



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1956745 B

(45) 授权公告日 2012. 02. 22

(21) 申请号 200580016901. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2005. 04. 20

A61M 15/00 (2006. 01)

A61M 16/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

10/828, 765 2004. 04. 20 US

10/883, 115 2004. 06. 30 US

10/957, 321 2004. 09. 30 US

11/080, 279 2005. 03. 14 US

审查员 李秀改

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006. 11. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2005/013488 2005. 04. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02005/102431 EN 2005. 11. 03

(73) 专利权人 亚罗擎公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 J·芬克 Y·伊夫里

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 朱德强

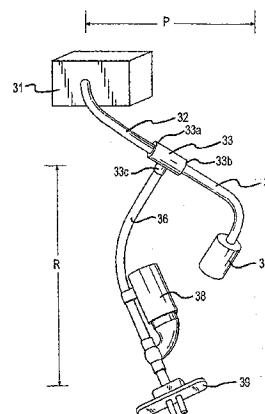
权利要求书 2 页 说明书 25 页 附图 21 页

(54) 发明名称

用于压力辅助型呼吸系统的气雾剂输送装置

(57) 摘要

一种改进的压力辅助呼吸系统, 其用来输送雾化药物。此外, 本发明还提供了治疗呼吸道疾病的方法和制剂。



1. 一种压力辅助呼吸系统,其包括:
 - 一第一气体管道,其将一气流发生器连接到一压力调节设备以提供大量的第一气流以生成一持续气道正压;
 - 一病人接口设备,其与一病人呼吸系统相连;
 - 一第二气体管道,其用来将所述第一气体管道连接到所述病人接口设备以给所述病人呼吸系统提供第二气流,所述第二气流的体积量小于所述第一气流;以及
 - 一雾化器,其连接到所述第二气体管道以将一雾化药物喷射到所述第二气流中。
2. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述第一气体管道包括一管道,其将一流动发生器与一压力调节设备相连。
3. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述第一气体管道包括一第一柔性软管,且所述第二气体管道包括一第二柔性软管,并且其中所述第二柔性软管的直径小于所述第一柔性软管。
4. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述雾化器包括:一储腔,其用来承装要输送到所述病人呼吸系统的一液态药物;一振动式孔型气雾发生器,其用来雾化所述液态药物;以及一连接器,其用来将所述雾化器连接到所述第二气体管道,由此将来自所述气雾发生器的所述雾化药物夹带到流经所述第二气体管道的气体中。
5. 如权利要求 4 所述的系统,其中所述储腔的容量等于药物的一个单位剂量。
6. 如权利要求 5 所述的系统,其中所述储腔的容量为 4ml 或更少。
7. 如权利要求 4 所述的系统,其中所述雾化器的净重为 5gm 或更小。
8. 如权利要求 7 所述的系统,其中所述雾化器产生 5 分贝或更小的声压。
9. 如权利要求 4 所述的系统,其中所述气雾发生器的重量大约为 1gm。
10. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述雾化器位于紧邻所述病人的鼻子、嘴或人造气道之处。
11. 如权利要求 10 所述的系统,其中所述第二气体管道包括一包含在所述病人接口设备中的气体管道,并且所述雾化器与所述病人接口设备集成在一起。
12. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述病人接口设备包括鼻插管、面罩、鼻咽插管、鼻咽管、气管切开插管或是气管内导管。
13. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述第二气体管道的流路角度变化不大于 12 度。
14. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述第二气体管道为喷射的气雾颗粒限定一直的流路。
15. 如权利要求 4 所述的系统,其中所述储腔能够旋转,以便当所述病人和 / 或所述系统的其它部件改变位置时,使液态药物保持最佳的重力进送方式送到所述气雾发生器。
16. 如权利要求 1 所述的系统,其中所述病人接口设备包括一管状进口部分,所述管状进口部分通过一管状分叉部分连接到一对鼻管,其中所述进口部分中的一腔体与所述管状分叉部分的每一分支管中的腔体流体相通,从而为流过这里的气雾颗粒提供两条基本平行的流路,每一流路的角度变化不大于 15 度。
17. 如权利要求 1 所述的系统,还包括用于中断气雾颗粒引入的机构,所述机构包括:一流量传感器,其放置在一与第二条气体管道流体相通的辅助气路中并且与用于将所述气雾颗粒引入所述第二气体管道气流的所述雾化器电连接,其中所述流量传感器适用于

检测出所述病人呼气时所述辅助气路中气体体积流量的变化,并发送一第一电信号,从而使所述雾化器在检测出这种变化时关闭。

18. 如权利要求 17 所述的系统,其中所述流量传感器进一步适用于检测出所述病人停止呼气时所述辅助气路中所述气体体积流量的变化,并发送一第二电信号,从而使用来引入气雾颗粒的雾化器在检测出这种变化时开启。

19. 如权利要求 17 所述的系统,其中所述雾化器包括:一储腔,所述储腔用来承装要输送到所述病人呼吸系统的液态药物;一振动式孔型气雾发生器,其用来雾化所述液态药物;以及一连接器,其用来将所述雾化器连接到所述第二气体管道,从而将来自所述气雾发生器的所述雾化药物夹带进入所述第二气体流路中。

20. 如权利要求 19 的系统,其中所述流量传感器能够在检测出由于病人停止呼气所导致的所述辅助气路中所述气体体积流量的减少的时候,发送一第二电信号使所述雾化器开启。

21. 如权利要求 20 所述的系统,其中每一信号均是由所述流量传感器生成的确定的输出电压。

22. 如权利要求 1 所述的系统,所述气流发生器包括一加压气源;其中,所述病人接口设备包括一面罩;其中,所述第二气体管道包括一柔性软管;以及其中,所述雾化器设置为紧临所述病人的鼻子,嘴或人造气道。

23. 如权利要求 1 所述的系统,其中,所述雾化器将液体的表面活性物质雾化,从而将雾化药物排入第二气体流体。

用于压力辅助型呼吸系统的气雾剂输送装置

[0001] 发明背景

[0002] 本发明涉及通过加压辅助型呼吸系统将药物输送到病人呼吸系统的装置、方法和制剂。本发明的一个方面在于一种用来将一气雾剂发生器（优选为雾化器）与一持续气道正压（continuous positive airway pressure——CPAP）系统相连的装置和方法。本发明的另一方面在于一种用于改善雾化药物到与压力辅助呼吸系统相连的病人的输送的装置和方法。本发明的另一方面是用来治疗呼吸道疾病，特别那些用肺表面活性物质替代疗法来治疗的疾病的方法和制剂。

[0003] 压力辅助型呼吸系统和疗法是用来对成人和孩子的呼吸紊乱进行通气治疗的传统形式。特别是，现有报道表明：以经鼻 CPAP（“nCPAP”）支持呼吸并同时结合优选为表面活性物质的雾化药物的治疗在对早期婴儿（新生儿）的婴儿呼吸窘迫综合症（“iRDS”）的治疗上有许多优点。例如，已经发现对患有 iRDS 的新生儿尽早地应用 nCPAP 并尽早地用雾化的表面活性物质能够有效地减少机械通气的需要，从而减少相应的机械损伤和感染的风险以及其它的病理生理反应。这一点参见，例如，“致编辑：对自主呼吸的早产儿的呼吸窘迫综合症的表面活性剂的气雾剂治疗”；儿科肺科学（Pulmonology）24：22-224（1997）；“表面活性物质和 NCPAP 的早期使用改善婴儿呼吸窘迫综合症的治疗效果”；儿科学 2004；11；e560-e563（如 2004 年 6 月 4 日 Medscape Medical News group 所在线报道的）；以及“在经鼻 CPAP 系统中的药物的雾化”；儿科学报 88：89-92（1999）。

[0004] 这里所用的术语“压力辅助型呼吸系统”是指作为一种增强肺部进气的装置在吸气过程中将持续或间歇的压力，通常是正压（即在一基准压力如大气压力之上）加到病人气道内或附近的气体上的任何人工通气系统。任何一种压力辅助型呼吸系统均可用于本发明中，该术语旨在包括，例如标准 CPAP、nCPAP 以及双水平 CPAP（Bi-level CPAP）系统以及机械通气器，其用来为病人执行呼吸功能并 / 或提供 CPAP 从而帮助病人自主呼吸。该术语还旨在包括介入式和非介入式系统。采用气管内导管和气管切开导管的系统就是介入式压力辅助型呼吸系统的示例。采用鼻管和面罩的系统就是非介入式压力辅助型呼吸系统的示例。

[0005] 压力辅助型呼吸系统在吸气时采用正压从而提高并维持肺容量，以及减少病人的呼吸工作量。正压能够有效地膨胀气道并能防止其塌陷。气道正压的输送可通过空气流正压源（“气流发生器”）来实现，其中的正压源通过一根连接到病人接口设备如鼻管（套管）、鼻咽管或鼻咽插管、气管内导管、面罩等的柔性软管来提供氧气或含有氧气的气体。CPAP 设备通常用气体出口限流设备如固定孔、阈值流阻器（threshold resistor）或压力阀来维持并控制持续气道正压，其中的限流设备用来调节离开病人接口设备所连的气路的气体流量。该压力调节设备可布置在病人接口设备的之前或之后，并界定一个主压力发生气路。

[0006] 通过保持气路各个部件之间流体相通，这些与市场上可买到的压力辅助型呼吸系统相连的管子形成了一个气体流的气路。这些管子可由各种材料制成，其非限制性地包括各种塑料、金属以及复合材料，其可是刚性的也可是柔性的。这些管子可通过各种连接器、适配器、连接设备等以可拆卸的方式或者固定连接的方式连接到气路的各个部件上。这些

部件在这里有时被共同称为“连接设备”。

[0007] 作为这种连接设备的一个示例,一机械通气系统可采用一种通气器气路,其包括一根从通气器导引气流的吸气管(其有时也被称为“吸气插管”)以及一根将气流导回通气器或大气的呼气管(或“插管”)。该气路(在这里其有时被称为“通气器气路”)与第三根管子(“呼吸气路”)相通,该第三根管子通过一个连接设备,其通常为“Y”或“T”形的管件,将气流引导到病人接口设备。这种连接设备可包括一个可连接到通气器气路的吸气管上的第一支管、一个可连接到通气器气路的呼气管上的第二支管以及可连接到呼吸气路上的第三支管。可采用其它的连接设备来例如将雾化器或病人接口设备连接到通气器系统的合适气路上。

[0008] 在常规的 CPAP 治疗过程中,病人通常可能只吸入流过主压力发生气路的所有气流中的一部分气体。例如,我们估计 8L/ 分钟的 CPAP 气流通常可能有大约 2L/ 分钟的咽管流。结果,引入到 CPAP 流中的雾化药物只有 25% 进入到咽部。此外,在这进入到咽部的 25% 中,大约又有三分之二的雾化药物可能会在呼气过程中损失掉,这里假定吸气 / 呼气比为 1 : 2。因此,在常规的 CPAP 系统中,只有很少量如 10% 的雾化药物有可能进入到病人接口设备中。这种浪费,特别是对于极其昂贵的表面活性物质药物来说,就可能使通过常规 CPAP 系统施用雾化药物的成本令常规的临床使用无法接受。为了降低这些成本,现有技术已经提出对雾化药物的输送方法进行改进的需要,例如现有技术提出了需要一种仅在吸气时雾化的方法和装置。

[0009] 双水平系统输送持续气道正压,但也能够感知病人何时进行吸气和呼气动作。该双水平系统响应于这些吸气和呼气动作,在病人吸气时输送一高水平的吸气压力(IPAP)从而使气道保持打开以增加吸气容量从而减少吸气工作量,在病人呼气时输送一低水平的呼气压力(EPAP)从而在呼气时使气道和肺保持打开。由此,双水平设备采用压力传感器和可变压力控制设备来输送至少两种水平的空气压力,这两种压力设定成与病人的吸气和呼气动作相一致。现已发现双水平比起单独使用 CPAP 来说适用于更大范围的呼吸紊乱,特别是对婴儿和小孩来说更是如此。

[0010] 现在已开始使用雾化器中的气雾剂发生器来输送药物气雾剂使之流过通气设备进入到病人的呼吸系统。例如,2003 年 9 月 9 日公开的美国专利 US6615824、以及 2003 年 6 月 18 日提交的尚未授权的美国专利申请 10/465023 和 2002 年 10 月 30 日提交的尚未授权的美国专利申请 10/284068 均记载了一种装置和方法,其用来将雾化器连接到通气器的气路从而将一雾化的药物直接喷入输送到病人呼吸系统的气流中。

[0011] 必须使治疗所需有效剂量的雾化药物抵达病人肺部的所需位置才能获得满意的治疗,而且药物的输送也最好是尽可能的高效从而使损失和浪费降到最小。尽管例如通过一个连接到通气器系统的雾化器来以雾化形式输送到病人气道的药物的有效量明显低于系统地输送治疗有效量药物所需的量,但当前的系统仍表现出低效性。例如,承载在通气器系统以及其它压力辅助呼吸系统气路中的雾化颗粒可能会被捕获到管子的内壁上,沉积在管子或者是气路上其它部件中不规则的表面和障碍物处,撞击不同直径管子之间的连接处,或者是被气路中的锐角路径转变方向。在一特定示例中,雾化颗粒在以很高的流速行进流过常规压力辅助型呼吸系统气路中当前使用的“Y”、“T”和“V”形连接设备的锐角管路时,其必须“转弯”。结果,雾化颗粒可能会撞击到连接设备的壁面,并且有一部分颗粒可能

会从主雾化流转入到气路中的各个开口或支路中。在另一示例中,雾化颗粒有可能会沉积在病人接口设备和将其连接到通气器气路的呼吸管的连接处,也有可能是在病人接口设备自身中转向或沉积。

[0012] 在所有哺乳动物的肺中有一个重要特征就是在肺泡中有表面活性衬料。这些表面活性材料是由蛋白-脂混合物构成的肺表面活性物质,如表面活性蛋白和磷脂,其在肺中天然形成,且对肺的吸氧功能非常重要。它们能够连续地调节衬在肺内侧的气囊或肺泡中正常存在的流体的表面张力从而有助于呼吸作用。在没有肺表面活性物质的情况下,或者是在肺表面活性物质的功能受损时,这些气囊会塌陷,结果肺就无法吸收足够的氧气。

[0013] 肺内表面活性物质不足或功能紊乱就会导致婴儿和成人出现各种呼吸疾病。例如,肺表面活性物质不足可能会表现为早产儿的 iRDS,即那些在怀孕 32 周之前出生的婴儿的 iRDS,这些婴儿还没有完全形成足够量的天然肺表面活性物质。涉及肺表面活性物质功能紊乱的疾病可包括成人的呼吸紊乱如急性呼吸窘迫综合症 (ARDS)、哮喘、肺炎、急性肺感染 (ALI) 等,以及婴儿疾病如胎粪吸入综合症 (MAS), 在此病症中足月的婴儿在子宫中开始第一次大肠活动并将胎粪吸入到它们的肺中。在这些情况下,肺表面活性物质的量可能是正常的,但表面活性物质的性质已被外来物质、损伤、脓血以及其它的感染等所损坏。

[0014] 涉及表面活性物质缺乏和功能紊乱的疾病在历史上一直是通过施用表面活性材料到肺中来进行处理,其有时也被称为表面活性物质(替代)治疗。例如,表面活性物质治疗现在是患有 iRDS 的新生儿的临床常规治疗的一个既定部分。这些表面活性材料通常是天然形成的或人工合成的肺表面活性物质,但其也可是非磷脂物质如全氟化碳。如这里所用的那样,术语“肺表面活性物质”和“表面活性物质”包括所有适用于表面活性物质治疗的表面活性材料。这些肺表面活性物质可以各种方法施用,最简单的方式就是将肺表面活性物质的液体溶液直接滴注入到肺中。通常所需的初始剂量是 100mg/kg 单位体重 (BW) 以补偿这些婴儿中肺表面活性物质的缺乏,在许多情况下还需要重复治疗。

[0015] 另一种可选的方法是用雾化的肺表面活性物质进行治疗。将肺表面活性物质气雾输送到肺中在效率上通常比直接滴注要低,这主要是因为气雾剂在输送系统中会有大量的损失。在常规的输送系统中,如果颗粒尺寸太大,即 $> 5 \mu\text{m}$ 的质量中值气动直径 (mass median aerodynamic diameter---MMAD),或者是如果气雾剂的输送与慢速吸入和屏气不相协调,再或者是如果气道(特别是人工气道)太长并且很窄,那么抵达肺部的气雾剂的量就会更少。估计如果采用最常规的输送系统,那么雾化的表面活性物质输送到肺部的量一般小于雾化器中液体表面活性物质的 1-10%。

[0016] 然而,用改进后的气雾剂输送系统对动物进行试验表明其效率有些提高。在用气雾剂方法时,在动物肺部模型中可以看到其气体交换和机械性能的提高能够与滴注技术相比,但这些提高仅仅是常规的滴注剂量为 100mg/kg 体重 (BW) 的一部分(参见 MacIntyre, N. R., “用于改变肺部表面活性特性的雾化药物”。呼吸保健 2000 ;45 (3) 676-683)。在现有技术一例改进的气雾剂输送方法中,在动物模型中,采用超声波雾化而不是喷射雾化能使雾化的表面活性物质沉积有所提高。现有报道是,采用喷射雾化,肺表面活性物质的沉积仅为 0.15-1.6mg/kgBW/ 小时,但采用超声波雾化时肺表面活性物质的沉积达到 10mg/kgBW/ 小时(在 50 分钟雾化时为 7-9mg/kg BW)。这一点参见例如 Schermuly R 等人的“用于在剧烈肺部损伤的模型中有效输送表面活性物质的超声波雾化-气体交换上的冲击”Am.

J. Respir. Crit. Care Med. ;1997 156 (2) 445-453.

[0017] 现有报道是,用 nCPAP 系统再配合早期的肺表面活性物质滴注来支持呼吸在治疗患有 iRDS 的婴儿中有许多优点。现已发现,这种治疗能够有效地减少对于机械通气的需要,从而降低机械损伤和感染风险以及病理生理反应,但仍需要插管进行表面活性物质的治疗。这一点参见例如上述“表面活性物质和 NCPAP 的早期使用改善婴儿呼吸窘迫综合症的治疗效果”。

[0018] 给重量小于 5kg 的婴儿气雾输送肺表面活性物质一直受到限制,这主要是因为所需的量很小,并且现有雾化器以及通气支持设备的流速相对较高。现已证明,早产儿,无论有和没有通气器,其肺部接收的要低于雾化器剂量的 1%。这一点参见“在支气管肺发育异常的婴儿中从测量剂量的吸入器与喷射雾化器的气雾剂药物输送效率的对比”。儿科肺 1996 年 5 月 ;21 ;(5) :301-9。这里几乎没有试验数据表明 nCPAP 能够更为高效,因为大部分动物和体外 CPAP 模型都证明是小于 3% 的沉积。

[0019] 现已发现结合 CPAP 系统同步施用表面活性物质的气雾剂治疗(用一喷射式雾化器)在临床上是可行的,并且能得到更好的呼吸参数。这一点参见例如 Jorch G 等人的“致编辑:对自主呼吸的早产儿的呼吸窘迫综合症的表面活性剂的气雾剂治疗”;儿科肺科学 (Pulmonology) 24 :22-224 (1997) 以及 Smedsaas-Lofvenberg A 的“经鼻 CPAP 系统中药物的雾化”;儿科学报 88 :89-92 (1999)。然而,我们发现,CPAP 系统中所用雾化肺表面活性物质以及其它雾化药物的损失高得令人无法接受,这主要是因为输送系统持续的低效。作者提出有多达 10% 的雾化表面活性物质能够进入到病人呼吸系统所连接的咽管,但他们没有测试以量化这种输送的评估结果(上述的 Jorch G 等人)。

[0020] 人们进行了多项研究以试图将雾化的表面活性物质与患有 iRDS 婴儿的高频率通气结合起来,并且一直在气道疾病如囊肿性纤维化和慢性支气管炎的治疗中尝试雾化的表面活性物质,这些工作都只获得部分成功,其原因同样是由于所用输送系统的低效。(上述的 McIntyre)。

[0021] 由此,人们希望找到一种方法来对压力辅助型呼吸系统中雾化颗粒的输送进行改进,并减少压力辅助型呼吸系统中雾化颗粒的损失。提高雾化药物在输送过程中的效率,使治疗所需药量更少,特别适用于表面活性物质的替代治疗,因为其中所采用的肺表面活性物质非常稀缺并昂贵。

发明内容

[0022] 在一实施例中,本发明提供了一种压力辅助呼吸系统,其包括:一个用来维持系统中正压的压力发生气路;一病人接口设备;以及一呼吸气路,其用来在压力发生气路和病人接口设备之间形成气体通联,其中有一个雾化器,其连接到呼吸气路上而不是压力发生气路上。该压力发生气路可包括一根管道,该管道将一个流动发生器与一压力调节设备相连,其中的流动发生器产生大量气流,该气流流过该管道,其中的压力调节设备用来维持 CPAP。该呼吸气路可从压力发生气路提供少量的正压气流给病人接口设备以便病人吸入。该呼吸气路可包括一根管道,该管道一端连接到压力发生气路上,另一端连接到病人接口设备上。

[0023] 雾化器连接到呼吸气路上并用来将一雾化药物直接射入到病人所吸入的总气流

部分中,优选是直接射入到病人鼻子、嘴或人造气路的附近,从而消除将雾化药物引入到压力发生气路的大量气流中所带来的稀释作用。适用于本发明的雾化器优选包括:一个储腔,其用来承装一种要输送到病人呼吸系统的液态药物;一振动式孔型气雾发生器,其用来雾化液态药物;以及一个连接器,其用来将雾化器连接到呼吸气路上。本发明特别优选的雾化器又轻又小。这种“微型”雾化器可具有一个很小的储腔以便承装一单位剂量的药物以及一个轻型的气雾发生器,如重量大约 1gm 量级上的气雾发生器。此外,优选的雾化器在工作时非常安静,例如其仅产生小于 5 分贝的声压,由此可方便地放置在距病人气道很近的地方。

[0024] 本发明还提供一种呼吸治疗的方法,其包括以下步骤:提供一压力辅助呼吸系统,其具有一个用来提供气道正压的压力发生气路以及一个气呼吸气路,该呼吸气路连接到压力发生气路上以便将一气流提供给病人的呼吸系统;以及将一雾化药物仅引入到呼吸气路的气流中。本发明还提供一种将一表面活性药物输送到一病人呼吸系统的方法。

[0025] 在本发明的一个实施例中,通过消除气雾颗粒在压力辅助呼吸系统气路中流动时所遇到的锐角或转角从而大大提高雾化药物的输送效率。特别是,本发明提供的装置和方法,其为气雾颗粒从气雾发生器将气雾颗粒引入气流到气雾颗粒进入病人呼吸系统之间的流动提供一条直的或者是微弯的流路,由此提高将气雾药物输送给病人的输送效率。

[0026] 在一优选实施例中,本发明提供一种压力辅助呼吸系统,其包括一流动发生器,一条将流动发生器连接到一病人呼吸系统的气路以及一个用来将药物的气雾颗粒射入气路的气雾剂发生器,其中的气路为所述气雾颗粒限定了一条流路,该流路的角度变化不大于 15 度,优选不大于 12 度,更为优选的是没有角度变化。

[0027] 在另一实施例中,本发明提供了一种用来连接各种柔性软管的连接设备,这些软管包括一压力辅助呼吸系统的气路。例如,本发明提供一连接设备,其包括 (i) 一管状主体部件,其具有一直的、延伸至其全部长度的纵向腔体,该腔体用于引导承载有气雾颗粒的第一气流;以及 (ii) 一个与纵向腔体流体相通的管状分支部件,其用来将基本没有所述气雾颗粒的第二气流引入或引出纵向腔体。该连接设备可进一步包括:(iii) 一个用来将气雾发生器连接到主体部件上的开孔,由此将气雾颗粒引入到第一气流中。优选地将一振动式孔型气雾发生器布置在该开孔中,由此使振动板与纵向腔体的内表面(“壁”)平齐,这样射出的气雾颗粒就不会在腔壁上拖拽。本发明还提供一种采用了这种连接设备的通气系统。本发明的另一实施例提供了一种改进了的鼻管(套管),其用来将雾化药物输送给病人。

[0028] 在另一实施例中,本发明提供一种通气系统,其包括一通气气路和一个与通气气路相连的病人接口设备,其中有一个雾化器布置在病人接口设备和通气气路之间。在又一实施例中,一个第二雾化器布置在本发明的连接设备上的通气气路中。

[0029] 在一实施例中,本发明提供一种给一受治疗者的呼吸系统输送雾化药物的方法,其包括以下步骤:将该受治疗者连接到压力辅助呼吸系统上,该压力辅助呼吸系统包括一气流发生器、一条将气流发生器连接到受治疗者呼吸系统上的气路以及一个用来将药物气雾颗粒射入气路中的气雾发生器,该气路为所述气雾颗粒限定了一条变化角度不大于 15 度,优选不大于 12 度,更为优选的是没有角度变化的流路;然后将药物气雾颗粒经压力辅助呼吸系统施用给受治疗者。

[0030] 在其它实施例中,本发明提供了一种压力辅助呼吸系统,如一 CPAC 系统,其包括:一个用来维持系统内正压的压力发生气路;一个连接到一病人呼吸系统的病人接口设备;一呼吸气路,其用来在压力发生气路和病人接口设备之间形成气体通联;用来将气雾颗粒如一雾化药物引入呼吸气路中的气流;以及用来在病人呼气时中断气雾颗粒引入呼吸气路的装置。这个中断气雾颗粒引入的装置可包括一个流量传感器,其布置在一条与呼吸气路流体相通的辅助气路中并且与所述将气雾颗粒引入呼吸气路气流的装置电连接。呼吸气路中一小部分气流通过辅助气路转向流过流量传感器。作为优选,辅助气路中的流量应调节得与流量传感器流量测量范围的中间值相当。作为优选,该流量传感器应能检测出辅助气路中气体体积流量的微小变化,并将一相应的电信号发送到所述用来将气雾颗粒引入到呼吸气路的装置。

[0031] 在本发明的一个实施例中,所述用来引入气雾颗粒的装置包括一雾化器,更为优选的是该雾化器具有:一个储腔,该储腔用来承装一种要输送到病人呼吸系统的液态药物;一振动式孔型气雾发生器,其用来雾化液态药物;以及一个连接器,其用来将雾化器连接到呼吸气路上,从而将来自气雾发生器的雾化药物夹带到流过呼吸气路的气体中。如前所述,该雾化器优选通过 CPAP 系统的电路而电连接到流量传感器上。

[0032] 与常规的 CPAP 的操作一样,本发明的 CPAP 系统在病人的吸气过程中使呼吸气路中保持恒定的气流(下文称之为“吸入气流”)。在本发明的使用中,与吸入气流相对应但流量要小一些的气流转入辅助气路中。辅助气路中优选设置有一个可调节的阀门如一阻尼阀以便调节流过流量传感器的气流。该阀可用来将呼吸气路中的气流减少到一个能被流量传感器检测的范围中,并优选减少到该范围的中间值。尤其优选的是,该流量传感器的流量范围为 0 到 1 升/分钟(“L/min”)。

[0033] 在病人呼气时,呼吸气路(以及相应的辅助气路)中的气流由于病人肺部所产生的额外气流而增加(以下称之为“呼出气流”)。在一优选实施例中,流量传感器检测出与呼吸气路中呼出气流相对应的辅助气路中气流流量的变化,并发出一个电信号从而关闭雾化器的气雾发生器。在呼出气流停下来时,该流量传感器检测出辅助气路中流量的减少,并停止向雾化器发送电信号。结果,雾化器开启并继续将气雾颗粒引入到呼吸气路中。由此,本发明的系统就能在病人呼气的过程中停止输送气雾颗粒,以便使气雾颗粒只会在病人吸气时才会被引入到呼吸气路中。

[0034] 优选将一个一次性过滤器布置在辅助气路中流量传感器的上游。由于会有一部分呼出气流会转入辅助气路中,因此来自病人呼吸系统的细菌、病毒或其它污染物有可能会出现在辅助气路的气流中。过滤器能够在空气流流过流量传感器之前去除这些污染物,作为优选每一位新病人在使用该装置时均换上新的过滤器。这一特征能使流量传感器始终连接到 CPAP 系统的电路上,并且在不同的病人使用该装置时均能保持在原处而又不带有污染物。

[0035] 本发明还提供一种呼吸治疗的方法,其中一雾化药物仅在病人吸气时才被引入到一压力辅助呼吸系统中。在另一实施例中,本发明提供一种将气雾剂输送到病人呼吸系统的方法,其包括以下步骤:(a) 提供一压力辅助呼吸系统,该系统具有一个呼吸气路,其在吸气过程中给病人提供恒定的吸入气流,并且在呼气过程中病人会产生附加的呼出气流;(b) 提供一辅助气路从而将呼吸气路中的总气流的一部分转向给一个流量传感器;(c)

当呼吸气路中的总气流仅包括有吸入气流时用流量传感器测定辅助气路中的流量,从而产生一个第一电信号;(d) 在呼吸气路中的总气流包括吸入气流和呼出气流时用流量传感器测定辅助气路中的流量,从而产生一个第二电信号;(e) 提供一雾化器,其电连接到流量传感器上,并且能在检测到第一电信号时将药物气雾颗粒引入到呼吸气路中,在检测到第二电信号时停止将药物气雾颗粒引入到呼吸气路中。

[0036] 本发明还提供一种改进的用来治疗涉及病人肺部表面活性物质缺乏或功能紊乱病症的方法。在一实施例中,本发明的方法包括以下步骤:提供一液态肺表面活性物质制剂;用一种振动式孔型气雾发生器来雾化所述肺表面活性物质制剂从而形成一种肺表面活性物质气雾剂;以及将该肺表面活性物质气雾剂引入到压力辅助呼吸系统气路内的气流中,其中的压力辅助呼吸系统优选为一 CPAP 系统,其连接到病人的呼吸系统上,由此将治疗有效量的肺表面活性物质输送到病人的肺部。优选的肺表面活性物质包括从动物肺部灌洗出的天然表面活性物质以及人工合成的肺表面活性物质。

[0037] 在一实施例中,本发明的振动式孔型气雾发生器能使用一种液态表面活性物质制剂,例如一种浓度在 20mg/ml 到 120mg/ml 的肺表面活性物质制剂。该稀释液可以是任何医药用稀释液,如水或者是生理盐水。

[0038] 在另一实施例中,将提供给气雾发生器的活性的肺表面活性物质的 10-90%,优选为大于 30%,输送到病人的气道并被病人吸入。作为优选,实际有 5-50%的活性的肺表面活性物质沉积在病人的肺部中。在本发明的实际使用中,输送到病人肺部的肺表面活性物质的治疗有效量(单位剂量)可在 2-400mg 的范围内。本发明的振动式孔型气雾发生器的流量可在 0.1-0.5ml/min(毫升/分钟)的范围内,其大大高于可比的气雾发生器的流量。作为优选,输送到病人气道的活性的表面活性物质的输送率是在 2-800mg/hr(毫克/小时)的范围内。作为优选,该气雾发生器可经调节以产生颗粒直径小于 5 μ m MMAD,最为优选的是 1-3 μ m MMAD 的表面活性物质。

[0039] 在一实施例中,可定位该气雾发生器从而将表面活性物质气雾剂引入到位于 CPAP 系统的直接呼吸气路外面的一个集气腔中,由此在表面活性物质气雾剂排放到呼吸气路之前,对其浓度进行富集,使其浓度高于仅用气雾剂发生器所形成的浓度。

附图说明

[0040] 图 1 是一种带有一雾化器的 CPAP 系统的一个实施例的示意图;

[0041] 图 2 是本发明的一种 CPAP 系统的另一实施例的示意图;

[0042] 图 3 是本发明的一种 CPAP 装置的透视图;

[0043] 图 4 是本发明的一雾化器装置的透视图;

[0044] 图 5 是图 4 中雾化器装置的侧面剖视图;

[0045] 图 6 是本发明的一种面罩式 CPAP 装置的透视图;

[0046] 图 7 是根据本发明的另一种可选 CPAP 结构的透视图;

[0047] 图 8 是一种带有一“Y”形连接设备的压力辅助呼吸系统的示意图;

[0048] 图 9 是图 8 中“Y”形连接设备的剖视图;

[0049] 图 10 是一种带有本发明的连接设备的压力辅助呼吸系统的示意图;

[0050] 图 11 是本发明的一种连接设备的剖视图;

- [0051] 图 12 是本发明的另一种连接设备的剖视图；
- [0052] 图 13 是本发明的一种压力辅助呼吸系统的通气器和呼吸气路的透视图；
- [0053] 图 14 是图 13 所示呼吸气路的剖视图；
- [0054] 图 15 是本发明的一种 nCPAP 系统一部分的透视图；
- [0055] 图 16 是图 15 所示鼻管的透视图；
- [0056] 图 17 是根据本发明的一种 CPAP 系统的一个实施例的示意图，
- [0057] 该 CPAP 系统带有一个内含流量传感器的辅助气路；
- [0058] 图 18 是图 17 中 CPAP 系统的剖视图；
- [0059] 图 19 是如示例 2 所述的一种 CPAP 系统的示意图；
- [0060] 图 20 是本发明的一实施例在采用了一个集气腔时的图形表示；
- [0061] 图 21a 和 21b 是在 nCPAP 过程中用模拟婴儿呼吸的模式来测定气雾剂输送时所用的模型的图形表示；
- [0062] 图 22 是用图 21a 和 21b 所示模型模拟婴儿通气的过程中带有 nCPAP 的三类雾化器吸入质量范围的示意图。

[0063] 发明详细描述

[0064] 图 1 所示为一种采用了一雾化器的 CPAP 系统 100 的示意图。该 CPAP 系统 100 包括一个主压力发生气路 P 以及一个呼吸气路 R。气路 P 包括一个与一压力调节设备 3 流体相通的流动发生器 2。呼吸气路 R 包括一个在连接点 5 处与气路 P 流体相通的病人接口设备 4。雾化器 6 在连接点 5 上游的连接点 7 处与气路 P 流体相通。在工作时，大量的气流 8 从流动发生器 2 引入到气路 P 中，且流到并通过压力调节设备 3 从而使系统中维持正压。雾化器 6 在连接点 7 处将一雾化药物 9 射入气流 8，从而形成内含药物 9 的混合气流 10。气流 10 流过连接点 5 并送到压力调节设备 3，其最终是作为气流 12 的一部分送到大氣中。

[0065] 在病人通过病人接口设备 4 努力吸气时，呼吸气路 R 中压力的瞬时下降形成一吸入气流 13，其由气路 P 吸入到气路 R 中，并最终通过病人接口设备 4 吸入到病人的呼吸系统中。如图所示，吸入气流 13 至少包含有气流 10 中所夹带的一部分药物 9。病人通过病人接口设备 4 的呼气动作会使呼吸气路 R 中的压力产生瞬时的上升，由此会使来自病人接口设备的呼出气流 14 经呼吸气路 R 在连接点 5 处流到气路 P。呼出气流 14 在连接点 5 处与压力调节气路 P 中的气流 10 汇合从而形成气流 11，气流 11 又经压力调节设备 3 作为气流 12 流到大氣中。

[0066] 双水平系统类似于系统 100，但双水平系统可采用可变流量阀，该可变流量阀与压力传感器相连从而改变呼吸气路 R 中的压力使之与病人的呼吸循环相一致。介入式 CPAP 系统也类似于系统 100，但其会采用例如一个气管内插管作为病人接口设备 4。

[0067] 在图 1 的实施例中，雾化的药物可能会被流过压力发生气路的大量的气流所稀释，并且一部分药物可能最终会损失到大氣中，而永远也不可能到达病人。压力发生气路中气流的量越大，通过病人接口设备流到病人呼吸系统的呼吸气流中雾化药物的百分比就越小。例如，对于一个婴儿来说，如果其从通过压力发生气路的 10 升 / 分钟的总气流中呼吸的呼吸气流为 0.2 到 0.6 升 / 分钟，那么该婴儿可能只吸入主压力发生气路内气流所承载的很小比例，例如 2-6% 的雾化药物。

[0068] 在本发明的一个方面中，将雾化药物输送到压力辅助呼吸系统是以一种高效的方

式来实现的,其没有前述的药物稀释或损失。其中一种结构可涉及一种改进的 CPAP 或双水平系统,其在呼吸治疗的过程中将一雾化药物在主压力发生气路中气流的外面直接引入到病人所吸入的气流中。这种 CPAP 或双水平系统还可配置成在每次治疗时使用少量的液态药物,例如 4ml 或更少的单位剂量。还有,这种 CPAP 或双水平系统采用一种雾化器,其具有一个很小的容量的储腔,从而用 CPAP 或双水平系统给较小的病人提供一种高效的呼吸治疗方法。

[0069] 现在参见图 2,将说明一种采用了本发明 CPAP 的装置的一个实施例。图 2 与图 1 中相同的部件采用相同的附图标记。

[0070] CPAP 系统 200 包括一个主压力发生气路 P 以及一个呼吸气路 R。这里所用的术语“气路”是指两点之间的气体(或其它流体)通路。气路 P 包括一个与一压力调节设备 3 气体相通的流动发生器 2。呼吸气路 R 包括一个在连接点 5 处与气路 P 气体相通的病人接口设备 4。与图 1 所示的 CPAP 系统 100 不同的是,CPAP 系统 200 中的雾化器 6 在压力发生气路 P 外面的连接点 15 处与呼吸气路 R 相通。在 CPAP 系统 200 工作的过程中,大量的气流 8 从流动发生器 2 引入到气路 P,且流到并通过压力调节设备 3 从而维持系统中的正压。

[0071] 在病人通过病人接口设备 4 努力吸气时,呼吸气路 R 中压力会瞬时下降从而使吸入气流 18 由气路 P 吸入到呼吸气路 R 中,并最终通过病人接口设备 4 吸入到病人的呼吸系统中。雾化器 6 在连接点 15 处将雾化药物 9 射入到吸入气流 18 中,从而形成其中夹带有药物 9 的气流 19,该药物被承载通过病人接口设备 4 而进入到病人的呼吸系统。由此,药物 9 仅射入到病人吸入的气流中,从而大大提高了药物 9 输送到病人的效率。病人通过病人接口设备 4 的呼气动作会使压力产生瞬时的上升,由此会使来自病人接口设备的呼出气流 14 经呼吸气路 R 在连接点 5 处流到气路 P。呼出气流 14 在连接点 5 处与气流 8 汇合从而形成气流 16,气流 16 再经压力调节设备 3 作为气流 17 流到大气中。如图 2 所示,与 CPAP 系统 100 相比,CPAP 系统 200 将较大一部分药物 9 直接输送给病人其稀释量较少并且损失到大气中的量也较少。

[0072] 图 3 展示了本发明的一个实施例,其特别适于用在新生儿和婴儿的 CPAP 治疗中。现在参见图 3,主压力发生气路 P 可包括一根气体管道,如柔性软管 32,其接收流动发生器 31 所产生的大量气流。该柔性软管 32 导引该气流通过连接装置 33 流到柔性软管 35,柔性软管 35 继续将该气流送到压力调节设备 34。压力调节设备 34 可连接一个控制器(图中未示出)上,其将系统中的压力调节到所需的 CPAP。呼吸气路 R 可包括一根与雾化器 38 相连的气体管道,如柔性软管 36,其中的雾化器 38 直接(图中未示出)或通过短的一段柔性软管 36 连接到病人接口设备 39。如前所述,作为优选,雾化器 38 紧挨着病人接口设备 39 布置。

[0073] 柔性软管 36 优选地比柔性软管 32 和 35 更薄更软并且直径更小。例如,柔性软管 36 可以是市场能够买到的硅树脂管,其外径大约为 5mm。柔性软管 36 更软的质地能够使病人的头部更为自由地移动,而不会使病人接口设备 39 从病人头上断开。

[0074] 流动发生器 31 通常可包括任何已知的、适用于压力辅助呼吸系统如 CPAP 或双水平系统的加压气源。通常,该流动发生器能够以稍大于大气压力的压力来提供大量的气流,该气流中至少应包括有一部分氧气。例如,该加压气源可以是一个鼓风机或者是一个通气器(如图 3 所示),或者该加压气体也可像医院或医疗单位所看到那样由墙壁供气和/或供

氧装置所产生,或者由一个压力罐或多个压力罐来产生。该加压气体可包括各种已知的氧气和空气、氮气或其它气体的混合气,其可如图2中部件8所示的那样以单一股流提供或者是流到呼吸气路R。

[0075] 压力调节设备34可包括任何已知的能将CPAP或双水平系统中的气压控制并维持在所需压力水平的设备。通常,该压力调节设备34可包括一个气体出口限流设备如压力阀或阈值流阻器(threshold resistor)来调节离开压力调节气路P的气流。气流的阻力可以变化,以便使由呼吸气路R引到病人接口设备39的持续气道正压应适应于使用该装置的特定病人的需要。尽管压力调节设备34通常是布置在连接装置33的下游,但其也可布置在连接装置33处或者是其上游。

[0076] 连接装置33是呼吸气路R与主压力发生气路P气体相通的地方。该连接装置33可包括一个“T”形或“Y”形的中空装置(有时其也被称为“WYE”),柔性软管32、35和36均连接到其上。如图3所示,连接装置33可包括一个进口臂33a和一个出口臂33b,这两个臂一起界定穿过连接装置33本体的主气管道。呼吸臂33c界定一条支气管道,其从主气管道分出并与之气体相通。来自流动发生器31的柔性软管32连接到进口臂33a的上游开口,同时,通向压力调节设备34的柔性软管35连接到出口臂33b的下游开口,由此形成压力发生气路P。柔性软管36连接到呼吸臂33c的下游开口,并与病人接口设备39一起形成呼吸气路R。

[0077] 病人接口设备39直接或者是通过一段尺寸和材料与管子36相同的短的柔性软管连接到雾化器38上。病人接口设备39可包括任何已知的、能够在CPAP设备和病人呼吸系统之间形成气体相通的设备。例如,病人接口设备可包括鼻插管(如图所示)、嘴/鼻罩、鼻罩、鼻咽插管、气管内导管、气管切开插管和鼻咽管等。

[0078] 雾化器38布置在主压力发生气路P和病人接口设备39之间的呼吸气路R中,从而将一雾化药物射入呼吸气路R内由病人吸入的气流中。振动式孔型雾化器是本发明的优选雾化器,例如具体可参见例如美国专利文献US6615824、5164740、5586550、5758637和6085740以及2003年6月18日提交的未授权的美国专利申请10/465023以及2002年10月30日提交的10/284068。所述专利和申请的全文并入这里。

[0079] 特别优选的雾化器是一种如图4所示或者是由Aerogen公司推向市场的最新型的肺部药物输送系统(Pulmonary Drug Delivery System, PDDS)的“微型”雾化器38。如图4所示,雾化器38可包括一个筒体41,其尺寸较小,例如外径大约为15mm并且长度大约是20mm。筒体41的一端可具有一个上端药口42,另一端可连接到一个大体为L形的臂43上。臂43的远端包括一个大体为“T”形的连接装置44,具有一个进口嘴45和一个出口嘴46。如图3所示,将管子36的下游端滑接到进口嘴45上并且将病人接口设备39直接或者是通过一短段管36连接到出口嘴46上就能通过连接器44将雾化器38连接到呼吸气路R上。筒体41还包括一个固定夹47,其包括内凹的槽道48,该固定夹47能夹住柔性软管36从而将雾化器38进一步固定并支撑在管子36上。雾化器38优选很轻,例如其净重(不含液体时)为5gm或更少,最为优选的是3gm或更少。本发明特别优选的雾化器的净重为1-2gm。

[0080] 现在参见图5,雾化器38的筒体41中可包括一个储腔51以便承装要输送给病人呼吸系统的液态药物,该雾化器38还包括有一个振动式孔型气雾发生器52以便将液态药物雾化。上端药口42可用来将液态药物送入到储腔51中,此外还可设有一个可拆卸的塞

子（图中未示出）来密封药口 42。储腔 51 在尺寸上应能容纳少量的药物，例如 4ml 或更小的体积，优选为 1-3ml。气雾发生器 52 可布置在储腔 51 的下端药物出口 54 处，以便使液态药物能通过重力作用从储腔 51 流到气雾发生器 52（流 G）。

[0081] 气雾发生器 52 可包括一个压电元件以及一个振动部件，该振动部件上有在其第一表面和第二表面之间延伸的多个锥形孔。典型的振动式孔型气雾发生器在前面引用的美国专利文献 US5164740、5586550、5758637 和 6085740 中详细说明，这些文献的全文以参考的方式并入到这里。一般来讲，振动部件朝上的第一表面接收来自储腔 51 的液态药物，在振动部件振动时，药物液滴就从孔射出，由此就在振动部件的第二表面处形成雾化药物。本发明的气雾发生器优选又轻又小，例如其大约为 1gm。

[0082] 气雾发生器 52 在位置上应有助于液态药物从储腔 51 流到气雾发生器 52，并有助于雾化药物从气雾发生器 52 流入到臂 42 中。臂 42 可包括一根供应管 55，其一端与气雾发生器 52 流体相通，另一端与连接装置 93 流体相通，以便能将雾化药物流（流 A）引向连接装置 93。连接装置 93 可包括一根气体管道 56，其一端由进口嘴 45 内的进口管道 57 所限定，其另一端由出口嘴 46 内的出口管道 58 所限定。连接装置 93 的气体管道 56 可以很小，例如用于婴儿时其体积小于 10cc，由此能够减小呼吸气路中的无效腔（dead space）。

[0083] 柔性软管 36 的下游端（图 3）可连接到连接装置 93 的进口嘴 45 上，从而将呼吸气路中的气流 B 引导进连接装置 93 的气体管道 56 的进口管道 57 中。在供气管道 55 中的雾化药物流 A 流入到连接装置 93 的气体管道 56 中，雾化的药物就夹带在气体管道 56 中的气流 B 中。然后，夹带的雾化药物和气体的混合物（流 AB）就经出口嘴 46 中的出口管道 58 流出气体管道 56，并继续流到病人的呼吸系统。

[0084] 雾化器 38 可连接到一个控制器（图中未示出）上以便控制气雾发生器的操作和为其供电。作为优选，该控制器以及其它的电子元件用小而软的导线、电缆和连接器连接起来。其它可以与雾化器 38 相连的部件可以是例如定时器、状态指示装置、液态药物供应管或注射器等，所有这些均是本领域技术人员已知的，并且在前面提到的专利和申请中有详细的描述。

[0085] 本发明的微型振动式孔型雾化器如此小并且安静，以致于其可放置在距病人的嘴巴、鼻子或者是人造气道很近的地方。这样放置能够进一步确保雾化药物能够直接引入到 CPAP 病人所吸入的气流中（即进入呼吸气路中），并消除将药物引入到流动发生器所产生的大量气流（即压力发生气路中）所引起的稀释作用。图 6 展示了一种典型的成人用 CPAP/双水平系统，其包括一个流动发生器 501，该流动发生器通过单一的一根柔性软管 502 连接到一个鼻罩或者是全面罩 503 上。由通过管子 502 和面罩 503 之间旋转阀 504 中的固定孔泄漏出来的气流来维持压力。在一可替换实施例中，固定孔 505 可布置在面罩 503 的顶部（鼻梁之上）。在这两个实施例中，整个呼吸气路 R 均含在病人接口设备中。雾化器 506 连接到面罩 503 上，由此雾化药物就会离开雾化器而直接进入病人嘴巴和鼻子周围的呼吸气路中。以此方式，通过减少雾化药物必须经过的行程，即减小呼吸气路的长度，提高了系统的效率。在另一实施例中，气雾发生器只在病人吸气时工作，进一步提高了系统的效率。

[0086] 图 7 所示为本发明另一个适用于成人的实施例。CPAP 装置 700 包括柔性软管 701，柔性软管 701 用来将气流 F 从流动发生器（图中未示出）引导流过“Y”形连接装置 703 和柔性软管 702 并流到压力调节设备（图中未示出）从而形成压力发生气路 P。肘形连接装

置 704 在连接装置 703 处将压力发生气路 P 连接到呼吸气路 R。呼吸气路 R 包括一根较小的柔性软管 705, 其用来将气流 I 从肘形装置 704 引导到病人接口设备 (图中未示出)。雾化器 706 布置在管子 705 上, 如前所述, 以便将雾化药物夹带到病人所吸入的气流 I 中。

[0087] 图 8 示意性地展示了一种采用了一雾化器的通气系统。通气器系统 800 包括一个与呼吸气路 R 流体相通的通气器气路 V。当一个部件 通过一通道、开口、管子或者是其它能使气体、蒸气等通过的管道与另一个部件连接时其与另一个部件“流体相通”。

[0088] 气路 V 包括一个通气器 802, 该通气器与吸气管 803 和呼气管 804 流体相通, 同时吸气管 803 和呼气管 804 汇合于“Y”形连接装置 805。呼吸气路 R 包括一病人接口设备 806, 其在连接装置 805 处与气路 V 流体相通。雾化器 807 在连接装置 805 上游的连接点 808 处与气路 V 流体相通。在工作中, 加压气流 809 从通气器 802 引入到吸气管 803 中并流到且通过连接点 808。雾化器 807 在连接点 808 处将一雾化药物 810 喷入气流 809 中从而形成一内含雾化药物 810 的混合气流 811。气流 811 流过连接装置 805 并送到病人接口设备 806, 并最终当病人吸气时经病人接口设备 806 送到病人的呼吸系统。病人经病人接口设备 806 的呼气动作会形成呼出气流 812, 其从病人接口设备 806 流过连接装置 805 流到呼气管 804 并回到通气器 802。

[0089] 现在参见图 9, 连接装置 905 包括能连接到吸气管 903 的吸气支管 921、能连接到呼气管 904 上的呼气支管 922 以及能连接到呼吸气路 R 上的呼吸支管 923。气流 911 (内含药物气雾颗粒) 从吸气管 903 流入到吸气支管 921 中, 然后在连接点 924 处遇到其流路的一个锐角变化 (其由 $\Delta 1$ 表示)。当气流 911 试图在连接点 924 处转过该锐角时, 一部分气流 911 在连接点 924 处撞击所遇到管壁和凸脊。结果, 气流 911 中有一部分 911a (以及其中所夹带的药物气雾颗粒) 会转到呼气支管 922 并经呼气管 904 损失掉。气流 911 中剩下的部分继续流过呼吸支管 923 并流到呼吸气路 R。在病人呼气时, 呼出的气流 912 从呼吸气路 R 流过呼吸支管 923、呼气支管 922 以及呼气管 904 回到通气器 (图中未示出)。

[0090] 现在参见图 10 来描述根据本发明的一机械通气器系统的一个实施例。通气器系统 1000 包括一个通气器气路 V 和一个呼吸气路 R。通气器气路 V 包括一个与吸气管 1003 和呼气管 1004 流体相通的通气器 1002, 其中吸气管 1003 和呼气管 1004 汇合于本发明的连接装置 1035。呼吸气路 R 包括一个病人接口设备 1006, 其在连接设备 1035 处与气路 V 流体相通。雾化器 1007 可连接到连接装置 1035 上并与之流体相通。作为选择, 雾化器 1007' 可连接到吸气管 1003 上并与之流体相通。在通气器系统 1000 的工作过程中, 加压气流 1009 从通气器 1002 引入到吸气管 1003 中并流到且通过连接装置 1035。雾化器 1007 (或 1007') 将一雾化的药物 1010 喷入到气流 1009 中从而形成内含药物 1010 的气雾颗粒的混合气流 1011。气流 1011 经连接装置 1035 送到病人接口装置 1006, 并最终送到病人的呼吸系统。病人经病人接口 1006 的呼气动作会形成呼出气流 1012, 其从病人接口设备经连接装置 1035 流到呼气管 1004 并回到通气器 1002。

[0091] 如图 11 所示, 连接装置 1135 的一个实施例可包括一管状主体部件 1141, 其具有一直的纵向腔体 1142, 该腔体中能与吸气管 1103 相连的第一端 1143 接有一开口, 并且能与呼吸气路 R 相连的第二端 1144 接有一个开口。连接装置 1135 可进一步包括一个支管部件 1145, 其具有一腔体 1146, 该腔体 1146 在中间开口 1147 处与腔体 1142 相通。气流 1111 (其中包含有由雾化器 1007' 喷入吸气管 1003 中的气流 1009 中的药物气雾颗粒——

参见图 10) 从吸气管 1103 经第一端 1143 中的开口流入腔体 1142。与图 9 所示“Y”形连接装置 905 不同的是, 连接装置 1135 提供的气流 1111 (其内含有雾化药物) 沿着一条直的没有障碍的路径流到呼吸气路 R, 其中没有任何部分气流会转到支管部件 1145。换句话说, 气流 1111 的流路实质上没有角度变化。结果, 气流 1111 中所包含的全部药物气雾颗粒均经呼吸气路 R 高效地输送到病人那里。在病人进行呼气时, 呼出的气流 1112 从呼吸气路 R 经腔体 1142 流到支管部件 1145 的腔体 1146, 并经呼气管 1104 回到通气器 (图中未示出)。

[0092] 在图 12 所示的本发明的另一个实施例中, 连接装置 1250 包括管状主体部件 1251、一支管部件 1254 (其可连接到图 11 中的呼气管 1104 上) 以及一个可连接到雾化器 (图中未示出) 的开口 1255, 其中的管状主体部件 1251 具有第一端 1252 (其可连接到图 11 中的吸气管 1103 上) 和第二端 1253 (其可连接到图 11 中的呼吸气路 R 上)。来自通气器 1002 (图 10) 的气流 1209 经主体 1251 的第一端 1252 中的开口流入腔体 1258。雾化器 1007 (图 10) 将雾化后的药物 1210 经邻近腔体 1258 的第一端 1252 的开口 1255 引入到腔体 1258 的气流 1209 中。现已发现, 任何伸入到腔体 1258 中的突起均会使气流 1209 中产生紊流, 其会导致气雾颗粒沉积在腔体 1258 的腔壁上。因此, 如果使用的是振动式孔型雾化器, 那么该雾化器的振动片优选为完全布置在雾化器的开口 1255 之内, 其最为优选的是与腔体 1258 的内表面 (壁面) 齐平。雾化的药物 1210 夹带在气流 1209 中从而形成内含雾化药物 1210 的气流 1211。气流 1211 沿着一条没有障碍的直线路径行进流过腔体 1258, 然后从第二端 1253 中的开口流出送到呼吸气路 R。在病人进行呼气时, 呼出的气流 1212 从呼吸气路 R 经腔体 1258 和中间开口 1256 流到支管部件 1254 的腔体 1257, 并经呼气管回到通气器。

[0093] 本发明的呼吸气路可包括一病人接口、以及可选的、在通气器气路和病人接口设备之间实现流体相通所需的连接器和用户管。病人接口设备可包括前面所述的任何已知的用来给病人呼吸系统提供气体连通的设备, 如鼻插管、嘴 / 鼻罩、鼻罩、鼻咽插管、气管内导管、气管切开插管以及鼻咽管等。

[0094] 在图 8-16 所示的本发明的实施例中, 本发明所用的雾化器可以是任何适于形成像液滴或干粉颗粒 (以下称之为“气雾颗粒”) 这样气雾剂的气雾剂发生器, 例如喷瓶、喷管、振动式孔型雾化器、超声波雾化器、喷射式雾化器等。雾化器可包括: 一个储腔, 其用来承装一种要输送到病人呼吸系统的液态药物; 一气雾发生器, 其用来雾化液态药物。该雾化器的位置设置应能将气雾颗粒直接引入压力辅助呼吸系统的一个气路中。例如, 该雾化器可经一单独的连接器和一个与雾化器本体做成一体的连接器或者一个与连接装置做成一体的连接器而连接到一通气器系统的一条气路上。然而, 如上所述, 特别优选的“振动式孔型”雾化器包括有一个振动部件以及带有多个锥孔的圆顶形孔板。当该板以每秒 100000 次的频率振动时, 微泵作用 (micro-pumping action) 会使液体通过锥孔抽出, 从而形成低速的气雾剂, 并且该气雾剂中的液滴尺寸在一个精确限定的范围内。这种雾化器可从加利福尼亚 Mountain View 的 Aerogen 公司买到。

[0095] 如前所述, 由于本发明效率得到了提高, 因此雾化器的储腔在尺寸上可以只需容纳较少量的药物即可。例如, 雾化器储腔的容量可等于药物的一个单位剂量, 即足以进行一次治疗所需的量, 同时几乎所有药物都可输送到病人而不需对储腔进行补充。这一点特别有利于采用磷脂表面活性物质进行的呼吸治疗, 因为这些药物非常稀缺、昂贵并且由于其

粘性很大而很难被输送。此外,本发明不需要从外部容器将药物泵到雾化器,尽管在本发明的某些应用中可这样做。

[0096] 如前面结合图 3 所述的那样,雾化器可连接到一个控制器上以便控制气雾发生器的操作和为其供电,同时雾化器还可与其它的电子元件相连。在一实施例中,该控制器可以与一个 CPAP 系统控制器集成到同一个罩壳中。此时,这两个系统可使用相同的电源并电通信。

[0097] 在用于一个机械通气器系统中时,雾化器可方便地布置在通气器气路中或者是呼吸气路中。在一示例中,该雾化器可用一个单独的连接器或者一个与通气器的本体集成在一起的连接器而连接到通气器气路的吸气管上。这种连接器能够为气雾颗粒提供管道使其从雾化器的气雾发生器行进到通气器气路内的气流中,以便将气雾颗粒夹带到该气流中。在另一示例中,该雾化器可如前面结合图 12 所描述的那样连接到本发明连接装置的一个开口。

[0098] 例如,图 13 所示的连接装置 1350(其对应于图 12 中的连接装置 1250)将通气器气路 V 的吸气管 1363 和呼气管 1364 与呼吸气路 R 的呼吸管 1369 相连。当通气器气路中需要雾化器时,如前面结合图 12 描述的那样,其可连接到连接装置 1350 的开口 1355 上。作为选择,该雾化器可使用前面所述的连接器中的一种连接到吸气管 1363 上。

[0099] 在其它的实施例中,将雾化器布置在呼吸气路中是可具有优势的。例如,将雾化器紧挨着病人的鼻子、嘴或者是人造气道布置,如直接布置在气管内导管(ETT)的吸气点旁边,或者是紧挨着鼻管或鼻罩布置,这样可进一步提高雾化药物输送给病人的输送效率和输送的控制性。由于当气雾颗粒试图进入病人接口设备时其会撞击到连接器的边缘,此时在病人接口设备的连接处可能会出现气雾颗粒的明显沉积,因此令雾化器尽可能地靠近病人接口设备能够使气雾发生器和病人接口设备之间的“无效腔(dead space)”尽可能地小。这种无效腔的减小或消除能够明显地减少气雾颗粒在进入病人接口设备时的损失。

[0100] 图 13 展示了如何将雾化器布置在通气器系统的呼吸气路 R 中的一个示例。雾化器 1361 布置在 ETT 管 1367 和通气器气路 V 之间,其中 ETT 管通过连接装置 1365、呼吸管 1369 和连接装置 1350 与通气器气路 V 彼此相连。在这些实施例中,呼吸气路 R 中需要一个第一雾化器,并且通气器气路 V 中需要一个第二雾化器,其中的第二雾化器作为选择可以按照前述方式用开口 1355 连接到连接装置 1350 上。连接器 1365 特别适用于这种应用,因为连接器 1365 的支管部件 1368 给气雾颗粒限定了一个弧形通道,这里的气雾颗粒自连接装置 1350 上所连接的第二雾化器经呼吸管 1369 而来。该弧形通道使气雾颗粒在行进到 ETT 管 1367 时对支管部件 1368 管壁的撞击减到最小,结果气雾颗粒在这里的损失也减到最小。连接器 1365 还可具有一个开口 1362 以便在需要时给病人施用液体。

[0101] 现在参见图 14,图 14 展示的是图 13 中呼吸气路 R 的放大剖视图,其中的雾化器 1461 可包括一个矩形的储腔 1471,其角部是圆的,并且还带有连接器底座 1473。储腔 1471 能够承装液态药物以便输送到病人的呼吸系统。振动式孔型气雾发生器 1472 与储腔 1471 流体相通并能雾化借助于重力从储腔 1471 供给的液体药物。作为优选,储腔 1471 可旋转地安装在连接器底座 1473 上,以便使该储腔 1471 可例如绕着轴 A 移动。这样,无论病人和/或呼吸气路其它部件的位置如何变化,均能轻松地改变储腔 1471 的位置,使得液态药物能够以最佳的方式借助于重力供给到气雾发生器 1472。例如,当病人躺下并且 ETT 管 1467 处

于大体垂直的位置时,可将储腔 1471 放置在气雾发生器 1472 的上方,以便借助于重力将液体药物送到气雾发生器 1472。如果病人呈现坐姿状态并且 ETT 管 1467 处于一个大体水平位置时,可将储腔 1471 旋转 90 度,从而维持其处于气雾发生器 1472 上方的最佳的位置,以便使液态药物继续借助于重力送到气雾发生器 1472。

[0102] 连接器底座 1473 可进一步包括主体部件 1474,该主体部件 1474 具有进口 1475 和出口 1476,其中的进口 1475 能够在主体部件 1474 的一端与连接器 1465 互连,其中的出口 1476 能够在主体部件 1474 的相对的一端与气管内导管 1467 互连。纵向腔体 1477 从进口 1475 经主体部件 1474 延伸到出口 1476,从而为从连接器 1465 到气管内导管 1467 的气流形成一条直的流路。气雾发生器 1472 的振动板布置在连接器底座 1473 的开口 1478 中,并优选与腔体 1477 的内壁齐平,以便使由气雾发生器 1472 所产生的药物气雾颗粒以最小量的紊流直接喷入腔体 1477 内的气流中。

[0103] 图 15 展示了一种采用了本发明鼻管的新生儿或婴儿用的 nCPAP 系统。该 nCPAP 系统的主压力发生气路可包括:柔性软管 1581 和 1583,其用来引导常规气流发生器(图中未示出)所产生的大量气流;连接装置 1582,其用来将管子 1581 和 1583 连接到 nCPAP 系统的呼吸气路上;以及压力调节设备 1584。该压力调节设备 1584 可连接到一个控制器(图中未示出)上,该控制器调节系统中 CPAP 的水平。雾化器 1585 经呼吸管 1587 连接到鼻管 1586 上,其在位置上应能将药物气雾颗粒喷入到从连接装置 1582 到鼻管 1586 的气流中。作为优选,呼吸管 1587 比柔性软管 1581 和 1583 更薄更软并且直径更小。例如该呼吸管 1587 可以是市场上可以买到的硅树脂管,其外径大约为 5mm。呼吸管 1587 较软的质地能使病人的头部在鼻管 1586 不从病人身上断开的情况下较自由地移动。其内含有气雾颗粒的气流 1588 经呼吸管 1587 流到鼻管 1586,并最终流到病人的鼻孔和呼吸系统。

[0104] 现在参见图 16,本发明的鼻管 1686 可包括一个管状进口部分 1691,其通过管状分叉部分 1693 连接到一对鼻管 1692 上。进口部分 1691 内的腔体 1694 与管状分叉部分 1693 的各分支管中的基本平行的腔体 1695 和 1696 流体相通,由此就形成了从进口部分 1691 到鼻管 1692 延伸的一条逐渐叉开的管道。包含有雾化器 1585(图 15)所喷出的气雾颗粒的气流 1688 被呼吸管 1687 引导流过进口部分 1691 中的腔体 1694 并流到连接点 1697,在这里,气雾颗粒的流路被分开从而沿着腔体 1695 和 1696 到管 1692。根据本发明,腔体 1694 与腔体 1695 和 1696 在连接点 1697 所限定的气雾颗粒的流路之间的角度变化较小,即角度 $\Delta 2$ 和 $\Delta 3$ 不大于 15 度。结果,气流 1688 中所包含的几乎所有的药物气雾颗粒均到达鼻管 1692,并最终到达病人的鼻孔。由于气雾颗粒在本发明的鼻管中损失被减到最小,因此气雾药物的输送效率大大提高。

[0105] 图 15 和 16 所示的实施例特别适用于治疗 iRDS,这一点将在后面更详细地描述。本发明的这个实施例提供了一种高效的方式来将一种振动式孔型气雾发生器与 nCPAP 系统集成起来,其能在进行 CPAP 治疗的同时输送表面活性物质药物。结果,就不需通过除管术来施用表面活性药物,由此降低气道损伤以及二次感染的风险。

[0106] 本发明的一个实施例提供了一种给一受治疗者,优选为一个表现出一种或更多种感染症状或者其它呼吸道疾病或呼吸道紊乱的病人输送雾化药物的方法。该方法总体包括以下步骤:将该受治疗者连接到一个压力辅助呼吸系统上,该压力辅助呼吸系统包括一气流发生器、一条将气流发生器连接到受治疗者呼吸系统上的气路以及一个用来将药物气雾

颗粒喷入所述气路中的气雾发生器,其中的气路为喷出的气雾颗粒限定了一条角度变化不大于15度的流路。流路的较大角度变化,如12-15度,最适于采用了鼻管的压力辅助呼吸系统,特别是在与表面活性药物一起使用时更是如此。在其它应用中,流路优选采用较小的角度变化,即流路的角度变化不大于12度,最为优选的是没有流路角度的变化(直的流路)。

[0107] 在本发明实际使用中所用的药物可以是那些通常以气雾形式使用的、用来治疗上述疾病的任何药物,如各种抗生素或者是抗生素(其优选用在通气系统中)与表面活性药物(其优选用在CPAP系统中)的混合物。抗生素例如包括:如大环内酯物的抗革兰氏阳性试剂,如红霉素、克拉霉素、阿红霉素;以及糖肽,如万古霉素类(vancomycin)和替考拉宁(teicoplanin);以及其它的能够溶解或者悬浮并用作合适气雾剂的抗革兰氏阳性试剂,如噁唑烷酮类药物(oxazolidinone),奎奴普汀/达福普汀(quinupristin/dalfopristen)等。可用作抗革兰氏阴性试剂的抗生素可包括:氨基糖苷抗生素,如庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星、硫酸链霉素、奈替米星;喹诺酮类,如环丙沙星、氧氟沙星、左旋氧氟沙星;四环素类如土霉素、双氧土霉素、米诺环素、和磺胺甲基异恶唑(cotrimoxazole);以及其它的能够溶解或者悬浮并用作合适气雾剂的抗革兰氏阴性试剂。表面活性药物将在后面详细讨论。

[0108] 本发明的加压辅助呼吸系统还可包括此类系统中通常会有任何其它部件,如湿度调节器、过滤器、量规(gauge)、收集痰液和其它分泌物的装置以及用来控制呼吸循环的控制器、雾化器和/或其它部件。在本系统中加上湿度调节器具有特别的优势,因为对湿度的控制能够影响到气雾颗粒的输送效率。例如,应防止气雾颗粒出现明显地吸湿膨胀,因为这些颗粒浸上水就会凝结到系统的管壁上。呼吸循环控制器也非常适用于本发明,因为它们可用来仅在呼吸循环的吸气阶段或者是湿度调节器未工作时才使气雾剂的施用进行,由此可进一步提高系统的效率。

[0109] 如图17所示为本发明一优选实施例,其包括一CPAP系统1700,该系统1700具有一主压力发生气路P、一呼吸气路R以及一个辅助气路A。如前所述,这些与市场上可买到的加压辅助呼吸系统相连的管子通过使气路上的各个部件之间保持流体相通而产生了一条用于气流的“气路”。这些管子可由各种材料制成,这些材料非限定性地包括各种塑料、金属以及复合材料,其可是刚性的也可是柔性的。这些管子可用各种连接器、适配器、连接装置等,以可拆的方式或者是固定的方式连接到气路的各个部件上。气路P包括一个流动发生器1702,其经管道1701与压力调节设备1703流体相通。

[0110] 呼吸气路R包括一病人接口设备,即鼻管1704,该鼻管1704经管子1706在“T”形连接装置1705处与气路P相通。管子1706优选为一根柔性软管,其直径要小于管道1701的直径,例如管子1706的外径为5-8mm或更小。雾化器1707(包括气雾发生器)在连接点1708处与管子1706流体相通。雾化器1707能够将雾化的药物直接喷入病人吸入的气流中,即呼吸气路R中的气流中,其优选布置在病人鼻子、嘴或者人造气道(如气管内导管)的近旁。雾化器1707自身可包括一内置的连接器以便连接到管子1706上(如图所示),其也可用一根单独的管子或连接器进行连接。

[0111] 辅助气路A包括柔性软管1711,优选地,其外径与管子1706相同。该柔性软管1711用来将气流传感器1709在“T”形连接装置1710处与管子1706相连。连接装置1710优选靠近鼻管1704布置,但其应处在雾化器1707的上游,以便使雾化器1707所喷出的气雾颗粒才不会转向到管子1711中去。连接装置1710和流量传感器1709之间的管子1711

中可布置一个可调节的阻尼阀 1712,其用来对流过流量传感器 1709 的气体流量进行调节,并优选将其调节到传感器 1709 最佳流量范围的中间值上。在连接装置 1710 和流量传感器 1709 之间的管子 1711 中还可布置一次性的过滤器 1713,以便去除病人生病的呼吸系统所产生的、由呼出气体流过流量传感器 1709 时所带的细菌、病毒和 / 或其它污染物。

[0112] 图 18 展示了 CPAP 系统 1700 的操作,该图是 CPAP 系统 1700 的放大剖视图。大量的气体 1820 从流动发生器 1802 引入气路 P,并经管道 1801 流到压力调节设备 1803,该压力调节设备 1803 维持整个系统的持续正压。吸入气流 1821,其通常为气流 1820 的大约 10%,从压力发生气路 P 的管道 1801 流入到呼吸气路 R 的管子 1806 中,以给病人的呼吸系统提供流量较恒定的吸入空气,从而根据常规的 CPAP 系统原理帮助病人吸气动作。在连接点 1810 处,吸入气流 1821 的一部分 1821a 经管子 1806 流到鼻管 1804,吸入气流 1821 的一部分 1821b 则经管子 1811 转向到流量传感器 1809。

[0113] 气流 1821a 流过连接点 1808,在其处由雾化器 1807 的气雾发生器所产生的雾化药物颗粒 1822 被引入到气流 1821a 中。由此形成的、内含夹带的气雾颗粒 1822 的气流 1823 最终经鼻管 1804 流到病人的呼吸系统中,由此就将雾化药物输送到病人的呼吸系统。气流 1821b 流过管子 1811 和可调节的阻尼阀 1812,其经调节可将气流 1821b 的流量减少为减少的气流 1821c,例如气流 1821c 的流量可大约为气流 1821b 流量的 20%。减少后的气流 1821c 接着再经一次性过滤器 1813 流到流量传感器 1809,并最终释放大气中。当气流 1821c 流过流量传感器 1809 时,流量传感器 1809 会测出气流 1821c 的体积流量并在 CPAP 系统 1700 的电路 1825 中生成一个用来表征气流 1821c 的第一电信号,例如一定的输出电压。由于气流 1821c 直接正比于吸入气流 1821,因此由气流 1821c 得到的第一电信号可被系统用来识别病人何时在吸气并继续雾化药物的输送。

[0114] 当病人呼气时,呼出气流 1824 经鼻管 1804 流到管子 1806,然后在连接装置 1810 处通过管子 1811 转向。呼出气流 1824 与管子 1811 中的吸入气流 1821b 混合从而形成等于气流 1824 和 1821b 的流量总和的流量。气流 1824 和 1821b 的混合气流流过可调节的阻尼阀 1812,其总流量以与前面描述的用于单独的气流 1821b 的相同方式被减少(在图 18 中其被标识为气流 1821c 和 1824a 的混合气流)。一次性过滤器 1813 将混合气流中可能存在的任何细菌、病毒或者是其它污染物去掉,结果,气流 1824a 和混合气流就随后流过流量传感器 1809。当气流 1821c 和 1824a 的混合气流流过流量传感器 1809 时,流量传感器 1809 能够检测出该流量相对于只有气流 1821c 时的变化(增加)。结果,流量传感器 1809 就在电路 1825 中生成一个第二电信号,该电信号不同于只有气流 1821c 时所产生的第一电信号。该第二电信号由电路 1825 传送到雾化器 1807,并使其关闭其气雾发生器。气雾发生器停止工作,使得将气雾颗粒 1822 引入气流 1824a 也被停止。由于第二电信号是由气流 1821c 和 1824a 的混合气流的体积流量产生的,因此其表示出现了呼出气流 1824。因此,系统可用该第二电信号来识别病人何时在呼气,并停止雾化药物的引入。由此就不会有气雾剂在病人呼气时引入到管子 1806 中,因此就不会有气雾药物夹带到呼出气流 1824 中并最终释放大气而损失掉。

[0115] 当病人的呼气动作停止并再次开始吸气时,呼出气流 1824 中断,系统中只有吸入气流 1821。结果,只有气流 1821c 流过管子 1811。此时流量传感器 1809 检测出流量的这种变化(减小),并生成第一电信号,此信号被发送到雾化器 1807。该第一电信号使雾化器

1807 开启气雾发生器并恢复将气雾颗粒 1822 引入到气流 1821a 的操作。雾化器 1807 的气雾发生器的这种启停与病人的呼吸循环协同起来能使雾化药物仅在病人吸气时引入到本发明的 CPAP 系统中。其结果是药物的输送效率大大提高,且药物排放到大气的损失相应地减少。

[0116] 如前所述,压力调节设备 1803 可包括任何已知的用来控制并维持 CPAP 系统中气压在所需恒定水平的设备。该压力调节设备 1803 通常可包括一气体出口限流装置,如压力阀或者是能够调节离开压力调节气路 P 的气流的阈值流阻器。在其它应用中,气流的调节可由通过下面的方式来实现:将气流释放到一个内含预定量水的标准容器中,其中系统内的压力表现为容器中水升高的高度。无论所用的压力调节设备如何,压力发生气路中气流的流阻均可变化,以便使由呼吸气路 R 引导到病人接口设备 1804 的持续气道正压应能适应使用该装置的特定病人的需要。

[0117] 尽管连接装置 1805 通常可包括“T”形或“Y”形的中空装置(有时其被称为“WYE”),但其也可采用其它的形状。如图 18 所示,柔性软管 1806 连接到连接装置 1805 上,并限定一支气管道,其从压力发生气路 P 分开并与其气体相通。管子 1806 最终连接到病人接口设备,如鼻管 1804,从而形成呼吸气路 R。柔性软管 1806 优选为比包括压力发生气路 P 的管子 1801 更薄更软并且直径更小。例如,该柔性软管 1806 可以是市场上能够买到的硅树脂管,其外径大约为 5-8mm。

[0118] 雾化器 1807 可以是任何已知的、能够雾化(使成气雾状)CPAP 系统所用药物的设备,但如上所述,其优选是一个又轻又小并具有振动式孔型气雾发生器的雾化器。

[0119] 本发明的流量传感器 1809 可以是一种已知的流量传感器,只要其能检测出流过其中的流体体积流量的很小变化并且能够生成一个表征该流量的电信号,如输出电压,即可。特别优选的用于本发明的流量传感器可从日本的欧姆龙公司买到,其型号为“MEMS Flow Sensor, Model D6F-01A1-110”。该欧姆龙的流量传感器能够检测出 0-1L/min(升/分钟)(在 0℃和 101.3kPa 的压力下)的流量。该欧姆龙流量传感器所测得的流量和因此而产生的输出电压之间的关系概述在下面的表 1 中:

[0120] 表 1

[0121]	流量 (L/min)	0	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0
[0122]	输出电压 (VDC $\pm$ 0.12)	1.00	2.31	3.21	3.93	4.51	5.00

[0123] (注:表 1 的测量状态为:电源电压为 12VDC,环境温度为 25℃并且环境湿度为 25-75% RH。)

[0124] 雾化器 1807 可经 CPAP 系统的电路 1825 连接到流量传感器 1809 上。例如,雾化器 1807 可连接到一控制器(图中未示出)上,该控制器响应于流量传感器 1809 的信号而开启和关闭气雾发生器。作为优选,该控制器和 CPAP 系统中的其它电子元件用小而软的导线、电缆以及连接器相连。同样可连接到雾化器 1807 上的其它部件例如可以是定时器、状态指示装置、液态药物供应管或注射器等,所有这些均是本领域技术人员已知的,并且在前面提到的专利和申请中有详细地描述。

[0125] 下面的示例将用上述的欧姆龙流量传感器来阐释本发明,但并不旨在将本发明限定于其中特别详细的描述:

[0126] 例 1

[0127] 如图 18 所展示的本发明的一种 CPAP 系统,其可用来对婴儿进行呼吸治疗。该系统可加压到 5cm 水柱的压力,并且流动发生器 1802 可以 10L/min 的速率的恒定气流提供到压力发生气路 P 中。压力发生气路中大约有 1L/min(10%) 的气流可能会流入到柔性软管 1806 中成为气流 1821。在婴儿经鼻管 1804 吸气的过程中,通过阻尼阀 1812 的适当调节以产生气流 1821c 的大约为 0.2L/min(0.2X1 L/min) 流量,大约有 20% 的气流 1821(在图 18 中其被标识为气流 1821b) 可能会在连接点 1810 转到管子 1811 中。气流 1821c 还可流过一个一次性过滤器 1813,但是由于气流 1821c 中只有吸入气体,其中包含极少量的(如果有的话) 污染物,因此过滤器不会从气流 1821c 过滤掉任何明显的东西。然后,气流 1821c 以 0.2L/min 的流量流过上述的欧姆龙流量传感器,根据上述的表 1 该流量会生成大约 2.31VDC 的输出电压。CPAP 系统的电路可设置为能在流量传感器将这个输出电压送到雾化器 1807 时开启雾化器 1807 的气雾发生器。开启气雾发生器就能将雾化的药物引入到 CPAP 系统的呼吸气路 R 中,这样其就能被婴儿吸入了。

[0128] 在呼气的过程中,婴儿可能会经鼻管 1804 呼出大约 0.6L/min 的气流,从而形成呼出气流 1824,其在管子 1811 中与气流 1821b 混合。如前面对于只有气流 1821b 时的描述,阻尼阀 1812 经调节可将管子 1806 中的气体流量减少到原流量的 20%。因此,气流 1821b 就可能会被减少为流量大约为 0.2L/min(0.2X1 L/min) 的气流 1821c,并且气流 1824 就可能会被减少为流量大约为 0.12L/min(0.2X0.6L/min) 的气流 1824a。因此气流 1821c 和 1824a 混合后所形成的混合呼出气流的流量就约等于 0.32L/min。然后,混合呼出气流流过一次过滤器 1813,以将呼出气流 1824a 可能带来的任何污染物去掉,之后其流过欧姆龙流量传感器。再次参见上述的表 1,从中可以看到该欧姆龙压力传感器会对应于 0.32L/min 的混合呼出气流生成一个大约 3.0VDC 的输出电压。CPAP 系统的电路可设置为能在该输出电压被电路 1825 送到雾化器 1807 时将雾化器 1807 的气雾发生器关闭。关闭气雾发生器就会使雾化药物颗粒 1822 引入 CPAP 系统呼吸气路 R 的操作在出现呼出气流 1824 期间停下来。结果,只有极少量的气雾剂夹带在呼出气流 1824 中并最终损失到大气中。在某些情况下,电路 1825 有可能包括一个相位转换电路,其能在需要的时候使气雾发生器的停止提前或延后。

[0129] 当欧姆龙流量传感器中的流量在吸气过程又回到 0.2L/min 时,欧姆龙流量传感器的输出电压也会回到 2.31VDC。由于该电压表征的是病人呼吸循环中的吸气阶段,因此电路 1825 可将其用作一个再次启动气雾发生器的信号,由此雾化药物引入 CPAP 系统呼吸气路的操作就能在吸气的过程中得到恢复。雾化器的开启和关闭循环取决于病人呼吸循环所处的阶段,其在使用 CPAP 系统对婴儿进行呼吸治疗期间可重复,由此就大大减少了这种治疗所需的药物量。

[0130] 例 2

[0131] 参见图 19, CPAP 系统 1900 连接到一个呼吸模拟活塞泵 1930(其可从 Holliston MA01746 的 Harvard Apparatus 买到)从而模拟一个婴儿的呼吸循环。该 CPAP 系统 1900 包括一辅助气路 A,其包括压力阀 1938、一次性过滤器 1939 以及流量传感器 1940,其中的流量传感器 1940 通过本发明的管子 1943 连接到呼吸气路 1942 上。泵 1930 的进口布置有一个可拆的过滤器 1931。过滤器 1931 上连接了一个适配器 1932,其具有两个开孔 1933,这两个开孔分别表示婴儿的鼻孔(可从 St.1 Louis, MO63013 的 Sherwood Medical 买到

Argyle 鼻管)。雾化器 1937(可从 Mountian View, CA 的 Aerogen 公司买到 **Aeroneb®** Progeessional Nebulizer System) 布置在呼吸气路 1942 中靠近适配器 1932 处,从而将一雾化药物输送到流过开孔 1933 的气流中。在泵 1930 的工作过程中,内含所夹带的雾化药物的气体经过滤器 1931 来回流动,其中过滤器 1931 将药物从气流中收集出来。每一次测试后过滤器 1931 所收集的药量由高压液态色谱仪 (HPLC) 测出,并将其与被雾化的总量的进行比较,从而提供出对于气雾剂输送到系统的输送效率的度量。

[0132] 泵 1930 设定为婴儿的通气参数,其潮气量 (tidal volume) 为 10ml,每分钟的呼吸频率为 40 次。经 CPAP 的进口 1935 提供 10L/min 的恒定气流 1934,并且设置阻力压力调节器 1936 以生成 5cm 水柱的压力。雾化器 1937 填装 3ml 的沙丁胺醇 (albuterol) 的硫酸盐溶液 (“沙丁胺醇”)。为了研究同步喷雾 (即,仅在吸气时喷雾) 与持续喷雾的效果,分别进行两组每组 4 次的测试。在第二组测试中,根据本发 明,利用来自流量传感器 1940 的输入,使雾化器 1937 在泵 1930 的呼气阶段停下来。在每次测试后,用 HPLC 测出过滤器 1931 所收集的沙丁胺醇的量,并将其与被雾化的沙丁胺醇的量进行比较从而得出百分数的效率值。其结果在下面的表 2 中概述:

[0133] 表 2

[0134] 连续喷雾:

[0135] 测试序号 效率

[0136] 1 26%

[0137] 2 24%

[0138] 3 22%

[0139] 4 27%

[0140] 平均效率:24.75%

[0141] 同步喷雾:

[0142] 测试序号 效率

[0143] 1 40%

[0144] 2 44%

[0145] 3 51%

[0146] 4 43%

[0147] 平均效率:44.5%

[0148] 上面的结果表明,根据本发明的同步喷雾比连续喷雾可在 CPAP 的过程中经鼻插管输送更多量级的沙丁胺醇。

[0149] 本发明输送雾化药物的高效性对于采用昂贵或稀缺药物的呼吸治疗特别有价值,如前面所述的用雾化表面活性物质来对 iRDS 进行的 nCPAP 治疗。由于大多数表面活性物质都来自于动物,因此当前的供应有限,且尽管也有人造的表面活性物质,但它们的制造既贵又不精细。此外,表面活性物质药物通常都是高粘性的,因此难于输送到病人的呼吸系统。本发明压力辅助呼吸系统效率的提高,以及本发明治疗所需药物较少,这些特点在使用稀缺且昂贵的药物时是非常有利的。

[0150] 在一优选实施例中,本发明雾化器具有一个容量等于药物的单位剂量的储腔。例

如,一剂量液态磷脂表面活性物质药物通常需要将大约 100mg 的表面活性物质滴注入婴儿的肺中才能获得。然而,所需的气雾剂剂量要显得少许多。例如,动物研究人员发现吸入一剂量大约 4.5mg/kg 的表面活性物质就足以显著地提高动物模型中的充氧作用。其间接表明,以气雾剂形式输送到 1kg 婴儿肺部的表面活性物质的充足的单位剂量可能约为 5-10mg。由于液态的表面活性物质通常是以 25mg/ml 的浓度分布在稀释溶液中,因此需要大约 2/5ml (10/25ml) 的液态表面活性剂就能获得 10mg 的有效表面活性物质。根据本发明,新生儿用的 CPAP 系统可设计为能在正常呼吸模式下将全部雾化药物的大约 6-18% 输送到婴儿的肺部。例如,如果雾化器的效率是 10%,那么为了输送单位剂量的雾化表面活性物质,雾化器储腔中所需的表面活性物质溶液的量必须增加 10 倍,即 $10 \times 2/5\text{ml}$ 或 4ml。因此根据本发明,雾化器储腔的容量为 4ml 时就足以给 1kg 的婴儿提供单位剂量的表面活性物质,而不需再对储腔进行补充。

[0151] 这里的单位剂量以及相对应的雾化器储腔的大小均可根据雾化器效率、病人体重以及所需表面活性物质的量而变化,例如,如果上例中婴儿的体重为 3kg,那么单位剂量(以及相对应的储腔的大小)就是大约 12ml 的液态表面活性物质(即 $3\text{kg} \times 4\text{ml}/\text{kg}$)。同样,如果在上例中所需的有效表面活性物质是 5mg,那么单位剂量就是大约 2ml 的液态表面活性物质(即 $5/25\text{ml} \times 10$),如果上例中雾化器的效率为 15%,那么单位剂量就是大约 $22/3\text{ml}$ (即 $2/5\text{ml} \times 100/15$)。

[0152] 本发明的雾化器可以在 20 分钟内由气雾剂施用完单位剂量,并可能少至 5 分钟。气雾剂的生成可以是连续的也可是阶段性的,也可是按时间定量滴定的输送速率;例如,每 10、20 或 30 秒中有 1 秒对最大 4ml 药物雾化。

[0153] 在一实施例中,本发明提供一种治疗疾病的方法,其中的疾病涉及表面活性物质缺乏(其也被称为“表面活性物质损耗症”)或者是表面活性物质功能紊乱(其也被称为“表面活性物质功能紊乱症”)。这些疾病包括但不限于:婴儿呼吸窘迫综合症(iRDS)、急性呼吸窘迫综合症(ARDS)、胎粪吸入综合症(MAS)、哮喘、肺炎(各种肺炎,包括通气器相关的肺炎)、新生儿持续肺动脉高压(PPHN)、先天性膈膜疝(congenital diaphragmatic hernia——CDH)、脓血症、急性肺感染(ALI)、支气管炎、慢性阻塞性肺疾病-慢性支气管炎、囊肿性纤维化、肺移植病以及呼吸道融合病毒(RSV)。由于治疗这类疾病的方法通常都涉及给病人肺部施用天然生成(由动物取得)或人工合成(制造)的肺表面活性物质,因此本方法在现有技术中有时被称为“表面活性物质(替代)疗法”。

[0154] 一般来讲,本发明的方法包括以下步骤:提供一液态肺表面活性物质制剂;用一种气雾发生器,优选为振动式孔型气雾发生器来雾化所述肺表面活性物质制剂,从而形成一种雾化的肺表面活性物质(这里其也被称为“表面活性物质气雾剂”);以及将该肺表面活性物质气雾剂引入到如上述的压力辅助呼吸系统的气路内的气流中,其中的压力辅助呼吸系统优选为 CPAP 系统,其连接到病人的呼吸系统上,由此将治疗有效量的肺表面活性物质输送到病人的肺部。

[0155] 肺表面活性物质是一种复合的并且表面活性很高的物质,其通常由脂类和/或蛋白质构成。它们的主要特性是能够减小肺内的表面张力,并保护肺部不受所吸入颗粒和微生物的伤害和感染。天然形成的肺表面活性物质的组成可能会随着各种因素如对象的种类、年龄和健康状态而变化。因此,具体的天然表面活性物质是什么以及什么应当包括在合

成的肺表面活性物质制剂中均取决于具体的条件。从健康的哺乳动物灌洗肺所分离出来的表面活性物质大约含有 10% 的蛋白质和 90% 的脂, 脂中大约 80% 是磷脂, 大约 20% 是中性脂, 其包括大约 10% 的未脂化的胆固醇。

[0156] 肺表面活性物质通常粘性很高并难于施用。肺表面活性物质可与医用溶剂如水或生理盐水混合, 从而提供一种液态的表面活性物质制剂。在本发明的实际使用中, 优选采用液态的肺表面活性物质制剂, 如浓度为 20-120mg/ml, 优选为 20-80mg/ml 的肺表面活性物质制剂。市场可买到的肺表面活性物质可能是已经混合好的液体, 其同样适用于本发明。市场上可买到的肺表面活性物质例如有: 商标为 CUROSURF (Chiesi Pharmaceuticals)、ALVEOFAC (Boehringer Ingelheim) 和 SURVANTA (Abbott Laboratories) 的天然肺表面活性物质制剂; 以及商标为 EXOSURF (Glaxo Wellcome) 和 SURFAXIN (Discovery Laboratories) 的人工合成类表面活性物质制剂。

[0157] 气雾发生器能够以多种方式来形成气雾剂, 如单物质喷射、离心雾化、凝结、蒸发、散射、超声波、喷射雾化等。如上所述, 振动式孔型气雾发生器是本发明的优选方式。振动式孔型气雾发生器包括一个独特的圆顶形孔板, 其内含有 1000 多个精加工形成的锥形孔, 并被一振动元件所包围。当通电时, 孔板以每秒 100000 次以上的频率振动。如此快的振动能使每一个孔均可用作一个微泵, 其将与板接触的液体抽吸流过所述孔从而形成均匀大小的液滴。结果就形成了特别适于最大肺沉积的低速液态气雾剂。优选的振动式孔型气雾发生器对液体的雾化非常高效, 几乎不会留下残液, 并且其在工作中既不会用到挥发剂也不会发热, 因此能使表面活性物质的分子保持完整性。在前面的美国专利文献 US5164740、5586550、5758637 和 6085740 中对典型的振动式孔型气雾发生器进行了详细的描述, 这些文献的全文以引用的形式并入到这里。

[0158] 孔板中的孔在形状上应能提高液滴形成的速率, 同时还能使液滴保持在一定的大小范围中, 例如可参见 2001 年 3 月 30 日提交的未授权的美国专利申请 09/822573, 其以引用的方式并入此处。这些孔可能特别适用于雾化本发明中粘性的表面活性物质制剂。优选的振动式孔型气雾发生器可从 California, Mountain View 的 Aerogen 公司买到。

[0159] 一般来讲, 上述的装置包括一个内含气雾发生器的雾化器, 其在位置上应能将气雾发生器所生成的表面活性物质气雾剂直接引入到与病人呼吸系统相连的压力辅助呼吸系统的一个气路内的气流中。

[0160] 如上所述, CPAP 系统支持病人的自主呼吸, 其通常包括: 一个用来维持系统内正压的压力发生气路; 一个与病人呼吸系统相连的病人接口设备; 以及一个呼吸气路, 该呼吸气路用来使压力发生气路和病人接口设备之间形成气体连通。CPAP 系统在吸入过程中采用恒定的正压, 从而提高并维持肺容量同时还能减少病人自主呼吸过程的工作量。该正压有效地将气道膨胀开来同时防止其塌陷。将这种 CPAP 系统与振动式孔型气雾发生器组合起来使用能够大大提高表面活性物质气雾剂输送到病人肺部的输送效率。

[0161] 振动式孔型气雾发生器具有多个气雾输送特性, 这些特性使之特别适用于一般的雾化药物, 以及特别是根据本发明的表面活性物质替代治疗中要用到的雾化药物。振动式孔型气雾发生器在生成气雾颗粒时极其高效, 其几乎能 100% 地雾化那些直接接触到孔板的液态表面活性物质。这一特性几乎消除了系统中表面活性物质损失的一个源头。

[0162] 此外, 振动式孔型气雾发生器能输送出精确限定了平均颗粒尺寸的低速气雾剂。

气雾颗粒的尺寸分布和药物输出可通过震动板中孔的尺寸的改变而修改,从而满足特殊病人或特定状况的需要。气雾颗粒的尺寸优选地应调节为小于 $5\mu\text{m}$ 质量中值气动直径 (MMAD),最为优选的是 $1-3\mu\text{m}$ MMAD,以便保持最佳的效率。这些较小的气雾颗粒有助于提高表面活性物质气雾剂的输送性能和肺周围的沉积,由此减少系统中气雾剂的损失。此外,该振动式孔型气雾发生器不会产生大量的热量以及剪切力,而这些会改变表面活性制剂的特征和性质。

[0163] 本发明振动式孔型气雾发生器的气雾输出(流量)明显高于其它类型的雾化器,结果本发明方法的治疗时间大大短于常规的表面活性物质的治疗。例如,在病人肺部沉积的雾化表面活性物质治疗量(单位剂量)可能在 2-400mg 的范围内。在本发明的实际使用中,液态表面活性物质制剂可包括一种浓度为 20-120mg/ml 溶液。本发明振动式孔型气雾发生器的流量是在 0.1-0.5ml/min 的范围内,该流量明显高于相比较的气雾发生器的流量,例如喷射式雾化器的流量通常小于 0.2ml/min。对于表面活性物质缺乏的治疗,如果 1kg 新生儿所需的雾化表面活性物质的单位剂量是 40mg(如 1.0ml 的 40mg/ml 液态表面活性物质制剂),那么本发明的方法在采用流量为 0.4ml/min 的振动式孔型气雾发生器时就能在不到 3 分钟的时间内产生单位剂量的 90%,而相比较的喷射式雾化器则需要填充 3ml 的制剂并且要花 6 分钟以上的时间才能输送完同样的单位剂量。本发明的方法可实现更少的剂量需求以及更短的治疗时间,其能大大提高病人获得优于直接滴注的益处可能性,或者是在治疗方案中雾化器内只需放置非常少的液态表面活性物质。在优选的实施例中,输送到病人肺部的有效表面活性物质的输送量优选在 2-800mg/hr(毫克/小时)的范围内。

[0164] 在优选的实施例中,在具有振动式孔型气雾发生器的雾化器中用来承装液态表面活性物质制剂的储腔的小直径和小尺寸允许雾化器直接放置到呼吸气路中,而不需要加上一个很大的“再呼吸容积(rebreathed volume)”。例如,本发明优选的振动式孔型气雾发生器可加上不超过 5ml 的再呼吸容积。这里所用的术语“再呼吸容积”是指系统中所需的用来在限定空间中产生所需量雾化表面活性物质的气体容积。气动式或喷射式雾化器通常具有 6-20ml 容积的储腔,由此,如果将这样的一个雾化器布置在 CPAP 系统中主气流和病人气道之间的呼吸气路中,就会增加该气路的所不希望的再呼吸容积。再呼吸容积的这种增加会对雾化表面活性物质产生稀释作用,并降低输送系统的效率。

[0165] 在一个优选的可用于任何雾化药物并特别适用于表面活性物质治疗的实施例中,来自一个振动式孔型气雾发生器的表面活性物质气雾剂可形成在直接呼吸气路(如图 20 中的呼吸气路 R)外面的一个内部容积为 5-400ml 的集气腔体中。该集气腔体能在表面活性物质气雾剂排入到呼吸气路之前使其浓度被富集得高于单独用气雾发生器时所生成的浓度。现已发现,集气腔能够提供与呼吸驱动型雾化器相当的气雾表面活性物质的吸入量,例如对于呼吸驱动型雾化器输送同样吸入量所需的时间,集气腔只需不到其 25%的时间就能给雾化器提供表面活性物质的 80%的吸入量。

[0166] 作为本发明采用集气腔的一实例装置,图 20 展示了一个 CPAP 系统 2000,其中主气流 2071 在压力发生气路 P 中行进,而呼吸气流 2072 则在从气路 P 到病人 2073 的呼吸气路 R 中进行。一振动式孔型气雾发生器 2074 布置在集气腔 2075 的上面从而富集由集气腔 2075 中气雾发生器 2074 所产生的表面活性物质气雾剂 2076。集气腔 2075 在尺寸上应能

使表面活性物质气雾剂 2076 的羽流 (plume) 不会冲击到集气腔 2075 的侧壁或底壁,从而减少表面活性物质气雾剂的因此而产生的任何冲击损失。受控制的第二气流 2077 经进口 2078 引入到集气腔 2075 中,从而驱动富集后的表面活性物质气雾剂流 2079 从集气腔 2075 经管道 2080 进入到呼吸气流 2072 中,其中的管道 2080 在邻近病人 2073 的气道的点 2081 处与呼吸气路 R 相交。管道 2080 可具有一个单向阀或者是电磁阀 2082,其控制气流 2079 流到呼吸气路 R,从而将集气腔 2075 中的气体空间与再呼吸容积隔离开来,即来自集气腔 2075 的气流 2079 只是呼吸气流 2072 的一小部分。气流 2079 可以是连续的也可以是断续的,其中表面活性物质气雾剂是在呼吸循环的不连续部分的过程中引入到呼吸气路 R 中。

[0167] 气雾剂发生器,其优选为一振动式孔型气雾发生器,与压力辅助呼吸系统,其优选为一种具有上述以及前述未授权专利申请中描述的一个或更多个效率提高特征的 CPAP 系统的这种独特组合的结果就是,病人在本发明的方法中能够吸入 10-80% 的肺表面活性物质。在特别优选的实施例中,可将超过 30% 的肺表面活性物质输送到病人的肺部。

[0168] 下面的示例展示的是本发明在实际使用中所导致的效率的提高,但本发明并不限于这里所提到的细节。例如,下面的示例并不限于输送某种特定的雾化药物。

[0169] 例 3

[0170] 图 21a 和 21b 是 nCPAP 系统 2100 和 2200 的示意图,其可用来测定 nCPAP 过程中在模拟婴儿呼吸模式下的气雾剂输送情况。该 nCPAP 系统 2100 和 2200 包括呼吸模拟器 2101 和 2201,其由带有开孔的适配器构成,其中的开孔表示婴儿尺寸的鼻插管 2102 和 2202 (Argyle, $n = 3$),这两个开孔与真正的过滤器 2103 和 2203 相连,该适配器连接到往复泵式的动物通气器 2104 和 2204 上,由此形成一个 nCPAP 系统。肺模拟器 2100 和 2200 可设定为婴儿的通气参数 (VT10ml,呼吸频率为 40 次 / 每分钟)。来自通气器 2104 和 2204 的流量为 10L/min 的恒定氧气流可用来生成 5cm 水柱的 CPAP,该压力可由阈值流阻器 2105 和 2205 来进行调节。

[0171] 在这两个系统中,液态药物 (0.5ml 的 0.5% 沙丁胺醇硫酸盐) 可用 nCPAP 系统的一个气路中的雾化器 2106 和 2206 进行雾化。药物可收集在鼻插管 2102 和 2202 远端的过滤器 2103 和 2203 上,并且收集到的药物可用高压液体色谱法 (HPLC) 进行分析。注意,这里必须确保只有气雾剂到达过滤器,并且其冷凝物留在呼吸气路、雾化器或者是适配器中。这一点可通过倾斜系统从而使雾化器 2106 和 2206 低于各自的过滤器部件 2103 和 2203 来实现。然后就能测定该 nCPAP 系统的效率了,其将过滤器上收集的药物的量表示为放在雾化器中药物剂量的百分比。

[0172] 在测试 1 中,雾化器 2106 可包括一个标准的喷射式雾化器,其在布置上应能将雾化的药物排入 nCPAP 系统 2100 的压力发生气路中的主气流中,参见图 21a。在测试 2 中,雾化器 2106 可包括一个具有振动式孔型气雾发生器的雾化器 (Aerogen 公司 **Aeroneb® Pro**),其在布置上同样应能将雾化的药物排入 nCPAP 系统 2100 的压力发生气路中的主气流中。在测试 3 中,雾化器 2206 可包括本发明一个实施例中的一种又轻又小的雾化器,其设计上应能紧邻着婴儿的气道布置,并采用一种振动式孔型气雾发生器 (Aerogen 公司的 Pulmonary Drug Deliver System (PDDS) 雾化器),如图 21b (以及图 12) 所示,雾化器 2206 在布置上应根据本发明的另一个实施例将雾化药物连续地排入到 nCPAP 系统 2200 中主气流和模拟的病人气道之间的呼吸气路的较少气流中。在测试 4 中,雾化药物可根据本发

明的另一个实施例从PDDS雾化器2206间断地产生,其中气雾剂的产生操作在呼气时中断。

[0173] 如图22所示,当其中采用了本发明一种振动式孔型气雾发生器的 **Aeroneb® Pro** 雾化器布置在nCPAP系统的压力发生气路中时,其通常会比标准的喷射式雾化器更为高效。此外,当带有本发明的一种振动式孔型气雾发生器的PDDS雾化器布置在流过nCPAP系统的主气流和模拟的病人气道之间时,其通常会输送更高量级的药物经鼻插管而流到过滤器。例如,在图21b所示位置中的PDDS雾化器2206通常会在连续生成气雾剂的情况下导致雾化器中药物剂量的 $26 \pm 9\%$ (平均+标准偏差)沉积,而在断续生成气雾剂的情况下则会导致雾化器中药物剂量的 $40 \pm 9\%$ 沉积。在连续生成气雾剂的过程中,通常会有一明显数量的气雾剂从雾化器送入到nCPAP系统压力发生气路的呼气分路中。根据本发明的一个方面在呼气期间中止气雾剂的产生就能消除这种明显的损失,并使吸入剂量的百分比提高近50%。测试2中获得的沉积较低,这一情况即使采用更高效率的振动式孔型气雾发生器雾化器也是如此,我们相信其大部分是由于当雾化器布置在图21a所示的位置时雾化器输出的气雾剂被流过雾化器的大量的总气流所稀释的原故。

[0174] 正如前面示例所展示的那样,本发明采用了一种包括振动式孔型气雾发生器的雾化器在用于通过一典型CPAP系统来将雾化的表面活性物质以及其它药物输送到病人的气道时,通常比标准的喷射式雾化器更为高效。在本发明的一个实施例中,在CPAP系统的低气流呼吸气路中,更为优选的是紧挨着病人气道,布置一个内含振动式孔型气雾发生器的、特别优选的小型雾化器,甚至能够进一步显著地提高这种效率。在本发明的另一个实施例中,间断地产生气雾剂,例如仅在吸气时产生并且在呼气时中断,可达到更高的效率。

[0175] 应可理解,尽管前面已结合优选的特定实施例对本发明进行了描述,但说明书和附图仅用来阐释而非限定本发明的保护范围,本发明的保护范围由后面的权利要求书及其等同内容来确定。

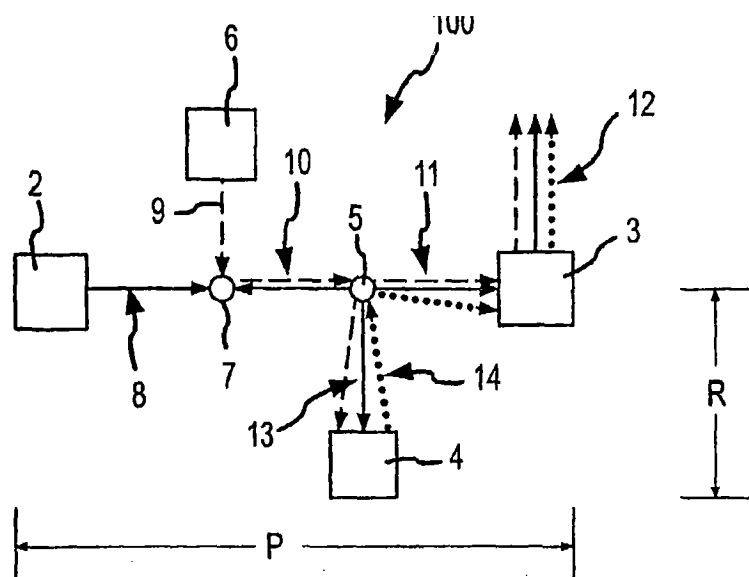


图 1

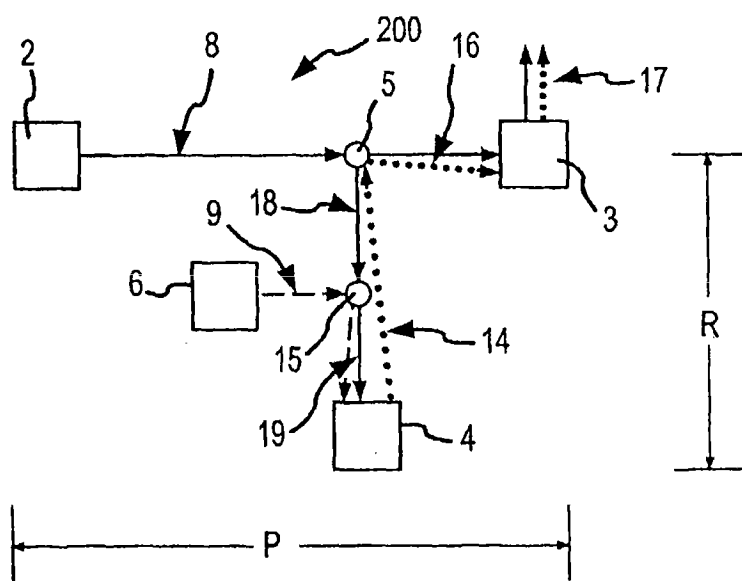


图 2

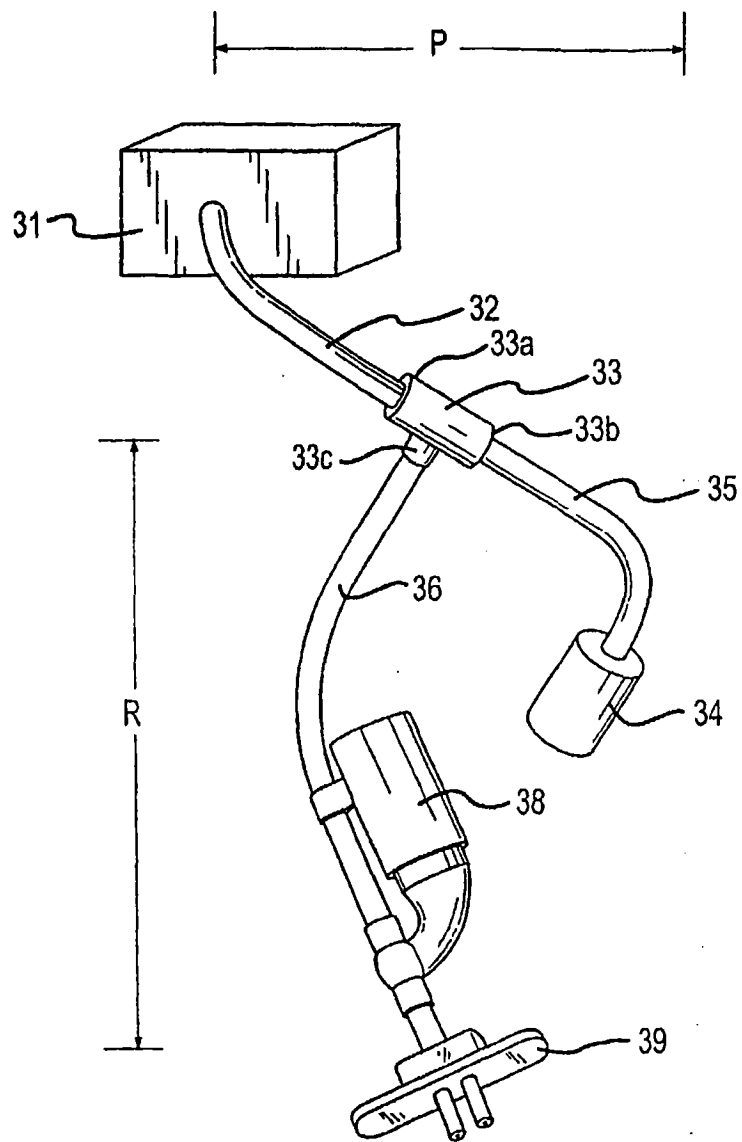


图 3

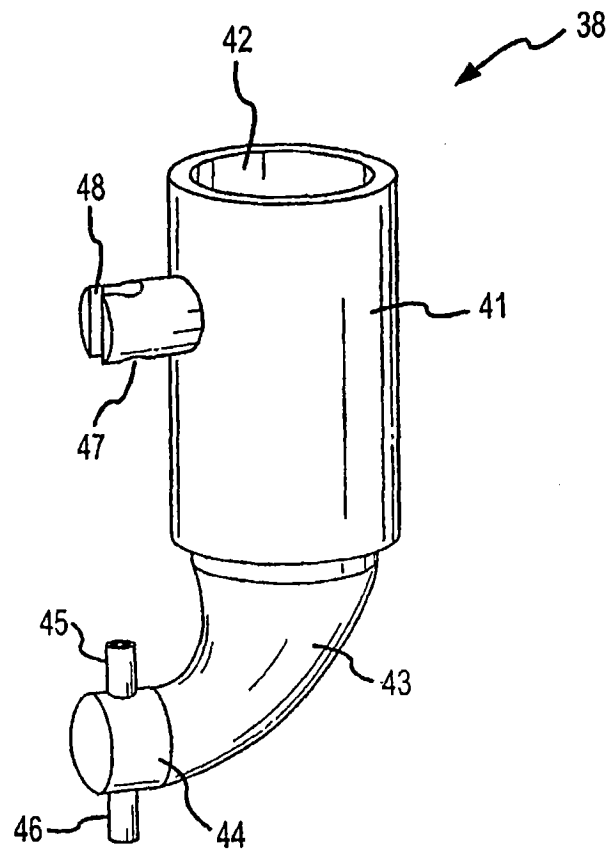


图 4

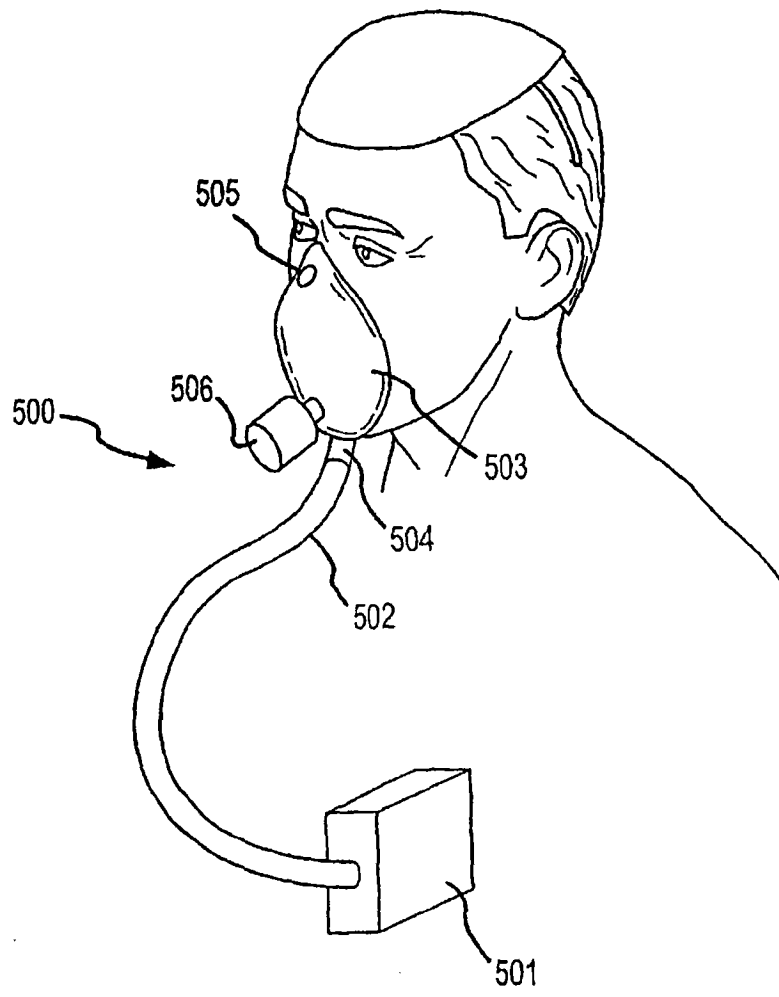


图 6

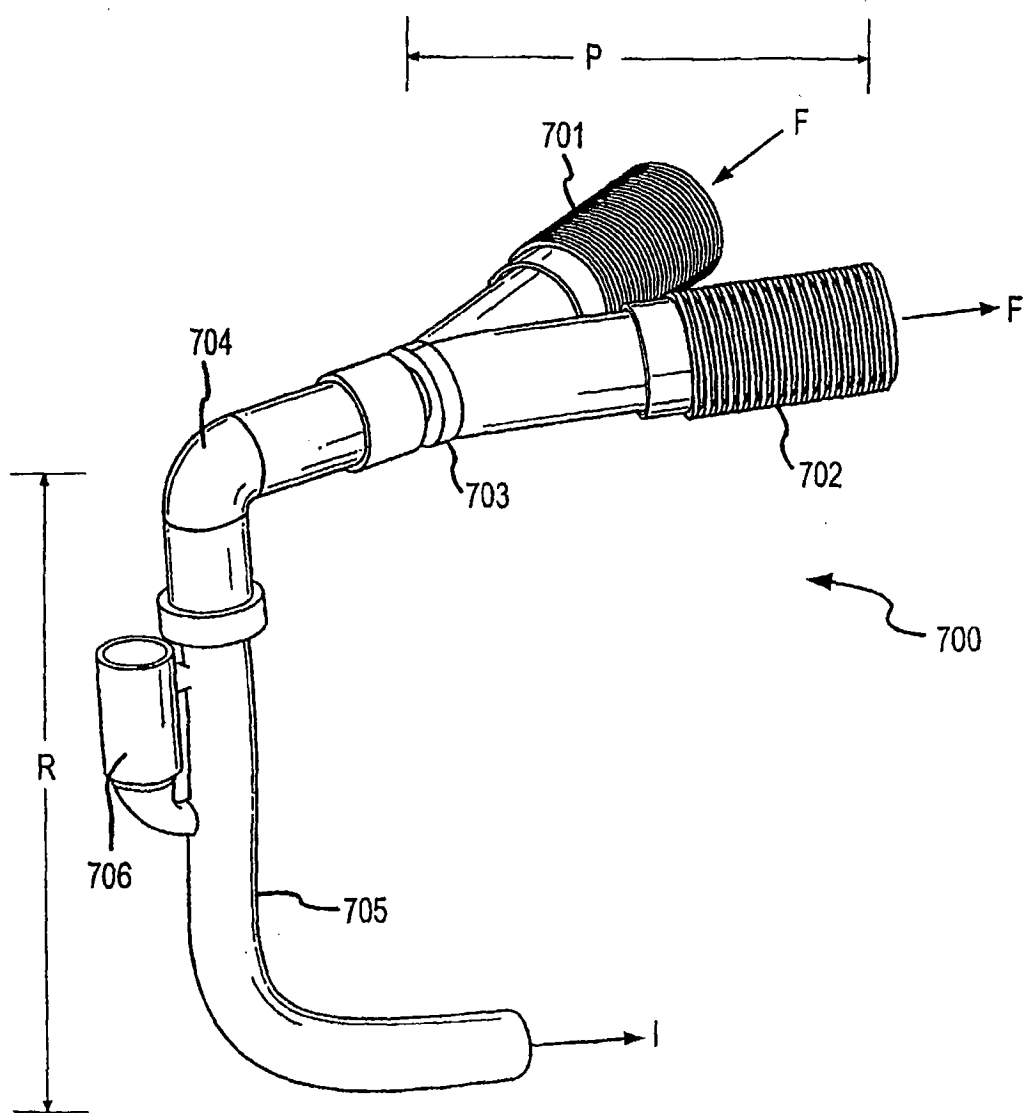


图 7

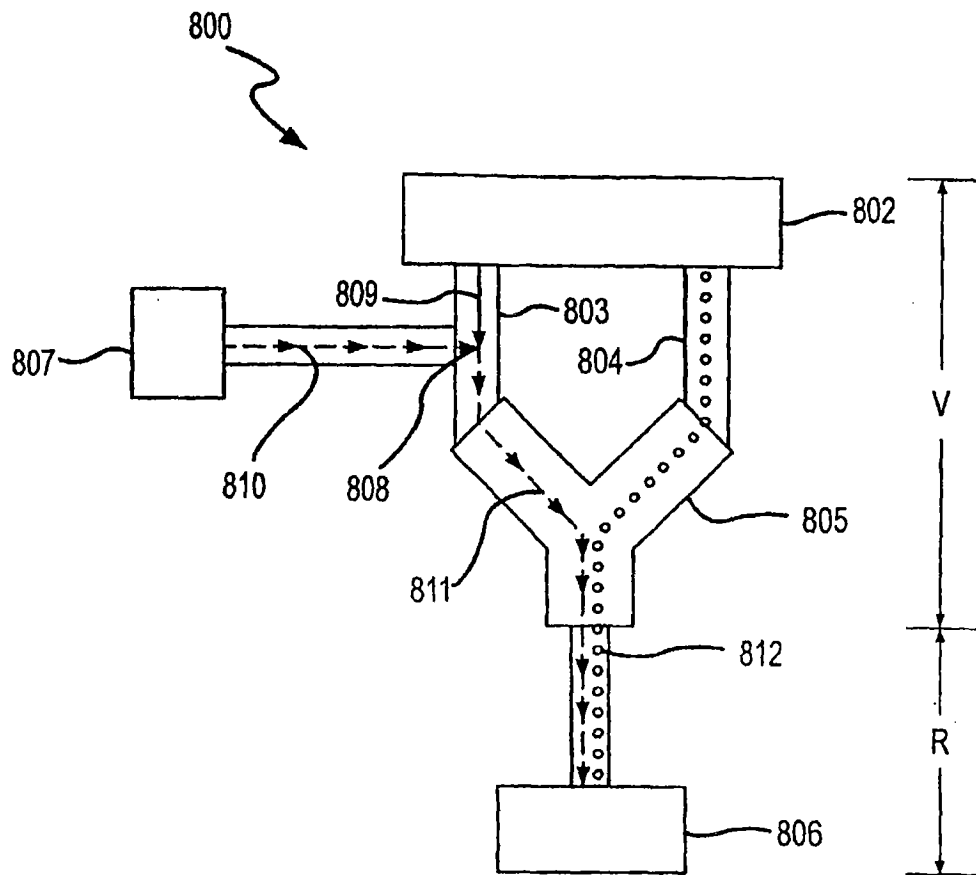


图 8

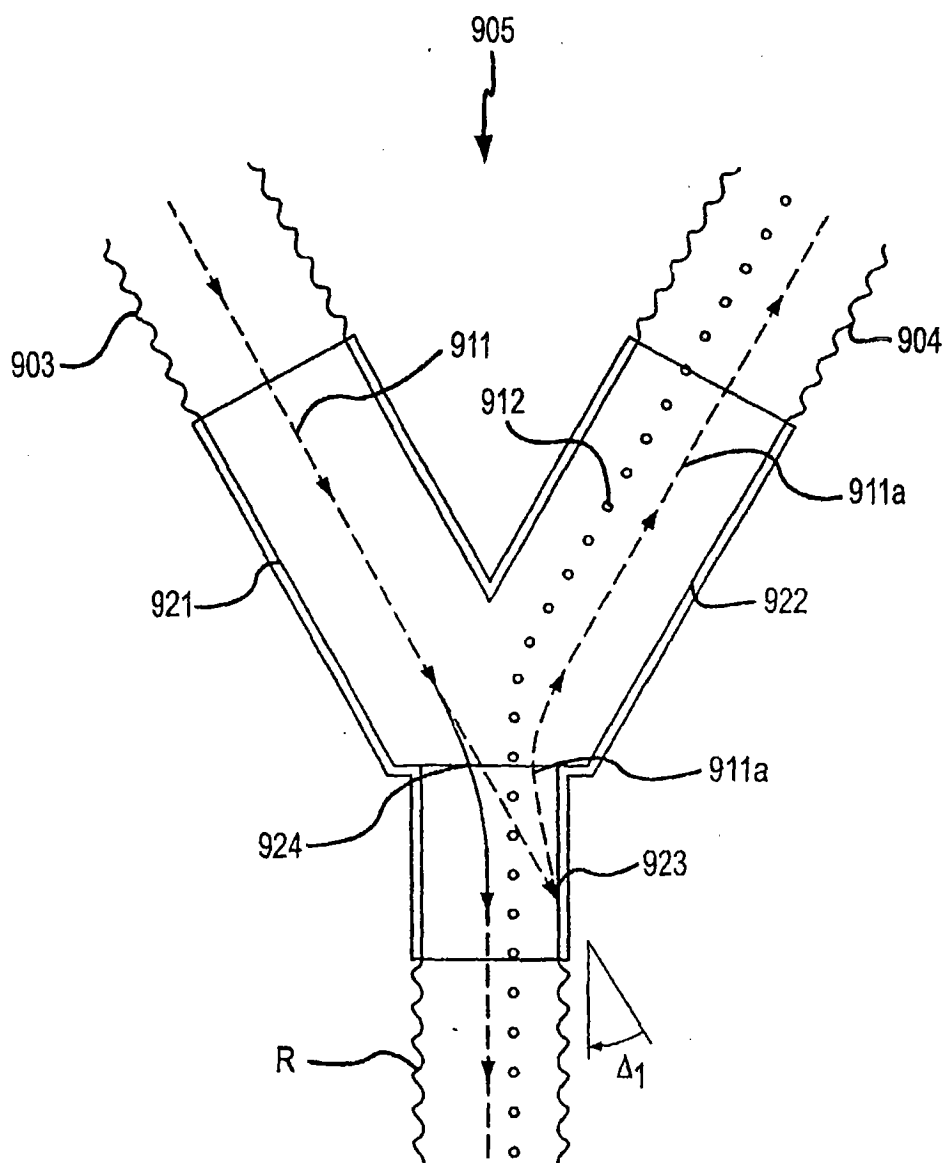


图 9

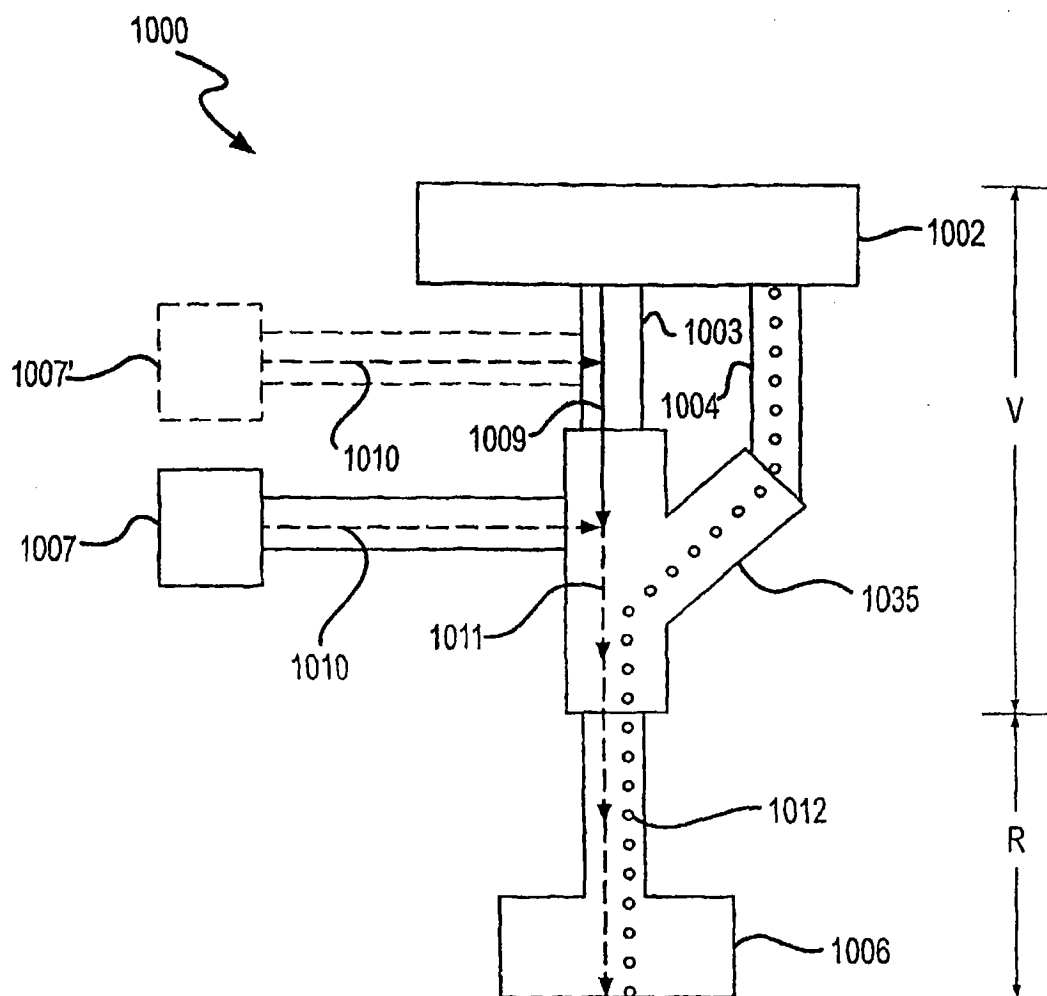


图 10

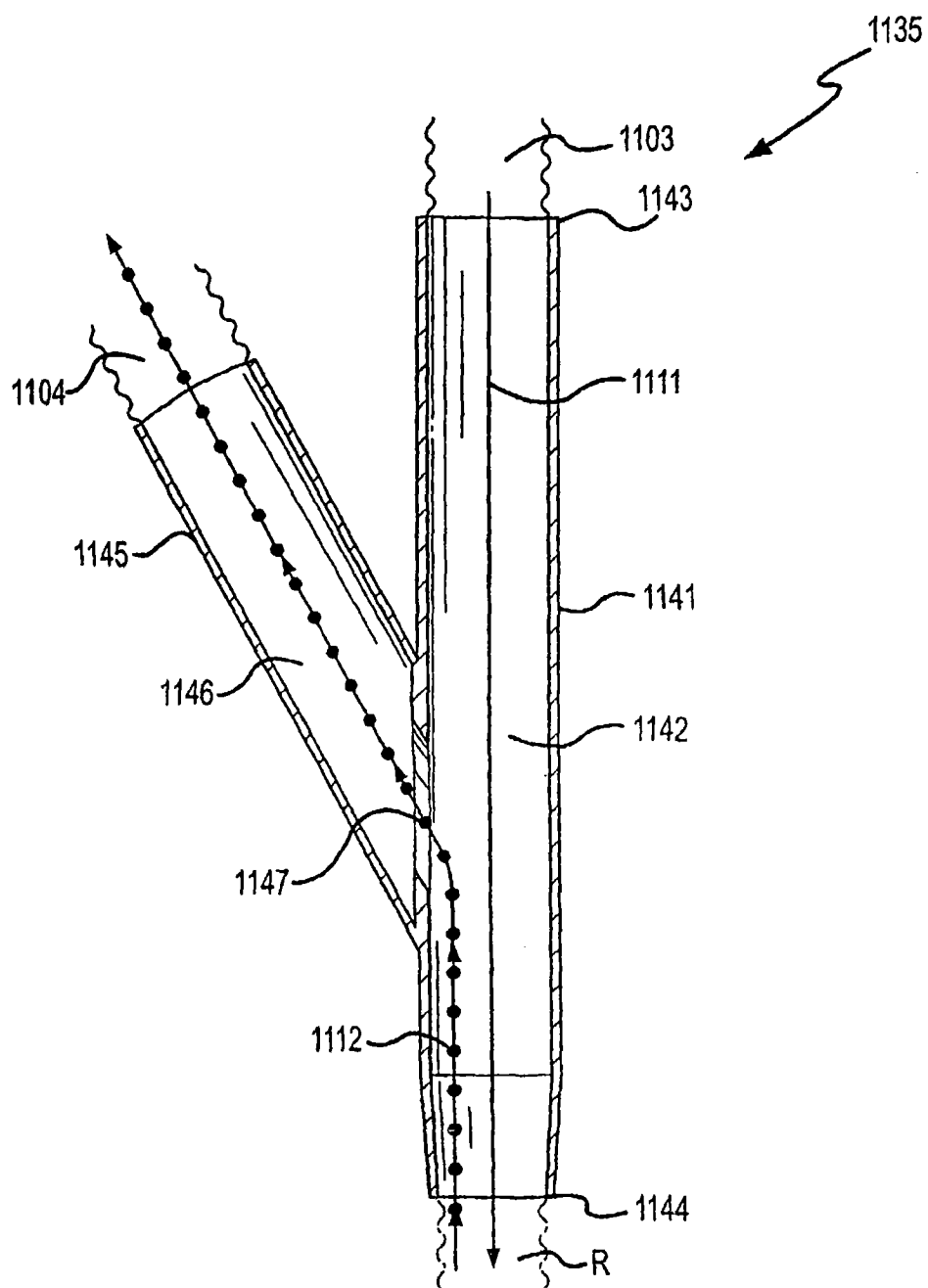


图 11

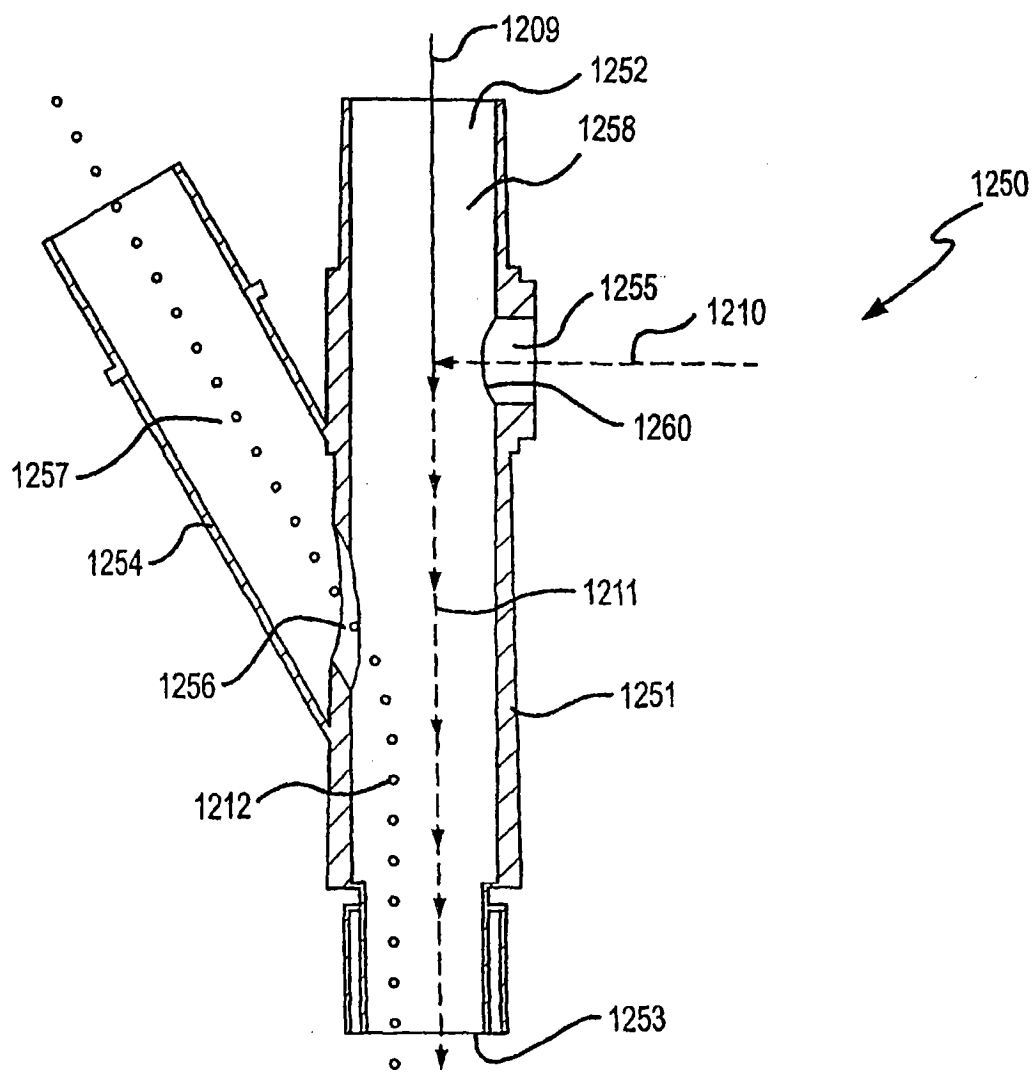


图 12

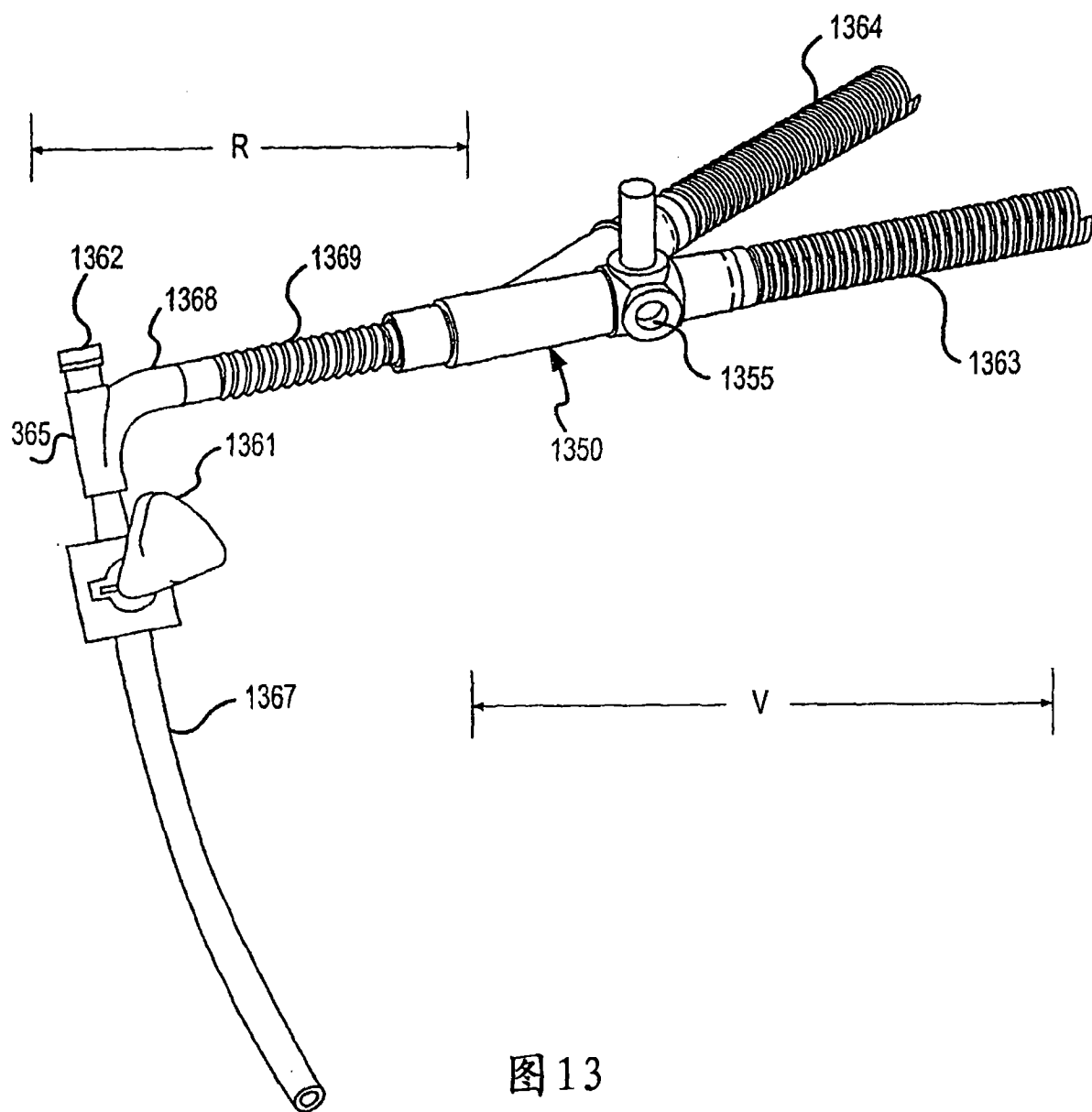


图13

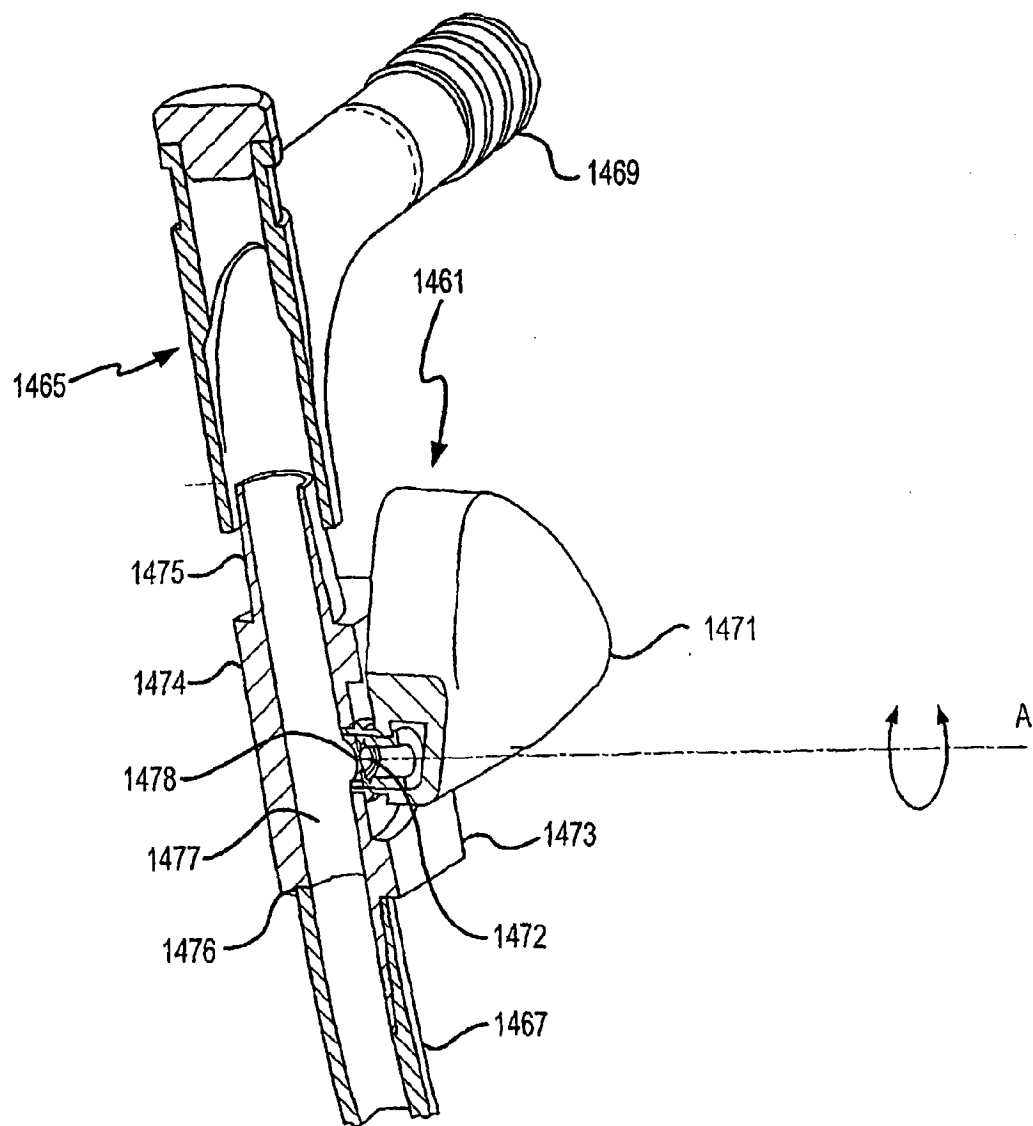


图 14

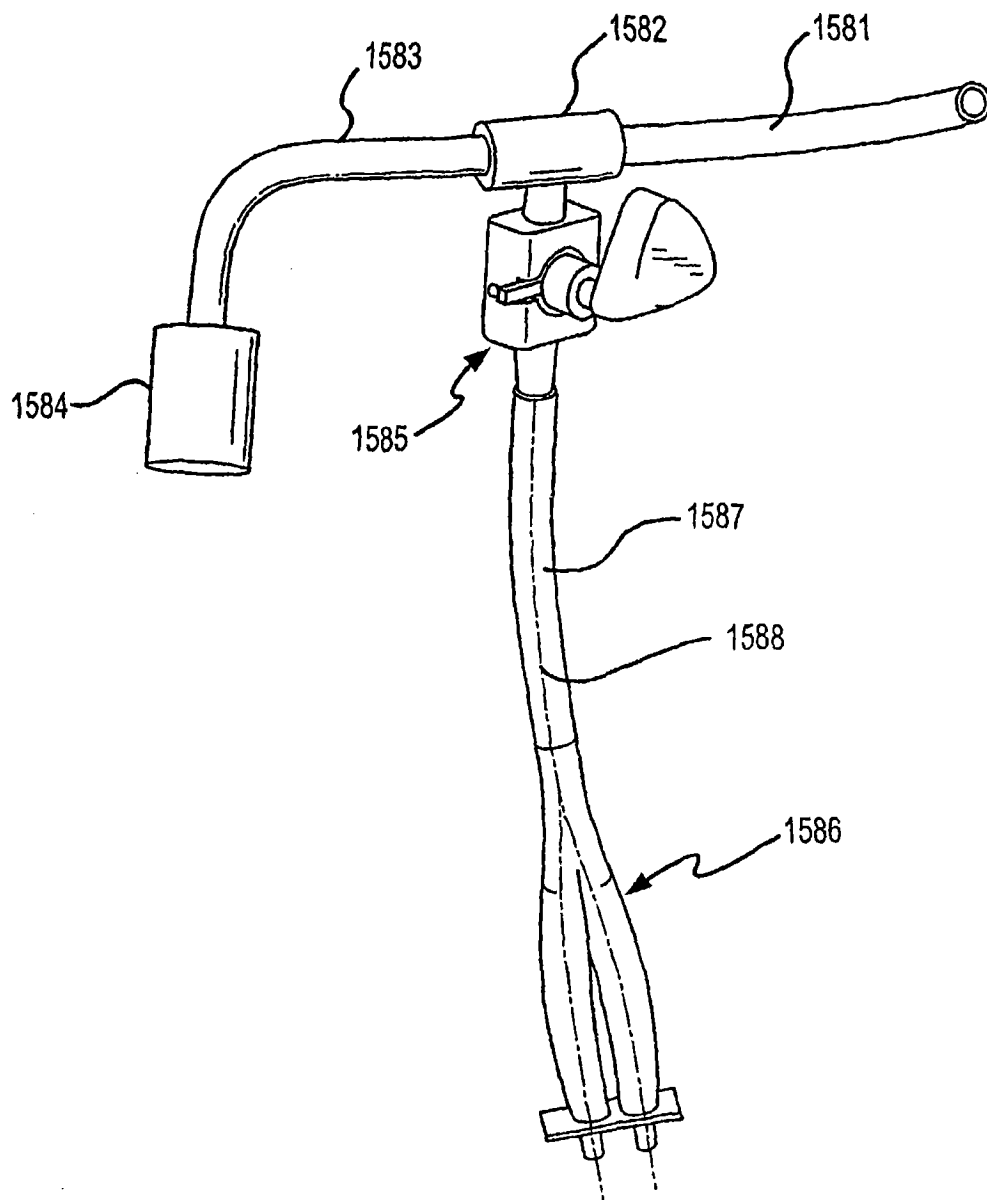


图 15

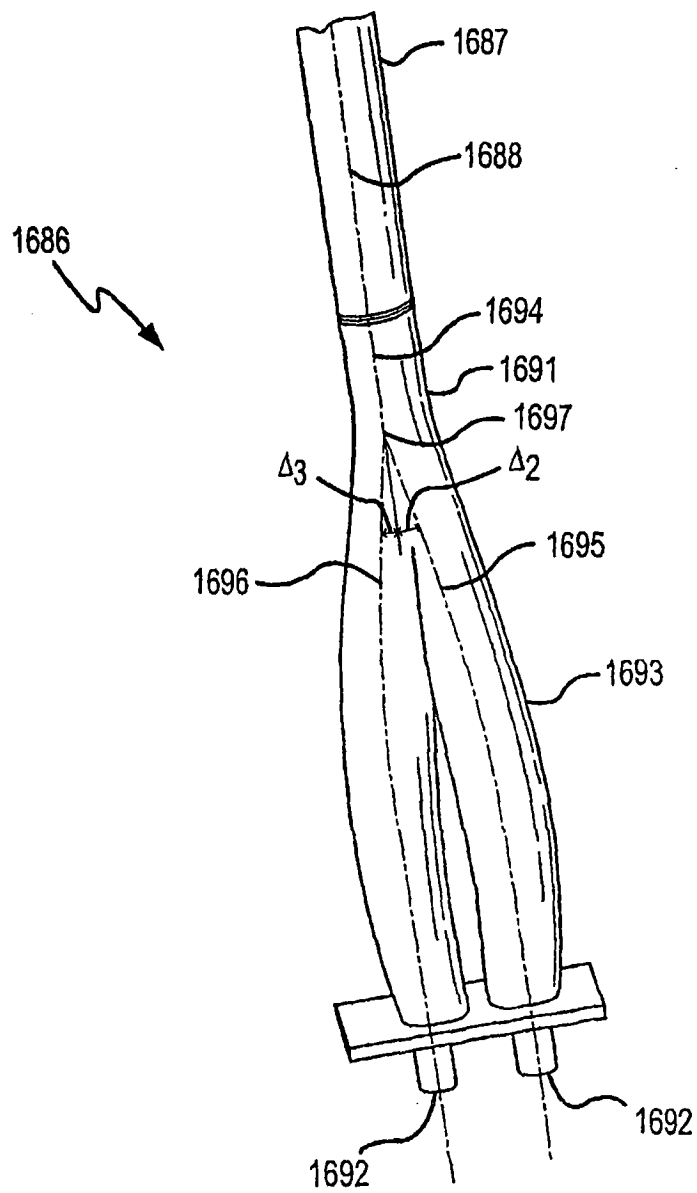


图 16

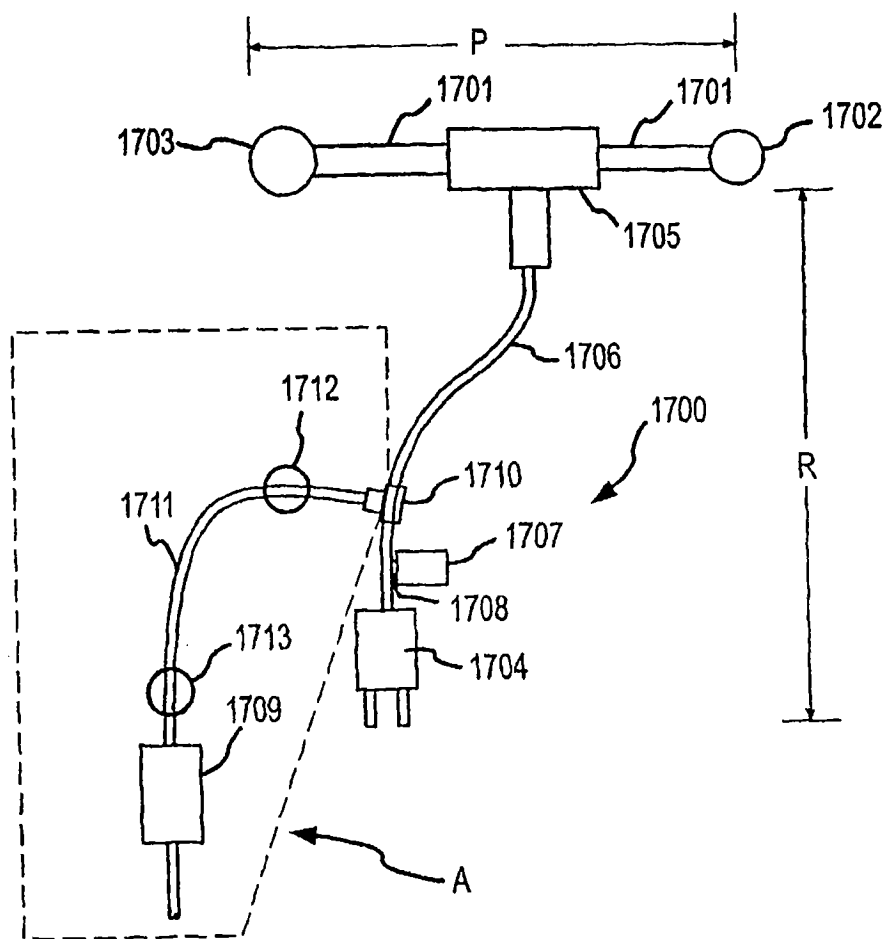


图 17

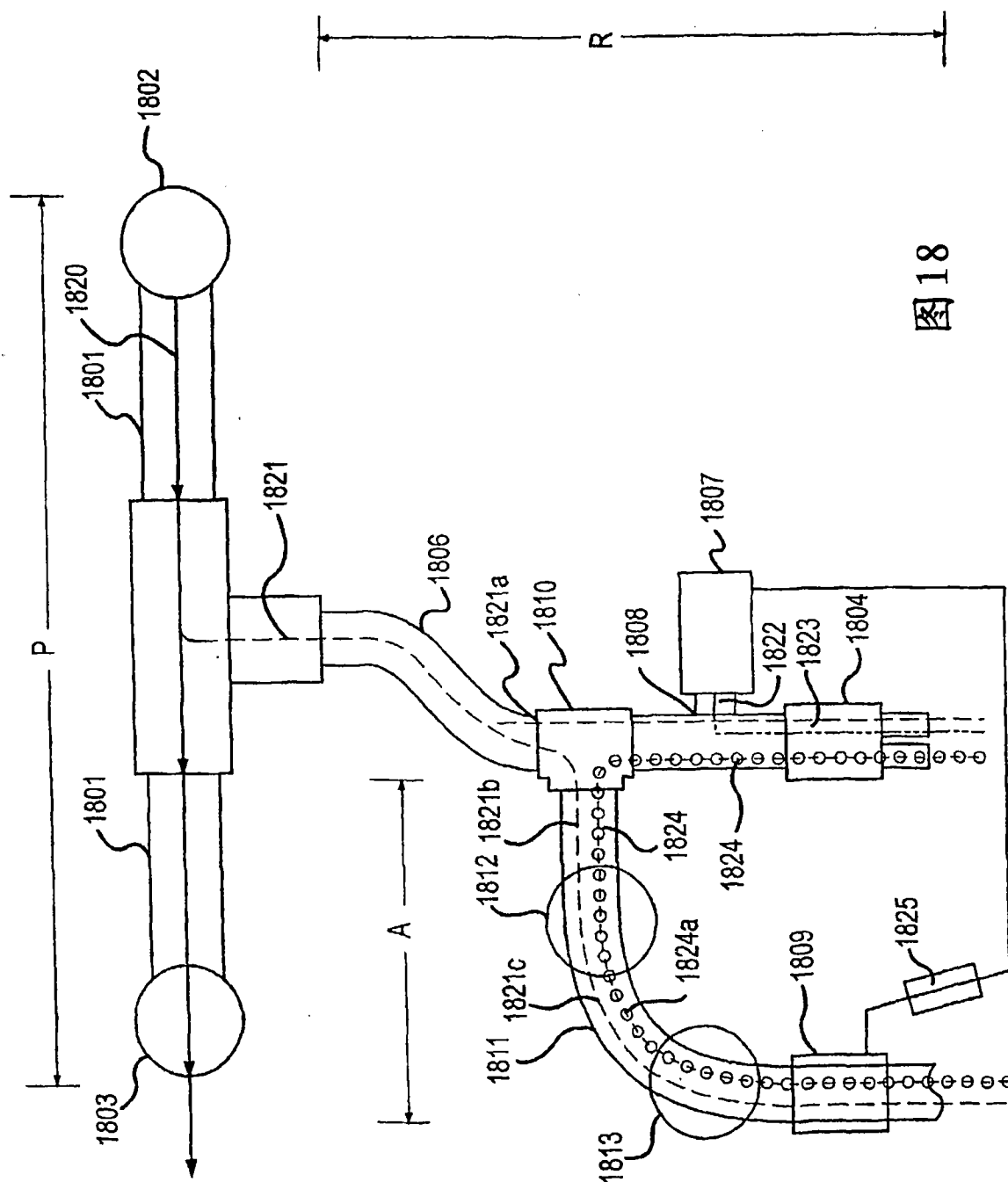
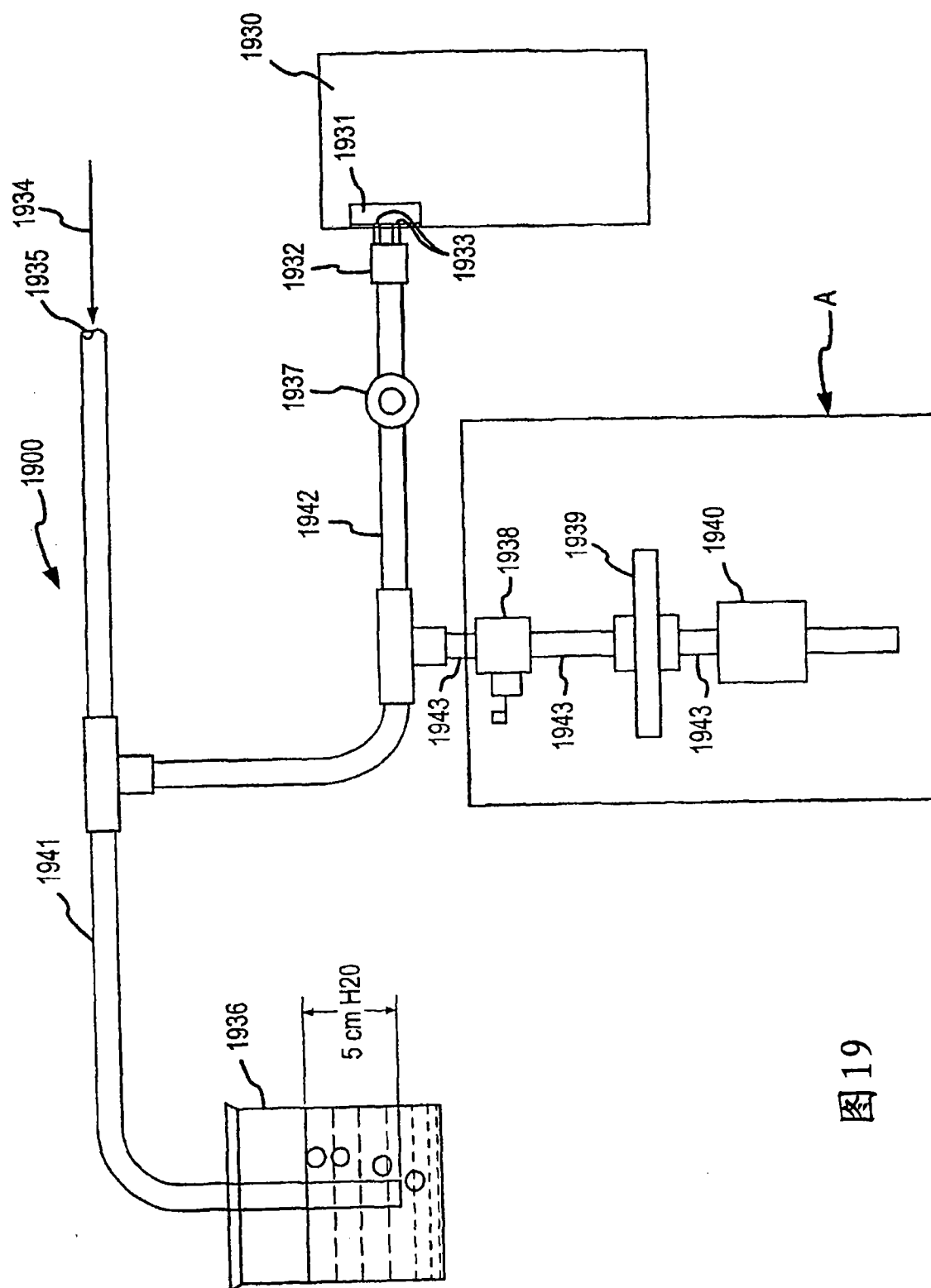


图 18



19

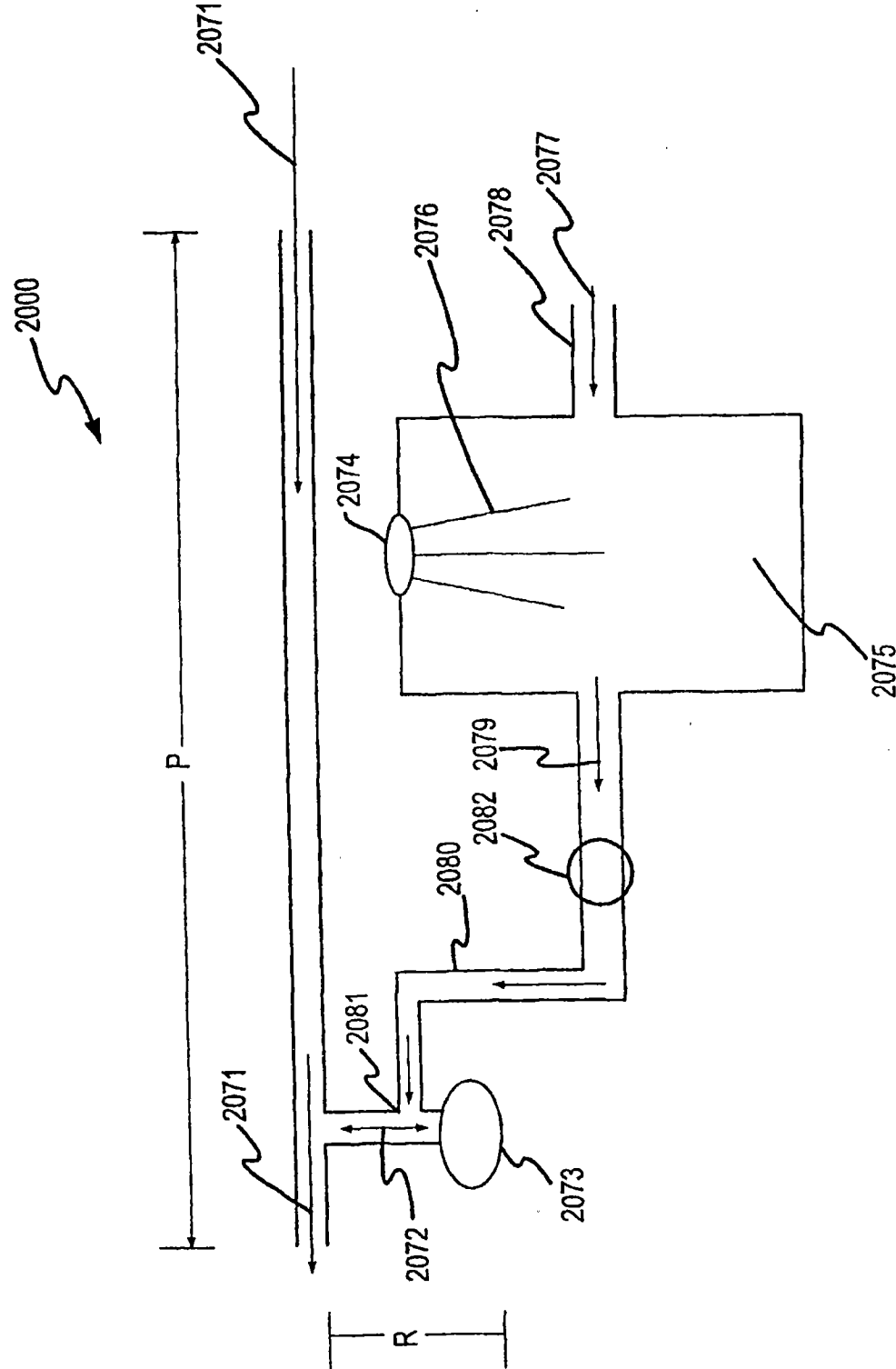
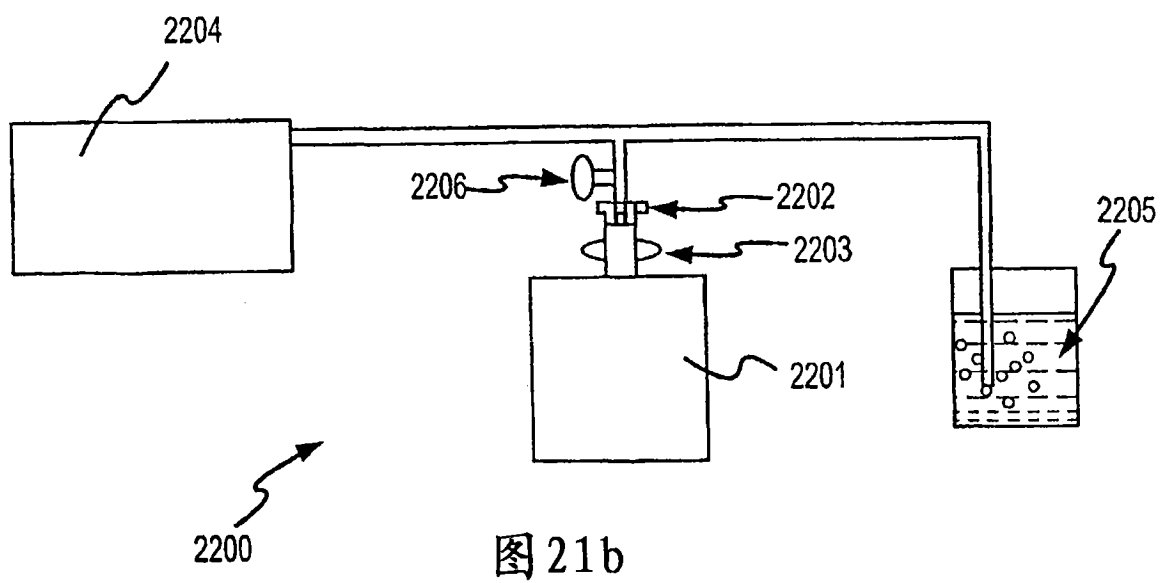
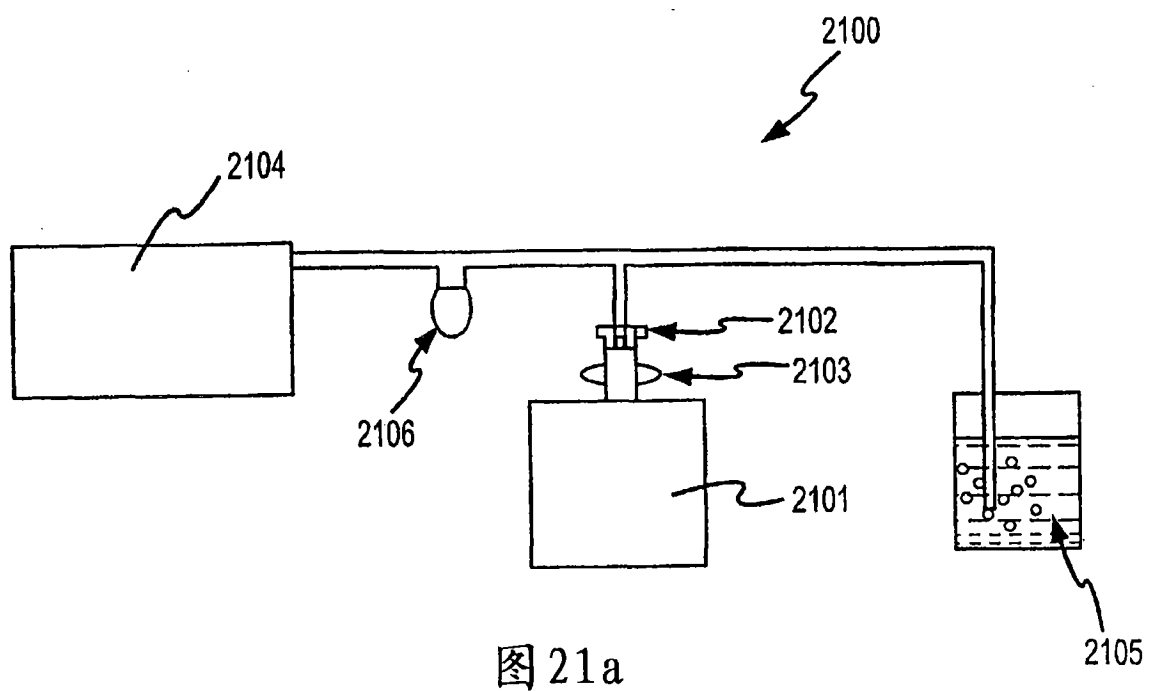


图 20



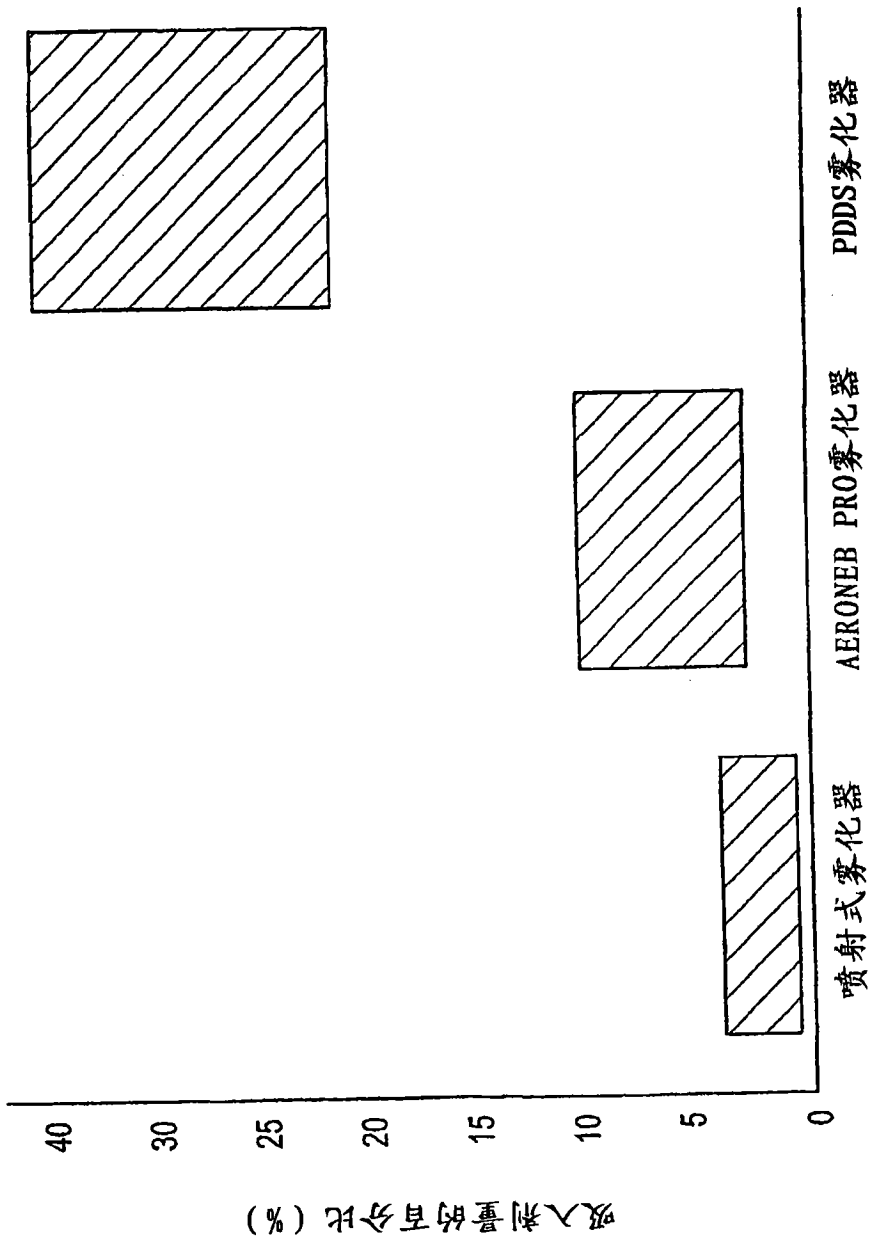


图22