00 (2006.01)

G10K 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2018** **PCT/DK2018/050164**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2018** **WO18233794**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2018** **E 18740725 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024** **EP 3641864**

54 Título: **Dispositivo complementario para inhalador con monitoreo acústico del flujo**

30 Prioridad:

23.06.2017 DK PA201770492

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

23.12.2024

73 Titular/es:

KØBENHAVNS UNIVERSITET (100.00%)
Nørregade 10
1165 Copenhagen K, DK

72 Inventor/es:

RANTANEN, JUKKA;
CORNETT, CLAUS;
BØTKER, JOHAN PETER;
JENSEN, HENRIK y
BOHR, ADAM

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 993 128 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 complementario para inhalador con monitoreo acústico del flujo

5 Campo de la invención

La invención se refiere al campo de los inhaladores para dispensar un medicamento para inhalación, por ejemplo un polvo seco o aerosoles. En particular, el inhalador se refiere a inhaladores y dispositivos complementarios para inhaladores capaces de determinar el flujo de inhalación, y específicamente la invención proporciona un inhalador con un primer elemento acústico pasivo para generar sonido externo al inhalador, para permitir la monitorización del flujo inhalado, por ejemplo para monitorizar una dosis de medicamento inhalada. Específicamente, el primer elemento acústico pasivo permite que el inhalador funcione también para monitorizar el aire exhalado, por ejemplo para monitorizar el flujo máximo.

15 Antecedentes de la invención

La EPOC y el asma son ejemplos de enfermedades pulmonares que requieren el uso frecuente de medicamentos por inhalación para mejorar la función pulmonar. Sin embargo, a menudo los usuarios de dispositivos inhaladores no utilizan los inhaladores de la manera correcta. Por ejemplo, el usuario no inhala una dosis completa del medicamento o la inhalación no se realiza dentro de la velocidad de flujo de aire prescrita. De esta forma, para garantizar un uso correcto, se puede monitorizar el proceso de inhalación para guiar al usuario en un comportamiento de inhalación correcto. Además, los usuarios pueden olvidar o no poder tomar su dosis con la frecuencia y horario prescritos y, por lo tanto, pueden incurrir en falta de adherencia o incumplimiento.

Existen dispositivos inhaladores que son capaces de rastrear la inhalación de medicamento por parte de un usuario, por ejemplo, mediante sensores eléctricos incorporados para detectar la velocidad del flujo de aire de inhalación, y un dispositivo procesador asociado para procesar las señales de los sensores en consecuencia, por ejemplo, para mostrar al usuario si una inhalación fue exitosa, o si la velocidad del aire fue demasiado débil o demasiado fuerte, etc. Sin embargo, dichos dispositivos a menudo son caros y complicados, o pueden ser complicados de usar, por ejemplo, pueden requerir el reemplazo o la carga de baterías.

El documento US 2012/318261 divulga una cámara adaptada para la administración de medicación desde una fuente de fármaco aerosolizado, tal como un inhalador de dosis medida (MDI) o nebulizador, que comprende un conducto con una sección transversal ovalada, un montaje para el MDI en la parte trasera, una válvula unidireccional anular en la parte delantera en comunicación fluida con la vía aérea de inhalación del paciente que permite que el aire fluya fuera de la cámara durante una inhalación por parte del paciente, pero evita que el aire exhalado entre en la cámara, una válvula de escape en la sección delantera que proporciona un sello eficaz durante la inhalación, y un silbato de estado sólido, en donde el silbato está adaptado para emitir un sonido si la presión del aire dentro de la cámara está por debajo de un umbral predefinido.

El documento GB 2 299 512 A describe un inhalador para medicamentos en polvo o líquidos que comprende una boquilla y medios para administrar el medicamento a la boquilla, en donde la boquilla está equipada con medios para generar un sonido indicativo del flujo de aire inhalado a través de la boquilla, así como una boquilla desmontable, que incorpora dichos medios de generación de sonido, para su uso en dicho inhalador. El medio de generación de sonido tiene la forma de una sirena, en donde un pequeño disco perforado está montado de forma giratoria adyacente a una pantalla perforada fija y se hace girar con respecto a la pantalla cada vez que se aspira aire a través de ella. El sonido que emite la sirena aumenta de tono a medida que aumenta el caudal de aire a través de ella.

50 Compendio de la invención

Siguiendo lo anterior, puede verse como un objeto de la presente invención proporcionar un inhalador simple que pueda usarse para monitorear la inhalación de un medicamento por parte de un usuario, para obtener una velocidad de flujo de aire de inhalación deseada que pueda usarse en un entorno normal. Además, sería ventajoso poder detectar el caudal durante la inhalación, por parte de un usuario, empleando un equipo de bajo coste. Además, sería ventajoso si el mismo dispositivo pudiera utilizarse para monitorizar la función de exhalación, por ejemplo para monitorizar la exhalación forzada, tal como por ejemplo para determinar el flujo máximo.

Según la invención, se proporciona un dispositivo complementario para inhalador según la reivindicación 1, un sistema de inhalador según la reivindicación 9, un producto de programa informático según la reivindicación 10 y un sistema según la reivindicación 11. Las reivindicaciones dependientes 2-8 definen realizaciones de la invención.

En un primer aspecto, la invención proporciona un dispositivo complementario para inhalador según la reivindicación 1. De este modo, mediante el diseño del elemento acústico pasivo para proporcionar características distintivas predeterminadas, es decir, picos espectrales, el sonido generado permite la detección de características reconocibles indicativas del flujo de aire, por ejemplo, la velocidad del flujo de aire.

Dicho dispositivo complementario para inhalador de este tipo es ventajoso, ya que se ha demostrado que es posible proporcionar un dispositivo complementario para inhalador con una estructura muy simple, incluido el elemento acústico pasivo con espacios estructurados, lo que permite, por ejemplo, la impresión 3D de todo el inhalador. Esto permite que el dispositivo complementario para inhalador se fabrique como un producto desechable y/o se produzca en el punto de necesidad, por ejemplo, por el usuario o en un hospital, etc. El dispositivo complementario para inhalador no requiere ningún componente eléctrico dentro o sobre la carcasa, ya que el sonido se genera mediante un elemento acústico pasivo, de la misma manera que un silbato. De este modo, la invención proporciona un dispositivo complementario sencillo y de bajo coste para los inhaladores existentes, ya sean inhaladores de dosis medidas, inhaladores de polvo seco u otros tipos de inhaladores. El sonido del dispositivo complementario puede ser captado por dispositivos procesadores existentes, tal como un teléfono inteligente con una aplicación adecuada. Por lo tanto, el dispositivo adicional simple puede proporcionar al usuario del inhalador una guía de inhalación importante junto con un dispositivo procesador que ya esté a mano. Si se prefiere, el dispositivo complementario puede en algunas realizaciones incluir un micrófono y un equipo conectado para realizar la captura de sonido y al menos parte del procesamiento necesario para determinar y después comunicar datos, por ejemplo a través de Bluetooth, a un dispositivo externo, tal como un teléfono inteligente, que luego puede proporcionar al usuario información sobre el flujo de inhalación a través de su pantalla o mediante un mensaje audible. En algunas realizaciones, el dispositivo complementario comprende dos elementos separados que se conectarán a un inhalador: uno con el elemento acústico pasivo y otro con un micrófono para capturar el sonido del elemento acústico pasivo y un equipo para transmitir datos a través de Bluetooth o wifi a un dispositivo externo. Especialmente, dicho dispositivo de micrófono puede fijarse al inhalador mediante una banda elástica alrededor del inhalador. En comparación con la captura de sonido con un dispositivo externo, dicho dispositivo de conexión complementario tiene una distancia bien definida con respecto al elemento acústico pasivo generador de sonido.

Se basa en la idea de los inventores de que un elemento acústico pasivo simple con dos o más espacios permite la generación de sonido con características que permiten que un dispositivo externo capture el sonido, por ejemplo, un teléfono inteligente, y procese el sonido capturado para permitir el monitoreo del flujo de aire inhalado durante una inhalación, especialmente en el importante rango de velocidad del flujo de aire de 10 a 100 litros por minuto. En realizaciones típicas, el sonido generado se transmitirá predominantemente desde el elemento acústico pasivo a través de la entrada de aire y, dado que el inhalador puede producir una presión de sonido sustancial, el sonido con las características importantes puede ser capturado por un dispositivo que tenga un micrófono a una distancia razonable del inhalador, por ejemplo, a una distancia de 1 cm a 1 m, o tal como 10 cm a 1 m, o algo así. Esto se puede lograr mediante un teléfono inteligente y, con el uso de un teléfono inteligente, se pueden almacenar datos y, por ejemplo, transmitirlos a médicos y/o hospitales, etc. Alternativamente, un micrófono para capturar sonido puede ser parte del inhalador o dicho micrófono puede colocarse en un dispositivo complementario para inhalador.

Además, la información acústica resultante en el sonido del inhalador también se puede 1) transferir a una aplicación de salud, o una aplicación correspondiente en un teléfono inteligente (localmente), o 2) guardar en una base de datos central, en la nube o correspondiente para su uso posterior: incluyendo, entre otros, diagnóstico, monitoreo del estilo de vida, deporte, entrenamiento, ejercicio y compartir en las redes sociales. La información acústica también se puede utilizar junto con otros datos de análisis del aliento, es decir, una amplia área de las ciencias analíticas que cubre el análisis de los componentes químicos exhalados en el aire exhalado. Estos pueden estar relacionados con varias enfermedades, incluyendo inflamaciones (asma), cáncer de pulmón, afecciones respiratorias, pero también otras enfermedades.

Especialmente, se prefiere rastrear los componentes espectrales en el sonido generado durante la inhalación frente al tiempo, durante una inhalación, y se ha descubierto que esto es suficiente para monitorear la velocidad del flujo de aire o un volumen de aire inhalado, por ejemplo para determinar si se ha inhalado una dosis completa de medicamento. Para ello, se utiliza un algoritmo de procesamiento que puede estar basado en reconocimiento de patrones y/o algoritmos de aprendizaje automático basados en pruebas de velocidad del flujo de aire con una implementación específica del inhalador, de modo que permita al algoritmo determinar la velocidad del flujo de aire a partir de características acústicas del sonido en forma de amplitud y componentes espectrales, es decir, detección de picos espectrales.

Además, la carcasa con el recorrido de flujo y el elemento acústico pasivo puede diseñarse como un inhalador independiente, es decir, con una boquilla en la salida de aire. Sin embargo, en otros diseños, la carcasa con el recorrido de flujo y el elemento acústico pasivo se pueden diseñar para su fijación, por ejemplo para su fijación mediante clic, a un dispositivo inhalador existente, ya sea aguas arriba o aguas abajo del dispositivo inhalador existente.

Además, los inventores se han dado cuenta de que el inhalador también se puede utilizar para controlar el aire exhalado, por ejemplo, para usarlo como un medidor de flujo máximo para probar la función pulmonar del usuario. Esto se puede hacer invirtiendo el flujo de aire en comparación con la inhalación, es decir, exhalando hacia la salida de aire o exhalando hacia la entrada de aire. Se podrá utilizar un segundo elemento acústico pasivo que se utilizará únicamente en modo exhalación. Al capturar el sonido generado por el elemento acústico pasivo en este modo de exhalación, por ejemplo mediante exhalación forzada, es posible determinar uno o más parámetros

indicativos de la función pulmonar del usuario. Esta es una característica importante del inhalador, ya que el usuario solo necesita un único dispositivo para la medicación y para comprobar la función pulmonar, lo que es importante para la correcta medicación de una enfermedad pulmonar.

5 Tanto en el modo de funcionamiento de inhalación como de exhalación, se puede utilizar un teléfono inteligente o un dispositivo equivalente con un procesador y un micrófono como dispositivo externo para capturar el sonido del inhalador y realizar el procesamiento de señal necesario. Por lo general, el usuario no necesita ningún equipo adicional, complicado y específico para controlar la inhalación y la exhalación. Además, mediante un teléfono inteligente o equivalente, el usuario puede comunicar los resultados a un médico o a un hospital.

10

A continuación se describirán características y realizaciones preferidas. Se debe entender que las características acústicas de un dispositivo complementario para inhalador pueden construirse junto con un inhalador o integrarse con él. Por lo tanto, a continuación, incluso haciendo referencia a un inhalador, las características y realizaciones generales descritas se aplicarán a dicho inhalador, así como a las realizaciones específicas implementadas como un dispositivo complementario para inhalador para complementar un inhalador existente.

15

Preferiblemente, los dos o más espacios del elemento acústico tienen una anchura de 0,5 a 3 mm. La longitud de los espacios puede ser de 2 a 10 mm. El espesor del material alrededor de los espacios es preferiblemente de 0,5 a 3 mm. Preferiblemente, los espacios tienen bordes más bien afilados, tal como por ejemplo bordes formados por esquinas de 90°, o al menos esquinas de tales como 40°-140°, o tales como 70°-110°. Por ejemplo, esto se puede obtener en un proceso de fabricación mediante impresión 3D del elemento acústico pasivo con una resolución de impresión 3D mejor que, por ejemplo, 200 µm, preferiblemente mejor que 100 µm. El inhalador es apto para impresión 3D, ya que es posible imprimirlo monolíticamente a pesar de tener una geometría interna bastante compleja, incluyendo el elemento acústico pasivo con espacios estructurados para producir la salida acústica. Los espacios pueden tener forma rectangular con una longitud de 2 a 5 veces el ancho. Alternativamente, la forma puede tener una longitud de 2 a 5 veces el ancho, tener dos paredes paralelas, pero con un extremo cónico. Especialmente, el elemento acústico pasivo puede estar formado por una o dos filas de espacios paralelos de forma sustancialmente rectangular, cada uno de los cuales tiene una longitud de 2 a 5 veces el ancho.

20

25

30

Preferiblemente, la dirección del flujo de aire que pasa por los espacios es perpendicular a un eje de longitud de los espacios. Los picos espectrales (tonos puros) en el sonido son bastante fáciles de detectar incluso en un entorno ruidoso, lo que permite un uso práctico del inhalador sin requerir entornos especialmente silenciosos.

35

El primer elemento acústico pasivo puede tener superficies en o adyacentes a los dos o más espacios que tienen morfología de superficie (por ejemplo, en escala micrométrica, "microestructuración") y material de superficie, que pueden seleccionarse dependiendo del tipo de espacios seleccionados y del sonido específico que se prefiera. En otras palabras, la "microestructura" de las distintas superficies del primer elemento acústico influirá en el flujo de aire alrededor de los espacios y, por tanto, también en el sonido generado.

40

El primer elemento acústico pasivo puede estar diseñado para generar sonido predominantemente dentro de un nivel audible y en un rango de frecuencia audible, permitiendo así al usuario escuchar tonos indicativos de la velocidad del flujo de aire de inhalación. Alternativamente, puede preferirse diseñar el primer elemento acústico pasivo de manera que genere sonido predominantemente con frecuencias superiores a 14 kHz, de modo que sea generalmente inaudible, permitiendo así que el inhalador se utilice en público sin generar tonos ofensivos o perturbadores. Además, el primer elemento acústico pasivo puede diseñarse para generar sonido con componentes espectrales audibles e inaudibles para velocidades de flujo de aire en el rango relevante para la inhalación.

45

50

La trayectoria de flujo y el elemento acústico pasivo están diseñados preferiblemente de modo que generen sonido con características predeterminadas detectables para velocidades de flujo de aire al menos dentro del rango de 20 a 90 litros por minuto, preferiblemente dentro del rango de 10 a 100 litros por minuto, permitiendo de este modo el procesamiento de velocidades de flujo de aire de inhalación relevantes de un usuario humano. Los inventores han demostrado que esto es posible gracias a diseños bastante sencillos que permiten incluso una adaptación individual del elemento acústico pasivo a la capacidad pulmonar del usuario.

55

El primer elemento acústico pasivo tiene una pluralidad de espacios, por ejemplo 2, 3, 4, 5 o más espacios, que están separados por una distancia (vista en la dirección del flujo de aire), por ejemplo el primer elemento acústico pasivo puede tener una pluralidad de conjuntos de espacios separados por distancias diferentes. Por ejemplo, el primer elemento acústico pasivo puede tener una pluralidad de espacios con alturas y longitudes idénticas, y/o una pluralidad de espacios con diferentes alturas y longitudes. Especialmente, los dos o más espacios pueden ser espacios rectos que sean perpendiculares o sustancialmente perpendiculares a una dirección de flujo de aire que pase por el primer elemento acústico pasivo.

60

65

En realizaciones preferidas, el primer elemento acústico pasivo comprende una estructura que tiene dientes que definen dos o más espacios entre ellos, en donde los dos o más espacios son un paso a través de la estructura sin que haya material presente en el espacio. En concreto, los espacios son una serie de espacios definidos dentro

de una estructura hueca que guían el flujo de aire. La estructura hueca puede tener especialmente partes planas superiores e inferiores, y el flujo de aire se guía paralelo a estas partes planas superiores e inferiores.

5 Al menos un elemento de tubo puede estar dispuesto dentro de la carcasa y tener un extremo conectado a la entrada de aire o a la salida de aire, por ejemplo, dos o más elementos de tubo pueden estar dispuestos dentro de la carcasa y formar parte de la trayectoria de flujo para permitir que el flujo de aire pase por el primer elemento acústico pasivo.

10 En algunas realizaciones, la entrada de aire está dispuesta en una parte inferior de la carcasa, en donde la salida de aire está dispuesta en una parte superior de la carcasa. En particular, el primer elemento acústico pasivo puede estar dispuesto de manera que entre la entrada de aire y la salida de aire, la dirección del flujo de aire que pasa por el primer elemento acústico pasivo sea perpendicular o sustancialmente perpendicular a la dirección del aire que entra en la entrada de aire. Especialmente, el primer elemento acústico pasivo puede disponerse de manera que entre la entrada y la salida de aire, la dirección del flujo de aire que pasa por el primer elemento acústico pasivo sea perpendicular o sustancialmente perpendicular a la dirección del aire que sale de la salida de aire.

15 El primer elemento acústico pasivo se puede colocar en la trayectoria de flujo aguas arriba o aguas abajo de un compartimento de medicamento del inhalador para proporcionar el medicamento que se va a inhalar. Especialmente, el compartimento de medicación puede ser una cámara o cápsula de dosis múltiples, o una cámara o cápsula de dosis única. Como alternativa, el primer elemento acústico pasivo y un compartimento de medicamento inhalador para proporcionar el medicamento que se va a inhalar están dispuestos en trayectorias de flujo paralelas respectivas. Por ejemplo, la entrada de aire está dividida en dos aberturas separadas, cada una de las cuales guía el aire hacia las respectivas rutas de flujo paralelas. Esto permite la libertad de diseñar la trayectoria del flujo alrededor del elemento acústico pasivo independientemente de la trayectoria del flujo de inhalación.

20 Romper una cápsula mediante un mecanismo (aguja pequeña) dentro del inhalador para permitir inhalar el medicamento desde la cápsula, y este proceso también producirá un sonido, que puede usarse para detectar si la cápsula estaba completamente funcional y/o se almacenó correctamente. Por lo tanto, se puede utilizar un análisis más detallado del sonido del inhalador para proporcionar información adicional sobre el uso del inhalador.

25 Un segundo elemento acústico pasivo puede posicionarse en una ubicación diferente dentro de la trayectoria de flujo que el primer elemento acústico pasivo. De este modo se pueden generar componentes o características de sonido adicionales, por ejemplo para facilitar el procesamiento del sonido para llegar a una medida de la velocidad del flujo de aire.

30 En algunas realizaciones, el inhalador está dispuesto para posicionar una cápsula de medicamento del inhalador dentro de la carcasa, de modo de permitir inhalar una mezcla de aire y medicamento liberado desde dicha cápsula a través de la salida de aire. Especialmente, el inhalador está preparado para ser abierto y cerrado por la mano o manos de un usuario, para permitir la inserción y sustitución de una cápsula medicamentosa del inhalador, por ejemplo, una parte superior de la carcasa puede estar preparada para ser quitada y puesta de nuevo por el usuario.

35 En algunas realizaciones, el inhalador es un inhalador desechable multidosis que se fabrica con múltiples dosis de medicamento dentro de la carcasa, y cuando se han inhalado todas las dosis, el inhalador se puede desechar. Dicha realización puede diseñarse de forma que no pueda ser abierta por el usuario, es decir, sin ninguna herramienta.

40 En algunas realizaciones, la carcasa y el primer elemento acústico pasivo están formados como un elemento monolítico, tal como formado como un único material polimérico.

45 En realizaciones, la entrada de aire o la salida de aire de la carcasa está dispuesta para su conexión a un dispositivo separado, en donde dicho dispositivo separado comprende un compartimento que comprende un medicamento que se va a inhalar. Es decir, en dichas realizaciones, la carcasa y el elemento acústico pasivo, etc., son un complemento de un dispositivo inhalador existente, por ejemplo, un inhalador reutilizable o no reutilizable, que puede ser un dispositivo de dosis única o de dosis múltiples.

50 Específicamente, en una realización de complemento de inhalador, la carcasa tiene una boquilla en un extremo y una pieza de ajuste en el extremo opuesto, en donde la boquilla está dispuesta para entrar en contacto con la boca del usuario durante la inhalación, y en donde la pieza de ajuste está dispuesta para conectarse al inhalador mediante la fijación de la pieza de ajuste a una salida de aire del inhalador. Por ejemplo, la pieza de ajuste puede estar dispuesta para bloquear una posición del dispositivo complementario para inhalador en el inhalador. Específicamente, la pieza de ajuste puede estar conformada para recibir un tubo de salida de aire del inhalador y para permitir el bloqueo de la posición del dispositivo complementario para inhalador en el inhalador al insertar el tubo de salida del inhalador en la pieza de ajuste del dispositivo complementario para inhalador. La pieza de ajuste puede tener otros medios para su fijación al inhalador, por ejemplo, utilizando un imán, protuberancias/hendiduras que sirven para un bloqueo por clic, etc. La boquilla puede tener una primera área de sección transversal exterior, y en donde la pieza de ajuste tiene una segunda área de sección transversal exterior que es más grande que la

primera área de sección transversal exterior de la boquilla. De esta manera, el dispositivo complementario tiene una forma que proporciona un ajuste perfecto cuando se presiona sobre el inhalador. Específicamente, la boquilla puede tener una forma de sección transversal exterior circular o elíptica.

La carcasa de dicho dispositivo complementario para inhalador puede tener una forma que proporcione una trayectoria de flujo recta entre la boquilla y la pieza de ajuste. Específicamente, el primer elemento acústico pasivo puede estar dispuesto dentro de la boquilla y con una abertura conectada a la abertura de la boquilla, en donde una abertura opuesta del primer elemento acústico pasivo está conectada a una trayectoria de flujo dentro de la carcasa. Si se prefiere, el primer elemento acústico pasivo se puede colocar dentro de la carcasa en una parte intermedia de la carcasa entre la boquilla y la pieza de ajuste de la carcasa.

En una realización de complemento de inhalador, el primer elemento acústico pasivo está dispuesto en una trayectoria de flujo de modo de recibir una parte limitada de un flujo de aire a través de la boquilla. Por ejemplo, esta parte limitada del flujo de aire puede ser del 2 al 80%, del 5 al 50% o del 10 al 30% del flujo de aire que pasa a través de la boquilla. De esta manera, el elemento acústico pasivo puede mantenerse alejado del flujo principal del medicamento, lo que puede resultar ventajoso. Además, el menor caudal que necesita pasar el elemento acústico puede resultar ventajoso. Específicamente, el primer elemento acústico pasivo puede estar dispuesto en una trayectoria de flujo de aire entre una abertura de la carcasa y un flujo de aire dentro de la carcasa, en donde la abertura de la carcasa está separada de la boquilla y de la pieza de ajuste. Específicamente, el primer elemento acústico pasivo puede estar dispuesto en una trayectoria de flujo con una dirección que es perpendicular a una dirección de trayectoria de flujo en la boquilla.

Una realización complementaria de inhalador comprende un segundo elemento acústico pasivo con dos o más espacios conformados y separados por una distancia de manera tal que generen sonido dependiendo de la velocidad del flujo de aire con características de componentes espectrales predeterminadas. Específicamente, el segundo elemento acústico pasivo puede estar dispuesto para proporcionar características de componentes espectrales diferentes del primer elemento acústico pasivo.

En una realización complementaria de inhalador, la boquilla puede estar dispuesta para recibir aire exhalado, de modo de permitir el monitoreo acústico del flujo de aire exhalado externo al dispositivo complementario cuando un usuario exhala aire en la boquilla.

En dicha realización de inhalación y exhalación, un primer elemento acústico pasivo puede estar dispuesto para generar sonido en respuesta al flujo de aire inhalado a través de la boquilla, y un segundo elemento acústico pasivo puede estar dispuesto para generar sonido en respuesta al flujo de aire exhalado a través de la boquilla, es decir, utilizando dos elementos acústicos pasivos separados. Sin embargo, debe entenderse que, en principio, el primer y el segundo elemento acústico pasivo pueden ser idénticos con respecto a su estructura. Puede ser preferible que sus estructuras sean diferentes, ya que se puede esperar que la velocidad del flujo que se medirá durante la inhalación y la exhalación sea diferente. En una realización específica, una primera válvula está dispuesta para bloquear el flujo de aire exhalado e impedir que pase el primer elemento acústico pasivo, y una segunda válvula está dispuesta para bloquear el flujo de aire inhalado e impedir que pase el segundo elemento acústico pasivo. Esto garantizaría además que el flujo de aire no vaya en la dirección incorrecta en el dispositivo complementario y el inhalador y también garantiza que el usuario no exhale en el inhalador, lo que de lo contrario podría dañar el medicamento dentro del inhalador. Específicamente, los elementos acústicos pasivos primero y segundo y las válvulas primera y segunda pueden estar dispuestos en la boquilla.

En una realización complementaria de inhalador, se dispone un micrófono para capturar sonido del primer elemento pasivo acústico, y la realización está dispuesta además para transmitir datos en respuesta al sonido capturado por medio de una conexión cableada o inalámbrica a un dispositivo externo, tal como un teléfono inteligente u otro dispositivo móvil. Específicamente, el micrófono, un circuito procesador conectado al mismo está dispuesto para transmitir dichos datos y una batería para alimentar el circuito procesador están alojados en una segunda carcasa separada de la primera carcasa, preferiblemente la segunda carcasa está dispuesta para su fijación al inhalador. Por lo tanto, en esta realización, se deben conectar dos componentes complementarios separados al inhalador, por ejemplo, el dispositivo complementario generador de sonido se debe conectar al tubo de salida del inhalador, mientras que el dispositivo complementario de captura de sonido se debe conectar a otra parte del inhalador, por ejemplo, a través de una banda elástica, etc. Por ejemplo, se puede utilizar una conexión Bluetooth a un dispositivo móvil, por ejemplo, un teléfono inteligente, para transmitir el sonido grabado al dispositivo móvil para su posterior procesamiento. Por ejemplo, el circuito procesador está programado para realizar todo o al menos una parte del procesamiento necesario para determinar la velocidad del flujo de inhalación en respuesta al sonido capturado.

En algunas realizaciones, el inhalador está dispuesto además para recibir aire exhalado a través de la entrada de aire o la salida de aire, de modo de generar sonido con características predeterminadas dependiendo de la velocidad del flujo de aire que pasa por el primer elemento acústico pasivo, de modo de permitir el monitoreo acústico del flujo de aire que pasa por el primer elemento acústico pasivo externo a la carcasa cuando un usuario exhala aire en la entrada de aire o la salida de aire. De esta forma, se añade otra funcionalidad que utiliza el

elemento acústico pasivo del inhalador para generar sonido también durante la exhalación, permitiendo así realizar pruebas de función pulmonar, por ejemplo, medición del FEV1 o del flujo máximo, etc. Por ejemplo, esto permite realizar un perfil de flujo-volumen utilizando tanto los volúmenes inhalados como los exhalados y los caudales. Especialmente, el inhalador puede comprender un segundo elemento acústico pasivo separado del primer elemento acústico pasivo, que sirve para generar sonido cuando el aire se exhala en la entrada o salida de aire. Específicamente, el inhalador puede estar dispuesto para recibir aire exhalado a través de la salida de aire, y en donde la trayectoria de flujo comprende un mecanismo de válvula dispuesto para guiar el aire exhalado desde la salida de aire a través del segundo elemento acústico pasivo y hasta la entrada de aire. En otras implementaciones, el inhalador está dispuesto para recibir aire exhalado a través de la entrada de aire.

El primer elemento acústico pasivo puede formarse como una parte monolítica de la carcasa, si se prefiere. En algunas versiones, el primer elemento acústico pasivo está formado como una parte monolítica de una parte inferior de la carcasa. Alternativamente, el primer elemento acústico pasivo puede ser un elemento separado unido a una estructura interna de la carcasa, lo que permite que los elementos de la carcasa y de la trayectoria de flujo se reutilicen en varias versiones, donde solo se reemplaza el propio elemento acústico pasivo para proporcionar características acústicas especiales, por ejemplo, adecuadas a necesidades específicas de usuarios específicos.

Por ejemplo, la carcasa y el elemento acústico pasivo pueden estar formados por un material polimérico. En algunas versiones, el inhalador es un producto desechable, por ejemplo, fabricado con un medicamento colocado dentro de la carcasa.

El inhalador puede comprender una segunda entrada de aire o una segunda salida de aire de la carcasa. Especialmente, en las versiones adecuadas para la exhalación, se puede proporcionar una salida de aire separada para guiar el aire fuera de la carcasa durante la exhalación.

Se pueden analizar otros sonidos procedentes del inhalador, es decir, no generados por el elemento acústico pasivo, para proporcionar más información sobre el uso del inhalador, por ejemplo para establecer si se ha inhalado correctamente una dosis de medicamento. Por ejemplo, dicho sonido puede ser el sonido procedente de la perforación o apertura de un recipiente de medicamento (cápsula) dentro del inhalador para preparar una dosis de inhalación.

Aunque se describe como una estructura de inhalador simple, por ejemplo para productos desechables, se debe entender que se pueden diseñar versiones más refinadas del inhalador para que el usuario pueda inhalar y/o exhalar con alta precisión.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un producto de programa informático según la reivindicación 10. Dicho producto de programa puede estar presente en un medio tangible y/o en una plataforma basada en red dispuesta para su descarga. Especialmente, la impresión 3D puede facilitar la personalización del inhalador o del dispositivo complementario para inhalador. Es posible, por ejemplo, utilizando herramientas de diseño de software, influir en uno o más parámetros del primer elemento acústico y sus espacios, de modo de personalizar el sonido generado para que coincida con las necesidades individuales del usuario. Por ejemplo, para garantizar el contenido de tonos de baja frecuencia a un usuario con discapacidad auditiva de alta frecuencia.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un sistema según la reivindicación 11.

Especialmente, el algoritmo de procesamiento puede estar dispuesto para determinar si una dosis médica planificada se ha tomado correctamente, por ejemplo para determinar si una cápsula de medicamento está vacía o no. Además, como se mencionó, al analizar el sonido generado al presionar la cápsula, es posible determinar si la cápsula fue perforada correctamente y si estaba en buenas condiciones, por ejemplo, si había sido almacenada correctamente. El dispositivo puede mostrar o proporcionar una salida audible al usuario en consecuencia, y/o transmitir un mensaje a una parte externa en consecuencia.

Especialmente, el algoritmo comprende realizar un análisis espectral del sonido capturado. Por ejemplo, el algoritmo puede incluir la realización de una parte de supresión de ruido para suprimir el ruido de fondo no deseado. Por ejemplo, el algoritmo de procesamiento puede comprender la realización de una parte de reconocimiento de patrones, por ejemplo, para determinar el rendimiento pulmonar, el diagnóstico, la condición mejorada antes y después del tratamiento, o las variaciones diarias en la función pulmonar (día/noche), etc. El algoritmo de procesamiento puede estar dispuesto para determinar una medida del flujo de aire y para comparar este flujo de aire con un valor de referencia predeterminado, a fin de determinar si se ha inhalado una dosis médica según condiciones predeterminadas, tal como por ejemplo para determinar si se ha inhalado una dosis médica predeterminada. El algoritmo de procesamiento puede diseñarse según el diseño del primer elemento acústico pasivo y el diseño de la trayectoria de flujo, de modo de permitir que el algoritmo de procesamiento genere una medida de la velocidad del flujo de aire en respuesta al sonido capturado. Especialmente, el algoritmo de procesamiento puede diseñarse para generar una medida de la velocidad del flujo de aire en función del tiempo durante al menos una parte importante de una inhalación, en respuesta al sonido capturado. El sonido captado durante una inhalación o exhalación utilizando el inhalador puede procesarse en función del tiempo, por ejemplo,

procesado en segmentos de tiempo con una duración de 1 ms a 500 ms.

En un cuarto aspecto, no reivindicado, se describe un método para medir el flujo inhalado en un dispositivo complementario para inhalador según el primer aspecto, comprendiendo el método

- 5
 - captar el sonido externo a la carcasa generado por el dispositivo complementario para inhalador durante la inhalación de un medicamento por parte del usuario a través de la salida de aire del inhalador,
 - procesar el sonido capturado según un algoritmo de procesamiento, y
 - 10
 - generar una medida del flujo de aire inhalado, tal como una medida del volumen de aire inhalado y/o la velocidad del flujo, a través de la salida de aire del dispositivo complementario del inhalador en respuesta al algoritmo de procesamiento.

- 15 En un quinto aspecto, no reivindicado, se describe un código de programa ejecutable por computadora dispuesto para hacer que un dispositivo realice el método según el cuarto aspecto, cuando se ejecuta en un procesador. Esto puede ser en forma de una aplicación descargable (app) para un teléfono inteligente, etc. Especialmente, el procesamiento o al menos una parte del procesamiento puede estar basado en la nube. Es decir, una nube realiza un procesamiento total o parcial, una evaluación y un almacenamiento de los datos de las inhalaciones. Por este motivo, no se requiere instalar software para el procesamiento de datos en el dispositivo de los usuarios, por ejemplo, un teléfono inteligente.
- 20

Breve descripción de los dibujos

- 25 Las realizaciones de la invención se describirán ahora, a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

la FIG. 1 ilustra una realización del sistema,

- 30 las FIGs. 2-6 muestran varias realizaciones de inhaladores,

las FIGs. 7-10 muestran varias realizaciones de inhaladores con diferentes configuraciones de espacio de su elemento acústico pasivo junto con los espectros de sonido producidos,

- 35 las FIGs. 11-12 indican el sonido producido por una versión impresa en 3D de alta y baja resolución de una realización del inhalador,

las FIGs. 13a y 13b muestran espectros de sonido producidos por la exhalación a través de una realización de inhalador,

- 40 las FIGs. 14a y 14b muestran espectros de sonido producidos con una cápsula de medicamento llena y vacía en el inhalador.

las FIGs. 15a y 15b muestran espectros de sonido,

- 45 la FIG. 16 ilustra las etapas de un método, no reivindicado, para medir el flujo inhalado en un inhalador,

las FIGs. 17a, 17b y 17c muestran diferentes vistas de una realización complementaria de inhalador.

- 50 las FIGs. 18a y 18b muestran diferentes vistas de otra realización complementaria de inhalador,

las FIGs. 19a, 19b y 19c muestran diferentes vistas de la realización complementaria de la Fig. 17,

- 55 las FIGs. 20a, 20b y 20c muestran diferentes vistas de una realización complementaria de inhalador con una rama de carcasa donde se coloca el elemento acústico pasivo,

las FIGs. 21a, 21b y 21c muestran diferentes vistas de una realización complementaria de inhalador tanto para inhalación como para exhalación, y con dos elementos acústicos pasivos separados.

- 60 Descripción de las realizaciones

La FIG. 1 muestra un diagrama de bloques de una realización de un sistema de inhalador con un boceto de un inhalador para dispensar un medicamento a inhalar. El inhalador tiene una carcasa H con una entrada de aire A_I en su parte inferior y una salida de aire A_O con una boquilla MP para emitir el aire que será inhalado por el usuario. La carcasa H forma una cavidad dentro de una pared exterior. Dentro de esta cavidad, la carcasa H define una trayectoria de flujo FP entre la entrada de aire A_I y la salida de aire A_O. Un elemento acústico pasivo PAE

65

está dispuesto en el camino de flujo FP dentro de la carcasa H y dimensionado de tal manera que el flujo de aire que pasa por él generará un sonido S con características predeterminadas dependiendo de la velocidad del flujo de aire que pasa por el elemento acústico pasivo. Esto permite la monitorización acústica del flujo de aire que pasa por el primer elemento acústico pasivo externo a la carcasa H, es decir, por un dispositivo externo SP, tal como por ejemplo un teléfono inteligente. El elemento acústico pasivo PAE comprende una estructura que presenta dos o más espacios dispuestos para ser atravesados por un flujo de aire con el fin de generar el sonido S, en la versión mostrada el sonido S sale predominantemente por la entrada de aire A_I.

El teléfono inteligente SP está diseñado para capturar el sonido S generado por el inhalador durante una inhalación a través de su micrófono incorporado. Mediante un programa de aplicación, el procesador del teléfono inteligente P está configurado para procesar el sonido capturado S según un algoritmo de procesamiento y para generar un resultado en forma de una medida del flujo de aire R_M a través de la salida de aire A_O del inhalador en respuesta al algoritmo de procesamiento. Con esta salida R_M, el usuario u otros pueden recibir información, por ejemplo en la pantalla del teléfono inteligente SP, sobre la calidad de la inhalación de un medicamento, por ejemplo para determinar si una dosis de medicamento se ha inhalado correctamente, por ejemplo, utilizando símbolos visuales, como un color verde, una cara feliz, etc. Alternativamente, la salida R_M puede presentarse en forma de una señal audible, por ejemplo, para indicar que se ha tomado con éxito una dosis completa de medicamento.

Las FIGs. 2a y 2b muestran bocetos de una realización de inhalador autónomo dispuesto para tener un compartimento de medicamento o cápsula MC dispuesto dentro de la carcasa H. La FIG. 2a muestra un dibujo transparente, mientras que la FIG. 2b muestra solo la parte interior de la carcasa H con flechas que indican trayectorias de flujo paralelas FP1, FP2, cada una con sus aberturas de entrada de aire A_I en la parte inferior de la carcasa H, ambas terminando en la boquilla MP que forma la salida de aire A_O. Una ruta de flujo FP1 tiene un tubo que conecta la entrada de aire A_I con una cápsula de medicamento MC, y otro tubo conecta la cápsula de medicamento MC con la salida de aire A_O. Otro camino de flujo FP2 conecta la entrada de aire A_I con el elemento acústico pasivo PAE dispuesto en una pared lateral en el interior de la carcasa H, y presenta dos espacios separados por una distancia. De esta manera, el flujo de aire es guiado para pasar por los dos espacios del elemento acústico pasivo PAE en una dirección paralela a una línea central a través de la salida de aire A_O. La carcasa H puede estar formada por un material polimérico, por ejemplo impreso en 3D, aunque también se pueden utilizar otros materiales.

De este modo, una mezcla de aire procedente de las dos vías de flujo FP1, FP2 se dirige hacia la boquilla MP, lo que permite al usuario inhalar el medicamento desde la cápsula de medicamento MC, generando así un sonido con componentes de tono puro en función de la velocidad del flujo de aire de la vía de flujo FP2, pero también en función de la velocidad del flujo de aire de la vía de flujo FP1 a través de la cápsula de medicamento MC. De este modo es posible determinar la velocidad del flujo de aire del recorrido de flujo FP1 a través de la cápsula de medicamento MC y, por tanto, la dosis de medicamento suministrada durante una inhalación a través de la salida de aire A_O.

En otras realizaciones, el inhalador no tiene boquilla MP, sino que en su lugar la salida de aire A_O puede tener una interfaz dispuesta para la conexión a la entrada de aire de un dispositivo inhalador existente. En otra realización más, el inhalador tiene una boquilla MP, pero la entrada de aire A_I está diseñada para interconectarse con una salida de aire de un dispositivo inhalador existente.

La FIG. 3 muestra la parte interior de una alternativa a la realización de las FIGs. 2a y 2b con el mismo tipo de elemento acústico pasivo PAE, pero aquí está ubicado en la trayectoria de flujo FP aguas arriba del compartimento de medicamento MC, es decir con el elemento acústico pasivo PAE posicionado en una parte inferior de la carcasa (no se muestra aquí para simplificar).

La FIG. 4 muestra la parte interior de otra alternativa más a la realización de las FIGs. 2a y 2b con el mismo tipo de elemento acústico pasivo PAE, pero aquí está ubicado en la trayectoria de flujo FP aguas abajo del compartimento de medicamento MC, es decir dentro de un tubo que conduce aire a la salida de aire.

Las FIGs. 5a-5c muestran diferentes vistas transparentes de una realización de inhalador con un tipo preferido de elemento acústico pasivo PAE que tiene dos conjuntos de espacios en serie y con líneas de dimensión con valores en mm indicados. Las FIGs. 5a y 5b muestran la parte inferior de la carcasa H solamente con la entrada de aire A_I en una parte inferior, mientras que la FIG. 5c muestra la carcasa H dividida en una parte inferior BP que incluye paredes que forman una cavidad con el elemento acústico pasivo PAE en su interior, y con una abertura superior que permite al usuario dividir el inhalador con las manos para la inserción de una cápsula de medicamento o similar. Una parte superior TP tiene una forma que coincide para cerrar la abertura de la parte inferior BP, y en su parte superior, la parte superior TP tiene una boquilla MP, formando así la salida de aire A_O del inhalador. También es posible realizar diferentes mecanismos de apertura/cierre para separar las dos partes del inhalador. Por ejemplo, dicho mecanismo puede ser un mecanismo de atornillado, un mecanismo deslizante o un mecanismo de bloqueo de clic.

El elemento acústico pasivo PAE tiene: un espacio GP que es un paso a través del elemento acústico pasivo PAE

sin que haya material presente en el espacio GP. En la realización específica mostrada, dos espacios GP están separados por una distancia de D2, por ejemplo 8 mm, y cada espacio GP tiene un ancho D1, por ejemplo 2 mm. La altura D3 de los huecos GP puede ser de 0,5 a 3 mm, aunque preferiblemente de 1 a 2 mm. La longitud D4 de los dientes que definen el espacio GP en la realización mostrada es de 5 mm, mientras que el ancho D5 de cada diente es de 2 mm. Especialmente, la estructura del elemento acústico pasivo PAE puede ser una estructura hueca monolítica que forma una trayectoria de flujo para guiar el flujo de aire a través de los espacios GP.

Se debe entender que todas las dimensiones indicadas D1-D5 se pueden ajustar individualmente para dar forma al sonido generado.

El elemento acústico pasivo PAE se puede formar monolíticamente, por ejemplo monolíticamente como parte de la carcasa H, o se puede fabricar, por ejemplo impreso en 3D por separado, permitiendo así libertad de diseño acústico. Esto puede permitir que un médico diseñe el elemento acústico pasivo PAE para que coincida con la capacidad pulmonar y/o la capacidad auditiva del usuario (paciente) para usar el inhalador. De este modo se puede conseguir una adaptación óptima al usuario individual, facilitando así que el usuario pueda aprender a oír el sonido del inhalador e inhalar en consecuencia, incluso en caso de que el usuario tenga una capacidad auditiva de alta frecuencia limitada. Alternativamente, puede ser preferible moldear por inyección el inhalador, o imprimir en 3D ciertas partes del inhalador, mientras que otras partes se moldean por inyección.

La FIG. 6 muestra otra realización de inhalador, donde la parte inferior BP es la misma que en las FIGs. 5a-5c, pero donde la parte superior TP tiene una segunda salida de aire A_O2 que está conectada a la cavidad interior de la carcasa H. En la realización mostrada, el tubo que conecta la segunda salida de aire A_O2 a la cavidad interior de la carcasa H es perpendicular a un eje central a través de la entrada de aire A_I y la primera salida de aire A_O.

La parte superior TP permite que el inhalador también funcione como una exhalación dependiente de la frecuencia del sonido, es decir, donde la salida de aire A_O se puede usar tanto para la inhalación como para la exhalación, por ejemplo para permitir la prueba de la función pulmonar del usuario. Se puede usar un mecanismo de válvula para garantizar que la salida de aire de exhalación solo se realice a través de la segunda salida de aire A_O2.

La realización mostrada en las FIGs. 5a-5c también podría utilizarse para la exhalación invirtiéndola o añadiendo un canal separado para la exhalación, dependiendo de la preferencia.

A continuación, se describirán los resultados de los espectros de sonido para varias realizaciones de inhaladores en diversas condiciones.

Se ha probado la influencia del número de espacios en el elemento acústico pasivo en el inhalador para demostrar que se prefiere un cierto número de espacios para generar un sonido, es decir, una señal acústica, que tiene características que se correlacionan con la velocidad del flujo de aire.

Las FIGs. 7a y 7b muestran una parte inferior de la carcasa del inhalador similar a la realización de las FIGs. 5a-5c, pero aquí con un elemento acústico pasivo que tiene solo un espacio GP (no según la invención como se reivindica).

Las FIGs. 7c y 7d ilustran espectros de sonido a una velocidad de flujo de aire de inhalación de 60 l/min. y 40 l/min. para la realización de las FIGs. 7a y 7b. Los espectros de sonido de ambos son claramente diferentes, pero sin picos claros y diferenciados que indiquen componentes de tono puro claros, que son fáciles de identificar con algoritmos de procesamiento de señales seleccionados adecuadamente.

Las FIGs. 8a y 8b muestran nuevamente un inhalador como en las FIGs. 7a y 7b, pero aquí con dos espacios GP en serie y separados por una distancia (D2 en referencia a las FIGs. 5a, 5b) de tal como 8 mm. La forma y el tamaño de cada espacio individual GP son idénticos a los espacios de las FIGs. 7a y 7b.

Las FIGs. 8c y 8d ilustran el sonido a una velocidad de flujo de aire de inhalación de 60 l/min. y 40 l/min. para la realización de las FIGs. 8a y 8b. Se observan dos picos espectrales estrechos a 8 y 16 kHz con una velocidad de flujo de aire de 60 l/min, mientras que los picos correspondientes a 40 l/min se encuentran aproximadamente a 6,5 y 13 kHz. De esta forma, esta realización con dos espacios GP permite una fácil correlación espectral con la velocidad del flujo de aire. Se debe tener en cuenta que se pueden utilizar más espacios GP en serie que dos, por ejemplo 3, 4, 5, si se prefiere.

El nivel general de presión sonora, es decir, la amplitud, es similar para las realizaciones de las FIGs. 7 y 8, pero debido a los picos espectrales estrechos en la señal sonora, se prefieren dos conjuntos de espacios.

Las FIGs. 9a y 9b muestran un inhalador similar a las FIGs. 8a y 8b, pero aquí con el elemento acústico pasivo que tiene los dos espacios GP en serie separados por una distancia más corta (D2 en referencia a las FIGs. 5a, 5b), es decir, tal como 2 mm.

Las FIGs. 9c y 9d ilustran el sonido a una velocidad de flujo de aire de inhalación de 60 l/min. y 40 l/min. para la realización de las FIGs. 9a y 9b. En comparación con las FIGs. 8c y 8d, se observan picos espectrales a 60 l/min, pero a una frecuencia más baja. Además, a una velocidad de flujo más baja de 40 l/min, el espaciado más

5

Las FIGs. 10a y 10b. muestran un inhalador similar a la FIGs. 8, pero aquí con el elemento acústico pasivo que tiene los dos espacios GP en serie que tienen longitudes de peine más cortas (D4 en referencia a las FIGs. 5a, 5b), es decir, como 3 mm en comparación con aproximadamente 5 mm en los ejemplos anteriores. Esto se consigue, en comparación con las realizaciones anteriores, porque el elemento acústico pasivo tiene el mismo ancho total D6, pero con una distancia de separación D1 mayor entre cada juego de dientes que en las realizaciones anteriores.

10

15

Las FIGs. 10c y 10d ilustran el sonido a una velocidad de flujo de aire de inhalación de 60 l/min. y 40 l/min. para la realización de las FIGs. 10a y 10b. Como se puede ver, en comparación con las FIGs. 8c y 8d, se pueden observar los picos espectrales, pero son menos pronunciados y distintos que en la realización de la FIG. 8. Por lo tanto, se debe seleccionar una longitud de espacio óptima para lograr un sonido deseado, por ejemplo, dependiendo del material del inhalador, la resolución (impresión 3D u otras tecnologías) y la ubicación del elemento acústico pasivo dentro del diseño del inhalador.

20

Para probar el efecto de la resolución de impresión 3D en el sonido resultante producido por el inhalador, la realización mostrada en la FIG. 6 se ha impreso en dos versiones: una que se imprime con una impresora de alta resolución que tiene una resolución de 60 μm (una impresora 3D comercial de alta gama), y otra que se imprime con una impresora de baja resolución que tiene una resolución de 300 μm (como una impresora 3D Makerbot o Ultimaker). El inhalador fue probado sin la boquilla. En este caso, se observó que el inhalador de alta resolución producía un sonido con un pico estrecho con el doble de amplitud que el inhalador de baja resolución a un caudal de 40 l/min. Se cree que esto se debe a la mayor resolución de impresión y, por lo tanto, a los bordes más definidos y nítidos de los espacios del elemento acústico pasivo. Por lo tanto, para producir el sonido más distintivo del inhalador, que permita el procesamiento de señal más fácil para correlacionarlo con la velocidad del flujo de aire, se prefiere utilizar un elemento acústico pasivo con bordes bastante afilados en los espacios. En el caso de la impresión 3D, esto parece requerir una resolución de impresión mejor que 2-300 μm . Además, con una mejor resolución de fabricación, se obtiene una geometría más precisa según el diseño seleccionado, por ejemplo, longitud y ancho de los espacios (D4, D5 en referencia a las FIGs. 5a, 5b).

25

30

35

Las FIGs. 11a y 11b muestran gráficos que indican la amplitud del sonido versus la velocidad del flujo de aire para las versiones de inhalador de alta resolución (60 μm) y baja resolución (300 μm) mencionadas. Ambos generalmente muestran una mayor amplitud de sonido a medida que aumenta la velocidad del flujo de aire, pero en general la amplitud de sonido producida por el inhalador de alta resolución es mayor que la amplitud de sonido producida por el inhalador de baja resolución.

40

Las FIGs. 12a y 12b muestran gráficos que indican la amplitud del sonido frente a la velocidad del flujo de aire para las versiones de inhalador de alta resolución (60 μm) y baja resolución (300 μm) mencionadas. Ambos inhaladores muestran varios picos de diferente frecuencia para cada caudal, aunque fue difícil discernir una tendencia clara en las frecuencias en función del caudal. Se observó que las frecuencias eran generalmente más altas para la versión de baja resolución en comparación con la versión de alta resolución.

45

Un algoritmo de procesamiento adecuado, por ejemplo basado en un entrenamiento de un algoritmo de aprendizaje automático, puede, independientemente de la posible velocidad del flujo de aire caótica, usarse para calcular una medida de la velocidad del flujo de aire basada en las características acústicas del sonido capturado.

50

Las FIGs. 13a y 13b muestran espectros del sonido producido por el efecto de invertir el inhalador de la FIG. 6, a fin de probar su función para exhalar en el inhalador. Para esta prueba se utilizó el inhalador de alta resolución, nuevamente sin la boquilla. Como se puede ver, se observa una señal clara con picos distintivos tanto a una velocidad de flujo de aire de 60 l/min como a una de 20 l/min. Esto demuestra que el inhalador también puede utilizarse para exhalar, aunque en la prueba el aire se expulsara desde el otro extremo del dispositivo. Sin embargo, soplar o exhalar aire muestra resultados similares y puede realizarse desde ambos extremos del inhalador.

55

Después se evaluó la influencia de añadir una cápsula de medicamento dentro de la cavidad de la carcasa del inhalador, nuevamente para la versión de inhalador de alta resolución mencionada. Un producto de fármaco comercial con una cápsula que contenía una dosis del fármaco destinada a ser inhalada se colocó en el inhalador y se probó.

60

Las FIGs. 14a y 14b muestran espectros de sonido a una velocidad de flujo de aire de 60 l/min para la cápsula de medicamento llena y vacía. La inhalación usando una cápsula no perforada mostró que la rotación de la cápsula

65

dentro del inhalador produce fluctuaciones significativas en el sonido producido y, por lo tanto, altera hasta cierto punto los picos espectrales que de otro modo se observarían. Al inspeccionar la señal de sonido en función del tiempo (no se muestra) se puede observar que el sonido fluctúa debido al movimiento de rotación de la cápsula. Sin embargo, todavía existen picos que pueden utilizarse para analizar el caudal de aire. Se observó la misma

5 tendencia a diferentes caudales. Con una cápsula vacía, el inhalador produce un sonido con picos espectrales mucho más definidos en comparación con la cápsula llena. Se observó el mismo perfil a diferentes velocidades de flujo de aire. Para la cápsula vacía, las fluctuaciones debidas a la rotación de la cápsula fueron menores y no

10 tuvieron ninguna influencia en el sonido capturado. Aunque el sonido de rotación de la cápsula puede considerarse un efecto perturbador en el sonido de la inhalación, también puede proporcionar información sobre la dosificación del medicamento, incluido el vaciado de la cápsula, y, por ejemplo, la velocidad de rotación de la cápsula puede proporcionar indicaciones adicionales cuando se analiza como una señal de sonido separada.

Esto demuestra que es fácil distinguir entre una cápsula llena y una vacía basándose en el sonido capturado o grabado desde fuera del inhalador. Esto se debe a las diferencias en la amplitud y frecuencia del sonido y a los

15 patrones fluctuantes. De este modo, se puede supervisar la correcta administración de la dosis usando el inhalador y garantizar que el paciente esté tomando la dosis de fármaco requerida. Las fluctuaciones en la señal también se pueden mitigar, si se desea, colocando el elemento acústico pasivo en una trayectoria de flujo paralela, por ejemplo, como la realización del inhalador en las FIGs. 2a y 2b, donde el mismo aire no pasa sobre la cámara de la cápsula y el elemento acústico pasivo. Es posible que el sonido de la cápsula giratoria pueda ser capturado por

20 el capturador/grabador de sonido sin influir en el sonido producido por el flujo de aire que pasa por el elemento acústico pasivo. Sin embargo, también puede ser ventajoso aprovechar esta señal fluctuante del elemento acústico para fines de monitorización.

Las FIG. 15a y 15b muestran gráficos con ejemplos de análisis de frecuencia versus perfiles de tiempo para sonido

25 generado por un inhalador producido con una alta resolución (60 μ m), es decir, indicación de amplitud en varias frecuencias versus tiempo. El negro indica baja amplitud y el blanco indica alta amplitud. La FIG. 15a muestra el resultado para el inhalador expuesto a un flujo de aire constante de 60 l/min., mientras que la FIG. 15b muestra el resultado para el mismo inhalador expuesto a la inhalación por un voluntario masculino sano. Las FIG. 15a y 15b ilustran las diferencias en la señal a lo largo del tiempo observadas cuando se utiliza el inhalador acústico. Por un

30 lado, el caudal fijo utilizando una bomba de vacío (FIG. 15a) muestra que un caudal fijo puede producir un sonido fijo y constante mientras el elemento acústico está expuesto a la presión/flujo dado. Por otro lado, también muestra que una inhalación de una persona puede resultar en un flujo y un perfil de sonido más dinámico, donde el perfil de sonido tiene más información que puede procesarse y evaluarse más a fondo.

La FIG. 16 muestra las etapas de un método, no reivindicado, para medir el flujo inhalado en un inhalador o

35 dispositivo complementario para inhalador según la invención. El método comprende capturar el sonido C_S generado por el inhalador o el dispositivo complementario del inhalador durante una inhalación. El sonido se capta fuera de la carcasa, por ejemplo a una distancia de entre 1 cm y 1 m, o entre 10 cm y 1 m, por ejemplo cuando un usuario inhala un medicamento a través de la salida de aire del inhalador. Esto se puede hacer mediante el

40 micrófono incorporado de un dispositivo de comunicación portátil, por ejemplo, un teléfono inteligente. La siguiente etapa es procesar el sonido capturado según un algoritmo de procesamiento. Finalmente se realiza la etapa de generar G_AF, una medida del flujo de aire inhalado, tal como una medida del volumen de aire inhalado y/o la velocidad del flujo a través de la salida de aire. En una versión más sencilla, se puede generar una salida desde el dispositivo de captura, tal como un teléfono inteligente, indicando al usuario y/o a otra parte, si se ha inhalado o

45 no una dosis de medicamento a través de la salida de aire.

Las FIGs. 17a, 17b y 17c muestran diferentes vistas de una realización complementaria de inhalador ADV y un

50 dispositivo inhalador INHD, por ejemplo, un inhalador de dosis medida con un actuador en su parte superior para activar una dosis inhalada de medicamento. Siguiendo los principios de las realizaciones anteriores, el dispositivo complementario para inhalador ADV tiene una carcasa H con una boquilla MP en un extremo y una pieza de ajuste FPT en el extremo opuesto. La boquilla MP está dispuesta para entrar en contacto con la boca del usuario durante la inhalación, y la pieza de ajuste FPT está dispuesta para conectarse al inhalador INHD mediante la fijación de la

55 pieza de ajuste FPT a un tubo de salida de aire O_P del inhalador INHD, de modo de bloquear el dispositivo complementario ADV en posición relativa al inhalador INHD para su uso.

Como se puede ver, la pieza de ajuste FPT puede estar conformada para recibir un tubo de salida de aire del inhalador O_P y para permitir el bloqueo de la posición del dispositivo complementario para inhalador en el

60 inhalador al insertar el tubo de salida del inhalador en la pieza de ajuste FP del dispositivo complementario para inhalador ADV. La boquilla MP tiene un área de sección transversal circular o elíptica exterior que es más pequeña que el área de sección transversal exterior de la pieza de ajuste FPT, y lo mismo se aplica a las áreas de sección transversal internas, es decir, la parte de la carcasa H que constituye la trayectoria de flujo entre el inhalador INHD y la boquilla MP. El tamaño de la boquilla MP se puede dimensionar de forma que se adapte al usuario y no está limitado de ninguna manera por las dimensiones del elemento acústico PAE.

La pieza de ajuste FP está preferiblemente conformada para ajustarse a la forma y dimensiones del tubo de salida

65 O_P del inhalador INHD, de modo de permitir al usuario simplemente presionar el dispositivo complementario ADV

sobre el tubo de salida O_P para bloquear su posición para su uso. El usuario puede dejar el dispositivo complementario ADV en el inhalador INHD para el próximo uso o quitarlo, por ejemplo, para reemplazarlo, como por ejemplo si el dispositivo complementario ADV es desechable. Alternativamente, el inhalador INHD es un dispositivo de un solo uso, mientras que el dispositivo complementario ADV puede usarse varias veces. Por ejemplo, tanto el inhalador como el complemento se pueden usar varias veces y, por ejemplo, durante el mismo período de tiempo, por ejemplo, 30 dosis inhaladas durante 30 días, etc. El dispositivo complementario también se puede quitar y limpiar si es necesario, y se puede lavar y limpiar, lo que puede ser posible especialmente en casos en los que el dispositivo complementario está formado por un elemento polimérico monolítico.

El dispositivo complementario también se puede quitar y limpiar si es necesario. En teoría, se puede lavar y limpiar, ya que lo más probable es que solo consista en un monolito de plástico.

El elemento acústico pasivo PAE está dispuesto dentro de la boquilla MP y con una abertura conectada a la abertura de la boquilla MP y la abertura opuesta conectada a una trayectoria de flujo dentro de la carcasa H. Esto significa que la dosis medicinal pasará a través del elemento acústico pasivo PAE en este caso. Dependiendo de la medicación tomada, esto podría proporcionar una señal de sonido sutil pero distinta y diferente cuando la dosis medicinal pasa a través del elemento acústico pasivo PAE. La carcasa H está diseñada para proporcionar una ruta de flujo recta entre la boquilla MP y la pieza de conexión FP. Por supuesto, dependiendo del diseño del inhalador INHD para adaptarse al dispositivo complementario, la trayectoria del flujo entre la pieza de ajuste FP y la boquilla MP puede ser curva o estar doblada.

Las FIGs. 18a y 18b muestran otra realización complementaria de inhalador similar a la de las FIGs. 17a-17c, pero conformada para ajustarse a otro tipo de inhalador INHD, aquí un inhalador de tipo polvo seco sin un actuador, teniendo así una pieza de ajuste FPT conformada de forma diferente dispuesta para dar forma al tubo de salida O_P de este inhalador INHD.

Las FIGs. 19a, 19b y 19c muestran vistas más grandes de la realización adicional de la FIG. 17. Aquí se muestra el elemento acústico pasivo específico PAE en la boquilla MP con dos espacios. Se debe entender que el elemento acústico pasivo PAE puede diseñarse de forma diferente, como ya se ha descrito en realizaciones anteriores.

Las FIGs. 20a, 20b y 20c muestran diferentes vistas de una realización complementaria de inhalador ADV que es similar a la de las FIGs. 19a-19c, excepto que el elemento acústico pasivo PAE está colocado aquí en una rama de carcasa HB, y no en la boquilla MP. La rama de carcasa HB está diseñada para proporcionar sólo una parte limitada de un flujo de aire a través de la boquilla, tal como 5-50%, por ejemplo 5-15%, de un flujo de aire a través de la boquilla MP, lo que puede ser ventajoso para evitar altos flujos de aire y por ejemplo la perturbación de los medicamentos del inhalador.

Como se puede ver, el elemento acústico pasivo PAE está dispuesto en un recorrido de flujo de aire entre una abertura de la rama de la carcasa HB y un flujo de aire en el interior de la carcasa H, es decir, la rama de la carcasa tiene una abertura hacia el entorno que está separada de las aberturas en la boquilla MP y de la abertura en la pieza de ajuste FP. Como se puede ver, en esta realización, la rama de carcasa HB está diseñada de manera que el elemento acústico pasivo PAE esté dispuesto en una trayectoria de flujo con una dirección de flujo que es perpendicular a la dirección de la trayectoria de flujo principal en la boquilla MP, y la dirección de flujo entre la pieza de ajuste FP y la boquilla MP.

Las FIGs. 21a, 21b y 21c muestran diferentes vistas de una realización complementaria de inhalador ADV similar a la de la Fig. 19, pero aquí la boquilla MP está dispuesta para recibir aire exhalado, de modo de permitir el monitoreo acústico del flujo de aire exhalado externo al dispositivo complementario cuando un usuario exhala aire en la boquilla MP. De esta forma, en esta realización ADV es posible la monitorización acústica tanto de la inhalación como de la exhalación.

Se utilizan dos elementos acústicos pasivos separados PAE, PAE2, un PAE para inhalación y un PAE2 para exhalación por medio de una primera válvula V1 dispuesta para bloquear el flujo de aire exhalado y evitar que pase por el primer elemento acústico pasivo PAE, y una segunda válvula V2 dispuesta para bloquear el flujo de aire inhalado y evitar que pase por el segundo elemento acústico pasivo PAE2. Las flechas en negrita indican las direcciones del flujo de inhalación y exhalación a través del dispositivo ADV. Para la exhalación, el segundo elemento acústico pasivo PAE2 está conectado para recibir el flujo de aire en la abertura de la boquilla, mientras que el extremo opuesto está conectado a una abertura de la carcasa H_ donde se posiciona la segunda válvula V2 para bloquear el aire entrante durante la inhalación a través de la boquilla MP.

Como se puede ver, ambos elementos acústicos pasivos PAE, PAE2 están dispuestos en el interior de la parte de boquilla MP de la carcasa H, y estos dos elementos pueden ser diferentes o idénticos. Se pueden elegir otras posiciones de los elementos acústicos pasivos PAE, PAE2, por ejemplo una combinación de las mostradas en las realizaciones de las figuras 19 y 20.

En general, la forma y las dimensiones externas de un dispositivo complementario para inhalador deben adaptarse

al tipo, la forma y las dimensiones reales del inhalador.

Este dispositivo y sistema inhalador es ventajoso, ya que se ha demostrado que es posible proporcionar un inhalador con una estructura muy simple, incluyendo el elemento acústico pasivo con espacios estructurados, que permite, por ejemplo, la impresión 3D de todo el inhalador. Esto permite que el dispositivo complementario para inhalador se fabrique como un producto desechable y/o se produzca en el punto de necesidad, por ejemplo, por el usuario o en un hospital, etc. El dispositivo complementario para inhalador no requiere ningún componente eléctrico dentro o sobre la carcasa, ya que el sonido se genera mediante un elemento acústico pasivo, de la misma manera que un silbato.

Si bien la presente invención ha sido descrita en relación con las realizaciones especificadas, no debe interpretarse en ningún modo como limitada a los ejemplos presentados. El alcance de la presente invención está definido por el conjunto de reivindicaciones que la acompañan. En el contexto de las reivindicaciones, los términos "incluyendo" o "incluye" no excluyen otros elementos o etapas posibles. Asimismo, las referencias tales como "un" o "una", etc. no deben interpretarse como excluyentes de una pluralidad. El uso de signos de referencia y abreviaturas en las reivindicaciones con respecto de los elementos indicados en las figuras tampoco debe interpretarse como limitativo del alcance de la invención. Además, las características individuales mencionadas en diferentes reivindicaciones pueden posiblemente combinarse ventajosamente, y la mención de estas características en diferentes reivindicaciones no excluye que una combinación de características no sea posible y ventajosa, pero el objeto resultante es únicamente según la invención. si cae dentro del alcance de una de las reivindicaciones independientes.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo complementario para inhalador que se añade a un inhalador para dispensar un medicamento que se ha de inhalar; comprendiendo el dispositivo complementario para inhalador

5

- una carcasa (H) que comprende una entrada de aire (A_I) y una salida de aire (A_O), en donde la carcasa (H) define una trayectoria de flujo (FP) entre la entrada de aire (A_I) y la salida de aire (A_O), en donde la carcasa (H) está configurada para su conexión al inhalador, y

10

- un primer elemento acústico pasivo (PAE) dispuesto en la trayectoria de flujo (FP) dentro de la carcasa (H) y dimensionado de tal manera que el flujo de aire que pasa por el primer elemento acústico pasivo (PAE) generará un sonido (S) con características predeterminadas dependiendo de la velocidad del flujo de aire que pasa por el primer elemento acústico pasivo (PAE), de modo que se permita el monitoreo acústico del flujo de aire que pasa por el primer elemento acústico pasivo (PAE) externo a la carcasa (H),

15

en donde el primer elemento acústico pasivo (PAE) es una estructura no vibratoria que tiene dos o más espacios dispuestos para ser atravesados por el flujo de aire, en donde el movimiento del aire que pasa por los dos o más espacios del elemento acústico pasivo (PAE) genera el sonido, y en donde los dos o más espacios están conformados y separados por una distancia (D2) tal que el sonido tiene características predeterminadas, que comprenden al menos dos picos espectrales, opcionalmente 2-4 picos espectrales, dependiendo de dicha velocidad de flujo del aire que pasa por el primer elemento acústico pasivo (PAE), y en donde el sonido varía en dependencia de la velocidad del flujo de aire mediante la variación en la frecuencia, y opcionalmente en la amplitud, de los al menos dos picos espectrales.

20

25

2. Dispositivo complementario para inhalador según la reivindicación 1, en donde dichos dos o más espacios son espacios rectos que son perpendiculares o sustancialmente perpendiculares a una dirección de flujo de aire que pasa por el primer elemento acústico pasivo (PAE).

30

3. Dispositivo complementario para inhalador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el primer elemento acústico pasivo (PAE) comprende una estructura que tiene dientes que definen los dos o más espacios (GP) entre ellos, siendo los dos o más espacios (GP) un paso a través de la estructura sin que haya material presente en el espacio (GP).

35

4. Dispositivo complementario para inhalador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además está dispuesto para recibir aire exhalado a través de la entrada de aire (A_I) o la salida de aire (A_O), de manera que se genera un sonido con características predeterminadas en función de dicha velocidad de flujo del aire exhalado que pasa por el primer elemento acústico pasivo (PAE), de modo que se permite la monitorización acústica del flujo de aire que pasa por el primer elemento acústico pasivo (PAE) externo a la carcasa (H) cuando un usuario exhala aire en la entrada de aire (A_I) o la salida de aire (A_O).

40

5. Dispositivo complementario para inhalador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el primer elemento acústico pasivo (PAE) está formado como una parte monolítica de la carcasa (H).

45

6. Dispositivo complementario para inhalador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la carcasa (H) y el primer elemento acústico pasivo (PAE) están formados como un elemento monolítico, tal como formado como un único material polimérico.

50

7. Dispositivo complementario para inhalador según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un micrófono dispuesto para capturar sonido del primer elemento pasivo acústico (PAE), y que además está dispuesto para transmitir datos en respuesta al sonido capturado por medio de una conexión cableada o inalámbrica a un dispositivo externo (SP), tal como un teléfono inteligente u otro dispositivo móvil.

55

8. Dispositivo complementario para inhalador según la reivindicación 7, en donde el micrófono, un circuito procesador conectado al mismo y dispuesto para transmitir dichos datos, y una batería para alimentar el circuito procesador, están alojados en una segunda carcasa separada de la primera carcasa (H), estando opcionalmente la segunda carcasa dispuesta para su fijación al inhalador.

9. Sistema de inhalador que comprende:

60

- un inhalador; y

- un dispositivo complementario para inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;

en donde el dispositivo complementario del inhalador se puede conectar al inhalador ya sea aguas arriba o aguas abajo del inhalador.

65

10. Producto de programa informático adaptado para ser ejecutado por un sistema informático que comprende al menos un ordenador que tiene medios de almacenamiento de datos en conexión con el mismo para controlar un sistema o dispositivo de fabricación, en donde el sistema o dispositivo de fabricación es un sistema o dispositivo de fabricación aditiva o un sistema o dispositivo de impresión tridimensional, en donde, cuando es ejecutado por el al menos un ordenador, el programa informático hace que el sistema informático controle el sistema o dispositivo de fabricación para producir un dispositivo complementario para inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
11. Un sistema que comprende:
- un dispositivo complementario para inhalador según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8;
 - un dispositivo (SP) dispuesto para capturar el sonido (S) generado por el dispositivo complementario del inhalador durante una inhalación, en donde el dispositivo comprende un procesador (P) dispuesto para procesar el sonido capturado (S) según un algoritmo de procesamiento y para generar una medida del flujo de aire a través de la salida de aire (A_O) del inhalador en respuesta al algoritmo de procesamiento, preferiblemente para determinar si se ha inhalado una dosis de medicamento.

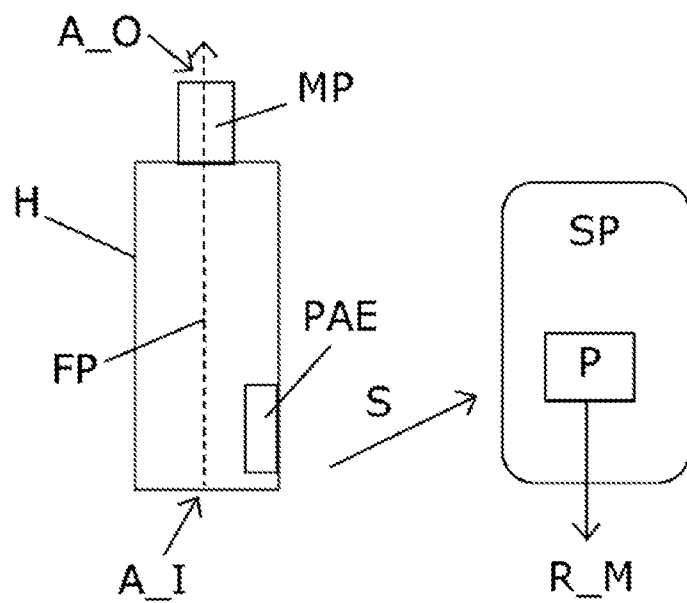


FIG. 1

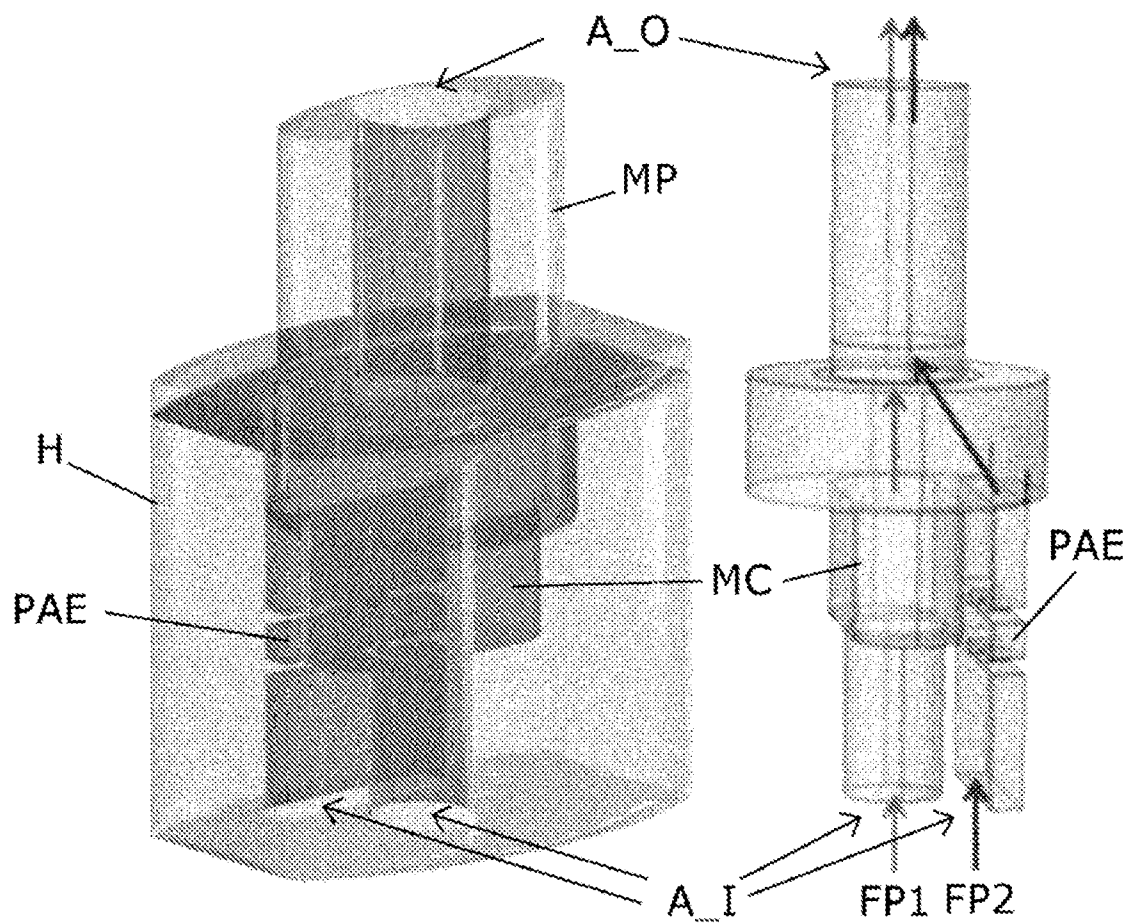
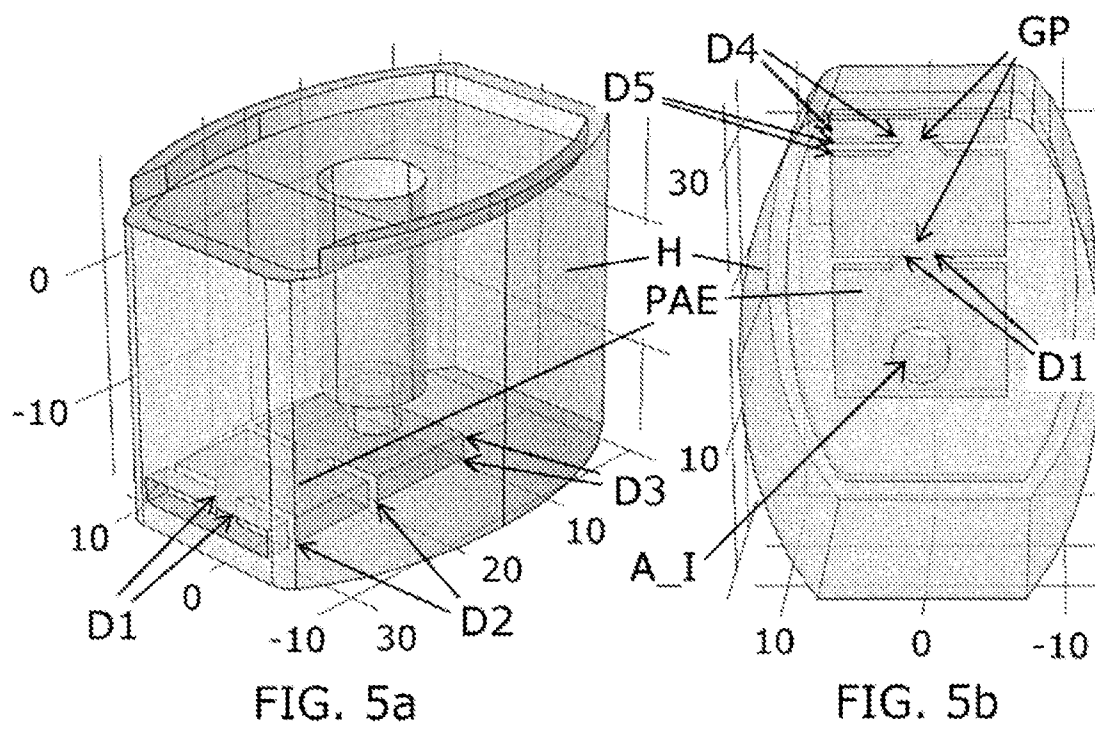
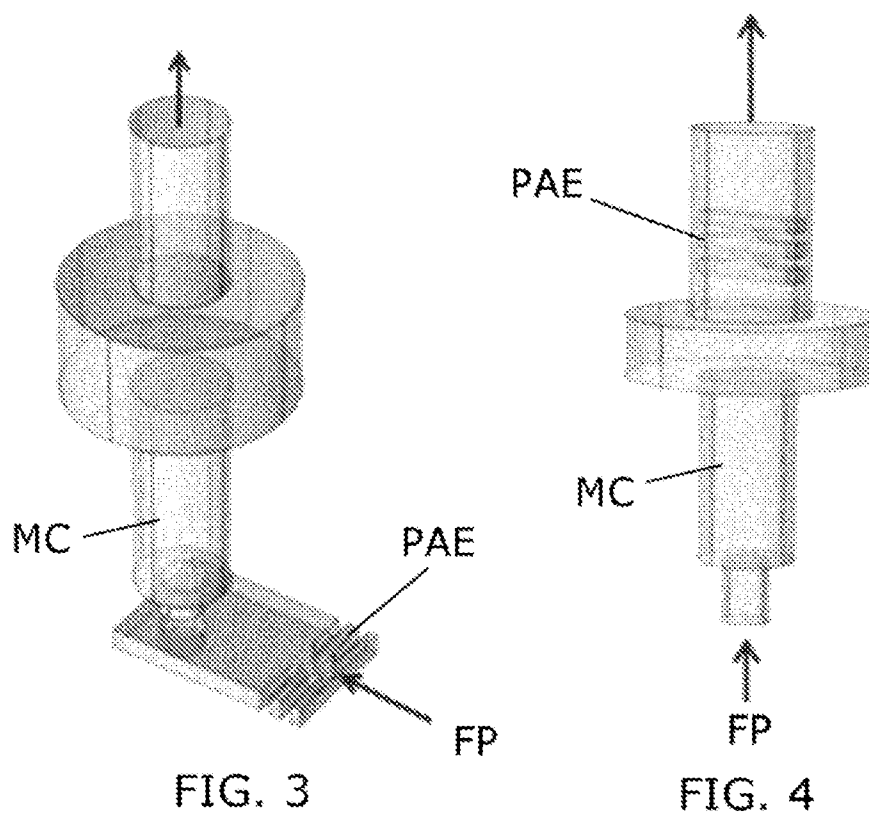


FIG. 2a

FIG. 2b



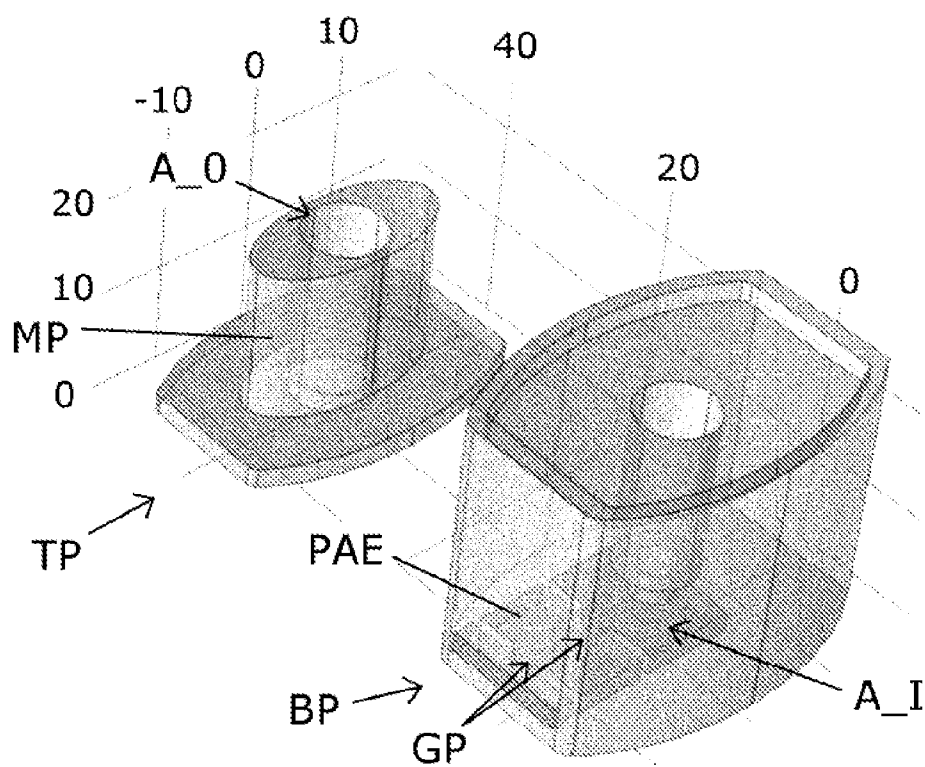


FIG. 5c

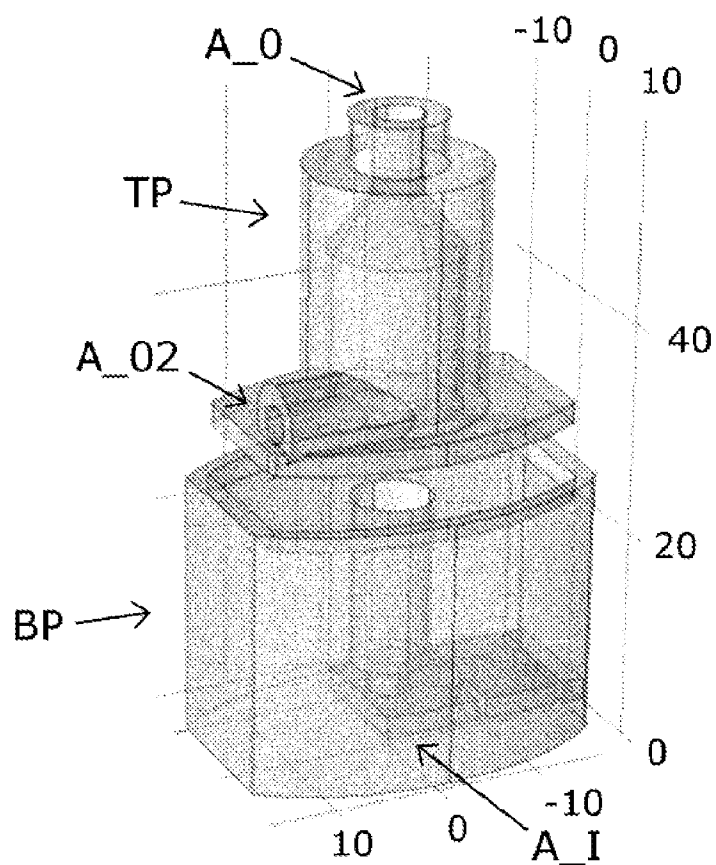
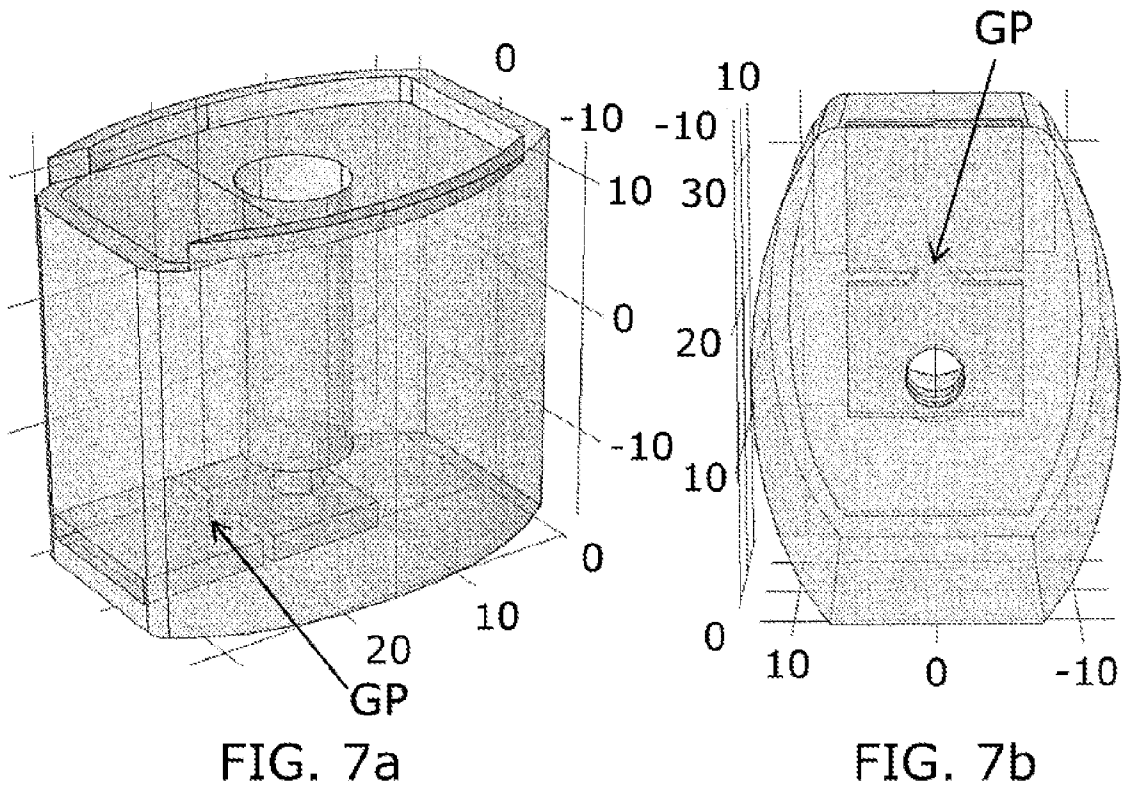


FIG. 6



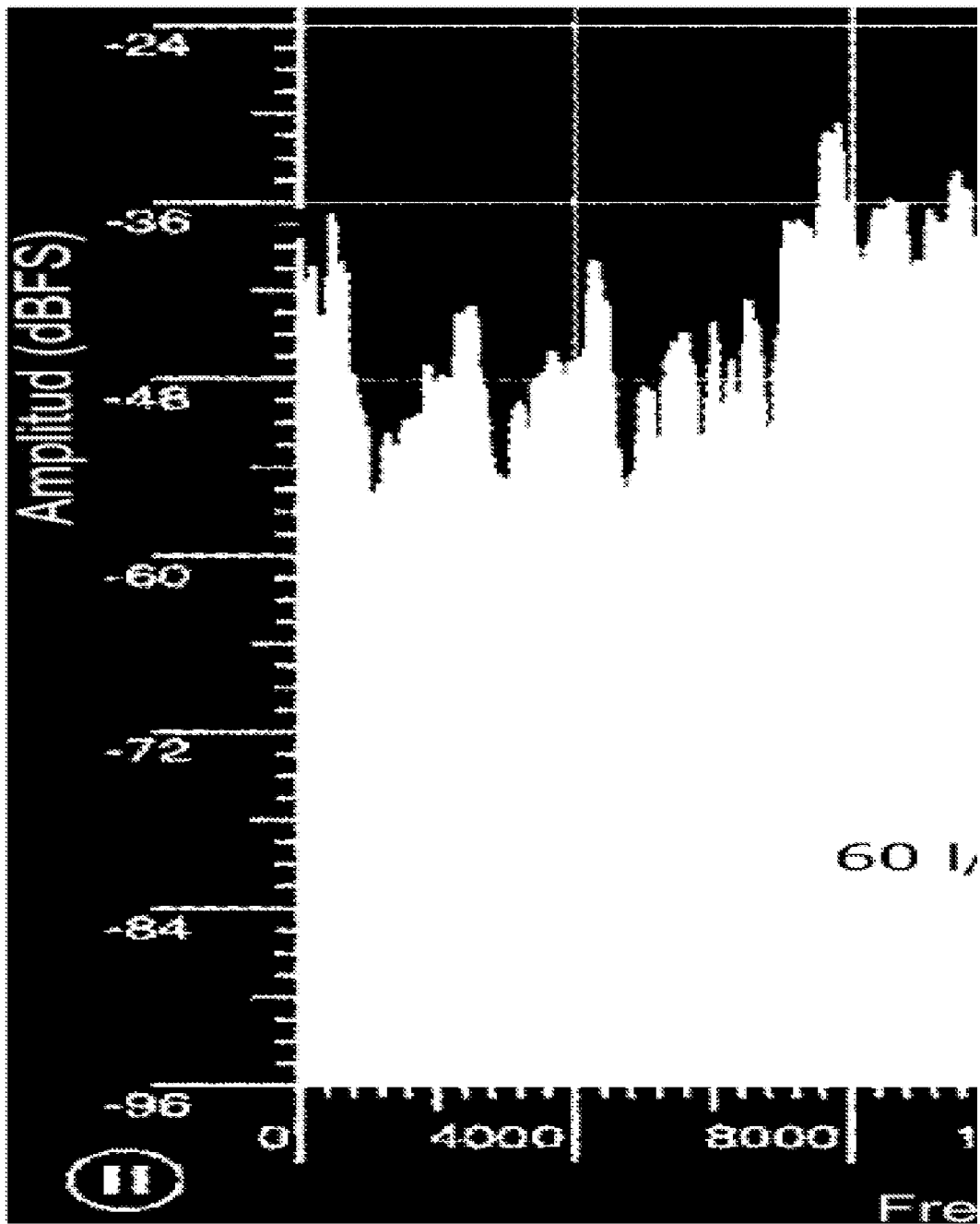


FIG. 7c

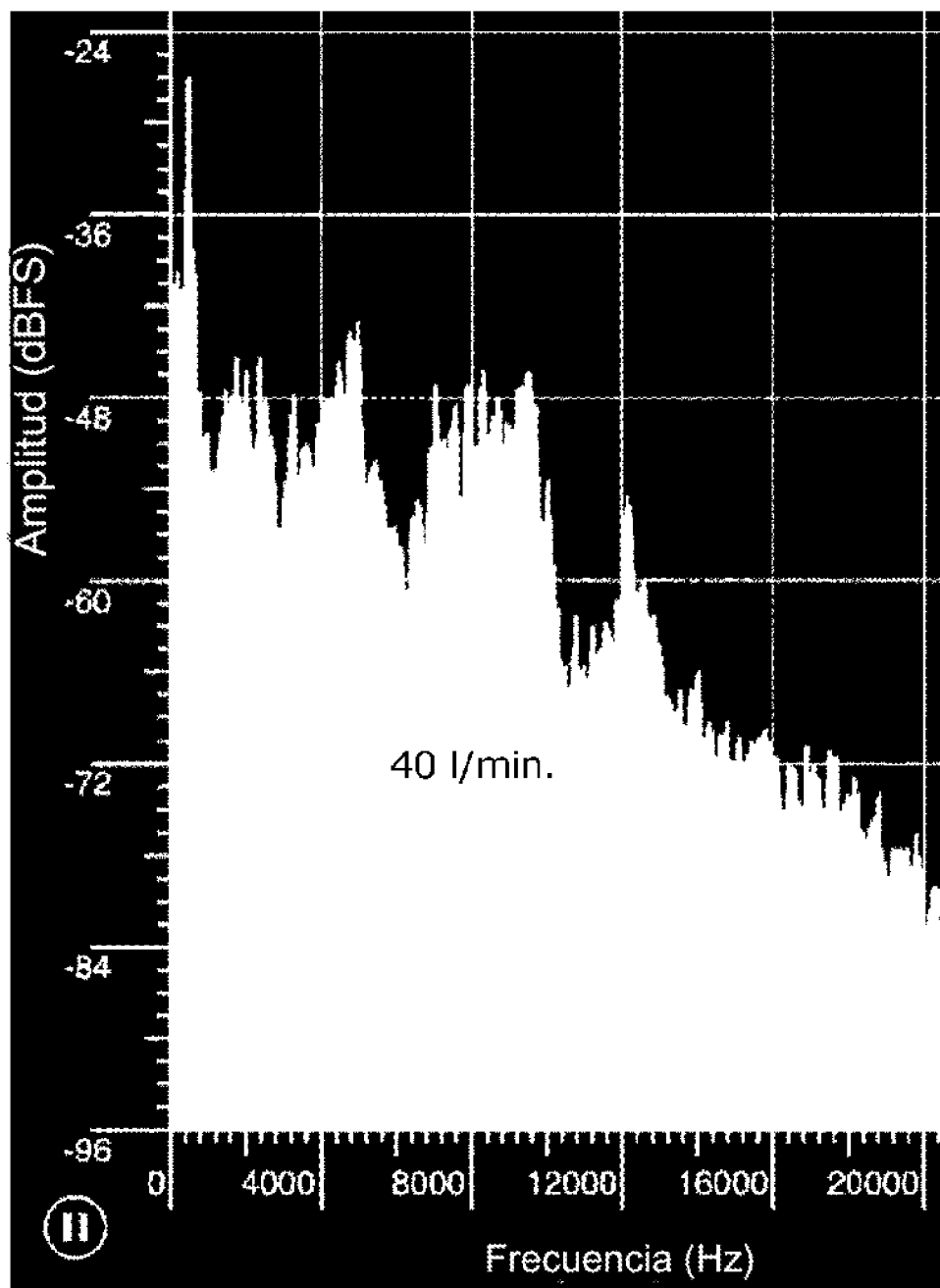
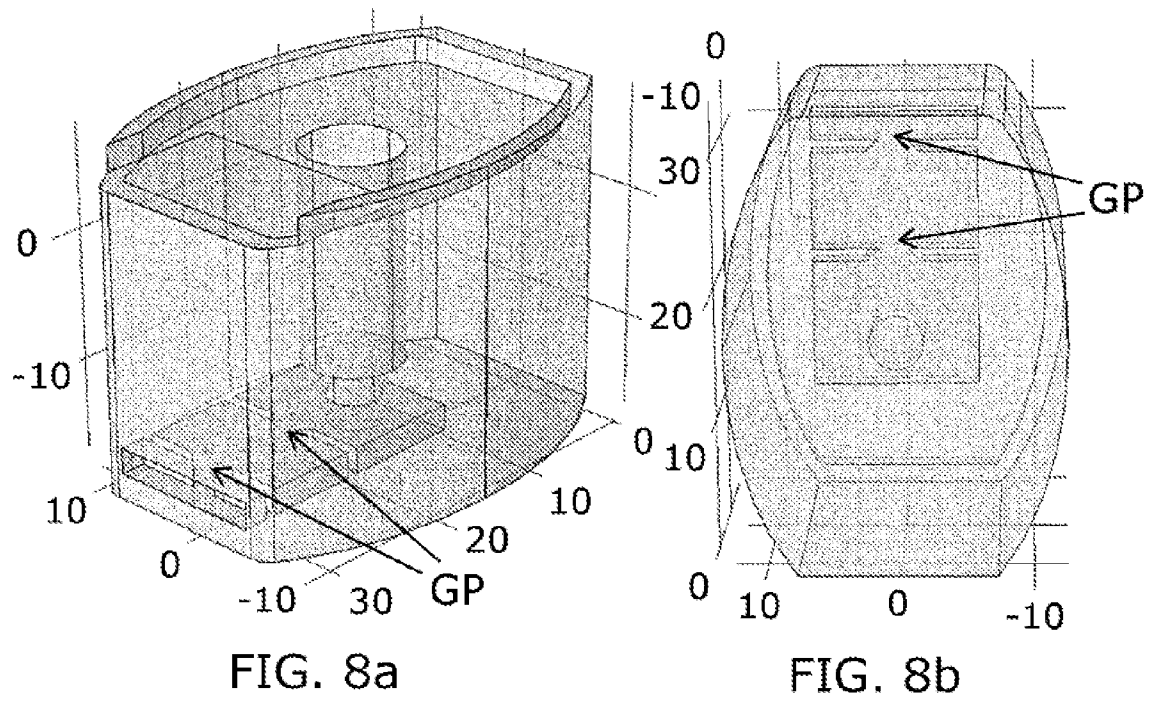


FIG. 7d



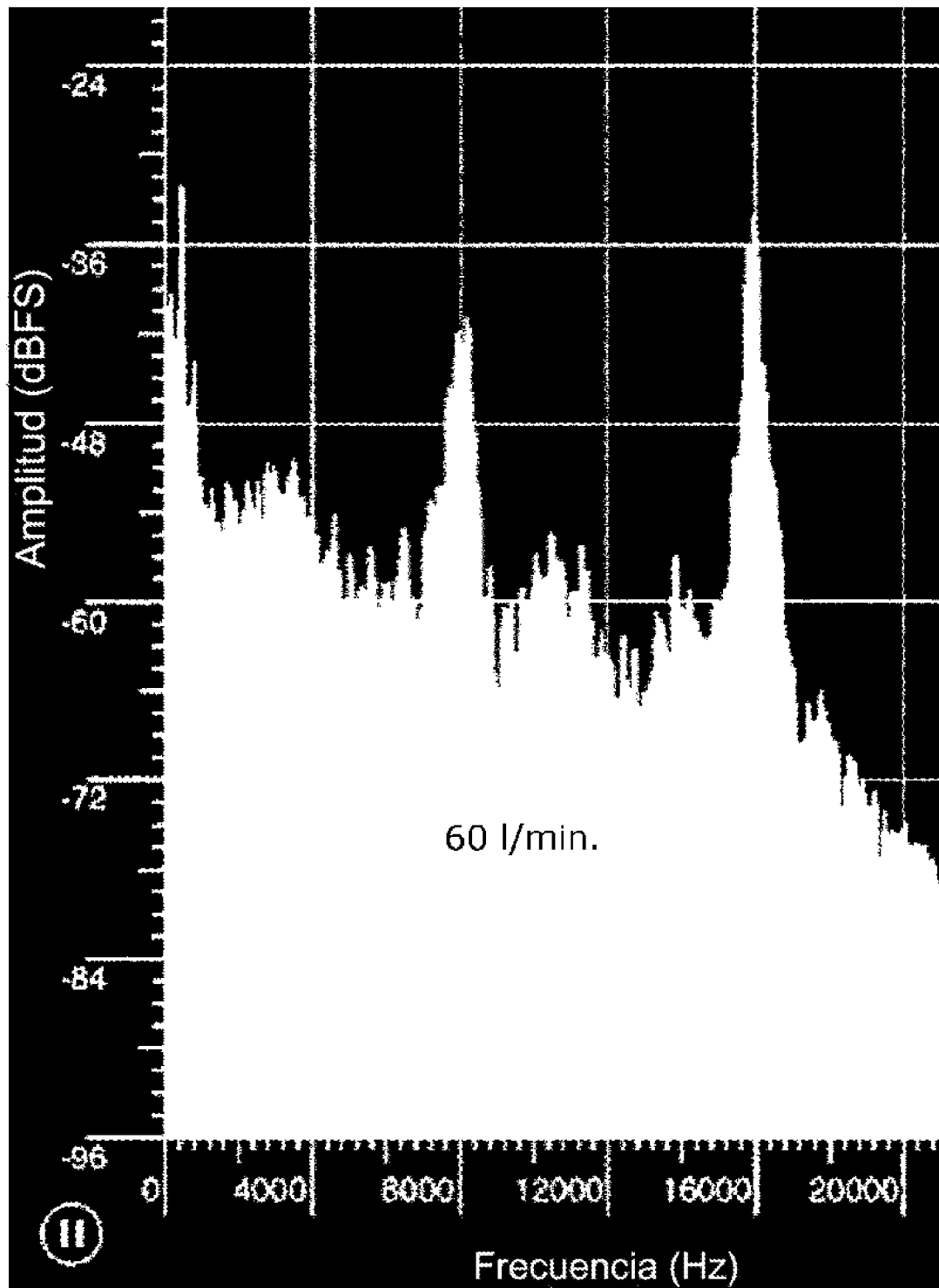


FIG. 8c

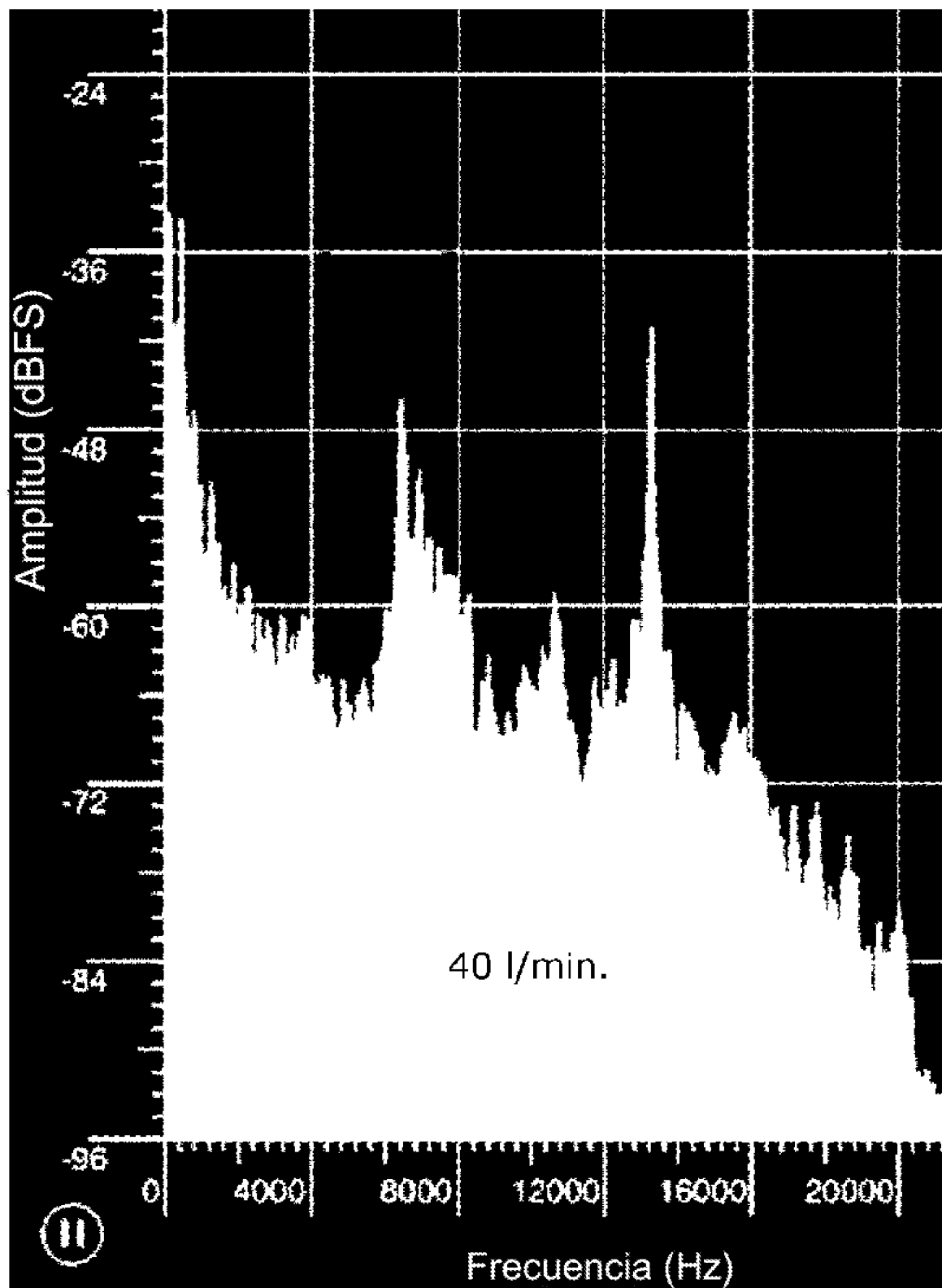


FIG. 8d

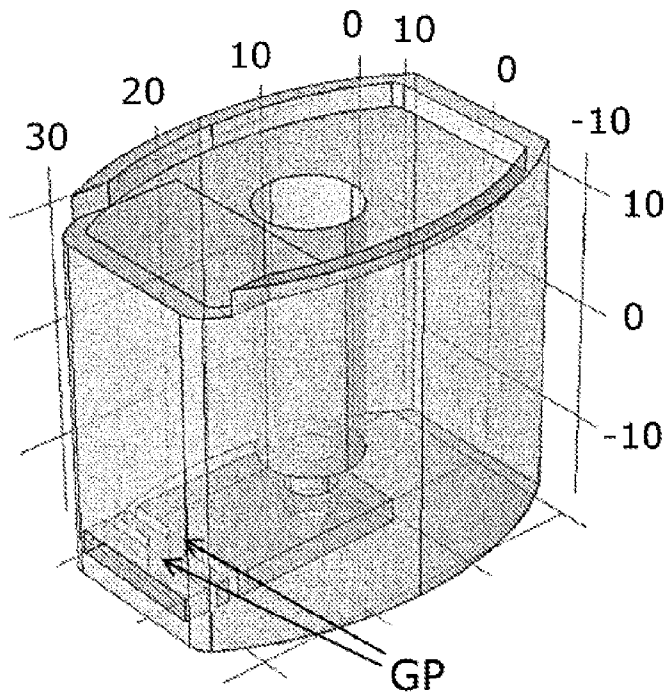


FIG. 9a

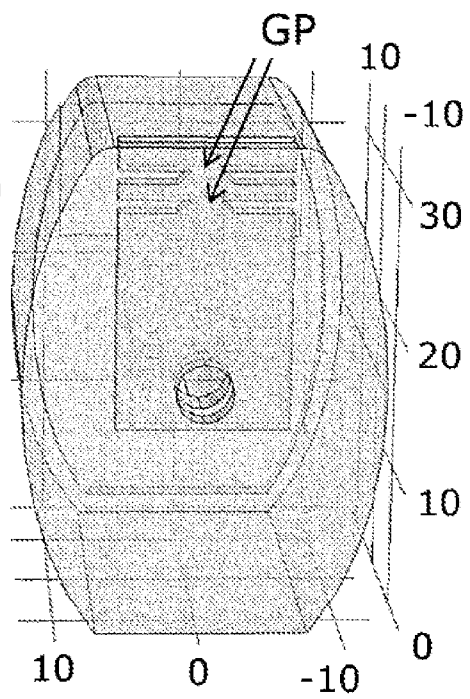


FIG. 9b

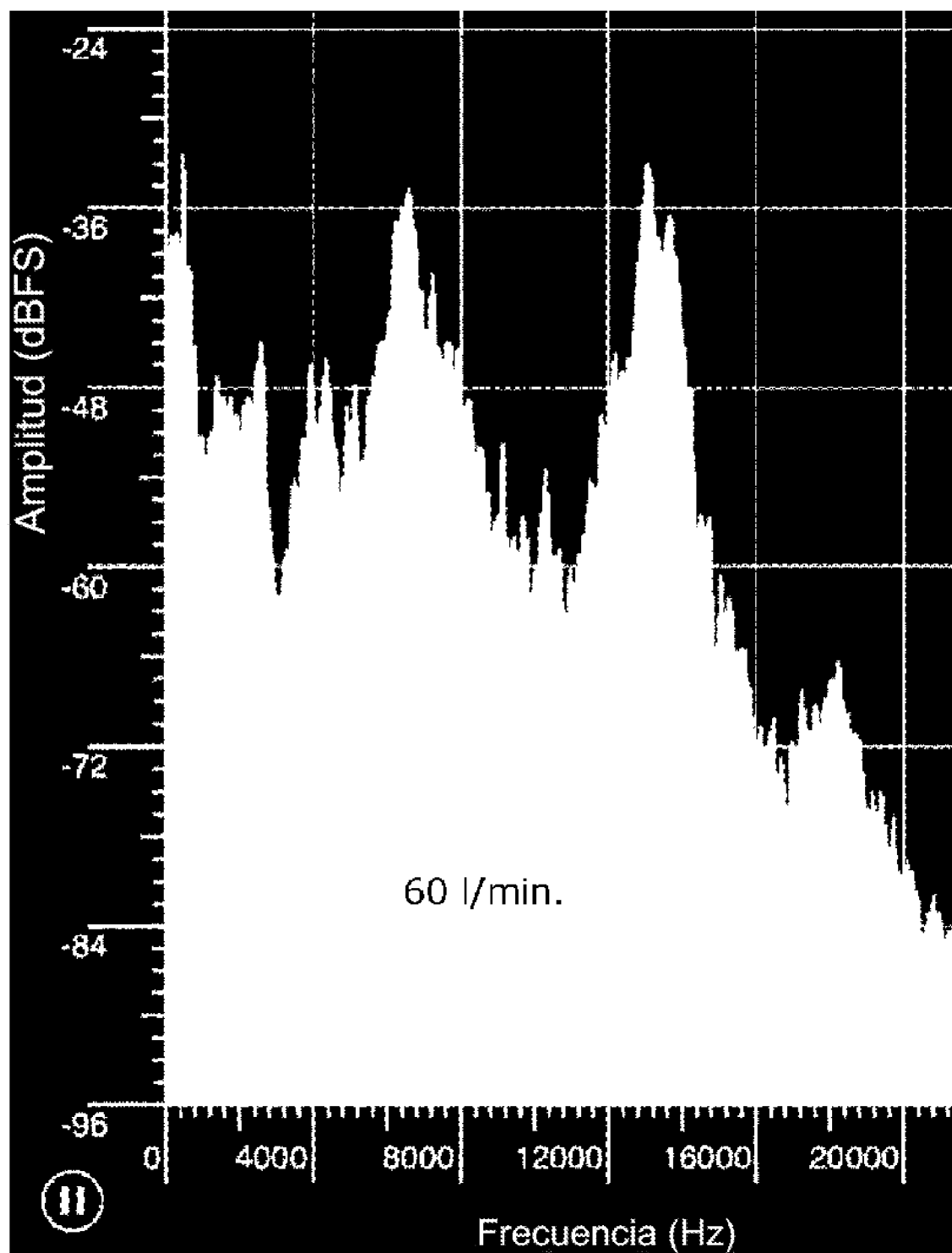


FIG. 9c

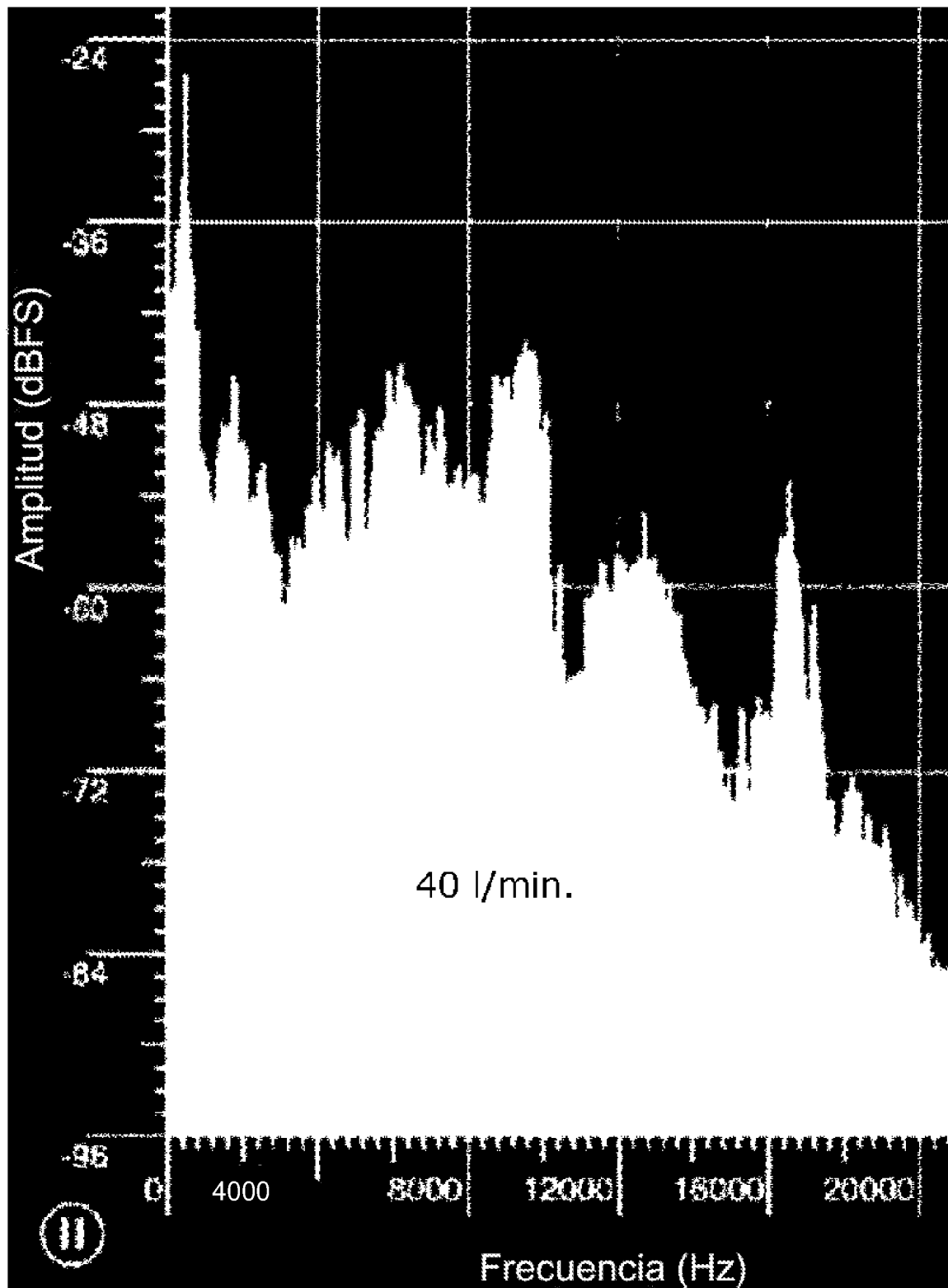


FIG. 9d

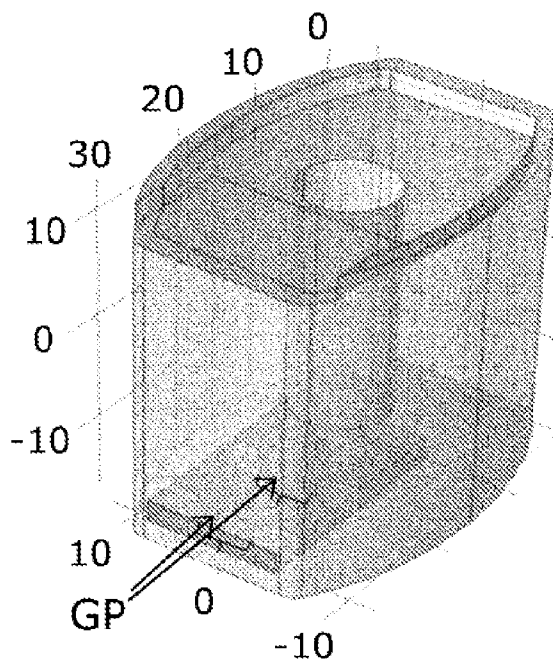


FIG. 10a

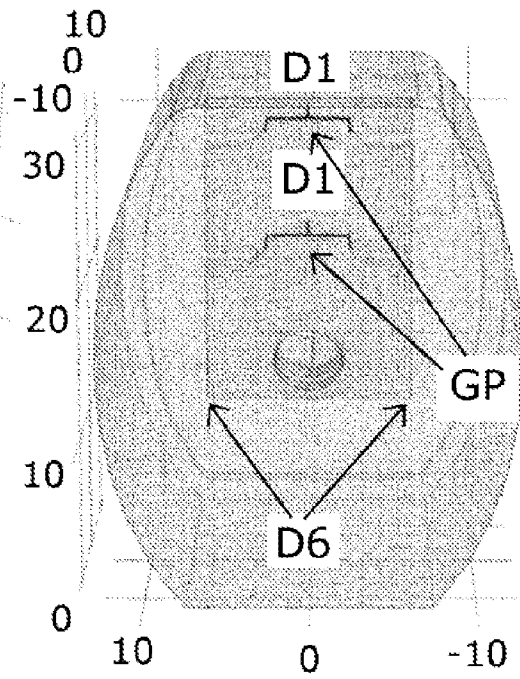


FIG. 10b

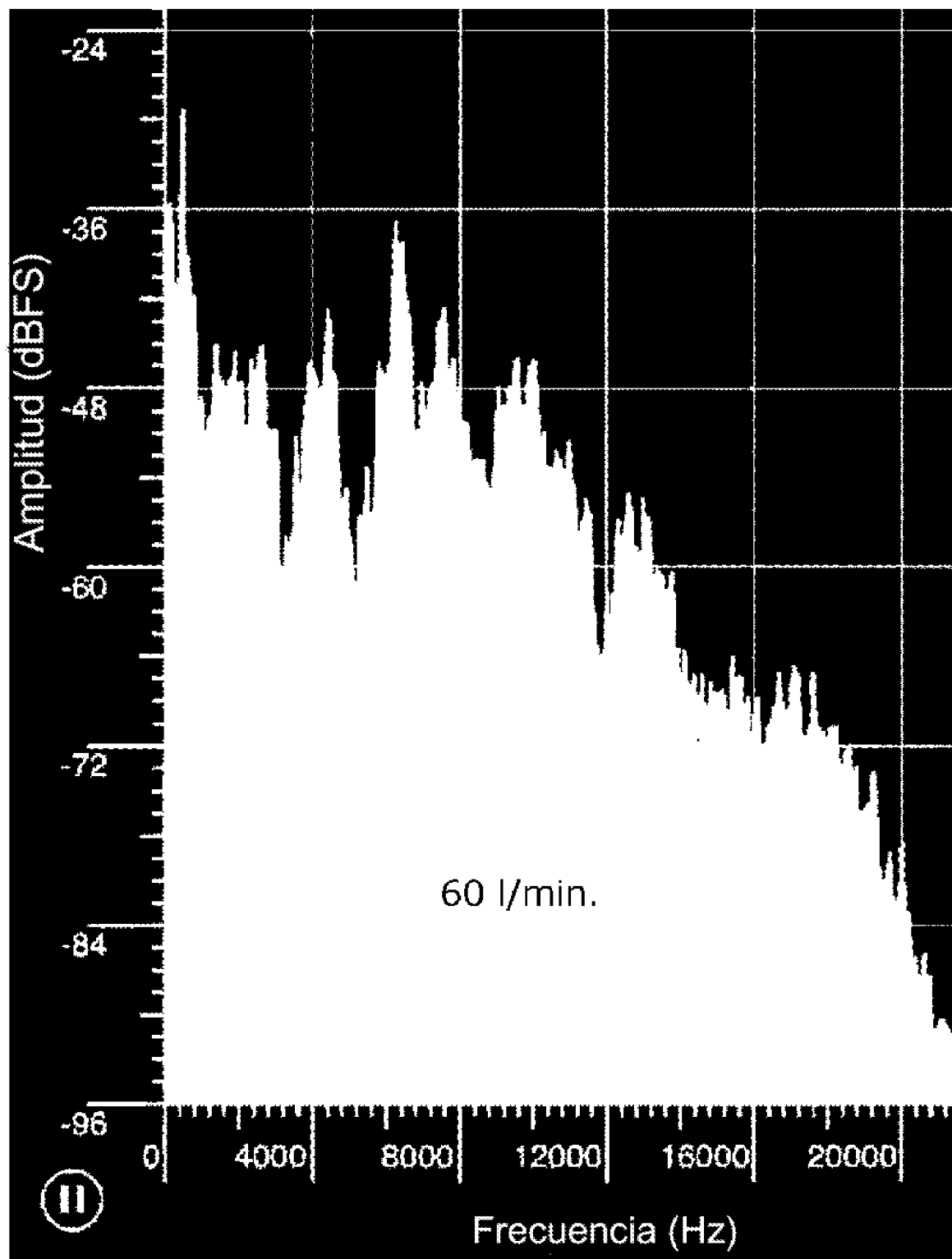


FIG. 10c

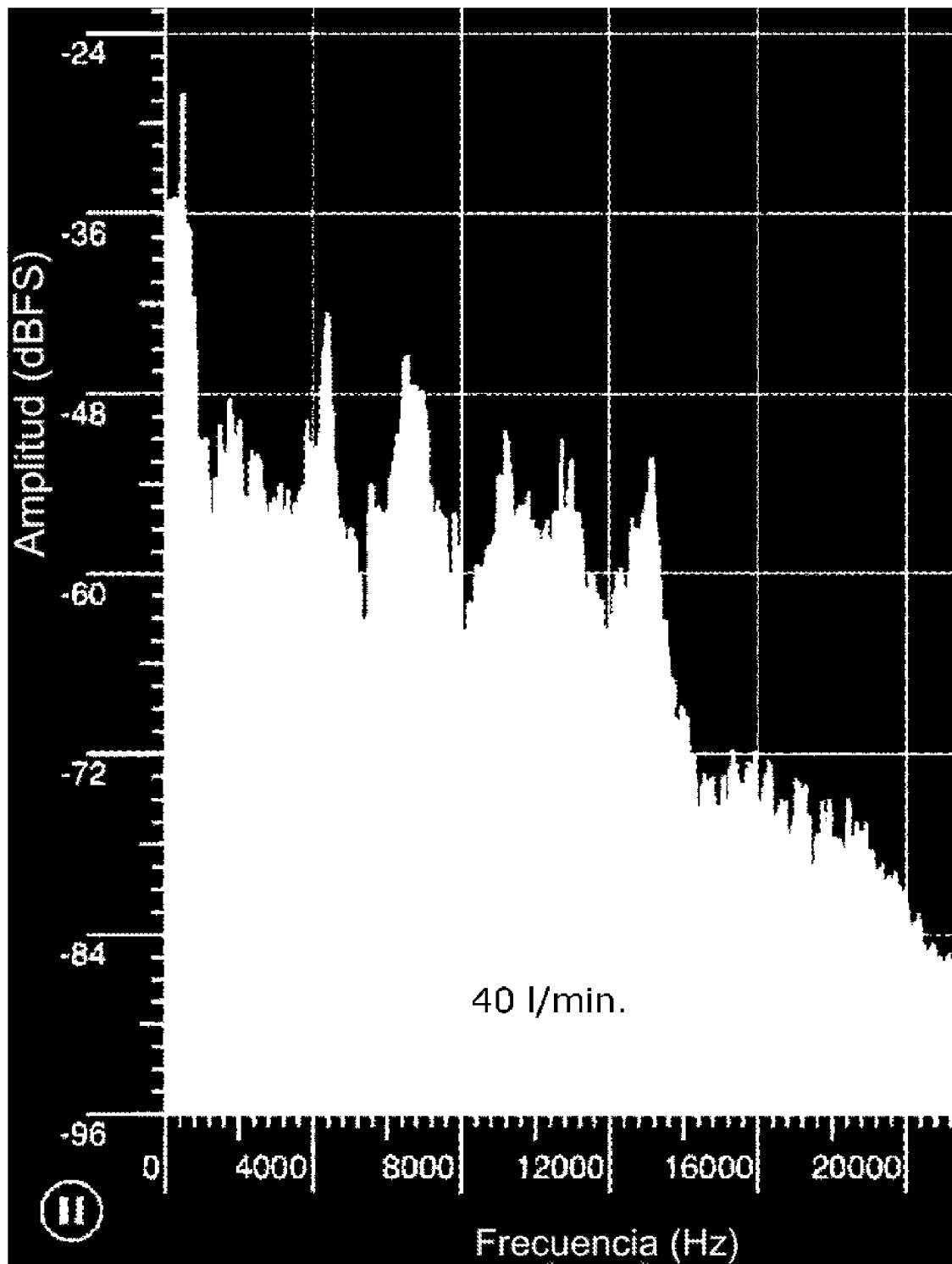


FIG. 10d

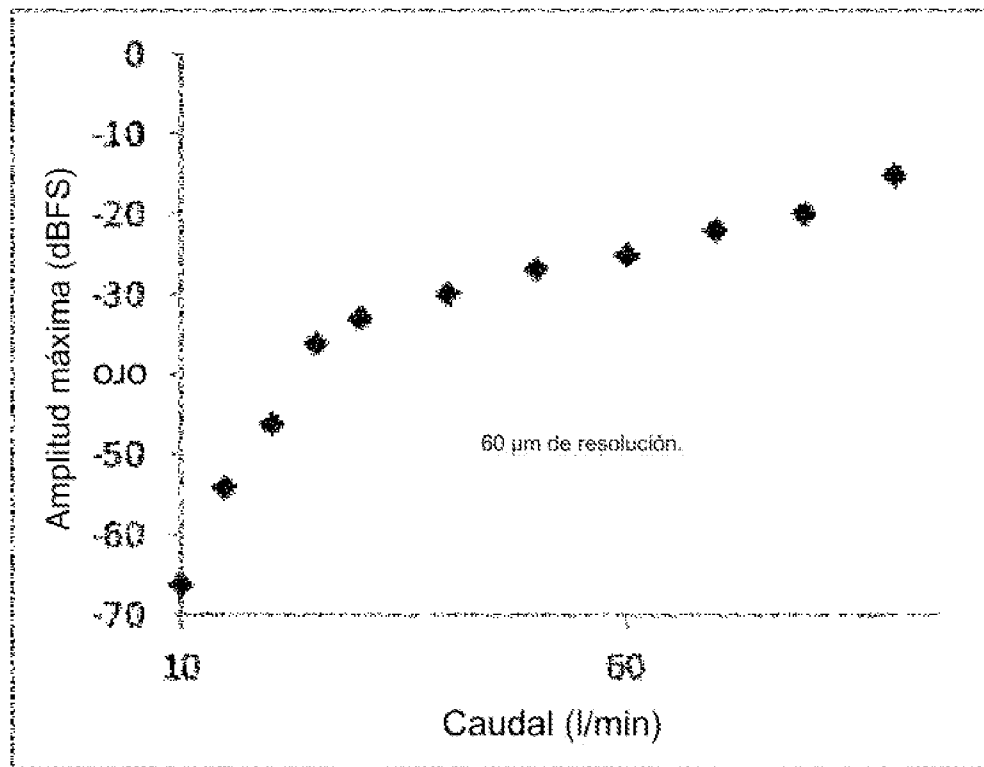


FIG. 11a

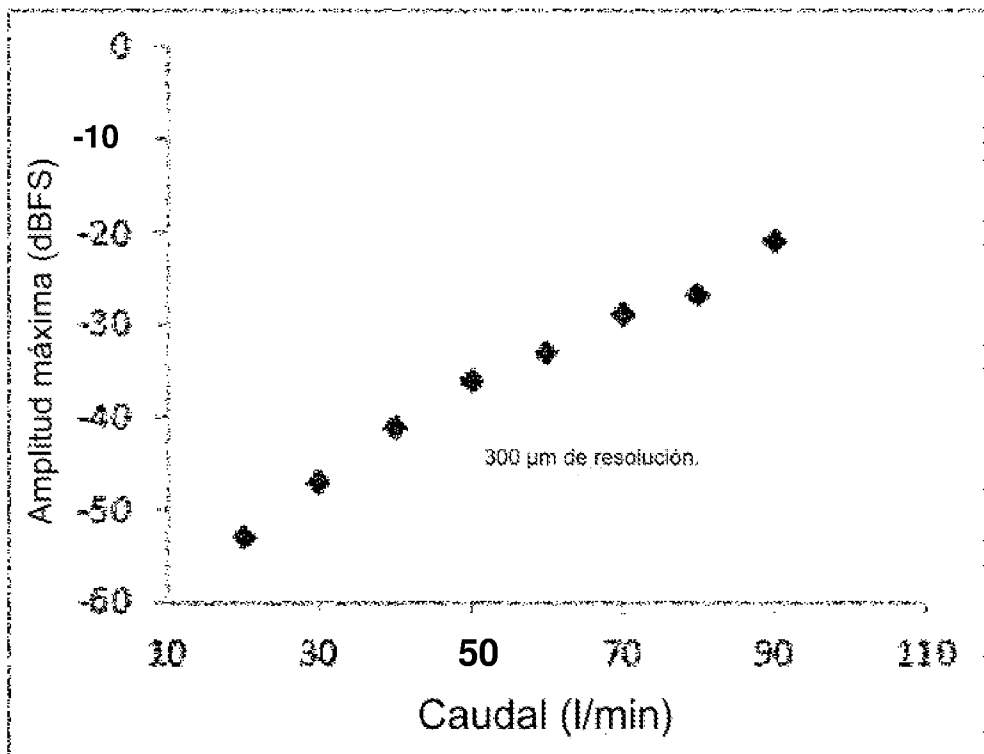


FIG. 11b

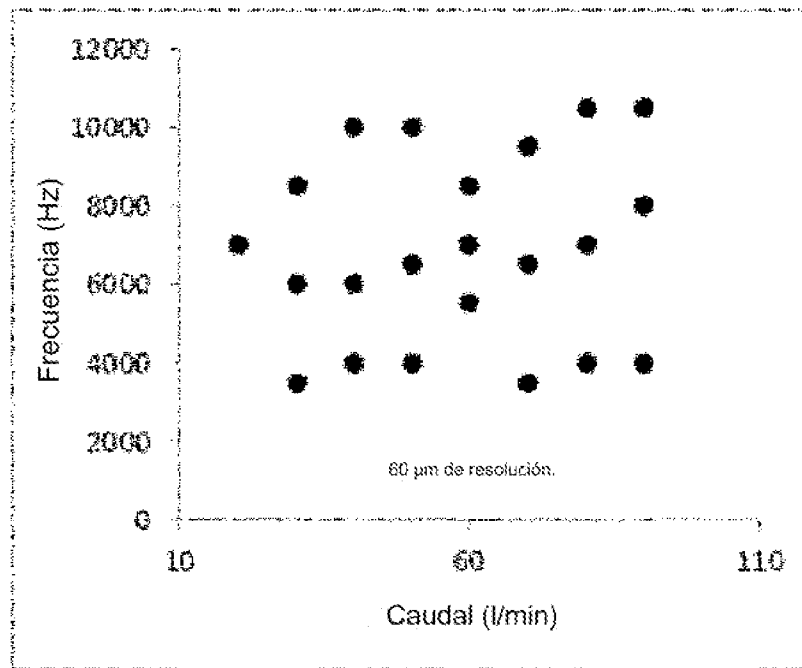


FIG. 12a

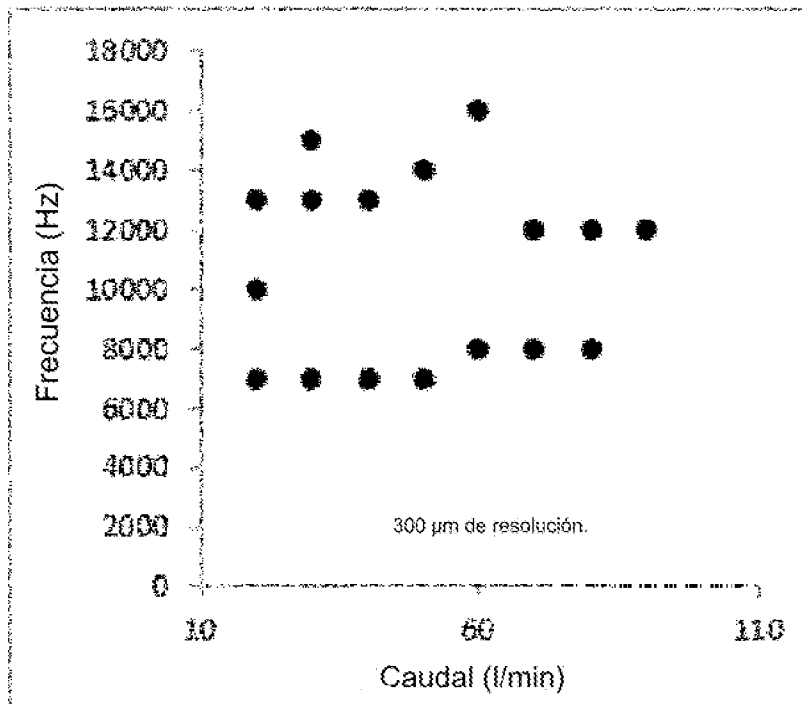


FIG. 12b

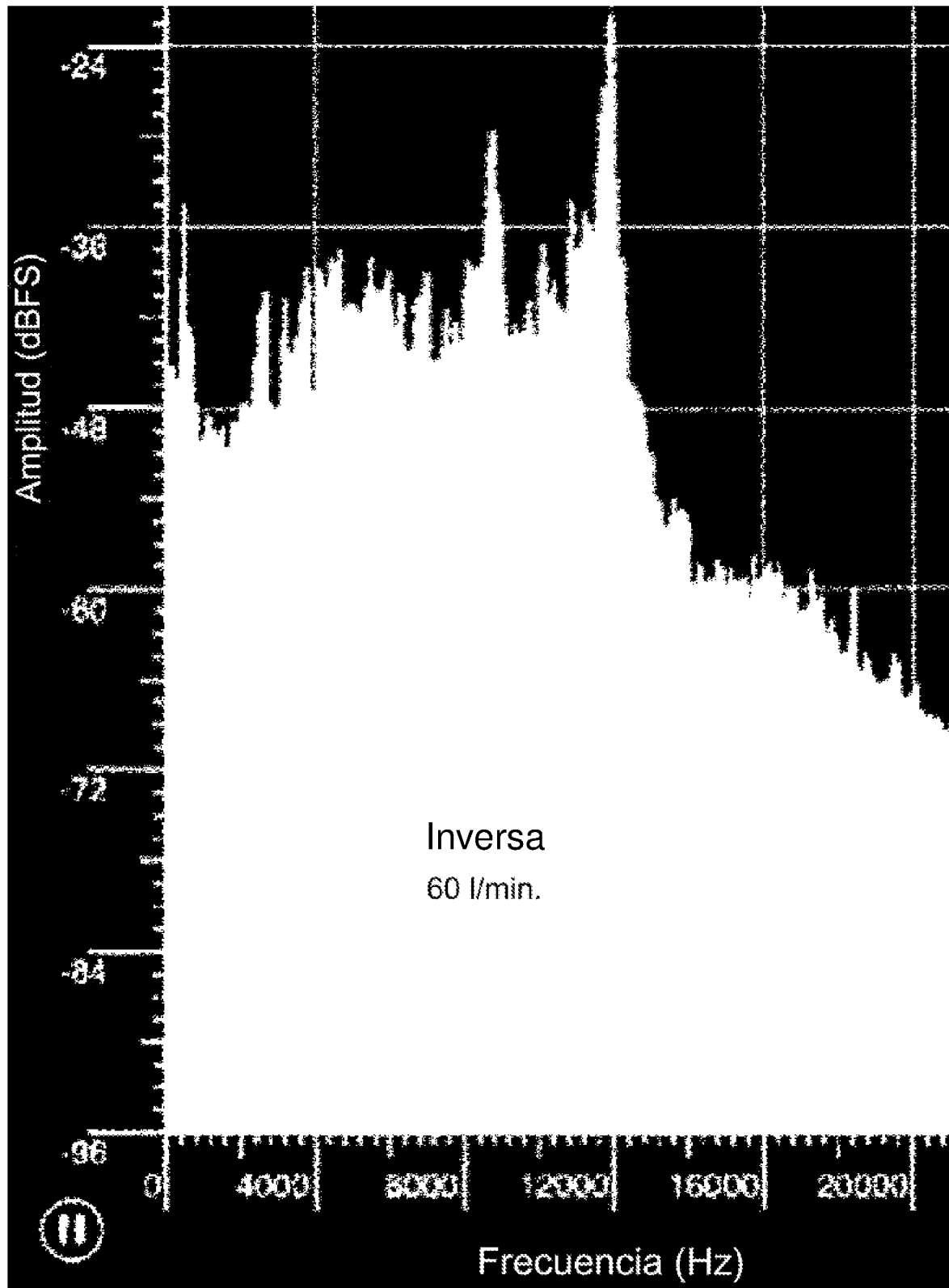


FIG. 13a

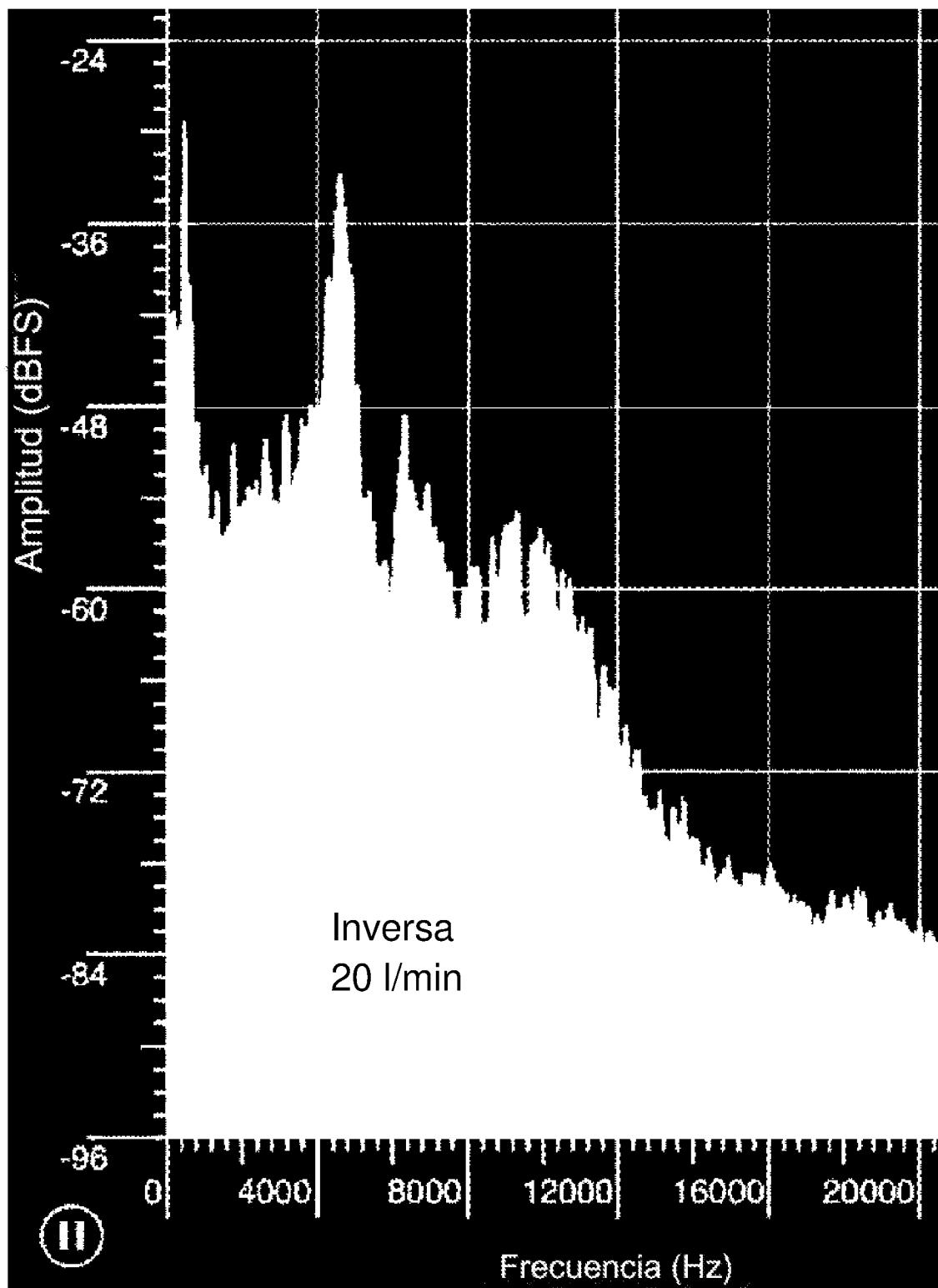


FIG. 13b

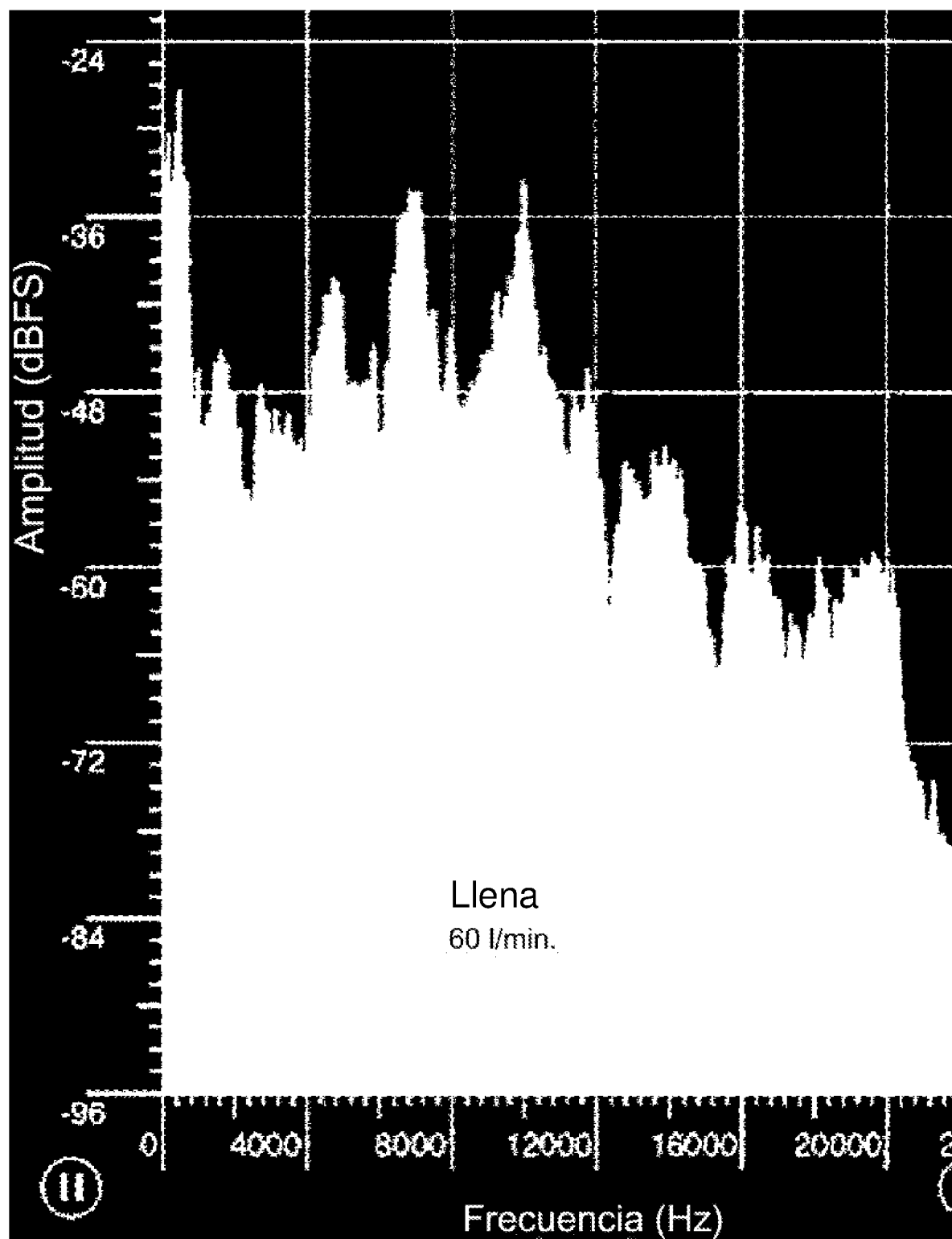


FIG. 14a

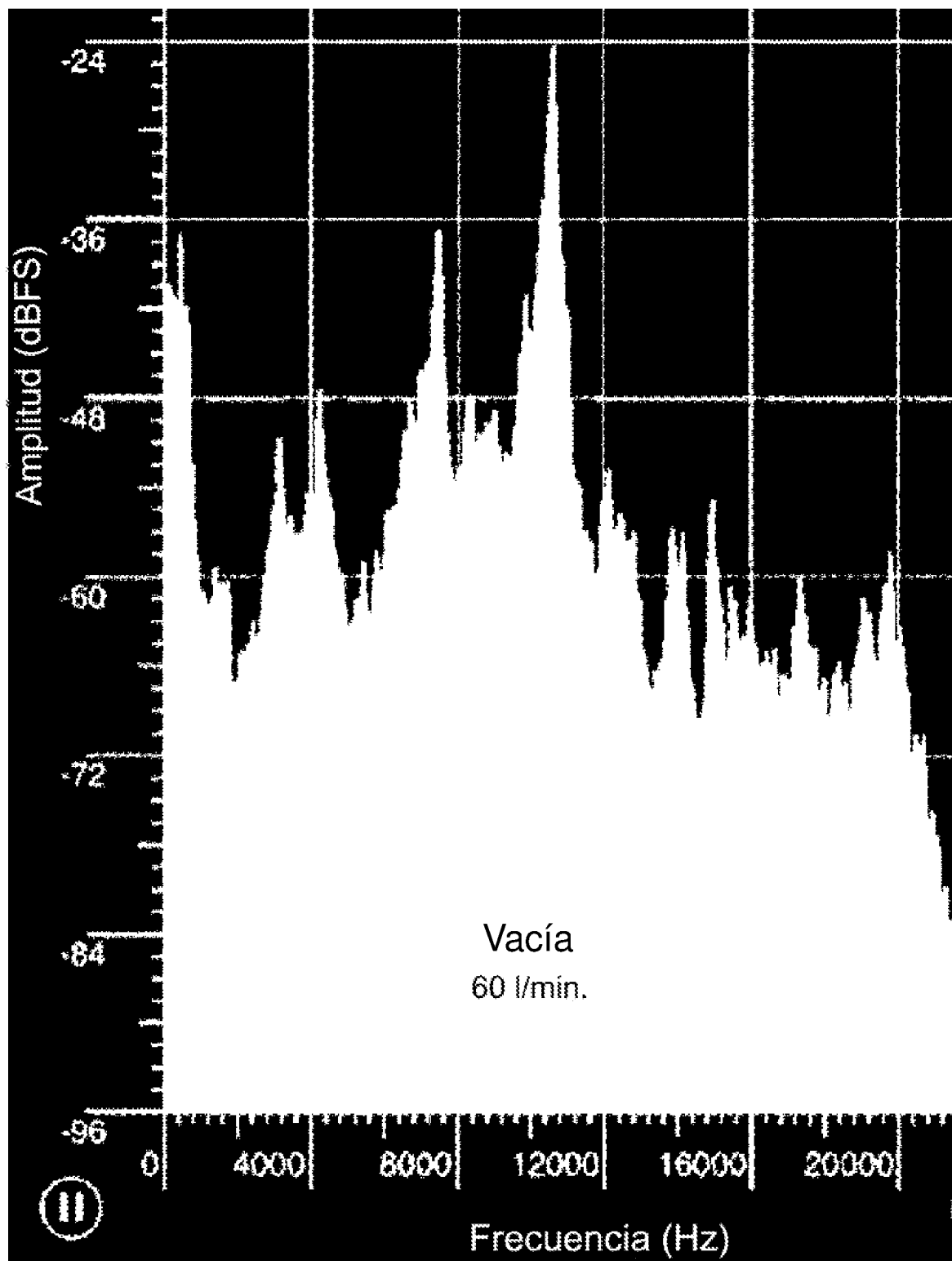


FIG. 14b

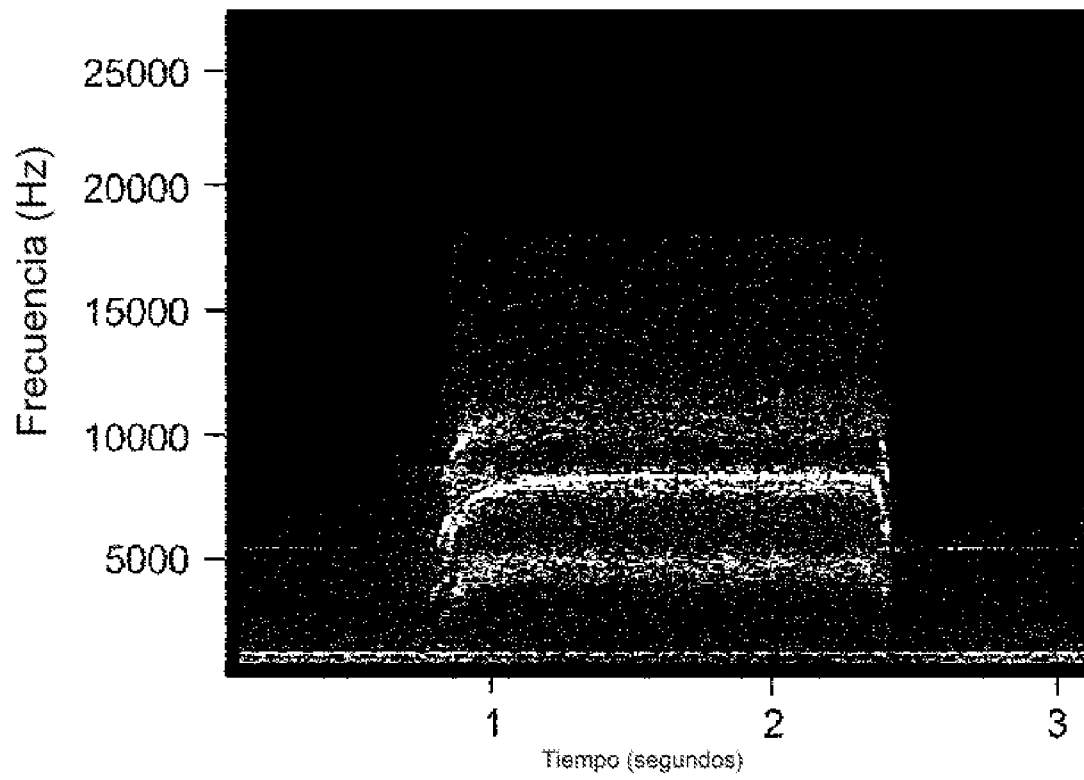


FIG. 15a

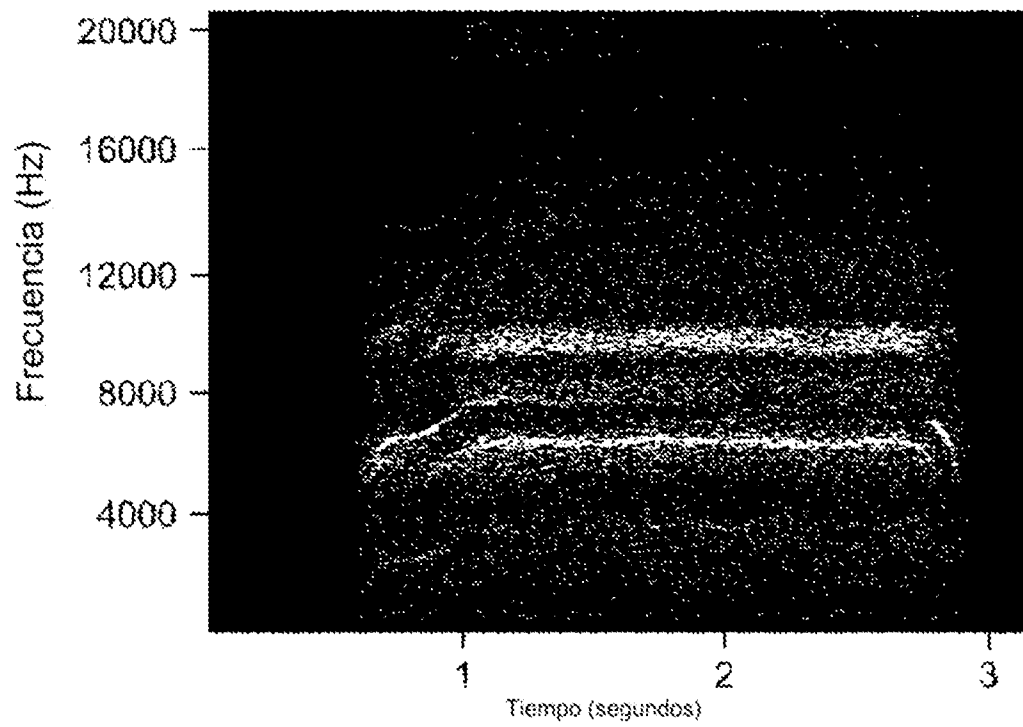


FIG. 15b

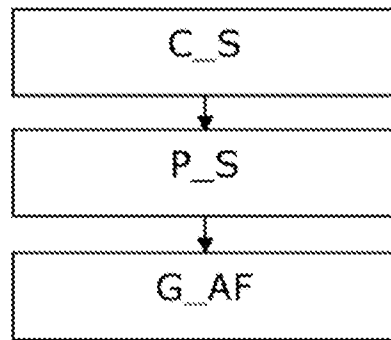


FIG. 16

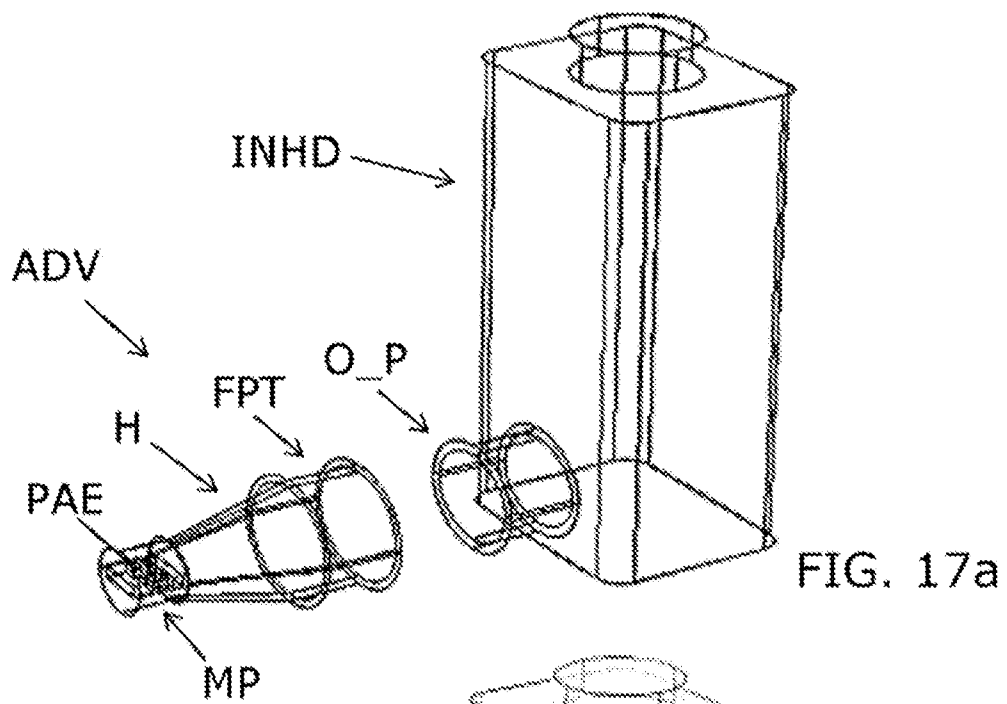


FIG. 17a

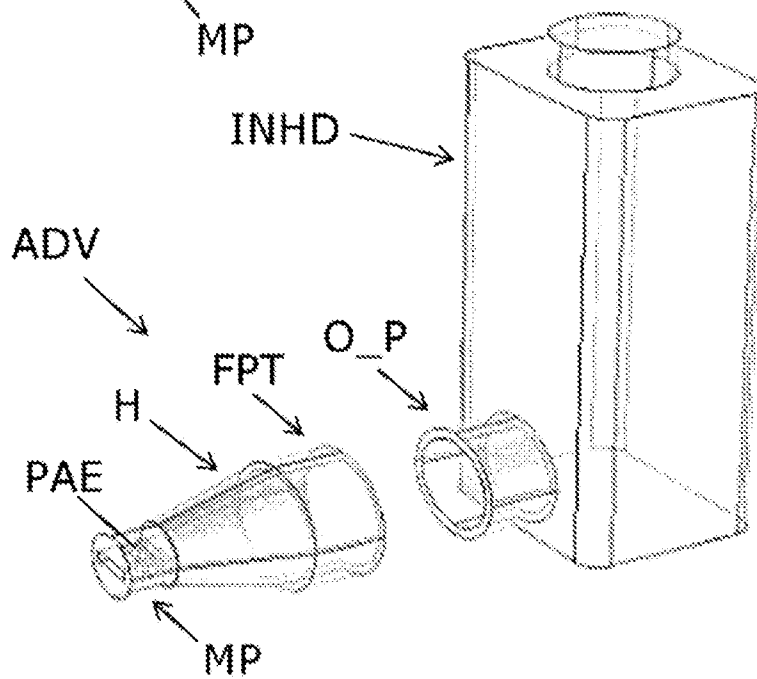


FIG. 17b

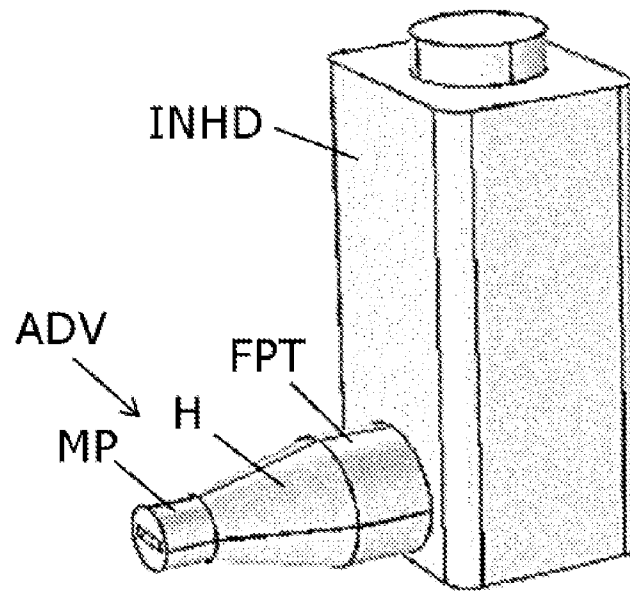


FIG. 17c

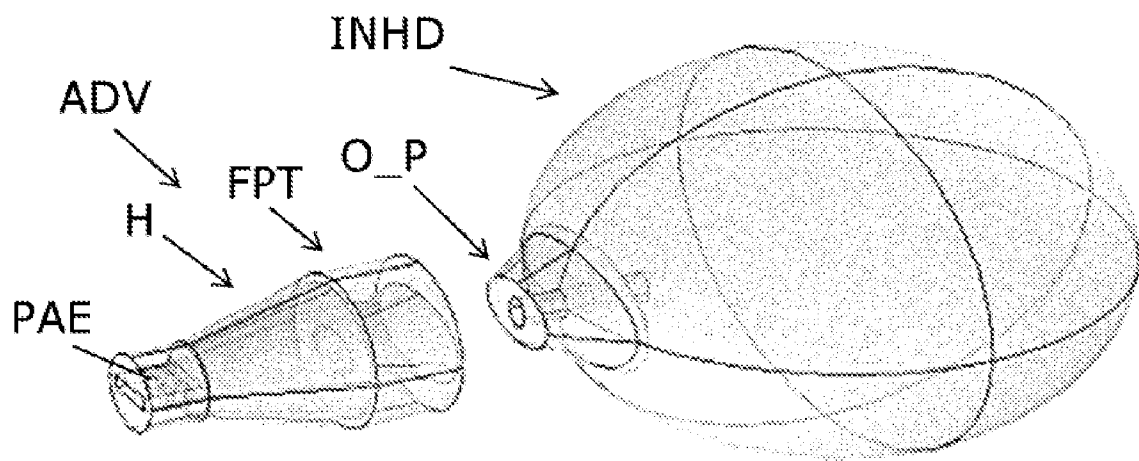


FIG. 18a

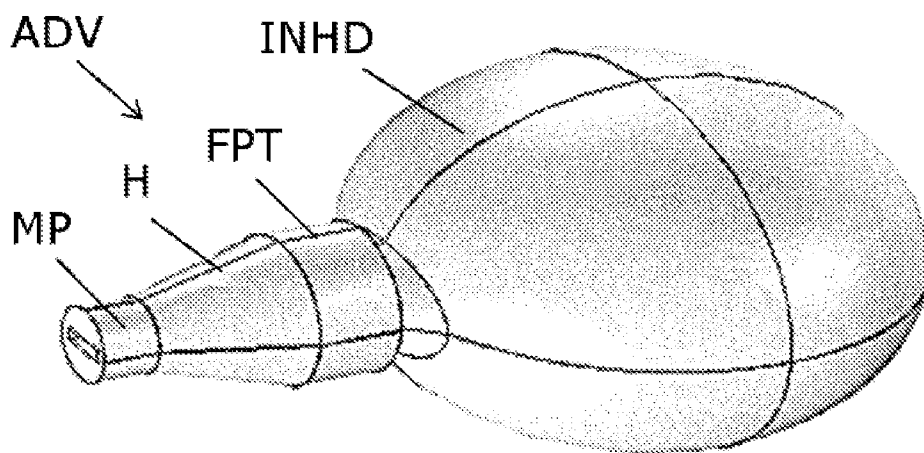
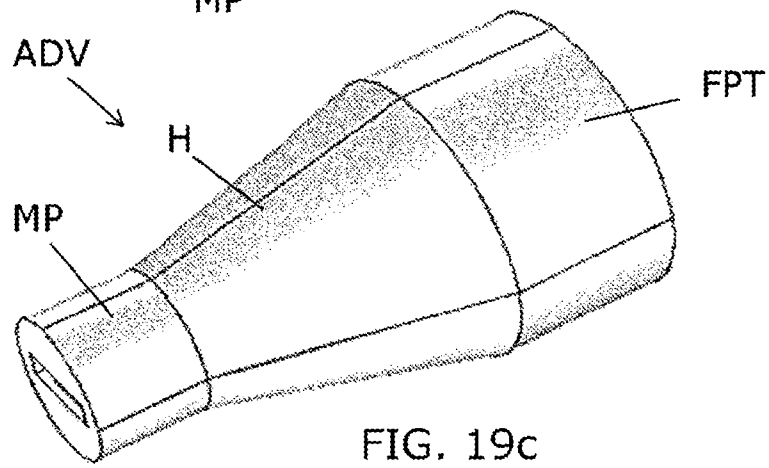
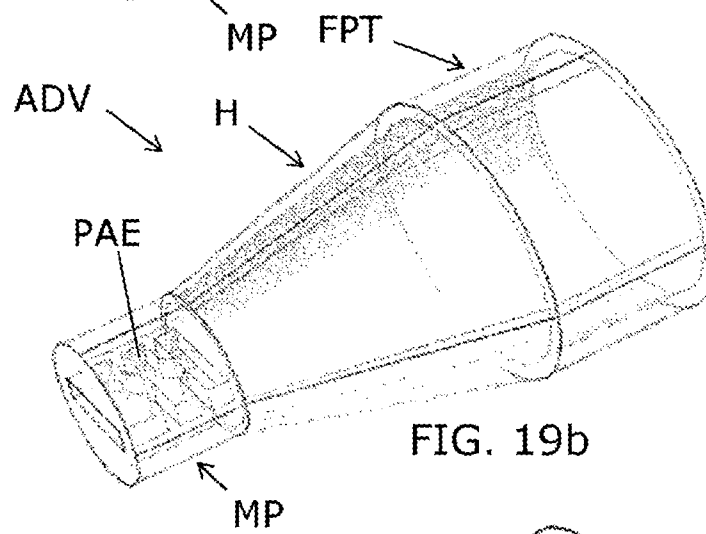
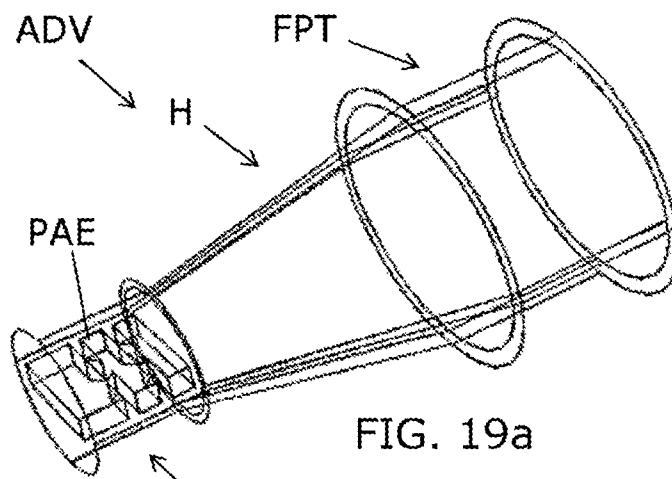


FIG. 18b



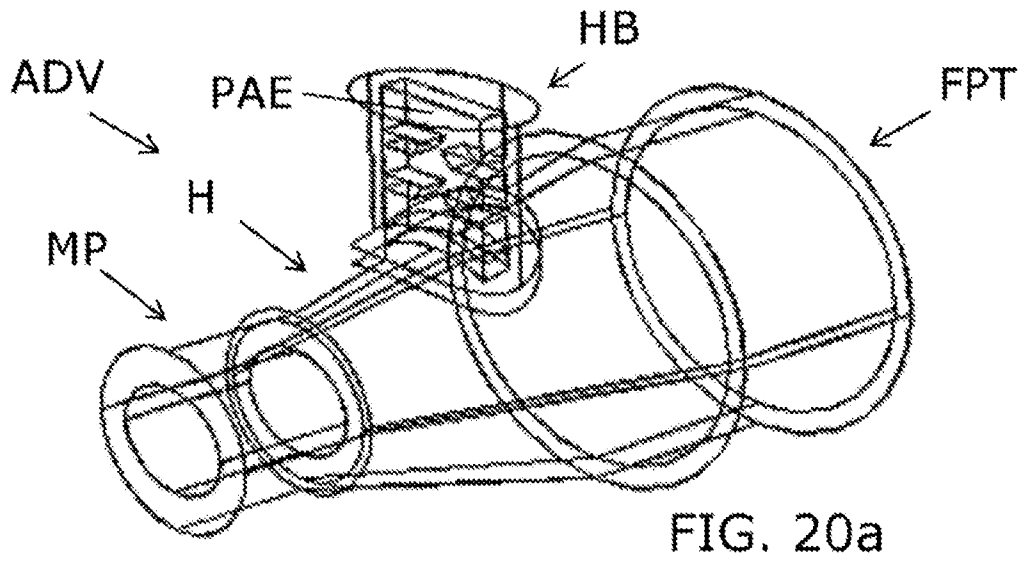


FIG. 20a

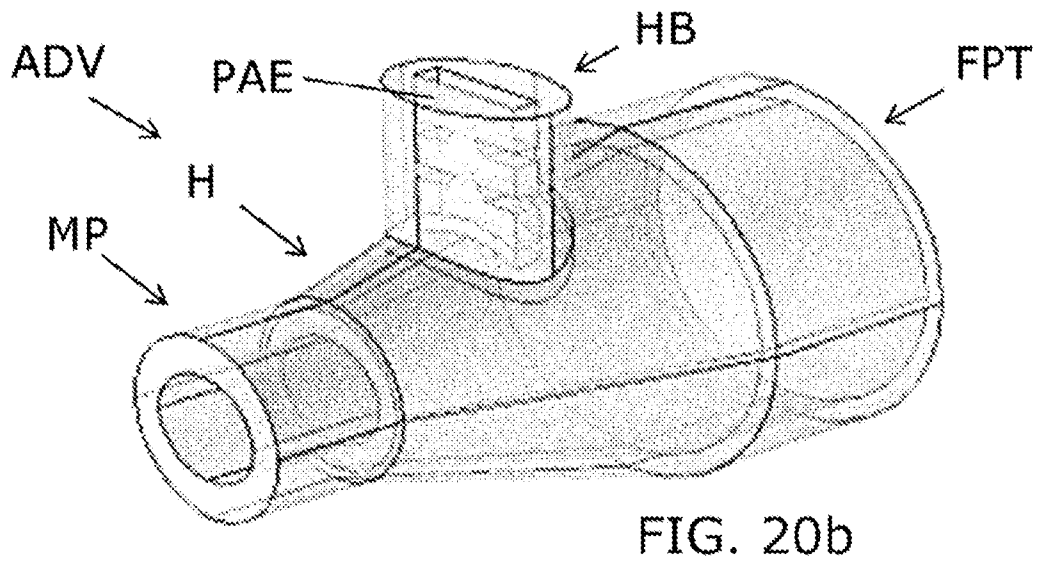


FIG. 20b

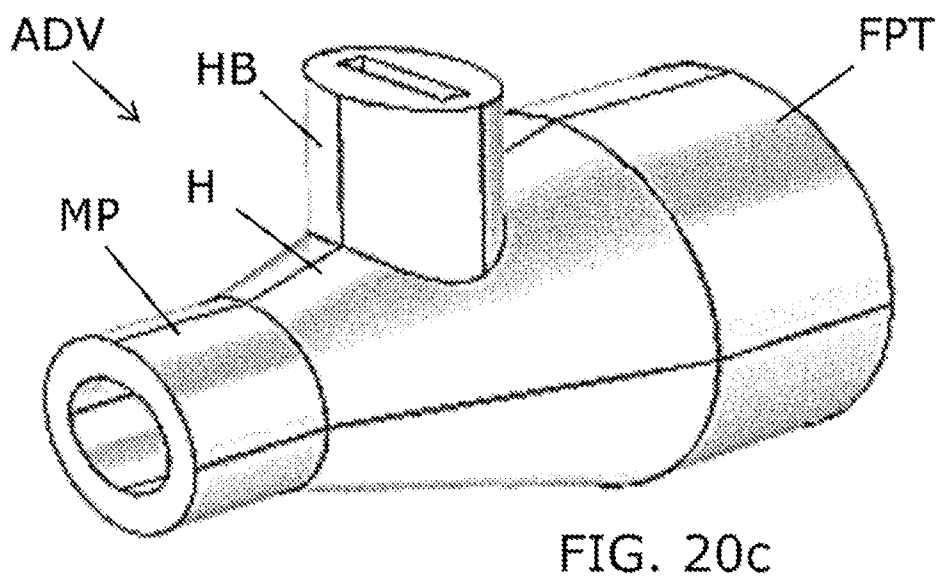


FIG. 20c

