

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 014**

51 Int. Cl.:

A61M 11/00 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 15/02 (2006.01)

B05B 12/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.10.2021** **PCT/EP2021/078627**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2022** **WO22079249**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2021** **E 21787482 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2024** **EP 4228724**

54 Título: **Método para detectar la presencia de líquido en un nebulizador de membrana vibratoria**

30 Prioridad:

16.10.2020 EP 20202253

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.11.2024

73 Titular/es:

VECTURA DELIVERY DEVICES LIMITED (100.0%)
One Prospect West
Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, GB

72 Inventor/es:

HUBER, MARTIN;
FREY, MANUAL;
LACHER, MAXIMILIAN;
SCHWENDNER, SEBASTIAN;
KOLB, TOBIAS;
HOFFMANN, TOBIAS;
WEISER, YANNIC y
TRINKHAUS, JONAS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 985 014 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

Método para detectar la presencia de líquido en un nebulizador de membrana vibratoria

La presente invención se refiere a un nebulizador de membrana vibratoria y, en particular, a un método para detectar la presencia de líquido en contacto con la membrana.

5 Antecedentes de la invención

Los aerosoles para terapia de inhalación médica generalmente comprenden un principio activo disuelto o suspendido en un líquido aerosolizable (a menudo agua). Se requiere una distribución homogénea de gotitas de aerosol con un tamaño de gotita de alrededor de 5 μm para llegar profundamente a los pulmones.

10 Los nebulizadores de membrana vibratoria son un tipo de dispositivo para producir tales aerosoles. Estos dispositivos comprenden un vibrador, como un elemento piezoeléctrico, que se excita a frecuencias ultrasónicas para inducir la vibración de una membrana (a veces llamada malla o placa de apertura). La membrana tiene una gran cantidad de orificios que típicamente tienen un diámetro de 1 μm a 10 μm . Un depósito suministra la formulación líquida del fármaco a la membrana. La vibración de la membrana conduce a la formación y emisión de gotitas de aerosol del líquido a través de los orificios.

15 Continuar operando un nebulizador de membrana vibratoria después de que se haya vaciado el depósito de líquido puede hacer que la membrana se agriete o se rompa. Por lo tanto, es importante poder detectar de forma fiable la presencia de líquido en el depósito / o en contacto con la membrana. Cuando el nebulizador detecta que el líquido se ha agotado, puede apagar el vibrador automáticamente y / o indicar el final de la sesión de terapia al paciente.

20 Un enfoque es simplemente medir la presencia o cantidad de líquido en el depósito. Por ejemplo, el documento US2006/0255174 describe un nebulizador en el que la cantidad de líquido en el depósito es detectada por un sensor piezoeléctrico, un sensor óptico, un sensor de conductividad o un extensómetro. Sin embargo, esto requiere contacto entre el sensor y el líquido, lo que puede presentar problemas.

25 Un enfoque alternativo aprovecha el hecho de que las características de vibración de la membrana (por ejemplo, frecuencia resonante, consumo de energía, etc.) suelen ser bastante diferentes cuando la membrana está en contacto con el líquido en comparación con cuando está seca. Por ejemplo, el documento US2006/0102172 describe un nebulizador que determina si el líquido está presente o no mediante la comparación del valor detectado de un parámetro eléctrico (tal como la corriente al elemento piezoeléctrico) con un valor almacenado. El documento WO2015/091356 describe un dispositivo de suministro de aerosol con una membrana, un vibrador y un depósito de fluido. El dispositivo opera el vibrador a una pluralidad de frecuencias de vibración diferentes, y un sensor mide un parámetro eléctrico del vibrador en cada frecuencia. El dispositivo detecta la presencia de fluido en contacto con la membrana y/o en el depósito de fluido en función de la dependencia de los valores del parámetro eléctrico de la frecuencia. Sin embargo, las variaciones entre diferentes membranas y / o los cambios en la membrana a lo largo de su vida útil pueden hacer que estos métodos no detecten que la membrana está seca. Si el nebulizador no determina correctamente si hay líquido presente en el depósito, podría continuar vibrando la membrana después de que el líquido se haya agotado, o podría apagar el vibrador mientras aún quede líquido.

35 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de métodos mejorados para detectar de manera confiable si el líquido está presente en el depósito y / o en contacto con la membrana.

Breve descripción de la invención

40 Los presentes inventores han identificado un método mejorado para determinar cuándo se ha agotado el líquido que se va a aerosolizar. En particular, reconocieron que la dispersión de la luz se puede utilizar para detectar de forma fiable la ausencia de líquido en contacto con la membrana, mediante la detección de la ausencia de aerosol dentro del nebulizador. Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un dispositivo de inhalación que comprende:

·un canal que tiene una abertura de entrada de aire y una abertura de salida de aerosol,

45 ·un generador de aerosol que comprende un vibrador y una membrana,

·un depósito para que el líquido se aerosolice que está conectado fluidamente a la membrana,

·un sensor óptico para detectar la presencia de aerosol dentro del canal,

50 ·un controlador que está configurado (i) para proporcionar una señal de accionamiento para operar el vibrador de modo que la membrana vibre y genere un aerosol en el canal; (ii) para recibir una señal de salida del sensor; (iii) para determinar si el aerosol está presente en el canal en función de la señal de salida; y (iv) para dejar de operar el vibrador si determina que no hay aerosol presente.

El generador de aerosol puede comprender un miembro de soporte en el que se montan el vibrador y / o la membrana. El vibrador puede ser un elemento piezoeléctrico anular. El miembro de soporte puede ser un transductor en forma de una porción tubular hueca que tiene un reborde en o cerca de un primer extremo en el que se une el elemento piezoeléctrico, y un segundo extremo en o sobre el que se monta la membrana. Alternativamente, el miembro de soporte puede comprender un anillo o disco esencialmente plano; en particular, la membrana y / o el elemento piezoeléctrico pueden montarse en lados opuestos del miembro de soporte.

El sensor óptico puede funcionar en la región infrarroja del espectro electromagnético. El sensor óptico puede comprender un emisor y un detector que están ubicados en lados opuestos del canal para que el detector detecte la luz del emisor que se transmite a través del aerosol a través del canal.

El controlador está configurado (i) para modular la amplitud de la señal del controlador a una frecuencia de 1 a 100 Hz, (ii) para demodular la señal de salida a la misma frecuencia; y (iii) para determinar si el aerosol está presente en el canal en función de la señal de salida demodulada. La frecuencia de modulación puede ser de 2 a 70 Hz o de 3 a 55 Hz, o de 5 a 40 Hz, por ejemplo, aproximadamente 10, 20 o 30 Hz. El controlador puede configurarse para modular la amplitud de la vibración de la membrana con una onda sinusoidal, en diente de sierra o cuadrada.

El controlador puede configurarse (i) para realizar periódicamente un escaneo para determinar una frecuencia resonante del generador de aerosol y / o la membrana, durante la cual la membrana genera aerosol a una velocidad reducida; (ii) para demodular la señal de salida a una frecuencia de escaneo, tal como 2Hz, que corresponde al período entre escaneos, tal como 0,5s; y (iii) para determinar si el aerosol está presente en el canal en función de la señal de salida demodulada.

El controlador puede configurarse para determinar la diferencia de fase entre la señal del conductor y la señal de salida y, por lo tanto, para determinar la velocidad del aerosol a medida que pasa por el sensor óptico.

El dispositivo de inhalación puede comprender además un limitador de flujo variable que restringe el caudal del aire y el aerosol a una velocidad de flujo máxima de aproximadamente 20 litros /minuto o 18 L/min, tal como aproximadamente 15 L/min. El dispositivo de inhalación puede comprender además un sensor de presión para medir la presión en el canal, y un dispositivo de señalización capaz de emitir luz de intensidad variable, y el controlador puede configurarse (i) para recibir una señal que represente la presión medida y (ii) para hacer que el dispositivo de señalización emita luz de menor intensidad cuanto más se desvíe la presión medida de una presión objetivo.

El canal puede tener un volumen interno entre la membrana y el sensor óptico de menos de 5 cm³, por ejemplo, de 0,5 a 3 cm³ o de 1 a 2 cm³, tal como aproximadamente 1,5 cm³. El canal puede ser, ser parte de o comprender, un componente que es extraíble del resto del dispositivo.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un método para operar un dispositivo de inhalación de acuerdo con el primer aspecto de la invención, el método comprende:

a) proporcionar una señal de accionamiento para operar el vibrador de modo que la membrana vibre y genere un aerosol en el canal;

b) recibir una señal de salida del sensor óptico;

c) determinar si el aerosol está presente en el canal en función de la señal de salida; y

d) dejar de operar el vibrador si se determina en la etapa c) que no hay aerosol presente.

El método comprende además: en la etapa a), modular la amplitud de la señal del controlador a una frecuencia de 1 a 100 Hz; en la etapa b), demodular la señal de salida a la misma frecuencia; y en la etapa c), determinar si el aerosol está presente en el canal en función de la señal de salida demodulada. La frecuencia de modulación puede ser de 2 a 60 Hz o de 3 a 50 Hz, o de 5 a 40 Hz, por ejemplo, aproximadamente 10, 20 o 30 Hz. El controlador puede configurarse para modular la amplitud de la vibración de la membrana con una onda sinusoidal, en diente de sierra o cuadrada.

El método puede comprender además: en la etapa a), realizar periódicamente un escaneo para determinar una frecuencia resonante del generador de aerosol y / o la membrana; en la etapa b) demodular la señal de salida a la frecuencia de escaneo; y en la etapa c), determinar si el aerosol está presente en el canal en función de la señal de salida demodulada.

El método puede comprender además, si el aerosol está presente en el canal, determinar la diferencia de fase entre la señal del controlador y la señal de salida y, por lo tanto, determinar la velocidad del aerosol a medida que pasa por el sensor óptico.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra una vista ampliada de un nebulizador de membrana vibratoria.

La Figura 2 muestra el generador de aerosol para el nebulizador de la Figura 1.

Las Figuras 3A y 3B son vistas en perspectiva desde cualquier lado de la unidad base y el componente de boquilla de un nebulizador de acuerdo con la invención.

La Figura 4 muestra una vista en corte del nebulizador de la Figura 3 en la región del sensor óptico.

5 La Figura 5 muestra los componentes principales del sensor óptico y la región asociada del canal.

La Figura 6 muestra el principio de funcionamiento del sistema óptico de detección de aerosol cuando el aerosol está (Figura 6A) y no está presente (Figura 6B).

La Figura 7 muestra una señal de salida simulada del detector en función del tiempo a medida que el depósito se vacía.

10 La Figura 8 ilustra el principio de modulación de amplitud de la señal del controlador.

La Figura 9A muestra una señal de salida simulada del detector en función del tiempo a medida que el depósito se vacía con una señal de controlador modulada. La Figura 9B muestra la señal de salida de la Figura 9A después de que se haya demodulado.

La Figura 10 muestra gráficos similares a la Figura 9, pero con ruido externo simulado añadido a la señal de salida.

15 La Figura 11 muestra la señal de salida del detector en función del tiempo antes, durante y después de un escaneo de frecuencia, sin (Figura 11A) y con (Figura 11B) modulación adicional de la señal del controlador.

La Figura 12 muestra la modulación de la señal del controlador y la señal de salida resultante del detector, demostrando la diferencia de fase entre ellas.

Descripción detallada de la invención

20 Se conocen nebulizadores que detectan la presencia de aerosol midiendo la cantidad de luz (u otra radiación electromagnética) que es dispersada por las gotitas. Por ejemplo, el documento US2006/102178 describe un nebulizador con una boquilla que tiene paredes translúcidas, un transmisor de luz y dos receptores de luz, uno para la luz transmitida y el otro para la luz dispersada. Con la calibración adecuada, la densidad del aerosol en la boquilla se puede determinar a partir de las señales de salida de los receptores. El transmisor puede funcionar de forma intermitente. Al restar la señal obtenida cuando el transmisor está apagado de la señal cuando el transmisor está encendido, se puede reducir el efecto de la luz ambiental. El documento US2006/102178 describe que este método se puede usar con nebulizadores de chorro o nebulizadores de membrana vibratoria. No menciona el problema de determinar cuándo la membrana se seca.

30 El documento WO2013/042002 describe un nebulizador que utiliza una fuente de luz y un sensor óptico para determinar la densidad del aerosol midiendo la cantidad de luz dispersada. El nebulizador también determina la velocidad del aerosol, midiendo el retardo de tiempo entre el encendido del generador de aerosol y la detección del aerosol por el sensor óptico. Dado que se conoce la distancia desde el generador de aerosol hasta el sensor óptico, se puede calcular la velocidad. El generador de aerosol se puede encender y apagar en una serie de pulsos cortos para modular la potencia media y, por lo tanto, la tasa de salida. El nebulizador puede ser un nebulizador de chorro, un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI) o un nebulizador de membrana vibratoria. El documento WO2013/042002 no menciona el problema de determinar cuándo la membrana se seca.

40 El documento WO2017/192778 describe un nebulizador con sensores ópticos de aerosol que miden y detectan la presencia de gotitas dentro del canal de inhalación para validar que se ha administrado una dosis. Una fuente LED emite luz que es dispersada o absorbida por las gotitas y detectada por un fotodetector. Se pueden utilizar múltiples fuentes de luz y múltiples detectores para determinar una forma, que incluye una sección transversal y una longitud, de la columna de aerosol para estimar la masa expulsada. Sin embargo, el nebulizador no utiliza la señal de luz detectada para determinar cuándo la membrana se seca. En cambio, monitorea los cambios en la frecuencia de resonancia de la membrana.

45 No se ha reconocido previamente que este tipo de sensor óptico se pueda utilizar para detectar de forma fiable la ausencia de líquido en contacto con la membrana, mediante la detección de la ausencia de aerosol dentro del canal de inhalación. En el contexto de la presente invención, el término "sensor óptico" significa un sensor que detecta luz, tal como luz visible o infrarroja. Del mismo modo, la "señal óptica", etc., incluye tanto la luz visible como la infrarroja.

50 La Figura 1 muestra una vista ampliada de un dispositivo nebulizador de membrana vibratoria, que se describe en detalle en los documentos EP2724741 y WO2013/098334. El dispositivo consta de tres partes: una unidad base, un componente de boquilla y un cabezal de aerosol. La unidad base 100 tiene una o más aberturas de entrada de aire, una abertura de salida de aire 102, una ranura 103 para recibir el componente de boquilla 200 y uno o más miembros de bloqueo de llave 104. El componente de boquilla 200 tiene una abertura de entrada de aire 201 que se puede unir a la abertura de salida de aire 102 de la unidad base 100, una abertura lateral 202 para recibir un generador de aerosol

301 y una abertura de salida de aerosol 203. Un canal 205 se extiende desde la abertura de entrada de aire 201 hasta la abertura de salida de aerosol. La boquilla 200 se puede insertar en la ranura 103 de la unidad base 100. El cabezal de aerosol 300 comprende el generador de aerosol 301, una cámara de llenado 302 para la formulación de fármaco líquido a aerosolizar, que está en contacto fluido con el extremo superior del generador de aerosol 301, y uno o más miembros de bloqueo de llave 303 complementarios a los miembros de bloqueo de llave 104 de la unidad base 100. Una tapa 304 cierra la cámara de llenado 302 y evita la contaminación o el derrame del líquido durante el uso.

La unidad base 100, la boquilla 200 y el cabezal de aerosol 300 se pueden conectar de forma desmontable entre sí. El dispositivo se ensambla insertando la boquilla 200 en la ranura 103 en la unidad de base 100, luego colocando el cabezal de aerosol 300 sobre la boquilla 200 y acoplando los miembros de bloqueo de llave 303 del cabezal de aerosol 300 con los miembros complementarios 104 de la unidad de base 100 mediante una presión suave tanto en el cabezal de aerosol como en la unidad de base. El generador de aerosol 301 se coloca en el cabezal de aerosol 300 de tal manera que cuando se acopla el miembro o miembros de bloqueo de llave, el generador de aerosol 301 se inserta en la abertura lateral 202 de la boquilla 200. Esto crea conexiones herméticas entre el generador de aerosol 301 y la abertura lateral 202 en la boquilla, así como entre la abertura de salida de aire 102 de la unidad base 100 y la abertura de entrada de aire 201 de la boquilla 200. La unidad base 100, la boquilla 200 y el cabezal de aerosol 300 se pueden separar invirtiendo estas etapas.

La unidad base 100 puede tener una o más muescas 106 cuya posición puede estar en o cerca de la ranura 103, y la boquilla 200 puede tener uno o más miembros de posicionamiento 204. Las hendiduras de la unidad base son complementarias a (es decir, están conformadas para recibir) los miembros de posicionamiento 204 de la boquilla 200. En este contexto, una hendidura es una depresión (por ejemplo, un rebaje, hoyo, cavidad, vacío, muesca o similar) cuya forma "negativa" es complementaria a la forma "positiva" de un miembro de posicionamiento (que puede ser un reborde, proyección, nariz, protuberancia o similar). Juntos, tales hendiduras y miembros de posicionamiento actúan para posicionar la boquilla correctamente en la unidad base. La(s) hendidura(s) 106 y el/ los miembro(s) de posicionamiento 204 pueden ser asimétricos, para garantizar que la boquilla 200 solo se pueda insertar en la hendidura 106 de la unidad base 100 de una manera particular. Esto garantiza que el dispositivo esté ensamblado de tal manera que la posición y orientación de la boquilla 200 y la unidad base 100 entre sí sean correctas. La unidad base contiene un controlador, como una placa de circuito impreso (PCB), que controla el funcionamiento del nebulizador.

La Figura 2 muestra el generador de aerosol (descrito en detalle en el documento WO2008/058941). Comprende un vibrador, es decir, un elemento piezoeléctrico 308, un cuerpo de transductor 306 y una membrana 309. El cuerpo del transductor 306 está hecho, por ejemplo, de acero inoxidable, titanio o aluminio, y encierra una cavidad 307 que contiene el líquido que se va a aerosolizar. El interior de la cámara de llenado 302 es cónico, de modo que el líquido fluye por gravedad hacia el extremo aguas arriba 306a del cuerpo del transductor 306 y hacia abajo hacia la cavidad 307. Juntos, la cámara de llenado 302 y la cavidad 307 forman un depósito para que el líquido se aerosolice.

La membrana 309 se coloca en el extremo aguas abajo 306b del cuerpo del transductor 306. Los orificios en la membrana pueden formarse mediante electroformación o mediante perforación láser, con aberturas que normalmente están en el intervalo de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 10 μm . Sin vibración de la membrana, el equilibrio de presiones, la forma de los orificios y la naturaleza del material utilizado para la membrana son tales que el líquido no se filtra a través de la membrana. Sin embargo, la vibración de la membrana conduce a la formación y emisión de gotitas de aerosol a través de los orificios. La membrana puede estar hecha de plástico, silicio, cerámica o más preferentemente metal, y puede fijarse sobre o en el extremo aguas abajo 306b del generador de aerosol 301 por diversos medios, tales como encolado, soldadura fuerte, engarzado o soldadura láser. Opcionalmente, la membrana forma al menos parcialmente una cúpula en su región central, lo que hace que el chorro de gotitas de aerosol nacientes diverja y, por lo tanto, reduzca el riesgo de coalescencia de las gotitas.

El elemento piezoeléctrico 308 es preferentemente una cerámica anular de una o varias capas, que hace vibrar el cuerpo del transductor 306 en un modo longitudinal. Un circuito controlador genera la señal de controlador que excita el elemento piezoeléctrico y, por lo tanto, hace que la membrana 309 vibre, típicamente a una frecuencia en el rango de 50 - 200 kHz. La frecuencia de la señal del controlador se puede elegir para que sea un desplazamiento fijo de la frecuencia resonante del generador de aerosol, por ejemplo, 500 Hz por debajo de ella. La excitación del elemento piezoeléctrico provoca desplazamientos longitudinales micrónicos y / o deformaciones en una dirección paralela al eje de simetría del cuerpo del transductor 306. El cuerpo del transductor 306 tiene una región cercana al elemento piezoeléctrico 308 con un espesor de pared relativamente grande, que sirve como una zona de concentración de tensión 306c, y una región aguas abajo del mismo 306d con un espesor de pared relativamente bajo que sirve como una zona de amplificación de deformación. En esta configuración, las vibraciones o deformaciones del cuerpo del transductor 306 causadas por el elemento piezoeléctrico 308 se amplifican. Preferentemente, el elemento piezoeléctrico 308 está ubicado a nivel de, o adyacente a, la zona de concentración de tensión 306c. El diámetro interno del cuerpo del transductor 306 en la zona de amplificación de deformación 306d puede ser el mismo que en la zona de concentración de tensión 306c, de modo que las diferencias en el grosor de la pared corresponden a diferentes diámetros externos. Alternativamente, el diámetro externo del cuerpo del transductor 306 puede ser constante, mientras que los diámetros internos difieren en la posición de las dos zonas.

Cuando se opera el nebulizador, la membrana 309 genera aerosol y lo libera en el canal 205 donde se mezcla con el aire entrante desde la abertura de entrada de aire 201 (a través de las entradas de aire y la abertura de salida de aire

102 de la unidad base). El aire y el aerosol luego fluyen a lo largo del canal 205 y salen a través de una abertura de salida de aerosol 203 de la boquilla y hacia las vías respiratorias del paciente. Por lo tanto, el canal 205 es un canal de inhalación que proporciona la vía para el aire y el aerosol al paciente.

Las Figuras 3A y 3B son vistas en perspectiva desde cualquier lado de la unidad base 100 y el componente de boquilla 200 de un nebulizador de acuerdo con la invención. El nebulizador es esencialmente el mismo que se muestra en la Figura 1, excepto que la unidad base tiene ventanas 401, 402 a cada lado de la ranura 103 aguas abajo de la ubicación del generador de aerosol, en la parte más estrecha del canal 205. Las ventanas 401, 402 pueden estar conformadas para ser lentes.

La Figura 4 muestra una vista en corte de esta parte del nebulizador, mirando hacia abajo, es decir, hacia la abertura de salida de aerosol de la boquilla. La Figura 5 es una vista simplificada que muestra los componentes clave del sensor óptico con las otras partes de la unidad base y la boquilla retiradas para ilustración, aparte de una sección del canal 205. Un soporte en forma de U 403 forma la base y los lados de la ranura 103 en esta región. Las ventanas 401, 402 están montadas en el soporte 403. Un emisor 404, tal como un diodo emisor de luz infrarroja (IR), está ubicado detrás de una de las ventanas 401, y un detector 405, tal como un fotodiodo, está ubicado detrás de la otra ventana 402. El emisor y el detector están montados en una PCB 406, 407 respectivamente. La combinación de estos componentes forma un sensor óptico. Pueden ser componentes electrónicos estándar y se eligen de modo que funcionen en el mismo rango de longitud de onda IR, por ejemplo, 940 nm. Las ventanas están hechas de un material que es transparente a la radiación IR en este rango, por ejemplo, policarbonato. Las ventanas pueden estar hechas de un material que actúa como un filtro IR que es transparente a la radiación IR, pero no transmite otras longitudes de onda, como la luz visible. El canal 205 también está hecho de un material que es transparente a la radiación IR, por ejemplo, polipropileno.

Alternativamente, sería posible utilizar un emisor y un detector que funcionen en una parte diferente del espectro electromagnético, como la luz visible. Sin embargo, el uso de infrarrojos tiene una serie de ventajas. En primer lugar, es fuertemente absorbido por los aerosoles y, en segundo lugar, no puede distraer al paciente ya que no es visible. Esto es particularmente importante si, como se describe en el documento WO2013/098334, el nebulizador guía al paciente iluminando la boquilla con luz que aumenta en intensidad a medida que la inhalación se acerca a la velocidad óptima.

La Figura 6 es un esquema que muestra el funcionamiento básico del sistema óptico de detección de aerosol. La señal de salida del detector depende de la densidad del aerosol. Cuando el generador de aerosol (301) produce el aerosol (10), es arrastrado a lo largo del canal (205) por la inhalación del paciente y hacia la región entre el emisor (404) y el detector (405) que está en el lado opuesto del canal. La radiación 20 del transmisor 404 es dispersada por el aerosol 10, de modo que solo una parte de ella es recibida por el detector 405, como se ilustra en la Figura 6A. Cuando se agota el líquido en el depósito, ya no se genera aerosol, por lo que aumenta la cantidad de radiación recibida por el detector (Figura 6B). Alternativamente, el detector podría colocarse para recibir luz dispersa en lugar de luz transmitida. Por ejemplo, podría estar al lado del emisor para que reciba luz dispersada a través de aproximadamente 180°, o en la parte superior o inferior del canal para que reciba luz dispersada a través de aproximadamente 90°.

La Figura 7 muestra un gráfico de una señal de salida simulada del detector (en unidades adimensionales que representan la intensidad de la luz) en función del tiempo a medida que el depósito se vacía. En $t=0$, queda una pequeña cantidad de líquido en el depósito, es decir, el tratamiento casi se ha completado. En este punto, el aerosol está presente en el canal, lo que hace que la luz se disperse lejos del detector, por lo que la señal es baja. A medida que el depósito se vacía, la cantidad de aerosol en el canal disminuye y la señal del detector aumenta. La señal fluctúa debido al ruido inherente de los componentes electrónicos (esto es evidente, por ejemplo, entre aproximadamente 20 y 40 ms); sin embargo, las fuentes externas de ruido (por ejemplo, fluctuaciones en la luz ambiental) no se incluyen en estos datos simulados. Aproximadamente a $t = 75$ ms, la señal comienza a estabilizarse, porque hay muy poco aerosol en el canal. Después de aproximadamente $t = 150$ ms, la señal del detector alcanza un máximo; en este punto no hay aerosol en el canal. Un valor umbral (aquí 2710) está preestablecido. Cuando la señal del detector excede el umbral 30, el controlador determina que el depósito está vacío.

En realidad, el detector captaría la radiación IR de fondo ambiental, por ejemplo, de la luz solar o de las luces de la habitación, lo que añade ruido a la señal. También hay otras fuentes externas de ruido, como la deposición de gotitas de aerosol en el interior del canal cerca del emisor y / o el detector, o ligeros cambios en la orientación de la boquilla con respecto a la unidad base a medida que el paciente la sostiene. El ruido podría hacer que la señal del detector alcance el nivel umbral mientras el aerosol todavía está presente en el canal y, por lo tanto, el generador de aerosol se apague demasiado pronto. Además, puede haber pequeñas variaciones entre diferentes nebulizadores, por ejemplo, en la orientación del emisor y el detector a medida que se sueldan sobre sus PCB; o puede haber ligeros cambios en las propiedades ópticas del canal (en particular las ventanas) a lo largo del tiempo, por ejemplo, como resultado de que se someta repetidamente a calentamiento para esterilizar el nebulizador entre tratamientos. Dado que el valor umbral para determinar si el aerosol está presente en el canal está preestablecido, no puede tener en cuenta estos efectos. Esto también podría dar lugar a una determinación incorrecta de cuándo se vacía el depósito.

Los presentes inventores han identificado un método para eliminar, o al menos reducir sustancialmente estos efectos, de modo que se aumente la relación señal a ruido y se mejore la sensibilidad y fiabilidad del método de detección de

vacío. Esto se logra modulando la amplitud de la señal del controlador 40, como se muestra esquemáticamente en la Figura 8. La modulación 45 se muestra como una onda sinusoidal, pero puede ser cualquier tipo de señal periódica, por ejemplo, una onda en diente de sierra o una onda cuadrada. La amplitud de la señal del controlador 40 se puede modular a una frecuencia relativamente baja, adecuadamente en el rango de 1 a 100 Hz, tal como alrededor de 2 a 70 Hz o 3 a 55 Hz, o 5 a 40 Hz, por ejemplo alrededor de 10, 20 o 30 Hz. Sin embargo, no se debe utilizar la frecuencia de voltaje de la red (que generalmente es de 50 Hz o 60 Hz), para evitar la introducción de ruido derivado de las fluctuaciones en la intensidad de la luz a la frecuencia de la red de fuentes de luz alimentadas por la red. Mientras que la Figura 8 muestra una señal de controlador 40 con una frecuencia de aproximadamente 15 veces la de la modulación 45 para ilustración, en realidad la frecuencia de la señal de controlador es típicamente más como 10.000 veces la de la frecuencia de modulación.

La modulación de la señal del controlador genera una modulación correspondiente en la tasa de salida de aerosol de la membrana. Esto a su vez crea una modulación en la densidad del aerosol en el canal y, por lo tanto, en la señal de salida del detector. La modulación añade información a la señal del controlador, que se transmite a la señal de salida del detector. Esta información adicional es inmune a las influencias externas, como la radiación IR ambiental, la deposición de gotitas en el interior del canal, las variaciones de producción y los cambios en las propiedades ópticas del canal de mezcla durante la vida útil del nebulizador.

La modulación de la amplitud de la señal del controlador no necesita hacer que la tasa de salida de aerosol disminuya, ya que la amplitud cuadrática media de la señal del controlador puede ser la misma que sin modulación. En otras palabras, una menor salida de aerosol cuando la amplitud se reduce durante la modulación se equilibra con una mayor salida de aerosol cuando la amplitud aumenta durante la modulación.

La Figura 9A muestra un gráfico similar a la Figura 7, pero con la señal del controlador modulada a una frecuencia de 75 Hz. La modulación en la señal del controlador produce una modulación correspondiente en la señal del detector. Aproximadamente a $t = 150$ ms, la señal del detector alcanza una meseta, en cuyo punto hay muy poco aerosol en el canal. Después de $t = 225$ ms, la modulación desaparece porque no queda aerosol, es decir, el depósito está vacío. Al igual que con la Figura 7, es posible determinar cuándo el depósito se vacía, comparando la señal del detector con un umbral 30.

La señal de salida del detector se puede demodular, por ejemplo, mediante procesamiento de señal digital o mediante un filtro analógico (por ejemplo, utilizando componentes electrónicos en la PCB del detector). La Figura 9B muestra la señal demodulada de la Figura 9A. El eje y es una medida adimensional de qué tan cerca corresponde la señal de salida a la modulación en función del tiempo). Cuando el aerosol está presente a una densidad relativamente alta, es decir, hasta aproximadamente 150 ms, la señal demodulada es bastante alta. Luego, a medida que disminuye la densidad del aerosol, disminuye la señal demodulada. Después de aproximadamente 225 ms, no hay aerosol presente, por lo que ya no hay modulaciones en la señal de salida. En este punto, la señal demodulada alcanza un valor mínimo constante. También se puede usar un umbral 30 en la señal demodulada para determinar que el depósito está vacío; en este caso, 550 es un valor adecuado.

Como se mencionó anteriormente, no se incluyen efectos externos en los datos simulados en la Figura 9, y sería sencillo determinar cuándo el depósito se vacía de la Figura 9A mediante el uso de un umbral. Sin embargo, en realidad, hay una serie de fuentes de ruido externo que pueden reducir significativamente la relación señal-ruido y, por lo tanto, hacer que este método para determinar cuándo el depósito se vacía sea bastante difícil o poco confiable.

La Figura 10A es similar a la Figura 9A, pero adicionalmente incluye ruido externo simulado, como fluctuaciones en la intensidad de la luz de fondo (que resultan en fluctuaciones en la señal del detector) y el efecto de la deposición de gotitas de aerosol dentro del canal. A medida que se depositan más gotitas durante el curso de un tratamiento, hay un aumento gradual de la cantidad de luz dispersada por las gotitas depositadas y, por lo tanto, una disminución en la luz transmitida. Esto podría ir seguido de un aumento a medida que las gotitas depositadas se unen en gotitas más grandes que causan menos dispersión y que también pueden moverse hacia el fondo del canal por gravedad, de modo que ya no están en el camino de la luz transmitida. Por lo tanto, a diferencia de la Figura 9A, no es evidente a partir de la Figura 10A si el depósito está vacío o no.

La Figura 10B muestra la señal demodulada de la Figura 10A. Dado que la señal demodulada es inmune al ruido externo que no está en la frecuencia de modulación, la señal es similar a la de la Figura 9B. La señal demodulada tiene una relación señal/ruido mejorada, por lo que el punto en el que el depósito se vacía se puede determinar aplicando un umbral 30 con un valor de 550, como en la Figura 9B. Por lo tanto, la modulación de la señal del controlador da como resultado una información más precisa sobre la cantidad de radiación IR dispersada por el aerosol. Esto no solo aumenta la sensibilidad y fiabilidad del método de detección de vacío, sino que también facilita la determinación de la densidad del aerosol.

En algunos nebulizadores de malla vibratoria, la frecuencia de resonancia del generador de aerosol puede cambiar durante el curso del tratamiento, por ejemplo, a medida que disminuye la cantidad de líquido dentro del depósito. La frecuencia de la señal del controlador puede depender de, o elegirse de acuerdo con, la frecuencia de resonancia del generador de aerosol. En consecuencia, puede ser necesario medir la frecuencia de resonancia a intervalos durante el funcionamiento del generador de aerosol, por ejemplo, cada 0,5 segundos. Típicamente, para determinar la

frecuencia de resonancia, se realiza un escaneo haciendo vibrar la membrana a una serie de frecuencias diferentes que abarcan el rango en el que se produce la resonancia. Sin embargo, debido a que la mayoría de estas frecuencias no son la frecuencia de accionamiento óptima, la tasa de salida de aerosol se reduce inevitablemente durante el período de la exploración, que normalmente puede tardar alrededor de 50 ms. La Figura 11A muestra la señal del detector durante un período de 0,5 s. Se realiza un escaneo de aproximadamente $t = 100$ a 150 ms, lo que hace que la tasa de salida de aerosol caiga casi a cero. La señal del detector es sustancialmente mayor durante este tiempo. Por lo tanto, el proceso de escaneo para determinar la frecuencia resonante impone inherentemente una modulación de tipo de onda cuadrada de la señal del controlador, en este caso 450 ms de salida normal seguida de 50 ms de salida de aerosol baja. Realizar un escaneo cada 0,5 s corresponde a una frecuencia de escaneo de 2 Hz.

La Figura 11B muestra un gráfico similar a la Figura 11A, en la que la señal del controlador también se modula a 37 Hz. La modulación no es visible en la señal del detector de aproximadamente 100 a 150 ms porque la tasa de salida de aerosol es esencialmente cero durante el escaneo.

La modulación inherente del escaneo podría usarse en lugar de la modulación de amplitud descrita anteriormente, o además de esta modulación de amplitud como se muestra en la Figura 11B. Por supuesto, la frecuencia y la forma de onda están fijadas por los parámetros del escaneo. En particular, la frecuencia de escaneo debe ser bastante baja, para no reducir la tasa general de salida de aerosol. Por lo tanto, la modulación de escaneo tiene una frecuencia de muestreo limitada, lo que reduce la información que se puede obtener de ella.

La modulación de la señal del controlador también se puede utilizar para medir la velocidad del aerosol y el caudal volumétrico. El tiempo que tarda el aerosol en viajar desde la membrana hasta el sensor óptico se puede determinar midiendo la diferencia de fase entre la señal del controlador y la señal de salida del detector. Esta diferencia de fase se puede obtener mediante la correlación cruzada de las señales del controlador y del detector. La velocidad del aerosol se obtiene a partir del tiempo calculado y la distancia conocida entre la membrana y el sensor óptico. El caudal se puede calcular a partir de la velocidad del aerosol y la geometría conocida del canal.

La Figura 12 muestra una modulación en diente de sierra 50 de la señal del controlador y la señal del detector resultante 60, e ilustra la diferencia de fase entre ellas. La diferencia de fase se puede determinar utilizando un algoritmo que desplaza las señales entre sí y calcula la posición donde hay la mayor superposición entre las señales. Esto determina continuamente la diferencia de fase de un gran número de picos. Por lo tanto, es más robusto que simplemente medir la diferencia de fase entre un solo pico en cada señal, porque la diferencia de fase podría variar ligeramente, por ejemplo, si hay alguna turbulencia en el canal.

El uso de la diferencia de fase para determinar la velocidad del aerosol tiene la ventaja de que la generación de aerosol no se interrumpe, por lo que la tasa de salida no se reduce. Esto contrasta con el método del documento WO2013/042002 en el que el generador de aerosol se enciende y apaga repetidamente para crear una serie de ráfagas cortas en la señal de accionamiento, con el fin de medir el retardo de tiempo entre el inicio de cada ráfaga y el tiempo en el que la señal óptica disminuye a medida que las gotitas de aerosol llegan al sensor óptico.

La invención se puede utilizar en muchos nebulizadores de membrana vibratoria, por ejemplo, de los tipos descritos en los documentos US9027548, WO2012/046220 y WO2015/193432. En este tipo de nebulizador, la membrana se monta directamente en el elemento piezoeléctrico, o tiene un miembro de soporte anular y plano en el que se montan la membrana y el elemento piezoeléctrico (en contraste con el cuerpo tubular del transductor descrito anteriormente). Sin embargo, la invención es especialmente ventajosa en nebulizadores del tipo descrito en los documentos EP2724741 y WO2013/098334 por una serie de razones.

En primer lugar, este tipo de nebulizador está diseñado para funcionar con un caudal constante y bajo en una sola dirección. Para lograr esto, puede tener un limitador de flujo variable que cause menos restricción del flujo a una baja subpresión que a una alta subpresión. Por lo tanto, si el paciente intenta inhalar demasiado fuerte o rápido (es decir, con demasiada subpresión), el flujo se restringe para que el caudal no aumente. El nebulizador puede configurarse para permitir que el paciente inhale aire y/o aerosol a través de la boquilla a un caudal inspiratorio de no más de aproximadamente 20 L/min, tal como de aproximadamente 10 a 20 L/min, o de aproximadamente 12 a 18 L/min, tal como aproximadamente 15 L/min. Alternativamente, o además, el nebulizador puede proporcionar al paciente retroalimentación u orientación visible, audible o táctil para permitir que el paciente inhale al caudal inspiratorio deseado. En particular, el nebulizador puede proporcionar retroalimentación del esfuerzo de inhalación al paciente al iluminar la boquilla con luz que aumenta en intensidad a medida que la inhalación se acerca a la velocidad óptima. Juntos, estos guían al paciente a inhalar a un caudal constante y bajo. El nebulizador puede ser accionado por la respiración y puede tener una válvula (por ejemplo, justo aguas arriba de la abertura de salida de aire de la unidad base) que se abre y se cierra al inicio y al final de cada inhalación, respectivamente (por ejemplo, después de un tiempo de inhalación preestablecido), de modo que el paciente no pueda exhalar en la boquilla. Esto garantiza que el flujo sea en una sola dirección, es decir, hacia la abertura de salida del aerosol.

En segundo lugar, el canal tiene un pequeño volumen interno y está conformado para producir un flujo de aerosol laminar. El volumen interno del canal entre la membrana y el sensor óptico puede ser inferior a 5 cm³, por ejemplo, de 0,5 a 3 cm³ o de 1 a 2 cm³, tal como aproximadamente 1,5 cm³. Por el contrario, algunos nebulizadores de malla vibratoria tienen un canal de inhalación con un gran volumen interno, o una cámara en la que se recoge el aerosol.

5 Por ejemplo, los nebulizadores que generan aerosol continuamente (en lugar de ser accionados por la respiración) pueden necesitar un gran volumen para almacenar el aerosol que se genera mientras el paciente exhala para que no se desperdicie. Un canal de inhalación que tiene un gran volumen entre la membrana y el sensor óptico actuaría efectivamente como un filtro de paso bajo para la modulación en la densidad del aerosol. La frecuencia de modulación (~ 10 Hz) es demasiado alta para pasar a través de una cámara grande, y se promediaría a una densidad de aerosol "continua". En consecuencia, la modulación no se observaría en la señal de salida del detector. El flujo laminar constante y lento de aerosol que pasa por el sensor óptico a través del canal de pequeño volumen evita la acumulación del aerosol. Si el aerosol se acumulara en el canal, la modulación de la densidad del aerosol no sería detectable. Además, el flujo laminar reduce la deposición del aerosol dentro del canal y, por lo tanto, reduce una fuente de ruido en la señal óptica.

10 Finalmente, el canal es parte del componente de la boquilla que se puede desmontar del resto del nebulizador y, por lo tanto, se puede hacer fácilmente de un material transparente a la radiación IR y / o visible.

15 La combinación de un caudal lento y unidireccional y un pequeño canal que es un componente separado es ideal para el método de determinar si hay líquido presente en la membrana midiendo una señal óptica modulada que surge del aerosol en el canal.

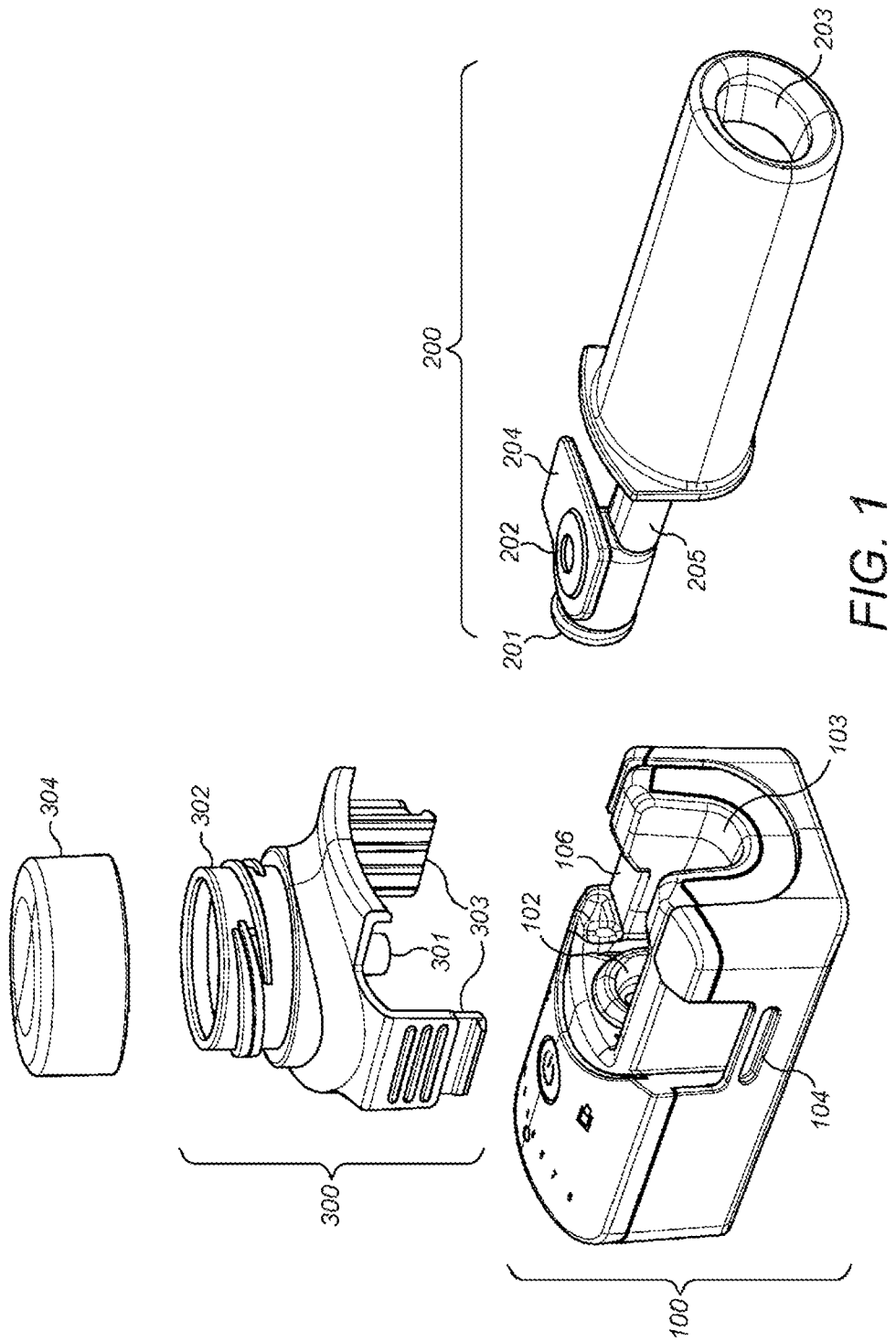
REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de inhalación que comprende:
 - un canal (205) que tiene una abertura de entrada de aire (201) y una abertura de salida de aerosol (203),
 - un generador de aerosol (301) que comprende un vibrador (308) y una membrana (309),
- 5 • un depósito (302, 307) para que el líquido se aerosolice que está conectado fluidicamente a la membrana (309),
- 10 • un sensor óptico (404, 405) para detectar la presencia de aerosol (10) dentro del canal (205),
- 10 • un controlador que está configurado (i) para proporcionar una señal del controlador (40) para operar el vibrador de modo que la membrana (309) vibre y genere un aerosol en el canal, y para modular la amplitud de la señal del controlador a una frecuencia de 1 a 100 Hz; (ii) para recibir una señal de salida del sensor y demodular la señal de salida; (iii) para determinar si el aerosol está presente en el canal en función de la señal de salida demodulada; y (iv) para dejar de operar el vibrador si determina que no hay aerosol presente.
2. Un dispositivo de inhalación de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sensor óptico (404, 405) opera en la región infrarroja.
- 15 3. Un dispositivo de inhalación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el sensor óptico comprende un emisor (404) y un detector (405) que están dispuestos en lados opuestos del canal (205).
4. Un dispositivo de inhalación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el controlador está configurado para modular la amplitud de la señal del controlador a una frecuencia de 5 a 40 Hz, tal como aproximadamente 10 Hz.
- 20 5. Un dispositivo de inhalación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el controlador está configurado (i) para realizar periódicamente un escaneo para determinar una frecuencia resonante del generador de aerosol y / o la membrana; (ii) para demodular la señal de salida a una frecuencia de escaneo que corresponde al período entre escaneos; y (iii) para determinar si el aerosol está presente en el canal en función de la señal de salida demodulada.
- 25 6. Un dispositivo de inhalación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el controlador está configurado para determinar una diferencia de fase entre la señal de controlador modulada y la señal de salida, y por lo tanto para determinar la velocidad del aerosol.
7. Un dispositivo de inhalación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un limitador de flujo variable que restringe la velocidad del caudal y el aerosol a una velocidad de flujo máxima de aproximadamente 20 L/min.
- 30 8. Un dispositivo de inhalación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además un sensor para medir la presión en el canal y un dispositivo de señalización capaz de emitir luz de intensidad variable, donde el controlador está configurado (i) para recibir una señal que representa la presión medida y (ii) para hacer que el dispositivo de señalización emita luz de menor intensidad cuanto más se desvíe la presión medida de una presión objetivo.
- 35 9. Un dispositivo de inhalación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el canal (205) tiene un volumen interno entre la membrana (309) y el sensor óptico (404, 405) de menos de 5 cm³.
10. Un dispositivo de inhalación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el canal (205) es parte de un componente (200) que es extraíble del resto del dispositivo.
- 40 11. Un método para operar un dispositivo de inhalación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, el método comprende:
 - a) proporcionar una señal del controlador para operar el vibrador de modo que la membrana vibre y genere un aerosol en el canal, y modular la amplitud de la señal del controlador a una frecuencia de 1 a 100 Hz;
 - b) recibir una señal de salida del sensor óptico y demodular la señal de salida a la misma frecuencia;
 - c) determinar si el aerosol está presente en el canal en función de la señal de salida demodulada; y
 - 45 d) dejar de operar el vibrador si se determina en la etapa c) que no hay aerosol presente.
12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, donde la amplitud de la señal del controlador se modula a una frecuencia de 5 a 40 Hz, tal como alrededor de 10 Hz.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, donde la amplitud de la señal del controlador se modula con una onda sinusoidal, en diente de sierra o cuadrada.

5 14. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, el método comprende además: en la etapa a), realizar periódicamente un escaneo para determinar una frecuencia resonante del generador de aerosol y / o la membrana; en la etapa b) demodular la señal de salida a la frecuencia de escaneo; y en la etapa c), determinar si el aerosol está presente en el canal en función de la señal de salida demodulada.

15. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, donde el método comprende además medir la diferencia de fase entre la señal impulsora modulada y la señal de salida, y determinar así la velocidad del aerosol.



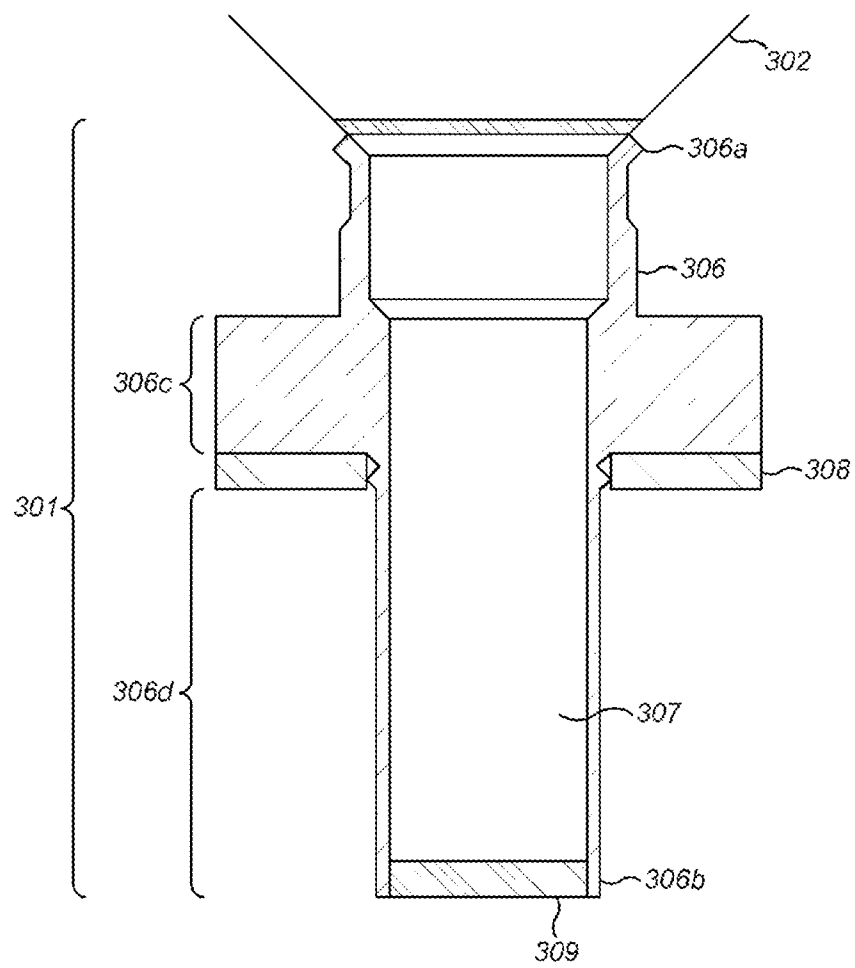


FIG. 2

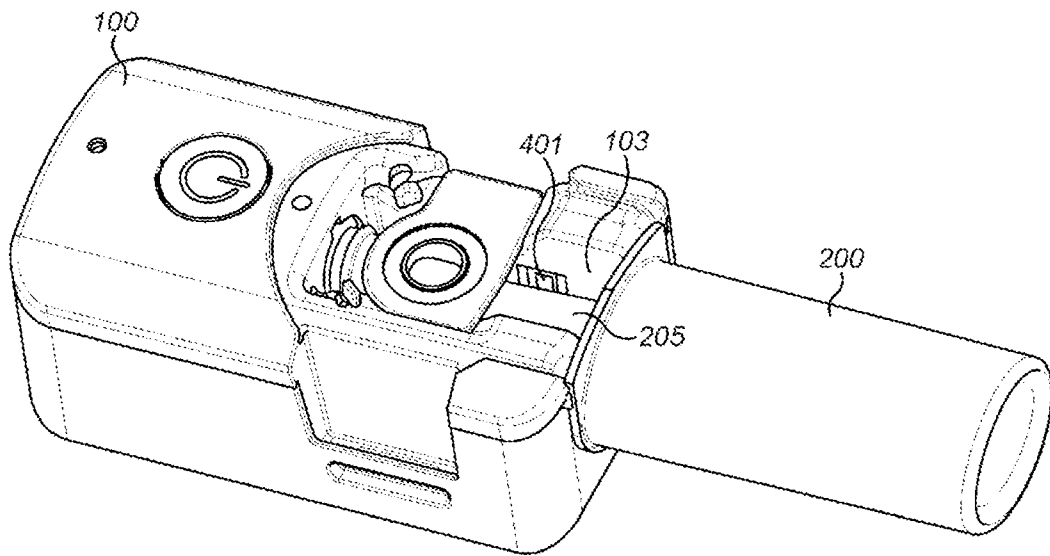


FIG. 3A

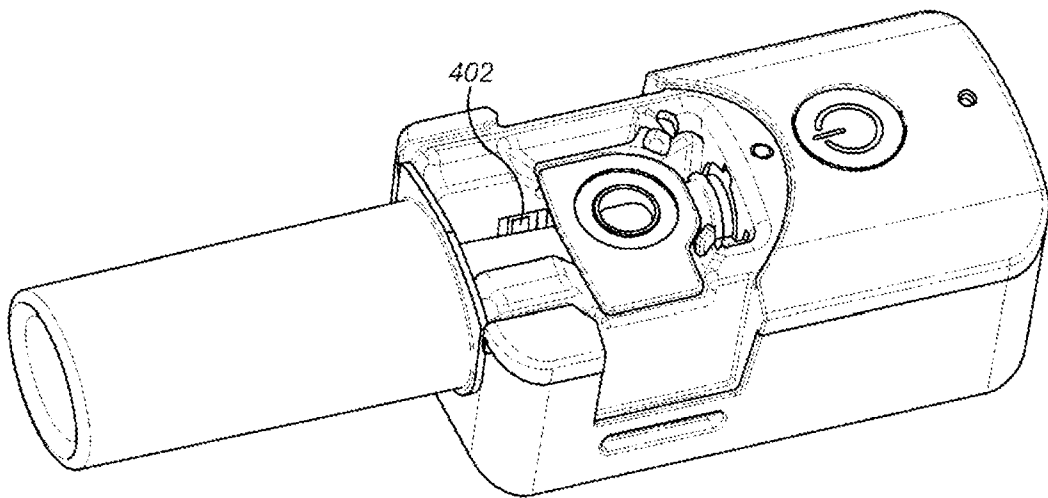


FIG. 3B

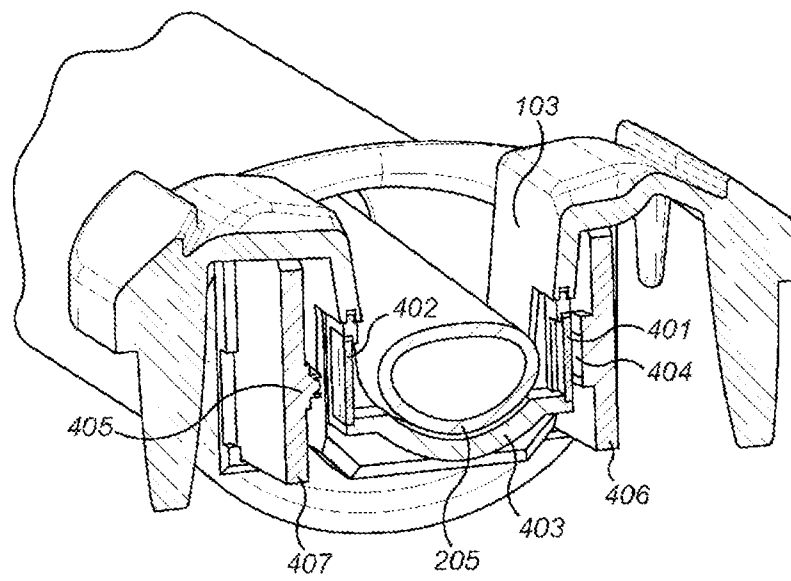


FIG. 4

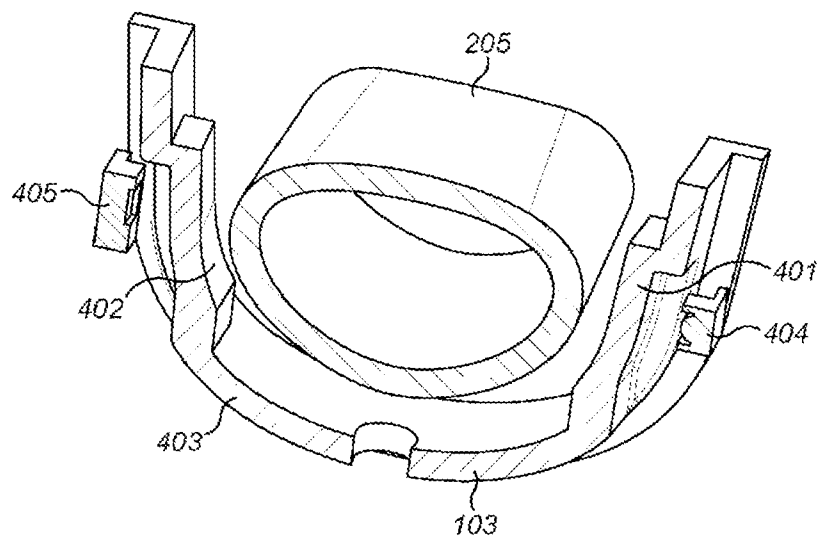


FIG. 5

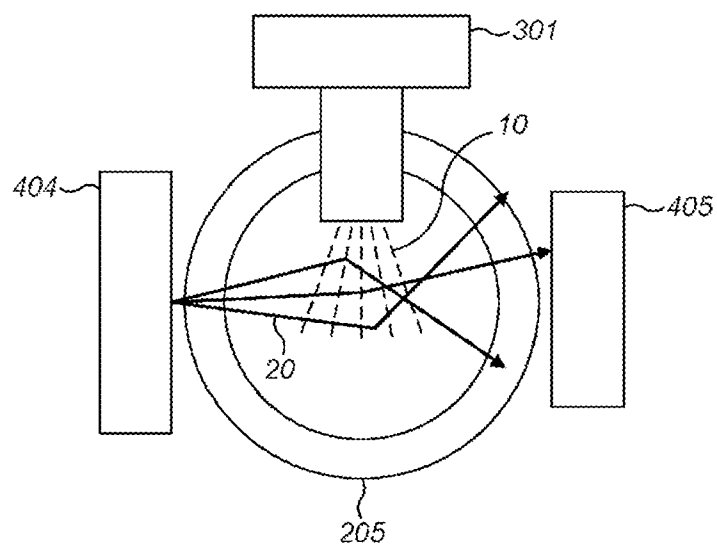


FIG. 6A

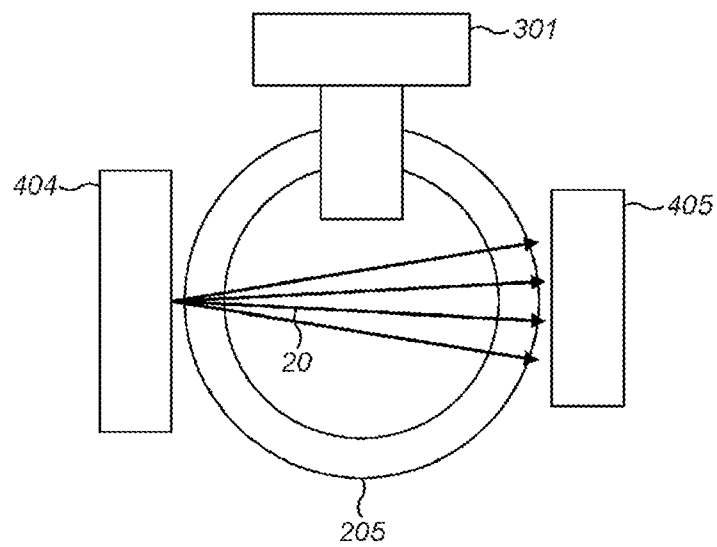


FIG. 6B

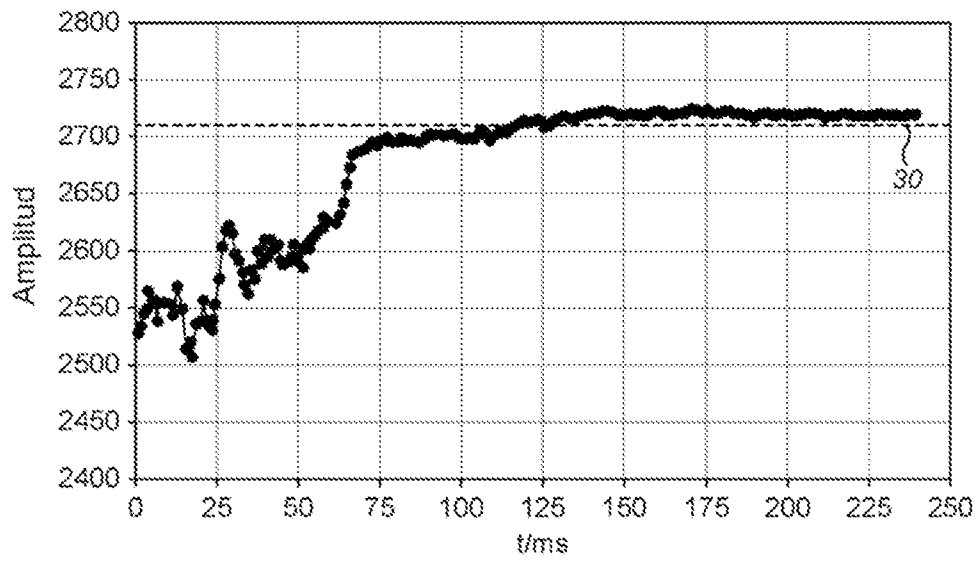


FIG. 7

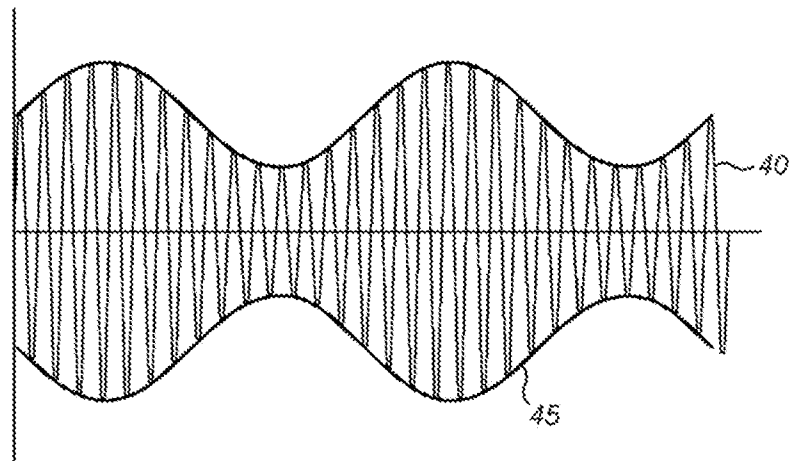


FIG. 8

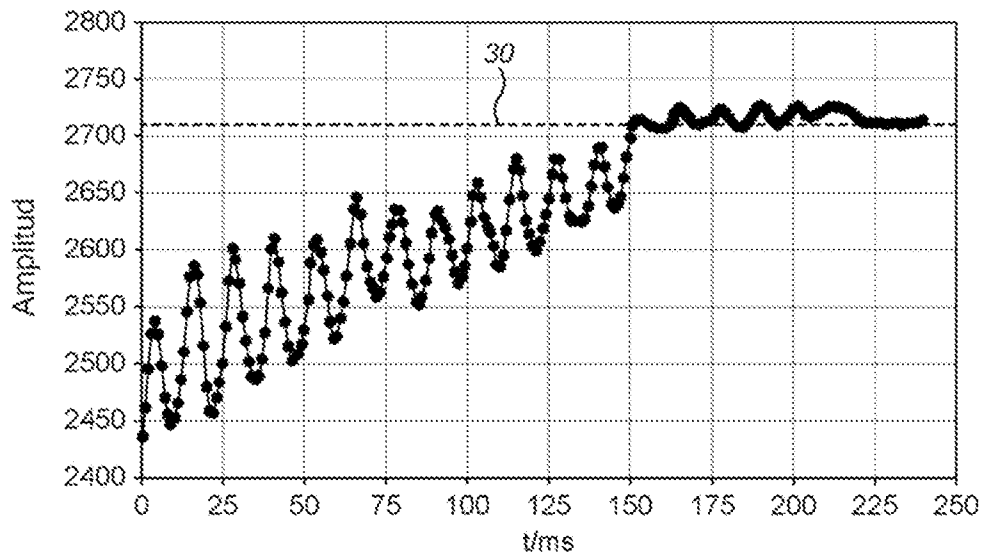


FIG. 9A

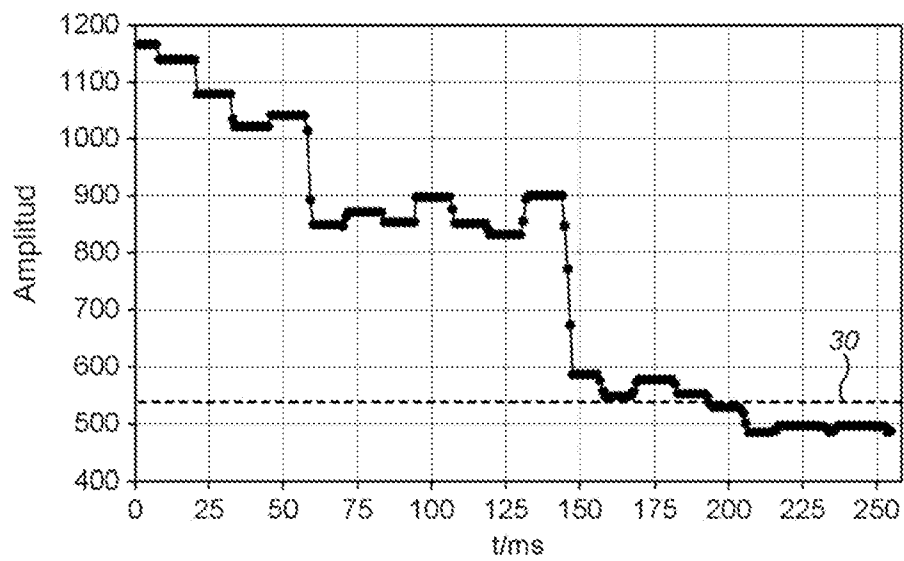


FIG. 9B

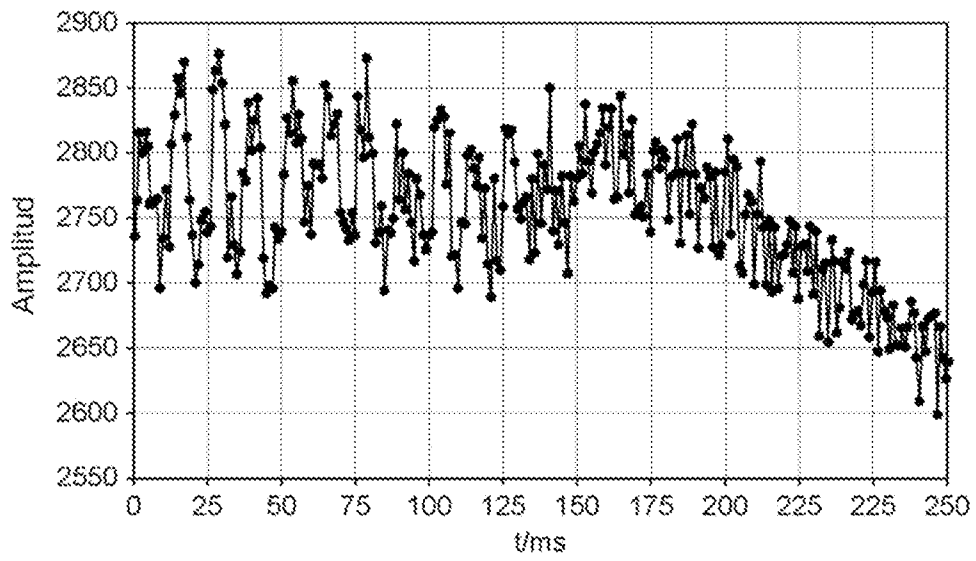


FIG. 10A

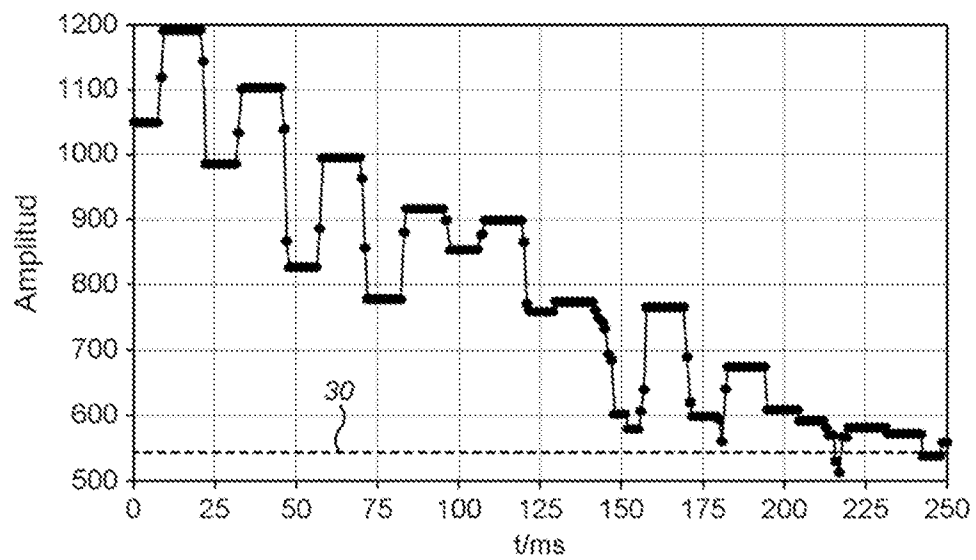


FIG. 10B

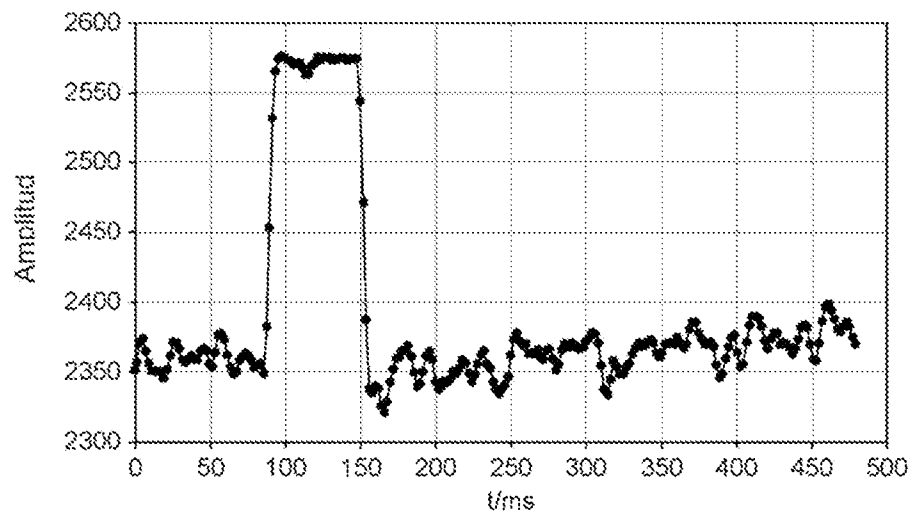


FIG. 11A

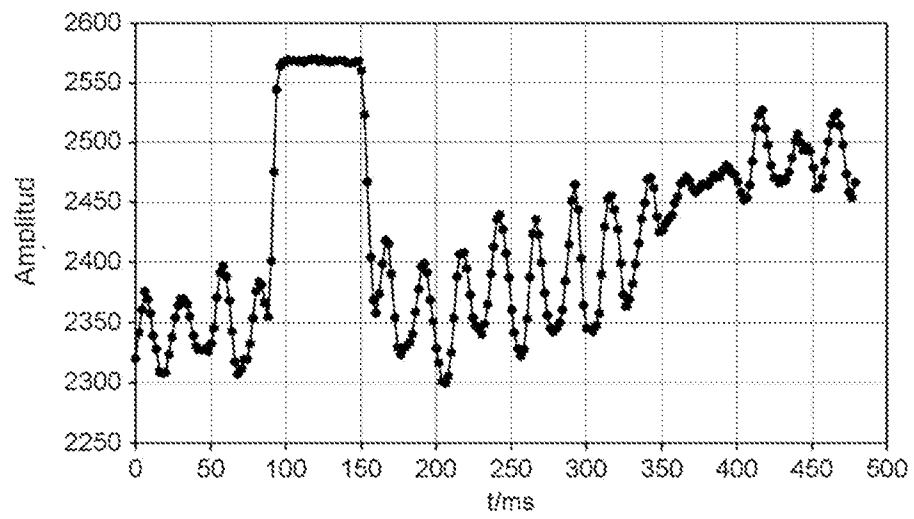


FIG. 11B

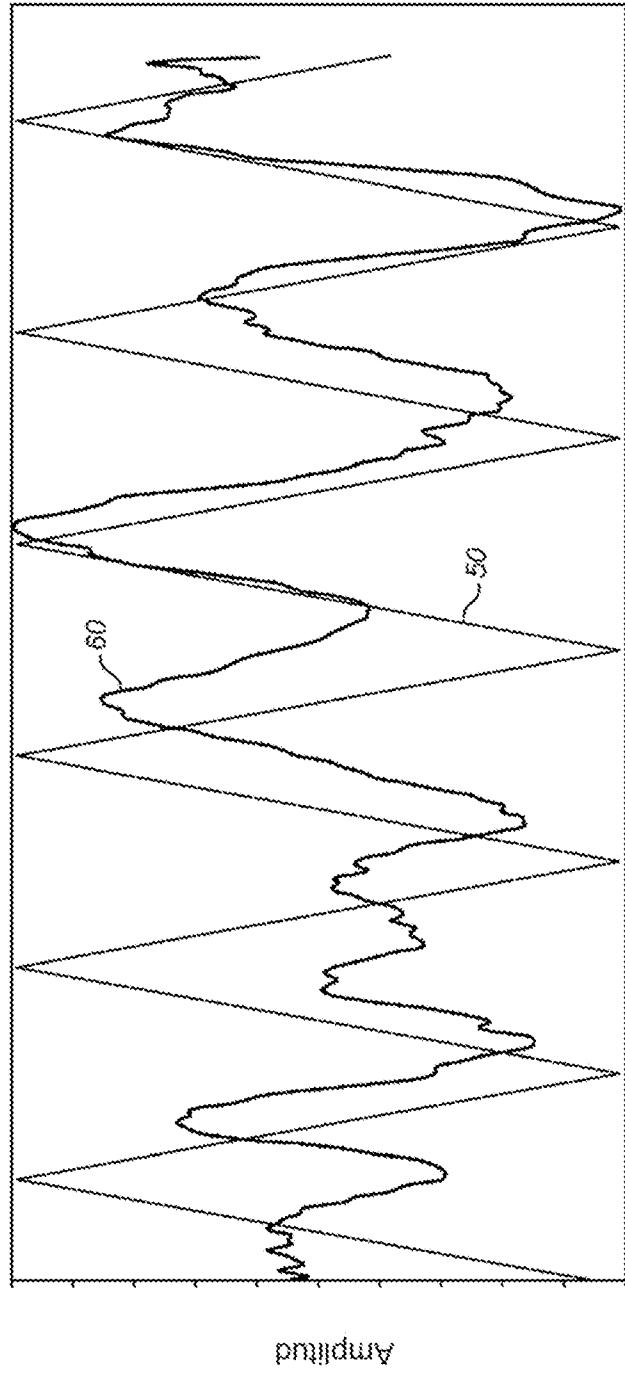


FIG. 12