



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104321103 A

(43) 申请公布日 2015. 01. 28

(21) 申请号 201380026987. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 04. 12

A61M 11/06(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61M 11/02(2006. 01)

12165234. 1 2012. 04. 23 EP

A61M 15/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61M 25/00(2006. 01)

2014. 11. 24

A61M 31/00(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61M 16/04(2006. 01)

PCT/EP2013/057744 2013. 04. 12

A61M 15/08(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61M 16/00(2006. 01)

W02013/160129 EN 2013. 10. 31

A61B 5/03(2006. 01)

A61B 5/00(2006. 01)

(71) 申请人 奇斯药制品公司

地址 意大利帕尔马

(72) 发明人 R·德拉卡 I·米莱西

(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 贾金岩

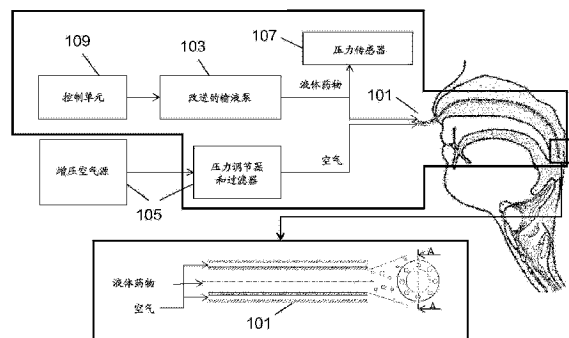
权利要求书2页 说明书10页 附图7页

(54) 发明名称

用于通过雾化给入肺表面活性物质的方法和系统

(57) 摘要

依照本发明优选实施例的方法和系统允许气雾性药物的优化分配。尤其是,依照本发明优选实施例的系统允许对非常年轻的患者(例如早产新生儿)给入外源性肺表面活性物质。导管(101)将雾化的表面活性物质直接输送至咽后区域,以便在没有创伤的情况下提高药物的给药效率;这对于非常年轻的患者例如患新生儿呼吸窘迫综合征(nRDS)的早产新生儿来说尤其重要。可以将与刚性支架(例如金属制)相联,以增加装置的刚性并提高定位操作的容易度。在本发明的优选实施例中,雾化的药物借助于鼓风技术进行输送。



1. 一种用于向自主呼吸的患者输送药物的系统,所述系统包括:

-i) 适合于到达患者的咽后区域的柔性导管,所述柔性导管包括适合于在患者的咽区域中输送液体药物流的至少第一通道和适合于在患者的咽区域中输送增压气体流的至少第二通道;

-ii) 连接于所述至少第一通道的第一端的第一泵装置,所述第一泵装置适合于建立朝着所述至少第一通道的第二端推送药物液柱的压力;

-iii) 连接于所述至少第二通道的第一端的第二泵装置,所述第二泵装置适合于建立增压气体流;

这样,当药物液柱和增压气体在咽腔相遇时,液柱被打破成多个颗粒,从而使雾化的药物被输送到患者的肺中;

-iv) 连接于所述至少第一通道的压力传感器,所述压力传感器用于测量表征患者咽腔中的压力的值,所述值用于确定患者是在吸气阶段还是在呼气阶段,以及其中,所述第一泵装置选择性地仅在吸气阶段期间启动。

2. 如权利要求 1 所述的系统,其中,所述至少第二通道包括布置在所述第一通道周围的多个通道。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的系统,其中,所述导管由柔性塑料材料制成。

4. 如权利要求 3 所述的系统,其中,所述导管包括部分刚性的支架。

5. 如前述任一权利要求所述的系统,其中,所述导管包括布置在导管的外表面上的隔离物装置,使得当导管就位以便气雾治疗时,所述至少第一通道的第二端和至少第二通道的第二端保持与咽腔的壁分离。

6. 如前述任一权利要求所述的系统,其中,气雾性药物包括肺表面活性物质。

7. 如权利要求 6 所述的系统,其中,肺表面活性物质选自下列物质构成的组:改性的天然肺表面活性物质、人造表面活性物质和再生表面活性物质。

8. 如权利要求 7 所述的系统,其中,改性的天然肺表面活性物质为猪肺磷脂。

9. 如权利要求 7 所述的系统,其中,肺表面活性物质为再生表面活性物质。

10. 如前述任一权利要求所述的系统,其中,增压气体包括空气。

11. 如前述任一权利要求所述的系统,其中,患者是自主呼吸的早产新生儿。

12. 一种用于向自主呼吸患者输送雾化药物的计算机执行的方法,其包括:

- 选择性地启动第一泵装置,以便借助于多通道柔性导管通过所述多通道导管的至少第一通道在咽后腔中提供低压的药物液柱;

- 选择性地启动第二泵装置,以便通过所述多通道导管的至少第二通道提供增压气体流;

- 借助于连接于所述至少第一通道的压力传感器,检测患者的吸气活动;

其中,当液柱和增压气体流在咽后腔中相遇时,药物的液柱被打破成多个颗粒,从而使雾化的药物被输送到患者的肺中;以及其中,通过多通道导管的至少第一通道提供液体药物的步骤仅在吸气活动期间执行。

13. 用于实施权利要求 12 的方法的步骤的计算机程序,这时所述程序在计算机上执行。

14. 一种用于防止和/或治疗自主呼吸患者的呼吸窘迫综合征的方法,所述方法包括

步骤：借助于多通道柔性导管向患者的咽后区域输送雾化药物，低压的药物液柱通过所述多通道导管的至少第一通道输送，增压气体流通过所述多通道导管的至少第二通道输送；其中，当药物液柱和增压气体流在咽腔相遇时，药物液柱被打破成多个颗粒。

15. 如权利要求 14 所述的方法，还包括步骤：借助于连接于所述至少第一通道的压力传感器检测患者的吸气活动；其中，所述提供步骤仅在吸气活动期间执行。

16. 如权利要求 14 或 15 所述的方法，其中，药物为肺表面活性物质。

17. 如权利要求 16 所述的方法，其中，肺表面活性物质为猪肺磷脂。

18. 如权利要求 16 所述的方法，其中，肺表面活性物质为再生表面活性物质。

19. 如权利要求 14 所述的方法，包括向患者施加无创通气过程的步骤。

20. 如权利要求 19 所述的方法，其中，利用鼻装置，例如罩或塞，向患者施加鼻持续气道正压 (nCPAP)。

21. 如权利要求 14 所述的方法，其中，患者是自主呼吸的早产新生儿。

22. 一种成套工具，其包括：a) 包括悬浮在药物可接受的水介质中的肺表面活性物质的药物组分；b) 本发明的系统；c) 用于将导管定位到咽后区域中和 / 或便于将导管引入到咽后区域中的装置；和 d) 容器装置，所述容器装置用于容纳药物组分、所述系统和定位装置。

## 用于通过雾化给入肺表面活性物质的方法和系统

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物的咽后滴注领域,尤其是涉及一种用于通过雾化给入肺表面活性物质的方法和系统。

### 背景技术

[0002] 肺中药物的给药常常面对找到治疗的功效与侵入性之间的正确平衡的问题。这对于婴儿(下文中的术语“新生儿”用作“婴儿”的同义词)来说尤其困难。早产新生儿可能患 nRDS(新生儿呼吸窘迫综合征),这是一种由导致缺少肺表面活性物质的全身发育不完全所引起的肺病。多年来,已经通过将作为丸剂的外源性肺表面活性物质通过气管内滴注给入到保持在机械通气下的插管的早产新生儿来治疗 nRDS。虽然通过死亡率的降低已经证实,这种治疗是非常行之有效的,但是,它也存在一些缺陷,这些缺陷是不管怎样都是有创伤的机械通气(容量伤/气压伤)和插管过程所固有的。

[0003] 鉴于与插管和机械通气有关的潜在复杂性,人们已经将关注点集中在外源性肺表面活性物质的不同给药方法上。

[0004] 尤其是,作为可行的呼吸支持,无创通气过程的使用已经被引入到新生儿重病特别护理中,所述无创通气过程例如是早期鼻持续气道正压(nCPAP),其通过特别设计的鼻装置(例如罩、塞(prong)或管)将空气输送到肺中。

[0005] 沿着这个方向,最近十五年来,人们还已经更加关注寻找用于肺表面活性物质给药的替代方式。基于更平缓、更渐进的给药能防止丸剂给药时可能出现的大脑血波动大的问题的假定(参见,例如,Mazela J, Merritt TA, Finner NN“*Aerosolized surfactants(雾化的表面活性物质)*”*Curr Opin Pediatr.* 2007;19(2):155;或 Mazela J, Polin RA“*Aerosol delivery to ventilated newborn infants:Historical challenges and new directions(对通气新生儿的雾化输送:历史挑战和新方向)*”*Eur J Pediatr.* 2011:1-12;或 Shah S“*Exogenous surfactant:Intubated present, nebulized future?(外源性表面活性物质:当前插管,未来喷雾?)*”*World Journal of Pediatrics.* 2011;7(1):11-5),所进行的大多数研究已经集中在借助于连接于通气机回路的市售雾化器给入雾状的表面活性物质(即颗粒的质量直径 $<10\mu\text{m}$ )上。虽然表面活性物质得到了更均匀的分配,但是不同研究得到的肺功能的改善差异很大,不能证明喷雾方法行之有效。在其它研究中,表面活性物质喷雾系统连接于无创通气机装置(即通过鼻塞的CPAP);在这些情况下,到达肺的雾化的表面活性物质的量仿佛微不足道(小于20%)。此外,在CPAP期间给入的雾化的表面活性物质不会对肺功能产生决定性的有益影响,正如对早产新生儿的初步研究中所表明的那样(参见,例如, Berggren E, Liljedhal M, Winbladh B, Andreasson B, Curstedt T, Robertson B等“*Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome(用于新生儿呼吸窘迫综合征的雾化的表面活性物质疗法的初步研究)*”*Acta Paediatrica* 2000;89(4):460-4;或 Finner NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R“*An open label, pilot study of Aerosurf*

combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates(气雾组合 nCPAP 防止早产新生儿 RDS 的开放式初步研究)”Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery. 2010 ;23(5):303-9; 或 Jorch G, Hartl H, Roth B, Kribs A, Gortner L, Schaible T 等“Surfactant aerosol treatment of respiratory distress syndrome in spontaneously breathing premature infants(自主呼吸早产新生儿的呼吸窘迫综合征的表面活性物质气雾治疗)”Pediatr Pulmonol. 1997 ;24(3):222-4)。研究很多,作者参照几个参数应用了不同的条件,例如:1) 气雾发生器的放置和类型,2) 通气模式,3) 湿度,4) 空气流量,5) 颗粒大小,6) nRDS 模型,7) 表面活性物质稀释,等等。

[0006] 所以它们之间难以进行合适的比较。但是,已知系统普遍没有被证明是非常行之有效的。

[0007] 此外,当使用雾化器通过罩给入气雾性表面活性物质而且其不与婴儿的呼吸同步时,有些部分可能在呼气期间被呼出,并且或者沉积到上气道或管道/接头中、或者通过呼气支路呼出。此外,雾化的表面活性物质的输送增加了呼吸回路的死区,并且由于早产新生儿可能具有 1ml、甚至更小的潮气量,这可能会促进 CO<sub>2</sub> 滞留,如果最终达到高碳酸血症的情形,将会变得非常危险。

[0008] Wagner 等已经建议了一种可以部分减轻上述风险的令人感兴趣的方法 (Wagner MH, Amthauer H, Sonntag J, Drenk F, **Eichstädt** HW, Obladen M “Endotracheal surfactant atomization: an alternative to bolus instillation? (气管内表面活性物质雾化:丸剂滴注的替代?)”Crit Care Med. 2000 ;28(7):2540),该方法显示了鼓舞人心的结果。其基于改变的气管管道,雾化器插入在所述管道的末端,所述雾化器只在吸气期间(通过操作者识别)产生 SMD(Souter 平均直径)>100 μm 的颗粒。将雾化器直接放入管道中的选择在技术上已经成为挑战。

[0009] Wagner 方法的满意结果可能是由于颗粒的尺寸大,这使肺表面活性物质的分配和吸收类似于丸剂给药中所涉及的机理。尤其是,可以假设大的颗粒将沉积在更中心的气道上,能够通过扩散梯度、Marangoni(马兰哥尼)效应和毛细作用到达非张开肺泡,而相反地,能够穿过上气道的小雾化颗粒可能在呼气期间被呼出或者沉积在在呼吸期间产生气流的已经打开的肺泡中,从而没有到达肺的肺不张 (atelectatic) 区域,并且有助于肺时间常数的更不均匀分布。Wagner 方法的另一个优点在于,肺表面活性物质仅在吸气阶段期间给入,这有助于更好地控制有效输送的药物量(在节约和临床效果方面有所改善)。

[0010] Wagner 方法的缺陷在于,管道必须到达气管(雾化器放置的地方),以便能够输送通过上气道过滤出的大尺寸颗粒,该过程是有创伤的并可能引起问题,尤其是对于婴儿来说。另一方面,所有已知的实施无创(即不进入气管管道)输送方法的现有系统只能给入能克服外屏障的小尺寸颗粒,不能有效地到达需要治疗的所有肺区域。

[0011] 此外,根据 Wagner 试验,药物输送与吸气节奏的“同步”是手动进行的,由于包括浪费产品等显而易见的原因,这不是理想的。另一方面,本领域中已知的用于实施这种同步的所有尝试,例如 EP692273 中所描述的,取决于诸如机械通气机的装置的存在。然而,这种解决方案必须连接于新生儿的气道,增加了患者呼吸的死空间和机械载荷。

[0012] 由于所有这些原因,非常需要一种用于给入外源性表面活性物质的改进的无创方法和系统,其能够结合大尺寸颗粒喷雾和输送的正确自动同步的优点。

[0013] 发明目的

[0014] 本发明的目的是克服现有技术相关的至少一些问题。

### 发明内容

[0015] 本发明提供了在附带的权利要求书中罗列的方法和系统。

[0016] 依照本发明的一个方面,提供了一种用于向自主呼吸的患者输送药物的系统,包括:i) 适合于到达患者的咽后区域的柔性导管,所述导管包括适合于在患者的咽区域中输送液体药物流的至少第一通道和适合于在患者的咽区域中输送增压气体流的至少第二通道;ii) 连接于所述至少第一通道的第一端的第一泵装置,其适合于建立朝着所述至少第一通道的第二端推送药物液柱的压力;iii) 连接于所述至少第二通道的第一端的第二泵装置,其适合于建立增压气体流;这样,当药物液柱和增压气体在咽腔相遇时,液体柱状物被打破成多个颗粒,从而使雾化的药物被输送到患者的肺中;iv) 连接于所述至少第一通道的压力传感器,用于测量表征患者咽腔中的压力的值,所述值用于确定患者是在吸气阶段还是在呼气阶段,以及其中,所述第一泵装置选择性地仅在吸气阶段期间启动。

[0017] 与其它方法相比,用于判断咽腔的压力摆动的导管的液体填充腔的使用实现了特定的优点:1) 它提供了导管-压力变换器系统的非常快速的反应(液体是不可压缩的,对测量系统柔度增加最小,导致非常快速的时间常数),从而允许新生儿呼吸阶段的快速检测(小的早产新生儿的呼吸率可能大于60次呼吸每分钟,比成年人大一个数量级);2) 使用了尺寸小、成本低的一次性导管,不用额外的腔管进行压力取样,而是将压力变换器靠近主装置放置;3) 腔管中液体的存在防止了导管末端被咽中始终存在的流体(例如唾液或由于水蒸气饱和环境引起的湿气)堵塞,相对于用于压力感测的空气填充腔管来说,这是非常重要的优点;4) 因为相比于气体填充腔管,由液体填充腔管提供的低阻力路径引起的压力摆动较小,所以更容易检测婴儿呼吸引起的咽腔中非常小的压力摆动,该压力摆动处于1cmH<sub>2</sub>O的等级。

[0018] 优选地,导管由柔性塑料材料制成,作为替换,它可以包括部分刚性的支架。优选地,所述至少第二通道包括布置在所述第一通道周围的多个通道。

[0019] 优选地,气雾性药物包括外源性肺表面活性物质,例如选自由下列物质构成的组:改性的天然肺表面活性物质(例如猪肺磷脂)、人造表面活性物质和再生表面活性物质,同时增压气体包括空气或氧气。

[0020] 依照进一步的实施例,导管包括布置在其外表面上的隔离物装置,这样,当导管就位以便进行气雾治疗时,所述至少第一和至少第二通道的第二端保持与咽腔的壁分离。

[0021] 在本发明的第二个方面,提供了一种用于防止和/或治疗自主呼吸患者的呼吸窘迫综合征的方法,所述方法包括步骤:借助于多通道柔性导管向患者的咽后区域输送雾化药物,低压药物液柱通过所述多通道导管的至少第一通道输送,增压气体流通过所述多通道导管的至少第二通道输送;其中,当液柱和增压气体流在咽后腔中相遇时,药物的液柱被打破成多个颗粒。优选地,该方法包括步骤:检测患者的吸气活动,优选借助于连接于所述至少第一通道的压力传感器进行检测;其中,提供步骤仅在吸气活动期间进行。

[0022] 更优选地,本发明的方法包括:向患者施加无创通气过程,例如鼻连续气道正压(nCPAP)。

[0023] 在本发明的第三个方面,提供一种成套工具,其包括:a)包括悬浮在药物可接受的水介质中的肺表面活性物质的制药组分;b)本发明的系统;c)用于将导管定位到咽后区域中和/或有利于将导管引入到咽后区域中的装置;和d)用于容纳制药组分、所述系统和定位装置的容器装置。在本发明的第四个方面,提供了一种用于防止和/或治疗自主呼吸的早产新生儿的呼吸窘迫综合征的方法,所述方法包括向所述新生儿的咽后腔输送肺表面活性物质的步骤。本发明的又一方面提供了一种用于控制上述方法的计算机程序。

[0024] 依照本发明优选实施例的方法和系统通过向肺有效地输送雾化颗粒实现了表面活性物质分配的优化,而不需要用于放置导管的创伤性操作。本发明的方法和系统提供了一些优点,包括:由于鼓风雾化导管的使用,雾化工序更平缓,鼓风雾化导管对表面活性物质的机械影响最小;由于没有末端锥形部,雾化导管制造容易并且设计更紧凑;可以监测患者的呼吸模式并与之同步,而不用引入传感器、气道开口处的连接部或第二腔管;装置具有柔性,这可以在自主呼吸期间或提供无创呼吸支持时使用,例如在nCPAP期间或在诸如鼻间歇正压通气(NIPPV)的其它无创通气过程期间使用;所使用的部件是医护人员早已熟知的,例如导管和一次性压力传感器(类似于用于无创监测血压的压力传感器);与肺表面活性物质以及与患者接触的所有零件成本低并且是一次性的,从而与现有技术的零件相比允许进行更卫生并且更安全的治疗,这在患者是早产新生儿的时候尤其重要。

[0025] 附图简要说明

[0026] 现在参照作为例子给出的附图,其中:

[0027] 图1是实施本发明优选实施例的系统的示意图;

[0028] 图2显示了依照本发明实施例的多通道导管的例子;

[0029] 图3作为例子显示了依照本发明优选实施例雾化的表面活性物质(Curosurf™)的颗粒尺寸;

[0030] 图4a和4b分别表示依照本发明的一实施例的压力传感器和控制压力传感器的电路;

[0031] 图5显示了在早产新生儿上获取的咽后压力信号的例子;

[0032] 图6显示了依照本发明一优选实施例的方法的步骤;

[0033] 图7显示了用依照本发明的一实施例的方法和系统治疗的胎儿的潮气量的图示。

[0034] 定义

[0035] 术语“肺表面活性物质”是指给入肺的外源性肺表面活性物质,其可以属于下列种类之一:

[0036] i) “改性的天然”肺表面活性物质,其是粉碎的哺乳动物肺或肺灌洗的脂类提取物。这种制备物具有不同量的SP-B和SP-C蛋白质,根据提取方法,可以包含非肺表面活性物质脂类、蛋白质或其它组分。目前在售的一些改性的天然肺表面活性物质,像Survanta™掺有合成组分,例如三棕榈酸甘油酯,二棕榈酰磷脂酰胆碱和棕榈酸。

[0037] ii) “人造”肺表面活性物质,其是合成化合物的简单混合物,主要是磷脂及被配制成模仿天然肺表面活性物质的脂类组分和行为的其它脂类。其缺少肺表面活性物质蛋白质;

[0038] iii) “再生”肺表面活性物质,其是已经添加了从动物分离出的肺表面活性物质蛋白质/缩氨酸或者添加了通过诸如W095/32992所述的重组技术制造的蛋白质/缩氨酸或

诸如 W089/06657、W092/22315 和 W000/47623 所述的合成肺表面活性物质蛋白质类似物的人造肺表面活性物质。

[0039] 术语“无创通气 (NIV) 过程”定义了在不需插管的情况下支持呼吸的通气形态。

### 具体实施方式

[0040] 参照图 1, 示出了依照本发明优选实施例的方法和系统的实施方式。在此描述的例子中, 解决了向患者输送正确量的雾化药物的问题; 尤其是我们为例如早产新生儿给予肺表面活性物质 (例如市场上可从 Chiesi Farmaceutici SpA 买到的 Curosurf™ 的猪肺磷脂)。

[0041] 但是, 目前使用的以及下文开发的供呼吸窘迫系统及其它肺条件使用的所有肺表面活性物质都可以适合于在本发明中使用。其包括改性的天然、人造和再生肺表面活性物质 (PS)。

[0042] 当前的改性的天然肺表面活性物质包括但不限于: 牛脂类肺表面活性物质 (安大略省伦敦市的 BLES Biochemicals 公司的 BLES™), calfactant (卡尔法坦) (密苏里州圣路易斯的 Forest Pharmaceuticals 的 Infasurf™), bovactant (勃法克坦) (德国 Thomae 的 Alveofact™), 牛肺表面活性物质 (日本 Tokyo Tanabe 的 Pulmonary surfactant TA™), 猪肺磷脂 (意大利 Parma 的 Chiesi Farmaceutici SpA 的 Curosurf™), 以及 beractant (贝拉康坦) (伊里诺斯州 Abbott Park 的 Abbott Laboratories 公司的 Survanta™)。

[0043] 人造表面活性物质的例子包括但不限于: pumactant (嘌吗可坦) (英国 Britannia Pharmaceuticals 的 Alec™), 以及棕榈胆磷 (Middlesex 的 GlaxoSmithKline, plc 的 Exosurf™)。

[0044] 再生表面活性物质的例子包括但不限于: lucinactant (西那普肽) (宾夕法尼亚州 Warrington 的 Discovery Laboratories 公司的 Surfaxin™) 以及具有 W02010/139442 的实例 2 的表 2 中所公开的组成的产品, 该参考文献的教导在此引入作为参考。

[0045] 优选地, 肺表面活性物质为改性的天然表面活性物质或再生表面活性物质。更优选地, 肺表面活性物质为猪肺磷脂 (Curosurf™)。

[0046] 待给药的肺表面活性物质的剂量随患者的尺寸、年龄以及患者状况的严重程度而变化。相关领域技术人员应能够容易地确定这些因素并据此调整剂量。

[0047] 导管 101 将雾化的药物 (例如表面活性物质) 直接输送至咽后区域, 以便在没有创伤的情况下提高药物的给药效率; 这对于非常年轻的患者、例如患新生儿呼吸窘迫综合征 (nRDS) 的早产新生儿来说尤其重要。依照本发明优选实施例, 导管由生物相容的柔性材料 (例如塑料) 制成。可以使导管联接到刚性支架 (例如金属制), 以增加装置的刚性并改善定位操作的容易程度。在本发明的一优选实施例中, 雾化的药物借助于鼓风技术进行输送。使用空气辅助雾化是众所周知的技术, 其在要求低压和低流量条件的情况下也能够充分形成雾化 (参见例如 Arthur Lefebvre, “Atomization and spray (雾化和喷射)”, Taylor and Francis, 1989)。与以液体形式输送的药物相比, 这种技术以流入一个或多个分离通道中的较少量的气体 (例如空气, 但它也可以是其它压缩气体, 例如氧气、氮气或氩气) 为基础; 气流加速并打破液柱, 诱发药物雾化。所以, 导管 101 包括用于同时输送药物和气流的多通道 (至少两个, 一个用于药物, 一个用于空气)。通过由于空气在两股流 (空

气和液体药物)流出导管通道并在咽后区域中相遇时紧接着流动或环流引起的湍流,液体药物柱状物被打破成液滴。雾化的液滴的平均直径至少为 80 微米,优选大于 100 微米,更优选为 80-150 微米。据信该效果是由加速了流体层不稳定性的气流引起的。空气还有助于分散液滴,防止液滴之间相互碰撞,并且通过降低颗粒与咽后腔的壁之间接触的可能性而促进药物在肺中的扩散。

[0048] 在本发明的优选实施例中,药物(例如表面活性物质)借助于连接于导管的一端的泵 103 供给,所述泵迫使液体药物在导管的相反端流出,在该相反端所述液体药物与气流(由导管的不同通道输送)相遇并被雾化,即被增压空气打破成多个小颗粒(液滴)。泵 103 可以由能够产生流的装置实现,例如输液泵;在本发明的优选实施例中,泵 103 由机械框架制成,所述机械框架包括保持容纳液体药物的注射器的结构和推动注射器活塞的步进马达。在本发明的实施例中,泵 103 可以由控制单元 109 控制;该控制单元可以具体为计算机、微处理器,或更一般地为能够进行数据处理活动的任何装置。泵装置 105(可以包括增压源、压力调节器和过滤器)连接于输送气流的一个或多个通道。本领域技术人员应当明白,术语泵包括能够为液体流或气体流提供压力的任何装置。泵 105 可以由控制单元控制,正如对于泵 103 所述的那样。泵 103 的流量应该在 9-18ml/H 范围内,而泵 105 的压力应当被包括在 0.4 到 0.8Atm 之间(1Atm = 1.01325 巴)。

[0049] 在本发明的优选实施例中,导管 101 包括多个通道,主通道(例如中心通道)用于输送表面活性物质,其由输送增压空气流的多个附加通道(例如侧通道)环绕。在此所述的鼓风技术提供了表面活性物质更平缓地破碎的优点。当前的用于药物输送的雾化器通常基于普通的孔口,而依照本发明的方法采用了使用鼓风方法的雾化导管。普通的孔口的几何构造通常在导管的末端带有一变窄部,即喷嘴,其加速液体,从而在存在高压降(超过 1Atm)的情况下产生高的不稳定性,由此使液体破碎成颗粒。相反,依照本发明优选实施例的鼓风导管是一种多腔管导管:表面活性物质流入主腔管中,同时增压空气流入侧腔管。小的气流产生的湍流使表面活性物质以非常“温和”的方式破碎。此外,普通的孔口的使用需要跨喷嘴的差压非常高以诱发雾化,而鼓风雾化器不需要对表面活性物质产生高的驱动压力,因为雾化工序是由表面活性物质周围空气的湍流驱动的。

[0050] 肺表面活性物质优选作为悬浮液在药物可接受的无菌水介质中被给入,优选在缓冲生理盐水(0.9% w/v 氯化钠)水溶液中被给入。

[0051] 本领域技术人员可适当调整其浓度。

[0052] 有利的是,表面活性物质的浓度可以被包括在 2mg/ml 到 160mg/ml 之间,优选在 10mg/ml 到 100mg/ml 之间,更优选在 40mg/ml 到 80mg/ml 之间。

[0053] 所施加的体积通常不应超过 5.0ml,优选不超过 3.0ml。在有些实施例中,可以是 1.5ml 或 3ml。

[0054] 按照本发明的方法和系统的可能的附加特征是肺表面活性物质给药与患者的呼吸阶段同步。为实施该特征,一压力传感器 107 沿着表面活性物质导管插入,但在咽管的外部,其提供了对咽压力摆动的间接而准确的测量。可以进行该测量,这是因为输送表面活性物质的通道中较低的压力允许使用表面活性物质管路来测量咽后压力,目的是为了雾化与患者呼吸模式同步,帮助看护的医务人员将导管放置在合适的地方,以及在治疗期间监测合适位置的保持,从而允许识别导管末端的位置错误(例如进入食管)。

[0055] 图 2 显示了依照本发明优选实施例的多通道导管的具体实施方式。本实施例的鼓风机雾化器借助于多腔管导管实现,所述多腔管导管带有内部中心腔管 201,所述内部中心腔管由若干更小的腔管 203 环绕。表面活性物质由输液泵驱动流入中心主腔管中,同时气体(例如空气、富氧空气或纯氧气)流过侧腔管。中心导管中的压降取决于其长度和内径。在本发明的一优选实施例中,导管的长度可以为 7-15cm,内径可以为 0.4-0.6mm。在这种情况下,考虑 3mL/20min 的表面活性物质流量,压降在 7.8-0.72cmH<sub>2</sub>O 的范围内。这样,不需要喷嘴,颗粒尺寸主要由侧通道中流动的压力的压力确定。为了产生流入侧腔管中的气体流,可以使用压缩机或增压气体源(例如气缸或医用气体壁塞):压力由压力调节器调整,所述压力调节器带有机械过滤器,以避免灰尘流过系统。

[0056] 这种增压气体流不能明显改变咽中的压力,因为该增压气体流相当有限,并且解剖结构对大气是敞开的。

[0057] 借助于本发明该优选实施例获得的颗粒尺寸的分布用市售的激光衍射尺寸分析器(Malvern, Insittec RT)刻画。已利用 0.5 巴的增压空气和 3mL/20 分钟的表面活性物质流量的示例条件进行测量。

[0058] 结果,大多数颗粒尺寸包括在 100-200 微米之间。尤其是,中位值是 137.47 微米,第十百分位数为 39.50 微米,第九十百分位数为 130.63 微米,正如图 3 所报道的。

[0059] 作为一可能的附加特征,用于本发明的方法和系统的导管可以在外表面上设置一些隔离物,所述隔离物帮助定位导管,并保持导管本身与咽后腔壁之间的最小距离。这种分离保证雾化的表面活性物质通过吸入空气流被输送到肺里,而不是投射到咽腔壁上。图 2b 显示了一个例子,其中一些肋沿着导管的外表面延伸;这些肋还可以具有增强刚性功能,为导管增加某种刚性(作为上文提到的金属支架的替换)。其它形状的肋也是可以的,例如,肋可以是以彼此间的预定距离环绕导管的一个或多个环的形状:本领域技术人员应当明白,可以实施若干等效替代方案。

[0060] 喉镜是本领域技术人员已知的另一工具,可以适当地利用所述喉镜来在咽后腔中定位导管。

[0061] 此外,Magill 镊子、诸如 Mayo 插管、Guedel 插管、Safar 插管和 Bierman 插管的口咽插管可有利于导管的引入。在优选实施例中,利用 Mayo 插管来促进导管末端的引入以及在合适位置的保持,所述合适位置即不靠近咽壁并且在表面活性物质输送的整个时段内指向气管的入口。

[0062] 图 4a 显示了上文提及的压力传感器 107 的可能的实施方式,在本发明实施例中,所述压力传感器 107 用于检测来自咽腔或流入咽腔中的空气的压力。如此测量的压力用作患者呼吸节奏的指征,系统据此同步药物的给药。该同步在治疗功效方面以及在降低药物浪费方面带来了大的优点。功效是由于雾化药物通过吸入流输送;节省是由于仅在需要时输送药物,避免在患者呼气时浪费。在本发明的一实施例中,压力传感器沿着表面活性物质管线插入,其将来自导管的末端的压力(即婴儿咽中的压力)变送至充当可变电阻的感知元件上。当马达启动时,注射器和缓地将表面活性物质推送至雾化导管中,以允许 3ml/h 的平均流量(该参数可以在治疗程序中调整)。如图 4b 所示,传感器利用压阻现象将机械压力转变成电压降;其具有内部惠斯通电桥接头,这意味着其在内部对环境温度波动进行了补偿。

[0063] 传感器可以是例如一次性压力传感器,类似于用于无创血压测量的传感器。

[0064] 表面活性物质仅在吸气阶段期间给药是本发明提供的一个大的优点:这导致较好地控制到达肺泡的有效量,并避免所供给的表面活性物质浪费。这需要测量与早产新生儿(自主呼吸并保持在 nCPAP 或诸如 NIPPV 的其它无创通气过程下)的通气状态中的呼吸模式相关的信号,以检测出终末吸气和终末呼气并且预测婴儿“将来”呼吸模式。按照本发明的一实施例,在开始吸气之前开始表面活性物质的给药,并且在开始呼气之前停止表面活性物质的给药,以便:

[0065] 1) 考虑雾化中的机械延迟;

[0066] 2) 防止表面活性物质损失,因为在终末吸气时输送的表面活性物质将仍然在咽腔中并因此在开始呼气期间呼出。

[0067] 图 5 中记录了胎龄为 28 周、体重为 1650g 的典型早产新生儿的咽后压力迹线。版面 a 显示了以带有若干尖峰和基线波动的极高变化性为特征的整个迹线;版面 b 记录了同一信号的放大。已经对数据进行了统计分析,并已经设计了预测算法。主要步骤连带相关功能已被记录在图 6 的流程图中。尤其是,在去除了趋势和高频噪声之后,信号被积分以获得与肺容积成比例的新信号,并且通过找出最大值和最小值,可以检测出终末吸气点和终末呼气点。我们的统计分析还包括测量所包含的压力,在所有不同的状态下,所述压力大约为 1cmH<sub>2</sub>O。

[0068] 通过利用该方法,我们在示例性模拟中获得了胎龄 29.5±3 周、体重 1614g(±424g) 的 7 名早产新生儿在 60±21min 内 97±0.8% 的表面活性物质的给药。

[0069] 在此所述的系统的所有操作都由微处理器控制(例如 Microchip Technology 公司的 PIC18F 家族微控制器),所述微处理器运行适合于实施依照本发明优选实施例的方法的软件。

[0070] 应该明白,在不脱离本发明范围的情况下,可以对上述内容进行许多改变和修改。当然,为了满足当地的特定要求,本领域技术人员可以对上述技术方案进行许多修改和改变。尤其是,虽然已经参照本发明的优选实施例深入细致地描述了本发明,但是,应当理解,形式和细节上的最终省略、替换和变化以及其它实施例都是可以的;此外,明确的意图是,作为设计选择的常规方式,与本发明的任何公开的实施例有关的所述的特定元件和/或方法步骤可以结合到任何其它实施例中。

[0071] 例如,如果部件(例如微处理器或计算机)具有不同的结构或包括等效单元,则应用类似的考虑;在任何情况下,可以用任何代码执行设备(例如 PDA、移动式电话等等)替换计算机。

[0072] 如果以不同的方式构架程序(其可用来实施本发明的一些实施例),或者如果提供了附加的模块或功能,则应用类似的考虑;同样,存储器结构可以是其它类型,或者可以用等效设备替换(不一定由物理存储介质构成)。此外,所建议的技术方案适合于用等效方法(具有类似的或附加的步骤,甚至顺序不同)执行。在任何情况下,程序可以采取适合于由任何数据处理系统使用或连同数据处理系统一起使用的任何形式,例如外部或常驻软件、固件、或微代码(或者目标代码或者源代码)。此外,程序可以提供在任何计算机可用介质上;介质可以是适合于容纳、存储、通讯、传播或输送程序的任何元件。这种介质的例子包括硬盘(其中可以预加载程序)、可移除磁盘、磁带、卡片、电线、纤维、无线连接、网络、广播

波等等；例如，介质可以是电子类型、磁类型、光类型、电磁类型、红外类型或半导体类型。

[0073] 在任何情况下，依照本发明的解决方案便于利用硬件结构（例如集成到半导体材料的芯片中）或软件和硬件的组合进行。本发明的系统尤其适合于防止和 / 或治疗婴儿的呼吸窘迫综合征 (RDS) (nRDS)。但是，有利的是，其也可以用于防止和 / 或治疗与表面活性物质缺乏或机能障碍有关的成人 / 急性 RDS(ARDS) 以及由于例如胎粪吸入综合征、肺感染（例如肺炎）、直接肺损伤和支气管肺发育异常等引起的存在呼吸窘迫的情况。

[0074] 有利的是，本发明的系统被应用于正自主呼吸的早产新生儿，优选应用于 24-35 周胎龄的超低出生体重 (ELBW)、极低出生体重 (VLBW) 和低出生体重 (LBW) 婴儿，这些婴儿通过临床征兆和 / 或呼吸用氧气需求（吸入氧分数 ( $FiO_2$ ) >30%）所示，显示了呼吸窘迫综合征的早期征兆。

[0075] 更有利地，依照本领域技术人员已知的过程，向所述婴儿施加鼻持续气道正压 (nCPAP)。

[0076] 优选地，利用鼻罩或鼻塞。可以使用市场上可买到的任何鼻罩，例如 CPAP Store LLC 和 CPAP 公司提供的鼻罩。

[0077] 典型地以包含在 1 到 12cm 水之间的压力施加鼻 CPAP，优选在 2 到 8cm 水之间，不过压力可以取决于婴儿年龄和肺状态而变化。

[0078] 作为替换，也可以向婴儿施加其它无创通气过程，例如鼻间歇气道正压 (NIPPV)、高流量鼻插管 (HFNC) 和两水平气道正压 (BiPAP)。

[0079] 通过下列实例详细示出本发明。

[0080] 对妊娠第 27 天（妊娠期 =  $31 \pm 1$  天）的早产新生兔进行了雾化表面活性物质（在该例子中为上面限定的猪肺磷脂）的活体内功效进行评估。所选择的模型非常类似于感染 RDS 的早产新生儿的状况，其中这些动物的肺尚不能够产生其自己的表面活性物质，但是可以保证气体交换，从而其可以响应于外源性表面活性物质给药而扩张。

[0081] 在气管内以 2ml/kg 的体积给予治疗，相当于 160mg/kg 剂量。然后将用泮库溴铵 (0.02mg 腹腔内注射) 麻痹的胎儿放入 37°C 的体积描记器系统中，并在恒压下用纯氧通气（频率 40/min，吸气 / 呼气比 60/40）。没有施加呼气末正压 (PEEP)。首先施加 1 分钟大小为 35cmH<sub>2</sub>O 的“开放”压力，以克服由于细小引导气道中的毛细作用引起的初始阻力。然后接着在 25cmH<sub>2</sub>O 进行 15 分钟，在 20cmH<sub>2</sub>O 进行 5 分钟，在 15cmH<sub>2</sub>O 进行 5 分钟，再在 25cmH<sub>2</sub>O 进行最后 5 分钟。

[0082] 每 5 分钟通过连接于体积描记器系统的各个腔室的 Fleish 管测量呼吸流量。通过对流量曲线积分，自动获取潮气量 (Vt)。

[0083] 进行两组试验。

[0084] 在第一组中，接收了五个样品（每个 1ml）。对每个样品给入的肺表面活性物质分别是：未雾化的猪肺磷脂，在 0.0 巴、0.2 巴、0.5 巴和 0.8 巴的气压下雾化的猪肺磷脂。利用本发明优选实施例对肺表面活性物质进行了雾化。

[0085] 在该组试验中，包括没有任何治疗的控制组。

[0086] 所有雾化样品，包括在没有施加任何压力的情况下通过的雾化样品，与未雾化的猪肺磷脂一样行之有效 ( $P < 0.05$ , 图基 (Tukey) 检验之后的单因素方差分析 (ANOVA) ; Graphpad Prism)。发现不同雾化状态之间没有统计上显著的差别。

[0087] 在第二组中,接收了三个样品(每个 1ml)。对每个样品给入的肺表面活性物质分别是:非雾化的猪肺磷脂,在 0.2 巴、0.5 巴和 0.8 巴的气压下雾化的猪肺磷脂。

[0088] 在该组试验中,包括两个另外的组,没有任何治疗的控制组和用已经发行于市场的一批猪肺磷脂治疗的组。

[0089] 在第二组实验中观察到同样的结果。

[0090] 由于两组中的结果是一致的,数据已经汇总在一起(图 7)。这些数据的统计分析证实了上述结果。

[0091] 总之,利用本发明优选实施例的通过雾化器的通道,不会影响早产兔子胎儿的猪肺磷脂功效。尤其是,在 0.2 到 0.8 巴之间的压力下雾化不会显著影响猪肺磷脂功效,应用 0.5 巴似乎是最适合的,不过已经发现不同雾化状态之间没有统计上显著的差别。

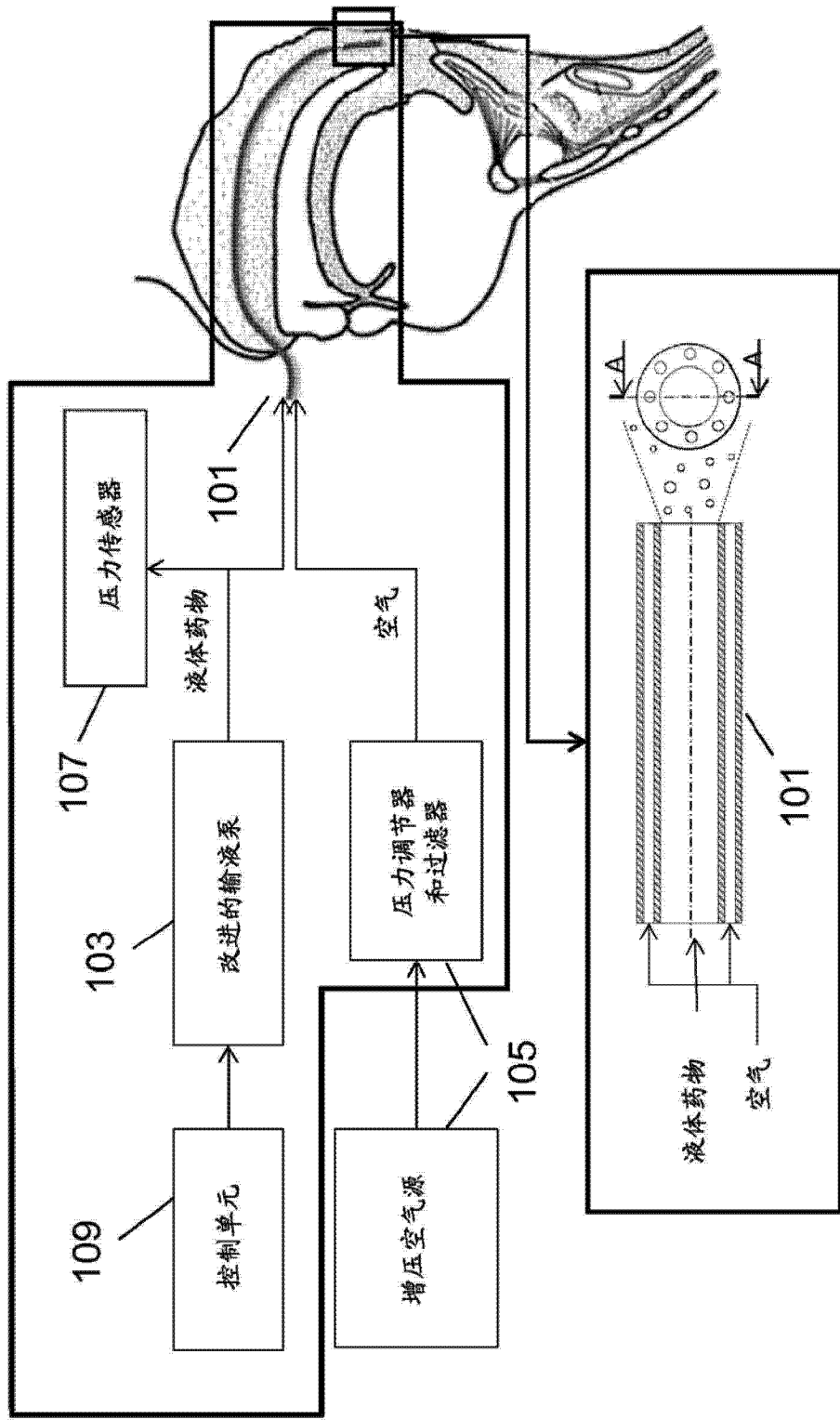


图 1

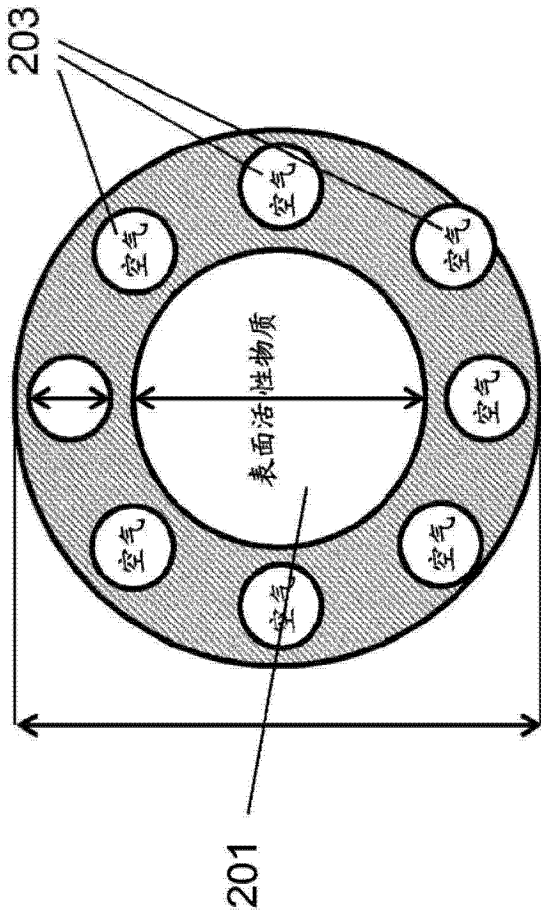


图 2a

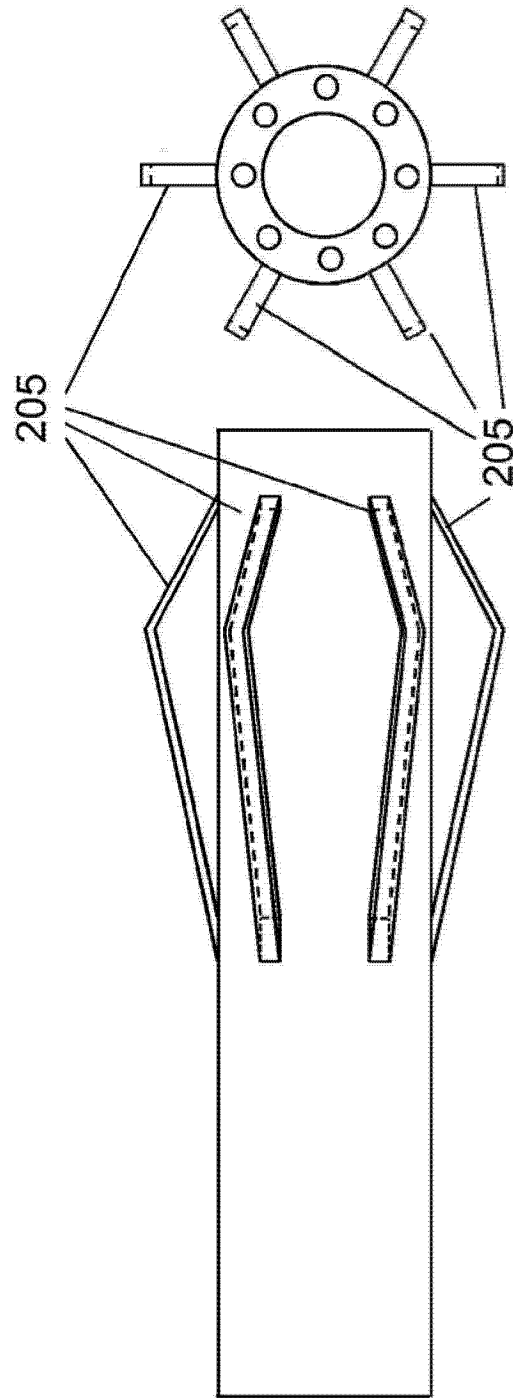


图 2b

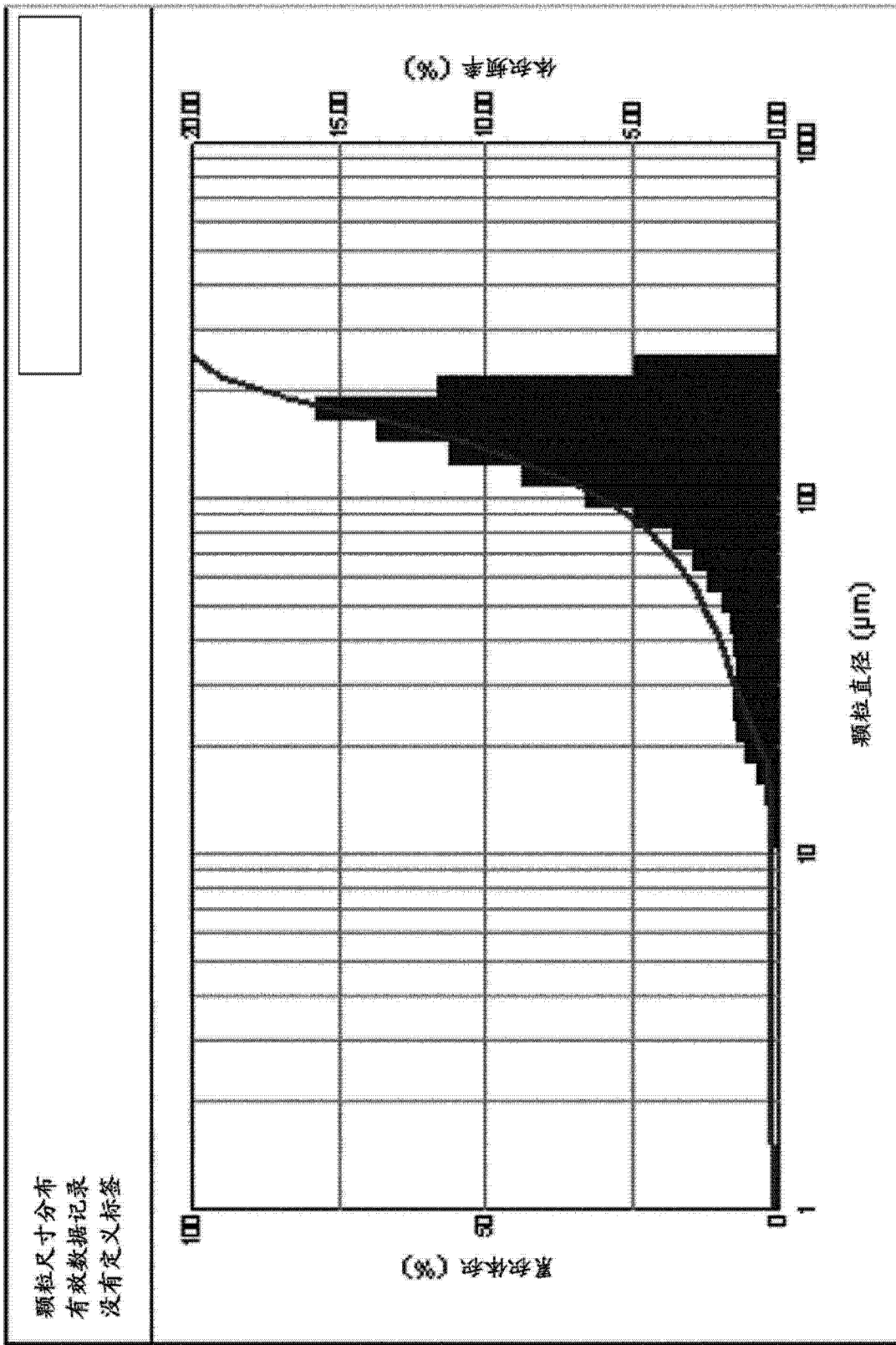


图 3

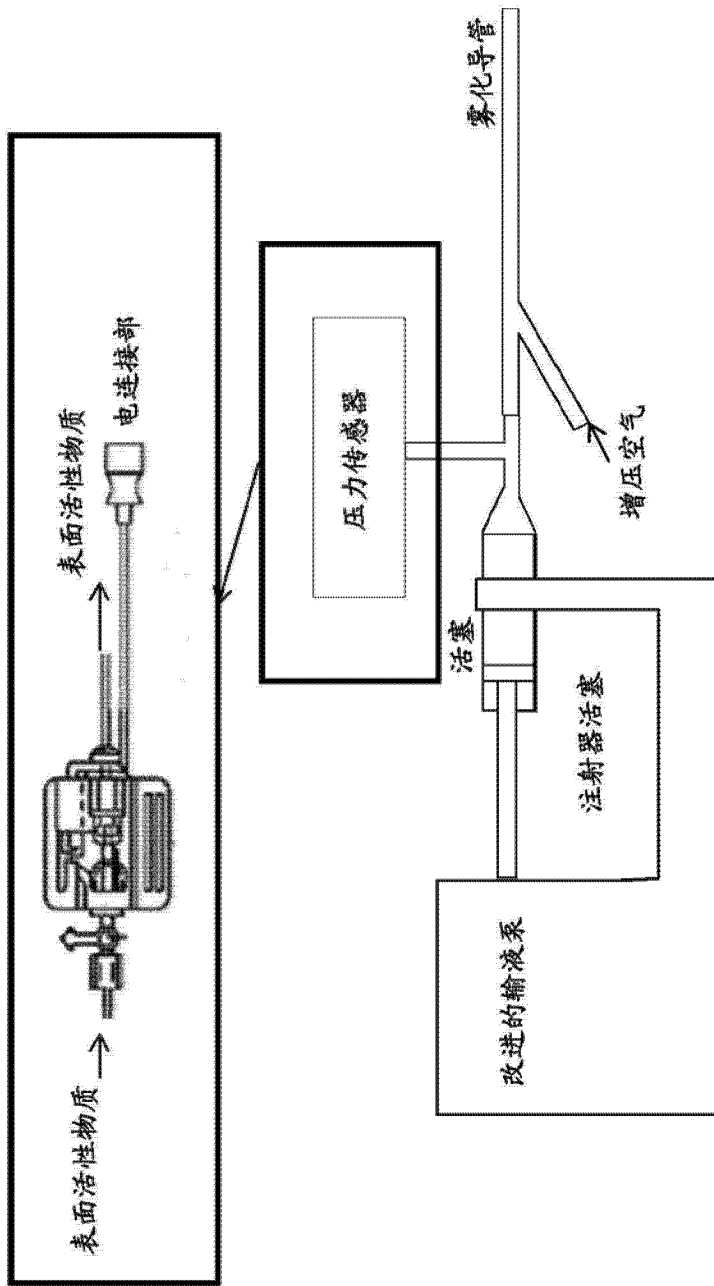


图 4a

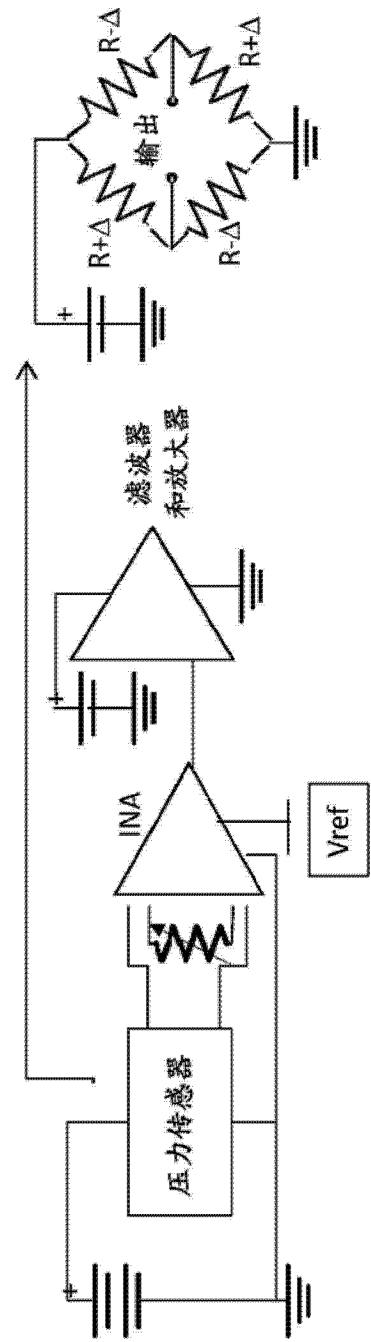


图 4b

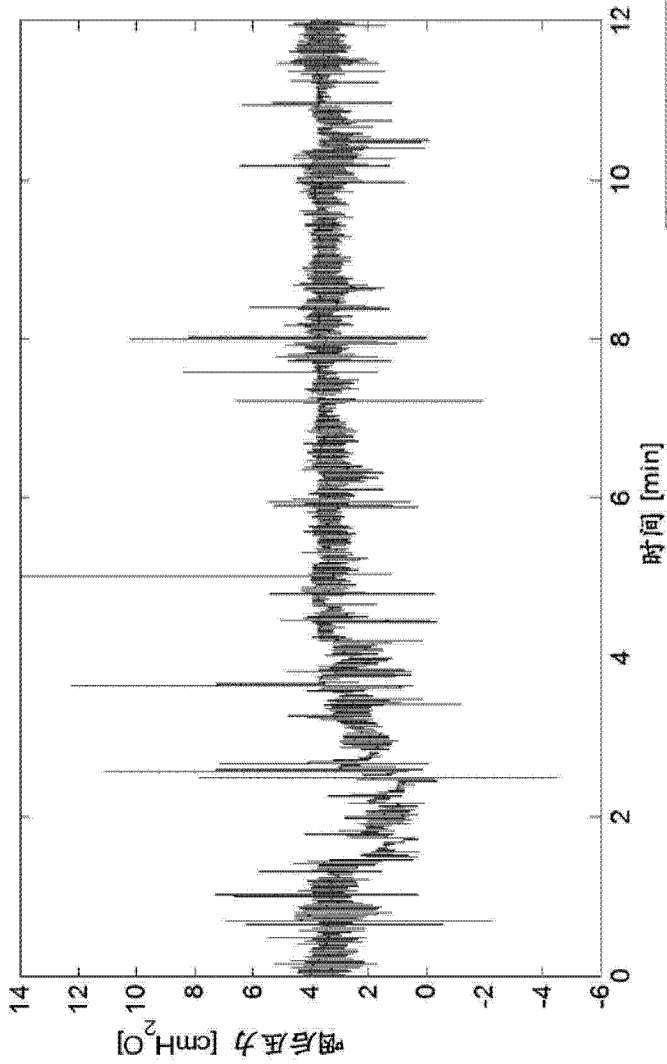


图 5a

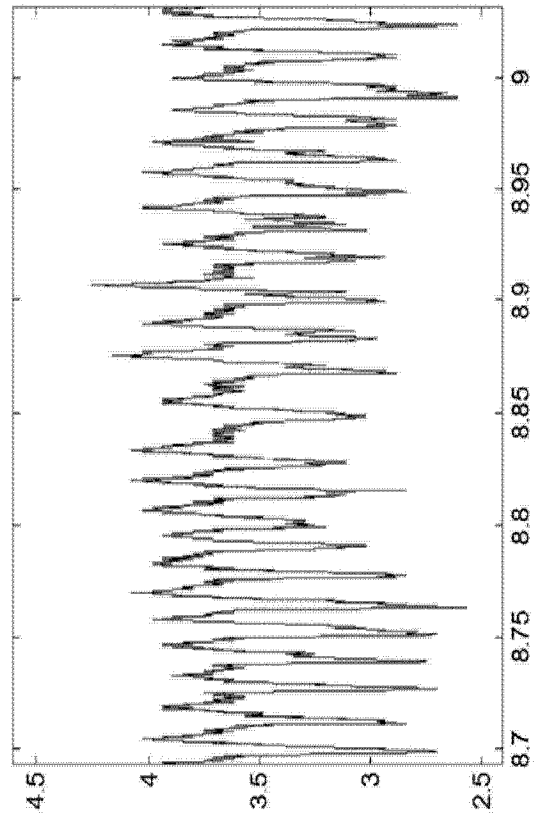


图 5b

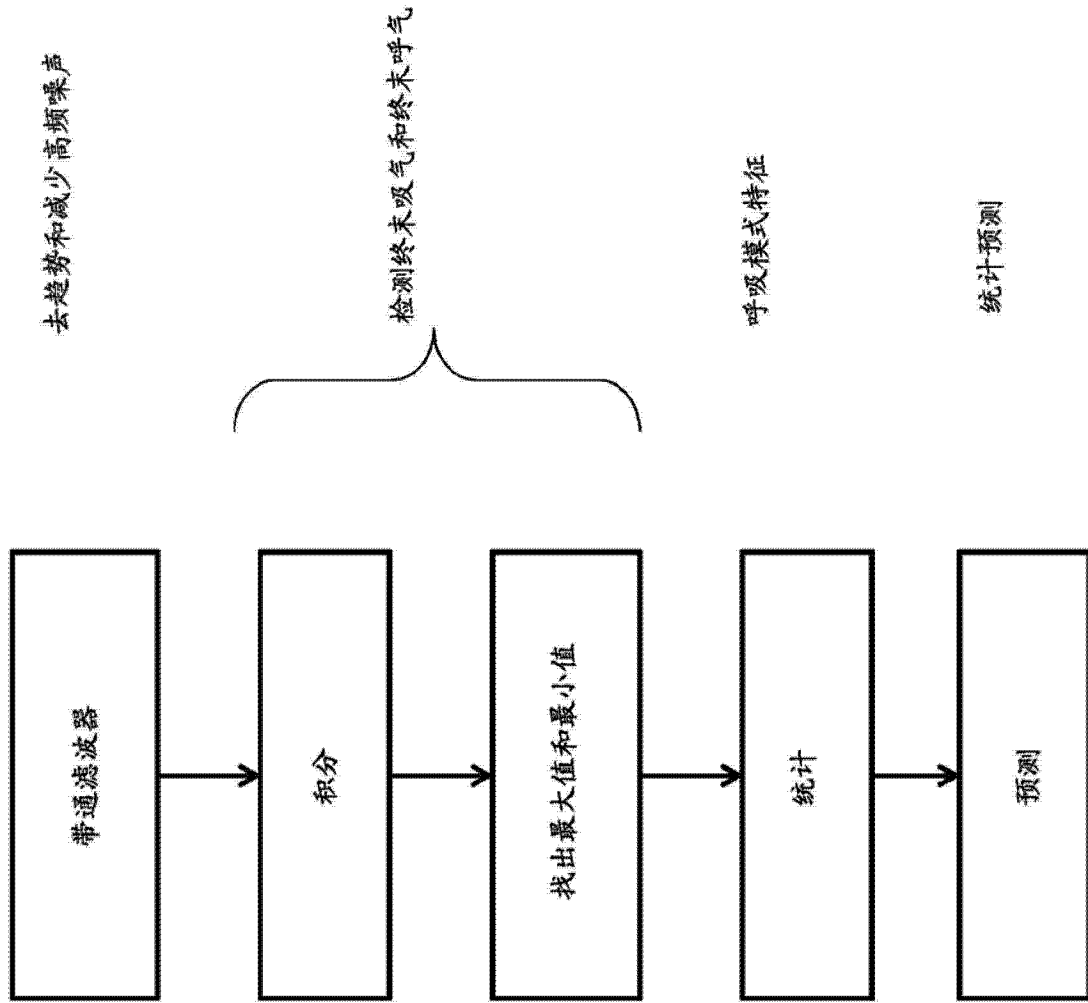


图 6

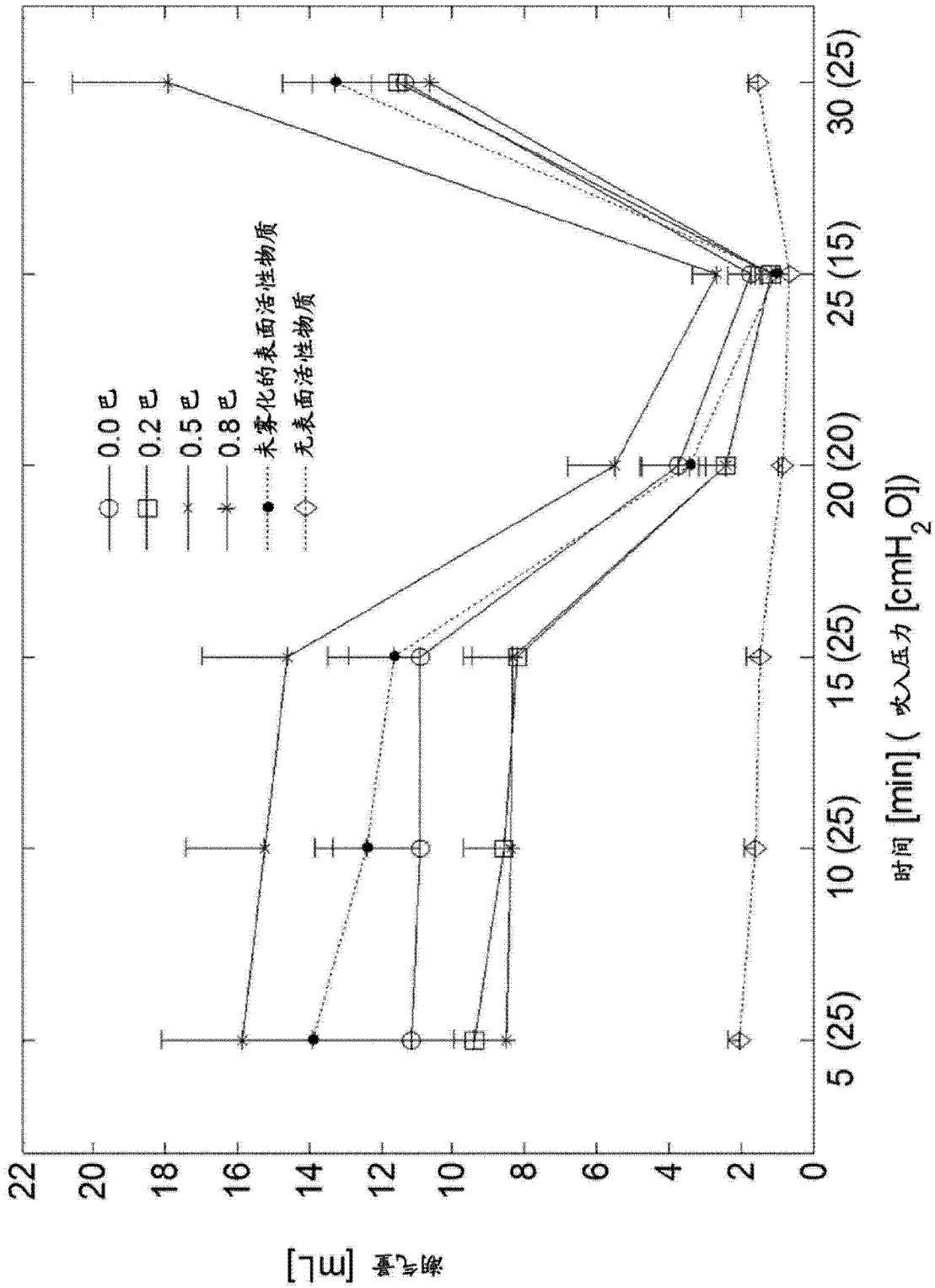


图 7

专利名称(译)	用于通过雾化给入肺表面活性物质的方法和系统		
公开(公告)号	<a href="#">CN104321103A</a>	公开(公告)日	2015-01-28
申请号	CN201380026987.8	申请日	2013-04-12
[标]申请(专利权)人(译)	吉斯药品公司		
申请(专利权)人(译)	奇斯药制品公司		
当前申请(专利权)人(译)	奇斯药制品公司		
[标]发明人	R·德拉卡 I·米莱西		
发明人	R·德拉卡 I·米莱西		
IPC分类号	A61M11/06 A61M11/02 A61M15/00 A61M25/00 A61M31/00 A61M16/04 A61M15/08 A61M16/00 A61B5/03 A61B5/00		
CPC分类号	A61M2210/0618 A61M16/0057 A61M16/0484 A61M15/08 A61M2210/005 A61M2202/0488 A61M2025/004 A61M2205/3348 A61M2016/0021 A61M2210/065 A61M16/00 A61M25/003 A61B5/4836 A61M16/0486 A61B5/087 A61B5/091 A61B5/7242 A61B5/036 A61M15/009 A61M11/06 A61M11/02 A61M2016/0027 A61M2240/00 A61M16/0461 A61M15/0091 A61M16/021 A61M16/107		
优先权	2012165234 2012-04-23 EP		
其他公开文献	CN104321103B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

依照本发明优选实施例的方法和系统允许气雾性药物的优化分配。尤其是，依照本发明优选实施例的系统允许对非常年轻的患者(例如早产新生儿)给入外源性肺表面活性物质。导管(101)将雾化的表面活性物质直接输送至咽后区域，以便在没有创伤的情况下提高药物的给药效率；这对于非常年轻的患者例如患新生儿呼吸窘迫综合征(nRDS)的早产新生儿来说尤其重要。可以将与刚性支架(例如金属制)相联，以增加装置的刚性并提高定位操作的容易度。在本发明的优选实施例中，雾化的药物借助于鼓风技术进行输送。

