

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 213**

51 Int. Cl.:

A61M 15/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2012** **E 12711598 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015** **EP 2686049**

54 Título: **Inhalador**

30 Prioridad:

15.03.2011 US 201161452763 P

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

21.05.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 536 213 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhalador

La presente invención está relacionada con un inhalador, específicamente con un inhalador basado en cápsula.

Hay muchos tipos conocidos de inhalador, por los que un usuario puede inhalar para recibir un medicamento contenido en el mismo. Algunos inhaladores contienen múltiples dosis de medicamento, a las que puede acceder secuencialmente un usuario, mientras que otros se basan en cápsulas y requieren que un usuario inserte por lo menos una cápsula en el dispositivo para cada administración. Puede ser difícil vigilar con precisión la manera con la que un usuario utiliza el dispositivo cuando no es supervisado directamente, ya que algunos usuarios no hacen un seguimiento preciso de su uso. Esto puede llevar a un mal cumplimiento de un régimen terapéutico que no es evidente para un recetador, por lo que la causa de un síntoma persistente no está clara. Se han propuesto dispensadores para permitir a un usuario o a terceros revisar el número de dosis tomadas por un usuario, pero esto no corresponde necesariamente con precisión al número de dosis correctas realmente tomadas por el usuario. Por ejemplo, las cápsulas pueden retirarse de un dispensador, pero no ponerse nunca en el inhalador, o ponerse en el inhalador, pero el medicamento no ser administrado por alguna razón.

El documento WO2005113042 describe un inhalador de polvo seco que dispensa medicamento desde una cápsula y el documento WO2009075794 describe un inhalador diferente basado en cápsula. El documento WO2007101438 describe un inhalador que incluye un sensor de flujo adaptado para sentir sonido/vibración en el intervalo de 100-3000 Hz del que se deriva un parámetro de un flujo en un recorrido de flujo del inhalador. La patente europea EP1898977 describe un dispositivo contador de dosis para un inhalador, que registrará una dosis administrada desde un bote comprendido en el inhalador, y en que al mismo tiempo reducirá substancialmente el riesgo de registrar falsamente una dosis no administrada. El documento GB2398065 describe un dispensador que incluye un sensor de presión y unos medios de procesamiento. El sensor de presión es capaz de detectar una firma de presión producida en la dispensación del medicamento desde un recipiente dispensador y generar unas señales que son procesadas por el procesador para analizar y comparar dichas señales con uno o más conjuntos de datos que contienen datos indicativos de una o más firmas de presión de control. Los medios de procesamiento están programados para utilizar un resultado de dicha comparación para detectar la cantidad de medicamento dispensado en comparación con un volumen pretendido del volumen medido de dosis.

La presente invención proporciona un inhalador que comprende un alojamiento de cápsula para contener una cápsula de medicamento, un recorrido de flujo de aire por el que el aire fluye durante un evento de flujo de aire desde por lo menos una entrada de aire a una salida, el recorrido de flujo de aire pasa a través del alojamiento de cápsula, un primer sensor, un procesador y una fuente de alimentación para alimentar el procesador, el alojamiento de cápsula está definido por lo menos por una pared y configurado de tal manera que cuando hay una cápsula ubicada en el alojamiento de cápsula y fluye suficiente aire a lo largo del recorrido de flujo de aire a través del alojamiento de cápsula, la cápsula se mueve dentro del alojamiento de cápsula, el primer sensor se dispone en el inhalador de modo que pueda detectar el movimiento de la cápsula dentro del alojamiento de cápsula y genera una primera señal indicativa de dicho movimiento, el procesador recibe la primera señal del sensor y utiliza dicha primera señal para determinar si la primera señal es indicativa de presencia o ausencia de una cápsula en el alojamiento de cápsula durante un evento de flujo de aire y genera una señal de cápsula indicativa de lo mismo.

El inhalador pretende permitir la administración de medicamento desde la cápsula a una vía aérea, por ejemplo el pulmón, de un paciente. El medicamento puede ser un polvo seco, un líquido u otra formulación adecuada y puede incluir uno o más componentes activos para tratar uno o más estados de enfermedad. El medicamento puede incluir uno o más componentes no activos que pueden ser para estabilizar, espesar o cambiar de otro modo una o más características de la formulación. El medicamento puede no incluir ningún componente activo, por ejemplo el medicamento puede ser un placebo.

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

Un evento de flujo de aire es cuando el aire fluye a través del recorrido de flujo de aire. Esto puede ser causado por un usuario que inhala a través del inhalador, inhala por ejemplo a través de una boquilla, o pieza para nariz, o podría ser causado por una fuente de presión que hace que el aire, u otro gas, fluya a través del recorrido de flujo de aire desde la entrada a la salida y adentro del usuario. Típicamente el flujo de aire a través del inhalador estará en un intervalo entre 15 y 150 litros por minuto.

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

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

- 5 El sensor puede ser cualquier tipo adecuado de sensor capaz de generar una señal que pueda ser procesada para proporcionar la determinación de si una cápsula está presente en el inhalador. Por ejemplo, podría disponerse un sensor óptico para vigilar el alojamiento de cápsula y podría procesarse una señal de dicho sensor para determinar si la señal es indicativa de movimiento de cápsula en el alojamiento de cápsula. Se espera que un algoritmo básico y de prueba y error podrían producir una manera adecuada para el procesamiento de tal señal.
- 10 En una realización el inhalador incluye un primer sensor que es un sensor de impacto y la primera señal es una señal de impacto. El alojamiento de cápsula está definido por lo menos por una pared y se configura de tal manera que a medida que una cápsula se mueve dentro del alojamiento de cápsula la cápsula impacta repetidamente en la por lo menos una pared. El sensor de impacto se dispone en el inhalador de modo que pueda detectar los impactos de la cápsula en la pared de alojamiento de cápsula y genere una señal de impacto indicativa de cada impacto.
- 15 El primer sensor se dispone en el inhalador de modo que pueda detectar el movimiento de la cápsula dentro del alojamiento de cápsula. Puede detectar el movimiento directamente, por ejemplo un sensor óptico que ve el movimiento de la cápsula. En una realización alternativa el sensor puede detectar el movimiento al sentir indirectamente un parámetro que puede ser analizado para determinar la presencia o la ausencia de una característica ligada con el movimiento de la cápsula, por ejemplo el impacto de la cápsula con una pared, o una variación en el patrón de flujo de aire cuando la cápsula se mueve a través de las entradas o salidas de aire.
- 20 La ventaja de un sensor de impacto sobre, por ejemplo, un sensor óptico, es que no es necesario disponer ninguna parte del sensor de impacto en el recorrido de flujo de aire, lo que puede simplificar la construcción del recorrido de flujo de aire y puede facilitar una retroinstalación de tal sensor en un diseño existente de inhalador. Un sensor óptico necesitaría por lo menos una ventana en el recorrido de flujo de aire, a través de la cual puede 'ver' en el alojamiento de cápsula y generar una señal de modo que el inhalador pueda procesar esa señal para detectar una cápsula en el mismo.
- 25 El sensor de impacto puede ser cualquier sensor adecuado, por ejemplo un transductor de presión, un micrófono o un piezoelemento. En una realización el sensor es un micrófono dispuesto en el inhalador en una ubicación en la que los impactos de la cápsula en la pared de alojamiento de cápsula pueden ser 'oídos' o 'sentidos' por el sensor. Para producir una señal adecuada de impacto puede combinarse la salida de más de un tipo de sensor. Cabe señalar también que la cápsula podría modificarse para ser más fácilmente detectable por un sensor, por ejemplo la cápsula puede incluir una parte metálica o magnética que podría ser detectada por un sensor adecuado.
- 30 En otra realización el sensor es un piezoelemento dispuesto en el inhalador en una ubicación en la que los impactos de la cápsula en la pared de alojamiento de cápsula pueden ser 'oídos' o 'sentidos' por el sensor.
- 35 El inhalador puede incluir además una memoria para almacenar la señal de cápsula para uno o más eventos de flujo de aire para una recuperación posterior. Esta podría ser cualquier forma adecuada de memoria y puede ser borrrable o permanente. Por ejemplo la memoria puede ser electrónicamente legible y/o escribible y/o rescribible y podría incluir memoria rápida, RAM, EPROM. La memoria también puede registrar la primera señal, los datos acerca del momento en el que se generó la señal y cualquier otro dato. El inhalador puede incluir unos sensores adicionales que podrían proporcionar datos de uso de un recetador para el usuario y tales datos podrían ser almacenados en una memoria para una recuperación posterior. Los datos podrían asociarse con eventos particulares de flujo de aire.
- 40 El inhalador puede incluir además una salida desde la que un dispositivo externo, tal como un ordenador, puede acceder a la señal de cápsula y/o al contenido de una memoria. La salida puede incluir un enchufe en el que puede insertarse un cable de comunicación. Adicionalmente, o como alternativa, la salida podría incluir un generador de señal para generar y transmitir una señal inalámbrica que puede ser recibida por un receptor externo. La salida puede ser un transmisor inalámbrico, por ejemplo un transmisor WiFi™.
- 45 El procesador puede analizar la primera señal utilizando uno o más algoritmos diferentes. El procesador puede analizar la primera señal del sensor utilizando un algoritmo de hallazgo de valor pico y determinar si la frecuencia pico calculada está dentro de unos límites predeterminados para producir una señal de cápsula. Estos límites serán determinados sobre la base de la frecuencia típica de cápsula giratoria a los caudales esperados dentro de la geometría de inhalador. Durante un evento de flujo de aire, se ha encontrado que la frecuencia con la que la cápsula impacta en la pared del alojamiento de cápsula es substancialmente constante y por lo tanto se pueden generar unos límites apropiados. Para reducir los efectos del ruido de señal en la detección de eventos de impacto se utiliza un algoritmo de hallazgo de valor pico y la complejidad de cómputo es relativamente baja.
- 50 El procesador puede analizar la señal de impacto del sensor utilizando un algoritmo discriminador de dominio de frecuencia y determinar si la proporción de intensidad de señal entre dos intervalos diferentes predeterminados de frecuencia está dentro de los límites predeterminados para producir una señal de cápsula. Durante un evento de flujo de aire, se ha encontrado que las señales de impacto difieren en intervalos particulares de frecuencia entre señales con una cápsula presente y las que no hay presente ninguna cápsula. La comparación de la proporción de intensidad de señal entre dos intervalos predeterminados diferentes de frecuencia reduce los efectos del ruido de señal.
- 55

El procesador puede analizar la señal de impacto del sensor utilizando un algoritmo estadístico de dos variables que calcula dos variables estadísticas para caracterizar la señal y determinar si las mediciones estadísticas calculadas se encuentran en un dominio predeterminado en un gráfico de dispersión de una variable frente a la otra con el fin de producir una señal de cápsula.

- 5 Al realizar un análisis estadístico para calcular variables estadísticas para caracterizar la señal de impacto, se ha encontrado que algunas mediciones de la señal de impacto difieren para las señales con una cápsula presente y las que no hay presente ninguna cápsula.

10 La variable de curtosis es una variable estadística potencialmente útil para esta finalidad. En un gráfico de probabilidad frente a una variable particular (x), si la variable x es gaussiana, entonces $K = 0$. Sin embargo, si $K > 0$ las colas de la distribución son más gordas a costa del pico central. Por el contrario, si $K < 0$ entonces la distribución tiene unas colas más delgadas y un pico más ancho y más plano. K es de este modo una medición bidireccional de ausencia de carácter gaussiano.

15 La variable de curtosis (K) puede ser utilizada para detectar transitorios de colisión de cápsula porque estos eventos tienden a empujar las colas de la distribución de muestra hacia fuera de una manera visiblemente previsible que hace que el resultado sea claramente no gaussiano. El ruido de respiración solo es muy gaussiano. Sin embargo, el ruido de fondo cuando no se inhala a través del inhalador tiene muy baja potencia (y por lo tanto una varianza relativamente baja (σ^2)) y puede tener una variable de curtosis muy alta porque incluso unos transitorios incluso muy pequeños pueden tener un gran impacto proporcional en las colas de las señales. Esto da dos tipos de señal que es necesario distinguir:

- 20
- Ruido de respiración, cápsula ausente, (K baja, σ^2 de baja a media)
 - Ruido de respiración, cápsula ausente, (K media, σ^2 de baja a alta)

La razón entre picos y valor medio de la propia señal o del cuadrado de la señal, puede utilizarse como una señal de ausencia de cápsula que tiende a tener menos picos altos (eventos de impacto) y por lo tanto una menor relación de valor pico a medio.

- 25 Las variables calculadas pueden ser la variable de curtosis y la varianza, o pueden ser la razón entre picos y valor medio del cuadrado, o de la magnitud, de la señal de impacto y la varianza.

30 Para todos estos algoritmos, los límites que pueden utilizarse para clasificar tipos de señal entre 'cápsula presente' y 'cápsula no presente' variarán de un tipo de inhalador a otro y pueden determinarse utilizando métodos simples de prueba y error. Es probable que haya mínimas variaciones para inhaladores del mismo tipo y por tanto estos límites pueden ser calculados fácilmente para un tipo de inhalador.

35 El alojamiento de cápsula puede tener cualquier forma adecuada dentro de la cual la cápsula se puede mover suficientemente para permitir a un sensor producir las señales apropiadas. El alojamiento de cápsula puede permitir a la cápsula moverse de alguna de las maneras siguientes, de aquí para allá longitudinal, radial o rotatoriamente, o ya sea rotando completamente o en una extensión angular limitada. El alojamiento de cápsula puede incluir una parte que tiene una forma substancialmente cilíndrica con un diámetro más largo que una cápsula que va a ser contenida en el mismo y una altura mayor que el diámetro de la cápsula, pero menor que la longitud de la cápsula y el recorrido de flujo de aire se dispone para hacer que la cápsula gire dentro del alojamiento de cápsula. Esta disposición permite a la cápsula girar alrededor de un eje que pasa substancialmente por su diámetro. El giro puede ser además de un tambaleo substancialmente aleatorio creado por el flujo de aire alrededor de otros ejes.

40 El inhalador puede incluir por lo menos un dispositivo de accionamiento que puede ser accionado por un usuario para hacer que un elemento de apertura abra una cápsula dentro del inhalador. El inhalador puede incluir además un sensor de accionamiento para sentir el accionamiento del dispositivo de accionamiento y generar una señal de accionamiento. El procesador puede disponerse para recibir la señal de accionamiento. El dispositivo de accionamiento puede ser un botón acoplado a un miembro de apertura, por ejemplo un elemento perforador o una

45 hoja de corte que están adaptados para crear una abertura en la cápsula para permitir el acceso a una medicación contenida en la misma. Puede haber dos dispositivos de accionamiento, cada uno con un elemento asociado de apertura de modo que en una cápsula se puedan crear dos aberturas. Los sensores accionamiento pueden ser interruptores pulsadores. Cada dispositivo de accionamiento puede asociarse con un sensor de accionamiento, pero este no tiene por qué ser el caso. Los sensores de accionamiento podrían utilizarse para 'despertar' el resto de la

50 electrónica ya que pulsar los botones debe ser la acción realizada por un usuario sólo antes de inhalar a través del dispositivo.

55 El procesador puede disponerse para generar una señal de dosis indicativa de si un usuario ha seguido una secuencia correcta de uso para el inhalador. El procesador puede generar la señal de dosis sobre la base de la señal de cápsula y la señal de accionamiento, el orden con el que se generaron esas señales y el tiempo entre esas señales.

En cualquiera de estos ejemplos, a la señal de cada sensor se le puede aplicar uno o más filtros, antes de aplicarle uno o varios de los algoritmos. Los filtros pueden incluir alguno de un filtro de paso alto, un filtro de paso bajo, un filtro de reducción de ruido o cualquier otro filtro adecuado.

5 El inhalador puede ser substancialmente similar o substancialmente igual que el inhalador de cápsula descrito en el documento WO2005/113042.

Debe entenderse que en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra "comprender", o las variaciones como "comprende" o "que comprende", implica la inclusión del entero o etapa indicados, o grupo de enteros o etapas.

10 Ahora se describirá aún más la invención, solo a modo de ejemplo, haciendo referencia a los siguientes dibujos, en los que:

La Figura 1 muestra un inhalador;

La Figura 2 muestra un diagrama de dispersión de la variable de curtosis frente a la varianza;

La Figura 3 muestra un diagrama de dispersión de la razón entre picos y valor medio frente a la varianza;

La Figura 4 muestra un gráfico de un ejemplo de un análisis discriminador en dominio de frecuencia;

15 Las Figuras 5a y 5b muestran un gráfico que muestra un ejemplo de un análisis de retención de picos;

La Figura 6 muestra un ejemplo del hardware electrónico basado en el procesamiento digital; y

La Figura 7 muestra un ejemplo de un algoritmo de procesamiento de señal.

20 La Figura 1 muestra un inhalador 1 que comprende un alojamiento 2 de cápsula que contiene una cápsula 4 de medicamento. El inhalador 1 comprende un recorrido 6 de flujo de aire a través del cual fluye aire durante un evento de flujo de aire. El recorrido 6 de flujo de aire se extiende desde por lo menos una entrada de aire 8 a una salida 10 y pasa a través del alojamiento 2 de cápsula. La entrada 8 entra al alojamiento 2 de cápsula lejos de una línea central. En este ejemplo una parte superior 10 del alojamiento 2 de cápsula es substancialmente cilíndrica y la entrada de aire 8 entra de manera substancialmente tangencial al alojamiento 2 de cápsula para favorecer los remolinos de aire dentro del alojamiento 2 de cápsula. La parte superior 10 del alojamiento 2 de cápsula tiene una forma substancialmente cilíndrica con un diámetro más grande que una cápsula 4 contenida en el mismo y una altura mayor que el diámetro de la cápsula, pero menor que la longitud de la cápsula 4. El alojamiento 2 de cápsula incluye una parte inferior 12, o cofre, en el que inicialmente descansa la cápsula 4. La cápsula 4 contiene una formulación de medicamento en polvo seco 14.

30 El inhalador 1 comprende además un sensor 16, en este caso un micrófono, ubicado adyacente a la parte inferior 12 del alojamiento 2 de cápsula. El sensor 16 se acopla a un procesador 18 que es alimentado por una fuente de alimentación 20, en este caso una batería.

35 El alojamiento 2 de cápsula está definido por lo menos por una pared 22 y se configura de tal manera que cuando hay una cápsula 4 ubicada en el alojamiento 2 de cápsula y fluye suficiente aire a lo largo del recorrido 6 de flujo de aire, la cápsula 4 es arrastrada a la parte superior 10 del alojamiento 2 de cápsula y gira en el flujo de aire. Cuando gira la cápsula 4 da repetidos impactos en la pared 22 y el sensor 16 se dispone de modo que pueda detectar estos impactos dentro del alojamiento 2 de cápsula. El sensor 16 genera una señal indicativa de los impactos. El procesador 18 recibe la señal del sensor 16.

40 El inhalador 1 también incluye un par de botones de accionamiento 24 que se acoplan a unos miembros perforadores 26. Los botones 24 pueden ser apretados por un usuario para hacer que los miembros perforadores 26 perforen unos agujeros en los extremos de una cápsula 4 dispuesta en la parte inferior 12 del alojamiento 2 de cápsula. Hay unos sensores de accionamiento 28 que pueden generar unas señales de accionamiento indicativas de si el botón de accionamiento 24 ha sido apretado o no.

45 El procesador 18 recibe las señales de los sensores 16, 28 y produce una señal de salida que puede ser indicativa de la presencia de una cápsula durante un evento de flujo de aire, el accionamiento de los botones de accionamiento 24, el uso correcto del inhalador (secuencia correcta y temporización del accionamiento y una cápsula que está presente durante un evento de flujo de aire). La salida del procesador 18 y/o la salida en bruto de los sensores se almacenan en una memoria 30 y se puede acceder a ellas utilizando una salida 32, en este caso un transmisor inalámbrico.

50 Cabe señalar que con un sensor de micrófono puede detectarse una cantidad significativa de ruido además de la detección de los eventos deseados de impacto. El ruido puede ser ambiental, o ser causado por el flujo de aire a través del inhalador. Este ruido puede variar considerablemente en volumen y tipo, por lo que se necesita alguna manera para discriminar entre una señal indicativa de impacto y una que no indica tales impactos.

Para utilizar correctamente el dispositivo, es necesario que un usuario cargue una cápsula en el inhalador, apriete los botones para perforar la cápsula y luego inhale a través del dispositivo, de tal manera que la cápsula sea agitada y gire en el flujo de aire de tal manera que un medicamento en polvo en la misma sea dispensado desde la cápsula y arrastrado en el flujo de aire al paciente.

5 La manera con la que la electrónica de inhalador podría trabajar es de la siguiente manera:

1. El usuario oprime los botones y las señales de accionamiento son recibidas por el procesador.
2. el procesador empieza a muestrear datos del primer sensor durante un periodo de tiempo predefinido. Los datos son procesados en línea según uno o varios de los algoritmos tratados en esta memoria. Se almacenan los datos intermedios.
3. Se comprueba la plausibilidad de los datos intermedios. En caso necesario se comparan los datos de múltiples planteamientos.
4. Los resultados son almacenados para una transmisión posterior.

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

- 15 Una manera para detectar un impacto en la señal del inhalador cuando está lleno con una cápsula es comparar la señal con un umbral particular. Por ejemplo, para caudales de respiración de bajos a medios, los impactos de la cápsula pueden ser identificados en la señal por la aplicación de un umbral y suponiendo que cada vez que se supera un umbral ha sido causado por un impacto de cápsula. Si durante el procesamiento de señal se encuentra un número suficiente de impactos, se puede determinar que la señal es indicativa de la presencia de una cápsula. El número de impactos depende de la frecuencia de giro de la cápsula que depende del diseño de inhalador y debe ser calibrada para cada de tipo inhalador.

Otro método para analizar la señal del sensor es un planteamiento estadístico en el que para caracterizar la señal se calculan unas variables estadísticas. Una cápsula dentro del inhalador crea un repiqueo muy claro de impacto con altos picos de señal a una frecuencia baja. Esto crea una distribución característica de amplitud en la señal.

- 25 Para este análisis, la señal se pasa primero a través de un filtro de paso alto (HPF, *high pass filter*) con transformada Z en la ecuación (1)

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

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

- 30 Luego se realiza un algoritmo de ventana deslizante operando en N muestras de datos (típicamente N = 2048), saltando N muestras a la vez para economizar. En cada ventana se calcula la variable de curtosis K y la varianza σ^2 utilizando las ecuaciones (2) y (3). La ventana deslizante que tiene la máxima potencia (asociada empíricamente con 'información' máxima en el ciclo de uso) genera la salida necesaria (K, σ^2) del detector. Como se asume que los datos tienen un valor medio cero después del HPF, las sumas se pueden realizar instantáneamente sin prescencia del valor medio.

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

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

- 40 Como se ha descrito antes, la variable de curtosis es de este modo una medición bidireccional de la ausencia de carácter gaussiano. Si una variable aleatoria x es gaussiana, entonces K = 0. Sin embargo, si K > 0 las colas de la distribución son más gordas a costa del pico central. Por el contrario, si K < 0 entonces la distribución tiene unas colas más delgadas y un pico más ancho y más plano. K

La variable de curtosis es adecuada para detectar eventos de impacto de cápsula porque estos eventos tienden a empujar las colas de la distribución de muestra hacia fuera de una manera visiblemente previsible que hace que el resultado sea claramente no gaussiano. El ruido de respiración solo es mucho más gaussiano.

- 45 Esto da dos tipos de señal que es necesario distinguir:

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

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

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

- 5 Muestra todos los conjuntos de datos registrados utilizando un ejemplo de tipo de micrófono. En el diagrama de dispersión se pueden identificar dos áreas claras de resultados. Entre ellas hay un área en la que no hay ningún resultado. Las dos áreas representan el ruido de respiración con una cápsula girando y solo ruido de respiración.

- 10 Como se ha mencionado, el ruido ambiental tiene una variable de curtosis más baja. Cuando tal señal se añade a la señal de cápsula + ruido de respiración, la variable de curtosis total se vuelve más pequeña. Por tanto, los puntos de datos se moverán más abajo en el diagrama de dispersión.

Después de calcular la varianza y la variable de curtosis, se debe tomar una decisión de clasificación acerca de los resultados. Esto se hace comprobando en cuál de las tres áreas delineadas por las líneas de la Figura 2 caen los puntos de datos.

- 15 Lo que esté por encima de la línea superior 'C' representa una señal indicativa de una cápsula presente. Lo que esté por debajo de la línea inferior 'D' representa solo ruido de respiración. Lo que esté entre las dos líneas representa una cápsula con ruido.

Cabe señalar que unos niveles muy altos de ruido ambiental pueden enmascarar el ruido de cápsula y por tanto empujar los puntos de datos desde la región de cápsula a la región de ausencia de cápsula. Para detectar tales asuntos, pueden utilizarse las técnicas descritas más adelante.

- 20 Este algoritmo es útil ya que es robusto, tiene baja complejidad de cálculo y tiene pocos requisitos de memoria. Cabe señalar que el cálculo de la variable de curtosis requiere un intervalo dinámico bastante grande ya que hay que calcular los cuadrados y los cuadrados de los cuadrados.

Esta técnica trabaja para tasas de muestreo tan bajas como unos pocos kilohercios. No se necesita el muestreo de Nyquist siempre que todavía se puedan muestrear los picos.

- 25 El método estadístico descrito anteriormente de orden más alto se puede simplificar. El objetivo de ese método es detectar la presencia de picos altos en la señal mientras la mayoría de la señal es bastante baja. Esto se hace calculando la variable de curtosis. Un método potencialmente más simple es utilizar la razón de valor pico a máximo del cuadrado de la señal.

- 30 Para este método la señal se pasa otra vez por el filtro de paso alto descrito en la ecuación (1). Entonces, de nuevo se calcula la varianza para ventanas de típicamente 2048 muestras. También, para cada ventana se registra el cuadrado más grande de una muestra de señal. Su valor se divide por el valor medio para convertirse en la razón entre picos y valor medio.

La varianza y la razón entre picos y valor medio se utilizan entonces como la varianza y la variable de curtosis anteriores. Esto se ilustra en la Figura 3.

- 35 Se realiza el mismo procesamiento que antes, en el que donde los puntos de datos se clasifican según su área en el gráfico de dispersión.

Este método tiene los mismos pocos requisitos de memoria que el método estadístico de orden más alto. Además requiere menos cálculos y tiene un intervalo dinámico más pequeño. Esto simplifica el funcionamiento en procesadores baratos y pequeños de baja potencia que típicamente sólo ofrecen cálculos de punto fijo.

- 40 Otro algoritmo que puede utilizarse para analizar la señal del sensor es un análisis discriminador en dominio de frecuencia. La Figura 4 muestra una comparación del análisis de una señal de un evento de flujo de aire (50 l/min) en el inhalador con una cápsula presente, Línea A, y sin ella, Línea B. Es evidente que el espectro de frecuencia con datos de cápsula llena y sin cápsula tienen una amplitud similar en la banda de frecuencia de 1 kHz a 2,5 kHz, pero muy diferente a frecuencias por encima de 4 kHz que se debe a las señales claras de los impactos de la cápsula dentro del inhalador.

- 45 Este algoritmo compara la energía de señal en la banda 1 - 2,5 kHz con la que hay por encima de 3 kHz. Esto puede llevarse a cabo realizando una rápida transformada de Fourier y sumando la energía en las diferentes bandas, o más simplemente en el dominio del tiempo mediante el uso de una combinación de filtros de paso de banda y paso alto. Estos filtros y la subsiguiente comparación de energía pueden implementarse utilizando técnicas analógicas o digitales. Este algoritmo es útil ya que hay una baja complejidad computacional, si se implementa en el dominio del tiempo utilizando filtros.

- 50

De las pruebas en varios caudales y con perfiles simulados de ruido y de respiración, se ha encontrado que este método proporciona un método razonablemente robusto para detectar la presencia de una cápsula en el inhalador,

incluso en presencia de altos niveles de ruido. Se observó que la mayor parte del contenido espectral del ruido ambiental probado estuvo por debajo de 1000 Hz y así no afectaría al cálculo realizado aquí de proporción de energía.

5 Otro método es aplicar un algoritmo de detección de picos, que pretende identificar todos los picos en la señal que fueron causados por los impactos de la cápsula. De nuevo, la señal se filtra con paso alto como en la ecuación (1). El resto del algoritmo puede ser realizado en las muestras cuadradas de la señal filtrada o solo en la propia señal filtrada. La señal puede ser procesada en una ventana deslizante para permitir el cálculo de un perfil en el tiempo, pero esto no es necesario.

10 Para este algoritmo, las amplitudes de una muestra o su cuadrado se comparan con un valor de retención de picos. Si la muestra es mayor que el valor de retención de picos se dice que tiene que producirse un nuevo evento de retención de picos. En este caso se aumenta el recuento de picos y el valor de retención de picos se establece al valor de la muestra. Sin embargo, si la siguiente muestra tiene menor amplitud que el valor de retención de picos, no se observa ningún evento de retención de picos, y el valor actual de retención de picos se reduce simplemente multiplicándolo por un factor apropiado de decaimiento (en este evento un valor adecuado es aproximadamente 0,99). Más adelante se da el pseudocódigo para este algoritmo, en el que $d(k)$ es la k -ésima muestra de datos y pk_hold es el valor de retención de picos.

```
IF D (K)> pk_hold
pk_hold = d(k)
peak_counter = peak_counter + 1
20 peak_event(k) = 1;
ELSE
pk_hold = 0,999 *pk_hold END
```

25 En el pseudocódigo no se muestra que, en una realización de este algoritmo, es necesario procesar por lo menos 20 muestras antes de que pueda considerarse que se ha producido el siguiente evento de retención de picos. Esto impide que se produzca un grupo de eventos de retención de picos alrededor del comienzo de un evento de impacto de cápsula y asegura que cada impacto se cuente solo una vez.

También, el ruido de bajo nivel puede ser eliminado utilizando un umbral. Solo se consideran picos válidos los valores de muestra por encima de un umbral. Esto evita contar muchos picos muy pequeños que no son impactos verdaderos de cápsula.

30 Habiendo encontrado los eventos de retención de picos, el algoritmo mide el tiempo entre cada evento, de lo que puede calcularse una frecuencia fundamental. Entonces se cuenta el número de apariciones de frecuencias fundamentales particulares dentro de bandas de 10 Hz. Los resultados de las pruebas con el tipo de inhalador actual muestran que debido a eventos bien definidos de impacto de cápsula, la señal de impacto de una medición de cápsula llena tiene más contenido de baja frecuencia que contenido de alta frecuencia, y así la comparación de la energía de señal por debajo de 110 Hz con la que hay por encima de 300 Hz es una medición adecuada para diferenciar entre eventos de cápsula llena y de ausencia de cápsula.

40 Las Figuras 5a y 5b muestran los resultados del procesamiento de retención de picos para una medición de cápsula llena y ninguna cápsula respectivamente. Ambas pruebas fueron realizadas con un flujo de 20 l/min a través del inhalador y los gráficos muestran una amplitud de señal en el eje vertical y el número de muestras a lo largo del eje horizontal.

El símbolo 'o' representa un evento de retención de picos y las líneas que unen los 'o' muestran cómo decaen entre cada uno de estos eventos. A partir de las figuras, cabe señalar que los picos prominentes de impacto de cápsula se han ubicado para la medición de cápsula llena, pero para la medición de ausencia de cápsula el algoritmo solo ubica unos picos espaciados de cerca debido a la naturaleza de la forma de onda ruidosa.

45 Las pruebas a caudales más altos (150 l/min) han mostrado que los picos individuales de impacto están más cercanos entre sí, por lo que hay más contenido de alta frecuencia en las mediciones de cápsula llena y como tal la proporción entre la energía por debajo de 110 Hz y de 300 a 1000 Hz no es tan grande como para las mediciones con caudales más bajos, pero todavía es utilizable.

50 Si bien todos los algoritmos descritos hasta ahora proporcionan unas buenas prestaciones en condiciones ideales de calma, el ruido ambiental o el ruido causado por el manejo del inhalador pueden ocasionar resultados falsos.

Con el fin de evitar resultados falsos, pueden utilizarse las siguientes técnicas:

El ruido por manejo puede ocasionar altos picos individuales en la señal. Estos son bastante similares a los picos ocasionados por impactos de cápsula. Sin embargo, solo un número muy limitado de picos es ocasionado p. ej. por el inhalador que se cae o que golpea contra una superficie dura. Si bien los algoritmos estadísticos o el discriminador en dominio de frecuencia no pueden distinguir tales eventos de los eventos de cápsula, pueden ser suplementados por el método de retención de picos. Una clasificación de cápsula presente para una señal solo puede considerarse válida si hay un número suficiente de picos presentes en un intervalo de tiempo. De otro modo el resultado se clasifica como ruido.

Los ruidos de fondo fuertes pueden disfrazar los picos de señal que se utilizan para detectar una cápsula utilizando los diversos algoritmos. Como un respiración solo dura un tiempo limitado, hay un tiempo antes y después de la respiración en el que no se debe esperar ruido de cápsula ni de respiración. Por tanto, la primera parte de la señal después de que se opriman los botones (típicamente de 0,1 a 0,5 segundos después de oprimir el botón) y la última parte antes de dejar de evaluar la señal (típicamente después de 10 a 30 segundos) puede utilizarse para comprobar los niveles de ruido ambiental de fondo. Si éstos están por encima de un cierto nivel que hacen que los algoritmos empleados de detección de cápsula no sean fiables, se creará un resultado de ruido.

La Figura 6 muestra el equipo físico utilizado en el ejemplo. La señal del micrófono 16 se pasa a un filtro analógico de paso alto 50 que es un simple filtro de primer orden RC con una frecuencia de 3dB de 1 kHz. De allí la señal pasa a un convertidor de analógico a digital (ADC, *analogue-to-digital converter*) 52 que muestrea a 9,6 kHz y tiene una resolución de 12 bits. El ADC puede estar integrado en un chip 54 de microprocesador.

La Figura 7 muestra un ejemplo de la combinación de algoritmos que pueden ser realizados en las muestras una vez que son enviadas al microprocesador 54. Primero, la señal se divide en unas ventanas de longitud de 2048 muestras en una operación de separación en ventanas 56.

Estas se procesan mediante un simple filtro de paso alto 58. La implementación más simple es sustraer la muestra anterior de la actual. Esto elimina las desviaciones de CC que podrían estar presentes debido a cuestiones de circuitos en el ADC. En un ejemplo de señal puede haber una inhalación de aproximadamente dos segundos de duración al principio de la señal a la que sigue un período de silencio. La ventana de búsqueda tiene que ser mucho más larga que una respiración ya que se desconoce el tiempo que tarda el usuario entre la perforación de la cápsula y la inhalación.

Luego se hace el cuadrado 60 de la señal y se calcula 62 el valor medio de las muestras cuadradas en todas las 2048 muestras de la ventana. Esto se realiza en la rama superior del diagrama de algoritmo en la Figura 7. También, en la rama central se registra 64 el valor cuadrado más alto. Esto puede hacerse mientras se computan los cuadrados o a través de una búsqueda en todas las muestras cuadradas si son almacenadas en la memoria. Después de computar todos los cuadrados de muestra y su valor medio y hallar su valor pico, se calcula la razón entre picos y valor medio 66. El valor medio de cuadrados (varianza) y la razón entre picos y valor medio se almacenan para esta ventana para una clasificación posterior.

La rama más baja en el diagrama de algoritmo en la Figura 7 cuenta los picos dentro de la ventana 68. Primero, se utiliza un umbral para eliminar los pequeños picos causados por el ruido. Entonces se aplica el algoritmo de detección de picos para encontrar los picos causados por los impactos de cápsula.

Este proceso se repite para cada ventana hasta que sean procesadas todas las ventanas. Se espera que haya un grupo de resultados en varianza aproximadamente cero y con una baja razón entre picos y valor medio. Estos son los resultados de las ventanas que solo incluyen ruido ambiental, por ejemplo después de la inhalación. Las ventanas durante la inhalación tienden a producir resultados con una mayor varianza y razón entre picos y valor medio.

La clasificación 70 comienza con una búsqueda de la ventana con la varianza más alta. Como esto contiene la mayor parte de energía de señal, esto da la información más fiable en presencia de otros ruidos. Son posibles otras medidas como la búsqueda de un conjunto continuo de ventanas con la energía más alta, así como para lograr una fiabilidad óptima. Para la ventana con la varianza más alta, en los resultados se busca la correspondiente razón entre picos y valor medio.

Ahora se debe clasificar el resultado por comparación con un conjunto de umbrales. Estos umbrales se determinaron realizando muchos experimentos con y sin cápsula para diversos caudales. Un gráfico de dispersión de estos resultados de los experimentos puede dividirse típicamente en cuatro regiones:

1. La "cápsula" está típicamente en la parte superior. Esto es la región de la razón entre picos y valor medio (PMR, en inglés *peak-to-mean ratio*) debido a los picos de la cápsula.

2. "Silencio". Esta región tiene una varianza muy baja y una PMR baja.

3. "Sin cápsula". Esta región tiene una varianza baja y una PMR baja. La varianza máxima es mucho más baja que la alcanzada para cápsulas dado que ningún impacto de cápsula puede aumentar el nivel del ruido.

4. "Cápsula con ruido". Esta región se encuentra entre "Cápsula" y "Ausencia de cápsula". Los resultados van a esta región si una señal de cápsula se ha sometido a altos niveles de ruido ambiental. Como el nivel de ruido ambiental tiene una PMR más baja que el ruido de cápsula, se reduce la PMR total.

Finalmente, se realizan dos comprobaciones contra dos asuntos que pueden surgir del procesamiento hecho hasta ahora. Los ruidos del manejo del inhalador 72, p. ej. una caída accidental en una superficie dura crea unos picos grandes en la señal. Estas pueden dominar la varianza y provocar una PMR muy alta. Esto llevaría a una clasificación errónea como "Cápsula". Tales eventos de ruido por manejo muestran típicamente solo de 2 a 4 picos por ventana, mientras que una cápsula que gira muestra más de 10. También, debido a la duración de la respiración, la cápsula gira por lo menos un segundo. Por tanto, se suma el número de picos en cinco ventanas consecutivas. Si esta suma es superior a 50, se confirma la clasificación de "Cápsula". De lo contrario, el veredicto de la clasificación se revisa a "Ruido".

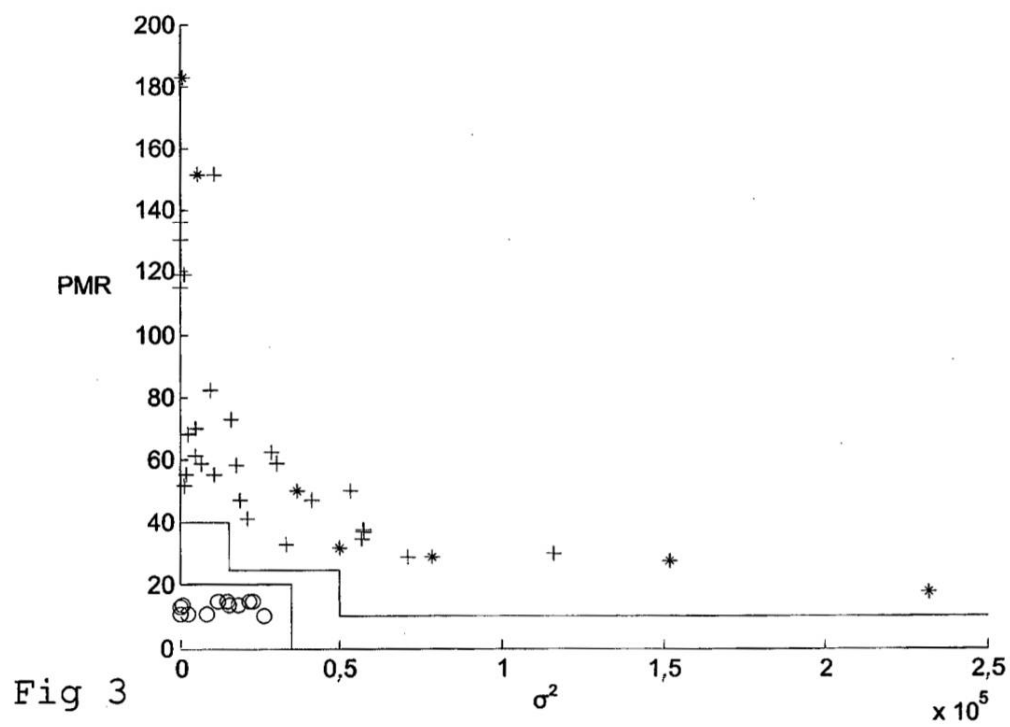
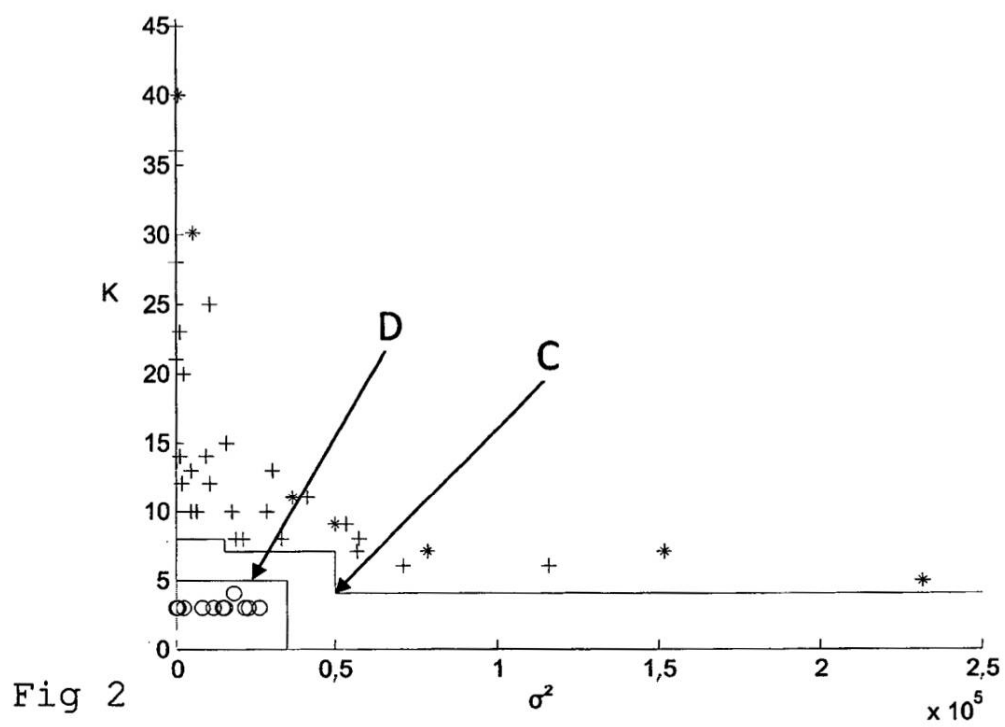
En algunos casos, una señal baja de cápsula puede ser enmascarada por un ruido ambiental fuerte. Debido a la baja PMR esto iría a la región "Ausencia de cápsula". Para reconocer esta situación, se comprueba 74 la varianza en la última ventana procesada. Si es más grande que aproximadamente dos veces el umbral de silencio, el veredicto de clasificación se cambia a "Ruido". Esto ayuda a asegurar eso no se informa de falsos resultados negativos o se hace de poquísimos.

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

REIVINDICACIONES

1. Un inhalador (1) que comprende un alojamiento (2) de cápsula para contener una cápsula (4) de medicamento, un recorrido (6) de flujo de aire por el que fluye el aire durante un evento de flujo de aire desde por lo menos una entrada (8) de aire a una salida (10), el recorrido (6) de flujo de aire pasa a través del alojamiento (2) de cápsula, el alojamiento (2) de cápsula está definido por lo menos por una pared (22) y configurado de tal manera que cuando hay una cápsula (4) ubicada en el alojamiento (4) de cápsula y fluye suficiente aire a lo largo del recorrido (6) de flujo de aire a través del alojamiento (2) de cápsula, la cápsula (4) se mueve dentro del alojamiento (2) de cápsula, el inhalador (1) se caracteriza por que el inhalador incluye un primer sensor (16), un procesador (18) y una fuente de alimentación (20) para alimentar el procesador (18), el primer sensor (16) se dispone en el inhalador (1) de modo que pueda detectar el movimiento de la cápsula (4) dentro del alojamiento (2) de cápsula y genera una primera señal indicativa de dicho movimiento, el procesador (18) recibe la primera señal del primer sensor y utiliza dicha primera señal para determinar si la primera señal es indicativa de presencia o ausencia de una cápsula (4) en el alojamiento (2) de cápsula durante un evento de flujo de aire y genera una señal de cápsula indicativa de lo mismo.
2. Un inhalador según la reivindicación 1, en el que el primer sensor (16) es un sensor de impacto y la primera señal es una señal de impacto y el alojamiento de cápsula está definido por lo menos por una pared (22), el alojamiento (2) de cápsula se configura de tal manera que, cuando una cápsula (4) se mueve dentro del alojamiento (2) de cápsula, la cápsula (4) impacta repetidamente en la por lo menos una pared (22), el sensor de impacto (16) se dispone en el inhalador (1) de modo que pueda detectar los impactos de la cápsula en la pared (22) de alojamiento de cápsula y generar una señal de impacto indicativa de cada impacto.
3. Un inhalador según la reivindicación 1, en el que el inhalador incluye además una memoria (30) para almacenar la señal de cápsula para uno o más eventos de flujo de aire para una recuperación posterior.
4. Un inhalador según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el inhalador incluye además una salida (32) desde la que se puede acceder a la señal de cápsula o al contenido de la memoria.
5. Un inhalador según cualquier reivindicación precedente, en el que el procesador (18) analiza la señal de impacto del sensor (16) utilizando un algoritmo de detección de picos y determina si la frecuencia de picos calculada está dentro de unos límites predeterminados con el fin de producir una señal de cápsula.
6. Un inhalador según cualquier reivindicación precedente, en el que el procesador (18) analiza la señal de impacto del sensor (16) utilizando un algoritmo discriminador de dominio de frecuencia y determina si la proporción de intensidad de señal entre dos intervalos diferentes predeterminados de frecuencia está dentro de los límites predeterminados para producir una señal de cápsula.
7. Un inhalador según cualquier reivindicación precedente, en el que el procesador (18) analiza la señal de impacto del sensor (16) utilizando un algoritmo estadístico de dos variables que calcula dos variables estadísticas para caracterizar la señal y determina si las mediciones estadísticas calculadas se encuentran en un dominio predeterminado en un gráfico de dispersión de una variable frente a la otra con el fin de producir una señal de cápsula.
8. Un inhalador según la reivindicación 7, en el que las variables calculadas son la variable de curtosis y la varianza.
9. Un inhalador según la reivindicación 7, en el que las variables calculadas son la razón entre picos y valor medio del cuadrado o de la magnitud de la señal de impacto y la varianza.
10. Un inhalador según cualquier reivindicación precedente, en el que el procesador (18) analiza la señal de impacto del sensor (16) utilizando por lo menos dos algoritmos diferentes.
11. Un inhalador según cualquier reivindicación precedente, en el que el primer sensor (16) es un micrófono o un piezoelemento.
12. Un inhalador según cualquier reivindicación precedente, en el que el alojamiento (2) de cápsula incluye una parte que tiene una forma substancialmente cilíndrica con un diámetro más largo que una cápsula (4) que va a ser contenida en el mismo y una altura mayor que el diámetro de la cápsula (4), pero menor que la longitud de la cápsula y el recorrido (6) de flujo de aire se dispone para hacer que la cápsula gire dentro del alojamiento de cápsula.
13. Un inhalador según cualquier reivindicación precedente, en el que el inhalador incluye por lo menos un dispositivo de accionamiento (24) que puede ser accionado por un usuario para hacer que un elemento de apertura (26) abra una cápsula dentro del inhalador, el inhalador incluye además un sensor de accionamiento (28) para sentir el accionamiento del dispositivo de accionamiento (24) y generar una señal de accionamiento, el procesador se dispone para recibir la señal de accionamiento.

14. Un inhalador según la reivindicación 13, en el que el procesador (18) se dispone para generar una señal de dosis indicativa de si un usuario ha seguido una secuencia correcta de uso para el inhalador, el procesador (18) genera la señal de dosis sobre la base de la señal de cápsula y la señal de accionamiento, el orden con el que se generaron esas señales y el tiempo entre las señales.



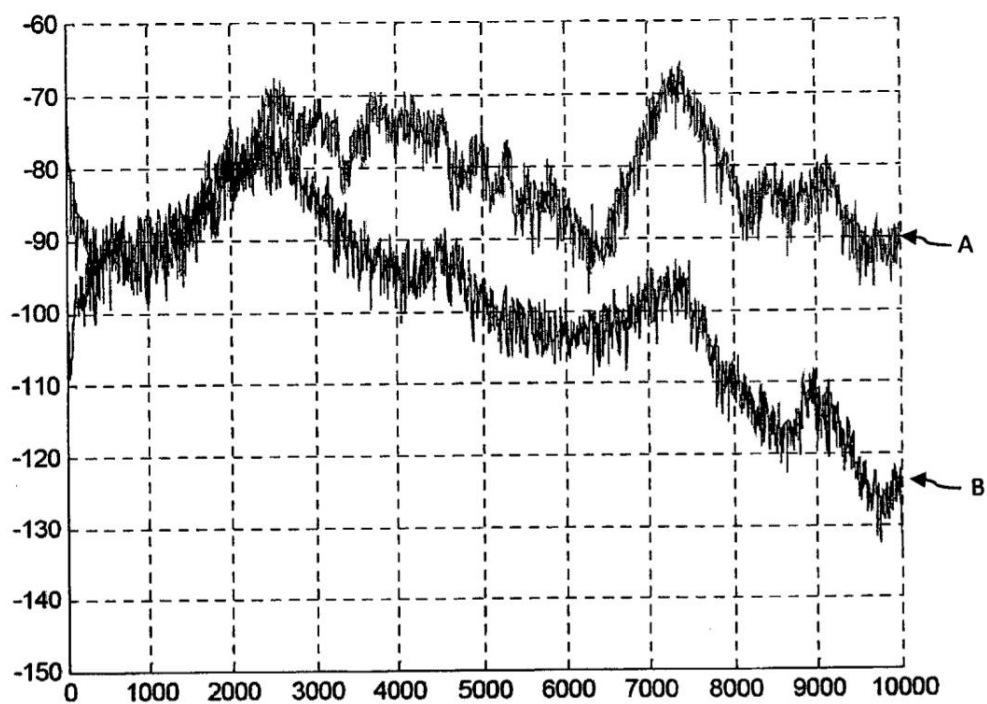


Fig 4

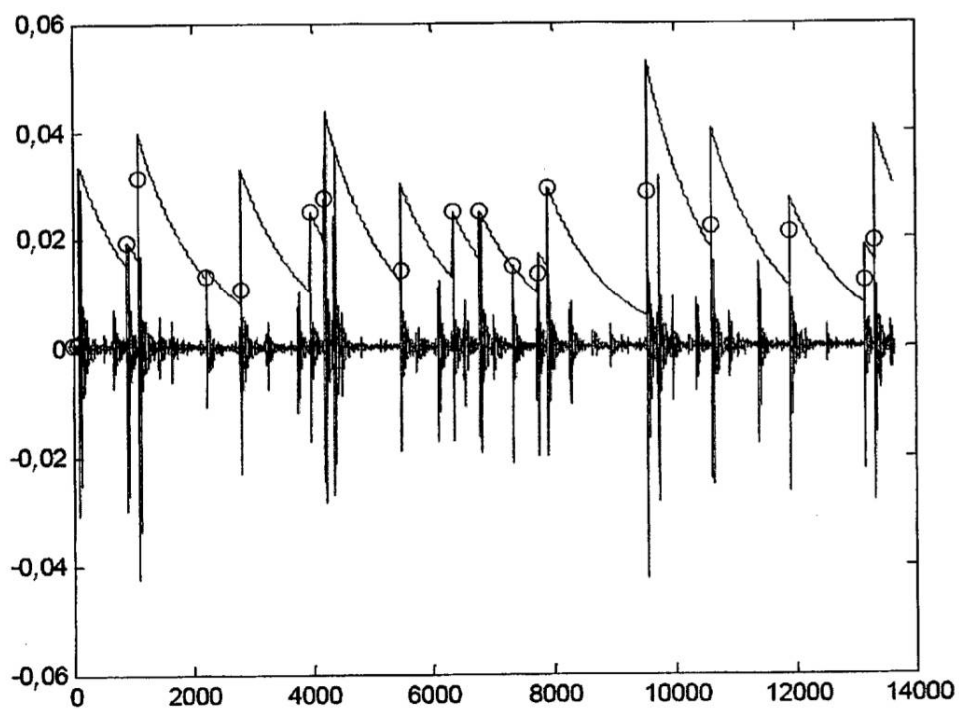


Fig 5a

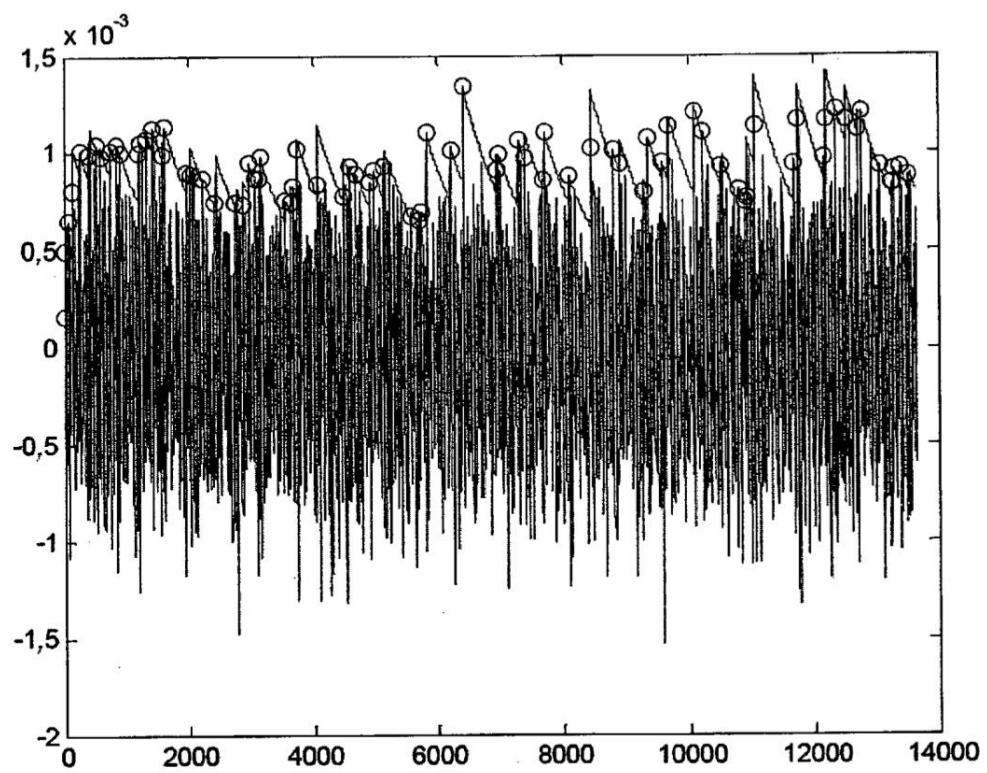


Fig 5b

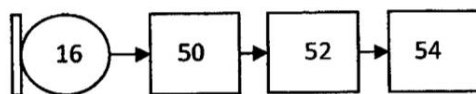


Fig 6

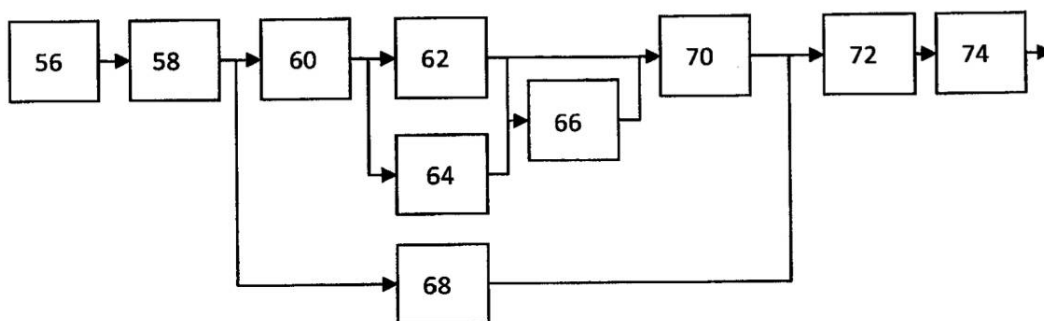


Fig 7

