(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 694 33 265 T2** 2004.07.15

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 729 369 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **694 33 265.8**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US94/12815**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 901 806.0**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 95/013843**
(86) PCT-Anmeldetag: **07.11.1994**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **26.05.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.09.1996**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **22.10.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.07.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A61M 37/00**

(30) Unionspriorität:
152589 **15.11.1993** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, ES, FR, GB, IT

(73) Patentinhaber:
Wayne State University, Detroit, Mich., US

(72) Erfinder:
SPEARS, Richard, James, Bloomfield Hills, US

(74) Vertreter:
Müller-Boré & Partner, Patentanwälte, European Patent Attorneys, 81671 München

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUM ZUFÜHREN VON SAUERSTOFF**

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] Diese Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und eine Vorrichtung zum Zuführen von Sauerstoff in eine interessierende Umgebung, wie beispielsweise Blutplasma.

Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Eine Sauerstoffverabreichung durch Beatmung kann selbst bei einem hohen angesaugten bzw. eingeatmeten Sauerstoffdruck bei potentiell reversiblen Atmungsinsuffizienzen in einer klinischen Umgebung nicht effizient sein. Derartige Zustände umfassen, daß Erwachsenen-Atemnotsyndrom, akute Lungenödeme, Einatmung eines Fremdkörpers, Lungenembolien und Atemnotsyndrom bei Kindern. Das Problem, wie derartige Zustände zu behandeln sind, ist durch die pulmonäre Toxizität verschlimmert, welche aus einem verlängerten Aussetzen an relativ hohe eingeatmete Sauerstoffdrücke resultieren kann.
[0003] Gegenwärtig erfordert der einzig potentiell gangbare, medizinische Zugang für eine systematische Beatmung bzw. Sauerstoffversorgung von Patienten eine Verwendung eines IVOX-Katheters. In derartigen Vorrichtungen tritt ein Gasaustausch an der Grenzfläche einer Membran von mehreren kleinen Röhrchen bzw. Rohren und von Blut in der inferioren Vena Cava auf. Obwohl die potentielle Nützlichkeit von derartigen Vorrichtungen klinisch bei einer kleinen Anzahl von Patienten demonstriert wurde, kann die große Größe des Katheters (7–10 mm Durchmesser), welcher in die femorale Vene eingesetzt ist, und der große Oberflächenbereich, der durch die Röhrchen dargestellt wird, in venöser Thrombose und Lungenembolie resultieren.
[0004] US Patent Nr. 4,986,809 offenbart einen perkutanen Oxigenator bzw. ein perkutanes Beatmungsgerät mit einem Y-förmigen, rohrförmigen Verbinder und einer Anzahl von hohlen gasdurchlässigen Fasern. Ein Ende von jeder Faser ist in dem ersten, oberen Arm des Verbinders angeordnet. Das andere Ende von jeder Faser ist in dem anderen, oberen Arm des Verbinders angeordnet, wobei jede Faser eine Schleife ausbildet, die sich aus der unteren Öffnung des Verbinders erstreckt. Um ein Einsetzen der Vorrichtung in eine Vene des Patienten zu führen und um einen strukturellen Support für die Faserschleifen zur Verfügung zu stellen, erstreckt sich ein Abstütz- bzw. Supportglied nach unten von dem Verbinder mit einer Öffnung an seinem distalen Ende. Jede der Faserschleifen tritt durch diese Öffnung hindurch. Die Vorrichtung wird durch einen einzigen kleinen Einschnitt in das Venensystem des Patienten eingesetzt. Eine Sauerstoffzufuhr ist an einem der oberen Arme des Verbinders angelenkt und fließt durch die Länge der Faserschleifen. Sauerstoff und Kohlendioxid diffundieren über bzw. durch die Faserwände zwischen dem Blut und dem Inneren der Faserröhrchen.
[0005] Europäische Patentanmeldung 0489496-A offenbart eine Technik zum Behandeln von Plaque-Ablagerungen auf der Arterienwand eines Patienten. Die Technik wendet einen Hochdruckstrahl von steriler Kochsalzlösung an, die auf die plattenartige bzw. Plaque-Ablagerungen gerichtet ist. Der Hochdruckstrahl ist an dem distalen Ende eines Führungsdrahts oder Katheters angeordnet, welcher durch das vaskuläre System zu der Stelle der Plaque-Ablagerungen vorgetrieben wird. Eine fakultative Entfernung des Abfalls gelingt über ein Evakuierungsloch bzw. -lumen innerhalb des Katheters.
[0006] Auf dem medizinischen Gebiet wurde eine sichere und effiziente Versorgung mit Sauerstoff von hypoxämischem Blut (durch intravaskuläre Injektion von Sauerstoffschaum oder einem Sauerstoff freisetzenden Material) früher nicht erreicht. Eine Verlegung von Kapillaren durch Surfactant-stabilisierten Schaum, der sich inadäquat mit Blut mischt, oder eine Freisetzung von toxischen Abbauprodukten (umfassend bzw. beinhaltend toxische Sauerstoffreste) eines Sauerstoffvorläufers würde typischerweise auftreten.
[0007] Dementsprechend ist es ein Ziel der vorliegenden Erfindung, Mittel zum Einspritzen von Sauerstoff in ein hypoxämisches Medium ohne Blasenbildung oder Koaleszenz zur Verfügung zu stellen.
[0008] Es ist ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung, die Größe von irgendwelchen Blasen, die bei einer Sauerstoffbereitstellung gebildet werden, so klein zu machen, daß ein Mischen schnell erreicht werden kann, wodurch eine exzessive bzw. übermäßige Blasenkoaleszenz und ein Anhaften zwischen großen Anzahlen von Blasen nicht auftritt.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0009] In Übereinstimmung mit der Erfindung werden ein neues Verfahren und eine Vorrichtung zur Verteilung bzw. Zufuhr von Sauerstoff in einer Umgebung von Interesse, wie Blutplasma, geoffenbart. Die Umgebung hat die Charakteristik einer niedrigen Sauerstoffkonzentration vor einer Verabreichung bzw. Zufuhr.
[0010] Das Verfahren umfaßt ein Bereitung von Sauerstoff für eine Zuführung in eine Umgebung von Interesse, worin das Verfahren außerhalb des menschlichen oder tierischen Körpers ausgeführt wird, gekennzeichnet durch die Schritte:
Ausbilden bzw. Vorbereiten einer Mischung von Sauerstoff und einer Flüssigkeit;
Komprimieren der Mischung, so daß sich Sauerstoff in der Flüssigkeit löst, um eine Sauerstoff-angereicherte Flüssigkeit zu bilden; und
Verteilen bzw. Zuführen der Sauerstoff-angereicherten Flüssigkeit an eine Verrohrung bzw. Rohrleitung, die einen Innendurchmesser und eine Länge aufweist, welche den Sauerstoff in Lösung hält und eine Ausbildung von Blasen in der Sauerstoff-angereicherten Flüssigkeit verhindert.
[0011] In Übereinstimmung mit einem weiteren As-

pekt der vorliegenden Erfindung wird eine Vorrichtung zum Zuführen von Sauerstoff in eine Umgebung von Interesse, wie Blutplasma, zur Verfügung gestellt, wobei die Vorrichtung, welche einen Katheter beinhaltet, gekennzeichnet ist durch:
eine oder mehrere Hochdruckleitungen, von welchen jede ein distales Ende aufweist, das einen oder mehrere Kanäle aufweist, wobei daß jeder Kanal einen Innendurchmesser von 1– 10 μm über einige Millimeter bis einige Zentimeter eines axialen Abstands aufweist, so daß ein primärer Widerstand gegen einen Fluß bzw. Strom an dem distalen Ende liegt.
[0012] Andere Ziele und Vorteile der Erfindung werden beim Lesen der folgenden detaillierten Beschreibung und bei Bezugnahme auf die folgenden Zeichnungen offensichtlich werden.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0013] **Fig.** 1 ist ein schematisches Diagram einer Vorrichtung, die verwendet wird, um ein Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung eines Einspritzens von Sauerstoff in Blutplasma auszuführen;
[0014] **Fig.** 2 ist eine Längsschnittansicht eines Katheters, der in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung aufgebaut bzw. konstruiert ist;
[0015] **Fig.** 3 ist eine Querschnittsansicht einer alternativen Ausbildung eines Katheters, der in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung konstruiert ist.

BESTE ART(EN) ZUR AUSFÜHRUNG DER ERFINDUNG

[0016] Unter Bezugnahme auf **Fig.** 1–3 der Zeichnungen beinhaltet eine Vorrichtung, die verwendet wird, um das geoffenbarte Verfahren auszuführen, einen geeigneten Hydraulikkompressor **10** zum Verteilen bzw. Zuführen eines flüssigen Trägers (wie Wasser) unter Druck. Er und ein Sauerstoffzylinder **12** sind über eine geeignete Rohrleitung mit einem Hochdruckreservoir **14** des flüssigen Trägers und Sauerstoff verbunden. Ein Filter **16** ist in Fluidwechselwirkung bzw. -verbindung mit dem Vorratsbehälter **14**. Das Filter hat typischerweise eine Maschengröße unter etwa 1 Mikrometer und dient dazu, um feine feste Teilchen von Ausflüssen, die aus dem Reservoir bzw. Vorratsbehälter **14** austreten, zu entfernen. Nachdem sie durch ein Ventil **18** hindurchgetreten sind, werden die Ausflüsse in der Form von in Wasser gelöstem Sauerstoff unter Druck einem Siliziumdioxid-Kapillarröhrchen **20** vor einem Injizieren bzw. Einspritzen in eine Umgebung von Interesse, wie hypoxämisches Blutplasma **22** über einen Katheter zugeführt.
[0017] Ebenfalls vorhanden, jedoch nicht dargestellt, sind geeignete Mechanismen für die Steuerung bzw. Regelung der Temperatur, des Drucks und des Flusses. Es wird zuerst das Verfahren beschrieben und dann die Vorrichtung, die in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung verwendet wird.
[0018] In größerem Detail umfassen die bevorzugten Verfahrensschritte zum Verteilen bzw. Zuführen von Sauerstoff in eine Umgebung von Interesse, wie Blutplasma, die das Charakteristikum bzw. Merkmal einer niedrigen Sauerstoffkonzentration vor einer Verabreichung bzw. Zufuhr aufweist, die Schritte:

1. Herstellen bzw. Zubereiten einer Mischung von Sauerstoff und einer Flüssigkeit, wie Wasser, oder einer 5%-igen Lösung von Dextrose in Wasser (D_5W);
2. Komprimieren der Mischung (in dem Hochdruckvorratsbehälter **14**), so daß sich der Sauerstoff in der Flüssigkeit löst, um eine mit Sauerstoff angereicherte Flüssigkeit auszubilden;
3. Zuführen bzw. Liefern der mit Sauerstoff angereicherten Flüssigkeit zu einem Katheter, der einen Innendurchmesser und eine Länge aufweist, welche wenigstens einen Teil des Sauerstoff in Lösung hält und die Ausbildung von irgendwelchen Blasen verhindert, welche aus der mit Sauerstoff angereicherten Flüssigkeit bei einem Austreten aus dem Katheter austreten können;
4. Positionieren des Katheters in dem Blutplasma;
5. Injizieren der mit Sauerstoff angereicherten Flüssigkeit in die an Sauerstoff verarmte Umgebung durch den Katheter, so daß eine Blasenbildung nicht während der Injektion oder während der einer Sauerstoffversorgung der an Sauerstoff verarmten Umgebung auftritt.

[0019] In einer Serie von Experimenten kann in Wasser (oder D_5W oder einen anderen Kristalloid) gelöster Sauerstoff bei einer relativ hohen Gaskonzentration in der Größenordnung von 3–6 cm^3 Sauerstoff pro Gramm Wasser in eine wässrige Umgebung mit im wesentlichen keiner Blasenbildung verteilt bzw. zugeführt werden. Sauerstoff von einem standardmedizinischen Gaszylinder **12** wurde zu dem Hochdruckvorratsbehälter **14** zugeführt, welcher Wasser aus dem Kompressor **10** enthielt. Der Hochdruckvorratsbehälter **14** war von der Gasquelle **12** isoliert. Ein Kolben wurde durch den hydraulischen Kompressor **10** bewegt, um die Wasser/Sauerstoffmischung in dem Vorratsbehälter **14** auf einen Druck höher als jenen zu setzen, der erforderlich ist, um das Gas vollständig zu lösen, beispielsweise in dem Bereich von 1 kbar für 3–6 cm^3 Sauerstoff pro Gramm Wasser. Nachdem es durch geeignete Filter **16** hindurchgetreten ist, wird das Wasser mit dem gelösten Sauerstoff dann bei demselben Hochdruck (etwa 0,5 bis 1 kbar) zu einer Kapillarverrohrung **20** zugeführt.
[0020] Die Ausbildung von irgendwelchen Blasen, die aus dem distalen Ende des Kapillarrohrs ausgestoßen werden, ist eine Funktion des Innendurchmessers des Rohrs bzw. der Verrohrung. Kapillarröhrchen aus geschmolzenem Siliziumdioxid (Polymicro Technology) mit Innendurchmessern im Bereich von 1 μm bis 75 μm wurden in bezug auf das Auftreten und die Größe von ausgestoßenen Blasen

untersucht, wie dies auf Videoaufzeichnungen von einem Lichtmikroskop festgestellt wurde.

[0021] Der kritischste Parameter, welcher es einer Sauerstoff- oder anderen Gas-) -blase ermöglicht, in einer wässrigen Umgebung zu verschwinden, ist ihre Größe. Blasen in der Größenordung von 3–5 μm verschwinden in einem kleinen Bruchteil einer Sekunde, eine Beobachtung, die die mit jenen in der Literatur betreffend Verschwindensraten von Luftblasen übereinstimmt. Beispielsweise kann eine 2 μm Blase in 10 ms verschwinden.

[0022] Wenn Fluid aus dem distalen Ende eines Siliziumdioxidröhrchens ausgestoßen wird, das auf 7 μm oder weniger Innendurchmesser über eine Länge von ca. 1 bis 30 mm von einem 30 μm Innendurchmesser-Röhrchen gezogen ist, werden keine Blasen beobachtbar sein, wenn das Fluid unter Wasser eingebracht wurde, trotz der Tatsache, daß der Sauerstoffgehalt so hoch wie 5 cm^3 Gas/g Wasser war.

[0023] Diese Beobachtungen legen nahe, daß es möglich sein sollte, mit diesem Zugang Sauerstoff über einen Katheter zu liefern bzw. zu verteilen, der in dem rechten Vorhof oder einer großen Vene angeordnet ist, ohne daß irgendeine Blasenbildung auftritt. Daher würden Probleme betreffend die Blasenbildung, wie eine Schaumbildung, Okklusion von pulmonären Kapillaren usw., umgangen.

[0024] Zusätzlich sollte es möglich sein, Sauerstoffhydratteilchen in ursprünglich gasfreiem Wasser zu suspendieren, ohne Bedenken einer übermäßigen Hydratzersetzung oder exzessiven Diffusion von Sauerstoff in den flüssigen Wasserträger. Dies deshalb, da bei 0°C (oder 120 bar Gasdruck, welcher durch den hydrostatischen Druck von 1 kbar weit überschritten ist) beispielsweise eine Konzentration von etwa 4–5 cm^3 Sauerstoff in flüssigem Wasser einen Punkt auf der Phasendiagramm-Gleichgewichtslinie zwischen festem Hydrat und Flüssigkeit, die mit Gas gesättigt ist, darstellt, so daß die Tendenz, daß Hydrat gebildet wird, ebenso groß ist, wie jene, daß sich das Hydrat zersetzt.

[0025] In einem Experiment zum Verteilen bzw. zum Zuführen von Sauerstoff in Blut wurde ein Hydraulikkompressor (Leco/Tem-Press Div.) verwendet, um eine Mischung aus Sauerstoff und 5% Dextrose in Wasser (D_5W) in einem Zwei-Kopf-Hochdruckkessel zu komprimieren. Die 27 cm^3 Innenvolumen der letzteren wurden ursprünglich mit D_5W befüllt, mit der Ausnahme, daß ein kleines Volumen (1–3 cm^3) vor einem Verschließen des Behälters entfernt wurde.

[0026] Nach einem Verschluß des Behälters wurde das distale Ende des Behälters mit Sauerstoff für etwa 15 Sekunden über einen Tank des letzteren mit einem Druck von 2500 psi unter Druck gesetzt. Der Behälter wurde dann von der Sauerstoffquelle isoliert. Ein 3 cm langer, rostfreier Stahlkolben, der mit entweder zwei oder drei O-Ringen versehen war, wurde an dem proximalen Ende des Hochdruckbehälters angeordnet, so daß nach einem Verschließen des Behälters, einem unter Druck Setzen mit Sauerstoff und einer Isolierung von der Sauerstoffquelle die D_5W-Sauerstoff-Mischung dann durch eine Bewegung des Kolbens komprimiert wurde, der durch den hydraulischen Kompressor mit einem Druck von 3.000 bis 15.000 psi angetrieben ist.

[0027] Nachdem 10 Minuten oder länger der Sauerstoff in dem D_5W lösen gelassen wurde, wurde ein Ventil an dem distalen Ende des Behälters geöffnet, um einen Strom der Mischung durch ein 1/16" Außendurchmesser, 1/64" Innendurchmesser SS-Röhrchen zu erlauben, welches mit einer Faseroptik aus hohlem, geschmolzenem Siliziumdioxid über ein Hochdruck-Niedrigwiderstands-Filter verbunden war, welches mit 5 μm gesinterten, gepulverten SS-Metallfiltern versehen war.

[0028] Typischerweise wurde ein 30 μm oder 50 μm Innendurchmesser (entweder 363 μm oder 144 μm Außendurchmesser) hohles Kapillarröhrchen aus geschmolzenem Siliziumdioxid (Polymicro Technologies) an dem distalen Ende des Verteilungssystems verwendet und das Siliziumdioxidröhrchen wurde an seinem distalen Ende in einer Propanfackel auf einen Innendurchmesser von 1 bis 10 μm über einige Millimeter axialer Distanz gezogen. Der Primärwiderstand gegenüber einem Fluß lag an diesem Ort und der Fluß wurde daher durch die Geometrie an diesem Ort ebenso wie durch den angelegten Druck beherrscht.

[0029] Wenn die distale Spitze unter entgastes Wasser eingetaucht wurde, war die bemerkenswerte Erkenntnis, daß keine Blasen für eine Sauerstoffkonzentration von 1 bis etwa 5 cm^3 Sauerstoff/g D_5W beobachtbar waren, wenn der Innendurchmesser der distalen Spitze des hohlen Kapillarröhrchens weniger als etwa 7 μm betrug.

[0030] Um die Wirkung der Infusion der Sauerstoff/D_5W-Mischung auf die Sauerstoffanreicherung von Blut oder auf die Blutelementintegrität zu überprüfen, wurden 20–33 cm^3 citriertes, venöses Hundeblut in einem Becher angeordnet. Die Luft über dem Blut wurde mit einem Inertgas, wie Helium, ersetzt und der Becher wurde mit Paraffin abgedeckt. Ein Oximetrics-Sauerstoff-Sättigungskatheter für eine kontinuierliche Überwachung der Sauerstoffsättigung wurde in dem Blut angeordnet. Ein Magnetrührer wurde bei der niedrigsten Einstellung verwendet, um das Blut vorsichtig zu vermischen, während das hohle Siliziumdioxid-Kapillarröhrchen in das Blut vor einem Zuführen der Sauerstoff/D_5W-Mischung eingetaucht wurde.

[0031] Typischerweise hatte die Sauerstoffsättigung ein Basisniveau von 15% bis 40%. Die Infusion wurde beendet, wenn die Sauerstoffsättigung auf 80% oder mehr anstieg. In allen Fällen war die Sauerstoffsättigung vergleichbar mit bzw. im richtigen Verhältnis zu der zugeführten Sauerstoffmenge (berechnet aus der gemessenen Flußgeschwindigkeit bzw. Strömungsrate von D_5W und dem Sauerstoffgehalt des Fluids).

[0032] Der Innendurchmesser des Kapillarröhr-

chens an seinem distalen Ende wurde durch Inspektion unter einem Lichtmikroskop, das mit einer Videokamera oder einem Farbmonitor gekoppelt war, bei einer Gesamtvergrößerung von etwa 1000 X gemessen. Die Kenntnis der Flußgeschwindigkeit und des Innendurchmessers des Röhrchens an seinem distalen Ende erlaubte eine Berechnung der Flußgeschwindigkeit an diesem Ort. Die Flußgeschwindigkeit wurde dann mit Messungen von freiem Plasmahämoglobin verglichen. Das letztere wurde nach einem Zentrifugieren von Blutelementen spektrophotometrisch in dem Plasma (überstehende Lösung) durch die Absorption bei 572 nm (eine starke Absorptionsspitze von Hämoglobin) bestimmt. Die Ergebnisse sind mit Erkenntnissen von anderen Untersuchenden konsistent bzw. übereinstimmend, welche festgestellt haben, daß eine markierte Erythrozytenhämolyse bei Flußgeschwindigkeiten von mehr als 2.000 cm/s auftritt. Wenn die Flußgeschwindigkeit kleiner als 400 cm/s war, wurde kein Auftreten einer Hämolyse gefunden.

[0033] Es ist somit möglich, Blut ohne irgendeine Blasenbildung oder Erythrozytenhämolyse mit Sauerstoff anzureichern bzw. zu versorgen.

[0034] In einer Ausbildung dieser Erfindung wurde ein Bündel aus 25 Kapillarröhrchen aus geschmolzenem Siliziumdioxid mit einem Innendurchmesser von 105 µm und einem Außendurchmesser von 144 µm pro Röhrchen in einer Flamme so gezogen, daß der Außendurchmesser des Bündels ausreichend klein war, um es in einem Kapillarröhrchen aus geschmolzenem Siliziumdioxid mit einem Innendurchmesser von 30 µm bis 150 µm anzuordnen. Die Länge des Bündels war in jedem Fall nur einige wenige Millimeter und das Bündel wurde an das äußere Kapillarröhrchen durch Härten in einer Flamme gebunden. Jedes kleine Röhrchen, welches nun einen Innendurchmesser von etwa 5 µm aufwies, stellte dieselben kleinen Bläschen und die Flußgeschwindigkeit wie das oben beschriebenen System zur Verfügung und der Gesamtfluß von dem äußeren Siliziumdioxidröhrchen war einfach die Summe der individuellen Röhrchen. Typischerweise kann eine Flußgeschwindigkeit bzw. Strömungsrate von wenigstens 0,01 cm^3/min durch ein 5–7 µm (Innendurchmesser) Röhrchen erreicht werden, so daß die gesamte Strömungsrate des Bündels von Röhrchen wenigstens 0,25 cm^3/min betrug. Durch die Verwendung eines Außenröhrchens mit einem Innendurchmesser von 150 µm können etwa 280 Röhrchen mit einem Innendurchmesser von 6 µm an der distalen Spitze angeordnet bzw. positioniert werden und eine Strömungsrate von mehr als 2 cm^3/min kann mit dem Außenröhrchen erreicht werden. Zusätzlich können Außenröhrchen mit dem Bündel von kleinen Röhrchen zusammengefaßt werden, um einen gewünschten Fluß zu erreichen und zu nivellieren bzw. auszugleichen.

[0035] In dem System mit relativ geringer Sauerstoffausbeute, das oben beschrieben ist, worin 2 bis etwa 5 cm^3 Sauerstoff pro Gramm D_5W zugeführt werden können, können Sauerstoffhydratteilchen suspendiert sein, um eine bedeutend größere Sauerstoffausbeute pro Gramm D_5W zur Verfügung zu stellen. Bei einer Sauerstoffkonzentration von 4–5 cm^3 Sauerstoff/g D_5W bei 0°C–4°C ist die Konzentration ausreichend, um jegliche Hydratzersetzung vor einem Austreten aus dem Kapillarröhrchen zu verhindern. Mit der Verwendung eines Jet Pulverizers war es möglich, Eis auf eine mittlere Teilchengröße von 1–2 µm zu mahlen und es sollte daher möglich sein, eine Mischung von Sauerstoffhydrat und üblichem bzw. gewöhnlichem D_5W gemeinsam auf diese kleine Abmessung zu mahlen. Die Hydratteilchen werden unter Druck (z. B. mehr als 300 psi bei 0°C) fest bleiben, während das übliche D_5W einen flüssigen Träger für die Hydratteilchen zur Verfügung stellen wird. Der letztere sollte leicht durch das Röhrchen, das einen Innendurchmesser von 3 bis 7 µm aufweist, hindurchtreten können.

[0036] Der austretende Strom an dem distalen Ende des Kapillarröhrchens kann auf zahlreiche Weisen modifiziert werden, um ein Mischen zu erhöhen, eine Strömungs- bzw. Flußgeschwindigkeit zu verändern usw., so daß ein gleichmäßiges Mischen mit Blut ohne mechanisches Trauma für Blutelemente erreicht werden kann.

[0037] Weitere Experimente mit einer Strobe- bzw. Stroboskop-Lichtquelle haben eine weitere Einsicht in die Oxygenierung bzw. Sauerstoffanreicherung von Blut gebracht. In einem Experiment wurde ein 30 cm^3 Leco-Hochdruckbehälter mit 5 g% Dextrose in Wasser befüllt. Dann wurde ein kleines Volumen des letzteren (2 bis 8 cm^3) entfernt, bevor der Behälter mit einer Quelle von komprimiertem Sauerstoff, typischerweise einem Standardsauerstoffzylinder mit 1500 bis 2500 psi für einen Zeitraum von etwa 15 s verbunden wurde. Der Behälter wurde dann von der Sauerstoffquelle isoliert und die Inhalte des Behälters wurden durch einen Kolben, der durch einen Hydraulikkompressor angetrieben ist, auf einen Druck von 5.000 bis 15.000 psi für 15 Minuten oder länger komprimiert.

[0038] Der Hochdruck zwang das gesamte Sauerstoffgas dazu, sich in der Flüssigkeit aufzulösen, so daß keine Blasen vorhanden waren. An dem distalen Ende des Behälters verband ein Ventil den letzteren mit einem bei Hochdruck gesinterten Metallfilter mit einer mittleren Porengröße von 0,5 µm. Ein Siliziumdioxid-Kapillarröhrchen wurde an seinem proximalen Ende in einer Kapillarrohranordnung aus rostfreiem Stahl angeordnet, welche mit dem distalen Ende des Filters verbunden war. Das distale Ende des Kapillarröhrchens, welches einen typischen Innendurchmesser von 30 bis 150 µm aufwies, wurde in einer Propanfackel auf einen Innendurchmesser von 2 bis 25 µm gezogen. Alternativ wurden 1–3 cm Länge eines 5 µm Innendurchmesser/140 µm Außendurchmesser Siliziumröhrchens in dem distalen Ende eines Röhrchens mit 150 µm Innendurchmesser mit Epoxidharz geklebt. Wenn die mit Sauerstoff angereicherte Flüs-

sigkeit durch das Siliziumdioxid-Kapillarröhrchen gezwungen wurde, bestand der größte Widerstand gegenüber einem Fluß an dem distalen Ende dieses Röhrchens, so daß der Druck in dem nicht geneigten bzw. sich nicht verjüngenden Ende des Röhrchens gleich bzw. ähnlich jenem in dem Druckbehälter (5.000 bis 15.000 psi) war. Aufgrund des hohen Widerstands am Ende des Siliziumdioxidröhrchens lag die Strömungsrate typischerweise in dem Bereich zwischen 0,002 cm^3 bis 0,05 cm^3 pro Minute.

[0039] Der Fluidstrom, welcher aus dem distalen Ende des Röhrchens austrat, wurde unter einem Lichtmikroskop bei entweder 100 X oder 400 X Vergrößerung gesehen bzw. betrachtet. Ein 20 Nanosekunden Breitspektrum Stroboskop-Licht (Model 437B High Intensity Nanopulse System, Xenon, Inc.) hat die Bewegung des Stroms "eingefroren", von dem angenommen bzw. abgeschätzt wurde, daß er eine Geschwindigkeit von 100 bis 4000 cm/s besaß. Photographische Aufzeichnungen wurden auf einem Tmax P3200 Kodak Film mit einer Kamera, die auf dem Mikroskop festgelegt wurde, gemacht. Der Strom wurde in Luft, unter Wasser und schließlich unter Plasma beobachtet.

[0040] Die Ergebnisse dieser Studien zeigten, daß, obwohl Blasen unverändert vorhanden waren, wenn der Strom in Luft gesehen wurde, wie dies durch eine wachsende Tröpfchengröße nachgewiesen war, keine Blasen in irgendeinem Teil der Ströme ausgebildet oder vorhanden waren, welche unter Wasser oder Plasma gesehen wurden, wenn der Sauerstoffgehalt der Flüssigkeit etwa 5 cm^3 pro Gramm oder weniger betrug und der Innendurchmesser des sich verjüngenden distalen Endes des Siliziumdioxidröhrchens 7 µm oder weniger betrug.

[0041] Für niedrigere Sauerstoffkonzentrationen in der Größenordnung von 1 bis 1,5 cm^3 pro Gramm wurde ein größerer Innendurchmesser (< 25 µm) des sich verjüngenden Endes des Siliziumdioxid-Kapillarröhrchens ohne Blasenbildung verwendet. Eine Flußgeschwindigkeit über einem Bereich von 100 bis 4000 cm/s und ein antreibender hydraulischer Druck über 2.000 bis 15.000 psi hatten keinen Effekt auf diese Beobachtung.

[0042] Studien durch andere Forscher (z. B. Hemmingsen E. A., Cavitation In Gas-Supersaturated Solutions, J. Applied Physics 1: 213–218, 1975) haben gezeigt, daß Wasser bis zu einem gewissen Ausmaß mit Gasen übersättigt sein kann, und daß nach hydraulischer Kompression der Gas/Wasser-Mischung bei 0,5 bis 1 kbar, um alle Gaskerne zu lösen, eine plötzliche Absenkung (über 2–3 Sekunden) des Drucks auf 1 bar bemerkenswerter Weise in keiner unmittelbaren Blasenbildung resultierte. In dem Fall von Sauerstoff wurde für den oberen Grenzwert einer Begasung von Wasser, welche nicht in einer Blasenbildung nach bzw. bei Dekompression resultierte, gefunden, daß er bei etwa 140 psi liegt, was einer Gaskonzentration von etwa 4,2 cm^3 Sauerstoff pro Gramm Wasser entspricht, und höhere Konzentrationen waren bei Temperaturen unter 3°C erreichbar. Wenn das Fluid nach der Dekompression in irgendeiner Weise wie Schütteln oder Erhitzen gestört wurde, folgte bzw. ergab sich eine Blasenbildung.

[0043] Wenn Wasser hydraulisch auf 0,5 bis 1,0 kbar komprimiert wird, werden alle Blasen und Kerne zum Lösen gezwungen, und eine spontane Blasenbildung erfordert dann, daß die molekulare Struktur von Wasser unterbrochen bzw. gestört werden muß. Wenn frühere Forscher zu erklären versuchten, warum eine größere Gaskonzentration nicht ohne spontane Kavitation nach bzw. bei Absenken bzw. Freigabe auf 1 bar erreichbar war, wurde angenommen, daß kleine Dichte- oder thermische Gradienten in Wasser eine Ausbildung einer kleine Sammlung von Gasmolekülen erlauben (ein Minimum von 10.000 Gasmolekülen wird als notwendig betrachtet, um die Oberflächenspannung von Wasser bei sehr kleinen Abmessungen zu überwinden). Sobald sie ausgebildet waren, würde dann ein rasches Anwachsen durch Diffusion von der Wasserphase auftreten.

[0044] In Analogie erscheint dann, daß, wenn 5 g% Dextrose in Wasser mit Sauerstoff auf eine Konzentration von etwa 5 cm^3 pro Gramm oder weniger übersättigt sind, eine Stabilität des begasten Fluids trotz eines Ausstoßens durch ein Röhrchen solange aufrecht erhalten wird, solange der Innendurchmesser des Röhrchens ausreichend klein ist. Die vorliegende Arbeit demonstriert, daß übersättigte Fluide 1 bar und einer Bewegung bei den obigen Geschwindigkeiten unterworfen werden können, ohne daß spontane Kavitation, d. h. Blasenbildung, auftritt. Warum größere Rohre in einer Blasenbildung resultieren, ist nicht bekannt, jedoch ist es gut möglich, daß Dichte- und thermische Gradienten innerhalb von Wasser, verglichen mit kleinen Röhrchen zwischen unterschiedlichen Stellen eines gegebenen Querschnitts des Strömungs- bzw. Flußfelds vergrößert werden.

[0045] Um zusammenzufassen, wurde gezeigt, daß eine mit Sauerstoff übersättigte Lösung von 5 g% Dextrose in Wasser oder Plasma ohne Blasenbildung injiziert werden kann. Obwohl der Sauerstoffgehalt dieses Zugangs auf etwa 5 cm^3 pro Gramm begrenzt ist, kann der Sauerstoffgehalt stark durch Zusetzen von Teilchen eines Gashydrats, wie Sauerstoffhydratteilchen, erhöht werden. Die letzteren sollten bei 0°C und > 120 bar Druck vollständig stabil sein, da die Konzentration von Sauerstoff, die in der flüssigen Phase unter Gleichgewichtsbedingungen erforderlich ist, etwa 5 cm^3 pro Gramm beträgt. Die Hydratteilchen würden, wenn sie ausreichend klein sind (z. B. 1–3 µm im Durchmesser), kurzlebige Blasen beim Ausstoßen in Blut und Zersetzung produzieren, während die flüssige Phase keine Blasen bilden würde. In der Theorie könnte ein maximaler Sauerstoffgehalt von bis zu 100 cm^3 pro Gramm von Injektat mit einer 2 : 1 Suspension von Hydrat: Wasser (D_5W) erreicht werden.

[0046] Eine regionale Infusion von Fluiden, die mit Sauerstoff übersättigt sind, in spezifische vaskuläre

Räume hat ihre Nützlichkeit selbst bei Abwesenheit von Hypoxämie.

[0047] Eine intraluminale Infusion von mit Sauerstoff übersättigten Kristalloiden, wie 5 g% Dextrose in Wasser, in arterielles Blut, welches bereits mit Sauerstoff gesättigt ist, kann verwendet werden, um Blut ohne Schaumbildung zu übersättigen. Andere Techniken für eine Verstärkung einer regionalen Sauerstoff-Perfusion, wie die Verwendung von Wasserstoffperoxid, bilden Schaum während einer Zersetzung in Sauerstoff und Wasser bei Kontakt mit Gewebekatalase: Schaumbildung blockiert den Blutfluß.

[0048] In einer Mehrzahl von klinischen Umgebungen würde erwartet, daß eine regionale Infusion von mit Sauerstoff übersättigten Kristalloiden zum Übersättigen von Blut eine günstige bzw. vorteilhafte Antwort besitzt. Beispielsweise bei Patienten mit entweder einem akuten Myocardialinfarkt oder einem cerebrovaskulären Unfall würde eine lokale Infusion des mit Sauerstoff übersättigten Fluids direkt in eine Coronar-Arterie oder eine Karotide bzw. Karotid-Arterie stark eine Verteilung bzw. Zufuhr von Sauerstoff zu einem ischämischen Gewebe erhöhen. Je größer der Sauerstoffgehalt des Bluts ist, desto stärker wird die Fähigkeit von Plasma verglichen mit roten Blutkörperchen sein, ischämisches Gewebe zu durchdringen.

[0049] In Analogie reduziert eine Anordnung von Patienten, die an irgendeinem dieser Zustände leiden, in einer hyperbaren Sauerstoffkammer eine Gewebeischämie effizienter als einfaches Beatmen mit Sauerstoff mit 1 bar. Die resultierenden hohen Partialdrücke von Sauerstoff ebenso wie der hohe Sauerstoffgehalt von arteriellem Blut, in welches das mit Sauerstoff angereicherte Fluid infundiert wurde, würde die heilenden bzw. günstigen Effekte von hyperbarem Sauerstoff simulieren. Die potentielle systemische Toxizität, insbesondere die pulmonäre Toxizität würde durch die lokale, intra-arterielle Infusion vermieden werden.

[0050] Eine regionale intra-vasculäre Infusion von mit Sauerstoff angereicherten Kristalloiden in Tumore läßt auch erwarten, daß die Effizienz einer Bestrahlungstherapie verstärkt wird, da Sauerstoffradikale, die sich während der letzteren bilden, die Basis für eine nachfolgende Tumornekrose bilden. Es gibt unzweifelhaft zahlreiche weitere Beispiele der potentiellen Nützlichkeit von regionaler, intra-vasculärer Infusion von mit Sauerstoff angereichterten Kristalloiden, beinhaltend eine Verstärkung bzw. Verbesserung von Gewebeantworten auf photodynamische Therapie (z. B. Hemotoporphyrinderivat, Phthalocyanine, Purpurine usw.); Behandlung von myocardialem Versagen mit verlängerten Infusionen; und potentielle Behandlung von chronischen Schädigungen, wie Tumoren und atheromatösen Ablagerungen, welche sich über einen verlängerten Zeitraum eine Infusion als ein Ergebnis beispielsweise einer verbesserten oxidativen katabolischen Aktivität von Gewebemakrophagen auflösen können.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Bereitung von Sauerstoff für eine Zuführung in eine Umgebung von Interesse, worin das Verfahren außerhalb des menschlichen oder tierischen Körpers ausgeführt wird, gekennzeichnet durch die Schritte:
Ausbilden bzw. Vorbereiten einer Mischung von Sauerstoff und einer Flüssigkeit; Komprimieren der Mischung, so daß sich Sauerstoff in der Flüssigkeit löst, um eine Sauerstoff-angereicherte Flüssigkeit zu bilden; und
Verteilen der Sauerstoff-angereicherten Flüssigkeit an eine Verrohrung bzw. Rohrleitung (**20**), die einen Innendurchmesser und eine Länge aufweist, welche den Sauerstoff in Lösung hält und eine Ausbildung von Blasen in der Sauerstoffangereicherten Flüssigkeit verhindert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin die Flüssigkeit Wasser oder eine physiologische Kristalloidlösung ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin der Schritt eines Komprimierens der Mischung ein Anwenden eines Drucks von etwa 0,5 bis 1 kbar umfaßt.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Rohrleitung einen Innendurchmesser zwischen 1 bis 250 µm in der Größe aufweist.

5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der Schritt eines Zuführens der Sauerstoff-angereicherten Flüssigkeit zu der Rohrleitung (**20**) ein Einspritzen der Sauerstoff-angereicherten Flüssigkeit in die Rohrleitung ohne irgendwelche Blasenbildung umfaßt, so daß kein Schaum gebildet wird.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Flüssigkeit Plasma ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, in welchem die Rohrleitung (**20**) ein Katheter ist.

8. Vorrichtung zum Zuführen von Sauerstoff in eine Umgebung von Interesse, wie Blutplasma (**22**), wobei die Vorrichtung einen Katheter (**20**) und eine oder mehrere Hochdruckleitungen umfaßt, von welchen jede ein distales Ende aufweist, das einen oder mehrere Kanäle aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß jeder Kanal einen Innendurchmesser von 1–10 µm über einige Millimeter bis einige Zentimeter eines axialen Abstands aufweist, so daß ein primärer Widerstand gegen den Fluß bzw. Strom an dem distalen Ende liegt.

9. Vorrichtung nach Anspruch 8, worin der Katheter (**20**) ein Bündel von geschmolzenem Siliziumdio-

xidröhrchen an dem distalen Ende des Katheters (**20**) auf- weist.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, worin das Kanalbündel des distalen Endes des Katheters (**20**) hohle Kohlenstoffasern umfaßt, die einen Innendurchmesser von etwa 5 µm und einen Außendurchmesser von etwa 10 µm aufweisen.

11. Vorrichtung nach Anspruch 9 oder 10, worin jedes Rohr in dem Bündel von Rohren eine Flüssigkeits-Flußgeschwindigkeit bzw. -rate von wenigstens 0,001 cm^3/min unter einem 1 kbar Druck zur Verfügung stellt, wobei jedes Rohr in dem Bündel einen Innendurchmesser von 5 µm–7 µm aufweist, so daß die gesamte Flußgeschwindigkeit des Rohrbündels wenigstens 0,1 cm^3/min an Sauerstoff in das Blut beträgt.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, worin das Bündel etwa 280 Rohre umfaßt, von welchen jedes einen Innendurchmesser von 6 µm aufweist, so daß eine Flußgeschwindigkeit von > 2 cm^3/min erreicht wird.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 12, worin die Hochdruckrohrleitung aus einer Metallrohrleitung besteht.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 13, worin die Hochdruckleitung aus einer Siliziumdioxid-Kapillar-Rohrleitung besteht.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

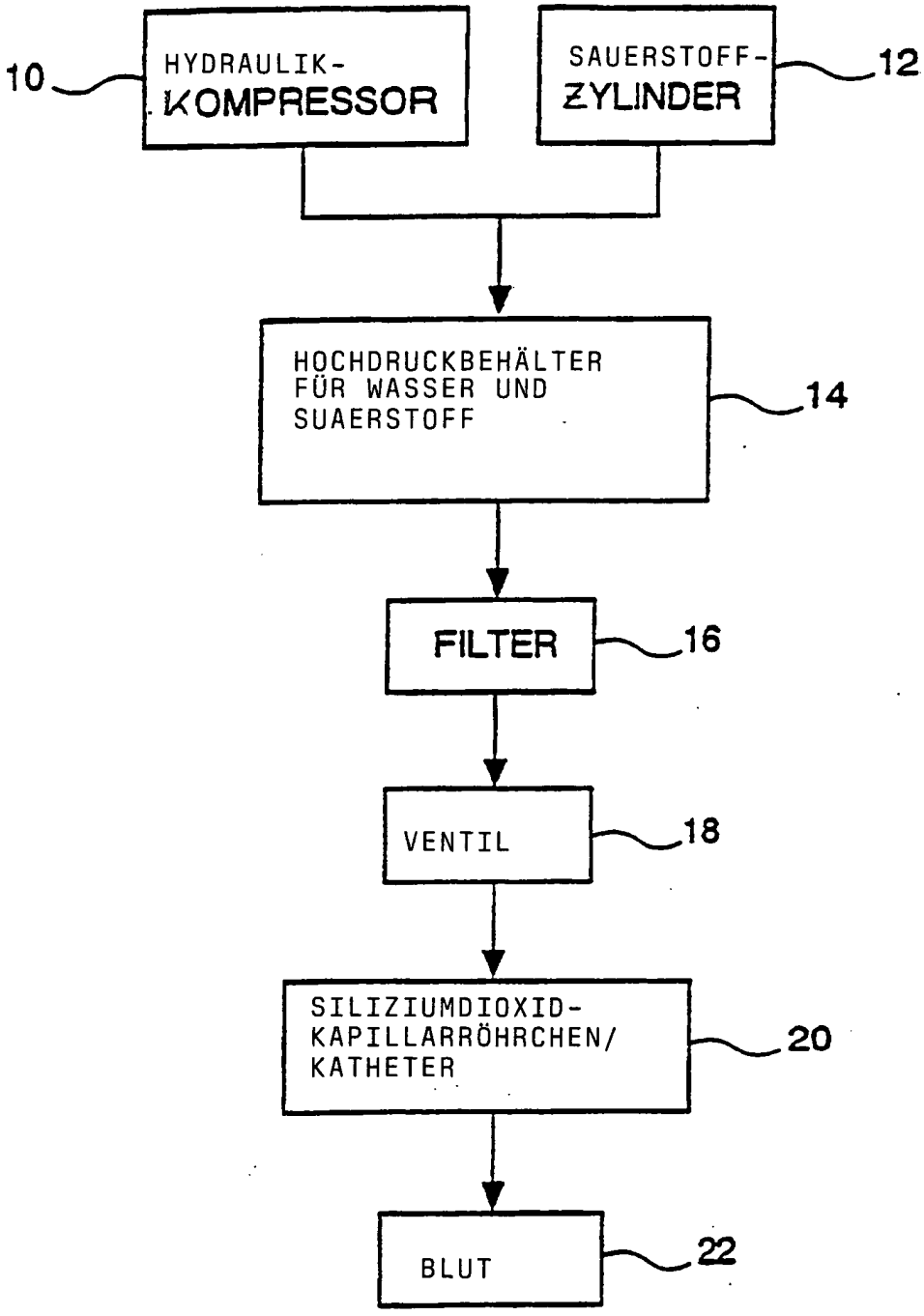

FIG. 1

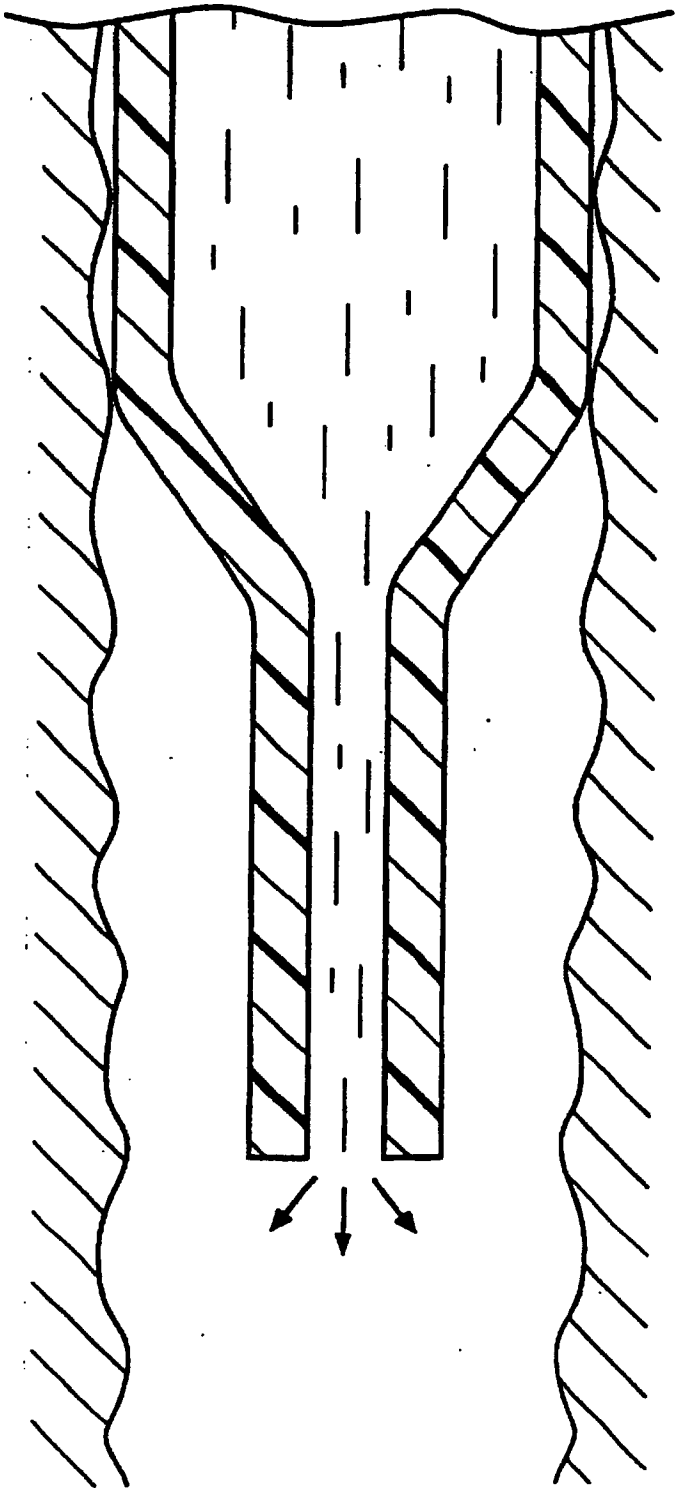

FIG. 2

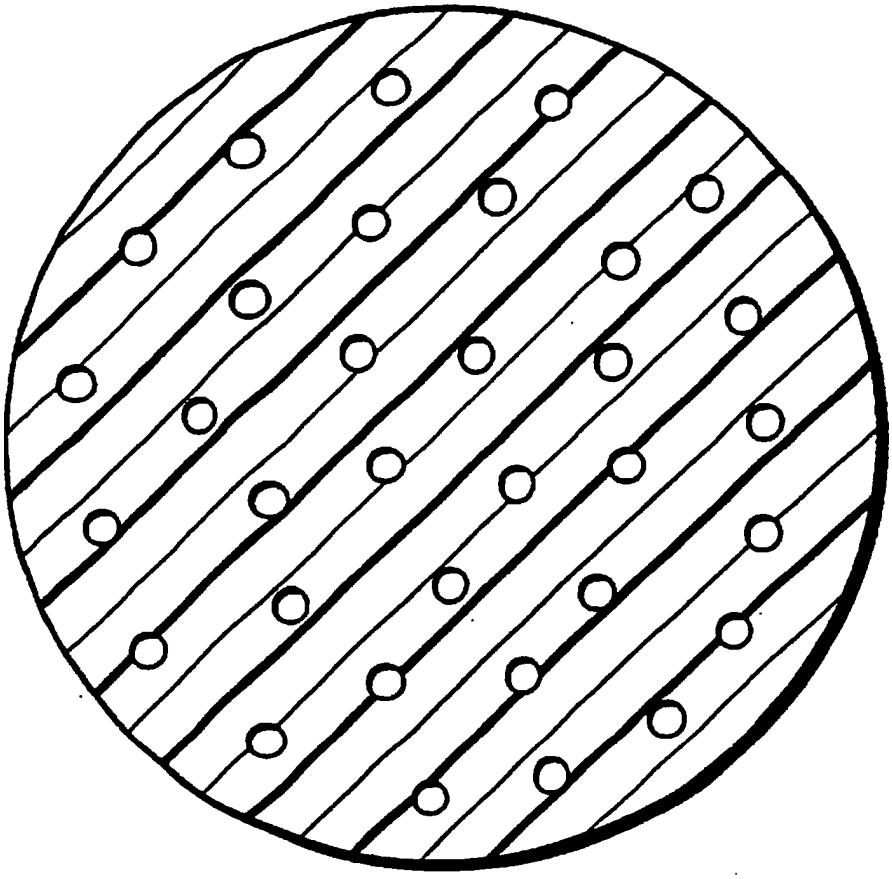

FIG. 3