



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 36 833 T2 2007.08.02**

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 119 380 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 36 833.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/21311**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 952 185.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/021599**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.10.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.08.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **03.01.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.08.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61M 5/178 (2006.01)**

**A61M 11/00 (2006.01)**

**A61N 5/00 (2006.01)**

**B05B 1/34 (2006.01)**

**F16K 15/00 (2006.01)**

**F16K 17/00 (2006.01)**

**F16K 21/04 (2006.01)**

**A61M 16/04 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**957125            24.10.1997    US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**DE, FR, GB**

(73) Patentinhaber:

**Century, Theodore J., Philadelphia, Pa., US**

(72) Erfinder:

**Century, Theodore J., Philadelphia, PA  
19119-3406, US**

(74) Vertreter:

**v. Bezold & Partner, 80799 München**

(54) Bezeichnung: **INTRAPULMONARER AEROSOLERZEUGER**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich im Allgemeinen auf die Verabreichung von Medikamenten und die Medikamenten-Therapie und insbesondere auf einen intrapulmonalen Aerosolerzeuger zum Einbringen von Medikamenten in die Lungen.

**[0002]** Patienten, die mit Lungen-Beschwerden in das Krankenhaus kommen, die hinreichend schwer wiegend sind, um eine invasive Behandlung notwendig zu machen, werden im Allgemeinen auf zwei Arten behandelt: 1) einer langfristigen Beatmung, bei der die Atmung des Patienten dadurch erhöht wird, dass Luft durch eine Endotracheal-Röhre bzw. -Schlauch, die in die Luftröhre eingeführt worden ist, hineingedrückt wird, und 2) eine kurzfristige (üblicherweise einen Tag dauernde) Behandlung mit einem Bronchoskop, einer kleinen fiberoptischen Vorrichtung, die direkt in die Luftröhre eingeführt wird, um es dem Arzt zu erlauben, spezifische Bereiche des oberen Atemtrakts und einzelner Bronchien oder Lungenflügel zu sehen. Patienten, die diese Behandlungen benötigen, benötigen im Allgemeinen gleichzeitig die Verabreichung therapeutischer Substanzen direkt in die Lungen. In dem Fall eines beatmeten Patienten wird die Medikamenten-Verabreichung durch das Einbringen eines Aerosols aus zerstäubtem Medikament in den Beatmungsluftstrom bewirkt, ein Verfahren, das notorisch dafür bekannt ist, in den meisten, in einem Krankenhaus auftretenden Fällen der Medikamenten-Verabreichung eine schwankende, geringe Effizienz (0–30%; typischerweise 5–10%) aufzuweisen. Im Rahmen einer Bronchoskopie können Substanzen in flüssiger Form durch den Arbeitskanal des Bronchoskops verabreicht werden, der eine kleine Öffnung (1,2–2,2 mm im Durchmesser) aufweist, an beiden Enden offen ist und der über die gesamte Länge des Bronchoskops verläuft. Für Patienten, denen Lungen-Medikamente sowohl ohne Beatmung, als auch ohne Visualisierung verabreicht werden müssen, wird eine einfache Endotracheal-Röhre in die Luftröhre eingeführt und das Medikament wird in flüssiger Form unter Verwendung einer herkömmlichen Spritze gegeben.

**[0003]** Ähnliche Erwägungen gelten für die Verabreichung von Lösungen von Substanzen für Lungentests bei Labortieren. Das Verabreichen von Flüssigkeiten an betäubte Versuchstiere wird entweder direkt durchgeführt, indem eine kleine Röhre in die Luftröhre eingeführt wird oder dadurch, dass zunächst eine größere Endotracheal-Röhre eingeführt wird, durch die dann die Flüssigkeit verabreicht wird. Die Verabreichung von signifikanten Mengen von zu inhalierendem Aerosol an Labortiere, die bei Bewusstsein sind, ist noch problematischer als die Aerosol-Verabreichung an betäubte Personen, was darin begründet liegt, dass die meisten kleinen Säugtiere reine Nasenatmer sind.

**[0004]** Während die Verabreichung von Flüssigkeiten also im Allgemeinen schnell, einfach und kostengünstig ist, ist die Verteilung in den Lungen im besten Fall ungleichmäßig und findet mit nur geringer Beteiligung der Alveolen statt, außer wenn große Volumina verabreicht werden, wobei in diesem Fall das betroffene Subjekt unter beträchtlicher Atemnot leiden kann. Der Prozess kann zudem zu einer beträchtlichen Verschwendung führen, da ein großer Teil des Flüssigkeits-Bolus ausgeatmet, abgehustet und geschluckt oder ausgehustet werden kann. Die Verabreichung von durch Zerstäubung erzeugten Aerosolen ist andererseits, obwohl sie eine gleichmäßigere Verteilung des verabreichten Materials in den Lungen fördert, langsam, kompliziert und teuer. Wegen der geringen und der schwankenden Effizienz der Verabreichung ist zudem die Quantifizierung der verabreichten Dosis schwierig.

**[0005]** In letzter Zeit ist eine vielversprechende Alternative zu diesen beiden Verfahren zur Verabreichung von Lungen-Medikamenten aufgetaucht, die als „intratracheale Aerosolerzeugung“ (intratracheal aerosolization) bezeichnet wird, wobei diese Methodologie die Erzeugung eines feinen Aerosols an der Spitze einer langen, relativ dünnen Röhre umfasst, die für ein Einführen in die Luftröhre geeignet ist, wie beispielsweise in meinen früheren US-Patenten Nummern 5 579 758, 5 594 987 und 5 606 789 beschrieben ist. Es ist nun anerkannt, dass die intratracheale Aerosolerzeugung eine hochgradig effektive Alternative zum Einflößen von Flüssigkeit und zur Aerosol-Inhalation bei Tests von Arzneimitteln in Labortieren sein kann. Beispielsweise haben Radiogramme eines mit Technetium-99 markierten DNA-Lipid-Komplexes, der Ratten auf die beschriebene Art und Weise verabreicht wurde, eine sehr tiefe und breite Penetration in alle Lungenflügel gezeigt. In einem anderen Ansatz wurde gezeigt, dass die intratracheale Aerosolerzeugung von Präparaten, die Lungengewebe angreifen (beispielsweise Endotoxin, neutrophile Elastase) 4 1/2 bis 5 Mal so effektiv ist wie die Einflößung von Flüssigkeiten von diesen Materialien. In diesen und in vielen anderen Anwendungen hat sich die intratracheale Aerosolerzeugung als hochgradig effizient, schnell und relativ kostengünstige Weise herausgestellt, Lungen-Medikamente zu verabreichen. Die Effektivität dieser Vorrichtung in Studien mit Labortieren legt zudem eine mögliche Anwendung auf den Menschen nahe.

**[0006]** Die vorliegende Erfindung wurde in Anbetracht des Vorgenannten entwickelt und offenbart eine weitere Vorrichtung zur Verabreichung von Lungen-Medikamenten.

**[0007]** Die dünne Röhre des intrapulmonalen Aerosolerzeugers gemäß der oben erwähnten US 5 579 758 umfasst einen Schraubeneinsatz, der in der Röhre lediglich durch eine Presspassung befestigt ist. Ein

Körperelement an dem vorderen Ende der Röhre besteht aus einer zweiteiligen Kappe, die eine Scheibe aus Stahlfolie umfasst, die an einem Rohrelement befestigt ist.

**[0008]** Die EP 0 692 273 A1 offenbart eine Vorrichtung zur Verabreichung einer Medizin an einen Patienten über das Atemsystem des Patienten, die einen Zerstäuber-Katheter aufweist, der einen Steckereinsatz aufweist, der in dem distalen Ende einer röhrenförmigen Erweiterung am Ende des Katheters angeordnet ist. Der Steckereinsatz wird in der röhrenförmigen Erweiterung durch eine Lippe gehalten, die sich von der inneren Oberfläche der röhrenförmigen Erweiterung aus erstreckt.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0009]** Die vorliegende Erfindung offenbart einen intratrachealen Aerosolerzeuger-Typ einer Lungen-Medikament-Verabreichungsvorrichtung und ein Herstellungsverfahren. Wie hier im Detail beschrieben werden wird, besteht ein Vorteil der vorliegenden Erfindung darin, dass sie auf die Herstellung von Aerosolerzeugern anwendbar ist, deren Hauptkörper der Vorrichtung einen Durchmesser von höchstens 0,356 mm (0,014") aufweist, und die daher in der Lage ist, einfach in den Arbeits-Kanal eines Human-Bronchoskops (1,14 mm bis 2,21 mm, 0,045" bis 0,087" Durchmesser) eingeführt zu werden. Diese neue Vorrichtung ist zudem in der Lage, um Winkel und Krümmungsradien gekrümmt zu werden, die denen entsprechen, die in der flexiblen Spitze eines Human-Bronchoskops gefunden werden, ohne dass die Elastizitätsgrenze des Aerosolerzeugers überschritten wird oder den Biege-Mechanismus des Bronchoskops unter unzulässige Spannung zu setzen.

**[0010]** Die Vorrichtung kann zusätzlich in Endotracheal-Röhren von Erwachsenen und Kindern und sogar in die sehr kleinen, gekrümmten Röhren (Röhren nach dem Murphy-Typ mit einem Durchmesser von beispielsweise 2,5 mm) eingeführt werden, die für die nasale Einführung bei neonatalen Kindern für das Verabreichen von oberflächenaktiven Stoffen im Rahmen der Behandlung des kindlichen Atemnotsyndroms verwendet werden.

**[0011]** Ein weiterer Vorteil des intratrachealen Aerosolerzeugers gemäß der vorliegenden Erfindung ist, dass er in der Nähe der Carina bzw. der ersten Bifurkation angeordnet werden kann und eine weit verteilte und gut quantifizierbare Dosis eines Lungen-Medikaments in die Lungen des Subjekts, einschließlich eines menschlichen Subjekts, in der Form eines feinen, hochgradig konzentrierten Aerosols verabreichen kann. Die Vorrichtung gemäß der vorliegenden Erfindung kann zusätzlich so positioniert werden, dass sie ein bestimmtes Areal der Lunge, beispielsweise einen einzelnen Bronchus, eine einzelne Bron-

cheole oder einen einzelnen Lungenflügel als Ziel haben kann. Aus diesem Grund hat der Anmelder der vorliegenden Erfindung den vorliegenden intratrachealen Aerosolerzeuger als „intrapulmonalen Aerosolerzeuger" und das Verfahren als „intrapulmonale Aerosolerzeugung" bezeichnet.

**[0012]** Ein weiteres Anwendungsgebiet dieser neuen Vorrichtung bezieht sich auf das Verabreichen von therapeutischen Lungen-Test-Substanzen an Mäuse; wegen ihres kleinen absoluten Verbrauchs an Nahrung und Raum, ihrer kurzen Tragezeit, der einfachen Möglichkeit, diese genetisch zu manipulieren und deren Ähnlichkeiten ihres Genoms mit dem des Menschen, werden Mäuse für frühe Tests anderen Tieren vorgezogen. Andere Typen von Lungen-Medikament-Verabreichungsvorrichtungen sind zu groß oder zu unflexibel, um routinemäßig in experimentellen Studien mit Mäusen eingesetzt zu werden, obwohl sie für die Verwendung bei Ratten und größeren Tieren eine geeignete Größe aufweisen. Die vorliegende Vorrichtung kann mit einem hinreichend kleinen Durchmesser versehen sein, der zumindest so klein ist, dass er 0,635 mm (0,025") beträgt, wobei die Röhre des Hauptkörpers zumindest so klein ist, dass ihr Durchmesser 0,356 mm (0,014") beträgt, um für die Verwendung bei Mäusen gut geeignet zu sein. Jüngste Verteilungs-Studien in Mäusen, die den neuen Zerstäuber mit der Flüssigkeits-Verabreichung vergleichen, haben gezeigt, dass die Vorrichtung effektiv und problemlos zu betreiben ist, wobei die tiefen Lungengegenden mit nur einem kleinen Bruchteil der Menge an Material erreicht werden, die bei typischen Flüssigkeits-Verabreichungen verwendet werden.

**[0013]** Ein weiterer Vorteil des intrapulmonalen Aerosolerzeugers bezieht sich auf die Größe der Partikel, die durch die Vorrichtung produziert werden; so wird hier beispielsweise eine bevorzugte Ausführungsform beschrieben, bei der die beschriebene Vorrichtung bei einem Druck von ungefähr 138 bar (2000 psi) betrieben wird und Partikel produziert, deren Massen-Durchmesser-Median (median mass diameter, MMD) bei ungefähr 12 µm liegt.

**[0014]** Anders als bei anderen Aerosolerzeugern, die bei relativ geringem Druck arbeiten und die lediglich eine typischerweise gasdichte Spritze erfordern, um die Flüssigkeit unter Druck zu setzen, bedeutet der potenziell höhere Arbeitsdruck des neu entwickelten Aerosolerzeugers, dass eine herkömmliche gasdichte Spritze als Quelle für die Hochdruck-Flüssigkeit nicht länger ausreicht. Eine herkömmliche gasdichte Spritze, die eine Luer-Lock-Spitze (beispielsweise Hamilton Nr. 81220) aufweist, ist für einen maximalen Innendruck von 34,5 bar (500 psi) ausgelegt. Daraus folgt, dass Drücke, die oberhalb von 48,3 bar bis 51,7 bar (700 bis 750 psi) liegen, zu einem Bruch des Glas-Zylinders führen und die Lu-

er-Lock-Spitze sich vom Glas-Zylinder trennt. Diese Betrachtungen haben zu der Entwicklung einer neuen Hochdruck-Spritze geführt, die in der Lage ist, Innendrücken von weit mehr als 138 bar (2000 psi) Arbeitsdruck auszuhalten, der für den Betrieb des Aerosolerzeugers gemäß der vorliegenden Erfindung notwendig ist.

[0015] Gemäß der vorliegenden Erfindung ist es ein Ziel, einen neuartigen intratrachealen Aerosolerzeuger, wie er in Anspruch 1 und den abhängigen Ansprüchen beschrieben ist, bereitzustellen.

[0016] In der vorliegenden Patentanmeldung wird eine Spritze beschrieben, die in der Lage ist, hohen Innendrücken zu widerstehen.

[0017] Es wird zudem eine Sprühvorrichtung beschrieben, die eine hinreichende Größe aufweist, um in den Arbeitskanal eines Tier- oder Human-Bronchoskops, eine Endotracheal-Röhre oder direkt in die Luftröhre eingeführt zu werden.

[0018] Des Weiteren wird eine Sprühvorrichtung beschrieben, die hinreichend dünn und flexibel ist, um in einem Human-Bronchoskop, sogar in einem pädiatrischen Bronchoskop verwendet zu werden.

[0019] Es wird des Weiteren eine Sprühvorrichtung beschrieben, die hinreichend klein ist, um routinemäßig beim Verabreichen von Test-Substanzen an Mäuse und an größere Tiere verwendet zu werden.

[0020] Es ist zudem ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung, eine Intratracheal-Sprühvorrichtung bereitzustellen, die in der Lage ist, ein Aerosol zu liefern, dessen Partikel eine hinreichend geringe Größe aufweisen, um tief in die Lungen einzudringen.

[0021] Diese und andere Ziele der vorliegenden Erfindung werden leicht einsichtig, wenn sie zusammen mit der beigefügten Beschreibung und den beigefügten Zeichnungen in Betracht gezogen werden.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0022] [Fig. 1](#) ist eine Frontansicht einer Ausführungsform eines intrapulmonalen Aerosolerzeugers gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0023] [Fig. 2a](#) ist eine vergrößerte Teil-Ansicht von vorne einer Ausführungsform eines Aerosolerzeugers, wie er in [Fig. 1](#) gezeigt ist.

[0024] [Fig. 2b](#) ist eine vergrößerte Teil-Ansicht von vorne einer anderen Ausführungsform eines Aerosolerzeugers, wie er in [Fig. 1](#) gezeigt ist.

[0025] [Fig. 2c](#) ist eine isolierte perspektivische Ansicht eines Einsatzes gemäß des intrapulmonalen

Aerosolerzeugers nach [Fig. 1](#).

[0026] [Fig. 2d](#) ist eine isolierte perspektivische Ansicht eines Körpers gemäß dem intrapulmonalen Aerosolerzeuger nach [Fig. 1](#).

[0027] [Fig. 2e](#) ist eine isolierte perspektivische Ansicht eines Koppelmittels gemäß dem intrapulmonalen Aerosolerzeuger nach [Fig. 1](#).

[0028] [Fig. 3](#) ist eine vergrößerte Teil-Ansicht von vorne auf eine Ausführungsform eines Druck-Generators, wie er in [Fig. 1](#) gezeigt ist.

[0029] [Fig. 3a](#) bis [Fig. 3c](#) sind Teil-Ansichten von vorne, die eine Anordnung des Druck-Generators nach [Fig. 3](#) zeigen.

[0030] [Fig. 4](#) ist eine vergrößerte, teilweise Schnittansicht von vorne einer anderen Ausführungsform eines Druck-Generators nach [Fig. 1](#).

[0031] [Fig. 5](#) ist eine Ansicht von vorne einer Ausführungsform eines intrapulmonalen Aerosolerzeugers in Verbindung mit einer Ausführungsform eines Seitenarm-Reservoirs.

[0032] [Fig. 6](#) ist eine vergrößerte, teilweise geschnittene Ansicht des Seitenarm-Reservoirs nach [Fig. 5](#).

[0033] [Fig. 7](#) ist eine isolierte teilweise Schnittansicht von vorne eines Ventils für das Seitenarm-Reservoir nach [Fig. 6](#).

[0034] [Fig. 8a](#) ist eine isolierte Draufsicht auf einen Ventilsitz nach [Fig. 7](#).

[0035] [Fig. 8b](#) ist eine isolierte Draufsicht auf einen Ventilsitz-Halter gemäß [Fig. 7](#).

[0036] [Fig. 8c](#) ist eine isolierte perspektivische Ansicht eines Oberteils eines Kugelkäfigs nach [Fig. 7](#).

[0037] [Fig. 8d](#) ist eine Draufsicht auf eine Halterung für das Oberteil des Kugelkäfigs nach [Fig. 7](#).

[0038] [Fig. 9](#) ist eine vergrößerte, teilweise geschnittene Ansicht von vorne einer anderen Ausführungsform eines Druckgenerators gemäß [Fig. 1](#).

#### DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0039] Mit detailliertem Bezug auf die Zeichnungen, bei denen gleiche Bezugszeichen in allen Ansichten gleiche Elemente bezeichnen, zeigt [Fig. 1](#) eine Ansicht von vorne einer Ausführungsform eines intrapulmonalen Aerosolerzeugers **10** gemäß der vorliegenden Erfindung. Der intrapulmonale Aerosolerzeuger

ger **10** gemäß der vorliegenden Ausführungsform umfasst als Bestandteile einen Aerosolerzeuger **11**, der ein Hülsenelement **12**, das im Wesentlichen länglich ausgebildet ist und ein erstes Ende, ein zweites Ende und eine sich im Wesentlichen längs erstreckende durchgehende Öffnung aufweist, wobei ein Aerosolerzeuger innerhalb der Öffnung des Hülsenelements **12** angeordnet ist, und einen Druckgenerator **30**, der mit dem Hülsenelement **12** verbunden ist, wie weiter unten detaillierter beschrieben werden wird.

**[0040]** Eine Teil-Ansicht von vorne des Aerosolerzeugers **11** ist in [Fig. 2a](#) gezeigt. Der Aerosolgenerator **14** umfasst in der vorliegenden Ausführungsform als Abschnitte einen Einsatz **16**, der einen Wirbelgenerator, der zumindest einen im Wesentlichen schraubenförmigen Kanal bzw. eine im Wesentlichen schraubenförmige Auskehlung **27** auf seiner inneren Oberfläche aufweist, eine Wirbelkammer **18** und einen Körper **20**, der eine End-Düse aufweist, umfasst, wobei diese Elemente alle innerhalb des Hülsenelements **12** angeordnet sind, das zu beiden Enden im Wesentlichen offen ist. Der Aerosolgenerator **14** umfasst zusätzlich bevorzugt ein Einsatz-Festlegemittel und ein Körper-Festlegemittel zum Festlegen des Einsatzes **16** bzw. des Körpers **20** innerhalb des Hülsenelements **12**, was in der vorliegenden Ausführungsform durch eine Presspassung zwischen dem Einsatz **16** und dem Körper **20** mit der Innenwand **21** des Hülsenelements **12** gebildet ist. In der vorliegenden Ausführungsform umfasst das Körper-Festlegemittel zudem einen ersten Ansatz **23**, der sich von der inneren Wand **21** des Hülsenelements **12** weg erstreckt, und der bevorzugt aus einer schmalen Lippe **23** gebildet ist, die am distalen Ende des Hülsenelements **12** angeformt ist und dazu dient, die Aerosol-erzeugenden Elemente und insbesondere den Körper **20** innerhalb des Hülsenelements **12** zu halten. In der vorliegenden Ausführungsform umfasst das Einsatz-Festlegemittel zudem einen zweiten Ansatz bzw. eine zweite Einschnürung **22** in der inneren Wand **21** des Hülsenelements **12**, die dann, wenn das System unter Druck steht, dazu dient, die Generator-Elemente in ihrer korrekten räumlichen Anordnung zu halten, indem der zweite Ansatz **22** mit dem Einsatz **16** zusammenwirkt. Der Abstand zwischen dem schraubenförmigen Einsatz **16** und der End-Düse **20** bildet die Länge der Wirbelkammer **18**. Alle inneren Komponenten können aus rostfreiem Stahl, Keramik oder einem anderen geeigneten Material gefertigt sein.

**[0041]** Im Betrieb wird Flüssigkeit in das proximale Ende **25** des Hülsenelements **12** eingeführt, wo die Flüssigkeit auf den schraubenförmigen Einsatz **16** trifft und dann gezwungen ist, dem schraubenförmigen Pfad zu folgen, der durch den schraubenförmigen Kanal **27** in der äußeren Wand des Einsatzes **16** und der inneren Wand **21** des Hülsenelements **12** gebildet ist. Wenn die Flüssigkeit den schraubenförmigen Kanal **27** verlässt, tritt sie in die Wirbelkammer

**18** ein und ihre Flussrichtung ist dann ein im Wesentlichen schraubenförmig verlaufender Pfad, der dem inneren Umfang bzw. der inneren Kreislinie des Hülsenelements **12** folgt.

**[0042]** An dem Ende der Wirbelkammer **18** tritt die rotierende Flüssigkeit auf die endseitige Düse **20**, die eine Grenze zwischen der wirbelnden Flüssigkeit im Hülsenelement **12** und der umgebenden Atmosphäre darstellt, die üblicherweise aus Luft besteht. An der endseitigen Düse **20** tritt eine Sprühnebel-Bildung ein, die vorzugsweise durch das Auftreten eines Raumabschnitts charakterisiert ist, der „Luftkern“ (air core) genannt wird und im Zentrum des entstehenden Hohl-Kegels aus Aerosol erscheint. Der Luftkern grenzt an einen kleinen, perlenartig geformten Raum in dem Zentrum der Wirbelkammer **18**, wobei der enge Verbindungs-„Hals“ des Luftkerns in dem Zentrum der endseitigen Düse **20** liegt.

**[0043]** Die Güte des Sprühnebels (Partikel-Durchmesser und -Geschwindigkeit, Sprühkegel-Winkel usw.) sind eine komplexe Funktion von vielen Faktoren, einschließlich des Drucks und der Durchflussrate der einströmenden Flüssigkeit, des Anflugwinkels der rotierenden Flüssigkeit, wenn diese in die Wirbelkammer **18** eintritt, der Geometrie (die Länge und der Durchmesser) der Wirbelkammer **18**, der Größe und der Geometrie der endseitigen Düse **20** und die Umgebungsbedingungen in der umgebenden Luft. Die Eigenschaften des Sprühnebels werden im Allgemeinen auf empirischer Basis beeinflusst, indem beobachtet wird, wie die Größen der individuellen Elemente die jeweils interessierende Sprühnebel-Güte beeinflussen.

**[0044]** In der vorliegenden Ausführungsform kann das Hülsenelement **12** ein Stück einer Röhre aus rostfreiem Stahl umfassen, die vorzugsweise einen äußeren Durchmesser von 0,635 mm (0,025") × 0,635 mm (0,0025") Wandstärke × 0,508 mm (0,020") Innendurchmesser (23-Gauge, extradünne Wandstärke) wie sie von der Small Parts Incorporation in Miami Lakes, Florida oder von der MicroGroup Incorporation in Medway, Massachusetts, USA, erhältlich sind, wobei die Länge von der jeweiligen Applikation abhängt. Für die meisten Tier-Experimente kann der gesamte Aerosolerzeuger beispielsweise aus dem Hülsenelement **12** bestehen, so dass die Länge von dem Versuchstier abhängt, beispielsweise 50,8 mm (2") für eine Ratte, 76,2 mm (3") für ein Meerschweinchen und der äußere Durchmesser des Aerosolerzeugers beträgt stets 0,635 mm (0,025").

**[0045]** In [Fig. 2b](#) ist eine Teil-Ansicht einer anderen Ausführungsform des Aerosolerzeugers **11** nach [Fig. 1](#) von vorne gezeigt. Wie im Folgenden im Detail beschrieben wird, besteht ein Vorteil des Aerosolerzeugers **11**, der in [Fig. 2b](#) gezeigt ist, in seiner Anwendbarkeit auf große Tiere und Personen, bei de-

nen ein Bronchoskop eingesetzt werden kann. Wie in den [Fig. 2a](#) und [Fig. 2b](#) gezeigt ist, umfasst das Hülselement **12** bevorzugt eine kurze Röhre **29** (vorzugsweise 3,18 mm (1/8") bis 6,35 mm (1/4") bei einer Röhre mit einem Außendurchmesser von 0,636 mm (0,025"), die bevorzugt durch Schweißen oder Löten an einer Röhre **31** einer größeren Länge angebracht sind, die bevorzugt ein Röhrenstück aus rostfreiem Stahl mit einer Länge von 0,457 m bis 0,711 m (18" bis 28") ist, die einen äußeren Durchmesser von nur 0,356 mm (0,014") aufweist, was dem Aerosolerzeuger eine deutlich größere Flexibilität verleiht. Um den Übergang zwischen den beiden Größen der Röhren **29** und **31** zu verbessern, kann zudem eine Röhre **33** zwischen den beiden Röhren **29** und **31** vorgesehen sein, die eine geringe Länge aufweist, oder die größere Röhre **29** kann eine Verjüngung aufweisen, die den inneren Durchmesser von 0,508 mm (0,020") auf 0,356 mm (0,014") verjüngt, so dass sie mit dem äußeren Durchmesser der kleineren Röhre in Form einer gleitenden Presspassung zusammenwirkt, um so den Schweiß- oder Löt-Prozess zu erleichtern.

**[0046]** Um das Aerosol erzeugende Element innerhalb des Hülselements **12**, wie in den [Fig. 2a](#) und [Fig. 2b](#) gezeigt, zu platzieren, wird das Hülselement **12** vorzugsweise in einer vorgegebenen Position festgelegt, beispielsweise durch ein Spannmittel, so dass es axial mit einer Kleinstkräfte-Dornpresse ausgerichtet ist, die beispielsweise einen kleinen Mikrometer-Kopf umfasst, der ein Stößel-Werkzeug geeigneter Größe aufweist, obwohl auch andere Verfahren verwendet werden können. Gemäß des bevorzugten Verfahrens zum Installieren der Aerosol erzeugenden Elemente gleitet der Stößel der Dorn-Presse (mit einem Durchmesser von bevorzugt 0,457 mm (0,018")) in den Innendurchmesser von 0,508 mm (0,020") des Hülselements **12**, was die präzise Anordnung der Generator-Elemente erlaubt, die in der vorliegenden Ausführungsform einen Außendurchmesser von 0,508 mm (0,020") aufweisen. Der schraubenförmige Einsatz **12** wird in ein Ende des Hülselements **12** eingeführt. In der vorliegenden Ausführungsform, die am besten in der isolierten perspektivischen Ansicht nach [Fig. 2c](#) gezeigt ist, besteht der schraubenförmige Einsatz **16** aus einem Stab kurzer Länge (bevorzugt 0,762 mm bis 1,02 mm (0,030" bis 0,040")), vorzugsweise aus rostfreiem Stahl und mit einem Durchmesser von 0,508 mm (0,020"), wobei dessen Außenseite zumindest einen schraubenförmigen Kanal **27** umfasst, der vorzugsweise 0,152 mm (0,006") breit und 0,127 mm (0,005") tief ist und einer kleinen Schraube ähnelt. In der vorliegenden Ausführungsform kann der Einsatz **16** beispielsweise aus einer 0000-160-Maschinenschraube bestehen, wie sie von der J.I. Morris Co., Southbridge, Massachusetts, USA, erhältlich ist, die, nachdem ihr Kopf entfernt worden ist, flachgeschliffen und entgratet worden ist. Der Stößel der

Dorn-Presse wird dann vorwärts geschoben, bis er in Kontakt mit dem schraubenförmigen Einsatz **16** kommt und diesen in das Hülselement **12** drückt, wobei er in dieser Ausführungsform für einen Weg von ungefähr 1,02 mm (0,40") gemessen vom Ende des Hülselements **12** eingeschoben wird. Der äußere Durchmesser des schraubenförmigen Einsatzes **16**, der in der vorliegenden Ausführungsform 0,508 mm (0,020") beträgt, ist dem inneren Durchmesser der äußeren Röhre angepasst, der 0,635 mm (0,025") beträgt (die Wandstärke ist 0,0635 mm (0,0025")), so dass eine gleitende Presspassung zwischen den beiden Elementen entsteht und unter Druck stehende Flüssigkeit, die in die Röhre eingeführt wird, gezwungen ist, dem Pfad zu folgen, der durch den schraubenförmigen Kanal **27** des Einsatzes **16** und der inneren Wand **21** des Hülselements **12** gebildet ist, und sich nicht einfach parallel zur Längsachse des Hülselements **12** bewegen kann.

**[0047]** In der vorliegenden Ausführungsform bildet der Körper **20**, wie er in der isolierten perspektivischen Ansicht gemäß [Fig. 2d](#) gezeigt ist, ein erstes Ende, ein zweites Ende und eine Öffnung **51**, die sich durch den Körper **20** hindurch erstreckt, und umfasst bevorzugt eine Düse aus herkömmlich erhältlichem Saphir oder rostfreiem Stahl, wie sie beispielsweise von Bird Precision in Waltham, Massachusetts, USA, erhältlich ist, und bevorzugt einen Durchmesser von 0,508 mm (0,020") aufweist, wobei der Innendurchmesser 0,066 mm (0,0026") beträgt, und die auf ähnliche Weise in das Hülselement **12** eingeführt wird, um Platz für die Wirbelkammer **18** zu lassen. Der Körper **20** kann zudem weitere geeignete Komponenten umfassen und aus anderen geeigneten Materialien gebildet sein. Die Düse **20** wird in das Ende des Hülselements **12** hineingedrückt, so dass die Lippe **23**, die in dieser Ausführungsform bevorzugt eine Länge von ungefähr 0,254 mm (0,010") aufweist, sich über das Ende der Düse **20** erstreckt. Die Lippe **23** wird dann über die Kante der Düse **20** umgeformt, wobei bevorzugt kleine Umformwerkzeuge verwendet werden, obwohl auch andere geeignete Verfahren angewendet werden können. Die Düse **20** und die anderen Elemente sind dadurch in ihrer jeweiligen räumlichen Anordnung in dem Hülselement **12** befestigt, im Zentrum ist jedoch noch genug offene Fläche vorhanden, um dem Aerosol ein Ausströmen zu erlauben, das aus der Öffnung im Zentrum der Düse **20** ausströmt.

**[0048]** Die Festigkeit der Lippe **23**, die kritisch dafür ist, dass die Elemente des Aerosolerzeugers innerhalb des Hülselements **12** gehalten werden, wenn hohe Drücke angelegt werden, kann zudem deutlich über die Festigkeit des Basismaterials (rostfreier Stahl der Legierung 304 oder 316) erhöht werden, indem ein kleiner Wulst oder eine Lage Chrom-Nickel-Hartlöt-Legierung (AMS 4777) aufgebracht wird, wie beispielsweise Nicrobraz LM der Wall Colmonoy

Corporation, Madison Heights, Michigan, USA, oder Ni-Flex 77 von Materials Development Corporation, Medford, Massachusetts, USA. Die Härte dieser Materialien übersteigt die des Basismaterials um einen Faktor 5 (Rockwell „C“ Skala 60, im Vergleich zu 12), obwohl deren Schmelzpunkte (1255,4 K, 1800°F) im Vergleich zu dem Schmelzpunkt von rostfreiem Stahl (1699,8 K, 2600°F) oder Saphir (1977,6 K, 3100°F) niedrig liegt. Diese Eigenschaften machen diese Materialien für die vorliegende Anwendung ideal.

**[0049]** In der vorliegenden Ausführungsform kann schließlich der zweite Ansatz bzw. die Einschnürung **22** in der Wand **21** des Hülsenelements **12** zwischen der Düse **20** und dem schraubenförmigen Einsatz **16** ausgebildet sein, was in der vorliegenden Erfindung durch Verwendung eines Paares modifizierter Zangenköpfe erreicht wird; es können jedoch auch andere Vorrichtungen für diesen Zweck eingesetzt werden. Die Einschnürung **22** verhindert, dass der Einsatz **16** sich in Richtung auf die Düse **20** zu bewegt, wenn das System unter Druck gesetzt wird. Der Abstand zwischen der Düse **20** und dem Einsatz **16** bestimmt die Länge der Wirbelkammer **18** und jede Verkürzung dieses Abstands führt zu einer Verringerung der Leistung des Aerosolerzeugers.

**[0050]** Wie in den [Fig. 2a](#) und [Fig. 2b](#) gezeigt ist, wird das Koppelmittel **35** dann, wenn die Spitze des Zerstäubers vollständig ist, an dem proximalen Ende **25** des Hülsenelements **12** befestigt, das in der vorliegenden Ausführungsform bevorzugt ein spezielles Fitting aufweist, das aus rostfreiem Stahl besteht und einen flachen Boden und ein Viertelzoll (1/4 mm)-28-Innengewinde aufweist, wie es in der isolierten perspektivischen Ansicht nach [Fig. 2e](#) gezeigt ist, und das, beispielsweise durch Hartlöten am proximalen Ende **25** des Hülsenelements **12** befestigt ist. Das Fitting **35** stellt eine hochdruckfeste, flüssigkeitsdichte Verbindung für das Hülsenelement **12** bereit. Wie in [Fig. 2](#) gezeigt ist, kann zudem auch eine Röhre **37**, die eine geringe Länge und eine große Wandstärke aufweist, verwendet werden, um einen Übergang von der einen kleinen Durchmesser aufweisenden Röhre **31** des Hülsenelements **12** auf das Fitting **35** zu bilden, um eine Spannungsentlastung zu erreichen.

**[0051]** Damit der Aerosolgenerator **14** ein hinreichend feines Aerosol erzeugt, weist der Aerosolgenerator **14** vorzugsweise eine über einen Druckerzeuger **30** gespeiste Quelle für Hochdruck-Flüssigkeit auf. Insbesondere erhält der beschriebene Aerosolgenerator **14** Flüssigkeit, die unter einem Druck von ungefähr 138 bar (2000 psi) steht. In der vorliegenden Ausführungsform umfasst der Druckerzeuger **30** vorzugsweise eine Hochdruck-Spritze, wie sie in den [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) gezeigt ist und die von dem Typ ist, bei dem eine Dichtung an einem Kolben befestigt ist und diesen gegen eine polierte innere Oberfläche eines Zylinders abdichtet, obwohl auch andere

Konfigurationen funktionieren können, beispielsweise eine solche, bei der die Dichtung innerhalb der Bohrung des Zylinders angeordnet ist und eine Dichtungswirkung gegenüber der polierten, äußeren Oberfläche eines Kolbens darstellt. Es können zudem viele andere Arten verwendet werden, um eine Hochdruck-Flüssigkeit für den Aerosolerzeuger **11** zur Verfügung zu stellen, beispielsweise eine kleine Hochdruck-Hubpumpe (beispielsweise eine Chromatographie-Pumpe) oder beispielsweise andere geeignete Spritzentypen.

**[0052]** In der vorliegenden Erfindung, die im Folgenden beschrieben ist, weist die Spritze **30** vorzugsweise ein Fassungsvermögen von 250 Mikroliter ( $\mu$ l) (0,25 ml) auf. Ist diese Menge einmal verabreicht, so muss die Spritze **30** von dem Aerosolerzeuger **11** abgekoppelt, mit Flüssigkeit neu aufgefüllt und wieder an den Aerosolerzeuger **11** angeschlossen werden, bevor eine weitere Dosis von 250 Mikrolitern verabreicht werden kann. Wie hier beschrieben, offenbart die vorliegende Erfindung zudem ein Ventilsystem, das zwischen der Spritze **30** und dem Aerosolerzeuger **11** angeordnet sein kann und was es der Spritze **30** erlaubt, aus einem Reservoir wieder aufgefüllt zu werden, ohne dass die Spritze **30** vom Aerosolerzeuger **11** abgekoppelt werden muss.

**[0053]** Eine Hochdruck-Spritze gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst ein Innenkörperelement, vorzugsweise einen Glaszylinder, und einen Kolben oder Plunger, der bevorzugt aus rostfreiem Stahl besteht. Eine Hochdruck-Dichtung zwischen dem Kolben und dem Zylinder wird zudem bevorzugt durch einen Stopfen, beispielsweise aus Teflon, hergestellt, der auf der Spitze des Kolbens aus rostfreiem Stahl beispielsweise dazu befestigt ist, dass er in die Spitze eingedrückt ist. In der bevorzugten Ausführungsform der Hochdruck-Spritze würde der Glaszylinder beim Betrieb brechen, wenn der Innendruck 48,3 bar (700 psi) überschreiten würde. Angesichts dessen ist gemäß der vorliegenden Ausführungsform der ganze Glaszylinder in einem Außenkörperelement eingeschlossen, das vorzugsweise ein Gehäuse aus rostfreiem Stahl umfasst; rostfreier Stahl weist eine Zugfestigkeit auf, welche die von Glas um einen Faktor von ungefähr 22 übersteigt. Ein Vorteil der Konstruktion der vorliegenden Ausführungsform ist, dass der Zylinder nicht versagt; bei extrem hohen Drücken (wie beispielsweise 345 bar bis 552 bar (5000 psi bis 8000 psi)) würde der Teflon-Stopfen als Erstes versagen. In Anbetracht dessen kann die Hochdruck-Spritze gemäß der vorliegenden Ausführungsform routinemäßig dazu verwendet werden, Flüssigkeiten auf jeden gewünschten Druck zu komprimieren, der in der vorliegenden Ausführungsform vorzugsweise bis ungefähr 138 bar (2000 psi) reicht, um den Aerosolerzeuger **11**, der oben beschrieben worden ist, zu versorgen. In anderen Ausführungsformen kann der

oben beschriebene Stöpsel eine O-Ring-Dichtung, beispielsweise eine Viton-Dichtung, umfassen und das Innenkörperelement kann aus Metall bestehen, vorzugsweise aus rostfreiem Stahl oder einem geeigneten Kunststoff, wie beispielsweise PEEK. In diesem Fall kann das Außenkörperelement weggelassen werden.

**[0054]** Die begrenzte Kapazität der Spritze in der vorliegenden bevorzugten Ausführungsform (250 µl) bezieht sich direkt auf die kleine Fläche der Kolbenspitze (ungefähr 4,2 mm<sup>2</sup>; Durchmesser = 2,3 mm). Das Ausmaß der Fläche der Kolbenspitze legt die Kraft fest, die benötigt wird, um einen vorgegebenen Druck innerhalb des Zylinders zu erzeugen; gemäß der vorliegenden Konstruktion ist die Kolben-Fläche so gewählt, dass eine normale Person leicht den Daumendruck aufbringen kann, der erforderlich ist, um einen Druck von 138 bar (2000 psi) in der Spritze zu erzeugen.

**[0055]** Wie am besten in [Fig. 3](#) gezeigt ist, kann eine Hochdruck-Spritze gemäß der vorliegenden Ausführungsform aus einer gasdichten 240 µl-Standard-Spritze hergestellt werden, die ein Innenkörperelement **52**, das ein Glas-Rohr bildet, und eine gewindete, aus rostfreiem Stahl bestehende Nase **54** umfasst, die eine Kel-F-Kopfdichtung **56** aufweist, wie sie beispielsweise von Hamilton in Reno, Nevada oder der Unimetrics Corporation in Shorewood, Illinois, USA, erhältlich ist. Wenn die Standard-Spritze aufgebaut ist, wird die Nase **54** aus rostfreiem Stahl auf das Glas-Rohr **52** am distalen Ende **58** der Spritze, beispielsweise mit Epoxidharz, dichtend befestigt. Wie bereits weiter oben ausgeführt, arbeitet diese Anordnung im Allgemeinen gut, solange der Druck innerhalb der Spritze ungefähr 48,3 bar (700 psi) nicht überschreitet. Bei höheren Drücken verhindert ein Umgeben des Rohrs der Spritze mit einem Außenkörperelement, das aus rostfreiem Stahl besteht, ein Reißen, wie detailliert oben beschrieben ist. Es ist jedoch auch notwendig, eine Abstützung für die Nase **54** der Spritze vorzusehen, da andernfalls das Rohr **52** an der Stelle in Umfangsrichtung reißen könnte, wo es mit der Nase **54** zusammenläuft, oder die Nase **54** könnte von dem Rohr **52** abgetrennt werden. Aus diesem Grund umfasst der Aufbau einer Hochdruck-Spritze unter Verwendung einer gasdichten Standard-Spritze eine axiale Abstützung für die Enden der Spritze sowie eine Abstützung in Umfangsrichtung für das Glasrohr **52**, wie weiter unten beschrieben wird.

**[0056]** Der Aufbau einer Hochdruck-Spritze unter Verwendung einer Standard-Spritze ist in den [Fig. 3a-Fig. 3c](#) gezeigt. Wie in [Fig. 3a](#) gezeigt, wird das Glasrohr **52** der Standard-Spritze an seinem proximalen Ende, das mit den Pfeilen „a“ gezeigt ist, dadurch leicht gekürzt, indem der Teil des Rohrs **52** entfernt wird, der die zwei Glas-Flansche (vorzugsweise

in den ersten 4,76 mm bis 6,35 mm (3/16" bis 1/4")) umfasst und der den Abschnitt darstellt, der verhindert, dass die Spritze zwischen den Fingern durchrutscht, wenn der Plunger bei der normalen Verwendung der Spritze mit dem Daumen gedrückt wird, umfasst. Dieser Teil des Rohrs **52** weist zudem üblicherweise einen um einen kleinen Betrag größeren Durchmesser als der Rest des Rohrs auf, so dass dann, wenn dieser Teil entfernt ist, das Rohr **52** einen geraden Verlauf mit einem flachen Ende und einem gleichförmigen äußeren Durchmesser hat, der üblicherweise 7,7 mm bis 7,75 mm (0,303" bis 0,305") beträgt. Wie in [Fig. 3b](#) gezeigt ist, umfasst eine erste Röhre **62** aus rostfreiem Stahl ein erstes Außenkörperelement, das einen Außendurchmesser von bevorzugt 9,53 mm (3/8") und eine Wandstärke von 0,864 mm (0,034") aufweist, wie sie von der Mc-Master-Carr Supply Corporation in New Brunswick, New Jersey oder der MicroGroup, Incorporation in Medway Massachusetts, USA, erhältlich ist und die dann über das Glas-Rohr **52** geschoben wird, bis sie den Ansatz der gewindeten Nase **54** aus rostfreiem Stahl an dem Punkt berührt, wo sie am Glas-Rohr **52** anliegt. Vor der Montage werden bevorzugt beide äußeren Oberflächen des Glas-Rohrs **52** und die innere Oberfläche der ersten Röhre **62** mit einem dünnen Film aus Epoxidharz beschichtet. Wenn dieses ausgeheilt ist, bildet die Epoxidharz-Beschichtung eine Abstützung für das Glas-Rohr **52**, indem es alle kleinen Hohlräume auffüllt, die zwischen dem Rohr **52** und der ersten Röhre **62** aus rostfreiem Stahl vorhanden sein könnten.

**[0057]** Die Länge der ersten Röhre **62** aus rostfreiem Stahl ist so beschaffen, dass das Ende des Glas-Rohrs **52** dann, wenn die Röhre **62** montiert ist, um ungefähr 0,508 mm (0,020") über das proximale Ende **63** der ersten Röhre **62** vorspringt. Dieser Vorsprung bildet eine Dicht-Oberfläche, gegen die sich eine Dichtung **64** abstützt, die durch ein Rückhalte-Element **66** eingetrieben wird, das weiter unten beschrieben ist.

**[0058]** Wie in [Fig. 3c](#) gezeigt ist, wird bei den Vorbereitungen für die endgültige Montage eine zweite Röhre **68** aus rostfreiem Stahl, die ein zweites Außenkörperelement umfasst, das vorzugsweise einen Durchmesser von 11,1 mm (7/16") und eine Wandstärke von 0,787 mm (0,031") aufweist, auf dreifache Weise modifiziert: 1) das distale Ende wird mit einer Scheibe **70** aus rostfreiem Stahl versehen, die vorzugsweise einen äußeren Durchmesser von 11,1 mm (7/16"), einen Innendurchmesser von 6,35 mm (1/4") und eine Stärke von 1,39 mm (1/16") aufweist und die beispielsweise durch Hartlöten oder Schweißen am Ende der zweiten Röhre **68** angebracht wird; 2) das proximale Ende wird mit zwei Flanschen **62** versehen, die bevorzugt aus rostfreiem Stahl bestehen und denen ähnlich sind, die von der Glas-Spritze entfernt worden sind, um eine Abstützung für die Finger zu

bilden, wenn der Plunger mit dem Daumen gedrückt wird; und 3) der innere Durchmesser der zweiten Röhre **68** wird bevorzugt über eine Länge von ungefähr 3,18 mm (1/8") gemessen vom Ende mit einem Feingewinde **73** (vorzugsweise 10 mm × 0,5 mm) versehen.

**[0059]** Der Spritzen-Zylinder wird dann zusammen mit seiner Schutz-Röhre **62** aus rostfreiem Stahl in die modifizierte zweite Röhre **68** eingeschoben, wobei die zusammengehörenden Oberflächen vorzugsweise vor der Montage mit einem Epoxydharz beschichtet worden sind. Die Scheibe **70** am distalen Ende der zweiten Röhre **68** erlaubt es der Nase **54** mit dem 6,35 mm (1/4")-28-Gewinde der Spritze, hindurchgeführt zu werden, fungiert aber als Stopp-Fläche, wenn größere Durchmesser des Ansatzes der Nase der Spritze anliegen. An diesem Punkt, bevorzugt ungefähr 3,18 mm (1/8") vom proximalen Ende der zweiten Röhre **68** entfernt, erstreckt sich der Abschnitt mit dem Innengewinde **73** jenseits des proximalen Endes des Glas-Zylinders **52**, der leicht über das Ende der ersten Röhre **62** hinausragt. Wie in [Fig. 3](#) gezeigt ist, wird dann eine kleine, ringförmige Dichtung **64**, die bevorzugt eine ungefähr eine 0,508 mm (0,020") dicke Polyimid-Dichtung ist, in der zweiten Röhre **68** so angeordnet, dass sie am Ende des Glas-Zylinders **52** anliegt, wobei die Rückhalte-Schraube **66** mit einem 3,18 mm-(1/8")-Achtkant-schlüssel eingeschraubt wird, was das Ummanteln der Glas-Spritze abschließt, die dann an allen Oberflächen abgestützt ist und sich weder axial, noch in Umfangsrichtung bewegen kann, wenn ein hoher Innendruck angelegt wird. In der vorliegenden Ausführungsform umfasst das Rückhalte-Element **66** eine Schraube, die bevorzugt 1,91 mm (0,075") lang ist und ein 10 mm × 0,5 mm Außengewinde aufweist und die aus rostfreiem Stahl gefertigt ist. Diese Rückhalte-Schraube **66** weist in der vorliegenden bevorzugten Ausführungsform ein achtkantiges Loch, das 3,18 mm (1/8") über die Flach-Seiten misst, durch das Zentrum auf, obwohl auch anders geformte Löcher verwendet werden können. Dieses Loch hat zwei Funktionen: 1) es stellt ein Mittel bereit, durch das die Schraube **66** eingeschraubt werden kann und 2) es stellt ein Loch mit einer hinreichend großen lichten Weite dar, um es zu ermöglichen, dass der Plunger **74** der Spritze einen Stopfen **57** aufweist, der in den Glas-Zylinder **52** eingeführt und wieder ausgeführt werden kann. Obwohl es nicht eingezeichnet ist, kann der Plunger **74** der Spritze Eichstriche oder andere Markierungen aufweisen, um die Menge von in der Spritze **30** vorhandener Flüssigkeit zu messen.

**[0060]** Wie in [Fig. 4](#) gezeigt ist, kann eine Hochdruck-Spritze gemäß der vorliegenden Ausführungsform zudem aus Bauteilen aufgebaut sein. Der Unterschied ist, dass lediglich ein Außenkörperelement **80**, das bevorzugt aus rostfreiem Stahl besteht und röhrenförmig ist, benutzt wird, wobei ein äußerer Durch-

messer in dieser Ausführungsform bevorzugt 1,59 mm (7/16") beträgt, der damit dem Durchmesser ähnelt, der oben für die zweite Röhre **68** der vorigen Hochdruck-Spritze beschrieben worden ist, wobei aber die Wanddicke 1,65 mm (0,065") beträgt. Diese einzelne Röhre **80** ähnelt zudem der zweiten Röhre **68** des vorigen Aufbaus darin, dass das proximale Ende zu dem Flansche **82** als Stütze für Finger und am Ausgang der Tube einen kurzen Abschnitt eines Innen-Fein-Gewindes **82** (vorzugsweise 8,5 mm × 0,5 mm) aufweist. Eine ähnliche Rückhalte-Schraube **84** wird als letzter Abschluss des Innenkörperelements **86**, das bevorzugt ebenfalls aus Glas besteht, verwendet.

**[0061]** Die gewindete Nase **88** der vorliegenden Spritze ist bevorzugt aus rostfreiem Stahl gebildet und, beispielsweise durch Hartlöten oder Schweißen am Ende der Röhre **80** angebracht und bildet das distale Ende der Hochdruck-Spritze. Eine Hochdruck-Dichtung **90**, wie beispielsweise eine Polyimid-, PEEK- oder Fluoropolymer-Dichtung wird bevorzugt in eine Ansenkung in dem Ende der gewindeten Nase **88** eingepresst, wobei hinreichend viel Dicht-Material aus der Spitze vorsteht (bevorzugt 0,254 mm bis 0,381 mm (0,010" bis 0,015")), um eine Hochdruck-Dichtung zu bilden, wenn die Spritze und der Aerosolzerzeuger miteinander verschraubt und die Schrauben von Hand angezogen werden.

**[0062]** Das Innenkörperelement **86** weist eine Glas-Röhre geeigneter Länge auf, vorzugsweise eine einen präzisionsgebohrten 2,3 mm (0,0907")-Durchmesser aufweisende Glas-Kapillarröhre (beispielsweise von der Ace Glass Co., Incorporation, Vineland, New Jersey, USA, und wird in Röhre **80** aus rostfreiem Stahl eingeführt, nachdem die in Kontakt tretenden Oberflächen mit Epoxydharz beschichtet worden sind. Eine kleine Dichtung **91** wird vorzugsweise an dem Ende der Glas-Röhre **86** angeordnet und die gewindete Rückhalte-Schraube **84** wird mittels eines 3,18 mm-(1/8")-Achtkant-schlüssels eingedreht. Es ist zudem ein Plunger **87**, wie er beispielsweise von der Hamilton in Reno, Nevada, USA, erhältlich ist, vorgesehen, um die Vorrichtung zu betreiben, der vorzugsweise aus rostfreiem Stahl besteht und einen Stopfen **89** aufweist, der dem Plunger **74** mit dem Stopfen **57** ähnlich ist.

**[0063]** Wie bereits obenstehend beschrieben, hängt der Ablauf bei der Benutzung des Aerosolzerzeuger-/Spritzen-Systems von der Anwendung ab. Wird der Aerosolzerzeuger **11** beispielsweise für die Verabreichung an Labortiere, insbesondere kleine Säugtiere, verwendet, kann er innerhalb eines Hülselements **12** angeordnet sein, das eine kurze Länge von 5,08 cm (2") für Ratten, 7,62 cm (3") für Meerschweinchen, usw. aufweist und relativ steif sein und beispielsweise aus einer einzelnen Röhre (32-Gauge) mit einem äußeren Durchmesser von 0,635 mm

(0,025") gebildet sein, wie in [Fig. 1](#) gezeigt ist. Um die Aerosolerzeuger-/Spritzen-Vorrichtung zu bedienen, ist das Hülsenelement **12**, das den Aerosolerzeuger **11** enthält, bevorzugt von der Spritze abnehmbar, was bei der vorliegenden bevorzugten Ausführungsform dadurch geschieht, dass zwei Teile voneinander abgeschraubt werden, wobei dann die Spritze mit Flüssigkeit, wie beispielsweise Experimentier-Flüssigkeit, gefüllt wird und der Aerosolerzeuger und die Spritze wieder miteinander verbunden werden. Das Hülsenelement **12**, das den Aerosolerzeuger **11** enthält, wird dann in die Luftröhre des Subjekts eingeführt, indem es durch den Mund oder die Nase und entweder mit oder ohne Endotracheal-Schlauch eingeführt wird, wobei dann, wenn sich die Spitze des Aerosolerzeugers bevorzugterweise nahe bei der ersten Bifurkation (der Carina) befindet, (diese aber nicht berührt) der Plunger der Spritze fest herabgedrückt ist. Der Aerosolerzeuger und der Endotracheal-Schlauch können dann entfernt werden.

**[0064]** Bei größeren Tieren und Menschen, bei denen eine sehr tiefe Penetration der Lunge oder eine spezifische Lokalisierung des gesprühten Materials gewünscht ist, kann ein Bronchoskop verwendet werden, um den Ziel-Bereich sichtbar zu machen. In diesem Fall kann der Aerosolerzeuger **11** so aufgebaut sein, dass er einen Längenabschnitt eines dünnen, hochgradig flexiblen Materials, bevorzugt einen 28-Gauge-Schlauch (mit einem Außendurchmesser von 0,356 mm (0,014")) aufweist, wobei in einer bevorzugten Ausführungsform nur die äußerste Spitze, die den Generator **14** innerhalb des Hülsenelements **12** beinhaltet, wie in [Fig. 2](#) gezeigt aus einem 23-Gauge-Schlauch gebildet ist. Der Aerosolerzeuger, der auf diese Weise hergestellt ist, ist dazu geeignet, in den Arbeits-Kanal auch der schmalsten Bronchoskope (mit einem Durchmesser von 1,14 mm, 0,041") eingeführt zu werden und ist hinreichend flexibel, um der Ablenkung der Spitze des Bronchoskops in fast allen Bereichen zu folgen, ohne dass die Elastizitätsgrenze der Aerosolerzeuger-Röhre überschritten wird oder der Mechanismus zur Ablenkung der Bronchoskop-Spitze ermüdet.

**[0065]** Wenn die vorliegende Erfindung zusammen mit einem Bronchoskop verwendet wird, wird vorzugsweise zuerst das Bronchoskop in die Luftröhre des Subjekts eingeführt und in dem spezifischen Ziel-Bereich angeordnet. Der Aerosolerzeuger **11** wird dann in den Arbeits-Kanal des Bronchoskops eingeführt, bis die Spitze des Aerosolerzeugers **11** vorzugsweise ungefähr 3–5 mm über das Ende des Bronchoskops hinausragt. Alternativ kann das System vorher so vermessen und kalibriert werden, dass dann, wenn der Schaft des Aerosolerzeugers am Eingang des Arbeits-Kanals fixiert wird (beispielsweise durch ein Luer-Lock-Fitting mit einer Feststellschraube), die Spritze am distalen Ende um den gewünschten Betrag hervorsteht. Die Spritze wird danach da-

durch gefüllt, dass die Spitze in die Lösung getaucht wird, die zu vernebeln ist, und anschließend der Plunger zurückgezogen wird. Die Spitze der Spritze wird dann in den Hochdruck-Verbinder des Fittings **35** an dem Ende des Aerosolerzeugers angeschraubt und mit der Hand angezogen, wodurch eine Hochdruck-Dichtverbindung zwischen der Dichtung **56** in [Fig. 3](#) (**90** in [Fig. 4](#)) in der Spitze der Spritze und dem flachen Boden des Fittings **35** des Aerosolerzeugers gebildet wird. Um die Dosis zu verabreichen, drückt der Bediener lediglich fest auf den Plunger der Spritze.

**[0066]** Um dem Subjekt eine weitere Dosis von 250 µl zu verabreichen, muss die Spritze entfernt (abgeschraubt), neu gefüllt und neu angebracht werden und der Plunger muss erneut eingedrückt werden. Für größere Dosen, wie beispielsweise 1 ml (4 Füllungen/Verabreichungszyklen) verbleiben das Bronchoskop und der Aerosolerzeuger am Ort und die Spritze wird für jede der 250 µl-Dosen verwendet. Erreicht die Dosis jedoch 3 ml, wird dieses Verfahren weniger wünschenswert, teilweise deshalb, weil eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit besteht, dass eine organische oder anorganische Kontamination in das System gelangt.

**[0067]** Das Verabreichen einer mehrfachen 250 µl-Dosis kann durch das Dazwischenschalten eines Seitenarm-Reservoirs vereinfacht werden. Wie in [Fig. 5](#) gezeigt, ist die Hochdruck-Spritze an den Eingangs-Anschluss einer Ausführungsform eines Seitenarm-Adapters **110** angebracht, deren Ausgangs-Anschluss an das Konnektorende des Aerosolerzeugers **11** angebracht ist. Im Speziellen befindet sich der Seitenarm-Adapter **110** zwischen der Hochdruck-Spritze und dem Aerosolerzeuger **11**, wobei der Seitenarm-Adapter **110** Zugang zu einem Reservoir **112**, wie in der vorliegenden Ausführungsform beispielsweise zu einer 5 ml Glas-Spritze hat, die an den Seitenarm durch einen Fitting **113** angebracht ist, wobei die Spritze beispielsweise von der S4J Manufacturing Services Incorporation in New Brunswick, New Jersey erhältlich ist. Wie am besten in der teilweisen, vergrößerten Schnittansicht des Seitenarm-Adapters **110** in [Fig. 6](#) zu sehen ist, ist zwischen dem Reservoir **112** und dem Haupt-Anschluss **130** des Seitenarm-Adapters **110** vorzugsweise ein Kontroll-Ventil **114** angeordnet, das in dieser Ausführungsform aus einer Rubin-Kugel **116** besteht, die auf einen Saphir-Sitz **118** drückt, wenn das System unter Druck steht, obwohl auch andere Typen von Hochdruck-Ventil-Systemen (Gegentakt-, Dreh-Ventile, usw.) ebenfalls funktionieren. Zusammenfassend bildet dieses System eine kleine, manuell zu bedienende Hub-Pumpe oder Minipumpe, wie sie unten beschrieben wird.

**[0068]** Während die einzelnen Pumpen-Elemente, die die Hochdruck-Pumpe **30** und den Seitenarm-Ad-

apter **110**, die in den [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#) beschrieben sind, umfassen, voneinander unabhängig und reversibel miteinander über die gewindete Spitze **54** bzw. **88** der Spritze, wie sie in den [Fig. 3](#) bzw. [Fig. 4](#) gezeigt sind, und den innengewindeten Anschluss **150** des Adapters **110** verbunden sein können, können diese beiden Elemente auch als eine einzelne Einheit konstruiert sein, wobei dann die gewindeten Elemente **54** und **88** in beiden Fällen eliminiert werden und die Röhre **80** aus rostfreiem Stahl gemäß [Fig. 4](#) und die Röhre **68** aus rostfreiem Stahl oder die Dichtscheibe **70** gemäß [Fig. 3](#) direkt mit dem Seitenarm-Adapter **110** nach [Fig. 5](#) verbunden werden, beispielsweise durch Hartlöten oder Schweißen. Wenn die beiden Teile auf diese Weise verbunden sind, sieht das ähnlich wie in den [Fig. 5](#) und [Fig. 6](#) gezeigt aus, mit der Ausnahme, dass die gewindeten Elemente durch eine hartgelötete oder geschweißte Verbindung ersetzt worden sind. Für Anwendungen, bei denen der intrapulmonale Aerosolzeuger überwiegend für das Verabreichen einer mehrfachen Dosis verwendet wird, vereinfacht das Kombinieren der beiden Pumpen-Elemente in eine einzige Einheit die Konstruktion der Vorrichtung deutlich.

**[0069]** Bei ungefähr Atmosphärendruck ist die kleine Öffnung in der Düse **20** in der Spitze des Aerosolzeugers **11**, wie sie im Detail in den [Fig. 2a](#) und [Fig. 2b](#) gezeigt ist, im Vergleich mit dem schmalsten Durchgang durch die Kombination aus der Reservoir-Spritze **112** und dem Seitenarm-Adapter **110** im Wesentlichen geschlossen, wobei die Düse **20** um einen Faktor von ungefähr 600 schmaler ist als die Durchgänge durch die Spritze **112** bzw. den Adapter **110**. Aus diesem Grund führt ein Zurückziehen des Plungers der Hochdruck-Spritze **30** dazu, dass Flüssigkeit in die Richtung, die durch den Pfeil „B“ angedeutet ist, aus dem Reservoir **112** in die Hochdruck-Spritze **30** fließt. Wenn die Hochdruck-Spritze **30** gefüllt ist, führt ein fester Druck auf den Plunger dazu, dass Flüssigkeit in die Richtung fließt, die durch den Pfeil „C“ angedeutet ist, was die Kugel **116** gegen den Sitz **118** drückt, wodurch das Rückschlagventil **114** schließt und wodurch sich ein Druck in dem System aufbaut, der dazu führt, dass an der Spitze des Aerosolzeugers **11** ein feines Aerosol erzeugt wird. Durch Hin- und Herbewegen des Plungers der Hochdruck-Spritze **30** kann der Vorgang wiederholt werden, bis das Reservoir **112** leer ist. Auf diese Art und Weise können mehrere ml an Material verabreicht werden, ohne dass die Hochdruck-Spritze **30** von dem System abgenommen werden muss.

**[0070]** Das Hochdruck-Rückschlagventil **114** in der vorliegenden Ausführungsform ist in der isolierten perspektivischen Schnitt-Ansicht in [Fig. 7](#) gezeigt. Vorzugsweise sind die Kugel **116** und der Sitz **118** aus einem sehr harten Material hergestellt, da sogar mäßig harte Materialien dazu neigen, sich zu verformen, wenn sie bei hohen Drücken gegen den Ven-

til-Sitz gedrückt werden. Diese Verformung kann dazu führen, dass die Kugel **116** auf dem Sitz **118** „festklebt“ und die Funktion des Ventils ernsthaft beeinträchtigt. Materialien mit einer angemessenen Härte für Hochdruck-Anwendungen umfassen Keramiken mit Industrie-Tauglichkeit, wie beispielsweise Rubin, Saphir und Zirkon bzw. Zirkonoxid.

**[0071]** Aufgrund des komplexen und eine genaue räumliche Anordnung erfordernden Verhältnisses, das für ein einwandfreies Funktionieren der Keramik-Teile in dem Hochdruck-Ventil **114** von Nöten ist, ist die geeignetste Form für das Hochdruck-Ventil das eines „Einbauventils“, das im Wesentlichen aus einer Hülse **120**, bevorzugt aus Metall, besteht, in der alle Ventil-Komponenten in axialer Folge angeordnet sind, so dass die dichtenden Oberflächen an den beiden Enden vorliegen. Auf diese Weise kann das Ventil einfach in den Körper der Pumpe eingeführt und dort mit einem gewindeten Fitting befestigt werden. Ein Umkehren dieses Prozesses ermöglicht es, das Ventil einfach zu entfernen, um es zu reparieren oder zu ersetzen.

**[0072]** Um ein miniaturisiertes Ventil **114** mit hohen Fluss-Raten zu erhalten, verwendet die vorliegende Ausführungsform die kleinste, einfach erhältliche Rubin-Kugel **116** (1,59 mm (1/16") Durchmesser) und einen Saphir-Sitz **118** (2,35 mm (0,0925") Durchmesser), wie sie von der Imetra Incorporation in Elmsford, New York, USA, oder der Sapphire Engineering Incorporation in Pocasset, Massachusetts, USA, erhältlich sind. Die Kugel **116** ist in einem zylindrischen Raum **122** eingeschlossen, der durch die Innenwand des Körpers **140** gebildet ist. Der Durchmesser des Raums **122** ist so gewählt (vorzugsweise 1,98 mm (0,078") in der vorliegenden Ausführungsform), dass Material frei um die Kugel **116** fließen kann, wenn das Ventil **114** geöffnet ist. Die Hülse **120** trägt zudem eine Tülle **124** des Sitzes, der mit dem Sitz **118** verbunden ist, und eine Sitz-Befestigung **125**, die im Detail in der isolierten Draufsicht der [Fig. 8a](#) und [Fig. 8b](#) gezeigt sind, so dass der Sitz **118** den Boden des Käfigs für die Kugel bildet. Ein Oberteil **128** des Kugel-Käfigs ist im Detail in der perspektivischen Ansicht in [Fig. 8c](#) gezeigt und enthält bevorzugt vier kleine Öffnungen **130** (in der vorliegenden Ausführungsform vorzugsweise mit einem Durchmesser von 0,635 mm (0,025")), die eine einzelne, zentrale, gerade Öffnung und drei am Umfang angeordnete Öffnungen aufweist, die im Bezug auf die Richtung auf die Kugel in einem Winkel angeordnet sind. Das Oberteil **128** des Kugel-Käfigs umfasst zudem bevorzugt eine untere, konkave Oberfläche, die der Kugel **116** zugewandt ist. Die Befestigung **142** des Oberteils des Kugel-Käfigs, die im Detail in der Draufsicht nach [Fig. 8d](#) gezeigt ist, hält die Elemente zusätzlich am Platz.

**[0073]** Wenn im Betrieb der Fluss in der Richtung

verläuft, die durch den Pfeil „d“ in [Fig. 7](#) angedeutet ist und die Kugel **116** beginnt, sich von dem Sitz **118** weg zu bewegen, ist die Fläche, die dem Flüssigkeitsstrom um die Kugel herum zur Verfügung steht, kleiner als diejenige, die für einen Fluss vor der Kugel zur Verfügung steht, so dass die Kugel sich schnell von dem Sitz **118** weg in die Position bewegt, die gestrichelt gezeichnet ist, wodurch sich das Ventil **114** öffnet. Wenn die Kugel das Oberteil des Kugel-Käfigs erreicht, ermöglicht es die zentrale Öffnung **130** zudem, die sich oberhalb der Kugel **116** befindet, der Flüssigkeit zudem, aus dem Kugel-Käfig hinauszufießen, wobei dessen Wirkung verhindert, dass sich ein „Kissen“ aus Flüssigkeit ausbildet, das die Bewegung des Ventils verlangsamen könnte. Die konkave Oberfläche des Oberteils **142** des Kugel-Käfigs dient zudem dazu, die Kugel **116** oberhalb des zentralen Auslasses **130** zu zentrieren. Wenn die Kugel **116** sich vor der zentralen Öffnung **130** befindet, wie durch die gestrichelten Linien angedeutet ist, ist das Ventil **114** vollständig geöffnet. Der ringförmige Raum, der durch den äußeren Durchmesser der Kugel **116** und den inneren Durchmesser des Körpers **140** gebildet ist, weist eine Querschnittsfläche auf, die mit der der Einlass- und Auslass-Öffnungen des Ventils **114** vergleichbar ist, so dass der Fluss durch das Ventil **114** nicht behindert ist. Wenn der Fluss sich umkehrt „zielen“ die unter einem Winkel verlaufenden, am Umfang vorhandenen Öffnungen **130** im Oberteil **128** des Kugel-Käfigs auf die Kugel und dienen dazu, die Kugel **116** zu zentrieren, wenn sie gegen den Sitz **118** gedrückt wird, was die Zeit minimiert, die benötigt wird, um das Ventil zu schließen und tragen dazu bei, dass das Ventil „forsch“ reagiert.

**[0074]** Die Tülle **124** des Sitzes innerhalb der Hülse **120** weist bevorzugt eine solche Länge auf, dass dann, wenn der Sitz **118** in die Tülle **124** gepresst wird, ein paar Tausendstel eines Zolls (in der vorliegenden Ausführungsform 0,0762 mm (0,0003")) des Sitzes **118** über den Rand der Tülle **124** hervorsteht. Wenn der Ventileinsatz in dem Pumpenkörper installiert ist und alle inneren (nicht zur Hülse gehörenden) Teile aufgrund des gewindeten Fittings unter axialem Druck stehen, stellt diese Anordnung sicher, dass der Ventilsitz **118** sicher am Platz gehalten ist. Das Material für die inneren Komponenten des Einbauventils sind zudem so gewählt, dass sie eine sichere Dichtung zwischen den einzelnen Komponenten untereinander und gegen die Dicht-Oberfläche des Pumpenkörpers und des gewindeten Fittings sicherstellen, wenn das System unter Druck gesetzt wird.

**[0075]** In [Fig. 9](#) ist eine teilweise Schnittansicht von vorne einer weiteren Ausführungsform eines Druck-Generators nach [Fig. 1](#) gezeigt. Wie weiter unten detaillierter beschrieben ist, umfasst der Druck-Generator, der in [Fig. 9](#) gezeigt ist, Mittel zum Begrenzen des Plunger-Hubs und Betätigungsmittel zur Bedienung mit einer Hand. In dieser Darstellung

sind das Begrenzungsmittel und das Betätigungsmittel in der [Fig. 4](#) mit der Spritze **30** gezeigt, die in [Fig. 4](#) gezeigt ist; es ist jedoch anzumerken, dass das Begrenzungsmittel und das Betätigungsmittel ebenfalls auch auf die Spritze **30** anwendbar sind, wie es in [Fig. 3](#) gezeigt ist. Die Merkmale des Begrenzungsmittels und des Betätigungsmittels, die in dem mittels und des Betätigungsmittels, die in dem Druckerzeuger nach [Fig. 9](#) gezeigt sind, sind insbesondere vorteilhaft in den Fällen, wenn der intrapulmonale Aerosolerzeuger **10** der vorliegenden Erfindung in dem „Pump“-Modus für mehrfache Dosen verwendet wird, was es erfordert, dass der Plunger in der Spritze mit einer Hin- und Herbewegung arbeitet. Der Betrieb der Spritzen, wie sie in den [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) gezeigt sind, ist insbesondere ein Vorgang, bei dem beide Hände gebraucht werden, wobei eine Hand benötigt wird, um das Außenkörperelement oder den Zylinder der Spritze festzuhalten und die andere Hand benötigt wird, um den Plunger zu bedienen. Bei den Spritzen, die in den [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) gezeigt sind, ist es möglich, dass, da die Spitze des Plungers durch die Ummantelung aus rostfreiem Stahl nicht sichtbar ist, der Plunger am Ende eines Zurückzieh-Vorgangs vollständig aus dem Zylinder herausgezogen wird, wodurch Luft in das System eindringen kann, was die Möglichkeit einer Kontamination erhöht, wenn der Plunger erneut in den Zylinder eingeführt wird. Die Merkmale des Begrenzungsmittels und des Betätigungsmittels, wie sie in [Fig. 9](#) gezeigt sind, werden weiter unten im Detail beschrieben. Es ist anzumerken, dass obwohl die Merkmale des Begrenzungsmittels und des Betätigungsmittels für die in [Fig. 9](#) gezeigte Spritze gezeigt sind, diese nicht notwendig ist, und dass jedes der Merkmale auch einzeln vorgesehen sein kann, sofern dies gewünscht ist.

**[0076]** Wie in [Fig. 9](#) gezeigt ist, umfasst das Begrenzungsmittel vorzugsweise ein Rückhaltemittel **212**, das auf dem Plunger (Zylinder) vorgesehen ist, und das mit einem Abschnitt des Körpers **214** der Spritze zusammenwirkt, wenn der Plunger in seine ausgezogene Position bewegt wird. In der vorliegenden bevorzugten Ausführungsform umfasst das Begrenzungsmittel **212** zumindest einen und vorzugsweise zwei längliche Stäbe **216** (mit einem Durchmesser von vorzugsweise 1,59 mm (0,0625")) die an den Enden, die am dichtesten bei der Spitze des Plungers liegen, leicht vergrößerte Spitzen oder Ansätze **218** (mit einem Durchmesser von 2,11 mm (0,083")) aufweisen, die so groß gewählt sind, dass sie einen größeren Durchmesser aufweisen als die Durchgangslöcher **220** (mit einem Durchmesser von vorzugsweise 1,63 mm (0,064")), die sich durch die beiden Flansche **222** erstrecken. In dieser Ausführungsform sind sowohl die Enden der Stäbe **216**, die der Spitze **218** gegenüberliegen, wie auch das Ende des Plungers, das der Spitze des Plungers abgewandt liegt, bevorzugt jeweils an einem Hin- und Her-

bewege-Körper **224**, in der vorliegenden Ausführungsform durch Schrauben, befestigt. In der bevorzugten Ausführungsform, die in [Fig. 9](#) gezeigt ist, umfasst der Hin- und Herbewege-Körper **224** einen Block **226**, der in dieser Ausführungsform im Wesentlichen rechteckig ist, und in dem die Stangen **216** und der Plunger durch einen Satz kleiner Schrauben **228** befestigt ist. In der vorliegenden Ausführungsform umfasst der Hin- und Herbewege-Körper **224** zudem eine Daumenstütze **230**, die in der vorliegenden Ausführungsform im Wesentlichen ringförmig ist und durch Passstifte **232** an dem Block **226** befestigt ist, und eine Schraube **234**, die sich durch die Daumenstütze **230** erstreckt und in den Block **226** eingreift. Wie weiter unten detaillierter beschrieben wird, ist die spezifische Konfiguration des Hin- und Herbewege-Körpers **224**, der in der vorliegenden Ausführungsform gezeigt ist, auf das Merkmal des Betätigungsmittels der vorliegenden Erfindung bezogen.

**[0077]** Der Druckerzeuger, der in [Fig. 9](#) gezeigt ist, umfasst zudem eine Hülse **236**, die eine im Wesentlichen zylinderförmige Öffnung aufweist, die sich entlang der Längsachse der Hülse erstreckt und in die das Außenkörperelement **238** des Zylinders der Spritze einführbar ist, um dieses zu umgeben. In der vorliegenden Ausführungsform ist die Hülse **236** in einer in [Fig. 9](#) gezeigten Position dadurch montiert, indem sie über die gewindete Nase **240** geschoben wird und mit dem äußeren Körper **238** des Spritzen-Zylinders eine Presspassung eingeht, wobei das obere Ende **240** der Hülse **236** mit den Flanschen **222** in Kontakt kommt. In der vorliegenden Ausführungsform umfasst die Hülse **236** zudem zwei einander gegenüberliegende Kanäle **244** innerhalb ihres oberen Endes **240**, die zu den Öffnungen **220** in dem Flansch **222** ausgerichtet sind, in dem die Stangen **216** aufgenommen sind, was dazu dient, die Stangen **216** aufzunehmen, um einen zusätzlichen Schutz zu erhalten. In der vorliegenden Ausführungsform umfasst die Hülse **236** zudem eine Fingerstütze **246**, deren Zweck im folgenden Absatz beschrieben wird.

**[0078]** Gemäß der vorliegenden Ausführungsform wird das Betätigungsmittel durch die Kombination des Hin- und Herbewege-Körpers **224** und die Fingerstütze **246** gebildet. Die Fingerstütze **246** umfasst in der vorliegenden Ausführungsform im Wesentlichen rechteckig geformte Elemente **250**, die alle im Wesentlichen U-förmige Aushöhlungen aufweisen, die in diesen ausgebildet sind, um zur Bedienung mit zwei Fingern erfasst zu werden. In einer anderen Ausführungsform kann das Element **250** als ein Ring ausgebildet sein, der eine zentrale, kreisförmige Aushöhlung aufweist, die sich durch das Element hindurch erstreckt und in den jeder Finger aufgenommen werden kann. Wie oben bereits ausgeführt, kann der Hin- und Herbewege-Körper **224** in der vorliegenden Erfindung zudem eine kranzförmige oder ringförmige Daumenstütze **230** aufweisen, obwohl, wie an-

zumerken ist, die Stütze **230** auch in anderen Konfigurationen vorgesehen sein kann. Beim Betrieb kann die Spritze, die in [Fig. 9](#) gezeigt ist, mit zwei Fingern und dem Daumen einer Hand über die Fingerstütze **246** und die Daumenstütze **230** gefasst und entsprechend einfach in eine Hin- und Herbewegung gebracht werden. Beim Zurückziehen, wenn also mit dem Daumen zurückgezogen wird, bieten die oberen Beine **260** der Fingerstütze **246** Widerstand. Beim Zusammendrücken, das heißt wenn mit dem Daumen nach innen gedrückt wird, bieten die unteren Beine **262** der Fingerstütze **246** auf gleiche Weise Widerstand. Wie oben ausgeführt, wirken die Stangen **216** und die Durchgangslöcher **220** innerhalb des Flansches **222** zusammen, um zu verhindern, dass der Plunger aus dem Zylinder herausgezogen wird, wenn der Plunger hin- und herbewegt wird.

**[0079]** In der vorliegenden Ausführungsform sind die Daumenstützen **230** und der Körper **236** jeweils aus Kunststoff hergestellt, was hinsichtlich Komfort und Gewicht vorteilhaft ist. Der Block **226** und die Stangen **217** sind in der vorliegenden Ausführungsform bevorzugt aus Metall hergestellt. Die sonstigen Abschnitte der Spritze, die in [Fig. 9](#) gezeigt sind, wurden bereits im Zusammenhang mit den Spritzen, die in den [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) gezeigt sind, beschrieben und werden aus diesem Grund hier nicht detaillierter beschrieben.

**[0080]** Für den Durchschnittsfachmann ist es zu erkennen, dass in den oben beschriebenen Ausführungsformen der Erfindung Veränderungen vorgenommen werden können, ohne von dem zugrundeliegenden breiten erfinderischen Konzept abzuweichen. Beispielsweise kann der Aerosolerzeuger durch eine Öffnung in der Wand eines Endotracheal-Schlauchs bzw. einer Endotracheal-Röhre eingeführt werden, bei der der Endotracheal-Schlauch selbst mit einem Ventilator verwendet wird, wobei der Aerosolerzeuger entweder radial oder koaxial in dem Endotracheal-Schlauch verläuft und in letzterem Fall die Spitze des Aerosolerzeugers dicht bei der ersten Bifurkation oder Carina positioniert ist. Es ist anzumerken, dass diese Erfindung daher nicht auf die besonderen offenbarten Ausführungsformen beschränkt ist, sondern dass es beabsichtigt ist, alle Modifikationen zu beanspruchen, die im Bereich der Erfindung liegen, wie sie in den beigefügten Ansprüchen definiert ist.

### Patentansprüche

1. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger (**11**), der eine Größe aufweist, um intratracheal eingeführt zu werden, oder um in eine Intratracheal-Röhre bzw. einen Intratracheal-Schlauch oder ein Bronchoskop aufgenommen zu werden, die bzw. der bzw. das in einer Luftröhre angeordnet ist, und der ausgebildet ist, um von dort aus in Nähe der Lungen ein flüssiges

Material zu versprühen, wobei der intrapulmonale Aerosolerzeuger umfasst:

ein im Wesentlichen längliches Hülsenelement (12), das ein erstes Ende und ein zweites Ende aufweist und eine sich im Wesentlichen längs durch es hindurch erstreckende Öffnung aufweist, die eine innere Hülsen-Oberfläche (21) bildet, wobei das Hülsenelement (12) ausgebildet ist zum Aufnehmen des flüssigen Materials,

einen im Wesentlichen länglichen Einsatz (16), der ein erstes Ende und ein zweites Ende aufweist und in zumindest einem Abschnitt der sich längs erstreckenden Öffnung des Hülsenelements (12) aufgenommen ist, wobei der Einsatz (16) eine äußere Oberfläche aufweist, die zumindest einen im Wesentlichen schraubenförmigen Kanal (27) aufweist, der auf der äußeren Oberfläche verläuft und sich vom ersten Ende zum zweiten Ende in eine Richtung auf die Öffnung des Hülsenelements (12) zu erstreckt und ausgebildet ist zum Durchlassen des flüssigen Materials, das von dem Hülsenelement (12) aufgenommen wird,

einen Körper (20), der ein erstes Ende und ein zweites Ende besitzt und eine sich durch ihn hindurch erstreckende Öffnung aufweist, die sich zwischen dem ersten Ende und dem zweiten Ende erstreckt, wobei der Körper (20) in zumindest einem Abschnitt der sich längs erstreckenden Öffnung des Hülsenelements (12) aufgenommen ist und zwischen dem Einsatz (16) und dem zweiten Ende des Hülsenelements (12) angeordnet ist,

ein Einsatz-Rückhaltemittel (22), das zwischen der inneren Hülsen-Oberfläche (21) und dem Einsatz (16) angeordnet ist zum Rückhalten des Einsatzes (16) innerhalb des Hülsenelements (12), wobei das Einsatz-Rückhaltemittel (22) zwischen dem Körper (20) und dem Einsatz (16) vorgesehen ist, und einem Körper-Rückhaltemittel (23), das zwischen der inneren Hülsen-Oberfläche (21) und dem Körper (20) angeordnet ist zum Rückhalten des Körpers (20) innerhalb des Hülsenelements (12), wodurch das flüssige Material aus der Öffnung in dem Körper (20) sprühbar ist.

2. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger gemäß Anspruch 1, wobei das Körper-Rückhaltemittel zudem einen ersten Ansatz (23) umfasst, der sich von der inneren Hülsen-Oberfläche (21) erstreckt und mit dem Körper (20) in der Nähe des zweiten Endes des Körpers (20) in Eingriff steht.

3. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger gemäß Anspruch 2, wobei der erste Ansatz (23) einen verlängerten Abschnitt des zweiten Endes des Hülsenelements (12) umfasst.

4. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger nach Anspruch 2, wobei das Einsatz-Rückhaltemittel zudem einen zweiten Ansatz (22) umfasst, der sich von der inneren Hülsen-Oberfläche (21) erstreckt und mit

dem ersten Einsatz (16) in der Nähe des zweiten Endes des zweiten Einsatzes (16) in Eingriff steht.

5. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger nach Anspruch 1, zusätzlich mit einem Koppelmittel (35) zum Verbinden des ersten Endes des Hülsenelements (12) mit einem Druckerzeuger (30) zum Abgeben des flüssigen Materials.

6. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger nach Anspruch 5, wobei der Druckerzeuger (30) einen Dispenser umfasst, der umfasst:

ein Innenkörperelement (52, 86), das durch ein erstes Ende,

ein zweites Ende, eine äußere Oberfläche und eine Öffnung begrenzt ist, die sich durch das Innenkörperelement zwischen dem ersten Ende und dem zweiten Ende hindurch erstreckt,

einen Kolben (74, 87), der innerhalb der Öffnung durch das Innenkörperelement vorgesehen ist und zwischen einer eingeschobenen und einer zurückgezogenen Position bewegbar ist, und

zumindest einem Außenkörperelement (68, 80), das durch ein erstes Ende, ein zweites Ende, das eine innere Oberfläche aufweist und eine äußere Oberfläche und eine Öffnung begrenzt ist, die sich durch das Außenkörperelement zwischen dem ersten Ende und dem zweiten Ende erstreckt, wobei das Innenkörperelement (52, 86) im Wesentlichen innerhalb der Öffnung durch das zumindest eine Außenkörperelement aufgenommen ist.

7. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger nach Anspruch 6, wobei zumindest ein Außenkörperelement (68, 80) im Wesentlichen aus einem ersten Material besteht und das Innenkörperelement (52, 86) im Wesentlichen aus einem zweiten Material besteht, wobei das erste Material eine im Wesentlichen höhere Zugfestigkeit aufweist als das zweite Material.

8. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger nach Anspruch 7, bei dem das erste Material ein Metall ist und wobei das zweite Material Glas ist.

9. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger nach Anspruch 6, bei dem das zumindest eine Außenkörperelement (68, 80) zudem umfasst:

zumindest zwei einander gegenüber liegende Flansche (72, 82), die in der Nähe des vorderen Endes angebracht sind und sich von diesem aus nach außen erstrecken,

ein im Wesentlichen längliches Rückhalteglied (66, 84), das eine äußere Oberfläche aufweist, die mit der inneren Oberfläche des zumindest einen Körperelements zusammenwirkt und in der Nähe des ersten Endes des zumindest einen Außenkörperelements angeordnet ist, wobei das Rückhalteelement zudem eine Öffnung aufweist, die sich in einer Längsrichtung des zumindest einen Außenkörperelements durch es hindurch erstreckt, um den Plunger (74, 87) aufzu-

nehmen und, ein Dichtelement (**64, 91**), das in der Öffnung des Außenkörperelements aufgenommen ist und zwischen dem Rückhalteelement und dem inneren Körper (**52, 86**) angeordnet ist, wobei das Dichtelement eine Öffnung aufweist, die sich in einer Längsrichtung des zumindest einen Außenkörperelements durch es hindurch erstreckt, um den Plunger aufzunehmen.

10. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger nach Anspruch 9, der zudem ein zweites Außenkörperelement (**62**) umfasst, das ein erstes Ende, ein zweites Ende, eine äußere Oberfläche und eine Öffnung umfasst, die sich durch das zweite Außenkörperelement zwischen dem ersten und dem zweiten Ende erstreckt und eine innere Oberfläche bildet, wobei das zweite Außenkörperelement zwischen dem zumindest einen Außenkörperelement (**68**) und dem Innenkörperelement (**52**) angeordnet ist, wobei das zweite Außenkörperelement im Wesentlichen innerhalb der Öffnung in dem zumindest einen Außenkörperelement angeordnet ist und wobei das Innenkörperelement im Wesentlichen in dem zweiten Außenkörperelement angeordnet ist.

11. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger nach einem der Ansprüche 9 und 10, wobei zumindest ein Körperelement (**68**) zudem eine Endwand umfasst, die an dem zweiten Ende angeordnet ist, wobei die zweite Endwand eine Öffnung aufweist, die sich durch sie hindurch erstreckt und eine im Wesentlichen längliche Spritzen-Spitze aufnimmt, wobei die Spritzen-Spitze eine Öffnung aufweist, die sich durch sie hindurch erstreckt und ausgebildet ist zum Abgeben des flüssigen Materials aus dem Innenkörperelement.

12. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger nach Anspruch 11, wobei die Spritzen-Spitze (**88**) mit der Endwand des zumindest einen Außenkörperelements (**80**) verbunden ist.

13. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger nach Anspruch 11, wobei die Spritzen-Spitze (**54**) mit dem Innenkörperelement (**52**) verbunden ist und sich durch die Öffnung durch die Endwand des zumindest einen Außenkörperelements (**68**) erstreckt.

14. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger nach Anspruch 11, wobei die Spritzen-Spitze (**54, 88**) in ihrem distalen Ende eine Öffnung und eine Dichtung (**56, 90**) umfasst, die innerhalb der Öffnung angeordnet ist.

15. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger nach Anspruch 6, wobei der Dispenser zudem ein Reservoirmittel (**112**) umfasst zum Aufnehmen einer Menge an Flüssigkeit zum Abgeben der Flüssigkeit an das Innenkörperelement, wenn der Plunger in die zurückgezogene Position bewegt wird, und zum Beenden

der Abgabe der Flüssigkeit an das Innenkörperelement durch Bewegen des Plungers in die eingeschobene Position.

16. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger nach Anspruch 15, wobei das Reservoirmittel (**112**) eine Ventilanordnung (**114**) umfasst, die eine im Wesentlichen längliche Hülse aufweist, die eine Öffnung umfasst, die sich durch sie hindurch erstreckt, um eine Kugel (**116**) und einen Ventilsitz (**118**) aufzunehmen, wobei der Ventilsitz im Wesentlichen länglich ist und eine Ventilsitz-Öffnung aufweist, die sich durch ihn hindurch erstreckt, wodurch die Kugel auf dem Ventilsitz positionierbar ist und die Ventilsitz-Öffnung im Wesentlichen abdeckt, wenn der Plunger in seine eingeschobene Position bewegt wird, um die Abgabe der Flüssigkeit aus dem Reservoirmittel zu blockieren, und wobei die Kugel von dem Ventilsitz abgehoben wird, wenn der Plunger in seine zurückgezogene Position bewegt wird, um die Flüssigkeit aus dem Reservoirmittel durch die Ventilsitz-Öffnung und an das Innenkörperelement abzugeben.

17. Intrapulmonaler Aerosolerzeuger nach Anspruch 16, wobei die Ventilanordnung (**114**) zudem eine Oberseite (**128**) eines Kugelkäfigs umfasst, die im Wesentlichen innerhalb der Öffnung durch die Hülse aufgenommen ist, so dass die Kugel zwischen der Oberseite des Kugelkäfigs und dem Ventilsitz (**118**) angeordnet ist, wobei das Oberteil des Kugelkäfigs zumindest eine Öffnung aufweist, die sich durch es hindurch erstreckt zum Hindurchtretenlassen von Flüssigkeit aus dem Reservoirmittel, wenn der Plunger in seine zurückgezogene Position bewegt wird, und zum Hindurchtretenlassen von Flüssigkeit aus dem Innenkörperelement, wenn der Plunger in seine eingeschobene Position bewegt wird, so dass die Kugel durch die Flüssigkeit von dem Innenkörperelement weg bewegt wird, um auf dem Ventilsitz angeordnet zu sein und so die Ventilsitz-Öffnung im Wesentlichen zu blockieren.

Es folgen 13 Blatt Zeichnungen

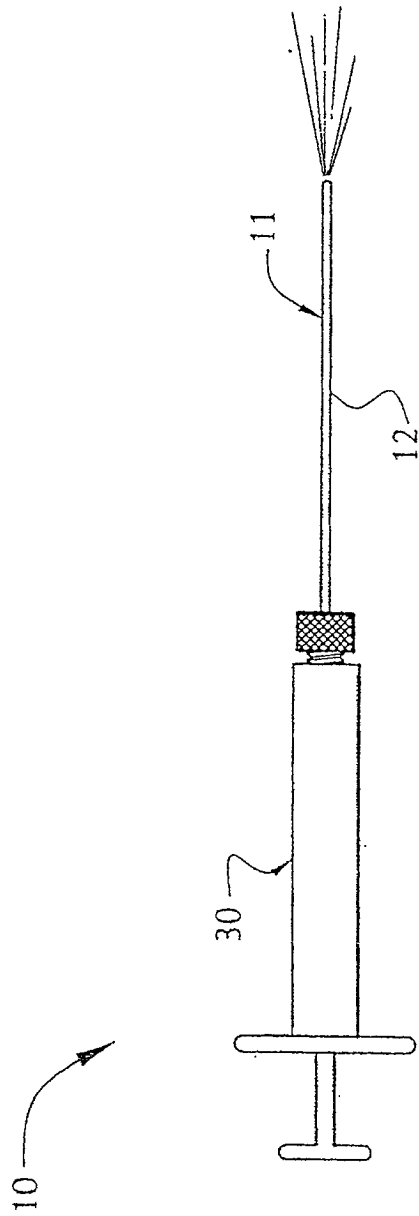


FIG. 1

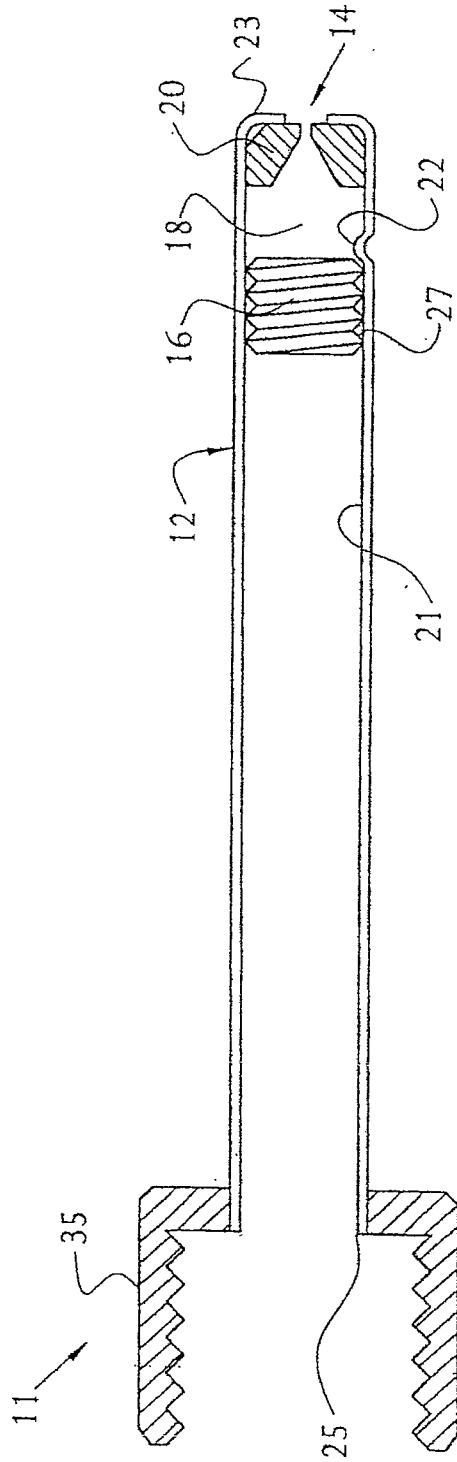
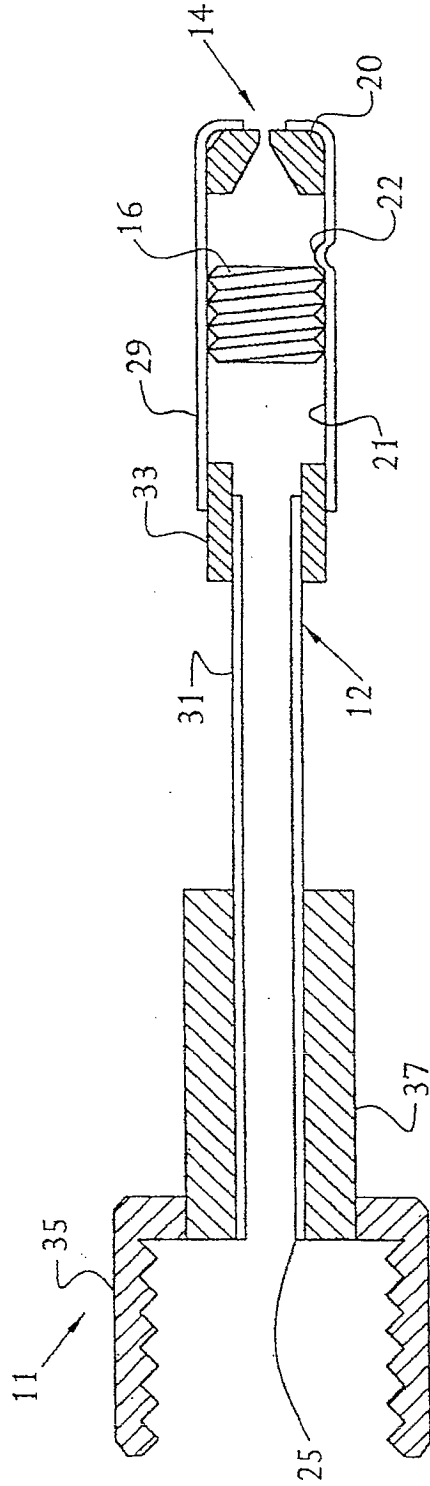


FIG. 2a



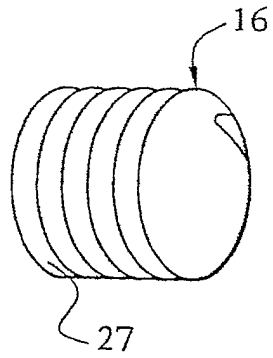


FIG. 2c

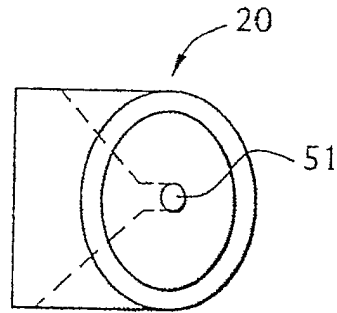


FIG. 2d

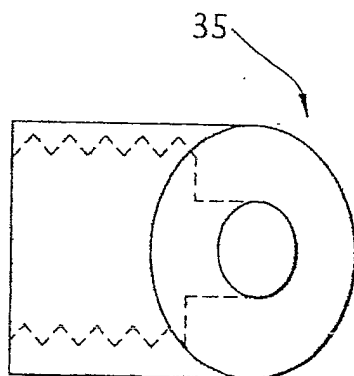


FIG. 2e

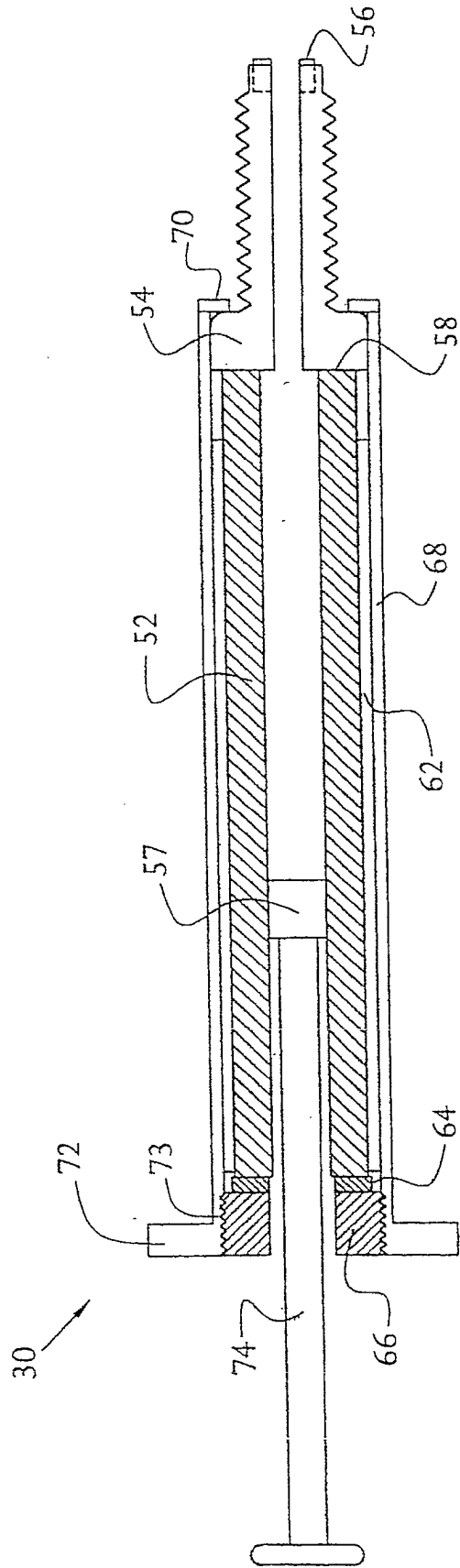


FIG. 3

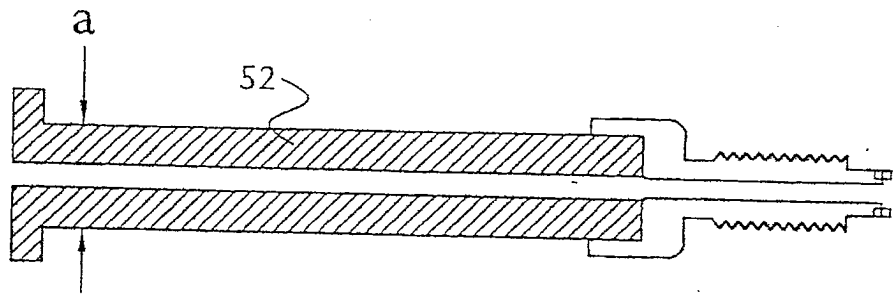


FIG. 3a

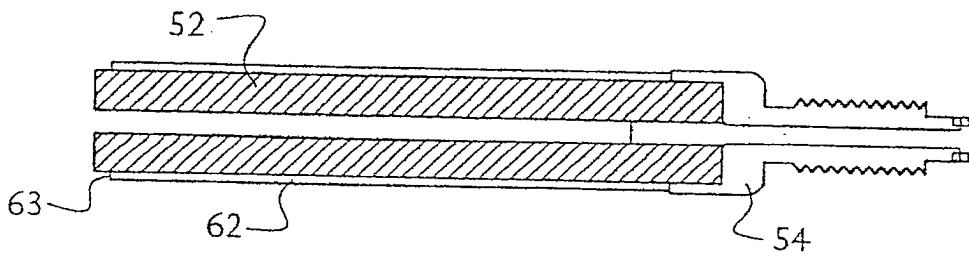


FIG. 3b

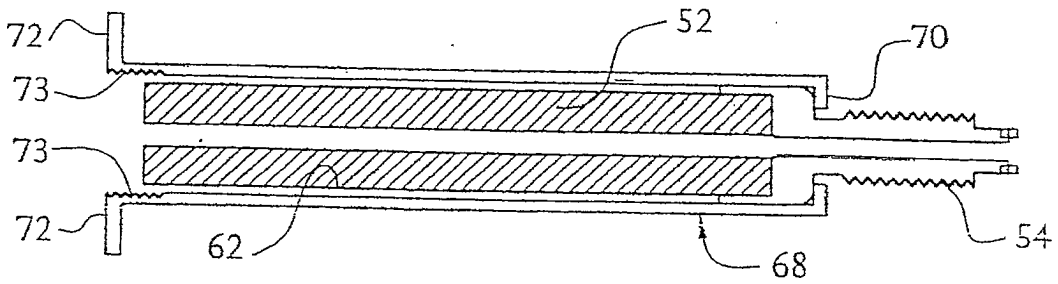


FIG. 3c

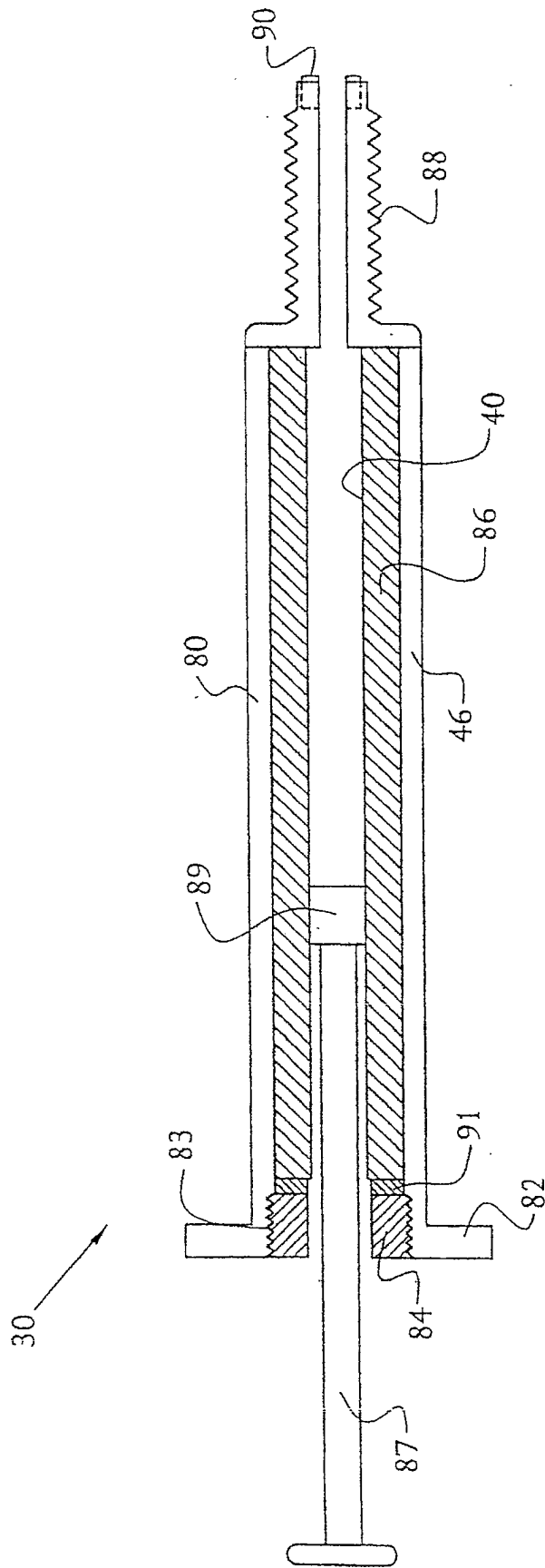


FIG. 4

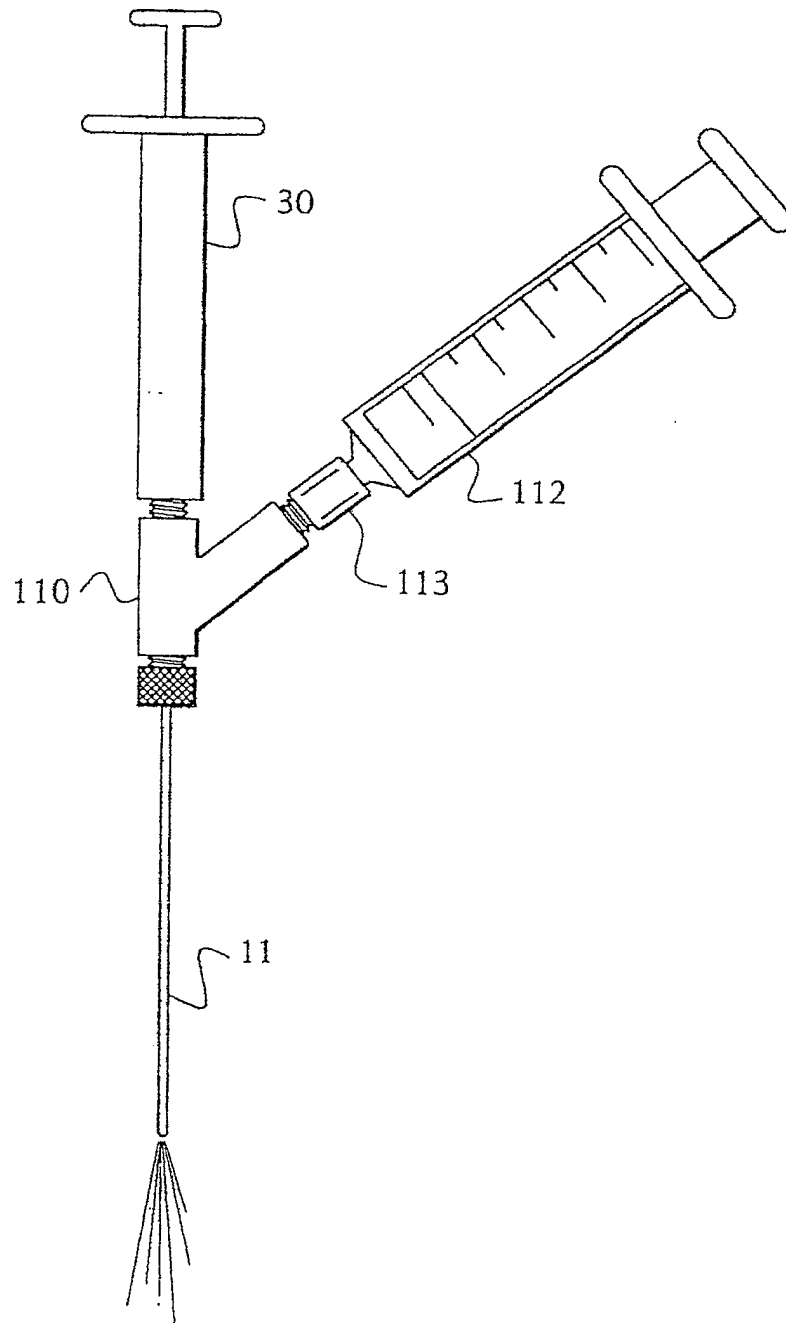


FIG. 5

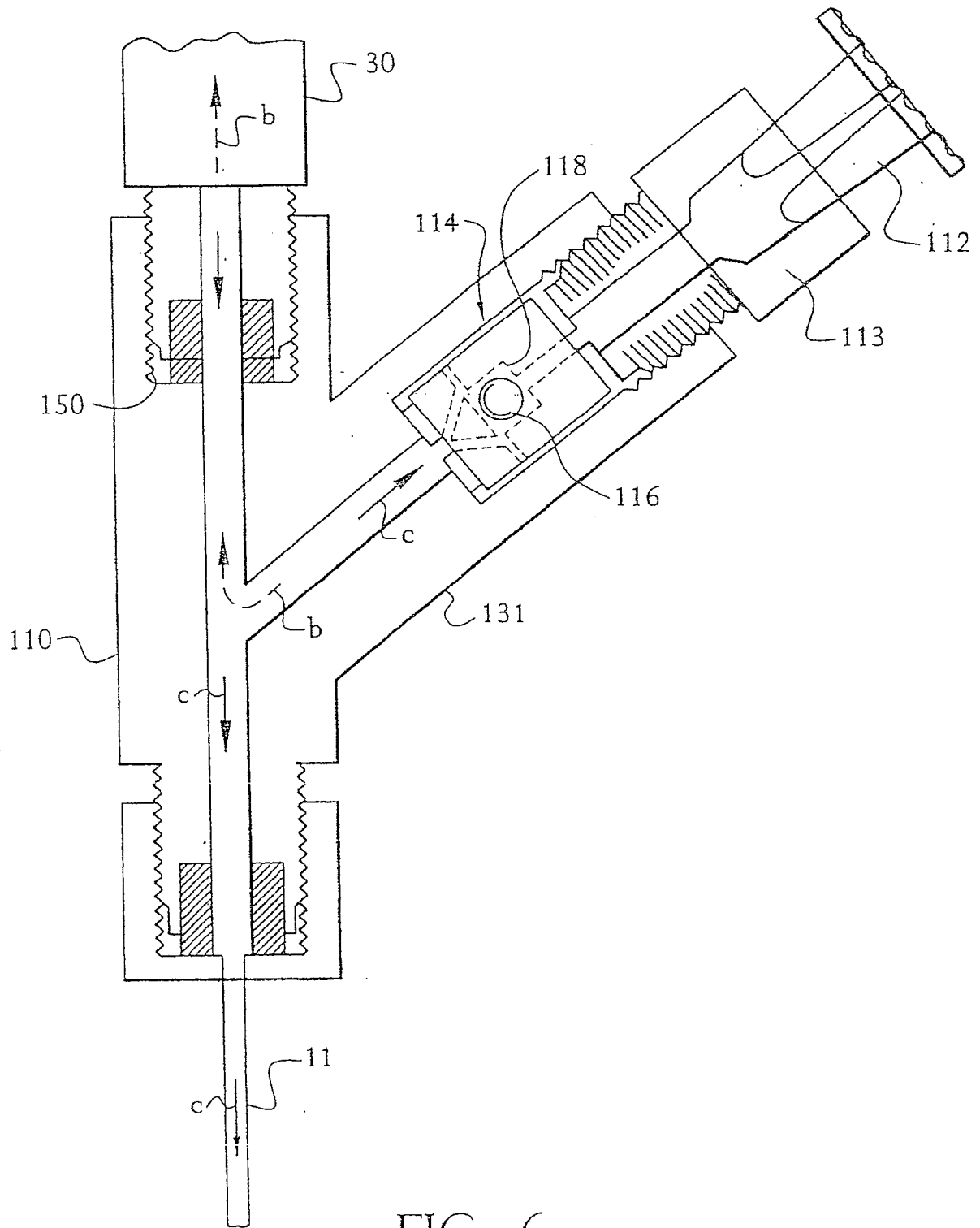


FIG. 6



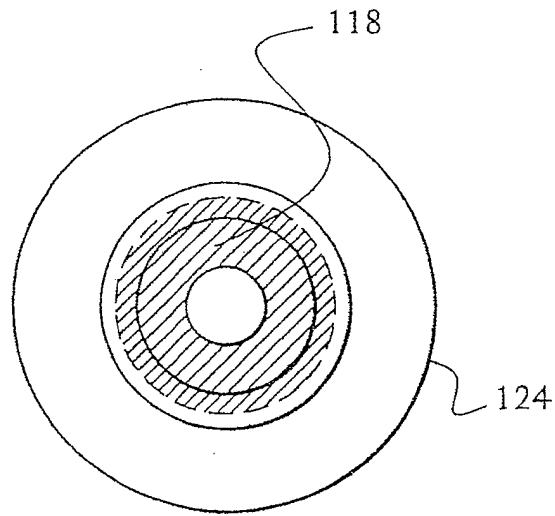


FIG. 8a

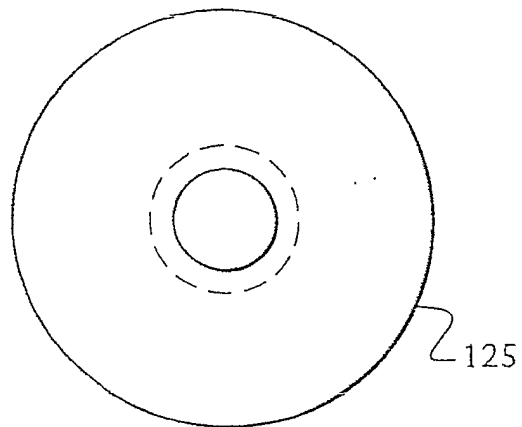


FIG. 8b

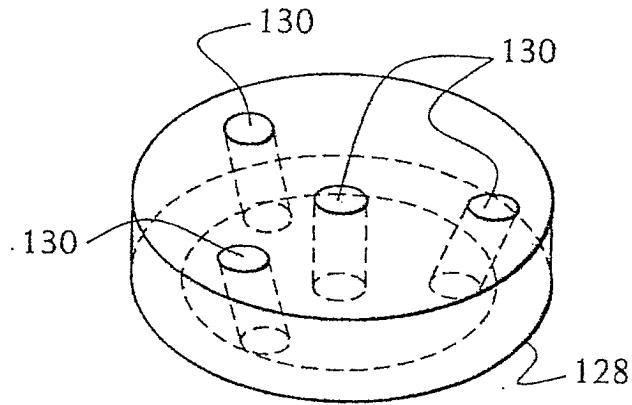


FIG. 8c

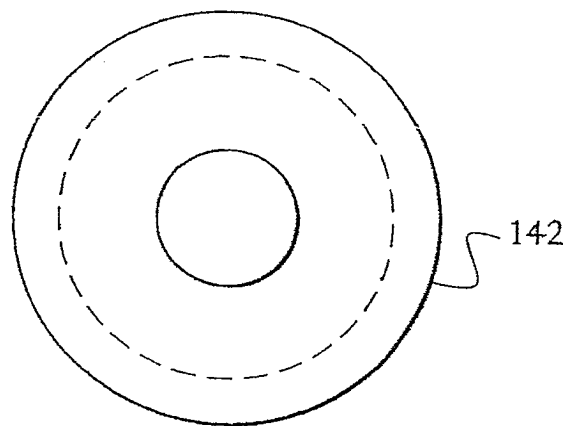


FIG. 8d

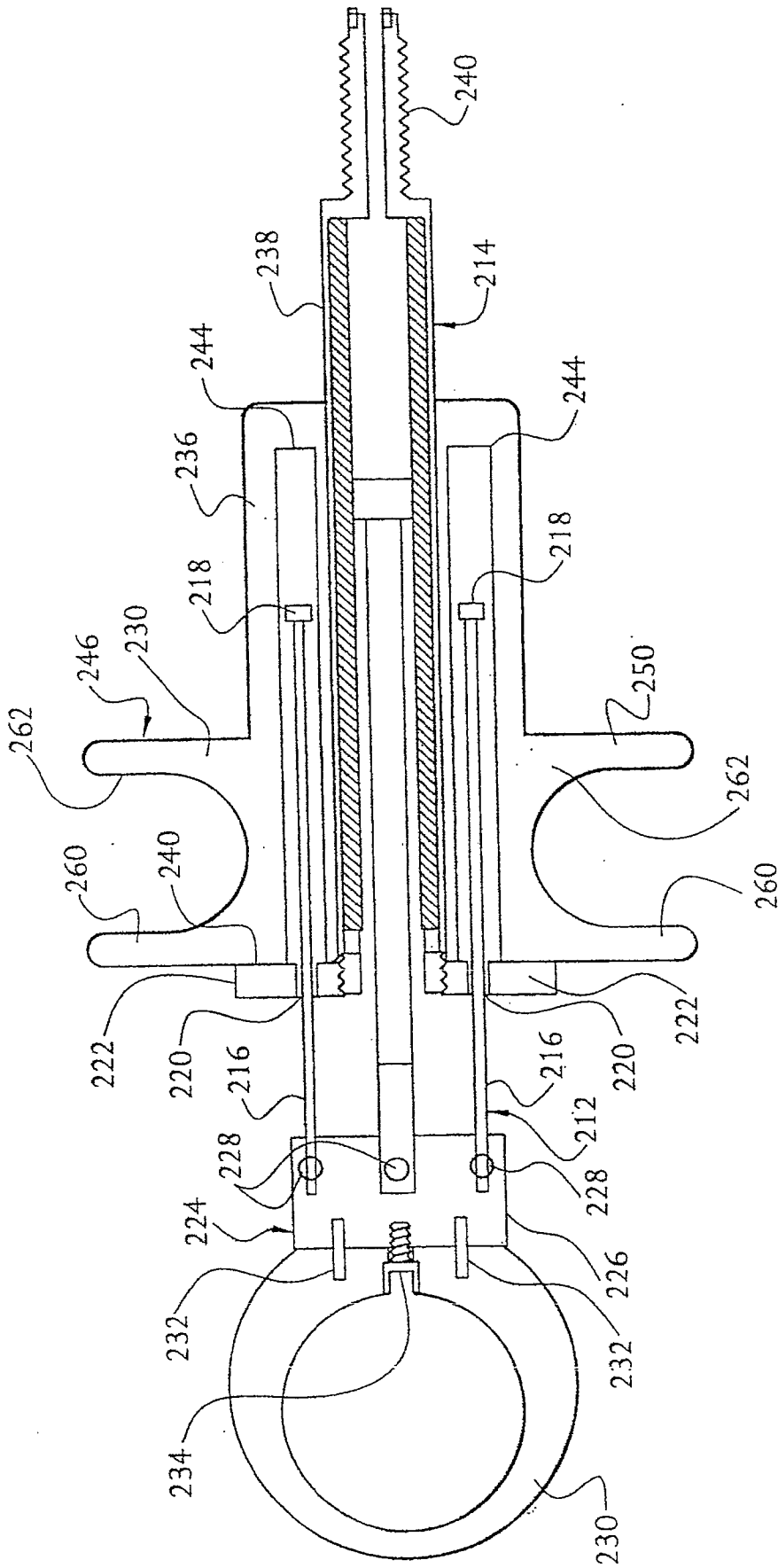


FIG. 9