



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1561241 B

(45) 授权公告日 2013.07.10

(21) 申请号 02819355.5

(22) 申请日 2002.07.31

(30) 优先权数据

60/308,591 2001.07.31 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2004.03.31

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2002/024052 2002.07.31

(87) PCT申请的公布数据

W02003/011358 EN 2003.02.13

(73) 专利权人 斯科特实验室公司

地址 美国德克萨斯

(72) 发明人 兰德尔·S·希克尔 贾森·德鲁昂

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

(51) Int. Cl.

A61M 31/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 99/62403 A1, 1999.12.09, 说明书第 23 页第 12 行至第 28 页第 17 行, 第 36 页第 7 行至第 37 页第 14 行, 第 45 页第 9-23 行, 第 50 页第 6 行至第 54 页第 25 行, 第 63 页第 17 行至第 65 页第 24 行.

WO 99/62403 A1, 1999.12.09, 说明书第 23 页第 12 行至第 28 页第 17 行, 第 36 页第 7 行至第 37 页第 14 行, 第 45 页第 9-23 行, 第 50 页第 6 行至第 54 页第 25 行, 第 63 页第 17 行至第 65 页第 24 行.

US 5733259 A, 1998.03.31, 全文.

US 5820622 A, 1998.10.13, 全文.

审查员 熊茜

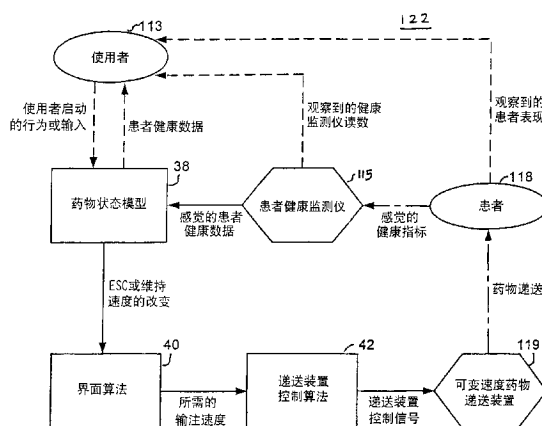
权利要求书1页 说明书18页 附图11页

(54) 发明名称

滴注给药的装置和方法

(57) 摘要

本发明描述了用以减轻滴注药物的工作量并让临床医师使用者控制相关程序的方法和装置。控制药物递送装置 122 以得到患者选择部位的目标药物浓度或预定的输注速度波形。目标药物浓度或预定的输注速度波形的时间曲线由使用临床探试法的药物状态模型 (38) 控制, 以实现目标药物浓度或输注速度的安全、预先确定的改变和目标药物浓度或输注速度的使用者控制的改变。本发明通过随时间对药物水平进行小的增加和稳态的改变, 从而有时间评估患者对药物水平改变的反应。



1. 用以给患者提供药物递送的系统,其中所述系统包括:  
用以接受使用者输入的使用者界面;  
递送一定量的药物给患者的药物递送装置;  
适于与患者连接并产生反映该患者的至少一种健康状况的信号的一种以上的患者健康监测仪;和

处理器,其根据软件算法的等级整合使用者界面、药物递送装置和患者健康监测仪,使得由递送装置递送给患者的药物量基于使用者输入而得到调节并且如果自动化行为将不升高药物水平,则基于由患者健康监测仪产生的信号而得到自动化的调节,

其中所述软件算法的等级包括药物状态模型、流控制算法和界面算法,所述药物状态模型定义不同的药物状态,所述药物状态使得能够调节药物水平以达到目标效应部位浓度(ESC);并且所述界面算法是实时运行的速度控制输注算法和目标控制输注算法中的一种,并且所述界面算法能够在不同效应部位产生目标药物浓度的不同时间曲线,

其中在没有明确的使用者对更高药物水平的要求时,由所述处理器启动的自动化行为将不自动升高整体药物水平。

2. 权利要求 1 的用以提供药物递送的系统,其中所述界面算法采用预定程序的输注速度模板。

3. 权利要求 1 或 2 的用以提供药物递送的系统,其中所述药物是镇静药、致遗忘药和止痛药中的至少一种。

4. 权利要求 1-3 之任一项的用以提供药物递送的系统,其中所述患者健康监测仪的监测部位包括所述患者的血浆、脑、中枢神经系统、神经肌肉接头、肺泡腔、肾、肝、胰腺、下丘脑、心脏组织和压力感受器中的至少一种。

5. 权利要求 1 的用以提供药物递送的系统,其中所述一种以上的患者健康监测仪之一是意识评估监测仪。

6. 权利要求 5 的用以提供药物递送的系统,其中所述意识评估监测仪是自动化反应性测试监测仪。

7. 权利要求 1 的用以提供药物递送的系统,其中所述一种以上的患者健康监测仪还包括脉搏氧饱和度仪和非侵入性血压(NIBP)监测仪中的至少一种。

8. 权利要求 1 的用以提供药物递送的系统,其中所述一种以上的患者健康监测仪还包括二氧化碳监测仪和 ECG 中的至少一种。

9. 权利要求 1 的用以提供药物递送的系统,其中所述软件算法的等级包括药物状态模型,且其中所述药物状态模型包括以下状态:RAMP UP、RAMP DOWN、LEVEL 和 OFF。

10. 权利要求 9 的用以提供药物递送的系统,其中所述药物状态模型还包括以下状态:STAT UP、STAT DOWN 和 REDUCTION。

11. 权利要求 10 的用以提供药物递送的系统,其中当使用者输入高于当前 ESC 的新目标 ESC 并且未选择 STAT UP 递送模式时,系统将进入 RAMP UP 药物状态。

12. 权利要求 10 的用以提供药物递送的系统,其中当使用者输入低于当前 ESC 的新目标 ESC 并且未选择 STAT DOWN 递送模式时,系统将进入 RAMP DOWN 药物状态。

13. 权利要求 1 的用以提供药物递送的系统,其中所述流控制算法管理所述递送装置,以使药物以要求的输注速度精确地得到递送。

## 滴注给药的装置和方法

[0001] 本申请根据 35U. S. C. § 119(e) 要求 2001 年 7 月 31 日提交的美国专利申请系列号 60/308, 591 的优先权, 该申请引入本文作参考。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及用以响应某些事件而改变对患者的药物递送速度、时间表和 / 或效应部位浓度的装置和方法。具体而言, 本发明通过形成药物状态模型的一部分的稳妥和安全性有偏的 (safety-biased) 软件, 响应一种或多种患者生理状况电子监测信号和 / 或使用 者观察和输入, 电子地整合一种或多种药物 (例如, 其可以是镇静药、止痛药或致遗忘药 (amnestics)) 的滴注。

### 背景技术

[0003] 临床医师通常使用滴注药物以获得预期效果。一般而言, 由于相同量的药物可能在不同的患者中产生非常不同的效果, 因此, 可以预期对所滴注的药物的患者反应差异。所以, 在通常的滴注过程中, 临床医师可以先给予药物的初始剂量并且观察患者的反应。如果在预期的时间范围内未获得预期效果 (例如, 如果剂量太弱), 则可以给予额外增加的药物。每次额外给药后可以是观察期, 直到最终获得所需的效果。患者对药物反应的自然差异使滴注一直是临床医师的全部设备中的一种历史悠久的方法。然而, 传统的药物滴注方法耗时且工作量大, 并且容易受人为误差的影响。

[0004] 当临床医师进行引起患者疼痛的程序时, 可能需要给予并小心监测镇静药和 / 或止痛药, 或监督其给药。因此, 临床医师可能常常在身体上和 / 或认知上负担多种任务, 从而可能增加犯错误的危险。

[0005] 传统的手工滴注方法可能是多步骤的, 并且通常可以被概括如下: (a) 根据患者的人口数据如来自患者的个人记忆、手册和药物插页 (drug insert) 等的年龄、性别、体重、身高以及其它数据, 选择给定药物的初始稳妥推注 (bolus) 剂量, (b) 初始推注给予给定药物, (c) 等待一定时间, 然后评估所给予的药物的一种或多种效果, (d) 评估药物的一种或多种效果 (可能在没有用以客观和持续地监测患者受药物影响的一种或多种生理或临床参数的仪器的存在下), (e) 如果需要, 选择追加推注的大小, (f) 手工地追加推注给予给定药物, (g) 按需要重复步骤 (c) 至 (f)。

[0006] 另一方面, 计算机控制的药物递送系统基本上可以将临床医师从用药的决策制定的“认知圈”中解脱出来。这种完全的计算机控制的药物递送系统的“全或无”方面阻碍临床医师对这些系统的接受。

[0007] 速度控制输注 (rate controlled infusion, RCI) 描述了一种输注模式, 其中临床医师规定每单位时间药物的体积或质量, 当标准化为患者重量时, 为每单位时间每患者体重药物的体积或质量的输注。一般而言, 当使用 RCI 时, 临床医师将以较高输注速度给予负荷剂量输注, 以在患者体内在短时间内快速达到所需的药物水平, 然后降低输注速度以维持所需的药物水平。

[0008] 目标控制输注 (target controlled infusion, TCI) 允许临床医师根据目标或效应部位浓度 (ESC) 而不是根据实际输注速度而工作。TCI 算法使用药代动力学 (PK) 模型预测给定药物在具有给定人口数据如体重、身高、年龄和性别的患者的给定部位的目标或效应部位浓度。因此,在 TCI 中的输注速度时间曲线或波形不象在 RCI 中那样是恒定的,而是一般随时间改变以获得期望的目标浓度。

## 发明内容

[0009] 本发明提供装置和方法,它们用以提供镇静药、致遗忘药和 / 或止痛药水平的计算机辅助滴注,其方式为控制和明晰的方式,该方式使得有时间手工和 / 或自动评估患者反应以改变药物水平。本发明进一步提供临床工作量的计算机辅助减少,而临床医师并没有放任计算机和 / 或药代动力学 (PK) 模型去控制有效的麻醉药的给药。本发明还提供用以提高将镇静药、麻醉药或止痛药给予患者的安全性及增加缓解患者的恐惧和疼痛的有效性的方法。

[0010] 本发明提供系统,除其它功能外,该系统提供患者中效应部位浓度 (ESC) 的逐渐改变,以获得特定的目标 ESC,其方式提供安全和有效的改变药物水平的方法,同时评估患者对药物浓度改变的反应。本发明还提供系统,该系统使得有时间随 ESC 逐渐升高而评估患者状况,其中,例如,在系统设定的模式中,ESC 的改变速度在程序控制的时间内可以被有意地降低。

[0011] 本发明包括将镇静药、致遗忘药和 / 或止痛药给予患者的药物递送装置。计算机软件控制给药速度并且可以采用引入药代动力学模型的算法等。本发明包括评估患者对改变的药物的生理反应,并且改变作为患者的生理反应的函数的选自下组的至少一种参数的装置和方法:药物水平改变速度、目标药物水平、输注速度的时间曲线、ESC 的改变速度、ESC 改变的时间曲线、目标 ESC 和一段时间内要输注的总体积。

[0012] 由于镇静药、止痛药和 / 或致遗忘药药物作用过程一般而言既复杂又受到多种相关因素的影响,所述因素可能不可预测或预先程序控制,因此本发明采用“临床医师最明确”的设计原理。同时,本发明使单调乏味的工作自动化,如滴注药物至起效,使临床医师有更多时间从事其他工作,如更加密切地监护患者。

[0013] 本发明引入来自多传感器 (患者的和 / 或机器状态参数) 的输入,因为使用来自多传感器的输入可能提供比依靠单一传感器更加坚实的系统。适当的传感器可以包括,但不限于心率、脉率、呼吸率、动脉血氧饱和度和血压监测仪以及患者反应性监测仪。传感器还包括机器状况监测仪,如报警器状况。另外,本发明一般而言实现目标药物浓度或输注速度时间曲线的逐步改变,其方式使得在从一种输注模式、方案、计划表 (profiles)、推注、药物状态或目标到下一种的转换过程中,使用者有时间客观地评估药效。本发明直接评估患者的反应性 (患者对刺激或询问的反应能力),而不需要临床医师持续地干涉和 / 或解释。另外,在输注模式、方案、计划表、推注、药物状态或目标正在改变时,或者在需要更频繁的反应性更新,如生理参数变差等的情况下,本发明任选地改变反应性的评估速度。

[0014] 本发明还应用渐进滴注以提高患者的安全性。进一步的目的是“解放”临床医师的时间,而仍使临床医师负责给药,并保留安全、稳妥和逐渐增加的有效药物给药的益处。

[0015] 使用本发明的领域包括但不限于,恐惧和 / 或疼痛处理、镇静药、止痛药和 / 或致

遗忘药的给药、麻醉、麻醉监护、深度镇静，以及镇静和止痛。使用者可以包括临床医师、麻醉科医师、CRNA、非麻醉学医师、护士、技师和患者（自给药 (self-administration)）。使用环境包括所有给予镇静药、止痛药或致遗忘药的环境（包括但不限于手术室、导管插入室、医院病室 (hospital floors) 等）、术后病房中患者控制的止痛、家中用以治疗长期疼痛症状。

### 附图说明

[0016] 图 1 是表示根据本发明的实施方案的药物状态模型、界面算法、药物递送控制软件与患者和使用者的交互作用的示意图。

[0017] 图 2 是表示给药算法的三个分等级的层之间的关系示意图。

[0018] 图 3 是特定的 ESC 升高速度的典型的异丙酚输注速度曲线。

[0019] 图 4 是 ESC 的阶跃输入和斜坡输入的 ESC 时间曲线，两种输入具有相同的目标，当输注中断时都显示各自的 ESC 轨迹。

[0020] 图 5 是显示本发明的与药物状态模型一起使用的药物递送系统的特定实施方案的框图。

[0021] 图 6 显示根据本发明的实施方案的 RAMP UP 药物状态的药物状态模型的示意图。

[0022] 图 7 显示根据本发明的实施方案的 RAMP DOWN 药物状态的药物状态模型的示意图。

[0023] 图 8 显示根据本发明的实施方案的 STAT UP 药物状态的药物状态模型的示意图。

[0024] 图 9 显示根据本发明的实施方案的 STAT DOWN 药物状态的药物状态模型的示意图。

[0025] 图 10 显示根据本发明的实施方案的 REDUCTION 药物状态的药物状态模型的示意图。

[0026] 图 11 显示根据本发明的实施方案的 LEVEL 药物状态的药物状态模型的示意图。

[0027] 图 12 显示根据本发明的实施方案的 OFF 药物状态的药物状态模型的示意图。

[0028] 图 13 显示根据本发明的实施方案的 LEVEL 药物状态的可选的药物状态模型的示意图。

### 具体实施方案

[0029] 为了实现“临床医师最明确”模式并使临床医师使用者在计算机执行重复和工作量大的任务时始终保持负责，本发明应用计算机辅助药物递送，而不是计算机控制的药物递送。如果自动化行为（例如药物水平降低）一般而言将产生安全的效果，则本发明的计算机辅助药物递送系统和方法可以基于临床探试法 (clinical heuristics)，在没有临床医师输入时启动定义明确的预定程序的行为。基于临床探试法的预定程序的行为可以以明晰的有限态算法执行，其中明确定义的事件（如某些警告或警报（基于患者的生理反应或基于药物递送装置的状况）、使用者输入或对刺激的反应性的紧急丧失）引起系统从一种药物递送状态（或“药物状态”）向另一种药物递送状态转变，从而提供完整的药物状态模型。由计算机和 / 或软件启动的用以减少临床医师工作量的自动化行为通常限于本来“安全”的行为，如保持或降低药物水平。在本发明的特定实施方案中，在没有明确的使用者（临

床医师、内科医师、护士等)或患者对更高药物水平的要求时,系统控制器软件通常将不自动升高药物水平。本发明的计算机辅助药物递送系统还允许使用者覆盖预定程序软件和自动行为,包括上述的“安全自动行为”,从而保持临床医师对给药的控制。

[0030] 图 1 是药物递送系统 122 的示意图,显示由药物递送系统的使用者 113 和可变速度药物递送装置 119 的控制器使用的过程,该过程根据使用者对患者表现的观察和由至少一个患者健康监测仪 115 提供的数据以及分级控制算法 38、40 和 42 来管理对患者 118 的药物递送。

[0031] 图 2 显示药物递送系统 122 可以用以控制对患者的药物递送的软件算法的三个分等级的层。这些层包括作为最基本的中心层的递送装置控制或流控制算法 42、作为最高层的药物状态模型 (DSM) 38,以及作为中间层的界面或翻译算法 40。软件算法与它们的相邻的算法层相互作用以获得期望的结果,如患者效应部位区室的药物浓度,即效应部位浓度 (ESC) 等。算法可以使 ESC 与当前值 (current value),“当前 ESC”尽可能相近,或者它们可以通过改变可变速度而调节 ESC 至目标值。

[0032] 在该层次的最低层,计算机用流控制算法 42 管理递送装置 122,以使装置以要求的输注速度精确地递送药物。例如,当配有所需的 10mg/kg/hr 的输注速度时,流控制算法可以,例如,(a) 确定注射器或其它药物递送装置的大小、药物浓度、患者重量的因素;(b) 基于那些因素进行特定的计算;(c) 控制递送装置以使输注速度尽可能接近 10mg/kg/hr。

[0033] 在该层次的中层,界面或翻译算法 40 监测药物递送过程的某些条件,解释最高层药物状态模型 38 层的要求和状态并将这些高层,通常是临床指令,翻译成输注速度时间曲线或波形,以随时间调节流控制算法要求的输注速度。该界面或翻译算法 40 可以是基于药代动力学模型的速度控制输注 (RCI) 算法或目标控制输注 (TCI) 算法等。本发明还涵盖这样的翻译层 40,其不使用模型或实时运行模型,而可以使用经患者人口数据、一定时间内要输注的总体积和药物标签推荐调节的预定程序的输注速度模板。界面层也可以使用其他调节流控制算法要求的输注速度的过程。

[0034] 基于 RCI 的算法的实例使用控制器来将使用者输入的负荷剂量和使用者输入的维持输注速度从使用者选择的单位自动转换成流控制算法 42 要使用的单位。例如,使用者可以输入 5mg 的异丙酚负荷剂量,使用 RCI 的转换层 40 可以自动地计算或将该剂量转换成诸如 cc 或 mg/kg 的单位等。使用者还可以经 RCI 模型的使用者界面输入患者体重,以计算出 mg/kg 为单位的负荷剂量。类似地,使用者可以输入 10mg/kg/hr 的维持速度,使用 RCI 的转换层 40 可以自动地将所需要的输注速度计算或转换成诸如 mg/hr 或 cc/hr 等的单位。一旦使用者输入负荷剂量和维持速度,转换层 40 即执行其计算或转换,然后药物递送系统 122 相应地递送药物,以将需输注的总量,包括初始负荷剂量和维持输注,递送给患者。

[0035] 基于 TCI 算法的实例使用药代动力学模型和控制器,优选是比例积分导数 (proportional integral derivative,“PID”) 控制器,用于递送系统泵的开放环路的基于模型的控制。这种 PID 控制器可以计算药物递送速度误差,并利用该误差数据控制目标药物水平。基于从众多已有模型的一种或多种中适当选择或改良的药代动力学模型的预测,TCI 算法调节递送装置要求的所需输注速度,酌力在给定的时间或时间段内在给定的目标或效应部位实现给定药物的所需的目标浓度。作为界面或翻译层的一个实施方案,TCI 软件算法可以直接在药物递送装置计算机上或者在外部计算机上有效工作。

[0036] 根据特定的实施方案,可以通过调节异丙酚的输注速度将目标控制输注(TCI)算法用于控制异丙酚在脑的ESC,所述目标控制输注(TCI)算法包括控制器和药代动力学模型,其使用,例如,用于异丙酚的 Schnider 参数。可以使用不同的控制算法,如比例(P)、比例积分(PI)和比例积分导数(PID)等的数字或模拟形式,以及各种数学模型如模糊逻辑和/或神经网络。TCI算法可以是含有适当药代动力学模型的任何适当TCI算法,如可商购的 Diprifusor<sup>®</sup> TCI 模块。

[0037] 图3显示使用输液泵对18岁、90kg、140cm高的女性输注异丙酚的实际速度的时间曲线实例,根据这些模块之一设定200mg/min泵送限度以在 $0.5\mu\text{g/ml/min}$  ESC斜坡向上(ramp-up)下达到 $2.0\mu\text{g/ml}$ ESC目标。预测目标部位药物浓度并确定给药速度的软件算法可以采用许多已知的或待开发的不同的药代动力学模型(例如2、3、4或n室)。目标和/或监测部位包括血浆、脑、中枢神经系统、神经肌肉接头、肺泡腔、肾、肝、胰腺、下丘脑、心脏组织、压力感受器和其它体内或体表的药物受体负载部位或空间。在本发明的某些实施方案中,可以省略预测目标或效应部位药物浓度的基于PK模型的软件算法。

[0038] 控制药物浓度改变速度的界面算法40可以产生不同效应部位的目标药物浓度的不同时间曲线。时间曲线可以是自目标浓度A至B的线性斜坡或非线性增加或波形。非线性药物水平增加可以由一些变量控制,所述变量包括起始点(目标浓度A)和药物水平改变的启动期间的初始患者反应。

[0039] 图4显示举例来说,目标为达到 $2.0\mu\text{g/ml}$ 的ESC的药物的TCI阶跃输入 $2.0\mu\text{g/ml}$  10和TCI斜坡输入 $0.5\mu\text{g/ml/min}$  14的患者ESC的时间曲线。假定患者在ESC为 $1.5\mu\text{g/ml}$ 时不省人事,其立即被药物输注系统监测到,输注速度立即被设为0,阶跃输入12的实际ESC可能过冲目标 $0.6\mu\text{g/ml}$ ,而相比之下斜坡输入16的实际ESC过冲目标 $0.1\mu\text{g/ml}$ 。而且,阶跃输入12患者可能意识( $\text{ESC} > 1.5\mu\text{g/ml}$ )丧失2.25分钟,相比之下,斜坡输入16可能为1分钟。也就是说,与斜坡输入相比,阶跃输入的意识丧失程度更深(即在更高的药物水平发生)且持续时间为两倍以上。因此,斜坡向上或其它逐步增加药物浓度的方法或递送可以降低不是故意的用药过量或意识丧失的危险。因此,本发明的药物状态模型38使用斜坡上升状态作为提高患者药物水平的缺省模式。

[0040] 在该层次的最高层,代表药物状态模型38的软件基于某些明确定义的事件如患者反应、监测的生理参数、报警状态和使用者输入而调节目标ESC。最高层通常可以接受实际上是临床的输入,因而方便临床医师的使用。

[0041] 图5是显示本发明的药物递送系统122的特定实施方案的框图,药物递送系统122具有使用者界面112、控制器114、外围设备115、电源116、外部通讯系统110、患者界面117和药物递送装置119,其中使用者113操作药物递送系统122以给患者118提供镇静和/或止痛。如同界面算法软件40一样,药物状态模型软件38可以影响药物递送装置119的控制器,影响包括药物递送装置119或外部计算机的集成系统的控制器114。在可选的实施方案中,本发明特别描述控制算法的其他分级系统,如仅有两个层次系统,其中无界面算法,由药物状态模型直接控制流。

[0042] 药物递送装置119可以是注射泵、容积泵、滚子泵、蠕动泵、活塞泵、正排量泵、叶片泵、齿轮泵、气体喷雾器和其它控制气体浓度或IV药物浓度的装置。所给予的药物可以是镇静药、致遗忘药或止痛药如异丙酚、雷米芬太尼、右旋美托咪啶、静脉内氙(氙溶于脂

质乳剂中)和其它麻醉药和催眠药。另外,药物输注速度可以由计算机控制和/或由数字和模拟电路控制。这种药物递送系统 122 的实例在 1999 年 6 月 3 日提交的美国专利申请 09/324,759 中公开,该申请引入本文作参考。

[0043] 申请 09/324,759 的镇静和止痛系统包括至少一个患者健康监测装置(可以是脉搏氧饱和度仪、NIBP、二氧化碳监测仪、EEG、EKG 及其它装置),其适于与患者连接并产生反映至少一种患者生理状况的信号;给患者提供一种或多种药物的药物递送控制器;存储反映至少一种监测的患者生理状况的安全和不期望的参数的安全数据集的存储装置;以及使患者健康监测仪、药物递送控制器和存储安全数据集的存储装置互相连接的电子控制器;其中所述电子控制器接收所述信号,并且反应以根据安全数据集部分地控制药物应用。此外,健康监测装置可以包括任意一种或多种进行 NIBP、动脉管路、呼吸监测的监测仪(二氧化碳监测仪、经胸廓阻抗体积描记器、脉搏氧饱和度体积描记图、Optovent 装置、气道压、声学分析等)、心率的 ECG 评估、心率和氧饱和度的脉搏氧饱和度评估及其它类似的测试。一种以上的患者反应监测仪可以帮助提高评估的灵敏度和特异性以及设计的耐用性。

[0044] 这些患者健康监测仪或患者界面 117 可以产生反映患者生理状况的信号,这些信号反映某些警报或警告水平。这些警报或警告事件可以经使用者界面 112 以报警(例如警告或警报)的形式传达给使用者。使用者界面 112 和这些报警的实施方案在 2001 年 11 月 1 日提交的美国专利申请 60/330,853 公开,该申请引入本文作参考。

[0045] 可以提供另一患者监测仪给药物递送系统 122 以追踪药物递送过程中的患者反应性。可以使用自动化反应性测试(ART)监测仪以给患者提供感觉刺激,如可听的和/或可触的刺激等。让患者通过启动反应装置而对这种刺激进行反应,例如每次他们接到刺激时按电动机按钮。将刺激和患者反应之间的时间间隔称为“等待时间”或潜伏反应时间。在 ART 的一个实施方案中,等待时间超过,例如 14 秒可以认为是“失败的”ART 测试。反应时间介于例如 5.3 至 14 秒之间可以认为是“迟的”反应,而反应时间低于例如 5.3 秒可以认为是“成功的”。ART 监测仪询问患者的速度可以在特定的设定间改变,如正常(例如每 3 分钟一个询问周期)、快速(例如每 15 秒一个询问周期)和查找(例如每 15 秒一个询问周期,直到 3 个连续的反应时间每个都小于 14 秒出现,此时将询问周期速度转到正常)。正常设定可以是缺省设定,并且可以具有使用者可选的询问周期之间的延迟,例如 1 至 3 分钟,缺省值为 3 分钟。使用者可以以申请 60/330,853 中描述的方式,通过使用者界面 112 使 ART 设定和对 ART 信息的患者反应相互影响。根据以上描述的 ART 的特定实施方案和某些 ART 特点的可选的实施方案在 2001 年 12 月 28 日提交的美国专利申请 60/342,773 中公开,该申请引入本文作参考。评估患者反应性的可选的方法包括以下任一种或多种: BIS、EEG 分析、使用不同评分系统(例如 OAA/S- 观察者的警醒状态/镇静评估、Ramsay、Glasgow 昏迷等级等)对意识进行人工评估,或其他意识或反应性评估方法(数学测验、手指游戏、电视游戏、音符播放等)。

[0046] 本发明的药物状态模型 38 优选为有限态算法,其通过临床探试法将来自患者反应、监测的数据、报警条件和使用者输入的安全性有偏的预先确定的行为进行编程。本发明的药物状态模型可以包括多个单个药物状态,它们确定用于在多种条件下安全地对患者进行给药的探试法,以及用于基于某些明确定义的事件在单个药物状态间转换的探试法。这些事件可以包括,患者的 ART 反应、警告或警报(来自患者对给药的生理反应和/或递送装

置本身的机械状态),以及使用者的要求。下文中描述七种药物状态和与之相关的探试法,但更多的可以在本发明的药物状态模型中实施。

[0047] 这七种状态包括 RAMP UP、RAMP DOWN、STAT UP、STATDOWN、REDUCTION、LEVEL 和 OFF。当系统启动“RAMP UP”药物状态时,其引起药物 ESC 以预先确定的速度(例如 0.5 或 1.0  $\mu\text{g/ml/min}$ )逐步线性增加,达到特定的目标 ESC。当系统启动“RAMPDOWN”药物状态时,其引起药物 ESC 以预先确定的速度(例如 -0.01 或 -0.3  $\mu\text{g/ml/min}$ )逐步线性降低,达到特定的目标 ESC。“STAT UP”药物状态引起阶跃增加,尽可能快地达到目标 ESC。在某些执行中,ESC 快速提高,而允许不超过目标 ESC 的某过冲(例如 15%)。当系统启动“STAT DOWN”药物状态时,其立即并完全地停止给药,直到达到新的目标 ESC,例如通过指数衰减曲线,其可以是尽可能快地降低到新的目标 ESC。当系统启动“REDUCTION”药物状态时,其通过指数衰减将当前 ESC 尽可能快地降低到新的目标,新的目标是初始水平的一部分(例如 80%)。当系统启动“LEVEL”药物状态时,其尽可能将当前 ESC 保持为恒定值。当系统启动“OFF”药物状态时,其立即并完全地停止给药,ESC 可以下降,例如通过指数衰减曲线,其可以是尽可能最快地降低至 ESC 为 0。这些药物递送状态将在下文中更详细地解释。

[0048] 图 6 显示从 RAMP UP 药物状态转换和转换至该状态的示意图,可以基于某些定义的事件启动药物状态模型。当系统启动“RAMPUP”药物状态时,其引起药物 ESC 以预先确定的速度(例如 0.5 或 1.0  $\mu\text{g/ml/min}$ )逐步线性增加,达到特定的目标 ESC。当使用者输入高于当前 ESC 的新目标 ESC 并且未选择 STAT UP 递送模式时,系统将进入 RAMP UP 药物状态。在 RAMP UP 药物状态期间,将 ART 询问周期频率设置为快速。在 RAMP UP 药物状态期间,如果有三个连续的“迟的”ART 反应,系统则转换到 LEVEL 药物状态并将 ART 询问周期频率设置为正常。这种转换基于 RAMP UP 目标 ESC 高于患者开始变得无反应性时的 ESC 阈值的趋势和/或征兆。在 RAMP UP 药物状态期间,如果当前 ESC 达到目标 ESC 的 95%之内的水平,系统则转换到 LEVEL 药物状态并将 ART 询问周期频率设置为查找。

[0049] 表 1a 显示根据本发明的药物状态模型,基于某些明确定义的事件由当前的 RAMP UP 药物状态的可能转换。所显示的转换是从当前的 RAMP UP 药物状态向新的药物状态的转换及从当前的 ART 询问周期频率向新的频率的转换。表 1b 显示根据本发明的药物状态模型,从各种其他药物状态向 RAMP UP 药物状态的可能转换和导致那些转换的事件。

[0050] 表 1a. 从 RAMP UP 向其它药物状态的转换

[0051]

事件	新药物状态	新 ART 频率
达到目标 (ESC 在目标的 95%之内)	LEVEL 于目标	查找
使用者输入新目标:		
> 当前 ESC 并选择 Stat	STAT UP 至新目标	未改变
-- 新目标 > 当前 ESC 但未选择 Stat	RAMP UP 至新目标	未改变
--- 新目标 < 当前 ESC 但 > 0	STAT DOWN 至新目标	正常

--- 新目标 = 0	OFF	正常
3 个连续的“迟的”ART	LEVEL 于当前 ESC*	正常
“失败的”ART	RAMP DOWN 至 0	查找
警告	REDUCTION 至当前 ESC 的 80% ;开始 4 分钟计时	查找
警报	OFF	查找

[0052] \* 下述实施例运行的转换 22(图 6)

[0053] 表 1b. 从其它药物状态向 RAMP UP 的转换

[0054]

以前的药物状态	事件
	使用者输入的目标 > 当前 ESC 但未选择 Stat
STAT UP	使用者输入的目标 > 当前 ESC 但未选择 Stat
RAMP UP	使用者输入的目标 > 当前 ESC 但未选择 Stat
LEVEL	使用者输入的目标 > 当前 ESC 但未选择 Stat
LEVEL	目标丢失 (ESC 下降至低于目标 ESC 的 95%)
STAT DOWN	使用者输入的目标 > 当前 ESC 但未选择 Stat
STAT DOWN	目标丢失 (ESC 下降至低于目标 ESC 的 95%)
RAMP DOWN	使用者输入的目标 > 当前 ESC 但未选择 Stat
REDUCTION	使用者输入的目标 > 当前 ESC 但未选择 Stat

[0055] 图 7 显示系统可以基于某些明确定义的事件而启动的转换到 RAMP DOWN 药物状态和从该状态转换的示意图。当系统启动“RAMP DOWN”药物状态时,其引起药物 ESC 以预先确定的速度(例如  $-0.01$  或  $-0.3 \mu\text{g/ml/min}$ ) 逐步线性降低,达到特定的目标 ESC。当使用者输入低于当前 ESC 的新目标 ESC 并且未选择 STAT DOWN 递送模式时,系统将进入 RAMP DOWN 药物状态。在 RAMP DOWN 药物状态期间,如果有三个连续的“成功的”ART 反应,系统则转换到 LEVEL 药物状态并将 ART 频率设置为正常。如果 RAMP DOWN 目标为零而且在 RAMP DOWN 模式中目标已达到,系统则转换到 OFF 药物状态。如果在 LEVEL 或 RAMP UP 药物状态期间出现失败的 ART,即表明患者变得无反应性,系统可以转换到目标 ESC 为零的 RAMP DOWN 药物状态并且将 ART 频率设为查找,使得如果在 RAMP DOWN 期间由 ART 成功表明患者反应性恢复,系统将转换到 LEVEL 于反应性恢复时的 ESC 水平。

[0056] 表 2a 显示根据本发明的药物状态模型,基于某些明确定义的事件的出现的由当

前的 RAMP DOWN 药物状态的可能转换。所显示的转换是从当前的 RAMP DOWN 药物状态向新的药物状态的转换及从当前的 ART 询问周期频率向新的频率的转换。表 2b 显示根据本发明的药物状态模型,从各种其他药物状态向 RAMP DOWN 药物状态的可能转换和导致那些转换的事件。

[0057] 表 2a. 从 RAMP DOWN 向其它药物状态的转换

[0058]

事件	新药物状态	新 ART 频率
达到目标 (在目标 = 0 时)	OFF	未改变
使用者输入新目标:		
-- 新目标 > 当前 ESC 并选择 Stat	STAT UP 至新目标	快速
-- 新目标 > 当前 ESC 但未选择 Stat	RAMP UP 至新目标	快速
-- 新目标 < 当前 ESC 但 > 0	STAT DOWN 至新目标	未改变
-- 新目标 = 0	OFF	未改变
警告	目标 REDUCTION 至当前 ESC 的 80%; 开始 4 分钟计时	查找
警报	OFF	查找
ART 成功 (3 个连续的反应 < 14 秒)	LEVEL 于当前 ESC*	正常

[0059] \* 下述实施例运行的转换 26 (图 7)

[0060] 表 2b. 由其它药物状态向 RAMP DOWN 的转换

[0061]

以前的药物状态	事件
RAMP UP	失败的 ART
LEVEL	失败的 ART

[0062] 图 8 显示系统可以基于某些明确定义的事件而启动的转换到 STAT UP 药物状态和从该状态转换的示意图。“STAT UP”药物状态引起尽可能快地阶跃提高至目标 ESC。在某些执行中,ESC 快速提高,而允许不超过目标 ESC 的某过冲 (例如 15%)。当使用者输入高于当前 ESC 的目标 ESC 并通过使用者界面选择 STAT 递送时,系统将启动 STAT UP 药物状态。如果当前药物状态是 OFF,而使用者输入大于 0 的任意目标 ESC 并通过使用者界面选择 STAT 递送,系统将启动 STAT UP 药物状态以迅速获得目标 ESC。在任一情况下,如果使用者没有选择 STAT 递送模式,系统将进入 RAMP UP 药物状态。在 STAT UP 药物状态期间,将 ART

询问周期频率设置为快速。在 STATUP 药物状态期间,如果当前 ESC 达到 STAT UP 目标 ESC 的 95% 之内的水平,系统则转换到 LEVEL 药物状态并将 ART 频率设置为查找。

[0063] 本发明涵盖临床医师对不应被自动化系统覆盖的适当临床指标有意地选择“STAT UP”。因此,在本发明的特定实施方案中,在 STAT

[0064] UP 药物状态中,当出现报警时,系统将不启动向 OFF 药物状态的转换或设置 ART 频率为查找。

[0065] 表 3a 显示根据本发明的药物状态模型,基于某些明确定义的事件的出现的由当前的 STAT UP 药物状态的可能转换。所显示的转换是从当前的 STAT UP 药物状态向新的药物状态的转换及从当前的 ART 询问周期频率向新的频率的转换。表 3b 显示根据本发明的药物状态模型,从各种其他药物状态向 STAT UP 药物状态的可能转换和导致那些转换的事件。

[0066] 表 3a. 从 STAT UP 向其它药物状态的转换

[0067]

事件	新药物状态	新 ART 频率
达到目标 (ESC 在目标的 95% 之内)	LEVEL 于目标 *	查找
使用者输入新目标:		
-- 新目标 > 当前 ESC 并选择 Stat	STAT UP 至新目标	未改变
-- 新目标 > 当前 ESC 但未选择 Stat	RAMP UP 至新目标	未改变
-- 新目标 < 当前 ESC 但 > 0	STAT DOWN 至新目标	查找
新目标 = 0	OFF	查找

[0068] \* 下述实施例运行的转换 29 (图 8)

[0069] 表 3b. 从其它药物状态向 STAT UP 的转换

[0070]

以前的药物状态	事件
OFF	使用者输入的目标 > 当前 ESC 并选择 Stat
STAT UP	使用者输入的新目标 > 当前 ESC 并选择 Stat
RAMP UP	使用者输入的新目标 > 当前 ESC 并选择 Stat
LEVEL	使用者输入的新目标 > 当前 ESC 并选择 Stat
STAT DOWN	使用者输入的新目标 > 当前 ESC 并选择 Stat
RAMP DOWN	使用者输入的新目标 > 当前 ESC 并选择 Stat

REDUCTION	使用者输入的新目标 > 当前 ESC 并选择 Stat
-----------	-----------------------------

[0071] 图 9 显示系统可以基于某些明确定义的事件而启动的转换到 STAT DOWN 药物状态和从该状态转换的示意图。当系统启动“STATDOWN”药物状态时,其立即并完全地停止给药,直到达到新的目标 ESC,例如通过指数衰减曲线,其可以是尽可能快地降低到新的目标 ESC。在任何其他药物状态期间,当使用者输入低于当前 ESC 但高于零的新目标 ESC 时,系统可以启动 STAT DOWN 药物状态。如果使用者输入低于当前 STAT DOWN 目标并高于零的新目标 ESC 时,则系统将保持在 STAT DOWN 药物状态以达到新的目标 ESC。在 STAT DOWN 药物状态期间,如果当前 ESC 达到 STAT DOWN 目标 ESC 的 95% 之内的水平,系统则转换到 LEVEL 药物状态。在 STATDOWN 药物状态期间,如果 ESC 目标“丢失”(即,当前 ESC 下降至低于目标 ESC 的 95%;这种情况可以发生于例如更换药物容器而中断药物递送期间),系统则转换到 RAMP UP 药物状态以重新获得目标 ESC 并将 ART 询问周期频率设置为快速。

[0072] 表 4a 显示根据本发明的药物状态模型,基于某些明确定义的事件的出现的由当前的 STAT DOWN 药物状态的可能转换。所显示的转换是从当前的 STAT DOWN 药物状态向新的药物状态的转换及从当前的 ART 询问周期频率向新的频率的转换。表 4b 显示根据本发明的药物状态模型,从各种其他药物状态向 STAT DOWN 药物状态的可能转换和导致那些转换的事件。

[0073] 表 4a. 从 STAT DOWN 向其它药物状态的转换

[0074]

事件	新药物状态	新 ART 频率
达到目标 (ESC 在目标的 95% 之内)	LEVEL 于目标*	未改变
使用者输入新目标		
-- 新目标 > 当前 ESC 并选择 Stat	STAT UP 至新目标	快速
-- 新目标 > 当前 ESC 但未选择 Stat	RAMP UP 至新目标	快速
-- 新目标 < 当前 STAT DOWN 目标但 > 0	STAT DOWN 至新目标	未改变
-- 新目标 = 0	OFF	未改变
目标丢失 (ESC 下降至低于目标 ESC 的 95%)	RAMP UP 至最初的 STAT DOWN 目标	快速

警告	目标 REDUCTION 至低于当前 STAT DOWN 目标或当前 ESC 的 80% ;开始 4 分钟计时	查找
警报	OFF	查找

[0075] \* 下述实施例运行的转换 32( 图 9)

[0076] 表 4b. 从其它药物状态向 STAT DOWN 的转换

[0077]

以前的药物状态	事件
STAT UP	使用者输入的新目标 < 当前 ESC 但 > 0
RAMP UP	使用者输入的新目标 < 当前 ESC 但 > 0
LEVEL	使用者输入的新目标 < 当前 ESC 但 > 0
STAT DOWN	使用者输入的新目标 < 当前的 STAT DOWN 目标但 > 0
RAMP DOWN	使用者输入的新目标 < 当前 ESC 但 > 0
REDUCTION	使用者输入的新目标 < 当前 ESC 但 > 0
REDUCTION	与 REDUCTION 药物状态相关的 4 分钟计时期满且不存在警告

[0078] 图 10 显示系统可以基于某些明确定义的事件而启动的转换到 REDUCTION 药物状态和从该状态转换的示意图。当系统启动“REDUCTION”药物状态时, 其将当前 ESC 通过指数衰减尽可能最快地降低至新的目标, 该新的目标是初始水平的一部分 (例如 80%)。系统可以通过停止给予患者任何药物直到达到新的更低的 REDUCTION 目标 ESC 以实现之。系统通常在出现警告时从其他药物状态转换至 REDUCTION 药物状态。启动 REDUCTION 药物状态时, 通常将 ART 询问周期频率设置为查找。

[0079] 为了防止由于连续警告导致 REDUCTION 药物状态叠加并且使得启动该药物状态时药物减少有时间发生, 系统可以在转换到 REDUCTION 药物状态时开始计时, 从而建立时间窗口, 其间将没有由于警告而启动追加的药物减少。该时间窗口可以是任何适宜的长度, 例如 4 分钟。在该时间窗口期间如果出现警报, 则不管剩余多少时间, 系统都可以立即转换到 OFF 药物状态。向 REDUCTION 药物状态的自动转换与药物递送的自动化仅在向安全性有偏的情况下应用的设计原则一致。作为备用的安全措施, 如果时间窗口期满而无警告存在, 则系统从 REDUCTION 向 STAT DOWN 转换, 以在时间窗口期间未达到新目标的情况下实现 REDUCTION 目标 ESC。如果在时间窗口终止时无警告存在并且已达到 REDUCTION 目标 ESC (或当前 ESC 在新目标的 95% 之内), 则系统将从 REDUCTION 向 STATDOWN 转换并且然后立即转换至 LEVEL。如果在时间窗口终止时有任何警告 (新的或旧的) 仍然存在, 则系统将目标 ESC 设置为低于 REDUCTION 目标 ESC 或时间窗口终止时当前 ESC 的 80% (即第二次降

低)。如果目标 ESC 被设置为第二次降低水平,则时间窗口可以重新开始。

[0080] 当系统从 LEVEL、RAMP UP 或 RAMP DOWN 药物状态向 REDUCTION 状态转换时,其可以遵循以上一般过程。但是,当系统在警告时从 STAT DOWN 向 REDUCTION 状态转换时,其可以利用可选的转换过程,其中将降低的目标 ESC 设置为低于 STAT DOWN 目标 ESC 或当前 ESC(即启动 REDUCTION 状态时的 ESC)的一部分(例如 80%)。这种可选的转换过程确保,如果选择 STAT DOWN 药物状态时使用者设定的目标 ESC 低于引起向 REDUCTION 转换的 ESC 的一部分,那么自动降低将不会覆盖使用者的判断。这与“临床医师最明确”的基本原则一致。在 REDUCTION 药物状态期间,如果 ESC 目标“丢失”(即当前 ESC 下降至低于目标 ESC 的 95%;这可能发生于例如更换药物容器中中断输注递送时),系统重新设定目标 ESC 为当前 ESC。

[0081] 警告时,优选地,系统不自动从 STAT UP 转换至 REDUCTION。这也与“临床医师最明确”的设计基本原则和信任并授权与临床医师的慎重目标一致。本发明涵盖临床医师对适当的临床指标有意地选择“STAT UP”,其不应被自动化系统覆盖。

[0082] 表 5a 显示根据本发明的药物状态模型,基于某些明确定义的事件的出现的由当前的 REDUCTION 的可能转换。所显示的转换是从当前的 REDUCTION 药物状态向新的药物状态的转换及从当前的 ART 询问周期频率向新的频率的转换。表 5b 显示根据本发明的药物状态模型,从各种其他药物状态向 REDUCTION 药物状态的可能转换和导致那些转换的事件。

[0083] 表 5a. 从 REDUCTION 向其它药物状态的转换

[0084]

事件	新药物状态	新 ART 频率
使用者输入新目标:		
-- 新目标 > 当前 ESC 并选择 Stat	STAT UP 至新目标	快速
-- 新目标 > 当前 ESC 但未选择 Stat	RAMP UP 至新目标	快速
-- 新目标 < 当前 ESC 但 > 0	STAT DOWN 至新目标	未改变
-- 新目标 = 0	OFF*	未改变
目标丢失 (ESC 下降低于目标的 95%)	目标 REDUCTION 至当前 ESC	未改变
当 REDUCTION 开始 4 分钟计时并且:		
-- 4 分钟计时期满而无警告存在	STAT DOWN	未改变
-- 4 分钟计时期满而有警告存在	目标 REDUCTION 至低于当前的目标或当前 ESC 的 80%;重新开始 4 分钟计时	未改变

--4 分钟限计时尚未期满但有警告存在	什么也不做	未改变
警报	OFF	查找

[0085] \* 下述实施例运行的转换 36 (图 10)

[0086] 表 5b. 从其它药物状态向 REDUCTION 的转换

[0087]

以前的药物状态	事件
RAMP UP	警告
LEVEL	警告
STAT DOWN	警告
RAMP DOWN	警告
REDUCTION	目标丢失 (ESC 下降低于目标的 95%)
REDUCTION	当 REDUCTION 开始 4 分钟计时期满而有警告存在

[0088] 图 11 显示系统可以基于某些明确定义的事件而启动的转换到 LEVEL 药物状态和从该状态转换的示意图。当系统启动“LEVEL”药物状态时,其尽可能将当前 ESC 保持为恒定值。当达到目标 ESC 时,系统可以从其它药物状态向 LEVEL 转换。当当前 ESC 在目标 ESC 的 95%之内或为一些其他值时,系统就认为已达到目标 ESC。当系统基于目标 ESC 已达到而从另一药物状态转换到 LEVEL 时,ART 询问周期频率可以被设置为查找,而当系统基于 RAMP UP 期间“迟的”ART (即三个连续的迟的反应) 或 RAMP DOWN 期间的“成功的”ART 而转换到 LEVEL 时,ART 询问周期频率可以被设置为正常。在 LEVEL 药物状态期间,如果 ESC 目标“丢失”(即当前 ESC 下降低于目标 ESC 的 95%;这可以发生于例如更换药物容器中中断药物递送时),系统转换到 RAMP UP 药物状态以重新获得目标 ESC 并且 ART 询问周期频率设置为快速。

[0089] 表 6a 显示根据本发明的药物状态模型,基于某些明确定义的事件的出现的由当前的 LEVEL 的可能转换。所显示的转换是从当前的 LEVEL 药物状态向新的药物状态的转换及从当前的 ART 询问周期频率向新的频率的转换。表 6b 显示根据本发明的药物状态模型,从各种其他药物状态向 LEVEL 药物状态的可能转换和导致那些转换的事件。

[0090] 表 6a. 从 LEVEL 向其它药物状态的转换

[0091]

事件	新药物状态	新 ART 频率
使用者输入新目标		
-- 新目标 > 当前 ESC 并选择 Stat	STAT UP 至新目标 *	快速

-- 新目标 > 当前 ESC 但未选择 Stat	RAMP UP 至新目标	快速
-- 新目标 < 当前 ESC 但 > 0	STAT DOWN 至新目标 **	未改变
-- 新目标 = 0	OFF	未改变
目标丢失 (ESC 降低于目标 ESC 的 95%)	RAMP UP 至最初的目标	快速
失败的 ART	RAMP DOWN 至 0***	查找
警告	REDUCTION 至当前 ESC 的 80% ; 开始 4 分钟计时****	查找
警报	OFF	查找

[0092] \* 下述实施例运行的转换 28 (图 11)

[0093] \*\* 下述实施例运行的转换 30 (图 11)

[0094] \*\*\* 下述实施例运行的转换 24 (图 11)

[0095] \*\*\*\* 下述实施例运行的转换 34 (图 11)

[0096] 表 6b. 从其它药物状态向 LEVEL 的转换

[0097]

以前的药物状态	事件
STAT UP	达到目标 (当当前 ESC 在目标的 95% 之内时 ; 当前 ESC 在下降至目标的 95% 之内前可能覆盖目标)
RAMP UP	3 个连续的“迟的”ART
RAMP UP	达到目标 (当当前 ESC 在目标的 95% 之内时)
RAMP DOWN	ART “成功”
STAT DOWN	达到目标 (当当前 ESC 在目标的 95% 之内时)

[0098] 图 13 显示系统可以基于某些明确定义的事件而启动的转换到 LEVEL 药物状态和从该状态转换的可选实施方案的示意图。以相似的方式,本发明的其它药物状态可以得到改良,以提供实现它们的功能的可选的探试法。转换 44 和 46 是本发明的药物状态模型可以采用的可选的探试法的实例。

[0099] 图 12 显示系统可以基于某些明确定义的事件而启动的转换到 OFF 药物状态和从该状态转换的示意图。当系统启动“OFF”药物状态时,其立即并完全地停止给药,ESC 可以下降,例如通过指数衰减曲线,其可能是尽可能最快地降低到 ESC 为 0。OFF 药物状态通常由警告引发,但是如果使用者在任何其他药物状态下输入目标 ESC 为 0,系统可以转换至 OFF 状态。当使用者在系统的使用者界面上按下“停止异丙酚”钮或类似的钮时,OFF 药物状态

也可以被引发。当系统转换到 OFF 时,ART 询问周期频率可以被设置为查找或设置为正常。

[0100] 表 7a 显示根据本发明的药物状态模型,基于某些明确定义的事件的出现的由当前的 OFF 药物状态的可能转换。所显示的转换是从当前的 OFF 药物状态向新的药物状态的转换及从当前的 ART 询问周期频率向新的频率的转换。表 7b 显示根据本发明的药物状态模型,从各种其他药物状态向 OFF 药物状态的可能转换和导致那些转换的事件。

[0101] 表 7a. 从 OFF 向其它药物状态的转换

[0102]

事件	新药物状态	新 ART 频率
使用者输入的目标 > 当前 ESC 并选择 Stat	STAT UP 至目标	快速
使用者输入的目标 > 当前 ESC 但未选择 Stat	RAMP UP 至目标 *	快速
使用者输入的目标 < 当前 ESC, 且 > 0	STAT DOWN 至目标	未改变

[0103] \* 下述实施例运行的转换 20 (图 12)

[0104] 表 7b. 从其它药物状态向 OFF 的转换

[0105]

以前的药物状态	事件
STAT UP	使用者输入的新目标 = 0
RAMP UP	使用者输入的新目标 = 0
RAMP UP	警报
LEVEL	使用者输入的新目标 = 0
LEVEL	警报
STAT DOWN	使用者输入的新目标 = 0
STAT DOWN	警报
RAMP DOWN	使用者输入的新目标 = 0
RAMP DOWN	警报
RAMP DOWN	达到目标, 其中目标为 0
REDUCTION	使用者输入的新目标 = 0
REDUCTION	警报

[0106] 现在将描述药物递送实施例运行,以举例说明根据本发明可能的药物状态转换的

某些实施方案。在这个实施例运行中描述的药物递送系统、使用者界面 (UI)、自动化反应性测试 (ART) 和药物状态模型各自的详细特点仅仅是说明性的, 这些特点的许多选择作为本发明的一部分可供使用。最初, 临床医师使用者通过系统的 UI 输入患者的人口数据如体重、身高、年龄、性别和种族等。然后, 使用者通过按 UI 上的“异丙酚水平”钮或类似的钮而输入稳妥的异丙酚目标 ESC。在接着出现的提示下, 使用者按下标注为“2.0”的按钮然后按“OK”钮以实际给予异丙酚。药物状态模型 (DSM) 然后启动从 OFF 状态向 RAMP UP 药物状态的转换 20 (见图 12 和上述表 7a)。异丙酚的输注速度以  $\mu\text{g/ml}$  为单位, 其随时间被界面算法 40 调节, 以使 ESC 以  $0.5 \mu\text{g/ml/min}$  的恒定速度逐渐增加。输注系统根据基于已输入的患者人口数据的算法确定该速度。在 ESC 斜坡上升期间, 自动化反应性测试 (ART) 询问频率设置为快速, 每 15 秒询问启动一次。

[0107] 在这个实施例中, 患者对异丙酚非常敏感, 在 ESC  $1.5 \mu\text{g/ml}$  时开始丧失反应性, 这由对 ART 询问的三次连续的迟 ART 反应时间表明。DSM 自动启动从 RAMP UP 药物状态向 LEVEL 药物状态的转换 22 (见图 6 和上述表 1a)。DSM 设置 ART 询问频率为正常。此时, 程序开始。由于系统先前以 RAMP UP 模式至使用者选择设定 ESC  $2.0 \mu\text{g/ml}$ , 因此当系统转换到 LEVEL 模式时, ESC 浓度轻度过冲超过有效  $1.5 \mu\text{g/ml}$  的 ESC。在短暂的过冲期间, 患者 ART 失败。

[0108] 失败的 ART 引发从 LEVEL 状态向 RAMP DOWN 状态的转换 24 (见图 11 和上述表 6a)。然后 ESC 以  $-0.01 \mu\text{g/ml/min}$  的恒定速度向新的目标 ESC  $0 \mu\text{g/ml}$  降低。将 ART 频率设置为查找。随 ESC 逐渐降低, 患者恢复反应性。

[0109] 患者 ART “成功”时, DSM 引发由 RAMP DOWN 药物状态向 LEVEL 药物状态的转换 26 (见图 7 和上述表 2a)。将 ART 频率设置为正常。患者表现出稳定和舒适。此时, 患者开始接受疼痛刺激。临床医师使用者观察到患者表现出疼痛并且其临床判断被测量到的血压和心率升高所证实。临床医师预计在程序中还会有更重的疼痛刺激, 因此决定提高 ESC。

[0110] 通过按 UI 上的“异丙酚水平”钮或类似的钮, 临床医士输入更高的目标 ESC。在接着出现的提示下, 使用者按下标注为“3.0”的按钮来选择 ESC  $3.0 \mu\text{g/ml}$ 。由于重度疼痛刺激迫近, 使用者通过按“目标水平 stat”钮或类似的钮来选择 Stat 递送并且在接着出现的屏幕上按“是”以确定其确实想要这样做。DSM 启动由 LEVEL 状态向 STAT UP 药物状态的转换 28 (见图 8 和上述表 3a), 同时将 ART 频率设置为快速。

[0111] 在“STAT UP”药物状态期间, ESC 以尽可能快的速度提高并且允许不超过目标 ESC  $3.0 \mu\text{g/ml}$  的例如 15% 的过冲。在 STAT UP ESC 升高期间, 患者 ART 测试失败并且失败的 ART 测试被记录在医学装置的 UI 上以通知使用者。然而, DSM 对 ART 失败不采取任何行动, 这与“临床医师最明确”的 DSM 设计基本原则一致, ESC 继续升高直至达到使用者选择的目标。当 ESC 初次进入  $3.0 \mu\text{g/ml}$  目标的 5% 范围内 (即  $2.85 < \text{ESC} < 3.15$ ) 时, 即认为达到目标。目标达到后, DSM 启动由 STAT UP 向 LEVEL 药物状态的转换 29, 同时将 ART 频率设置为查找 (见图 8 和上述表 3a)。在 LEVEL 药物状态期间, ESC 维持在  $3.0 \mu\text{g/ml}$  目标 ESC, 精确度为  $\pm 5\%$ 。在随后的程序引起患者强烈刺激中, ART 成功出现, 从而证实了使用者的经验, 即疼痛刺激可以抵消更深的镇静。ART 成功引发系统改变 ART 频率由快速至正常。

[0112] 一旦最疼痛的程序结束并且疼痛刺激强度减轻, 患者开始出现迟的 ART 反应但 DSM 并不采取行动。临床医师预计现在 ESC  $3.0 \mu\text{g/ml}$  可能太高、刺激已无疼痛, 因此重新

设置目标 ESC 为更低值  $2.0 \mu\text{g/ml}$ 。为了这样做,临床医师按 UI 上的“异丙酚水平”按钮。在随后出现的屏幕上,使用者按下标注为“2.0”的钮来选择 ESC  $2.0 \mu\text{g/ml}$ ,然后按“是”钮以确定其确实想要这样做。DSM 启动由 LEVEL 向 STATDOWN 药物状态的转换 30(见图 9 和上述表 4a),同时 ART 频率保持转换之前的设置未改变,即正常。在 STAT DOWN 药物状态期间,药物输注速度最初设置为 0 以尽可能快地达到较低的 ESC 设定点。随后,当 ESC 首次进入  $2.0 \mu\text{g/ml}$  目标  $\pm 5\%$ (即  $1.9 < \text{ESC} < 2.1$ ) 时,DSM 启动由 STAT DOWN 向 LEVEL 药物状态的转换 32(见图 9 和上述表 4a)。ESC 维持在  $2.0 \mu\text{g/ml}$  目标的  $\pm 5\%$  之内,同时 ART 频率保持为正常未改变。

[0113] 随着程序逐渐变慢(wind down),临床医师开始稍微有些担心患者较慢的心率并决定给予一些阿托品。由于被其寻呼吸机响起分散了注意力,她拿起含有芬太尼,一种呼吸抑制剂的注射器并将其注射而没有意识到她的错误。患者的呼吸频率开始降低同时二氧化碳监测仪检测到呼吸频率的降低并在呼吸频率低于警告水平时发出警告。

[0114] 警告在医学装置上产生可听和可视的报警以警告使用者,同时 DSM 启动由 LEVEL 药物状态向 REDUCTION 药物状态的转换 34(见图 10 和上述表 5a)。可听的警报帮助使用者认识到她的错误,她立即给予纳洛酮(Narcan)以逆转由于疏忽给予芬太尼引起的效应。随着进入 REDUCTION 药物状态,目标 ESC 设置为当前 ESC  $2.0 \mu\text{g/ml}$  的  $80\%$ (即  $1.6 \mu\text{g/ml}$ ),开始 4 分钟的计时,并且 ART 频率被设置为查找。

[0115] 在 4 分钟计时结束前,程序结束。于是,使用者按下 UI 上的“停止异丙酚”钮。这一操作等同于设置目标 ESC 为  $0 \mu\text{g/ml}$ ,从而引起由 REDUCTION 药物状态向 OFF 药物状态的转换 36(见图 10 和上述表 5a)。

[0116] 本发明的药物递送系统还可以具有识别功能,其整合到软件算法中,用以控制给药速度,以保证经鉴定的药物(即已知浓度和纯度)和供给(即已知刻度和品质)被利用作为系统的一部分。这种识别系统“读”连接系统并随其使用的药物或供给的标识。如果连接了未经鉴定的药物或供给,系统将不启动镇静或止痛药的给药。另外,在有关的可选的实施方案中,将这些项目与其它供给包装在试剂盒中是可行和需要的,所述试剂盒中已经整合入能被系统识别及“读”为品质经鉴定的能力。系统还可以集成到软件算法中的写功能,以避免重复使用和/或污染问题。写功能具有在加标签的供给物品上写明其已经使用污染并适当地“标记”或“编码”之。对于易受污染的多次使用物品,系统能提供“重写”功能,使物品仅在经正确清洗和针对重复使用的品质鉴定后才能够被再次使用。另外,写功能能够存储有关物品经历的使用循环次数的信息,并将该信息与经鉴定的循环寿命限度进行比较。当达到限度时,警报会响起,一旦达到限度,系统将不识别此装置,直到它被更换。这样的标记和确认可以通过各种方法完成,包括通过电子的和物理的标签,如在 2002 年 5 月 21 日提交的美国专利申请 10/151,255 和 2001 年 9 月 24 日提交的申请 60/324,043 中所公开的方法,这些申请引入本文作参考。

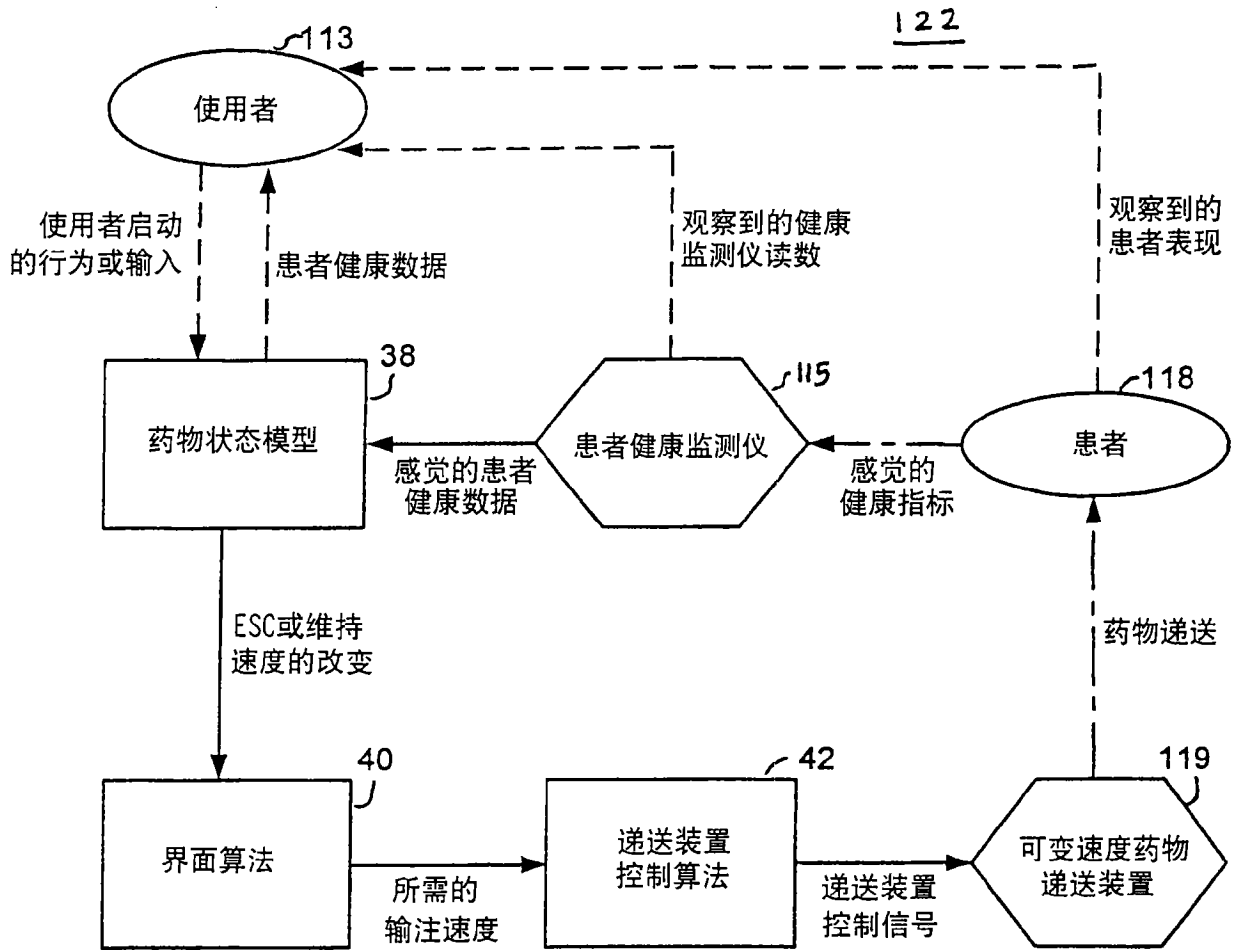


图 1

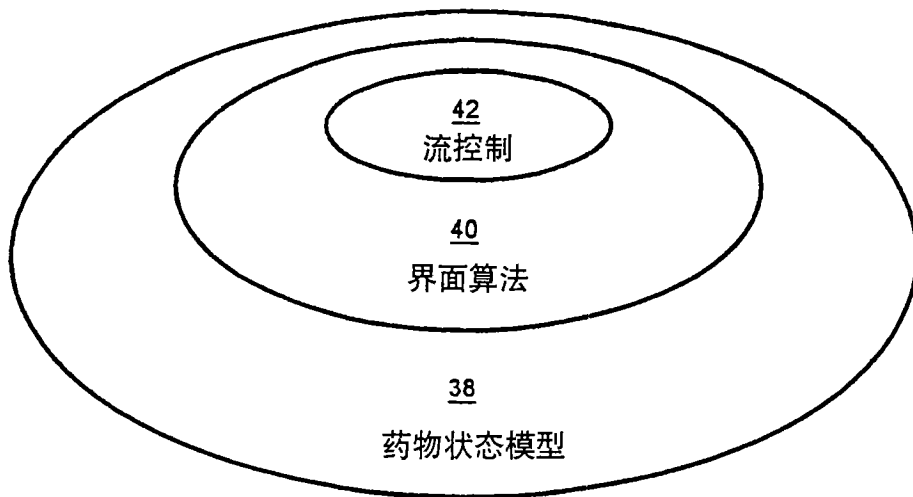


图 2

由0.5ug/ml/min斜坡确定的输注速度

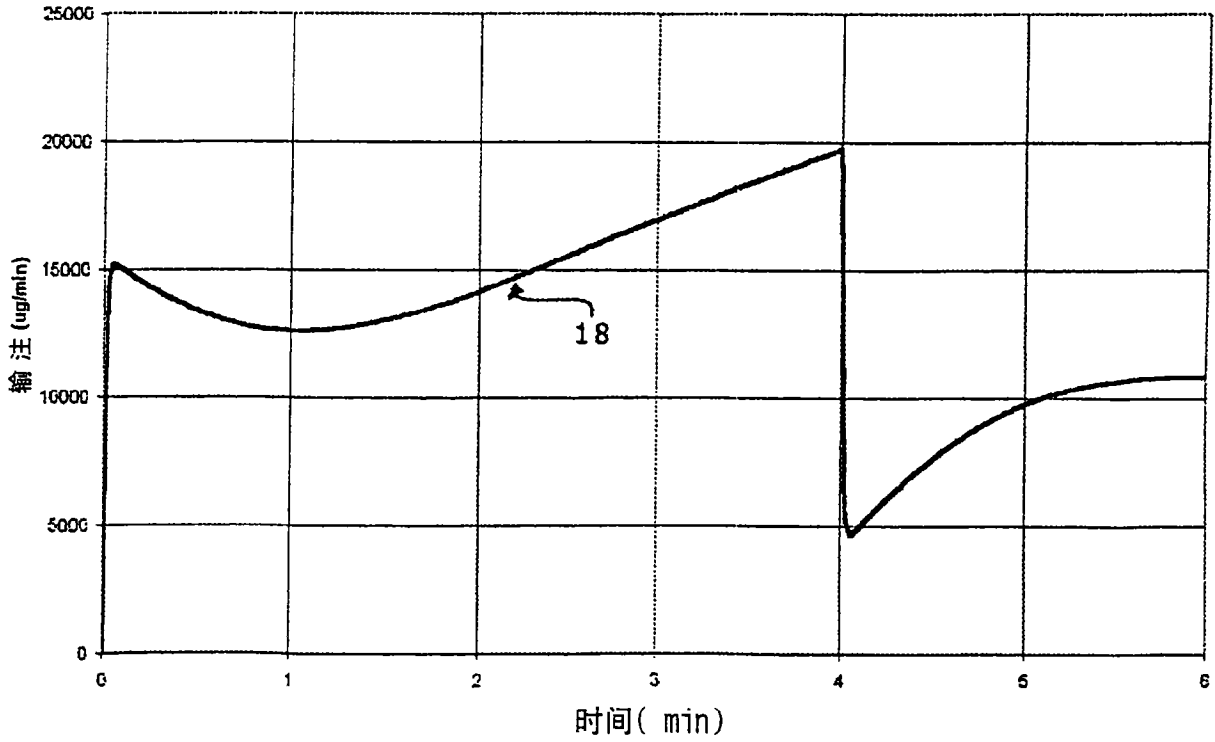


图 3

异丙酚效应部位浓度 (ESC) - 目标ESC中的斜坡对阶跃输入

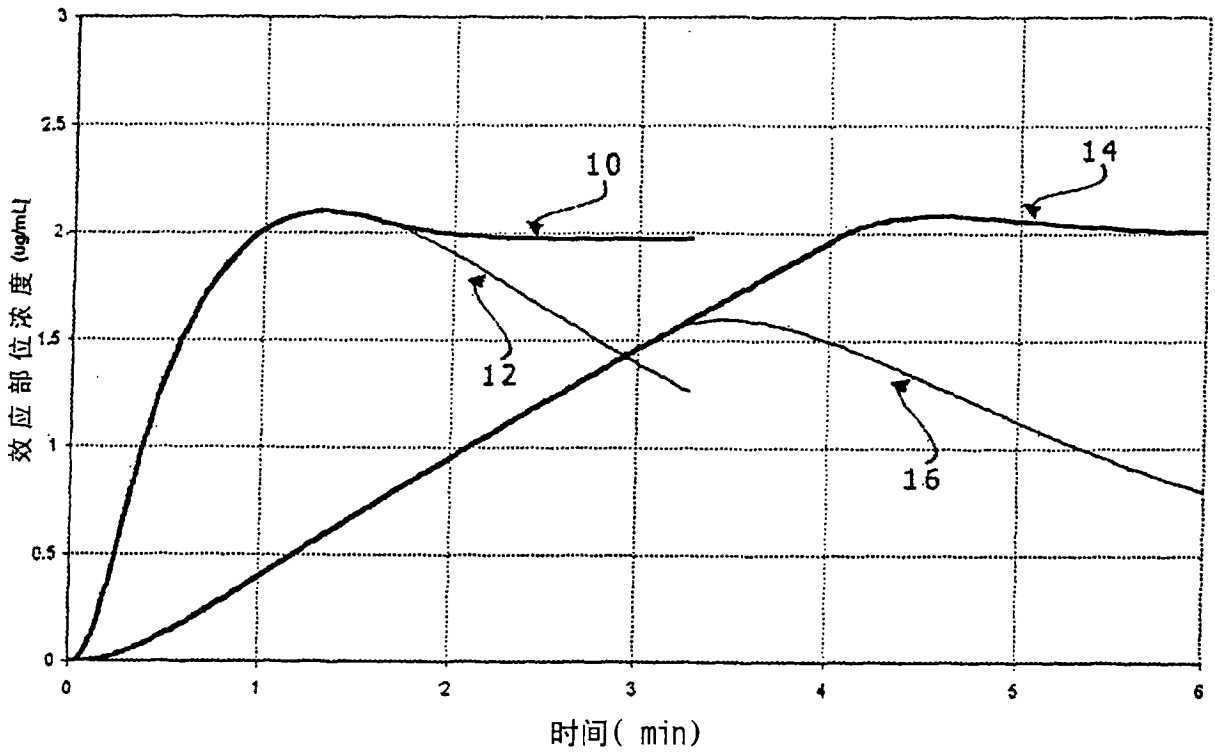


图 4

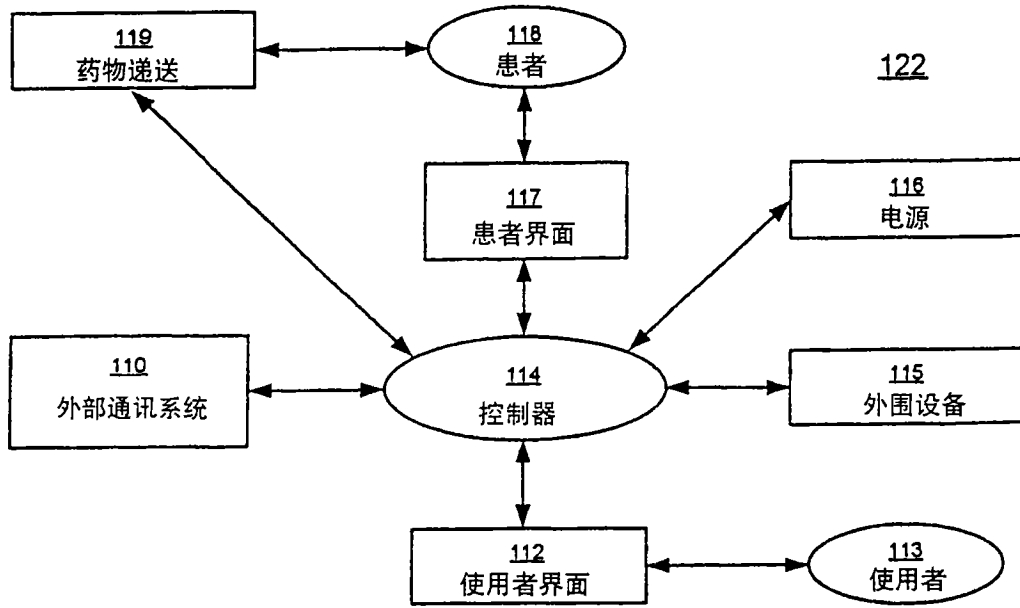


图 5

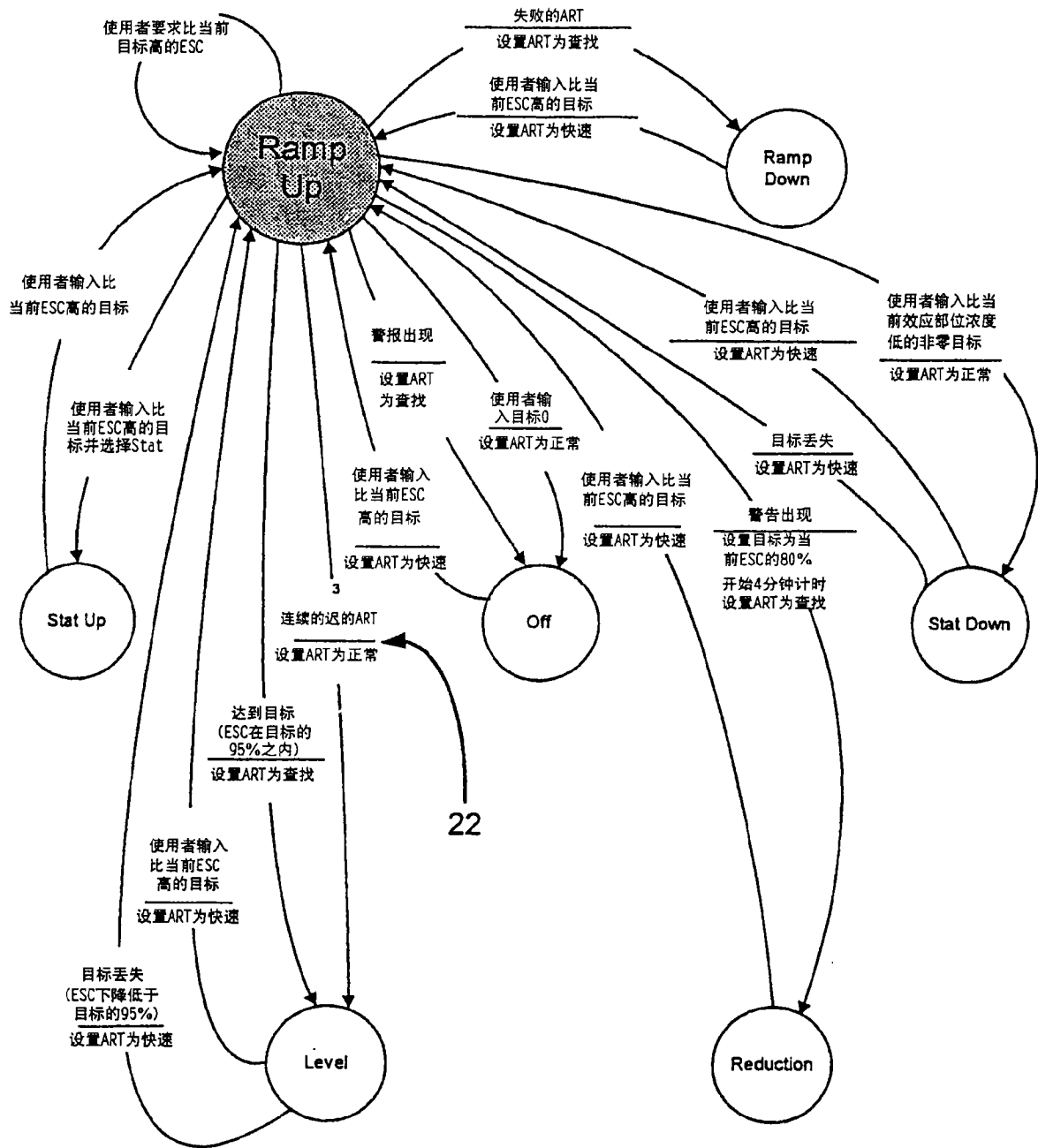


图 6

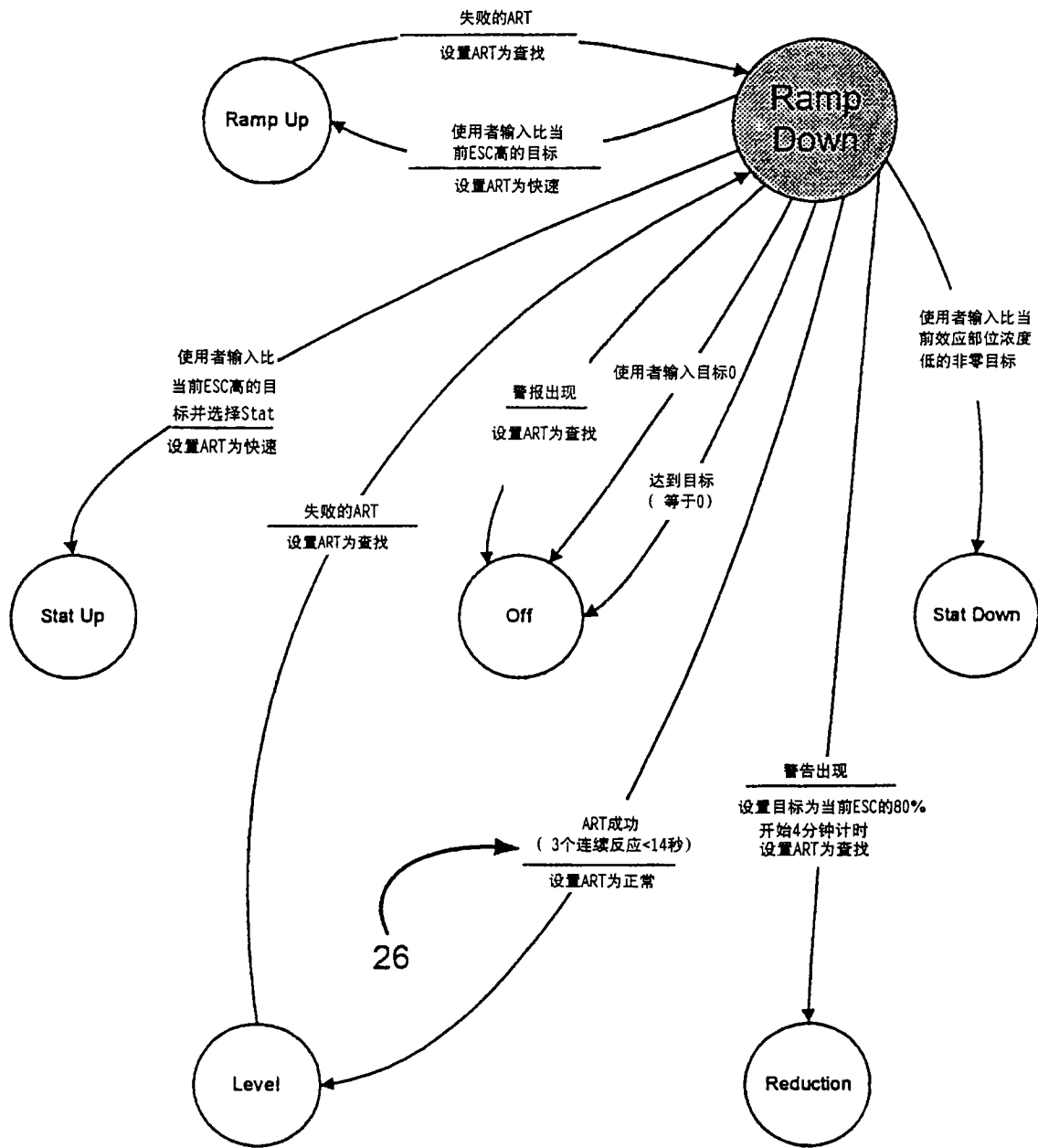


图 7



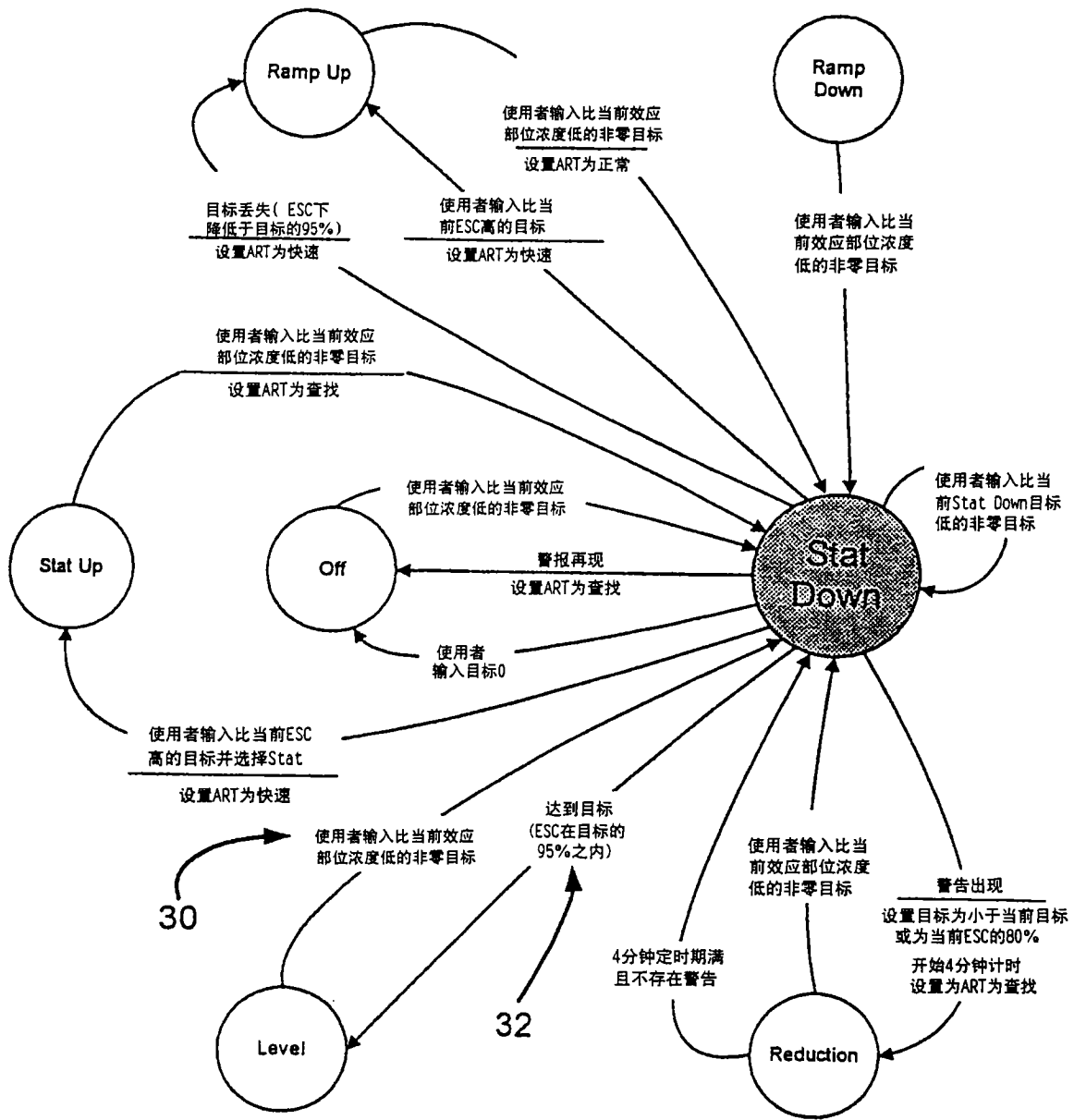


图 9

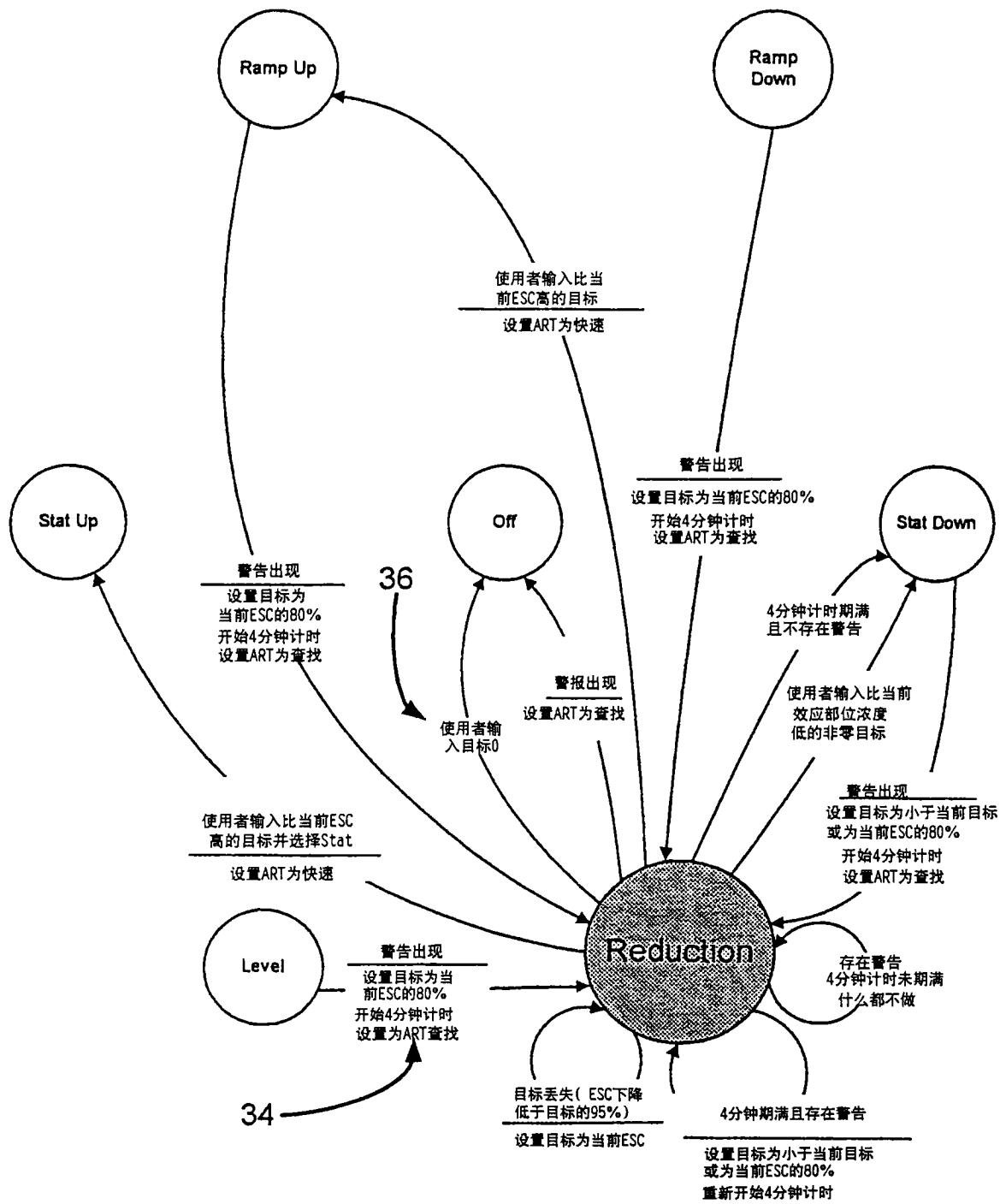


图 10

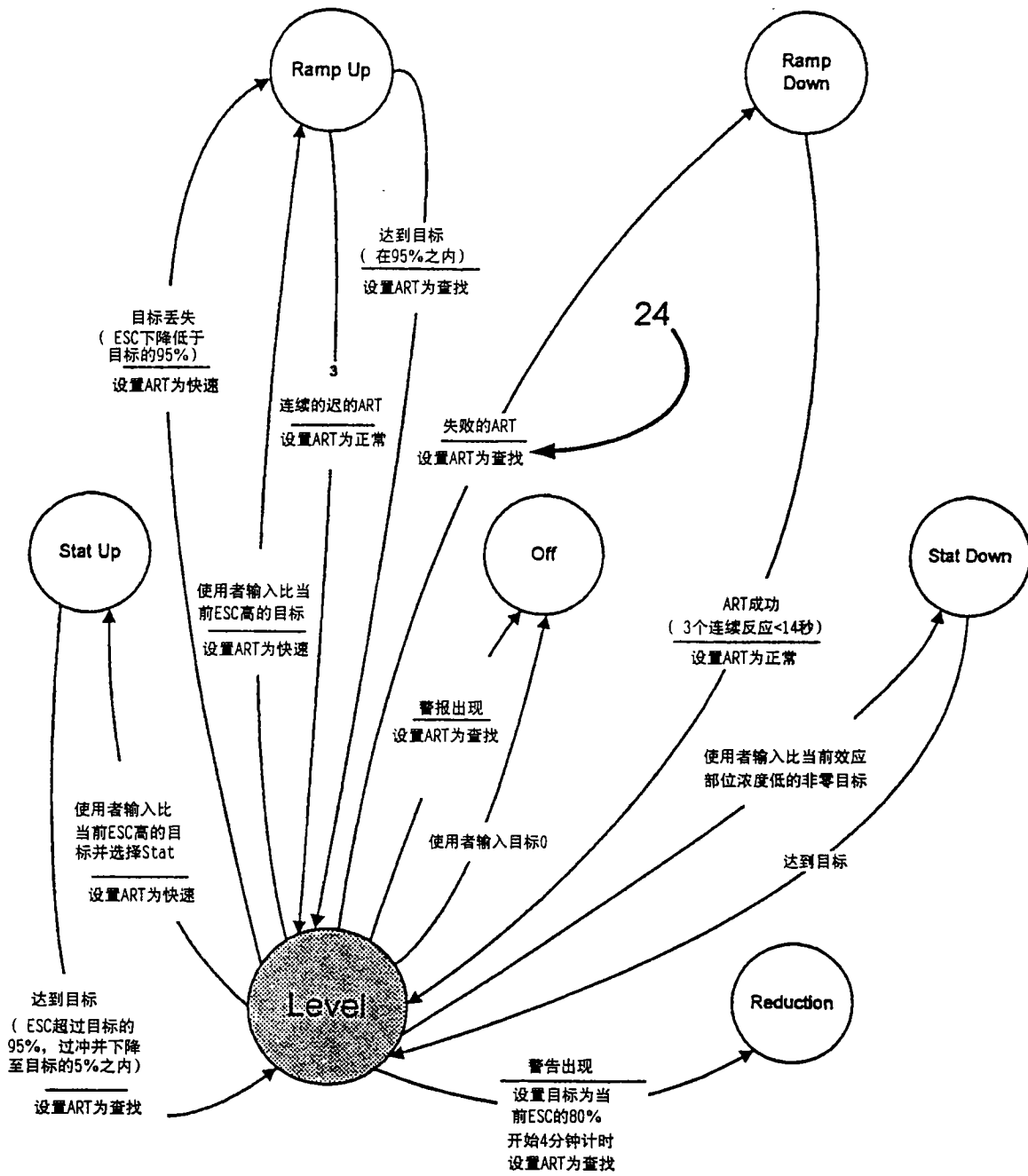


图 11

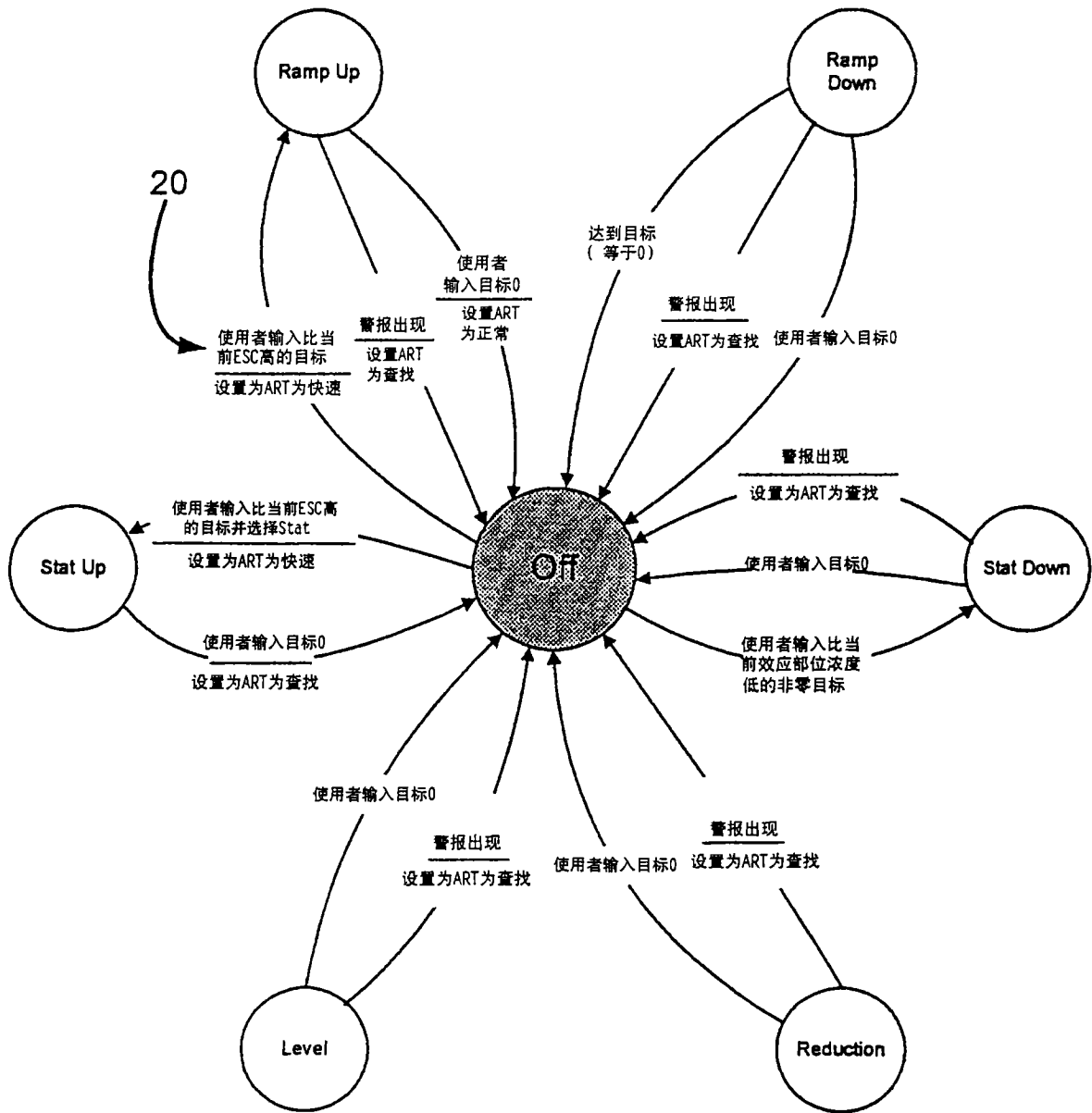


图 12

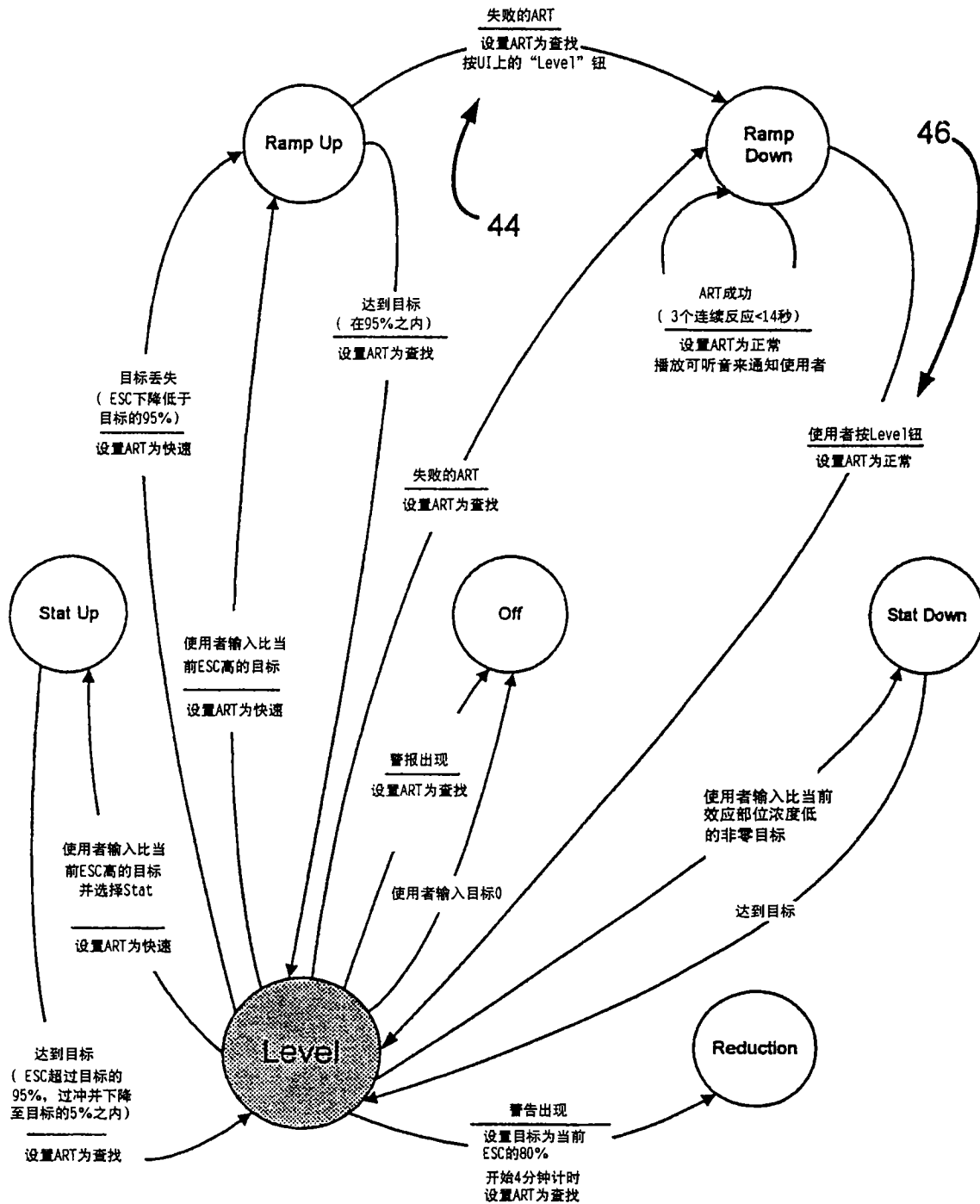


图 13

专利名称(译)	滴注给药的装置和方法		
公开(公告)号	<a href="#">CN1561241B</a>	公开(公告)日	2013-07-10
申请号	CN02819355.5	申请日	2002-07-31
[标]申请(专利权)人(译)	斯科特实验室公司		
申请(专利权)人(译)	斯科特实验室公司		
当前申请(专利权)人(译)	斯科特实验室公司		
[标]发明人	兰德尔S希克尔 贾森德鲁昂		
发明人	兰德尔·S·希克尔 贾森·德鲁昂		
IPC分类号	A61M31/00 A61B5/00 A61M5/00 A61M5/172 G06F19/00		
CPC分类号	G06F19/3468 A61B5/4821 A61B5/4839 A61M5/1723 A61M2005/14208 A61M2202/048 G16H50/50		
代理人(译)	张晓威		
审查员(译)	熊茜		
优先权	60/308591 2001-07-31 US		
其他公开文献	CN1561241A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明描述了用以减轻滴注药物的工作量并让临床医师使用者控制相关程序的方法和装置。控制药物递送装置122以得到患者选择部位的目标药物浓度或预定的输注速度波形。目标药物浓度或预定的输注速度波形的时间曲线由使用临床探试法的药物状态模型(38)控制，以实现目标药物浓度或输注速度的安全、预先确定的改变和目标药物浓度或输注速度的使用者控制的改变。本发明通过随时间对药物水平进行小的增加和稳妥的改变，从而有时间评估患者对药物水平改变的反应。

