

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680009296.7

[51] Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 31/7036 (2006.01)

A61M 15/00 (2006.01)

A61M 16/20 (2006.01)

[43] 公开日 2008年3月19日

[11] 公开号 CN 101146517A

[22] 申请日 2006.3.22

[21] 申请号 200680009296.7

[30] 优先权

[32] 2005.3.24 [33] US [31] 11/090,328

[86] 国际申请 PCT/US2006/010278 2006.3.22

[87] 国际公布 WO2006/102345 英 2006.9.28

[85] 进入国家阶段日期 2007.9.21

[71] 申请人 亚罗擎公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 J·B·芬克 J·鲍尔

E·伊夫里 N·施密斯 P·邓恩

G·奥苏里万 D·莫兰

K·吉本斯

[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

代理人 朱德强

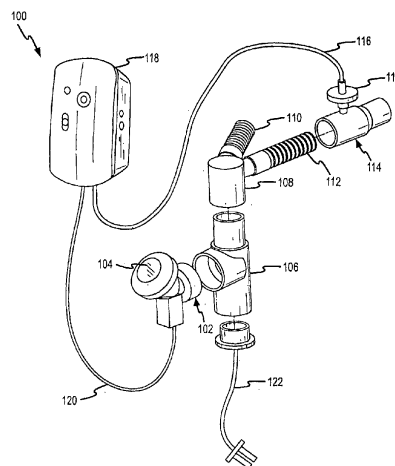
权利要求书5页 说明书28页 附图21页

[54] 发明名称

用于操作气雾剂发生器的方法和系统

[57] 摘要

一种治疗肺部疾病患者的方法，该方法包括将一剂量的雾化药剂间歇地输送至与患者的呼吸系统连接的呼吸器回路。一种治疗肺病患者的方法，该方法包括使患者与呼吸器断开，以及对患者施用包含从约 100 μ g 至约 500mg 的药剂的雾化的气雾剂。此外，一种用于治疗肺部疾病患者的雾化药剂，其中，该药剂包括与 pH 值调节成从约 5.5 至约 6.3 的水溶液混合的阿米卡星。pH 值的调节是借助添加盐酸和氢氧化钠至水溶液实现的。



1. 一种治疗肺部疾病患者的方法，所述方法包括：
将一剂量的气雾化药剂间歇地输送至与患者的呼吸系统连接的呼吸器回路。
2. 按照权利要求 1 的方法，其特征在于，气雾化药剂的间歇输送包括在患者的呼吸循环的每个吸入期内开始和停止输送。
3. 按照权利要求 1 的方法，其特征在于，气雾化药剂的间歇输送包括在患者的呼吸循环的每个吸入期内开始输送，以及在所述呼吸循环的每个呼出期内停止输送。
4. 按照权利要求 1 的方法，其特征在于，气雾化药剂的间歇输送包括在患者的呼吸循环的每个呼出期内开始输送。
5. 按照权利要求 1 的方法，其特征在于，呼吸器回路处于与呼吸器断开的构形。
6. 按照权利要求 1 的方法，其特征在于，肺部疾病选择自以下组，所述组由下列疾病构成：呼吸器相关的肺炎、医院引起的肺炎、胞囊纤维化、分枝杆菌感染、支气管炎、葡萄球菌感染、真菌感染、病毒感染、原虫感染以及慢性阻塞肺部疾病的急性恶化。
7. 按照权利要求 1 的方法，其特征在于，药剂包括抗生素。
8. 按照权利要求 1 的方法，其特征在于，药剂选择自以下组，所述组由下列药剂构成：抗氧化剂、支气管扩张剂、糖皮质激素、白三烯类、蛋白酯抑制剂以及表面活性剂。
9. 按照权利要求 8 的方法，其特征在于，抗生素选择自以下组，所述组由下列抗生素构成：氨基苄、 β -内酰胺酯和喹啉。
10. 按照权利要求 9 的方法，其特征在于，氨基苄包括阿米卡星。
11. 一种治疗肺部疾病患者的方法，所述方法包括通过呼吸器回路对患者施用包含从约 100 μ g 至约 500mg 的药剂的雾化气雾剂，其中至少 40% 的雾化气雾剂被输送给患者。
12. 按照权利要求 11 的方法，其特征在于，至少 70% 的雾化气

雾剂被输送给患者。

13. 按照权利要求 11 的方法，其特征在于，药剂的施用是至少在三天内每天一次或两次。

14. 一种治疗肺部疾病患者的方法，所述方法包括：

使患者与呼吸器断开；以及

对患者施用包含从约 100 μ g 至约 500mg 的药剂的雾化气雾剂。

15. 按照权利要求 14 的方法，其特征在于，至少 70% 的雾化气雾剂被患者吸入。

16. 一种治疗肺部疾病的方法，所述方法包括对患者施用包含溶解于含氯化钠的水溶液中的抗生素的药剂，所述水溶液被调节成 pH 值在 5.5 和 6.3 之间，通过使用带孔的可振动部件进行雾化来给药，所述可振动部件构造为产生带有从约 1 μ m 至约 7 μ m 的质量平均气动直径的 70% 或更多气雾剂颗粒。

17. 按照权利要求 16 的方法，其特征在于，药剂被施用于约 1 小时。

18. 按照权利要求 16 的方法，其特征在于，每天对患者施用药剂一次或两次。

19. 按照权利要求 18 的方法，其特征在于，治疗持续三天或更长时间。

20. 按照权利要求 16 的方法，其特征在于，药剂以约 400mg 阿米卡星的剂量被施用。

21. 一种治疗肺部疾病患者的方法，所述方法包括：

对患者施用一种气雾化药剂；以及

对患者静脉内地施用第二种也用于治疗肺部疾病的药剂。

22. 按照权利要求 21 的方法，其特征在于，气雾化药剂和第二种药剂共享一种有效成分。

23. 按照权利要求 22 的方法，其特征在于，有效成分是抗生素。

24. 按照权利要求 23 的方法，其特征在于，抗生素包括阿米卡星。

25. 一种用于治疗肺部疾病的气雾化药剂, 所述药剂包括与 pH 值调节成从约 5.5 至约 6.3 的水溶液混合的阿米卡星, 其中 pH 值的调节是通过添加盐酸和氢氧化钠至水溶液实现的。

26. 按照权利要求 25 的药剂, 其特征在于, 阿米卡星包括硫酸阿米卡星。

27. 按照权利要求 25 的药剂, 其特征在于, 该药剂的浓度为约 125mg/ml。

28. 按照权利要求 25 的药剂, 其特征在于, 该药剂还包括表面活性剂。

29. 一种用于将气雾化药剂输送至患者的呼吸系统的雾化器-过滤器装置, 所述装置包括:

过滤器, 所述过滤器通过将相面对的第一和第二保持部件连接到一起被可更换地保持就位;

第一口以及第二口, 所述第一口形成在第一保持部件内, 所述第二口形成在第二保持部件内;

产生气雾化药剂的雾化器, 所述雾化器可拆卸地连接至第一口; 以及

患者呼吸接口, 所述接口可拆卸地连接至第二口;

其中, 在患者的吸入期期间, 气雾化药剂从雾化器移动至患者的呼吸系统, 以及在患者的呼出期期间, 剩余的气雾化药剂通过过滤器。

30. 按照权利要求 29 的装置, 其特征在于, 在第一保持部件内形成有呼吸器口, 并且所述呼吸器口可拆地连接至将空气从呼吸器输送至患者呼吸接口的管路。

31. 按照权利要求 30 的装置, 其特征在于, 来自呼吸器的空气在达到患者的呼吸接口之前通过过滤器。

32. 按照权利要求 29 的装置, 其特征在于, 患者的呼吸接口包括嘴件、面罩或鼻插管, 这些部件可操作以连接至患者的呼吸系统。

33. 按照权利要求 29 的装置, 其特征在于, 过滤器成形为圆形盘状, 该圆形盘带有在盘的中心的开口。

34. 按照权利要求 33 的装置, 其特征在于, 气雾化药剂通过所述盘中的开口从雾化器输送至患者的呼吸接口。

35. 一种用于气雾化药剂的系统, 所述系统包括:

用于混合吸入气体和气雾化药剂的气雾化室;

形成在所述室内并连接至雾化器的第一入口, 其中雾化器将气雾化药剂通过第一入口提供至气雾化室;

也形成在所述室内并连接至吸入气体源的第二入口, 其中吸入气体源将吸入气体通过第二入口提供至气雾化室;

形成在气雾室内的出口, 以将吸入气体和气雾化药剂的混合物提供至患者的呼吸系统; 以及

与出口连接的过滤器壳体, 其中过滤器壳体包括过滤器, 所述过滤器在患者的呼出循环期间减少从系统逃逸的气雾化药剂的量。

36. 按照权利要求 35 的系统, 其特征在于, 所述出口包括防止来自患者的呼出流体进入气雾化室的单向阀。

37. 按照权利要求 36 的系统, 其特征在于, 过滤器壳体包括多个允许呼出的流体排出系统的开口。

38. 按照权利要求 37 的系统, 其特征在于, 呼出流体在通过开口排出之前通过过滤器。

39. 按照权利要求 35 的系统, 其特征在于, 吸入气体源包括呼吸器、气泵或压缩气体源。

40. 按照权利要求 35 的系统, 其特征在于, 所述出口连接至患者的呼吸接口。

41. 按照权利要求 40 的系统, 其特征在于, 患者的呼吸接口包括可操作以连接至患者呼吸系统的嘴件、面罩或鼻插管。

42. 一种用于气雾化药剂的系统, 所述系统包括:

用于混合吸入气体和气雾化药剂的气雾化室;

形成在所述室内并连接至雾化器的第一入口, 其中雾化器将气雾化药剂通过第一开口提供至气雾化室;

也成形在该室内并连接至一吸入气体源的第二入口, 其中气体源

将吸入气体通过第二入口提供至气雾化室；以及

形成在所述气雾化室内的出口，以将吸入气体和气雾化药剂的混合物提供至患者的呼吸系统，其中，所述出口包括防止来自患者的呼出流体进入气雾化室的单向阀。

44. 按照权利要求 43 的系统，其特征在于，过滤器壳体连接至所述出口，过滤器壳体包含过滤器，所述过滤器在患者的呼出循环期间减少从系统逃逸的气雾化药剂的量。

用于操作气雾剂发生器的方法和系统

技术领域

本发明一般地涉及用于输送气雾化药剂的系统和方法。更具体地，本发明的实施例涉及气雾剂发生器与呼吸器回路的连接，允许气雾化的药剂直接被患者吸入。

背景技术

气雾化的药剂用于治疗遭受各种呼吸疾病的患者。借助使患者通过与气雾剂发生器连接的管子和/或口罩吸入气雾剂，药剂能够直接地输送到肺部。通过吸入气雾化药剂，患者能够迅速地接收集中在治疗位置（例如，患者的小支气管通道和肺部）的一份剂量的药剂。通常，这是比通过患者的循环系统的第一种给药法（例如，静脉注射）更有效和更高效的治疗呼吸疾病的方法。然而，气雾化药剂的输送仍存在许多问题。

不借助呼吸器就不能够正常呼吸的患者可能仅能够通过呼吸器回路接收气雾化药剂。因此气雾剂发生器应适合于通过呼吸器输送气雾剂。不幸的是，喷雾器-呼吸器系统组合的药剂输送效率相当低，经常下降至低于 20%。呼吸器回路典型地迫使气雾剂在到达患者的嘴和鼻子之前移动通过一系列的阀、管道和过滤器，并且全部表面和障碍物为气雾剂颗粒凝结回液相提供了许多机会。

一个问题是，普通的气雾化技术不能很好地适合于合并到呼吸器回路中。普通的喷嘴和超声雾化器通常需要 50 至 100 毫秒来引导气雾化药剂进入回路。这些器件还倾向于产生带有大的平均液滴尺寸和不良气动特性的气雾剂，这样使液滴更可能在回路的壁和表面上形成凝结物。

当在患者呼气到呼吸器中时输送气雾剂时，输送效率也受影响，普通的雾化器输送恒定流量的气雾剂进入呼吸器回路，并且气雾剂可

能在患者不吸气时被延缓，甚至从回路逃逸。延缓的气雾剂更可能凝结在系统内，并且最终被强制脱离回路，对患者没有任何益处。

由于若干原因，相当大数量的气雾化药剂不能到达患者成为问题。首先，被患者实际吸入的药剂的剂量可能相当不精确，这是因为被患者实际接收进入患者呼吸系统的药剂的量可以随着患者呼吸模式的波动改变。其次，大量气雾化的药剂可能最终被浪费，而某些药剂是十分昂贵的，因此保健的费用增加。

一些未使用的药剂还会逃逸入环境大气。这样能够最终使患者附近的人群被动给药，使他们面临有害健康作用的危险。在医院的环境中，这些人群可能是保健护理的提供者，他们有可能长期暴露于这种空气污染中，或者其他的患者，他们可能处于衰弱状态或是对暴露于非医嘱的药剂或过剂量药剂敏感的人群。

由于这些原因，希望增加雾化器-呼吸器系统的输送效率。本发明的实施例致力于解决与用气雾化药剂治疗患者的普通系统和方法有关的这些和其它问题。

发明内容

本发明提供用于提高对患者的安全水平和用于改进对患者输送气雾剂的效率的装置和方法。

本发明的实施例包括治疗肺部疾病患者的方法。该方法包括间歇地输送一份剂量的气雾化药剂至与患者的呼吸系统连接的呼吸器回路。

本发明的实施例还包括借助通过呼吸器回路对患者施用包含从100 μ g至约500mg的药剂的雾化气雾剂以治疗肺部疾病患者的方法。该方法的效率是这样的，至少40%雾化的气雾剂被输送至患者。

本发明的实施例还包括使患者与呼吸器断开，并对患者施用包含从约100 μ g至约500mg的药剂的雾化气雾剂以治疗肺部疾病患者的方法。

本发明的实施例另外还包括对患者施用包含溶解在氯化钠水溶液内的抗生素的药剂以治疗肺部疾病患者的方法，该氯化钠水溶液的pH

值调节至在 5.5 和 6.3 之间。药剂通过使用带有孔眼的可振动部件的雾化给药，该可振动部件构造为产生带有质量平均气动直径从约 $1\mu\text{m}$ 至约 $7\mu\text{m}$ 的 70% 或更多气雾剂颗粒。

本发明的实施例另外还包括一种治疗肺部疾病患者的方法，该方法对患者施用一种气雾化药剂，并对患者静脉注射地施用第二种也用于治疗肺部疾病的药剂。

本发明的实施例另外还包括用于治疗肺部疾病的气雾化药剂。该药剂包括与 pH 值调节成从约 5.5 至约 6.3 的水溶液混合的阿米卡星 (amikacin)。pH 值的调节是借助添加盐酸和氢氧化钠至水溶液。

本发明的实施例还包括液体的雾化方法。该方法包括取一次或多次呼吸，并测量呼吸特征。取另一次呼吸，并且一个气雾剂发生器根据所测量的一次或多次呼吸的特征操作。

本发明的另一实施例包括提供雾化器系统的方法，该雾化器系统包括壳体、气雾剂发生器、与气雾剂发生器连接的控制器，以及与气雾剂发生器连通的贮箱。

在本发明的另一些实施例中，提供雾化器系统，该系统包括限定通道的壳体，该通道适合于输送气雾化液体至使用者。定位气雾剂发生器以提供气雾化的液体进入通道。具有存储器和控制气雾剂发生器操作的一组气雾剂发生器操作程序的控制器连接至气雾剂发生器。

在本发明的另一些实施例中，提供雾化部件，该雾化部件定位成提供雾化流体进入呼吸器回路，以提供雾化流体至从呼吸器接收空气的患者。应该理解，雾化部件在此处也称为气雾化部件，以及呼吸器 (ventilator) 在此处也称为呼吸机 (respirator)。

本发明的实施例还提供操作顺序，按照此操作顺序，气雾剂是由呼吸器提供的呼吸循环内的预定点提供的。在一个方面，本发明提供一个操作顺序，在此操作顺序中，在吸入期内的一个预定点，气雾剂开始产生，并在相同的吸入期内的第二预定点停止，吸入期在此处也可称为吸气期。在另一方面，本发明提供一个操作顺序，该操作顺序在此处也可称为操作程序，在此程序中，在吸入期内的一个预定点

气雾剂开始产生，并在吸入期结束后，即在呼出期的某一点停止。应该理解，呼出期也可以称为呼气期，并可以包括没有进行吸入期的整个时期，换句话说，呼出期可以不仅包括患者的实际的呼出，而还可以包括在呼出之前或之后可能出现的任何停顿。在另一方面，本发明提供一个操作顺序，在此顺序中，在呼出期内的一个预定点气雾化开始，并在该呼出期内停止，或者代替地，在呼出期内的一个预定点开始，并在随后的吸入期内的一个预定点停止。

本发明的实施例还提供从一组可采用的操作顺序内的特定操作顺序的选择。类似地，本发明提供操作模式，该操作模式可以包括一个或多个操作顺序。

本发明还提供算法以设立操作顺序、操作顺序的选择或操作模式的选择。

本发明还提供在执行算法中对待施用的药剂的识别、选择操作模式或选择或运行操作顺序的考虑。

本发明的实施例还提供特定的药剂组或各种药剂的雾化，这些药剂例如是抗体，比如 IgG，或抗生素，比如氨基苷，比如阿米卡星。

本发明的实施例还提供与呼吸器一起使用的雾化液滴喷射装置，其中该装置在呼吸循环的选择的间歇中通过振动带孔部件产生液滴。

本发明的实施例还提供通过改变带孔的振动气雾化部件的孔排出直径改变雾化云的颗粒尺寸分布用的装置和方法。

另外的实施例和特点在下列说明书部分地列出，以及部分地是在本领域技术熟练人员研究本说明书或经本发明的实践学习后，变得明确起来。本发明的特征和优点可以借助本说明书中所述的装置、组合和方法实现和获得。

附图说明

图 1A 示出按照本发明实施例的肺部药剂输送系统的部件；

图 1B 示出能在按照本发明实施例的肺部药剂输送系统中使用的连接器件的实施例；

图 2 示出按照本发明实施例的肺部药剂输送系统的接在呼吸器上

时的构形；

图 3 示出按照本发明的结合入呼吸器呼吸回路内的雾化器的示意透视图；

图 4A-D 示出按照本发明实施例的肺部药剂输送系统的与呼吸器断开时的构形；

图 5 示出按照本发明实施例连接至用于呼吸器回路的 T 形适配器的雾化器；

图 6 示出按照本发明实施例的雾化器的分解图；

图 7 示出按照本发明的气雾剂发生器的横剖面图；

图 8 示出图 6A 的气雾剂发生器的切开的横剖面图；

图 9 示出按照本发明实施例连接至过滤器的雾化器的分解图；

图 10A-B 示出按照本发明实施例气体和药剂通过雾化器-过滤器的流量；

图 11A-B 示出按照本发明实施例气体通过腔室和过滤器的流量；

图 12A-C 示出经过呼吸循环路径的各种气雾化模式的曲线图；

图 13 示出本发明的简化的方法；

图 14 示出按照本发明的操作顺序的算法的示意图；

图 15 示出图 14 的操作顺序的算法的替代方案的示意图；

图 16 示出按照本发明图 15 内所示操作顺序算法的另一示意图；

以及

图 17 示出一种算法的示意图，使用此算法根据多组独立的信息的组合可以选择一种操作顺序。

具体实施方式

概述

如上所述，普通的雾化器-呼吸器系统具有低的药剂输送效率（例如，小于 20%）。本发明的实施例包括用于使输送效率增加至少 40%，并在许多情况下至约 70%或更高的方法。用于输送气雾剂药剂的增加的效率可能部分地归因于在本发明实施例内实现的一个或多个特点。这些特点包括使气雾剂的产生与呼吸器循环的吸入期同步（例如，分

阶段输送)。这些特点还可以包括跟随气雾剂的产生供给空气(例如“空气流”),这样做能够洁净气管内管子,并减少被患者呼出的药剂量。这些特点还可以包括将气雾剂产生单元直接连接至与患者连接的气管内管子的套节(hub)。其它的特点还包括产生具有较小颗粒尺寸(例如,约1至5 μm 平均直径)的气雾化药剂。其它的特点还可以包括将药剂存储在一个锥形贮箱内,以减少残留药剂体积。

本系统的实施例可构造为对患者施用气雾化药剂既可以接通呼吸器,也可以断开呼吸器。接通呼吸器的治疗方法包括通过呼吸器回路对患者施用雾化的气雾剂。含有约1mg至约500mg药剂的气雾剂剂量可以通过呼吸器回路以分阶段或不分阶段的方式输送。断开呼吸器治疗方法可以包括在施用雾化的气雾剂之前使患者与呼吸器断开。一旦治疗时段结束,患者可再与呼吸器接通,或者可以无需协助地自己呼吸。

本发明的实施例提供使用多种气雾化药剂对于多种病症的治疗。这些病症可以包括肺部疾病,比如,与呼吸器相关的肺炎、医院引起的肺炎、胞囊纤维化、分枝杆菌感染、支气管炎、葡萄球菌感染、真菌感染、病毒感染、原虫感染以及慢性阻塞肺部疾病急性恶化等。除了其它药剂之外,使用于治疗这些疾病的可气雾化的药剂还可以包括抗生素、抗氧化剂、支气管扩张剂、皮质类固醇、白三烯类、蛋白酶抑制剂,以及表面活性剂。

示例性的肺部药剂输送系统

图1A示出按照本发明的肺部药剂输送系统(“PDDS”)100的实施例。

该PDDS100可以包括雾化器102(也称为气雾化器),该雾化器可使存储在贮箱104内的液体药剂气雾化。排出雾化器102的气雾剂可以首先进入T形适配器106,该T形适配器将雾化器102连接至呼吸器回路。T形适配器106还连接至具有分支呼吸器肢臂110和112的回路Y形管108。

与呼吸器肢臂110或112中的一个连接的可以是空气压力反馈单

元 114, 该空气压力反馈单元使用连接至控制模件 118 的压力反馈管 116 平衡在肢臂内的压力。在所示的实施例中, 反馈单元 114 具有可操作以接收呼吸器肢臂 112 的阴连接端 (例如 ISO 22mm 阴接头), 以及相对朝向的阳连接端 (例如 ISO 22mm 阳接头), 该阳连接端可操作以被插入呼吸器。反馈单元也可以操作以接收一过滤器 115, 该过滤器能够捕捉企图在呼吸器回路和管子 116 之间通过的颗粒和细菌。

控制模件 118 可以通过管子 116 监测呼吸器肢臂内的压力, 以及通过系统电缆 120 使用信息控制雾化器 102。在其它实施例 (未示出) 中, 控制模件 118 可以借助输送无线信号至雾化器 102 上的一个无线控制模件来控制气雾剂产生。

在患者呼吸循环的吸入期内, 进入 T 形接头 106 的气雾化药剂可以与从吸入呼吸器肢臂 112 流动至患者鼻子和/或肺部的呼吸气体混合。在所示的实施例中, 气雾剂和呼吸气体流动通过鼻插管 122 并进入患者的呼吸路径的鼻子通道。

图 1A 内所示的回路 Y 形管 108 的其它实施例也可以在本发明的实施例内考虑。例如, Y 形管 108 的替代实施例示于图 1B, 图 1B 示出可以构造在雾化器 102 下游的接合器件 135。在下游形状中含有气雾化药剂的气体流 150 在第一端 143 处进入接合器件 135, 并在呼吸回路的第二端 144 处排出。接合器件 135 包括具有笔直纵向腔 142 的管形主体部件 141, 该直纵向腔 142 连接可与呼吸管 112 连接的第一端 143 的开口和第二端 144 的开口, 该第二端 144 可与患者接口, 比如与鼻插管 122 连接。接合器件 135 还可以包括具有内腔 146 的管分支部件 145, 该内腔 146 在中间开口 147 处与内腔 142 连通。气体流 150 包含由雾化器 102 排出的药剂的气雾化颗粒, 所述颗粒从呼吸管 112 通过第一端 143 中的开口进入内腔 142。

与“Y”形接合器件相反, 该接合器件 135 提供气体流 150 (含气雾化药剂) 跟随直线的无障碍的路径通过呼吸回路, 没有任何部分输送入分支部件 145。换句话说, 气体流 150 的路径角度实际没有改变。作为其结果, 包含在气体流 150 中的药剂的气雾剂颗粒的全部数量高

效地通过呼吸回路输送至患者。在患者呼出作用下，呼出的气体流 152 跟随通过内腔 142 的路径到达分支部件 145 的内腔 146，并通过呼出管 110 返回至呼吸器（未示出）。

图 2 示出 PDDS200 的另一实施例，其中鼻插管 122 被 ET 管 222 代替。在本实施例中，吸入时由雾化器 202 产生的气雾化药剂被呼吸气体流携带通过 ET 管 222 并进入患者的小支气管通道和肺部。

参见图 3，示出一个雾化器 85，该雾化器可以具有可通过其供给液体的顶部 93，该雾化器 85 可以结合入戴呼吸器患者的呼吸器呼吸回路。呼吸回路可以包括“Y”形连接器 88，该连接器可以依次具有入口部分 89、气管内管子部分 90 和出口部分 91。入口部分 89 携带从呼吸器 92 向患者提供的空气。Y 形连接器 88 的气管内管子部分 90 将进入空气携带至患者的呼吸路径；此方向由箭头“a”表示。气管内管子部分 90 还将患者的呼气携带至 Y 形连接器 88 的出口部分 91，并且出口部分可以导致由箭头“b”表示的排气，以从系统清除患者的呼气。本发明的雾化器 85 的气雾化部件产生气雾剂云 94，当没有吸入空气流动通过入口部分时，该气雾剂云 94 基本上保持在 Y 形连接器 88 的入口部分 89 内，借助气雾化部件，如上所述，产生低速云雾。以这样的方式，当在没有提供吸入空气时产生的气雾剂将不会通过 Y 形连接器的出口部分 91 被携带出并损失至周围环境。因此，一份剂量的气雾化药剂可以预先装载，也就是，当吸入期被呼吸器 92 发送前基本上产生和放置在入口部分 89 内。以这样的方式，此药剂可以在吸入循环的一开始就能够被冲入患者的呼吸系统。这样可能对于新生儿患者的情况以及仅有吸入期的开始吹入气体将达到呼吸系统的目标部分的其它情况尤其有利。在替代实施例中，呼吸器可以产生通过呼吸器回路的气体的连续的偏流。该偏流可以推动某些气雾化药剂通过出口部分 91，但是还有总体的好处来自具有通过通风回路的气雾化预先装载药剂。

类似于图 1-3 所示的 PDDS 系统可以包括用于分阶段输送气雾化药剂的设备。这种设备可以包括能够监测使用 PDDS 的患者的呼吸特

征的呼吸特征传感器。该传感器能够发送呼吸特征信息至 PDDS 控制器，以允许控制器选择适当的气雾剂输送循环给患者。典型地，呼吸特征传感器能用于测量患者的呼吸模式、峰值流量、呼吸速率、呼出参数和呼吸规则性等。这样的测量特征数据可以借助模拟或数字信号输送至控制器，并通过软件算法运算以确定相对于患者的测量的呼吸循环的适当的输送顺序。

例如，可以由传感器探测的一个示例性的呼吸特征是给患者提供空气的呼吸器的循环；例如，由呼吸器产生的吸入循环的开始。该传感器还可探测其它的参数，例如，该传感器可以是一个声频的传感器，它借助使患者的呼吸气流前进通过声频室而被激励，从而产生声频音调，该声频音调与呼吸气流速率成正比。声频音调的频率指示在呼吸循环的任何情况下的吸入气流的速率。声频信号能够被控制器探测，以便使气流速率与时间的积分产生潮汐般的音量。气流速率和潮汐般的音量都能够随后用于控制器，以确定气雾剂发生器何时以及何种质量流速产生液滴，以便能获得液滴的最大沉积。再者，声频音调可以被记录，以产生患者呼吸模式的记录，该记录可以存储在微处理器内。这种信息能够以后用于同步对同一患者的液滴喷射。这种信息还能以后用于其它诊断目的。这种传感器更完整的说明列于共有的美国专利 5,758,637 内，将其列于此处供参考。

在某些实施例中，传感器能够用于监测贯穿整个输送时段的患者的呼吸特征，从而保证气雾剂在整个气雾化程序中都能有效地输送。在该种实施例中，控制器能够根据气雾化时患者呼吸模式内任何测量的改变调节气雾剂的输送。使用这种监测和调节，用于开始和结束气雾化的预定时间能够根据患者的真实呼吸重设。然而，在其它实施例中，呼吸传感器能够用于确定潮汐般的呼吸的呼吸循环，以及选择储存在控制器的存储器内的适当的预编程输送循环。在其它实施例中，控制器可以构造为以时间为基础提供气雾剂。例如，控制器可以构造为在呼吸循环的吸入期开始时开始产生气雾剂，以及在预定百分比的吸入完成点停止。或者，控制器可以构造为在第一预定百分比完成的

第一点开始气雾化，在第二预定百分比的吸入完成的第二点停止气雾化。或者，气雾剂可以在吸入期开始，并在随后的呼出期结束。或者，控制器可以构造为在呼出期间的某一点开始产生气雾剂，并在该呼出期间或在随后的吸入期间停止。因此，PDDS 的实施例可以包括具有气雾剂发生器和控制器的雾化器，该控制器构造为在呼出期间开始气雾化和在该呼出或随后吸入期间停止。在其它实施例中，控制器可以构造为在呼吸循环的开始点开始产生气雾剂，并继续产生气雾剂经一段时间期，而不管患者的呼吸循环如何改变。在该段时间期的终点，停止产生气雾剂，直到呼吸循环内的下一个开始点。在另一个实施例中，控制器可以构造为在独立于患者呼吸循环的预先编程的时间段中开始和停止产生气雾剂。

控制器可以操作以允许选择操作模式，例如，一种模式，其中一旦某个呼吸特征被探测到，比如充分的吸入水平，气雾化就开始，并且当不再有充分的水平时停止；另一个模式，其中一旦某个呼吸特征被探测到，比如一个充分的吸入水平，气雾化就开始，并在吸入循环内的一个预定时刻结束，这个预定时刻是这样的，例如在吸入水平降低至低于气雾化部件操作要求的水平之前，或者代替地，在吸入循环内的任何其它点，比如，在呼出开始前循环的吸入期之后，或呼出已开始后。

吸入水平可以由压力传感器探测。这种传感器可以监测与呼吸器回路流体连通的腔室内的空气压力降低或升高。以这样的方式，压力降低可以按患者通过回路的吸入探测，例如，在一种情况下，其中呼吸器提供由患者的吸入开始引起的辅助的通风。类似地，在一种情况下压力升高可以被探测，其中在患者没有开始呼吸的情况下呼吸器推动吸入空气至患者。控制器可以在其中操作的另一种模式是这样一种模式，其中气雾发生器的接通/断开操作是由时间触发的，该时间是由一个内部时钟装置确定的，比如制造在微处理器中的时钟，或由外部来源确定。控制器可以在其中操作的另一种模式是这样一种模式，其中气雾剂操作的接通/断开是由接收外部信号的控制器的触发的，该信号

比如是来自呼吸器的信号，它对应于呼吸器循环内的一点，该点是吸入期的开始，在此期间内呼吸器开始推动吸入的空气进入呼吸器回路。控制器可以在这样的模式之间操作，包括一个模式，其中气雾化在呼吸循环内一个预定时刻开始，并在呼吸循环内一个预定时刻结束。在第三模式内的第一和第二预定时刻可以在吸入期间。或者，第一和第二预定时刻可以在呼出期间，或者第一预定时刻可以在呼出期间以及第二预定时刻可以在随后吸入期间。这些时刻可以对应于一定百分比的正在发生的吸入期或呼吸循环内任何其它的基准点。

或者，第一预定时刻和第二预定时刻可以设计作为一个单独呼吸循环内的任何点，或代替地，第一预定点可以在一个呼吸循环内的任何点，以及第二预定点可以在随后的呼吸循环内的任何点。控制器可以做出决定，何时开始和操作以开始气雾化，并做出决定，何时停止气雾化，以停止和引起气雾化停止。控制器可以根据访问存储的算法做出这样的决定和这样的行动。控制器可以接收来自呼吸器的信号，该信号建立一基准点，尽管根据存储的算法和/或所获得的关于识别待施用的药剂的信息做出决定并采取行动的控制器的产生开始和/或结束，而不依靠呼吸器相对于呼吸器循环的即时位置。

实施例还包括可操作以允许一个单独操作模式的控制器，此处的单独操作模式可以是包括但不局限于以上所述模式的任何模式。例如，一种模式，其中一旦某个呼吸特征，比如吸入的充分水平被探测到，气雾化就开始，并且当不再有充分水平时结束。类似地，控制器可以在一种模式中操作，其中一旦某个呼吸特征，比如吸入的充分水平被探测到，气雾化就开始，并且在不再有充分水平或气雾化元素之前在吸入期间内的一个预定时刻处结束。

或者，该模式可以是这样的模式，其中气雾化是根据来自呼吸器的一个信号开始，该信号指示到达通风输出循环或患者的吸入循环内某一点（呼吸器的换气输出循环可以与患者的吸入循环重合，从而使呼吸器输出循环的换气输出期与患者的呼吸循环的吸入期基本上同时发生。这可以是这样的情况，其中患者完全是被动的，仅有的吸入是

在呼吸器循环的输出期由来自呼吸器的空气发生引起的)。这种点可以在呼吸器的输出循环的输出期期间,或在患者的吸入循环的吸入期期间。预定点可以选择为符合来自呼吸器的某一输出水平,或在呼吸器的输出循环内某一时间点。这样一个预定点可以是呼吸器循环的输出期内的一个特定点,或者,例如根据呼吸器的以前或以后的输出期定时的呼吸器的非输出期内的一个特定点。在另一方面,本发明提供呼吸器与气雾剂发生器和控制器。在本发明的一个方面,预定的时间可以根据供给空气至使用者的呼吸器的定时。以这种方式,控制器可以设置为在一种模式内解除呼吸器的定时,而在另一种模式内解除患者的呼吸努力,或者一种模式,该模式允许患者的呼吸努力与呼吸器的定时的组合,例如,其中呼吸器设置为在患者努力时,或在患者已不能在预定的时间期内做出充分的努力的情况下,借助供给空气以辅助患者。

示例的断开呼吸器形状

现在参见图 4A-D,示出 PDDS 的与呼吸器断开的形状的实施例。在图 4A 内,与呼吸器断开的 PDDS400 包括与雾化器 404 和 Y 形管 406 连接的端件 402。雾化器 404 可以包括供给气雾化液体药剂至连接器 410 中的贮箱 408。连接器 410 能够提供用于气雾化药剂和气体从 Y 形管 406 移动至端件 402 并随后进入患者嘴和/或鼻中的回路。第一 Y 形管肢臂 412 可以连接至一个泵或增压的呼吸气体源(未示出),这些气体流动通过 Y 形管肢臂 412 至端件 402。一个单向阀 413 也可以放置在肢臂 412 内,以避免呼吸过的气体流回气泵或气体源。肢臂 412 还可以包括可以与气体压力反馈单元(未示出)连接的压力反馈口 414。在所示实施例中,反馈过滤器 416 可以连接在压力反馈口 414 和反馈单元之间。

与呼吸器断开的 PDDS400 还可以包括第二 Y 形管肢臂 420,该肢臂包括过滤器 422 和在呼出循环时气体可以通过的单向阀 424。过滤器 422 可以过滤出气雾化药剂和被患者呼出的传染性介质,以防止这些物质逃逸入环境大气。单向阀 424 能够防止环境空气流回到

PDDS400 中。

图 4B 示出与呼吸器断开的 PDDS450 的另一实施例，在此处，端件被可操作以密封接合患者嘴唇的嘴件（mouthpiece）452 代替。嘴件 452 代表连接至 T 形件 456 的连接器 454 可拆除地连接至与呼吸器断开的 PDDS450 的托架。连接器 454 可以由弹性材料制造（例如，橡胶、硅橡胶等），该材料能够弹性地将嘴件 452 接合至 T 形件 456。在所示的实施例中，PDDS450 还包括能够密封地连接至在 Y 形管 462 的一个呼吸肢臂 460 上的附加气体源（未示出）的气体入口 458，所述气体比如是氧气。

图 4C 示出与通风箱断开的 PDDS470 的另一实施例，其中端件被可操作以密封地包围患者鼻和嘴的面罩 472 代替。面罩 472 可以具有能够将面罩弹性地连接至 PDDS470 托架的连接端。连接端可以是与面罩 472 托架连续的，以形成一个单独件。

图 4D 示出与呼吸器断开的 PDDS490 的另一实施例，其中端件、T 形件和 Y 形管形成一个单独连续件 492。在连续件 492 内可以连续地形成有气体入口，以连接一个气体源，比如氧源。在连续件 492 内也可以形成有可拆地接收雾化器的雾化器入口。此外，过滤器 496 和单向阀 498 可以接合至连续件 492 的分支端。连续件 492 的另一个分支端也可以连接至单向阀 499，该单向阀可操作以防止气体流回到与分支端连接的气泵或其它增压气体源（未示出）。

PDDS 的与呼吸器接通和断开的形状允许患者在接通通风和断开通风治疗形状之间切换时的治疗的连续性。如果在患者从接通呼吸器治疗过渡到断开呼吸器治疗时提供治疗的连续性，则在两种形状内，患者能够以相同的剂量水平接收相同的气雾化药剂。当患者接受数天或数星期的气雾化药剂时，这样做尤其适用于延长的治疗方法。

示例的雾化器

关于雾化器（即气雾剂发生器），它们可以是这样类型的，例如，其中可振动部件在超声频率下振动，以产生液滴。产生细液滴技术的一些具体的、非限制性实例是借助供给液体至具有一系列锥形孔的带

孔板，并振动带孔板以通过孔喷射液滴。这种技术在下列美国专利内总体上说明：Nos. 5,164,740；5,938,117；5,586,550；5,758,637；6,014,970和6,085,740，将其完全公开列于此处供参考。然而，应该理解，本发明不应局限于仅使用于这种器件。

现在参见图5，示出与一个T形件504连接的雾化器502。雾化器502可以包括与T形件504取向非垂直的贮箱506。例如，该贮箱506可以成形为相对于与T形件504的底管共直线的轴成约 10° 和约 75° 之间的角度。贮箱506可具有能够密封地接合贮箱506的开口的帽盖508，以包容液体药剂509在贮箱壳体510内。帽盖508和贮箱506的顶部可以具有能够密封接合以封闭贮箱的共轭螺纹或槽。或者，帽盖508可以用弹性材料制造，该弹性材料能够弹性地密封或围绕贮箱506的开口快速卡合就位。贮箱506可以借助取下帽盖508，添加液体药剂至贮箱壳体510而重新充注，并重新密封帽盖508在贮箱506上。在所示的实施例中，约4ml（毫升）药剂可以存储在贮箱壳体510内。在其它实施例中，存储的药剂可以在约1ml至约10ml范围内，以及较大的贮箱可以保持10ml或更多药剂。

雾化器502还可以包括可以接收插头514的电力入口512，该插头供给电力至雾化器。或者，电力入口512可以用带有可以插入电源（未示出）的插头端的软线代替或补充。电力入口512还可以接收电子控制信号，该电子控制信号控制雾化器气雾化来自贮箱506控制的药剂的定时和频率。

图6示出按照本发明的实施例从T形件（未示出）脱离的雾化器600的分解图。与T形件或PDDS内某些其它入口连接的雾化器600内的开口602可以包括借助保持部件606固定在开口602内的一个气雾化部件604。操作时，来自贮箱608的药剂前进通过出口610并被气雾化部件604气雾化。气雾化药剂可以随后漂移或流过保持部件606并进入PDDS。未示出的替代实施例可以具有永久固定的或与开口602制成整体的气雾化部件604，并可能没有保持部件606。

气雾化部件604可以具有相对于带孔板移动的振动部件，以使液

体药剂气雾化。借助使用气雾剂发生器气雾剂产生的开始和停止可以控制在微秒或毫秒的精度水平，因此提供精确的剂量，所述气雾剂发生器通过可振动部件的供电产生气雾剂，该振动部件引起带孔板在其一面处通过其孔喷射液体，作为来自其另一面的云雾，大致如上所述（并大致如下列美国专利所述：Nos. 5,164,740；5,938,117；5,586,550；5,758,637；6,085,740；以及6,235,177，将其全部公开在以上和在此处列出供参考）。气雾剂产生的定时能够单独地根据下列判据做出：一呼吸循环内预定的定时；结合先前的呼吸的长度或其部分长度的定时；其它呼吸特征；给予的专门的药剂；或任何这些判据的组合。

气雾化部件可以由包括金属的各种材料构造，该部件可以电成形，在成形时产生孔，例如授予本受让人的美国专利 No. 6,235,177 所述，现将其全部列于此处供参考。据信钽特别适合于制造电成形多孔气雾化部件，并操作该部件以气雾化液体。能够使用的其它金属是钽合金，比如 80%钽和 20%镍的 PdNi 合金。在不脱离本发明的情况下也可以使用其它金属和材料。

现在参见图 7 和 8，气雾化部件 70 可以构造为具有曲率如同拱形，该拱形可以是球面形、抛物线形或任何其它弯曲形状。气雾化部件 70 可以构造为在其大部分上具有拱形部分 73，并且该拱形部分可以与气雾化部件的中心同心，因此留下气雾化部件的一部分基本上是平面周边环部分 75。气雾化部件具有第一面 71 和第二面 72。如图 8 所示，气雾化部件还可以具有一系列通孔 74。第一面 71 可以包括气雾化部件 70 的拱形部分 72 的凹入侧面，以及第二面 72 可以包括气雾化部件 70 的拱形部分 72 的凸出侧面。孔可以是锥形的以在气雾化部件 70 的第一面 71 具有狭窄部分 76，在气雾化部件 70 的第二面 72 处具有宽阔部分 78。典型地，液体将被放置在气雾化部件的第一面，在此处它能够被吸入孔 74 的狭窄部分 76，并从气雾化部件 70 的第二面 72 的孔 74 的宽阔部分 78 作为气雾化的雾或云 79 被喷射出。

气雾化部件可以安装在限定一通孔 81 的气雾剂致动器 80 上。安装可按这样方式进行，使气雾化部件的拱形部分通过气雾剂致动器 80

的通孔 81 凸起,以及气雾化部件 70 的第二面 72 上的基本上平面周边环部分 75 抵靠气雾剂致动器 80 的第一面 82。可以设有振动部件 84,并可以安装在气雾剂致动器 80 的第一面 82 上,或者代替地,可以安装在气雾剂致动器 80 的相对的第二面 83 上。气雾化部件可以按这种方式振动,以吸引液体通过气雾化部件 70 的孔 74,从第一面至第二面,在此处液体作为雾化的云雾被从孔喷射。气雾化部件可以借助振动部件 84 振动,该振动部件可以是压电部件。振动部件可以安装至气雾剂致动器,从而使振动部件的振动可以通过气雾化致动器机械地传输至气雾化部件。振动部件可以是环形的,并可围绕气雾剂致动器的孔,例如,成共轴布置。

本发明的实施例包括气雾化部件或包括气雾化部件 70、气雾剂致动器 80 以及振动部件 86 的气雾剂发生器,这些组件可以用具有不同尺寸孔比如不同排出直径的相应组件代替,以产生具有不同气雾剂颗粒尺寸的云雾。电路 86 可以提供来自电源的电力。该电路包括可以操作以使振动部件以及因此气雾化部件振动的开关,以及按这种方式进行的气雾化可以在开关操作的数毫秒范围内实现。该电路可以包括控制器 87,例如一个微处理器,它能够提供电力至振动部件 84 以由气雾化部件在信号的数毫秒或几分之一毫秒内产生气雾剂。例如,气雾剂的产生可以在这样一个信号的约 0.02 至约 50 毫秒内开始,以及可以在第一或第二信号中断起约 0.02 至约 50 毫秒内停止,其中第一和第二信号的任何一个信号可以作为转换气雾化的触发器。类似地,气雾剂产生可以在这种相应的信号的约 0.02 毫秒至约 20 毫秒内开始和结束。类似地,气雾剂产生可以在这种相应的信号的约 0.02 毫秒至约 2 毫秒内开始和结束。此外,气雾化的这种方式提供带有低速云雾 79 基本上均匀颗粒尺寸的完全气雾化,该云雾是用开关操作有效地瞬间产生的。

上述的开关可以借助能够定位在雾化器的嘴件内的压力传感器操作。该压力传感器可以与电路电连通,以及一微处理器也可以与电路电连通,以及微处理器可以中断来自压力传感器的电信号,还可以操

作开关以开始气雾化。以这种方式，雾化能够与使用者用嘴件吸入基本上同时立即开始雾化。这种传感器开关的实例可参见转让给本受让人的共转让和共同申请的美国专利申请 09/705,063，将其整个内容列于此处供参考。

另一个传感器可以使用于探测在贮箱内是否存在液体，例如，借助探测气雾化部件的振动特性之间的差别，例如，湿振动和基本上干振动之间频率或幅度的差别。以这种方式，当基本再没有液体气雾化时，即当达到剂量的终点时，电路可以例如借助微处理器使振动停止，因此使气雾化部件在干状态下操作最少。类似地，开关可以在输送随后的剂量进入贮箱之前防止振动。这种开关的实例示于共同转让和共同申请的美国专利申请 09/805,498，将其整个内容列于此处供参考。

示范的雾化器—过滤器构形

图 9 示出按照本发明的实施例连接至过滤器 904 的雾化器 902 的分解图。雾化器 902 和过滤器 904 的该构形可以是用于输送气雾化药剂至患者的与呼吸器断开的装置的一部分。过滤器 904 可以夹置在第一保持部件 906 和第二保持部件 910 之间，第一保持部件 906 具有雾化器口 908，用以接收雾化器 902，第二保持部件 910 具有开口 912，用以接收嘴件、面罩、鼻插管等。第一保持部件 906 可以具有一个或多个开口，所述开口允许过滤的气体前进通过过滤器 904 以逃逸至周围环境。第一部件 906 还可具有气体入口 914，该气体入口能够与压缩的呼吸气体源（例如，氧、空气等）或气泵（未示出）密封地接合。第二保持部件 910 可以具有压力口 916，该压力口能够与测量装置内气体压力的压力传感器（未示出）密封地接合。

图 10A-B 示出在患者的呼吸循环的吸入期（图 10A）和呼出期（图 10B）期间以上所述雾化器—过滤器在操作时的构形。在吸入期间，增压的气体前进通过气体入口 914 和过滤器 904，进入气体与由雾化器 902 产生的气雾化药剂混合的区域。气雾剂和气体的混合物随后流动通过开口 912 并进入患者的肺部。在呼出期，被患者呼吸过的气体通过开口 912 进入装置，并经过过滤器 904 过滤后通过保持部件 906 内

的开口排出。

在装置内的压力可以贯穿呼吸循环使用连接至压力口 916 的压力传感器监测。压力传感器（未示出）可以产生含有关于装置内压力水平信息的模拟或数字电子信号。该信号可以使用于控制在患者呼吸循环过程期间进入装置的气雾化药剂和/或气体的量。例如，当在装置内的压力在患者吸入时降低时，压力信号可以引起雾化器 902 增加气雾化药剂至装置，和/或引起气体源或气泵增加通过入口 914 的气体。随后，当在装置内的压力在患者呼出时增高时，压力信号可以引起雾化器 902 停止增加药剂至装置，和/或引起气体源或气泵停止增加通过入口 914 的气体。将在下面补充详述根据患者的呼吸循环控制气雾剂和/或气体流动，也就是气体和气雾剂的分期输送。

示例的气雾剂室

本发明的实施例可以包括能够保持用于输送至患者肺部的气体和气雾剂的混合物的腔室 1102。腔室可以用于与呼吸器接通和与呼吸器断开两种构形。腔室内扩展的容积减少系统的患者接口端的表面面积与体积的比值，这样能够增加气雾剂输送效率。图 11A-B 示出带有用于被患者吸入和呼出的气体和气雾剂的流动路径的这样一个腔室的实施例。腔室 1102 可以包括一系列开口，这些开口包括能够接收来自呼吸器、气泵和/或压缩气体源（例如压缩空气瓶、氧气瓶等）的气体的气体入口 1104。腔室 1102 还可以包括能够接收雾化器（未示出）的第二开口 1106 以及能够接收端件（例如嘴件，面罩等）的第三开口 1108。

开口 1108 可以包括能够根据患者的呼吸循环阶段改变通过开口 1108 的流体流动路径的阀 1110。例如，在吸入期（图 11A）阀 1110 可以被从腔室 1102 推离，引导气体和气雾剂围绕阀端部流动，进入端件（未示出），并最终进入患者肺部。随后，在呼出期（图 11B），阀 1110 被患者的呼吸气体推动以封闭开口 1108，迫使气体在排出过滤器壳体 1117 进入周围大气之前通过开口 1112 和过滤器 1116。过滤器壳体 1117 可以包括允许呼出的气体排出的穿孔，和/或用能够使呼出气

体通过它扩散的可透气材料制造。

示例的药剂

本发明的实施例设想能够被气雾化和输送至患者肺部的各种药剂。这些药剂可以包括抗生素，尤其是比如氨基苄、 β -内酰胺酶和喹啉。氨基苄可以包括阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、链霉素、盐酸新霉素、奈替米星和妥布霉素及其它氨基苄。其它药剂也可以使用，包括抗氧化剂、支气管扩张剂、糖皮质激素、白三烯类、前列环素、蛋白酶抑制剂和表面活性剂及其它药剂等。表 1 列出药剂的类别以及可以用它们的气雾化状态治疗的适应症。

表 1 可气雾化的药剂的类别

| 药剂类别 | 适应症 | 剂量 | 治疗时间 |
|-----------------|-----------------------------------|--------|--------|
| 抗氧化剂 | RDS 防止 BPD, ALI, ARDS | 1-4 每天 | 通风时间 |
| 支气管扩张剂 | 哮喘, COPD, ARDS, RDS | 1-4 每天 | 按需要 |
| 糖皮质激素 | 哮喘, COPD, BPD | 1-2 每天 | 通风时间 |
| 白三烯类或相关肾上腺受体激动剂 | 免疫缺陷, COPD, 治疗/预防肺炎或 RSV 感染 | 1-4 每天 | 5-14 天 |
| 前列环素或相关类似剂 | PPHN, 二次肺高血压, 心脏手术后, ARDS | 连续的 | 待定 |
| 蛋白酶抑制剂 | AECOPD, ARDS, RDS, BPD | 1-2/每天 | 5-14 天 |
| 表面活性剂 | RDS, 防止 BPD, ARDS | 1-2/每天 | 待定 |

表中缩写字:

AECOPD: COPD 的急性恶化

ALI: 急性肺损伤

ARDS: 急性呼吸窘迫综合症

BPD: 支气管肺发育不良

COPD: 慢性阻塞性肺部疾病

PPHN: 持续性肺高血压

RDS: 呼吸窘迫综合症（也称为感染呼吸窘迫症）

RSV: 呼吸道合胞病毒

示例的分期输送方法

图 12A-C 示出在呼吸循环过程期间的各种气雾化模式的曲线图。图 12A 示出一个连续气雾化模式，其中气雾化药剂以贯穿呼吸循环的恒定速度产生。连续的（即不分期的）产生模式典型地具有约 10% 至 15% 的气雾剂输送效率。图 12B 示出分期的输送模式，其中气雾化药剂基本上在呼吸循环的全部吸入期给药。这种模式典型地具有约 15% 至约 25% 的效率。图 12C 示出另一个分期输送模式，其中气雾化药剂是在吸入期的一个预定部分给予的，例如，在吸入的起始处开始。已经发现，这些模式典型地具有的输送效率就重量而言在气雾化药剂总量的约 60% 至约 80% 之间。

本发明实施例通过以下方式利用该发现的优点，即，将输送控制为呼吸循环的预定百分比，比如呼吸循环的吸入期的预定百分比部分，以提供比连续输送或在整个吸入期输送都更大的输送效率。本发明实施例还利用了以下惊人发现的优点，即，在吸入期的这样的预定的部分中的输送比在整个吸入期中的输送在效率上增加的百分比本身大于在吸入期时的输送与气雾剂的不分期给药比较在效率上的增加。

分期输送方法可以包括测量患者的吸入呼吸的特征，典型地，潮汐般的呼吸，以及使用该测量以控制气雾剂发生器的操作。图 13 给出一个简化的流程图，该流程图示出按照本发明实施例的一种气雾化药剂的分期输送的一些步骤。分期输送方法可以包括下列步骤：使患者做一次或更多次呼吸 1320；以及测量该呼吸的特征 1322。能够被测量的呼吸特征包括但不限于呼吸模式、峰值吸入流速、呼吸速率、呼出参数、呼吸的规则性、潮汐量和类似特征，以及根据这些信息能够

评价使用者的呼吸容量。

使用者能够做另一次潮汐呼吸 (tidal breath)，并且气雾剂发生器能够根据测量的潮汐呼吸的特征操作 1324。然而，应该理解，代替潮汐呼吸，患者可以采取其它呼吸类型。

或者控制器也可以根据气雾剂发生器的操作的定时，从而使气雾剂在呼吸循环的特定的时间段产生。例如，控制器可以在吸入期的第一个 50% 内操作气雾剂发生器。或者，控制器可以操作气雾剂发生器在吸入的一部分发生之后产生气雾剂，以及在吸入的另一部分发生之后停止气雾剂产生。例如，控制器可以使待产生的气雾剂在 20% 的吸入发生之后开始，以及在 70% 吸入发生之后使气雾剂产生停止。控制器可以在例如在 90% 呼出发生之后使气雾剂产生开始，以及例如，在随后的 30% 吸入发生之后使气雾剂产生停止。借助控制呼吸循环内气雾化药剂供给进入呼吸回路的特定的定时，能够达到较大的给药效率。

由于待被气雾化的某些药物当在接近患者呼吸循环的开始时输送可能更有效，而另一些药物当在接近患者呼吸循环的末尾时输送可能更有效，因此气雾剂产生的定时应根据输送药剂的类型而定。如果已知何种类型的药剂被输送，控制器能够根据存储在存储器内的用于该药剂的预定的方式选择患者呼吸循环内的最佳时间输送气雾剂。作为另外的好处，例如，借助测量呼吸容量和呼吸速率，能够做出对患者年龄和/或病痛的评估。这种测量可能影响每次呼吸的剂量效率要求。这些和其它的变量能够用于建立气雾剂输送用的各种方式，尤其是用于输送进入一个呼吸器的呼吸回路。这些方式可以存储在存储器内，以及随后借助控制器存取，以适合给定的患者条件。

例如，对于一种支气管扩张药，最佳输送时间可能是呼吸的吸入期的半途，这时由于吸入流减少而冲击将降低。对于类固醇，最好是在接近呼吸的吸入期末尾输送。对于抗生素，它最好稍微预先加载，例如，在呼出期时输送气雾剂，或正好在呼吸开始时输送。例如，抗生素可以在呼吸器提供的吸入开始时输送，以及气雾剂输送可以在提供了预定的吸入百分比之后停止。按照本发明可以给药的一类抗生素

是称为氨基苄类的抗生素。这类的抗生素典型地是静脉内给药的，然而，这种输送有时可能具有影响全身的不希望的副作用。本发明的实施例提供这些抗生素的给药，比如包括阿米卡星的氨基苄，给药是借助将它们以气雾化形式输送至戴呼吸器的患者的呼吸回路内。以这样的方式，阿米卡星能够用于治疗当患者被机械地通风时典型地出现的肺部感染情况，并且阿米卡星或其它氨基苄或其它抗生素能够直接地输送至治疗目标，即肺部路径，避免由于静脉内给药另外引起的副作用。再者，由于这些药剂非常昂贵，通过该肺部输送实现了高得多的效率。如以上所述，参见图 12C，在呼吸循环的吸入期的开始百分比部分输送气雾剂可以获得约 60%和约 80%之间的效率，显著地高于连续气雾化或在吸入循环的整个吸入期气雾化的效率。

本发明实施例提供了根据状态执行各种气雾化方式。例如，在图 14 内，示出在第一、第二和第三方式之间的选择。可以人工地或自动化地选择方式，例如，通过根据输入的或存储的信息选择操作程序的算法的应用。对于人工选择，使用者可以操作一机械开关以选择一个方式，或可以将这样一种选择输入一个电子输入装置，比如键盘。或者，控制器可以自动地选择一种方式，如以上所述，借助使在药剂雾化器上的药剂编码与药剂-方式组合的库相匹配来实现这种自动选择。

(应该注意，在图 14-17 内示出操作程序算法的示意图。虽然其中的项目为了讨论方便称为步骤，但它们可以更广泛地涉及系统可能存在或循环可能通过的操作状态或模式。在方框内描述的步骤基本上是操作、动作或模式的状态。在菱形框内描述的步骤指示选择或操作、动作或模式的先前的状态的继续，直到预定的条件得到满足。两个连续的菱形框分别表示满足第一和第二条件，其中第二菱形框可能是第一菱形框的子集)。

在步骤 1400 中，作出选择以跟随一个特定的方式。在此种情况下，方式 I 是气雾剂连续发生的方法(步骤 1402)。方式 II 提供仅在吸入期时的气雾剂发生(步骤 1404)。在此种情况下，在步骤 1406 中，气雾剂发生设置为在吸入期的开始时开始，以及在步骤 1408 中，

气雾剂发生设置为当吸入期停止时停止。在步骤 1410 中，气雾剂发生在吸入期的开始时开始。在步骤 1412 中，当吸入期结束时，气雾剂发生停止（步骤 1414）。

方式 III 提供在吸入期的预定的百分比期间的吸入（步骤 1416）。吸入（或呼出）的预定的百分比可以根据来自呼吸器循环内不连续点的测量时间，所述不连续点比如借助呼吸器的吸入空气产生的瞬时开始。或者，这种预定的百分比可以根据在呼吸器内相继的不连续点之间的时间间隔，比如借助呼吸器的相继的空气吸入产生的相继的开始。或者，这种百分比可以根据呼吸器回路内的空气压力或任何其它参数。关于方式 III，在此种情况下，在步骤 1418 中，第一预定点设置为对应于吸入的第一预定百分比的完成。在步骤 1420 中，第二预定点设置为对应于吸入百分比的第二预定的百分比的完成。例如，如以上所述，第一预定点可对应于所完成的 20%吸入期，以及第二预定点可对应于已完成的 70%相同吸入期。在步骤 1422 中，气雾剂的产生在吸入期的第一预定点开始。在步骤 1424 中，当达到第二预定点时，控制器进行步骤 1414，并停止气雾剂发生。

类似地，如以上所述，其它方式可以被跟随，例如，其中气雾剂发生在吸入期开始，以及在呼出期结束，或者，在呼出期开始和在该呼出期结束，或者在呼出时开始和在随后的呼吸循环内结束，例如，在随后的吸入期内预定点处结束。随后转到图 15，在步骤 1430 可以在如以上所述的方式 II（步骤 1432）和方式 III（步骤 1434）以及另一方式之间做出选择，上述可供选择的另一方式是方式 IV（步骤 1436-1442）。

在方式 IV 中，气雾剂发生可以在第一预定点开始（步骤 1436），并且该第一预定点可以在预定百分比的吸入期完成之后，或是在吸入期完成后的一预定点。例如，此点可以是在预定百分比呼出期完成之后的一个预定点，或是在随后吸入期开始前的一个预定点。气雾剂发生可以在呼出完成时（方式 IVb，步骤 1440）在呼出期间（方式 VIa，步骤 1438）停止，或气雾剂产生可以继续进入下一个呼吸循环（方式

IVc, 步骤 1442), 例如, 在随后的吸入期的预定点之后。

在此实例中, 使控制器具有在对应于方式 II, III 和 IV 的操作顺序之间的选择, 该操作顺序的示意图示于图 16。在步骤 1450 中, 选择一个方式。在步骤 1452 中, 气雾剂发生器控制器根据选择的方式选择一个操作顺序。在步骤 1454 中, 控制器接收表示呼吸器已开始供给吸入期的信号。该信号如以上所述, 可以由呼吸器直接提供的信号。或者, 该信号可以由传感器提供的信号, 并且该传感器可以如以上所述, 借助探测呼吸回路内的压力改变探测借助呼吸器提供的吸入期的开始。在步骤 1456 中, 控制器进行选择的操作顺序。在方式 II 的情况下 (步骤 1548), 控制器在由呼吸器提供的吸入期开始时接通气雾发生器。控制器继续操作气雾剂发生器直到吸入期完成的一点 (步骤 1460)。在步骤 1462 中, 控制器断开气雾剂发生器。

在方式 III 的情况下, 控制器不采取开始气雾剂产生的任何动作, 直到对应于一个百分比的吸入期的吸入期的一个预定点完成 (步骤 1464)。在步骤 1466 中, 在吸入期的一个预定点, 控制器接通气雾发生器。在步骤 1468 中, 气雾发生继续, 直到对应于吸入期的第二百分比点完成的吸入期的第二预定点。在此点, 控制器进行步骤 1462 并断开气雾剂发生器。关于方式 IV, 气雾剂发生在吸入期的预定点完成之后开始 (步骤 1464), 以及此点可以预先确定, 在吸入期已完成和呼出期已开始之后出现 (步骤 1470)。在步骤 1472 中, 控制器接通气雾剂发生器, 以开始气雾化。可以做出一些改变, 比如气雾剂被断开所在的点。如果希望气雾剂发生在呼出期完成之前完成 (方式 VIa), 则气雾剂产生可以继续, 直到随后的吸入之前的一个预定点 (步骤 1476)。或者, 可以希望继续气雾化, 直到呼出结束, 这样对应于随后吸入的开始点, 如在方式 IVb 内 (步骤 1478)。或者, 可能希望, 跟随一个方式, 比如方式 IVc, 其中气雾剂发生继续通过随后的呼吸循环 (步骤 1480), 例如, 直到随后的吸入期的预定百分比已完成 (步骤 1482)。在这些方式中, 气雾化将继续, 直到满足这些条件 (用于方式 IVa 的步骤 1476, 用于方式 IVb 的步骤 1478 或用于方式 IVc 的

步骤 1482)，在这些点控制器进行步骤 1462 并停止气雾剂发生器。此过程可以使用指示呼吸器已经开始提供吸入期的下一个信号继续，步骤 1454。

此外，选择跟随何种操作顺序，可以至少部分依据对要给药的药剂的身份，其信息能够被控制器考虑，如以上所述。此外，应该理解，在不脱离本发明的情况下，对这些实例可以做出改变。例如，一个系统可以构造为或一种方式可以实现为能够选择跟随多于三种的开始方式。例如，以上所述的方式 I、II、III 和 IV 可以同时供选择。再者，各个步骤可以被修改，例如，某些步骤可以不是间断的步骤。因此，步骤 1456 可以不是间断的步骤，而是按照选择的方式对操作程序的跟随。类似地，步骤的顺序也可以改变，比如控制器可以在接收指示呼吸器已经开始以提供吸入期（步骤 1454）的信号之后，选择一个操作顺序（步骤 1452）。步骤也可以组合，例如，在方式 IV 内，步骤 1464 和 1470 可以组合作为一个单独的步骤，因为这两个步骤表示用于确定一个单独的第一预定点已经满足的连续的判据。类似地，步骤 1474 可以与步骤 1476、1478 或 1480 组合，因为步骤 1474 是用于在每个其它连续试验步骤 1476、1478 或 1480 中规定的条件试验的判定。算法实例也可以改变以形成其它操作顺序。例如，一个操作程序可以要求控制器在雾化器提供的吸入循环的开始时开始气雾剂发生，如在方式 II 内，在步骤 1458 中，以及在预定百分比的吸入期已经完成时的预定点断开气雾剂发生器，如在方式 III 内步骤 1468（以及步骤 1462）。以类似的方式，其它的判据可以用于触发气雾剂发生器的接通或断开。例如，如以上所述，气雾化的开始能够借助探测在呼吸器管道内一个特定的压力或压力改变而被触发，并能够借助跟随方式 III（步骤 1468 和 1462）或方式 IV（步骤 1474、1476、1478 或 1480 和 1482，跟随步骤为 1462，如以上所述）的断开顺序而结束。

图 17 是一个算法的示意图，按该算法可以根据一系列独立组信息的组合选择用于提供雾化药剂至从呼吸器接收的患者的操作顺序，在此种情况下，所述信息为药剂身份和来自呼吸器的信号。在

步骤 1700 中，提供药剂方式的库，该库是以可能给药的各种药剂为基础的。在步骤 1702 中，一个特定药剂的是以被提供至系统，并且这如以上所述，可以由在含药剂的雾化器上的一个标记提供，该标记可被系统读出。在步骤 1704 中，控制器查找来自存储的方式库的方式，以根据准备给药的特定的药剂选择一个方式。在步骤 1706 中，控制器接收来自呼吸器的信号。在步骤 1708 中，控制器随后部分根据药剂身份和药剂方式，以及部分根据由来自呼吸器的信号提供的独立的信息选择一个操作顺序。在步骤 1710 中，控制器执行操作顺序，该操作顺序可以是根据用于药剂与呼吸器的吸入循环因子关系提供的药剂和方式，以通风循环的预定的间隔产生气雾剂。这些说明是示例性的，因此这些步骤的顺序可以改变，以及按照本发明，其它变型、补充和改进如以上所述也可以做出。

以上所述的分期输送方法也可以与附加系统一起实施，比如连续的主动气路压力（CPAP）系统，这些系统例如于下列美国专利申请中说明的那些：提交于 2004 年 4 月 20 日的 10/828,765、提交于 2004 年 6 月 30 日的 10/883,115、提交于 2004 年 9 月 9 日的 10/957,321 和提交于 2004 年 12 月__日的 10/_____，将其全部申请的整个内容列于此处供各种目的参考。

实验

使用与呼吸器接通的 PDDS 气雾化阿米卡星硫酸水溶液进行输送效率试验。PDDS 呼吸器回路形状与上述图 2 所示和描述的类似。一份 400mg 剂量的阿米卡星输送通过 PDDS。该 PDDS 构造为借助于类似图 12C 所示的分期输送方法输送气雾化药剂。药剂剂量在约 50 至约 60 分钟的期间输送。

表 2 列出输送气雾化药剂至通过按照本发明实施例的系统的雾化药剂的输送效率数据。在实验装置内，沉积在放置在患者端接口上的吸入过滤器上的气雾化液滴被称量并与气雾化药剂的剂量总重量比较。沉积在吸入过滤器上的剂量的百分比表示占应被患者吸入的总气雾化剂量的比例，以及如此评价该系统的效率。

表2 在吸入过滤器上沉积的剂量的百分比

| 输送序号 | 沉积在过滤器上的百分比 | 平均值 | 标准偏差 | 重复测定标准偏差百分比 (% RSD) |
|------|-------------|-----|------|---------------------|
| 1 | 69% | | | |
| 2 | 75% | | | |
| 3 | 75% | | | |
| 4 | 77% | 71% | 0.04 | 6% |
| 5 | 69% | | | |
| 6 | 66% | | | |
| 7 | 68% | | | |

表2示出按照本发明一个实施例用于一个系统七次输送的效率具有 $71\% \pm 6\%$ 的平均效率。该效率水平远高于用于输送气雾化药剂的普通系统，普通系统的效率水平典型地为 10% 或更低。

具有所述的几个实施例，本领域的技术熟练人员可以理解，在不脱离本发明精神的情况下，替代结构或等同件也可以使用。此外，一系列已知的过程和部件在此没有说明，以避免本发明不必要的模糊。因此，以上的说明不应该作为对本发明范围的限制。

在提供值的范围的地方，应该理解，除非文中明确另有规定，在该范围的上限和下限之间至该下限单位的十分之一的每个插入值也专门地公开。在任何所述值或所述范围的插入值，以及该所述范围内任何其它所述或插入值之间的较小的范围也包括在内。这些较小范围的上限和下限可以是独立地在此范围中包括或排除，以及每个范围，无论两个极限是否包括在较小范围内，也应包含在本发明内，服从于所述范围内任何专门排除的极限。在所述范围包括一个或两个极限的情况下，排除一个或两个这些被包括的极限的范围也包括在内。

在此处和所附权利要求中，除非文中明确另有规定，单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数对象。因此，例如“一种过程”

包括一系列这种过程，以及“该电极”包括一个或更多个电极和如本领域技术熟练人员所知的等同物，依此类推。

同样，文字“包含”、“含有”、“包括”使用于本说明书和所附权利要求书时，目的是说明所述特点、组件、部件或步骤的存在，但不排除一个或更多个其它特点、组件、部件、步骤、行动或组的补充或存在。

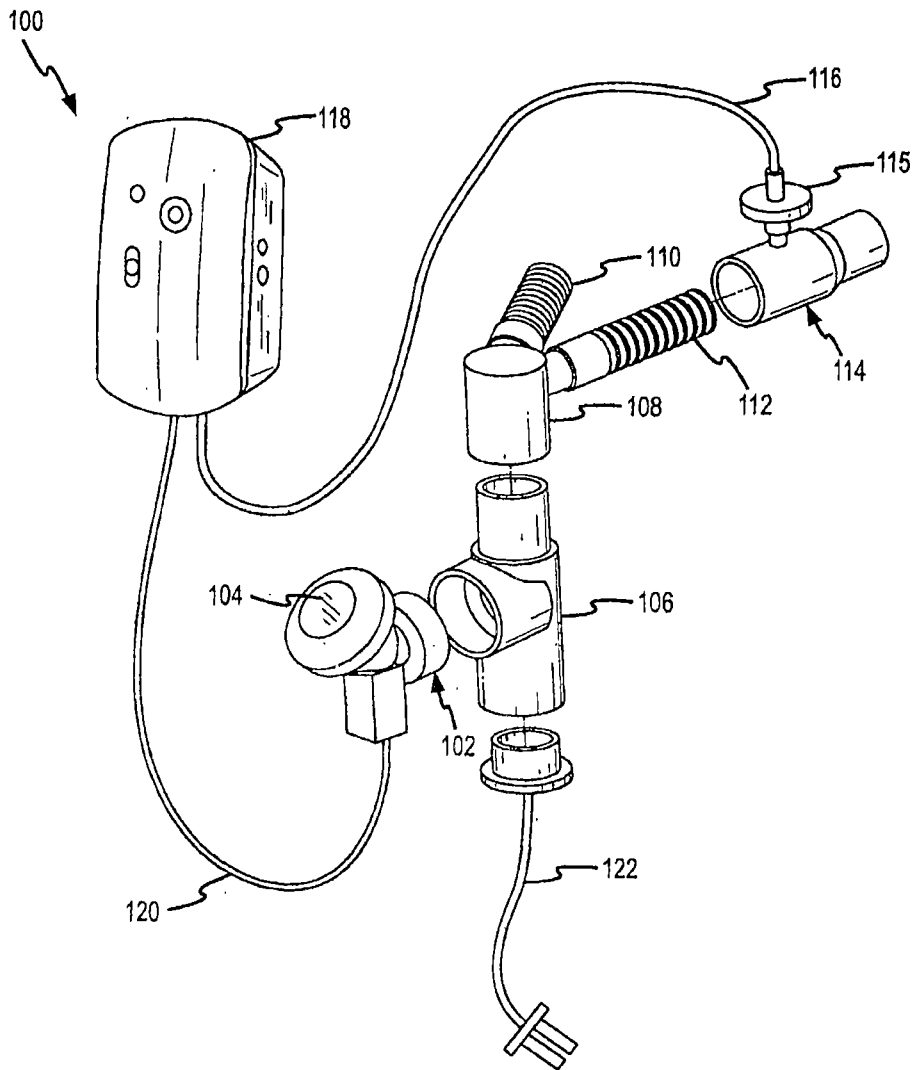


图 1A

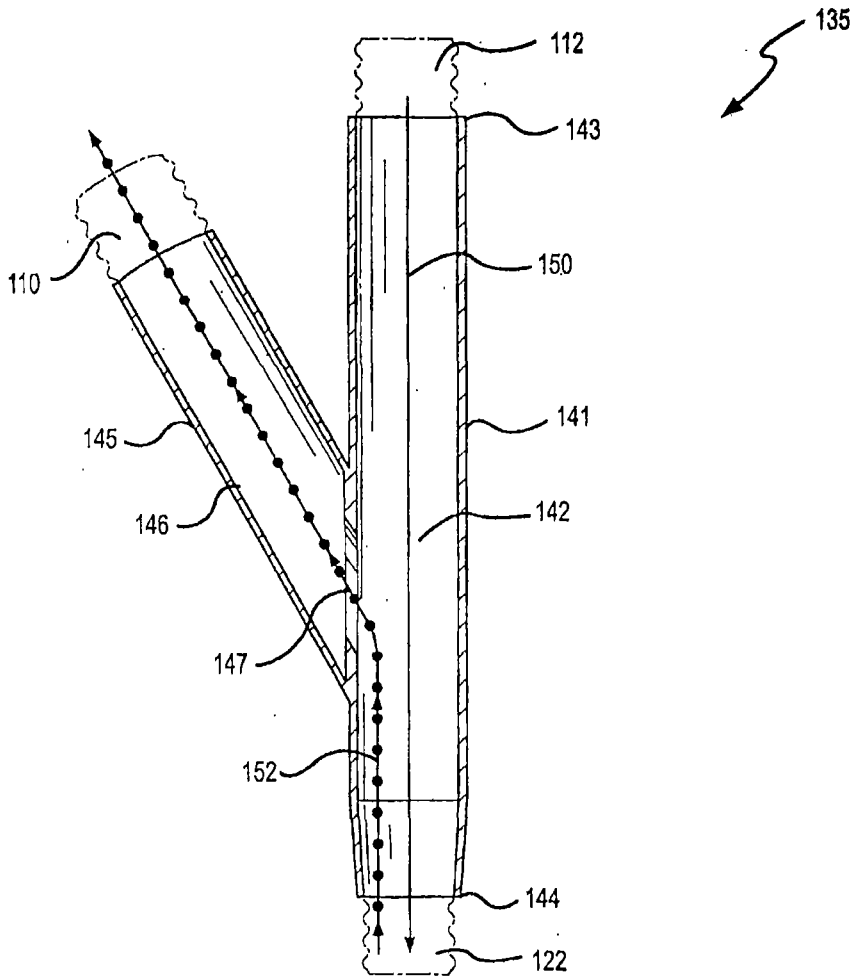


图 1B

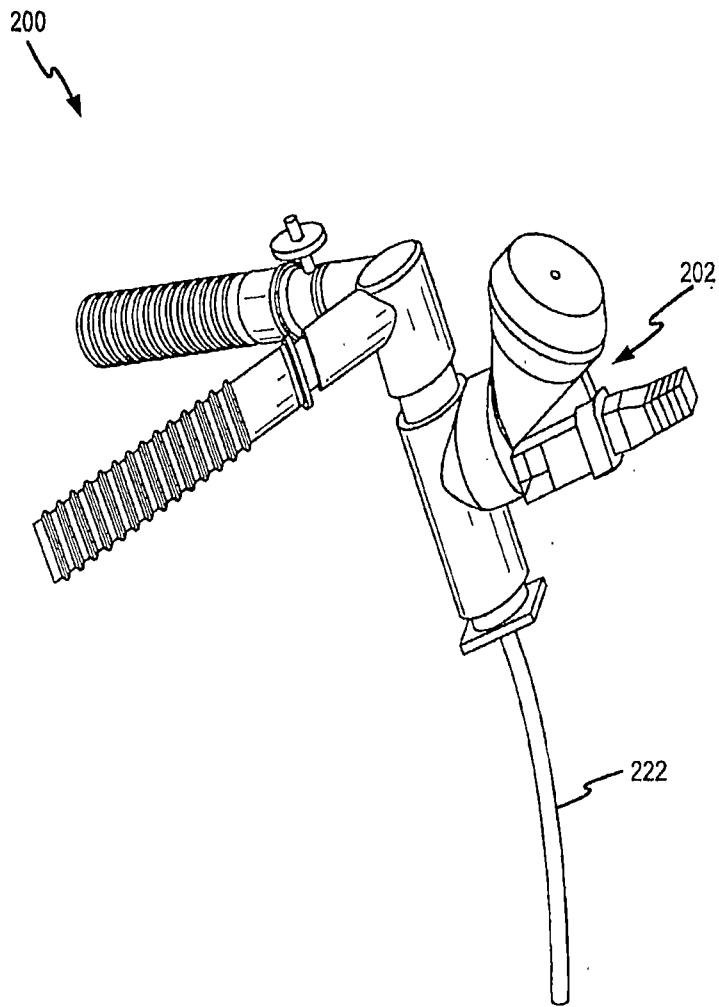


图 2

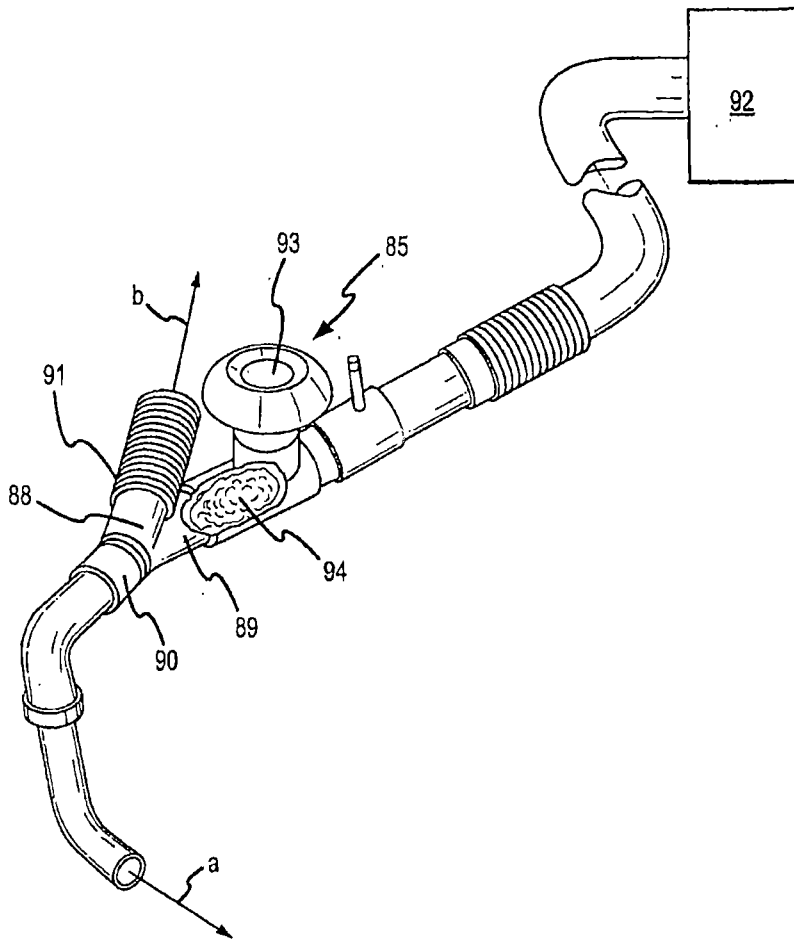


图 3

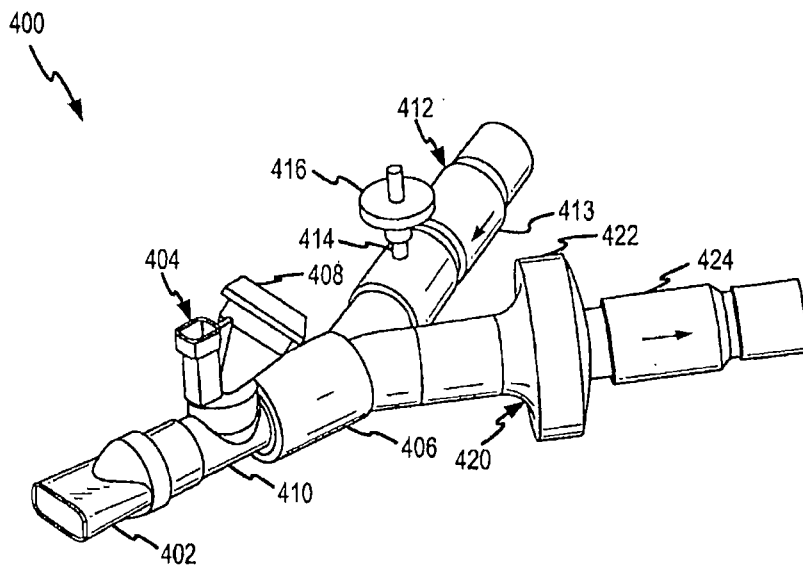


图 4A

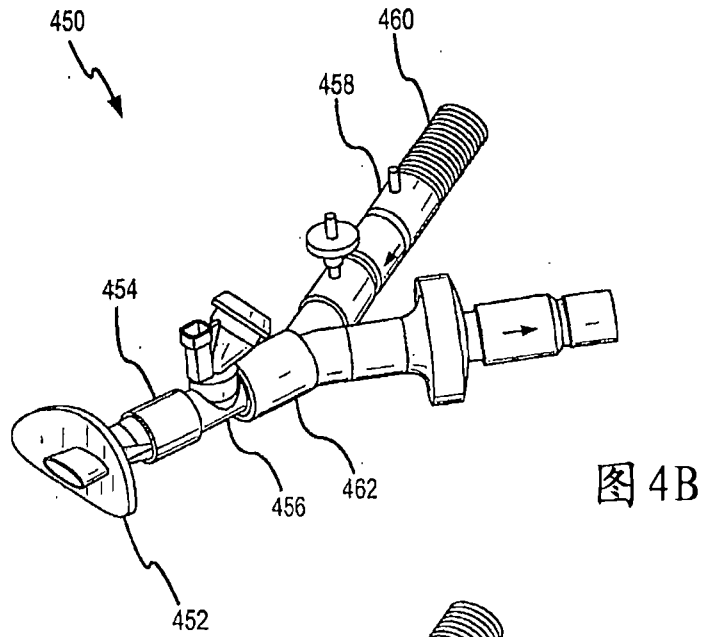


图 4B

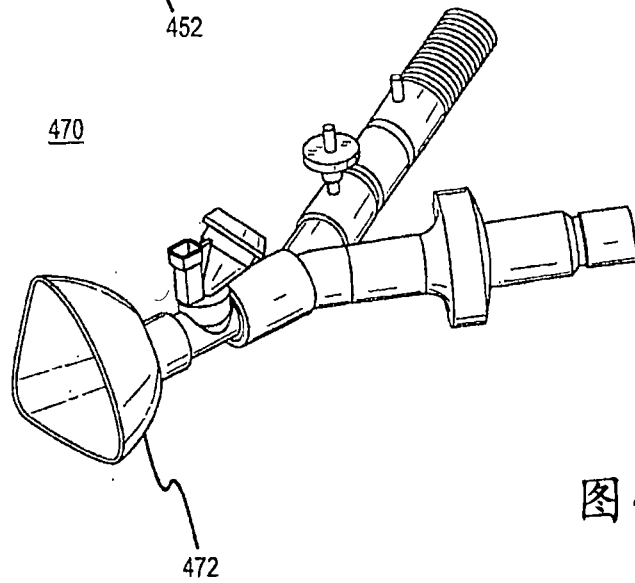


图 4C

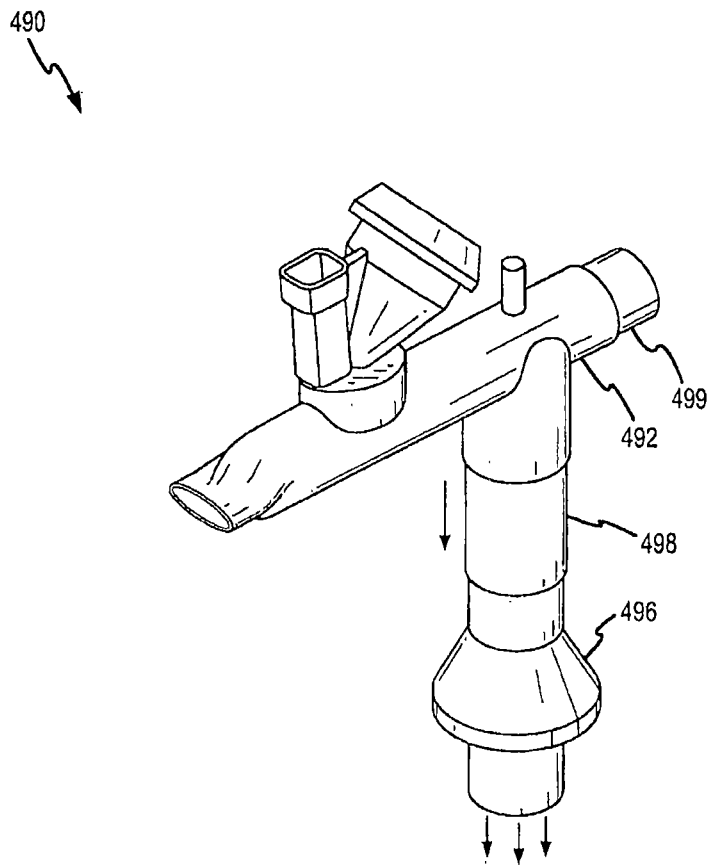


图 4D

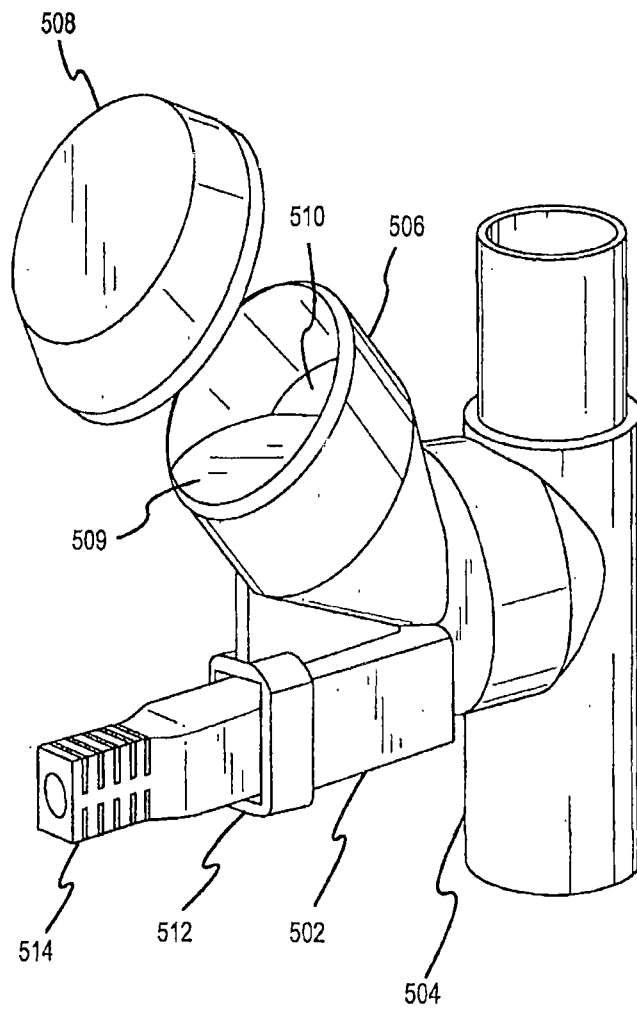


图 5

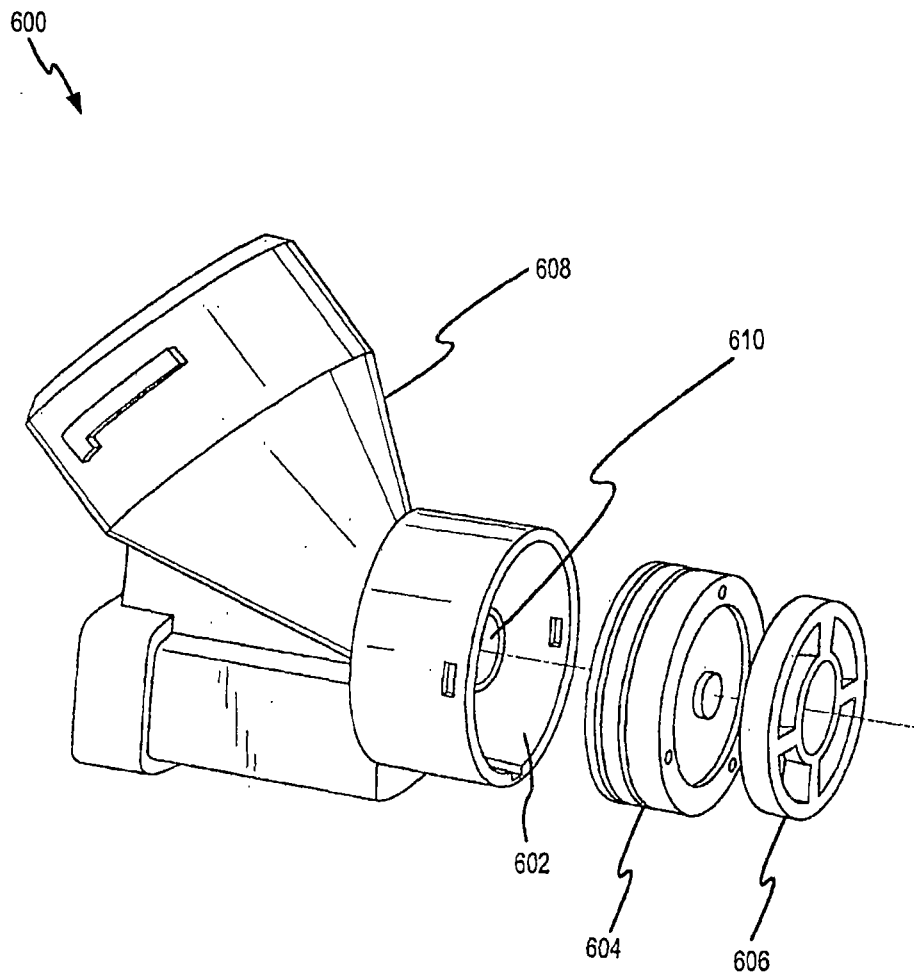


图6

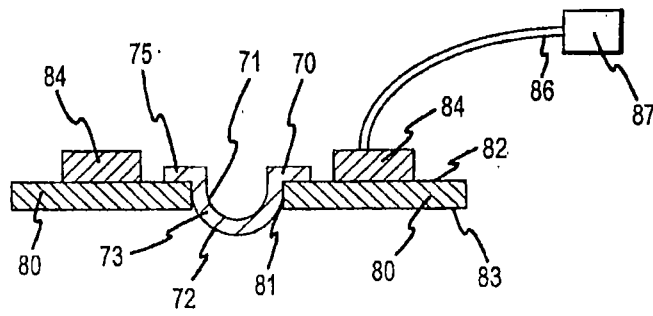


图7

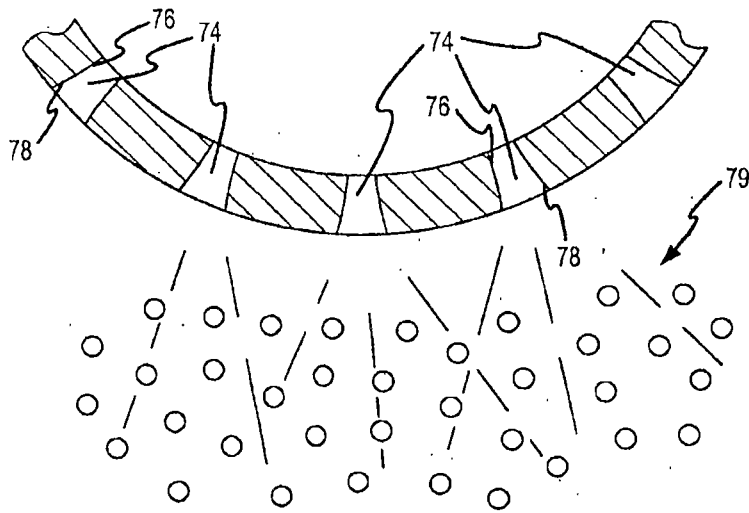


图8

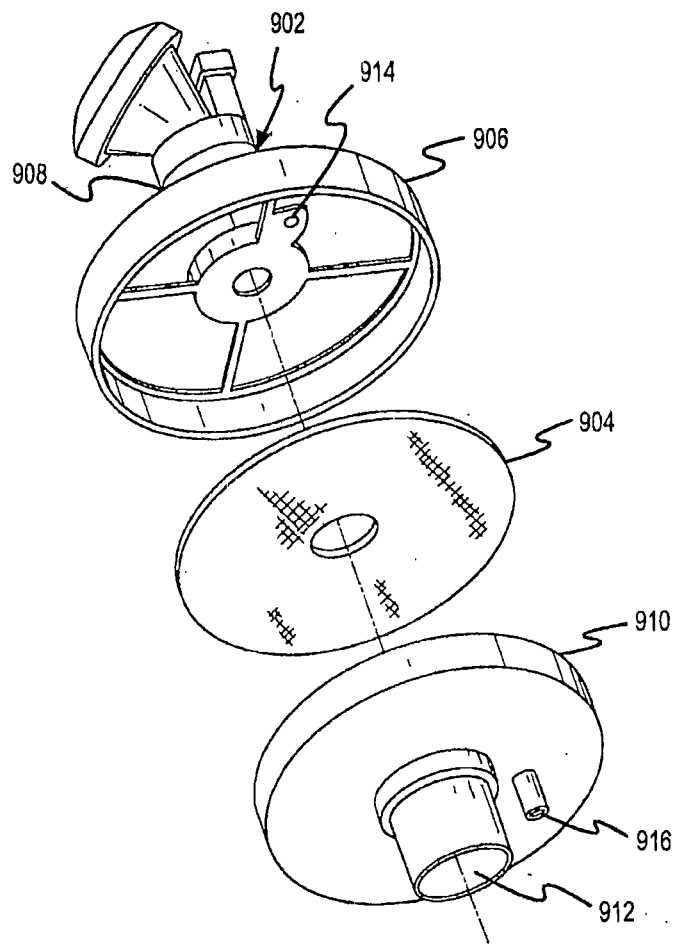


图9

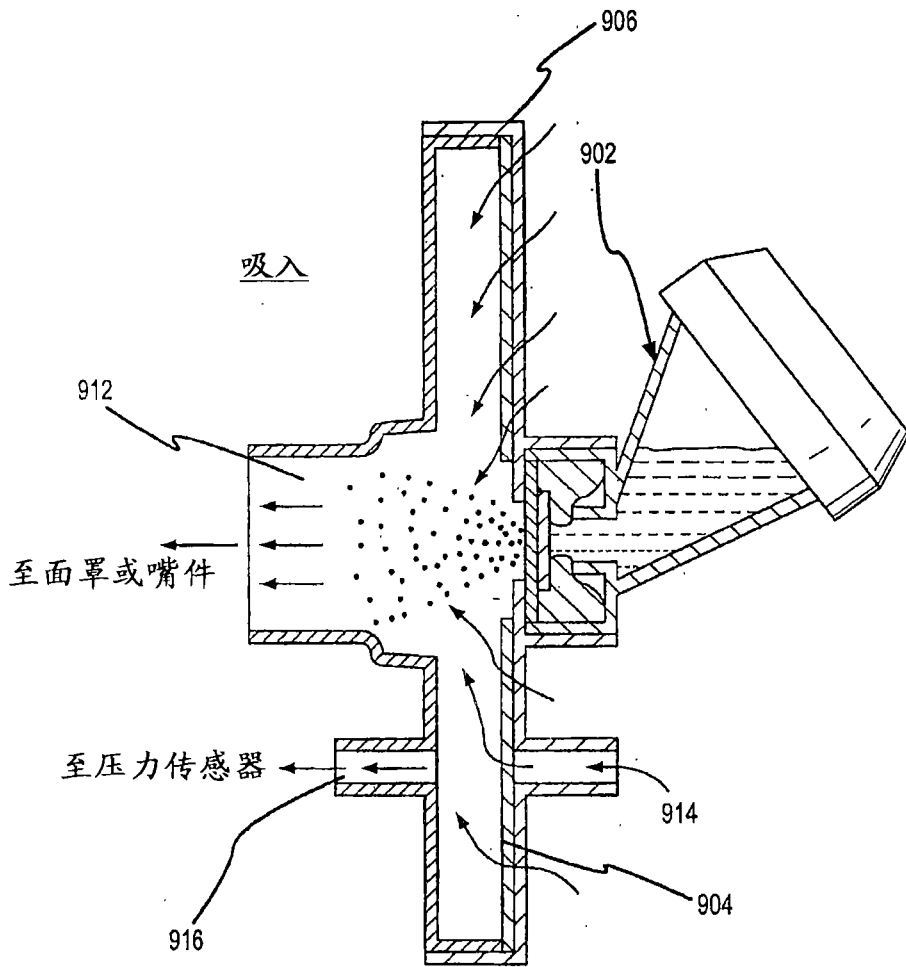


图 10A

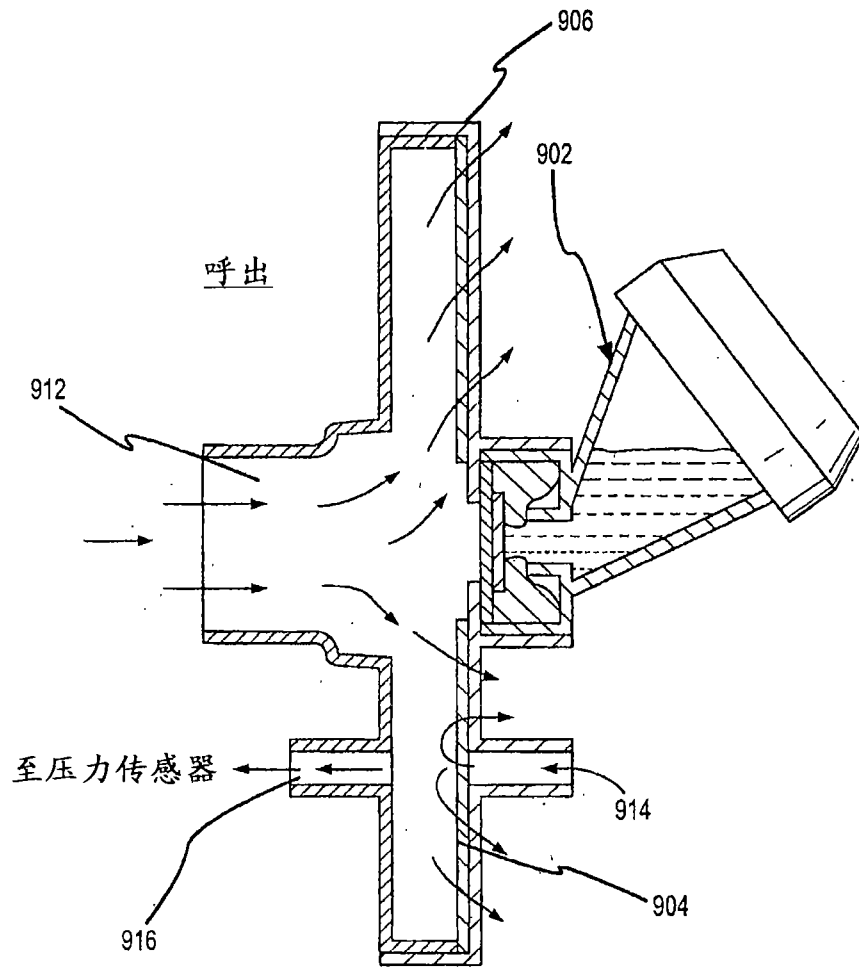


图 10B

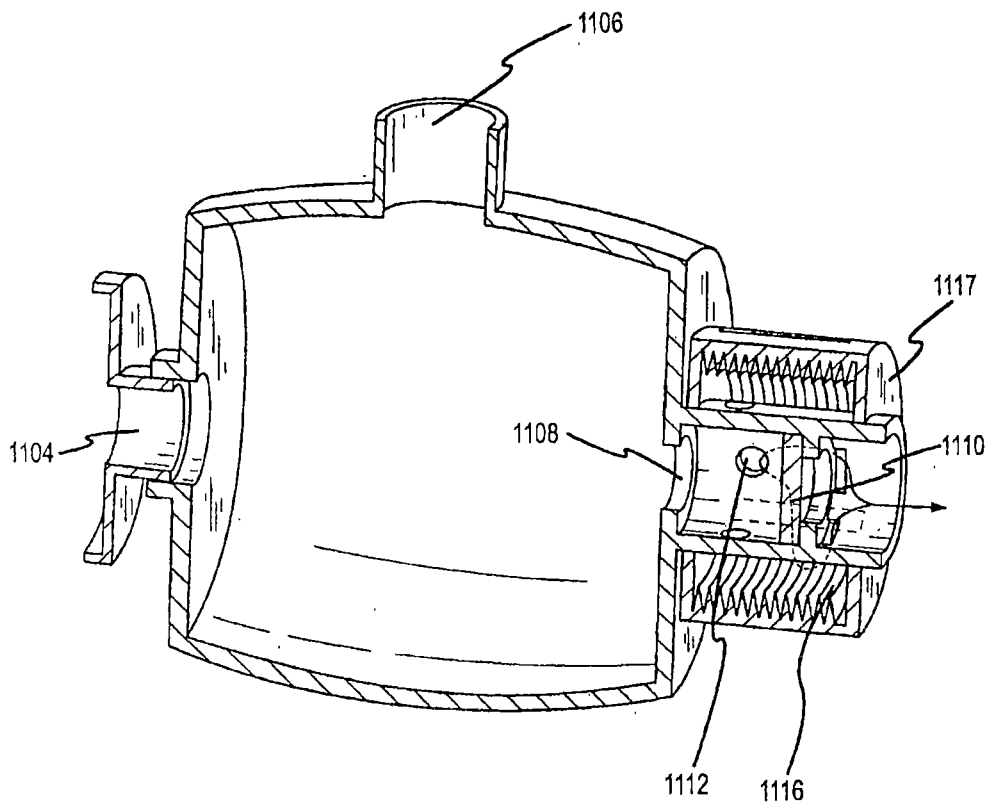


图11A

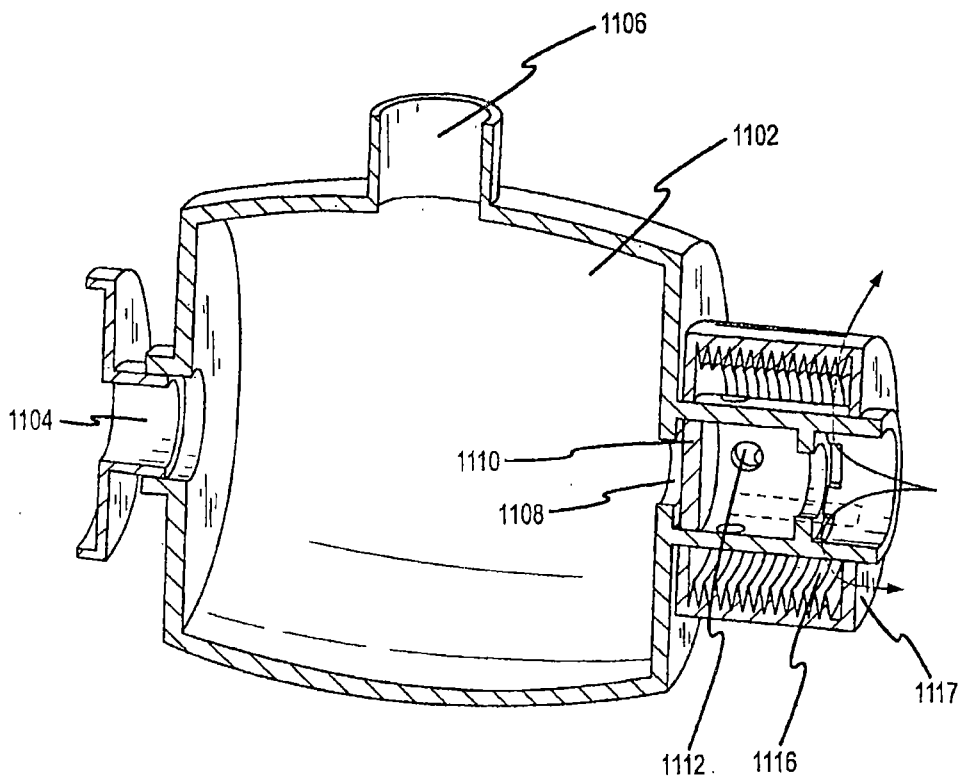


图 11B

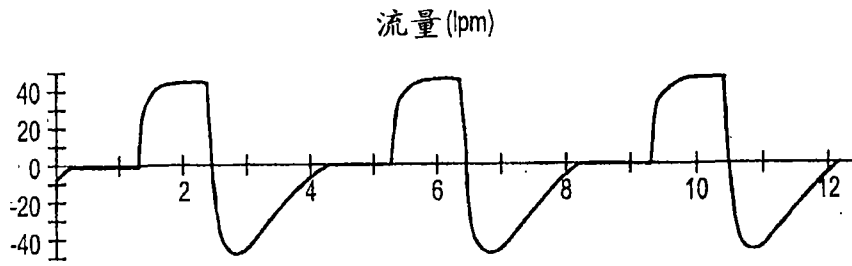


图 12A

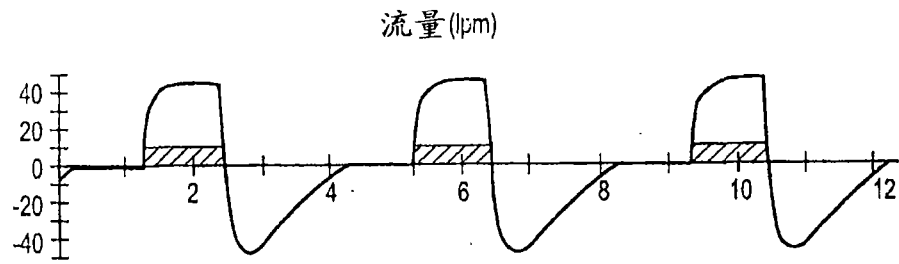


图 12B

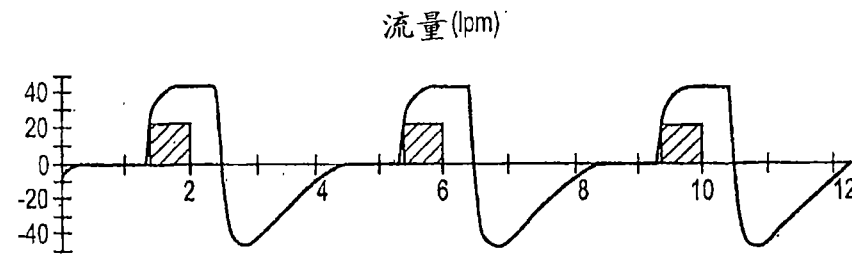


图 12C

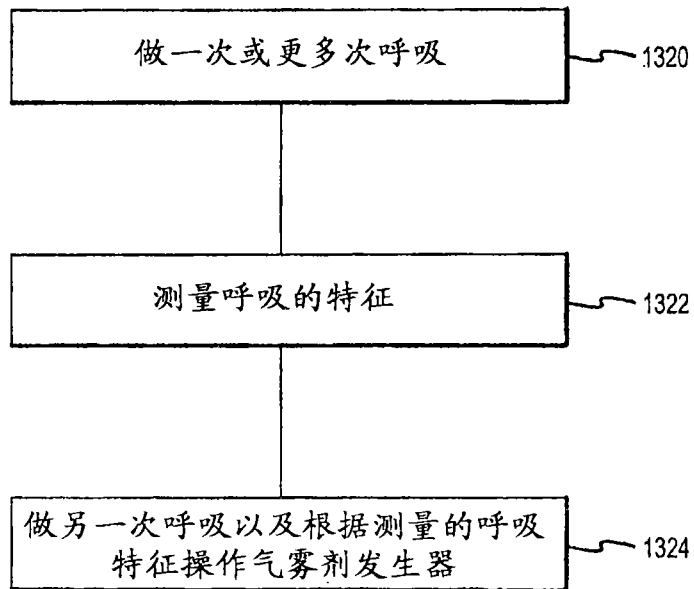


图13

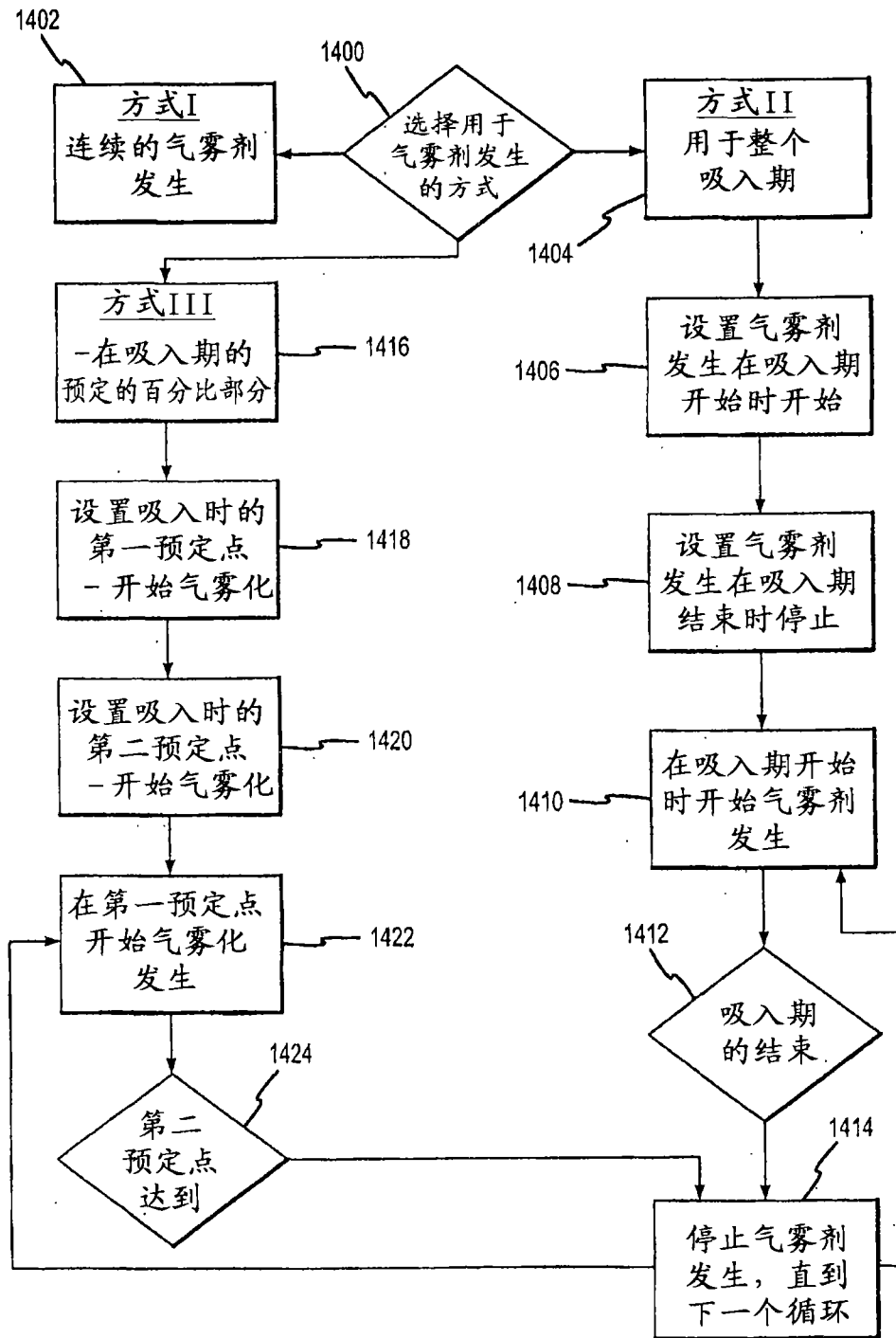


图 14

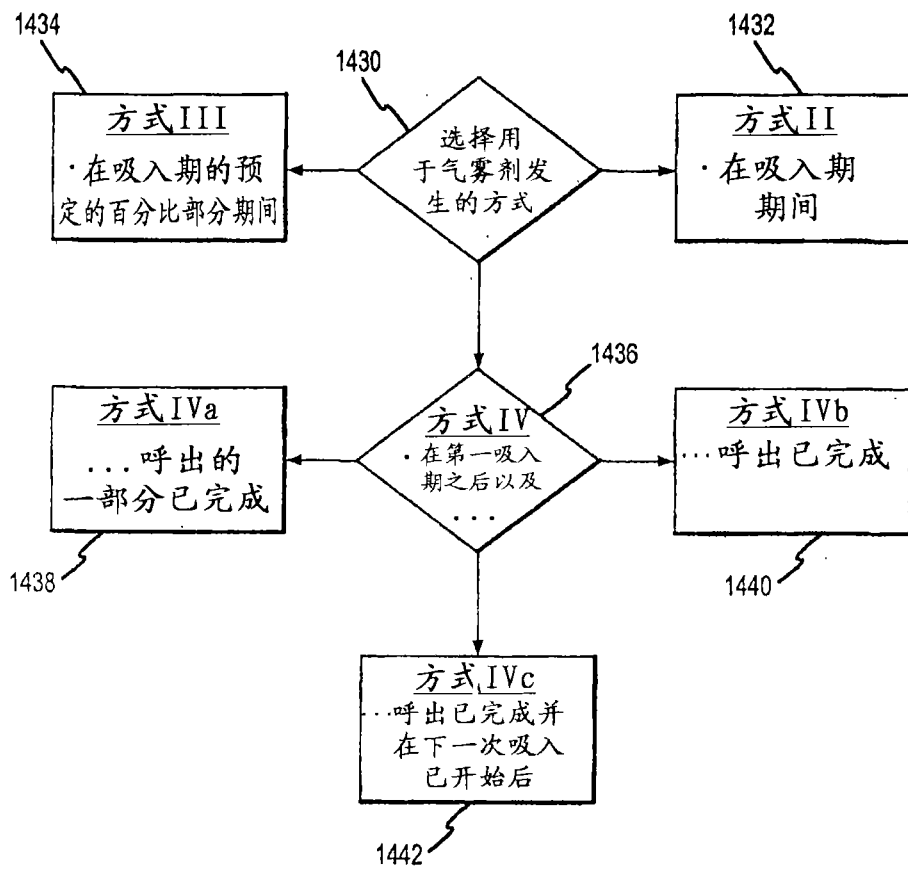


图 15

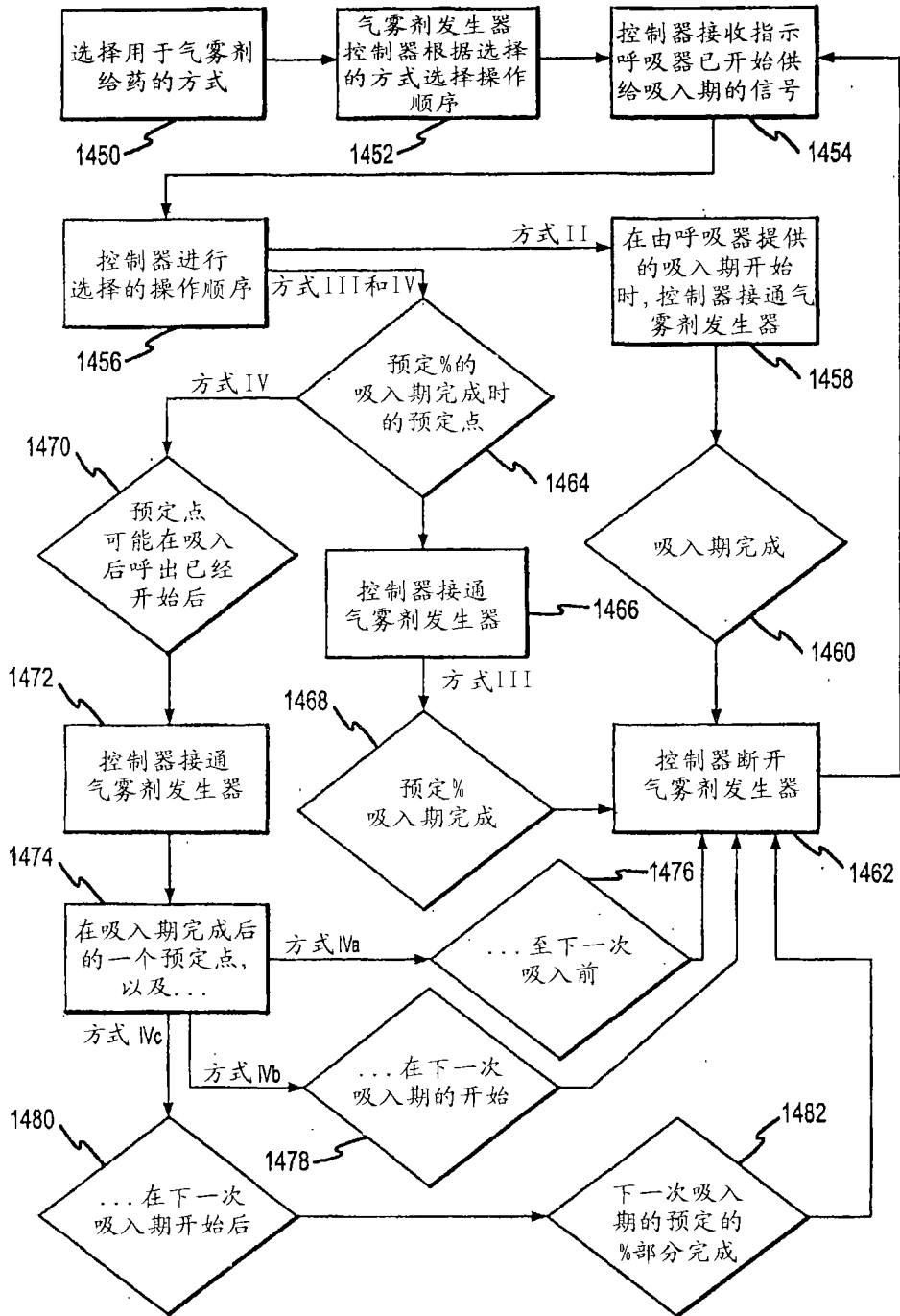


图16

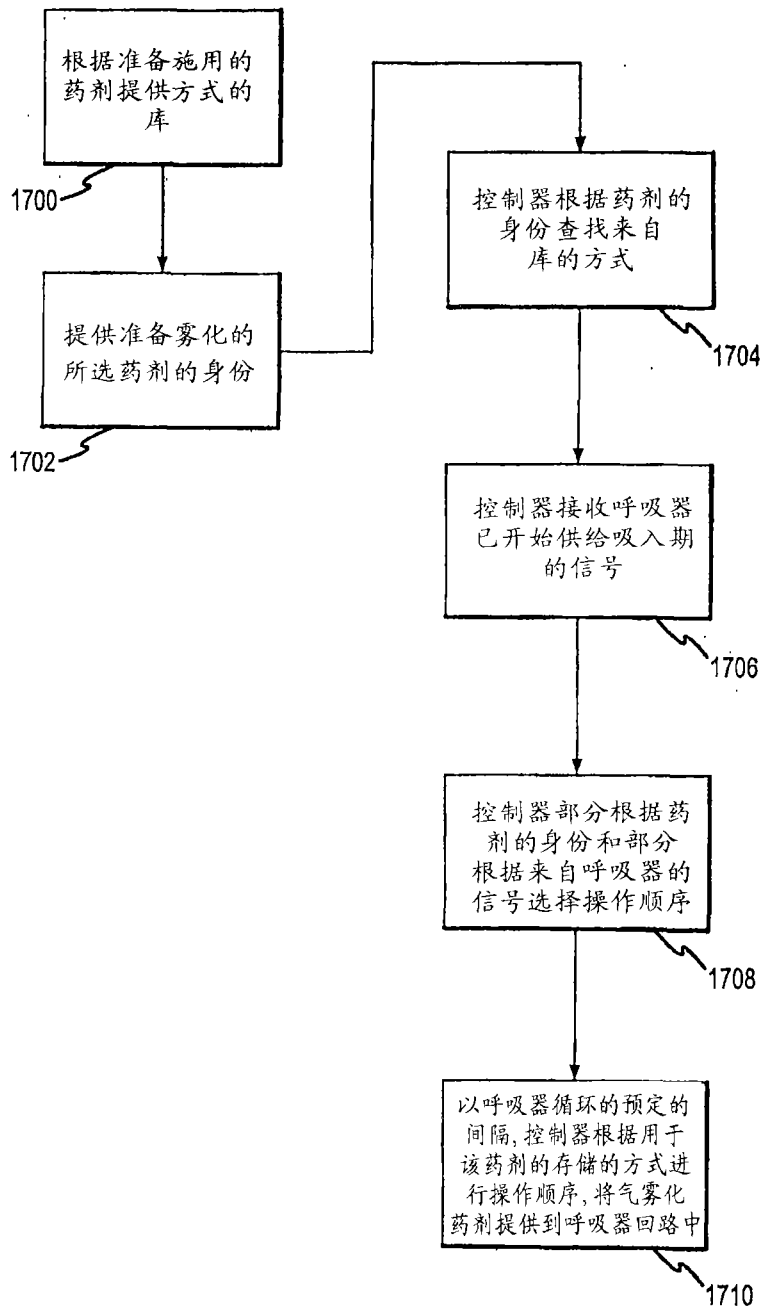


图 17