

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 5/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780016810.4

[43] 公开日 2009 年 5 月 27 日

[11] 公开号 CN 101442930A

[22] 申请日 2007.5.2

[21] 申请号 200780016810.4

[30] 优先权

[32] 2006. 5. 11 [33] EP [31] 06113786.5

[86] 国际申请 PCT/IB2007/051633 2007.5.2

[87] 国际公布 WO2007/132379 英 2007.11.22

[85] 进入国家阶段日期 2008.11.10

[71] 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

[72] 发明人 H·C·克里金森 G·朗戈埃斯

M·P·B·范布吕根

V·P·约尔丹诺夫

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 林晓红

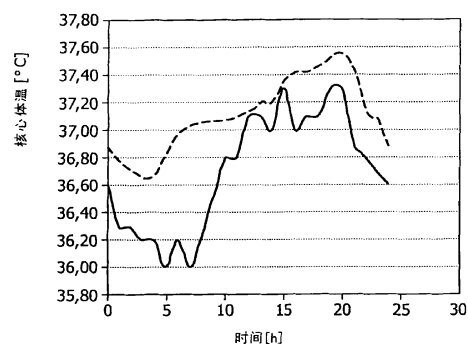
权利要求书 2 页 说明书 9 页 附图 2 页

[54] 发明名称

用于给药和/或监测患者状态的设备

[57] 摘要

本发明涉及一种用于给药和/或监测患者状态的设备，所述设备包括第一和第二测量装置，并根据所述第一测量装置的数据来设置使用所述第二测量装置的时间。



1. 一种用于给药和/或监测患者状态的设备，其包括：

a) 测量装置，其在至少一个测量周期和至少一个监测周期内测量患者的至少一个第一机体参数，

b) 标准化装置，其根据所述测量周期所获得的数据生成患者每个测得的机体参数的标准化曲线，并根据所述标准化曲线将所述至少一个监测周期内所获得的数据调整为标准化数据，以获得标准化的监测数据，

c) 第二测量装置，其应答于所述至少一个第一机体参数标准化装置的输出结果而测量至少一个第二机体参数，

d) 任选地，比较装置，其将所述第二机体参数数据与预存的比较数据进行比较，

e) 任选地，药物递送设备，其包括药物释放装置，所述药物释放装置根据所述第二机体参数数据与所述预存的比较数据之间的比较启动药物释放程序。

2. 如权利要求 1 所述的设备，其中所述至少一个第一机体参数包括体温、核心体温、皮肤表面温度、活性(机体或脑)、心率、褪黑素水平、三酰甘油水平、皮质醇水平。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的设备，其中所述至少一个第二机体参数是血压。

4. 如权利要求 1 或 3 所述的设备，其中当在至少一个监测周期内观察到标准化监测数据在 ≥ 1 小时内发生 $\geq 40\%$ /小时(以标准化尺度衡量)的变化时，所述第二测量装置开始测量。

5. 如权利要求 1 至 4 中任一项所述的设备，其中当在至少一个监测周期内观察到标准化监测数据在 ≥ 1 小时内发生 $\geq 40\%$ /小时(以标准化尺度衡量)的下降和/或标准化数据下降到(绝对值的)50%以下时，所述第二测量装置开始测量。

6. 如权利要求 1 至 5 中任一项所述的设备，其中当在至少一个监测周期内所述标准化监测数据偏离标准化曲线的标准化 0%点的程度小于或等于临界值的 5%并处于增长时，停止所述第二测量装置。

7. 如权利要求 1 至 6 中任一项所述的设备, 其中当在至少一个监测周期内观察到标准化监测数据的平均增长在 ≥ 1 小时内为 $\geq 40\%$ /小时(以标准化尺度衡量)和/或标准化数据升高到(绝对值的)40%以上时, 停止所述第二测量装置。

8. 如权利要求 1 至 7 中任一项所述的设备, 其中所述设备还包括拟合装置, 其生成所述第二机体参数数据的拟合曲线。

9. 一种用于药物可控释放和/或监测患者状态的方法, 其包括下述步骤:

a) 在至少三个测量周期和至少一个监测周期内测量所述患者的至少一个机体参数,

b) 根据所述测量周期所获得的数据生成患者每个测得的机体参数的标准化曲线, 并根据所述标准化曲线将至少一个监测周期内所获得的数据调整为标准化数据, 以获得标准化的监测数据,

c) 根据所述至少一个第一机体参数的标准化装置的输出结果, 启动和/或停止至少一个第二机体参数的测量,

d) 任选地, 生成所述至少一个第二机体参数数据的拟合曲线,

e) 任选地, 使用比较装置根据步骤 c) 和/或 d) 数据的比较结果, 启动药物释放。

10. 一种系统, 其包括如权利要求 1 至 8 中任一项所述的设备或使用权利要求 9 所述的方法, 并用于以下应用中的一种或多种:

- 用于给药的医疗设备
- 用于治疗慢性疾病的医疗设备。

用于给药和/或监测患者状态的设备

本发明所处的领域为用于分析患者的设备和用于给药的设备，尤其是用于高血压治疗。

体内稳态的概念规定血液中的内源化合物处于恒定状态。这是生物学中最有力的概念，它不仅影响了医学科学的教学和理解，同时还影响了临床医学的实践。根据这一概念，疾病的发病和恶化风险不依赖于每天当中的某段时间，每月当中的某一天或每年当中的某一个月，患者对诊断性测试和药物治疗的反应同样如此。但是，大多数生物功能和过程绝非是恒定不变的；来自生物节律学(时间生物学)的研究结果对体内稳态的概念提出了挑战，同时也对临床医学的许多假设和方法提出了挑战。

许多生物功能在每天、每月或每年的循环周期内盛衰。这些模式反映的不仅仅是机体对环境变化(如昼夜的每日循环)的被动反应。更确切地说，它们反映了机体的生物节律，即机体了解时间并据此指导功能变化的能力。

特别是在高血压领域，业已发现时间生物学因素可能在分析高血压和应用正确的药物治疗中起着重要作用。

由于神经激素变化，大多数高血压患者血压的典型昼夜节律变化表现为在夜间达到最低点，而在清晨时分发生激增。

因此本发明的一个目的即是提供一种用于高血压分析和/或给药的设备，该设备经改造将患者的昼夜节律纳入考虑。

该目的通过本发明的权利要求 1 的设备实现。因此，本发明提供了一种用于给药的设备，其包括

a) 测量装置，其在至少一个测量周期和至少一个监测周期内测量患者的至少一个第一机体参数，

b) 标准化装置，其根据测量周期所获得的数据生成患者每个测量的机体参数的标准化曲线，并根据所述标准化曲线将至少一个监测周期内所获得的数据调整为标准化数据，以获得标准化的监测数据，

c) 第二测量装置，其应答于所述至少一个第一机体参数标准化装置的输出结果而测量的至少一个第二机体参数，

d) 任选地，比较装置，其将所述第二机体参数数据与预存的比较数据进行比较，

e) 任选地，药物递送设备，其包括药物释放装置，该装置基于所述第二机体参数数据与预存比较数据的比较结果启动药物释放程序。

因此，对于本发明中的大多数应用而言，实现了下列优点中的至少一个：

- 由于存在两种测量装置，其中第二测量装置根据第一测量装置的数据进行测量，能更加可靠地控制患者的状态，与此同时可在大多数应用中避免较无用的测量结果对患者造成伤害或干扰。

- 患者类型可在家庭场合和门诊条件下得以确定。

- 可降低有效窗以外的每日待给予药物量，从而限制药物的副作用。

- 根据患者需求和患者自身节律，可因人而异确定药物的释放。

术语“测量周期”特别表示和/或包括测量已知表现出周期性和/或周期性特点的患者机体参数(如体温)。就本发明而言，测量周期可持续一天(昼夜)，但也可更长(例如超昼夜)和/或更短的周期(次昼夜)也是可行的，它们同样也是本发明的实施方式。根据本发明的一个实施方式，测量周期内所述设备没有配药。

术语“标准化曲线”特别表示和/或包括利用源自测量周期的数据以下列方程式计算标准化曲线：

$$Z = (X - \text{平均值}(X)) / \text{标准差} * 100\%$$

其中 X (也写作 X_i) 是机体参数，平均值(X)是 X_i 在一段确定时期内的算术平均值。应注意到，通常 X 既可为正值，也可为负值。

但是，当第一机体参数包括活性时，对于本发明内的许多应用而言，该标准化曲线按如下方法计算：

测量平均昼间活性，测量实际平均活性(每隔 10 到 30 分钟测量)，然后将实际平均活性除以平均昼间活性。

用于该应用的数据在标准化尺度上以%表示；但毫无疑问这仅仅是出于更好理解的目的，以使本技术领域人员容易地将所述数据转化为本领域

已知的任何给定尺度。

术语“监测周期”特别表示和/或包括在该周期内启动了第二测量装置(可能发生在一定的延迟后)。就本发明而言,监测周期可持续一天(昼夜),但也可更长(例如超昼夜)和/或更短的周期(次昼夜)也是可行的,它们同样也是本发明的实施方式。

毫无疑问该监测周期所获得的数据也可用于曲线的标准化,因此在本发明的一个实施方式中,一些监测周期是测量周期,反之亦然。

根据本发明的一个实施方式,所述至少一个第一机体参数包括体温、核心体温、皮肤表面温度、活性(机体或脑)、心率、褪黑素水平、三酰甘油水平、皮质醇水平。

根据本发明的一个实施方式,所述至少一个第二机体参数包括血压。

应注意的是,“血压”是指和/或包括舒张压以及收缩压,可测量其中任一种或两种。

根据本发明的一个实施方式,当在至少一个监测周期内观察到标准化监测数据在 ≥ 1 小时内发生 $\geq 40\%$ /小时(以标准化尺度衡量)的变化时,启动第二测量装置。

根据本发明的一个实施方式,当在至少一个监测周期内观察到标准化监测数据在 ≥ 1 小时内发生 $\geq 60\%$ /小时(以标准化尺度衡量)的变化时,启动第二测量装置。

应注意的是,根据本发明(第一测量装置的一个或多个监测参数的)“变化”特别包括标准化曲线上的升高和/或下降。根据实际读数,可在仅检测到升高或下降时或同时检测到二者时,开始测量第二机体参数。

根据本发明的一个实施方式,当采用第一机体参数测量装置来测量多个机体参数时,若所有机体参数均表现出上述变化时,可启动第二机体参数测量装置。但是,根据本发明的一个实施方式,若仅有一个(或多个)第一机体参数(但不一定需要全部)表现出上述变化时,启动第二机体参数测量装置。

根据本发明的一个实施方式,当在至少一个监测周期内观察到标准化监测数据在 ≥ 1 小时内发生 $\geq 40\%$ /小时(以标准化尺度衡量)的下降时,启动第二测量装置。

根据本发明的一个实施方式, 当在至少一个监测周期内观察到标准化监测数据在 ≥ 1 小时内发生 $\geq 40\%$ /小时(以标准化尺度衡量)的下降和/或标准化数据下降到(绝对值的)50%以下时, 启动第二测量装置。

应注意的是, 对于本发明内的许多应用而言, 当第一机体参数包括体温、核心体温、皮肤表面温度和活性(机体或脑)时, 使用该实施方式。

根据本发明的一个实施方式, 当在至少一个监测周期内观察到标准化监测数据在 ≥ 1 小时内发生 $\geq 40\%$ /小时(以标准化量表衡量)的下降和/或标准化数据下降到(绝对值的)40%以下时, 启动第二测量装置。

应注意的是, 对于本发明内的许多应用而言, 当第一机体参数包括体温、核心体温和皮肤表面温度时, 使用该实施方式。

根据本发明的一个实施方式, 当在至少一个监测周期内第一标准化监测数据偏离第一标准化曲线的最大点的程度小于或等于临界值的5%时, 可启动第二测量装置, 其中预选择的延迟的范围是 ≥ 0.5 而 ≤ 3 小时。

应注意的是, 对于本发明内的许多应用而言, 当第一机体参数包括体温、核心体温和皮肤表面温度时, 使用该实施方式。

根据本发明的一个实施方式, 当至少一个监测周期内标准化监测数据偏离标准化曲线的标准化0%点的程度小于或等于临界值的5%时并处于增长时, 停止第二测量装置。

根据本发明的一个实施方式, 当至少一个监测周期内标准化监测数据偏离标准化曲线的标准化0%点的程度小于或等于临界值的5%并处于增长时, 立即停止第二测量装置。

应注意的是, 对于本发明内的许多应用而言, 当第一机体参数包括体温、核心体温、皮肤表面温度时, 使用该实施方式。

根据本发明的一个实施方式, 当在至少一个监测周期内观察到标准化监测数据的平均增长在 ≥ 5 小时内为 $\geq 25\%$ /小时(以标准化尺度衡量)时, 停止第二测量装置。

应注意的是, 对于本发明内的许多应用而言, 当第一机体参数包括体温、核心体温、皮肤表面温度时, 使用该实施方式。

根据本发明的一个实施方式, 当在至少一个监测周期内观察到标准化监测数据的平均增长在 ≥ 1 小时内为 $\geq 40\%$ /小时(以标准化尺度衡量)且标准

化数据升高到(绝对值的)40%以上时, 停止第二测量装置。

根据本发明的一个实施方式, 当在至少一个监测周期内观察到标准化监测数据的平均增长在 ≥ 1 小时内为 $\geq 40\%$ /小时(以标准化尺度衡量)且标准化数据升高到(绝对值的)50 %以上时, 停止第二测量装置。

应注意的是, 对于本发明内的许多应用而言, 当第一机体参数包括体温、核心体温、皮肤表面温度时, 使用该实施方式。

根据本发明的一个实施方式, 所述设备还包括拟合装置, 它可生成第二机体参数数据的拟合曲线。

根据本发明的一个实施方式, 当第二机体参数包括血压时, 所述拟合装置将第二机体参数拟合为下列拟合曲线

[曲线] = 中值 + $A1 \cdot \cos(2\pi \cdot (\text{时间} - \text{峰值期 } 1) / \text{期间 } 1) + A2 \cdot \cos(2\pi \cdot (\text{时间} - \text{峰值期 } 2) / \text{期间 } 2)$

其中优选情况下期间 2 是期间 1 的一部分。

根据本发明的一个实施方式, 所述设备包括药物递送设备, 它选自经皮贴、药片(epill)、植入物, 尤其是药物递送和/或药物释放植入物。

应注意的是, 根据本发明的一个实施方式, 测量和标准化装置包含在所述药物递送设备中, 而根据本发明的另一实施方式, 它们是分开的。在后一场合下, 根据本发明的一个实施方式, 数据和/或启动信号被传递至药物递送装置, 以在需要时启动药物释放程序。

本发明还涉及一种用于药物可控释放和/或监测患者状态的方法, 其包括下述步骤:

a) 在至少一个测量周期和至少一个监测周期内测量患者的至少一个机体参数,

b) 根据测量周期所获得的数据生成患者每个测得的机体参数的标准化曲线, 并根据所述标准化曲线将至少一个监测周期内所获得的数据调整为标准化数据, 以获得标准化的监测数据,

c) 根据至少一个第一机体参数的标准化装置的输出结果, 启动和/或停止至少一个第二机体参数的测量,

d) 任选地, 生成所述至少一个第二机体参数数据的拟合曲线,

e) 任选地, 使用比较装置根据步骤 c) 和/或 d) 的数据的比较结果, 启动药物释放。

根据本发明的一个实施方式, 所述药物释放程序包括释放药物前一段 ≥ 0 且 ≤ 24 小时的延迟。

根据本发明的一个实施方式, 所述药物释放程序包括释放药物前一段 ≥ 0 且 ≤ 7 个测量周期的延迟。

本发明还涉及用于给药和/或监测患者状态的装置用于诊断和/或治疗高血压和/或正常血压的用途。

尤其在高血压领域, 业已表明时间生物学因素可能起了重要作用。不受某一理论的束缚, 下列因素被认为参与了高血压和/或正常血压的诊断和/或治疗。

高血压和血压正常患者往往表现出相同的昼夜节律模式, 即晨间时分血压达到峰值, 而夜间入睡时则降至谷底。大约从早晨 6 点起即醒来之前血压通常会快速升高。醒来后这种血压晨峰通常持续 4 至 6 小时, 其特征为收缩压(SBP)每小时大约升高 3 毫米汞柱, 而舒张压(DBP)每小时大约升高 2 毫米汞柱。在血压晨峰过后, 血压水平开始下降。晚上 8 点至凌晨 2 点之间, 血压读数降低了 15 至 20 毫米汞柱, 在午夜过后的数小时达到最低点。正是因为这些波动, 日间血压通常比夜间血压高 10% 至 20%, 其中最高的读数出现在凌晨 6 点直至中午之间的这段晨峰时间。

业已表明, 对于许多应用而言, 本发明所述设备可更好地考虑到这些昼夜节律模式, 从而可应用于高血压和/或正常血压的诊断和/或治疗。

依据本发明的设备可用于许多类型的系统和/或应用, 其中的一种或多种如下:

- 用于给药的医疗设备
- 用于治疗慢性疾病的医疗设备

前述部件、所主张的部件以及根据本发明在前述实施方式使用的部件的大小、形状、材质选择和技术理念不受任何特殊情况限制, 因此可应用相关领域知晓的选择进行标准, 而不受限制。

附图简述

从属权利要求、附图和各图的以下说明、表格和实施例中披露了本发明目的的其他细节、特点、特征和优点。

图 1 示出了患者第一机体参数的测量图，
图 2 示出了来自图 1 数据的标准化数据图，
图 3 示出了同一患者的第二机体参数的测量和该测量的拟合曲线图。

通过下列可以使用本发明设备的一些应用的实施例可更好地理解本发明，但这些实施例仅作例示之用，而不适用于限制本发明的范围。

图 1 和图 2 涉及患者第一机体参数的测量，其中这一机体参数在该实例中是体温。表 I 给出了具体数据：

表 I:

时间 [h]	第一天(°C)	第二天(°C)	平均温度	标准化数据
0	36.60	36.87	36.74	-49.72
1	36.30	36.78	36.54	-108.33
2	36.30	36.72	36.51	-117.35
3	36.20	36.65	36.43	-142.90
4	36.20	36.68	36.44	-138.39
5	36.00	36.84	36.42	-144.40
6	36.20	36.97	36.59	-94.80
7	36.00	37.04	36.52	-114.34
8	36.20	37.06	36.63	-81.28
9	36.50	37.07	36.79	-34.69
10	36.80	37.07	36.94	10.40
11	36.80	37.10	36.95	14.91
12	37.10	37.13	37.12	64.50
13	37.10	37.21	37.16	76.53
14	37.00	37.20	37.10	60.00

15	37.30	37.36	37.33	129.13
16	37.00	37.42	37.21	93.06
17	37.10	37.42	37.26	108.09
18	37.10	37.46	37.28	114.10
19	37.30	37.53	37.42	154.68
20	37.30	37.55	37.43	157.68
21	36.90	37.42	37.16	78.03
22	36.80	37.13	36.97	19.42
23	36.70	37.07	36.89	-4.63
24	36.60	36.87	36.74	-49.72

图 1 显示了第一天(实线)和第二天(虚线)的数据。基于该测量，生成了如图 2 所示的标准化曲线。

使用这些数据，还测量了一个第二机体参数(在该实施例中为血压)。在该具体实施例中，当在至少一个监测周期内观察到标准化监测数据在≥1 小时内发生≥40%/小时(以标准化尺度衡量)的下降时，启动第二测量装置进行测量。启动第二测量装置时，采用至少 1 小时的预选择延迟。

在该具体实施例中，当至少一个监测周期内标准化监测数据偏离标准化曲线的标准化 0%点的程度小于或等于临界值的 5%时并处于增长时，立即停止第二测量装置。

从所述标准化数据可看出测量时间位于 0:00 和 10:00 时之间以及 22:00 和 24:00 时之间。但为了证明拟合的精确性，继续进行测量，因此另外还使用了该时间之间的数据。表 II 给出了这些数据：

表 II:

时间 [h]	BP [mm Hg]
0	118.2
2	110.6
4	110.6

6	118.6
8	132.2
10	136.6
12	131.4
14	126.2
16	124.6
18	128.2
20	133.0
22	127.4
24	118.2

图3示出了表II的数据，其中仅有0:00到10:00时之间以及22:00到24:00时之间的时间被用于拟合。拟合曲线对应于下列方程

[曲线] = 中值 + $A1 \cdot \cos(2\pi \cdot (\text{时间} - \text{峰值期1}) / \text{期间1}) + A2 \cdot \cos(2\pi \cdot (\text{时间} - \text{峰值期2}) / \text{期间2})$

其中

中值 = 124.8 mm Hg, $A1 = 8.7 \text{ mm Hg}$, 峰值期1 = 13.9 h, 期间1 = 24 h, $A2 = 7.8 \text{ mm Hg}$, 峰值期2 = 9.3 h, 期间2 = 12 h, (时间: 0 – 24 h)

该拟合曲线见于图3，其中血压作为时间的函数用于拟合(“三角形”)，以及计算血压作为时间的函数，其中“所述时间之间”没有进行实际BP的测量(“圆环”)。

可以看出虽然只使用了一部分数据，但整个研究期间拟合均非常理想。这表明在大多数应用中，可以部分略去第二机体参数的测量，而不影响(每日)数据的质量。

上述具体实施方式的组件和特点的特定组合仅作例示之用，本发明还明确预想到了这些教导与该应用和经引用纳入的专利/应用的其他教导之间的互换和替代。正如本领域技术人员会认识到，本领域技术人员会想到本发明所描述内容的变动、改动和其他执行方式，但并不偏离本发明所主张的精神和范围。因此，上述描述内容仅作例示而非限制之用。下列权利要求及其等价物定义了本发明的范围。而且，说明书和权利要求书所使用的引用符号没有限制本发明所主张的范围。

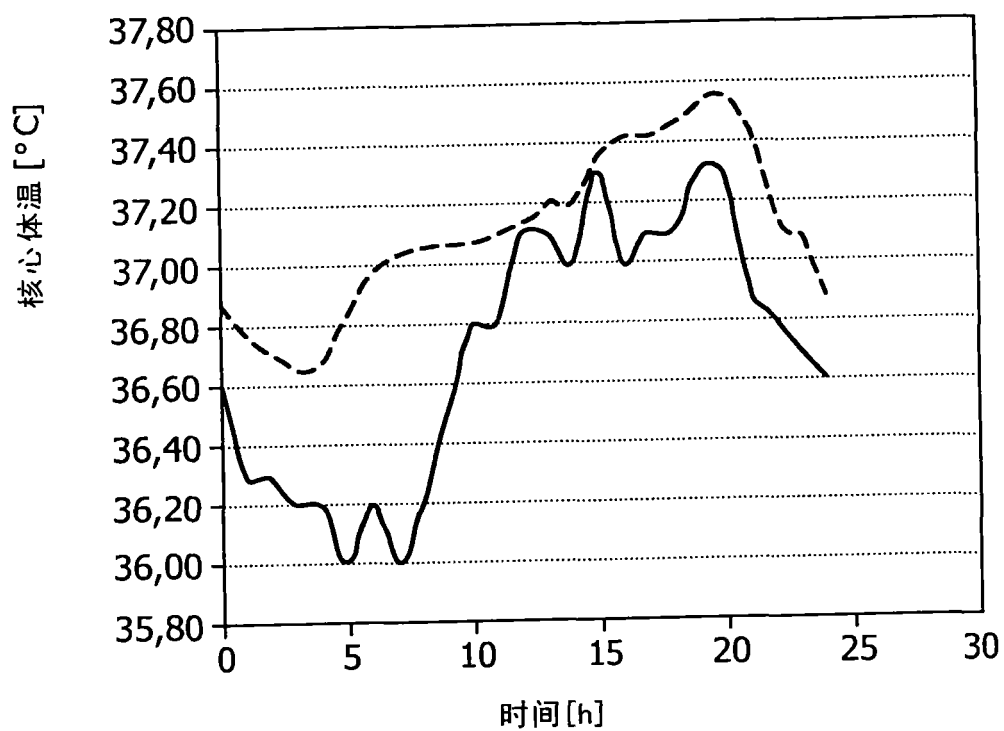


图1

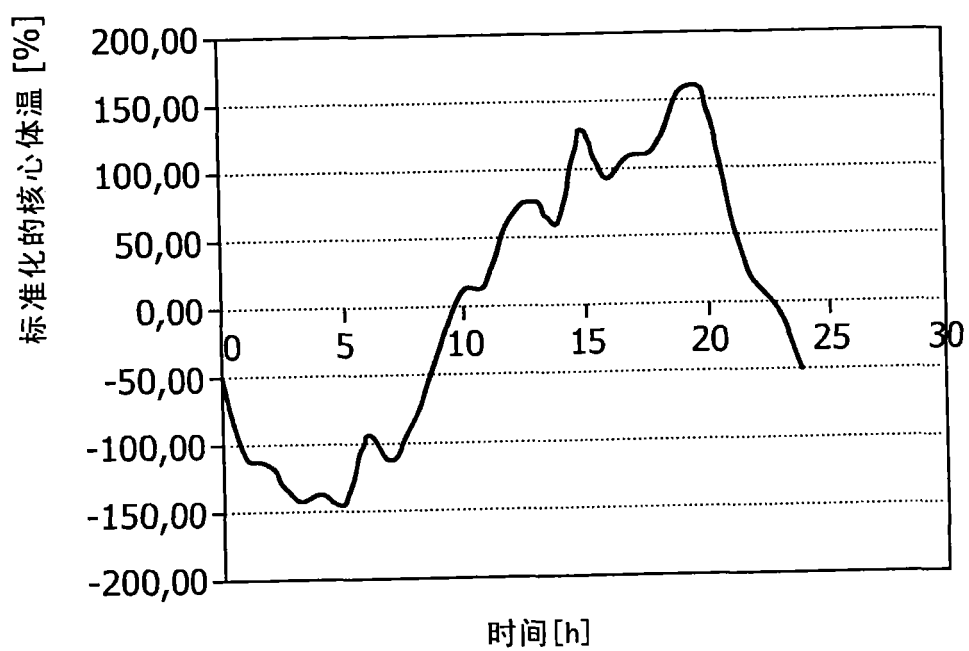


图2

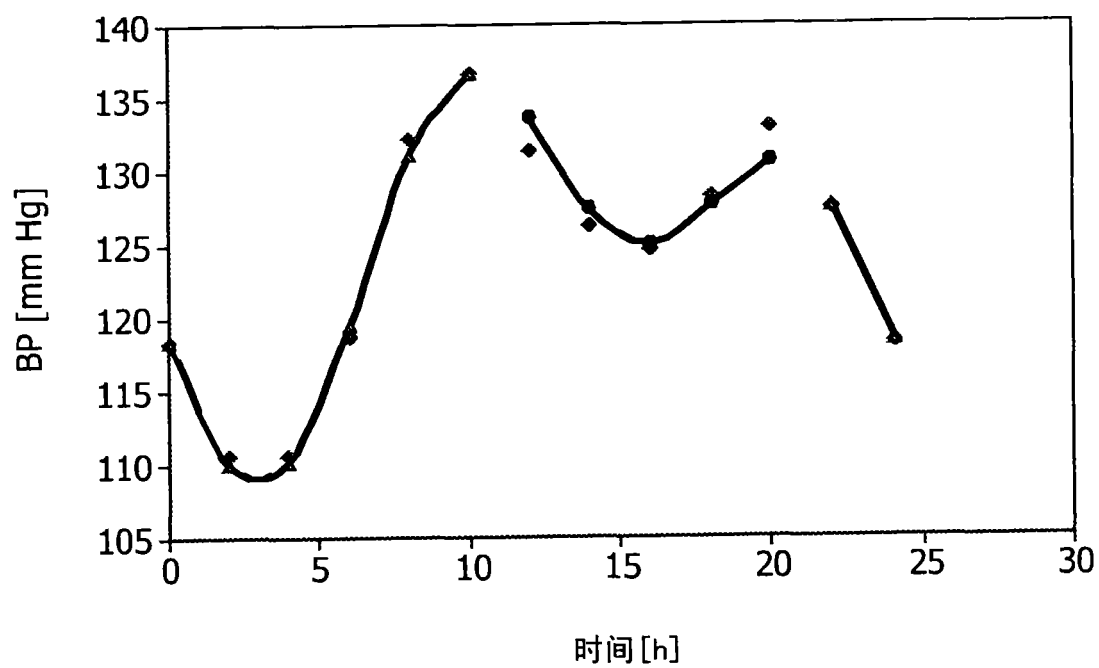


图3

专利名称(译)	用于给药和/或监测患者状态的设备		
公开(公告)号	CN101442930A	公开(公告)日	2009-05-27
申请号	CN200780016810.4	申请日	2007-05-02
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
[标]发明人	HC克里金森 G朗戈埃斯 MPB范布吕根 VP约尔丹诺夫		
发明人	H·C·克里金森 G·朗戈埃斯 M·P·B·范布吕根 V·P·约尔丹诺夫		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/01 A61B5/02 A61B5/024 A61B5/00 G06F19/3468 G16H20/17 A61B5/0205 A61B5/02055		
代理人(译)	林晓红		
优先权	2006113786 2006-05-11 EP		
其他公开文献	CN101442930B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种用于给药和/或监测患者状态的设备，所述设备包括第一和第二测量装置，并根据所述第一测量装置的数据来设置使用所述第二测量装置的时间。

