



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH

705 427 A2

(51) Int. Cl.: A61M 5/20 (2006.01)

Patentanmeldung für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 02903/12

(71) Anmelder:
TecPharma Licensing AG, Brunnmattstrasse 6
3401 Burgdorf (CH)

(22) Anmeldedatum: 20.12.2012

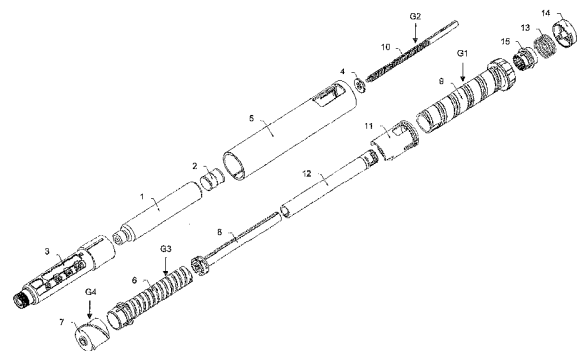
(43) Anmeldung veröffentlicht: 31.01.2013

(72) Erfinder:
Ursina Streit, 3322 Schönbühl (CH)
Stefan Burrer, 3150 Schwarzenburg (CH)
Susanne Schenker, 4900 Langenthal (CH)

(54) Injektionsvorrichtung mit übersetzter Dosisanzeige.

(57) Eine Injektionsvorrichtung mit einem Dosier- und Verabreichungsmechanismus, umfassend ein Gehäuse (5) mit einem ersten und einem zweiten Innengewinde, eine Dosierhülse (9) mit einem Aussengewinde (G1) und einem Innengewinde, welches in Gewindeeingriff mit dem ersten Innengewinde des Gehäuses gebracht ist, eine ein- oder mehrteilige Übersetzungshülse (6), welche über ein erstes Aussengewinde (G4) in Gewindeeingriff mit dem zweiten Innengewinde des Gehäuses gebracht ist und welche über ein zweites Aussengewinde (G3) in Gewindeeingriff mit dem Innengewinde der Dosierhülse (9) gebracht ist, eine Kolbenstange, welche ein Aussengewinde (G2) aufweist, wobei die Kolbenstange in der Übersetzungshülse (6) verdrehsicher, aber verschiebbar gelagert ist, eine Kupplungshülse (12), welche mit der Dosierhülse (9) gekuppelt werden kann, so dass Drehbewegungen übertragen werden können, und eine Antriebshülse, welche verdrehsicher, aber verschiebbar an der Kupplungshülse (12) gelagert ist, welche über ein auf der Innenseite der Antriebshülse angeordnetes Innengewinde in Gewindeeingriff mit dem Gewinde der Kolbenstange gebracht ist und welche verdrehbar jedoch axial fest in der Übersetzungshülse (6) gelagert ist.

Die Gewindesteigungen G1 bis G4 sind so gewählt, dass sich die Kolbenstange beim Einstellen oder Korrigieren einer Dosis axial nicht bewegt.



Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Injektionsvorrichtung zur Verabreichung eines fluiden Produkts, welche zum Ausschütten eines Medikamentes aus einer 3 ml Karpule geeignet ist, wobei das zu injizierende Medikamentenvolumen in vorzugsweise 10 µl Schritten einstellbar ist.

[0002] In Kombination mit einer Injektionsspennadel eignet sich die Injektionsvorrichtung für eine Medikamentenverabreichung, insbesondere für eine subkutane oder interdermale Injektion.

[0003] Solche Injektionsvorrichtungen sind grundsätzlich aus dem Stand der Technik bekannt.

[0004] Es ist somit eine Aufgabe der Erfindung, eine alternative Injektionsvorrichtung mit vorteilhaften Eigenschaften bereitzustellen.

[0005] Diese Aufgabe wird durch den Gegenstand des unabhängigen Anspruchs gelöst. Vorteilhafte Ausführungsbeispiele sind in den abhängigen Ansprüchen definiert.

[0006] In dieser Beschreibung ist mit distal eine Ortsangabe oder Richtung gemeint, welche sich gegen das nadelseitige Ende der Injektionsvorrichtung hin befindet, zu diesem hin oder über dieses hinausweist; mit proximal ist eine Ortsangabe oder Richtung gemeint, welche sich gegen das dem nadelseitige Ende gegenüberliegende Ende hin befindet, zu diesem hin oder über dieses hinausweist. Drehbewegungen sind in dieser Beschreibung wo nichts anderes angegeben wird als Rotationen um eine zentrale Längsachse der Injektionseinrichtung I aufzufassen. I

[0007] Eine erste grundsätzliche Ausführungsform ist in den Fig. 1-45 dargestellt.

[0008] Eine Dosierhülse (9) ist mittels einer ersten Gewindeverbindung G1, mit einer Gewindehülse (11) verbunden. Die Gewindeverbindung G1 umfasst ein Aussengewinde (9.1) an der Dosierhülse (9) und ein korrespondierend hierzu angeordnetes Innengewinde (11.1) an der Gewindehülse (11). Die Gewindehülse (11) ist drehfest und axial fest relativ zu einem Gehäuse (5), insbesondere über eine Rippen-/Längsnutverbindung (11.3; 5.2) und eine Ring-/Ringnutverbindung (11.2; 5.1) verbunden. Die Gewindehülse (11) ist vorzugsweise unlösbar mit dem Gehäuse (5) verbunden. Die Gewindehülse (11) kann vorzugsweise mit dem Gehäuse (5) verschnappt sein.

[0009] Die Dosierhülse (9) weist vorzugsweise auf einer Mantelaussenfläche einen Ziffernaufdruck, insbesondere eine Ziffernanordnung auf. Die Ziffern entsprechen einer einzustellenden Dosis. Die Ziffern sind in Form einer Helix angeordnet, wobei die Steigung der Helix der Steigung der ersten Gewindeverbindung G1 entspricht. Die Ziffern sind im Umfang entsprechend einer ersten Teilung T1 angeordnet. In einem Beispiel kann die Teilung T120 betragen, d.h. die Zahlen sind über den Umfang in Winkelabschnitten von $\gamma = 18^\circ = 360^\circ/20$ verteilt.

[0010] Um eine Dosis einzustellen, dreht der Anwender die Dosierhülse (9) relativ zu der Gewindehülse (11), insbesondere im Uhrzeigersinn um einen Drehwinkel α aus der Injektionsvorrichtung heraus. Dadurch wird die Dosierhülse (9) in die proximale Richtung aus dem Gehäuse (5) herausgeschraubt. Der Drehwinkel α entspricht einem Teilungswinkel γ ($\alpha = 1$ Dosiseinheit), um eine Dosiseinheit einzustellen oder entspricht einem Vielfachen des Teilungswinkels γ ($\alpha = n \cdot \gamma = n$ Dosiseinheiten), um mehrere Dosiseinheiten einzustellen.

[0011] Das Einstellen der maximal zulässigen Dosis wird mittels einer Anschlagnocke (9.5) an der Dosierhülse (9) und einer korrespondierenden an der Gewindehülse (11) angeordneten Anschlagsrippe (11.5) in Umfangsrichtung begrenzt. Die Anschlagnocke (9.5) kann axial oder radial an die korrespondierende Anschlagsrippe (11.5) anschlagen.

[0012] Der Dosierknopf (14) ist relativ zu der Dosierhülse (9) drehbar. Der Dosierknopf (14) ist derart mit der Dosierhülse (9) axial verbunden, dass zwischen dem Dosierknopf (14) und der Dosierhülse (9) ein axiales Spiel vorhanden ist. Ein an dem Dosierknopf (14) angebrachter Ringwulst (14.1) kann in eine Ringnut (9.2) der Dosierhülse (9) verrastet oder verschnappt sein. Der Ringwulst (14.1) kann in der Ringnut (9.2) axial verschiebbar sein. Der Dosierknopf (14) wird mittels Dosierfeder (13) innerhalb der Verschnappung (9.2) der Dosierhülse (9) in proximale Richtung vorgespannt und bewegt sich somit beim Herausschrauben der Dosierhülse (9) mit der Dosierhülse (9) mit.

Eine Dosierfeder (13) stützt sich distal an einem Dosierhülseinsatz (15) ab. Der Dosierhülseinsatz (15) ist relativ zu der Dosierhülse (9) drehfest und axial fest, insbesondere über eine Rippen-/Längsnutverbindung (15.2; 9.7) und eine Ring-/Ringnutverbindung (15.1; 9.6) verbunden. Der Dosierhülseinsatz (15) ist vorzugsweise unlösbar mit der Dosierhülse (9) verbunden. Hierdurch bewegen sich die Dosierfeder (13) sowie der Dosierhülseinsatz (15) beim Herausschrauben der Dosierhülse (9) aus der Injektionsvorrichtung in die proximale Richtung mit der Dosierhülse (9) mit.

[0013] Eine Kupplungshülse (12) hat eine in Umfangsrichtung vorzugsweise beidseitig wirkende Kupplungsgeometrie (12.1), die mit der korrespondierend hierzu angeordneten Kupplungsgeometrie (15.3) des Dosierhülseinsatzes (15) lösbar im Eingriff steht (siehe Fig. 43). Die Kupplungshülse (12) ist relativ zu dem Dosierknopf (14) axial fest und drehbar verbunden, insbesondere mittels einem Schnapparm (12.2), der in eine korrespondierende Ringnut (14.2) des Dosierknopfs (14) verrastet ist wie in Fig. 44 gezeigt. Hierdurch bewegt sich die Kupplungshülse (12) beim Herausschrauben der Dosierhülse (9) mit der Dosierhülse (9) mit, insbesondere dreht die Kupplungshülse (12) mit der Dosierhülse (9) in die gleiche Drehrichtung mit.

Eine Klickhülse (8) ist relativ zu der Kupplungshülse (12) drehfest. Dazu kann die Klickhülse (8) über eine Rippen-/Längsnutverbindung (8.1; 12.3) mit der Kupplungshülse (12) in Eingriff sein. Die Klickhülse (8) ist relativ zu der Kupplungshülse

(12) axial bewegbar. Die Klickhülse (8) kann relativ zu einer Übersetzungshülse (6) axial fest und drehbar verbunden sein. Die Klickhülse (8) kann ferner relativ zu einem Übersetzungshalter (7) axial fest und drehbar verbunden sein.

[0014] Die Übersetzungshülse (6) ist relativ zu dem Übersetzungshalter (7) drehfest und axial fest, insbesondere über eine Rippen-/Längsnutverbindung (6.3; 7.4) und eine Ring-/Ringnutverbindung (6.2; 7.3) verbunden. Die Übersetzungshülse (6) ist vorzugsweise unlösbar mit dem Übersetzungshalter (7) verbunden. Mindestens ein Rastschnapper (8.2) an der Klickhülse (8) ist mit mindestens einer korrespondierend hierzu angeordneten Rastnut (7.1) des Übersetzungshalters (7) und/oder der Übersetzungshülse (6) im Eingriff. In einer möglichen Ausführungsform kann der Übersetzungshalter (7) und/oder die Übersetzungshülse (6) mindestens einen Rastschnapper aufweisen und mit mindestens einer hierzu korrespondierend angeordneten Rastnut an der Klickhülse (8) im Eingriff stehen. Diese durch Rastnuten und/oder Rastschnapper gebildete Rasterung ist im Umfang in einer zweiten Teilung T2 (Dosiseinstellklickraстерung) angeordnet, welche sich von der ersten Teilung T1 (Ziffernanordnung) unterscheidet. In einer erfindungsgemäss möglichen Ausführungsform beträgt die Teilung T2 der Rasterung 18, d.h. die Rastnuten (7.1) sind vorzugsweise über den Umfang in Winkelabschnitten von $\delta = 20^\circ \approx 360^\circ/18$ verteilt. Der Rastschnapper (8.2) und die korrespondierend hierzu angeordnete Rastnut (7.1) des Übersetzungshalters (7) sind derart gestaltet, dass sie sich vorzugsweise in beide Drehrichtungen (bidirektional) relativ zueinander verdrehen lassen. Das Verhältnis zwischen T1 und T2 wird vorzugsweise durch die im Verabreichungsgerät vorhandenen Gewindeverbindungen mitbestimmt (siehe auch unten).

[0015] Zwischen der Klickhülse (8) und der Gewindestange (10) besteht eine zweite Gewindeverbindung G2 bestehend aus einem Innengewinde (8.3) der Klickhülse (8), welches im Eingriff mit einem korrespondierend hierzu angeordneten Aussengewinde (10.1) der Gewindestange (10) steht. Die Gewindestange (10) ist drehfest mit dem Übersetzungshalter (7) verbunden. Dazu kann die Gewindestange (10) zumindest eine Längsnut (10.2) aufweisen, welche mit zumindest einer korrespondierenden Längsrippe (7.2) des Übersetzungshalters (7) im Eingriff steht. Die Klickhülse (8) kann über die mit der Dosierhülse (9) und dem Dosierhülseinsatz (15) drehfest verbundenen Kupplungshülse (12) rotativ angetrieben werden und relativ zu der Gewindestange (10) axial hin und her geschraubt werden. Die Klickhülse (8) wird beispielsweise durch das Herausschrauben der Dosierhülse (9), bzw. der Kupplungshülse (12) aus der Injektionsvorrichtung in die proximale Richtung im gleichen Drehwinkel α wie die Dosierhülse (9) angetrieben und schraubt sich in proximale Richtung entlang der Steigung des Gewindes (10.1) der Gewindestange (10), welche rotationsfest mit dem Übersetzungshalter (7) gekoppelt ist. Die hierbei entstehende axiale Verschiebung zwischen der Klickhülse (8) resp. der Übersetzungshülse (6) bzw. des Übersetzungshalters (7) und der Gewindestange (10) entspricht dem Injektionshub d.h. der distalen Verschiebung des Stopfens (2) innerhalb der Karpule (1), welche im Rahmen der Injektion stattfinden wird.

[0016] Zwischen der Übersetzungshülse (6) und der Dosierhülse (9) besteht eine dritte Gewindeverbindung G3, bestehend aus einem Aussengewinde (6.1) an der Übersetzungshülse (6) und einem korrespondierend hierzu angeordneten Innengewinde (9.3) der Dosierhülse (9). In einer erfindungsgemäss möglichen Ausführungsform ist die Gewindesteigung der Gewindeverbindung (6.1; 9.3) zwischen der Übersetzungshülse (6) und der Dosierhülse (9) (G3) unterschiedlich, vorzugsweise kleiner als die Gewindesteigung der Gewindeverbindung (9.1; 11.1) zwischen der Dosierhülse (9) und der Gewindehülse (11) (G1). Die Gewindesteigungen und Gewindeorientierungen der Gewindeverbindungen G3 (6.1; 9.3) und G1 (9.1; 11.1) können derart ausgelegt sein, dass die Übersetzungshülse (6) bei der Dosiseinstellung axial in die proximale Richtung und bei der Dosisausschüttung bzw. der Dosiskorrektur axial in die distale Richtung getrieben werden kann.

[0017] Der Übersetzungshalter (7) ist mittels einer vierten Gewindeverbindung G4, welche ein Aussengewinde (7.5) an dem Übersetzungshalter (7) und ein hierzu korrespondierendes Innengewinde (5.3) an das Gehäuse (5) umfasst, an das Gehäuse (5) gekoppelt. In einer erfindungsgemäss möglichen Ausführungsform ist die Gewindeorientierung der Gewindeverbindung G4 (5.3; 7.5) zwischen dem Übersetzungshalter (7) und dem Gehäuse (5) vorzugsweise entgegengesetzt zu den vorzugsweise gleichsinnigen Gewindeorientierungen der Gewindeverbindungen G1, G2 und G3.

[0018] Die Übersetzungshülse (6) dreht sich beim Aufdosieren mit dem drehfest und axial fest verbundenen Übersetzungshalter (7) in der Gewindeverbindung G3 (6.1; 9.3), axial angetrieben von der Drehbewegung der Dosierhülse (9), insbesondere aufgrund der relativen Gewindeorientierung von G1 zu G4 in die entgegengesetzte Drehrichtung der Dosierhülse (9) in die proximale Richtung. Die Übersetzungshülse (6) und der Übersetzungshalter (7) drehen sich innerhalb der Gewindeverbindung G4 (5.3; 7.5) zu dem Gehäuse (5) um einen zur Drehrichtung der Dosierhülse (9) in der Gewindeverbindung G1 (9.1; 11.1) entgegengesetzten Drehwinkel β welcher kleiner ist als der Drehwinkel α der Dosierhülse (9) zu der Gewindehülse (11), und bewegen sich dabei axial um den Betrag des Injektionshubs in proximale Richtung. Aufgrund der drehfesten Verbindung (10.2; 7.2) zwischen der Kolbenstange (10) und dem Übersetzungshalter (7) dreht die Kolbenstange in die gleiche Richtung wie der Übersetzungshalter (7).

[0019] In einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung können die Übersetzungshülse (6) und der Übersetzungshalter (7) auch als ein Teil ausgebildet sein. Zum Beispiel kann die Übersetzungshülse (6) ein Aussengewinde (7.3) aufweisen, welches in Eingriff mit einem korrespondierend hierzu angeordneten Innengewinde (5.3) des Gehäuses (5) steht. Des Weiteren kann die Übersetzungshülse (6) zumindest eine Längsrippe (7.2) aufweisen, welche mit einer korrespondierend hierzu angeordneten Längsnut (10.2) an der Gewindestange im Eingriff stehen.

[0020] Bedingt durch die Dosiseinstellklickraстерung, insbesondere durch die relative Verdrehung des Übersetzungshalters (7) und dessen Rastnuten (7.1) zur Klickhülse (8) und deren Rastschnapper (8.2), klicken die Rastschnapper (8.2) in die Rastnuten (7.1), was zur akustischen und taktilen Rückmeldung während dem Herausschrauben bzw. Einschrauben

der Dosierhülse (9) aus bzw. in die Injektionsvorrichtung bei der Dosiseinstellung bzw. bei der Dosiskorrektur dient. Die akustische und taktile Rückmeldung ist mit der Teilung T1 der Ziffern auf der Dosierhülse synchronisiert.

[0021] In einer erfindungsgemäss möglichen Ausgestaltung wird die Gewindestange (10) während der Dosiseinstellung um die Längsachse im gleichen Drehwinkel β wie der Übersetzungshalter (7) verdreht.

[0022] Die Gewindesteigung der Gewindeverbindung G2 (Klickhülse-Gewindestange) ist so ausgelegt, dass der resultierende insbesondere axiale Hub, welcher resultiert durch die sich in der Gewindeverbindung G1 (Dosierhülse-Gewindehülse) schraubenförmig bewegende Dosierhülse (9), den durch die Gewindeverbindung G3 (Übersetzungshülse-Dosierhülse) axial angetriebenen Übersetzungshalter (7), welcher sich schraubenförmig innerhalb der Gewindeverbindung G4 (Übersetzungshalter-Gehäuses) bewegt, kompensiert wird, wodurch sich die Gewindestange (10) bei der Dosiseinstellung relativ zum Gehäuse (5) insbesondere axial nicht verschiebt.

[0023] Die Dosierhülse (9) wird für die Dosiskorrektur bzw. eine Reduktion einer eingestellten Dosisgrösse mittels Gewindeverbindung G1 (9.1-11.1) (Dosierhülse-Gewindehülse) in die Gewindehülse (11) hinein geschraubt bzw. um einen Drehwinkel α insbesondere im Gegenuhrzeigersinn in die Injektionsvorrichtung in die distale Richtung gedreht. Zusammen mit der Dosierhülse (9) schrauben sich der axial fest verbundene Dosierknopf (14), die Dosierfeder (13), der mit der Dosierhülse (9) axial fest und drehfest verbundene Dosierhülseinsatz (15) sowie die vorzugsweise beidseitig in Umfangsrichtung wirkende Kupplung (12.1; 15.3) der eingekuppelte Kupplungshülse (12) in die Gewindehülse (11) bzw. das Gehäuse (5) hinein.

Die Verdrehung der Kupplungshülse (12) wird mittels Verdrehsicherung (12.3; 8.1) zwischen Kupplungshülse (12) und Klickhülse (8) an die Klickhülse (8) weitergeleitet, wodurch die Klickhülse (8) sich entlang der Gewindeverbindung G2 (8.3 - 10.1) (Klickhülse-Gewindestange) wieder in die distale Richtung bewegt, wobei der eingestellte Injektionshub reduziert wird. Gleichzeitig schraubt sich die Übersetzungshülse (6) mit dem axial fest und drehfest verbundenem Übersetzungshalter (7), insbesondere axial angetrieben durch die Gewindeverbindung G3 (6.1 - 9.3) (Übersetzungshülse-Dosierhülse), entlang der Gewindeverbindung G4 (5.3 - 7.5) (Übersetzungshalter-Gehäuses) in die distale Richtung. Aufgrund der unterschiedlichen Gewindesteigungen der Gewindeverbindungen G1 (9.1; 11.1) und G3 (6.1; 9.3) wird die Übersetzungshülse (6) in die distale Richtung relativ zu der Dosierhülse (9) axial bewegt. Die mit der Übersetzungshülse (6) axial fest verbundene Klickhülse (8) wird axial in die distale Richtung angetrieben.

Da sich die Klickhülse (8) bei der Dosiskorrektur in Umfangsrichtung entgegen dem Übersetzungshalter (7) verdreht, klicken die Rastschnapper (8.2) innerhalb der Rastnuten (7.1), was zur akustischen und taktilen Rückmeldung der eingestellten Dosis bei der Dosiskorrektur dient.

Bedingt durch die Verdrehung des Übersetzungshalters (7) und dessen Verdrehsicherung (7.2; 10.2) zur Gewindestange (10) wird diese bei der Dosiskorrektur im gleichen Drehwinkel α mit gedreht.

[0024] Die Gewindehülse (11) ist relativ zu dem Gehäuse (5) axial fest (11.2; 5.1) und drehfest (11.3; 5.2), insbesondere unlösbar mit dem Gehäuse (5) verbunden, insbesondere über eine Verschnappung (5.1.) bzw. eine Verdrehsicherung (5.2).

[0025] Die Dosierhülse (9) ist mittels Gewindeverbindung G1 (Dosierhülse-Gewindehülse) bestehend aus dem Aussengewinde (9.1) der Dosierhülse (9) und der Gewindehülse (11), welches das korrespondierend hierzu angeordnete Innengewinde (11.1) aufweist, verbunden und wird zum Ausschütten in die Gewindehülse (11) in die distale Richtung hinein geschraubt bis zumindest eine Anschlagsnocke (9.4) der Dosierhülse (9) an zumindest eine korrespondierend hierzu angeordnete Anschlagsnut (11.4) der Gewindehülse (11) in Umfangsrichtung ansteht.

In einer erfindungsgemäss möglichen Ausführungsform kann die Dosierhülse (9) so lange axial in die distale Richtung in die Gewindehülse (11) bewegt werden, bis zumindest eine Anschlagsnocke (9.4) der Dosierhülse (9) an zumindest eine Flanke von zumindest einer Anschlagsnut (11.4) der Gewindehülse (11) ankommt und dadurch ein radialer- und/oder axialer Stopp gebildet wird.

[0026] Der Dosierknopf (14) ist aufgrund der axialen Verbindung mit Spiel mit der Dosierhülse (9) innerhalb der Dosierhülse axial verschiebbar. Die Verbindung kann als Verschnappungsverbindung (14.1; 9.2) ausgebildet sein, wobei der Dosierknopf (14) relativ zu der Dosierhülse (9) drehbar verbunden ist. Vorzugsweise ist der Dosierknopf mittels zumindest einer Ringnut (14.2) und zumindest einem Rastarm (12.2) insbesondere axial fest und frei drehbar mit der Kupplungshülse (12) verbunden.

[0027] Um eine Ausschüttung zu bewirken, wird der Dosierknopf (14) entgegen der mittels Dosierfeder (13) innerhalb der Verschnappung (9.2) der Dosierhülse (9) aufgebrachten Federkraft relativ zur Dosierhülse (9) vom Anwender vorzugsweise axial in distale Richtung verschoben, wodurch sich die Kupplungshülse (12) mit ihrer vorzugsweise beidseitig in Umfangsrichtung wirkenden Kupplungsgeometrie (12.1) aus der korrespondierend hierzu angeordneten Kupplungsgeometrie (15.3) des Dosierhülseinsatzes (15) axial verschieben kann und somit die beidseitig wirkende Kupplung (12.1; 15.3) entkuppelt werden kann, wobei zumindest eine vorzugsweise einseitig wirkende Kupplungsanordnung (12.4) der Kupplungshülse (12) in Wirkverbindung mit der, korrespondierend hierzu angeordneten Kupplungsanordnung (15.4) des Dosierhülseinsatzes (15) gebracht werden kann. Durch diese Entkoppelung bzw. Wirkverbindung lässt sich die Dosierhülse (9) unabhängig von den restlichen Bauteilen über die Gewindeverbindung G1 (Dosierhülse-Gewindehülse) und eine vorzugsweise axial wirkende Kraft über den Druckknopf (14) ins Gehäuse (5) zurückbewegen, insbesondere zurückdrehen. Die vorzugsweise einseitig in Umfangsrichtung wirkende Kupplungsanordnung (12.4) kann zumindest einen radial auslenkbaren Schnapparm umfassen, welcher mit zumindest einer entsprechenden Rasterung (15.4) am Dosierhülse-

einsatz (15) im Eingriff steht. Der Schnapparm ist derart gestaltet, dass eine relative Drehung zwischen Dosierhülse und Kupplungshülse in eine Drehrichtung zugelassen wird, indem der Schnapparm radial nach innen wegfedern kann. In der entgegengesetzten Drehrichtung kann der Schnapparm eine Drehung der Kupplungshülse (12) relativ zu der Dosierhülse (9) sperren.

[0028] Durch das Einschrauben der Dosierhülse (9) in die Gewindehülse (11) bzw. ins Gehäuse (5), wobei das Einschrauben durch eine vorzugsweise axiale durch den Anwender aufgebrachte Kraft auf den Dosierknopf bewirkt wird, verdreht sich die Dosierhülse (9) mit ihrem insbesondere unlösbar verbundenen Dosierhülseinsatz (15) relativ zur entkuppelten Kupplungshülse (12). Das führt dazu, dass die vorzugsweise einseitig wirkende Kupplungsanordnung (12.4) resp. der dazu gehörende Schnapparm innerhalb der korrespondierend hierzu angeordneten einseitig wirkenden Kupplungsanordnung (15.4) resp. Rasterung des Dosierhülseinsatzes (15) radial nach innen auslenkt, eine Rastkante am Dosierhülseinsatz (15) überspringt und dabei ein Klickgeräusch erzeugt, was zur akustischen und taktilen Rückmeldung während der Ausschüttung dient, wie in Fig. 45 dargestellt. In einer alternativen Ausgestaltung der ersten Ausführungsform kann die Kupplungsanordnung (12.4) auch weggelassen werden, wie dies in den Fig. 11-16 dargestellt ist.

[0029] Die Dosierhülse (9) überträgt beim Zurückdrehen ins Gehäuse (5) mittels der Gewindeverbindung G3 (6.1 - 9.3) (Übersetzungshülse-Dosierhülse) eine insbesondere axiale Kraftkomponente auf die Übersetzungshülse (6) bzw. den Übersetzungshalter (7) und somit auf die Klickhülse (8), welche insbesondere axial fest mit der Übersetzungshülse (6) verbunden ist. Die Gewindestange (10) kann sich in insbesondere axialer Richtung relativ zur Klickhülse (8) nicht verschieben, weil die Gewindestange (10) und die Klickhülse (8) durch die Gewindeverbindung G2 (8.3 - 10.1) (Klickhülse-Gewindestange) relativ zueinander gekoppelt sind und die Rotation der Klickhülse (8) relativ zum Übersetzungshalter (7) resp. zur Gewindestange (10) über eine kraftschlüssige Verbindung zwischen den Rastschnappern (8.2) an der Klickhülse (8) und den korrespondierend hierzu angeordneten Rastnuten (7.1) des Übersetzungshalters (7) verhindert wird. Die axiale Kraft, welche auf den Dosierknopf (14) ausgeübt wird, wird auf die Gewindestange (10) übertragen.

Da der Übersetzungshalter (7) mittels Gewindeverbindung G4 (5.3 - 7.5) (Übersetzungshalter-Gehäuse) im Gehäuse (5) geführt wird, verdreht der Übersetzungshalter (7) sich während der Ausschüttung um den Drehwinkel β und insbesondere vorteilhaft in der zur Drehrichtung der Dosierhülse (9) entgegengesetzten Richtung. Die Übersetzungshülse (7) ist axial in die distale Richtung bewegbar. Die Gewindeverbindung G4 bewirkt eine zusätzliche insbesondere axiale Kraftkomponente, welche auf die Gewindestange (10) übertragen wird. Diese axiale Kraftkomponente hängt vom Steigungswinkel der Gewindeverbindung G4 ab. Da die Gewindestange (10) rotationsfest mit dem Übersetzungshalter (7) gekoppelt ist, verdreht sie sich während der Ausschüttung um den Winkel β relativ zum Gehäuse (5) und entgegengesetzt zur Dosierhülse (9).

[0030] Die Gewindestange (10) ist in Umfangsrichtung drehbar und in insbesondere axialer Richtung fest mittels Rastgeometrie (10.3) und der Schnappgeometrie (4.1) mit einem Flansch (4) verbunden. Die Bewegung der Gewindestange (10) in vorzugsweise axialer Richtung wird somit über den Flansch (4) auf den Stopfen (2) in der Karpule (1) übertragen. Der Stopfen (2) wird dabei innerhalb der Karpule (1) in distale Richtung getrieben, wodurch das in der Karpule (1) enthaltene Medikament durch eine Injektionsnadel bzw. Injektionskanüle herausgetrieben bzw. ausgeschüttet wird.

[0031] Wie beschrieben, schraubt sich die Klickhülse (8) mit ihrem Innengewinde (8.3), welches im Eingriff mit dem Ausengewinde (10.1) der Gewindestange (10) ist, bei jeder Aufdosierung relativ zur Gewindestange (10) weiter in die proximale Richtung. Dabei entspricht die axiale Distanz, welche sich die Klickhülse (8) relativ zur Gewindestange maximal bewegen kann, der aus der Karpule maximal verabreichbaren Medikamentenmenge. Das Gewinde (10.1) der Gewindestange (10) besitzt ein definiertes Gewindeende (10.4), insbesondere einen Anschlag. Das korrespondierende Gewinde der Klickhülse (8) verfügt über ein Gewindeende (8.4), insbesondere einen Gegenanschlag. Wenn das Gewindeende (8.4) der Klickhülse (8) mit dem Gewindeende (10.4) der Gewindestange (10) in Eingriff, insbesondere in Anschlagkontakt kommt, wird ein weiteres Aufdosieren der Dosierhülse (9) verhindert. Es wird sichergestellt, dass mit der Injektionsvorrichtung nicht mehr aufdosiert werden kann, als noch in der Karpule (1) an Medikament zur Verfügung steht.

[0032] Falls bei der Dosiseinstellung der Dosierknopf (14) betätigt bzw. wie für das Ausschütten vorgesehen, in insbesondere axialer Richtung gedrückt werden sollte, ist die korrekte Dosiseinstellung dennoch gewährleistet, da bei einem fälschlicherweise betätigten Dosierknopf (14) die vorzugsweise beidseitig in Umfangsrichtung wirkende Kupplung (12.1; 15.3) zwischen der Kupplungshülse (12) und dem Dosierhülseinsatz (15) zwar entkuppelt, aber gleichzeitig die vorzugsweise einseitig in Umfangsrichtung wirkende Kupplung (12.4; 15.4) zwischen den beiden Teilen eingekuppelt ist. Das heisst, dass bei einer Aufdosierbewegung mit gedrücktem Dosierknopf (14) die Kupplungshülse (12) mittels der Kupplung (12.4; 15.4) in die gleiche Richtung dreht wie die Dosierhülse (9).

[0033] Die Gewindesteigungen der Gewindeverbindungen G1-G4 sind im Detail wie folgt bestimmt:

Gewindesteigung der Gewindeverbindung G1 (Dosierhülse-Gewindehülse) ist derart gewählt, dass die Ziffern, welche entlang einer helixförmigen Bahn auf der Dosierhülse (9) aufgebracht sind, für den Anwender in einer gut lesbaren Form dargestellt werden können.

[0034] Die Gewindeverbindung G4 (Übersetzungshalter-Gehäuse) ist in die entgegengesetzte Richtung der Gewindeorientierungen G1-G3 orientiert. Diese Gewindeanordnung bietet im Gegensatz zu einer einfachen Längsverbindung zwischen Übersetzungshülse (6) bzw. Übersetzungshalter (7) und dem Gehäuse (5) den Vorteil, dass auf diese Weise eine zusätzliche, insbesondere axiale Kraftkomponente in Ausschüttrichtung bewirkt wird, wobei die Ausgabekraft an der Gewindestange (10) in Relation zur Betätigungskraft am Dosierknopf vergrössert werden kann. Die Gewindesteigung der

Gewindeverbindung G4 kann derart gewählt werden, dass ein Optimum des Wirkungsgrades zwischen Betätigungskraft am Dosierknopf und Ausgabekraft an der Gewindestange bewirkt wird.

[0035] Die Gewindeverbindung G4 bewirkt zusätzlich, dass die Relativrotation zwischen Klickhülse (8) und Übersetzungshülse (6) bzw. Übersetzungshalter (7) grösser ist, als die Relativrotation zwischen Dosierhülse (9) und Gehäuse (5) bzw. Gewindehülse (11). Wird die Dosierhülse um den Winkel α gedreht, wird eine Rotation der Übersetzungshülse (6) bzw. Übersetzungshalter (7) in die entgegengesetzte Richtung um den Winkel β bewirkt. Die Relativrotation zwischen Klickhülse (8) und Übersetzungshülse (6) bzw. Übersetzungshalter (7) beträgt daher $\alpha + \beta$. Anhand dieser Tatsache ist es notwendig die Winkelteilung T2 der Dosiseinstellklick-Rasterung zwischen Rastschnapper (8.2) an der Klickhülse (8) und den Rastnuten (7.1) des Übersetzungshalters (7) unterschiedlich zu wählen, als die Winkelteilung T1 der Ziffernanordnung auf der Dosierhülse (9). Dies bedeutet zudem, dass der Teilungswinkel der Dosiseinstellklick-Rasterung γ grösser als der Teilungswinkel der Ziffernanordnung auf der Dosierhülse δ ist. Der Winkel α entspricht somit $n \cdot \gamma$ und β entspricht $n \cdot (\delta - \gamma)$, wobei n der Anzahl der eingestellten Dosiseinheiten entspricht.

[0036] Die Gewindesteigung der Gewindeverbindung G1 (Dosierhülse-Gewindehülse) ist derart gewählt, dass nach einem Rotationswinkel von $\alpha + \beta$ eine insbesondere axiale Verschiebung zwischen Gewindestange (10) und Klickhülse (8) resultiert, welche dem Injektionshub entspricht. Der Injektionshub entspricht der axialen Verschiebung des Stopfens (2) innerhalb der Karpule (1), welche im Rahmen der Injektion stattfindet.

[0037] Die Gewindesteigung der Gewindeverbindung G3 (Übersetzungshülse-Dosierhülse) ist derart gewählt, dass nach einem Rotationswinkel von $\alpha + \beta$ eine insbesondere axiale Verschiebung zwischen Dosierhülse (9) und Übersetzungshülse (6) resp. Übersetzungshalter (7) resultiert, welche der Differenz zwischen der axialen Verschiebung, zwischen Dosierhülse (9) relativ zum Gehäuse (5) und dem Injektionshub entspricht.

Ausführungsbeispiel:

[0038] Teilungswinkel der Ziffernanordnung auf die Dosierhülse T1: $\gamma = 18^\circ$

Teilungswinkel der Dosiseinstellklick-Rasterung T2: $\delta = 20^\circ$

Gewindesteigung der Gewindeverbindung G1: $P_1 = 11$ mm/Umgang; Gewindeorientierung: linkssinnig

Gewindesteigung der Gewindeverbindung G2: $P_2 = 2.46$ mm/Umgang; Gewindeorientierung: linkssinnig

Gewindesteigung der Gewindeverbindung G3: $P_3 = 7.44$ mm/Umgang; Gewindeorientierung: linkssinnig

Gewindesteigung der Gewindeverbindung G4: $P_4 = 24.6$ mm/Umgang; Gewindeorientierung: rechtssinnig

[0039] Bei dieser Auslegung der Gewindeverbindungen G1 - G4 resultiert bei einer Wahl von 20 Dosiseinheiten ein Gewindestangenvorschub bzw. Injektionshub von 2.7 mm.

[0040] Das zusätzliche Gewinde zum Gehäuse (Gewindeverbindung G4, Übersetzungshalter-Gehäuse) gibt eine zusätzliche, insbesondere axiale Kraftkomponente in Ausschüttrichtung, womit die Outputkraft an der Gewindestange (F_{out}) bezüglich der Betätigungskraft am Betätigungsknopf (F_{in}) vergrössert werden kann. Diese vorteilhafte Eigenschaft ist in Fig. 2 graphisch dargelegt.

[0041] Ein Gewindegewinkel von 0° entspricht einem axialen Anschlag und ein Gewindegewinkel von 90° einer Linearführung. Eine 18er Teilung (20°) der Rasterung zwischen Übersetzungshalter (7) und Klickhülse (8) entspricht einem Gewindegewinkel von 0.51 rad (29.2°), womit ein relativer Kräfteoutput von 1.518 erreicht werden kann. Mit einer Linearführung (90°) beträgt der relative Kräfteoutput lediglich 1.444.

Somit kann mit einem zusätzlichen Gewinde eine Vergrösserung der Ausgangskraft von 5.1% bezüglich einer Linearführung erreicht werden. Die Wahl einer 18er Teilung entspricht im Wesentlichen dem Optimum. Der Gewindegewinkel einer 17er Teilung beträgt 0.339 rad.

[0042] Nachfolgend werden weitere mögliche Ausführungsformen für den Dosiseinstell- und Dosiskorrekturklick aufgezeigt.

Injektionsvorrichtung zweite mögliche Ausführungsform

[0043] Die Fig. 46-50 zeigen eine zweite Ausführungsform. Bei der zweiten Ausführungsform weist das Gehäuse 205 wie in der ersten Ausführungsform ein Innengewinde auf, welches mit dem Aussengewinde des Übersetzungshalters 207 in Eingriff steht, wobei das Innengewinde des Gehäuses produktionstechnisch so ausgelegt ist, dass im Spritzgussverfahren mittels Schieber entformbar ist. Der Übersetzungshalter 207 ist in dieser Ausführungsform integral als ein Teil mit der Übersetzungshülse 206 ausgebildet. Diese Ausführungsform zeigt auch eine alternative Ausgestaltung des Dosierklicks zwischen Klickhülse 208 und Übersetzungshülse 206, wobei ein Schnapper auf der Übersetzungshülse 206 für den Dosierklick axial ausgebildet ist. Die Klickrasterung findet sich dann im distalen Bereich der Klickhülse 208.

Injektionsvorrichtung dritte mögliche Ausführungsform

[0044] Die Fig. 51-54 zeigen eine dritte Ausführungsform. Die dritte Ausführungsform lehnt sich in Ihrer Ausgestaltung an der zweiten Ausführungsform an, wobei der Dosierklick anders ausgestaltet ist.

Injektionsvorrichtung vierte mögliche Ausführungsform

[0045] Eine vierte Ausführungsform ist in den Fig. 55-58 dargestellt, wobei das Innengewinde an Gehäuse 405 durch Ausdrehen hergestellt wird.

Injektionsvorrichtung fünfte mögliche Ausführungsform

[0046] Eine fünfte Ausführungsform ist in den Fig. 59-62 dargestellt, wobei die Schnapper des Dosierklicks radial auf der Klickhülse 508 angebracht sind.

Injektionsvorrichtung sechste mögliche Ausführungsform

[0047] Eine fünfte Ausführungsform ist in den Fig. 63-66 dargestellt, wobei die Schnapper des Dosierklicks axial auf der Klickhülse 608 angebracht sind.

Injektionsvorrichtung siebte mögliche Ausführungsform

[0048] Eine fünfte Ausführungsform ist in den Fig. 67-70 dargestellt, wobei die Schnapper des Dosierklicks radial auf der Klickhülse 708 angebracht sind.

Bezugszeichenliste:

[0049]

- G1 erste Gewindeverbindung
- G2 zweite Gewindeverbindung
- G3 dritte Gewindeverbindung
- G4 vierte Gewindeverbindung
- 1 Karpule
- 2 Stopfen
- 3 Karpulenhülse
- 4 Flansch
- 4.1 Schnappgeometrie am Flansch
- 5 Gehäuse
- 5.1 Verschnappung am Gehäuse
- 5.2 Verdrehsicherung am Gehäuse
- 5.3 Innengewinde des Gehäuses
- 6 Übersetzungshülse
- 6.1 Aussengewinde der Übersetzungshülse
- 6.2 Ring der Übersetzungshülse
- 6.3 Rippe der Übersetzungshülse
- 7 Übersetzungshalter
- 7.1 Rastnut des Übersetzungshalters
- 7.2 Längsrippe des Übersetzungshalters
- 7.3 Ringnut des Übersetzungshalters
- 7.4 Längsnut des Übersetzungshalters
- 7.5 Aussengewinde des Übersetzungshalters
- 8 Klickhülse

- 8.1 Rippe der Klickhülse
- 8.2 Rastschnapper der Klickhülse
- 8.3 Innengewinde der Klickhülse
- 8.4 Gewindeende der Klickhülse
- 9 Dosierhülse
 - 9.1 Aussengewinde der Dosierhülse
 - 9.2 Ringnut der Dosierhülse
 - 9.3 Innengewinde der Dosierhülse
 - 9.4 Anschlagnocke der Dosierhülse
 - 9.5 Anschlagnocke der Dosierhülse
 - 9.6 Ringnut der Dosierhülse
 - 9.7 Längsnut der Dosierhülse
- 10 Gewindestange
 - 10.1 Aussengewinde der Gewindestange
 - 10.2 Längsnut der Gewindestange
 - 10.3 Rastgeometrie der Gewindestange
 - 10.4 Gewindeende der Gewindestange
- 11 Gewindehülse
 - 11.1 Innengewinde der Gewindehülse
 - 11.2 Ring der Gewindehülse
 - 11.3 Rippe der Gewindehülse
 - 11.4 Anschlagnut der Gewindehülse
 - 11.5 Anschlagrippe der Gewindehülse
- 12 Kupplungshülse
 - 12.1 Kupplungsgeometrie der Kupplungshülse
 - 12.2 Schnapparm der Kupplungshülse
 - 12.3 Nut der Kupplungshülse
 - 12.4 Kupplungsanordnung der Kupplungshülse
- 13 Dosierfeder
- 14 Dosierknopf
 - 14.1 Ringwulst des Dosierknopfs
 - 14.2 Ringnut des Dosierknopfs
- 15 Dosierhülseneinsatz
 - 15.1 Ring des Dosierhülseneinsatzes
 - 15.2 Rippe des Dosierhülseneinsatzes
 - 15.3 Kupplungsgeometrie des Dosierhülseneinsatzes

15.4 Kupplungsanordnung des Dosierhülseneinsatzes

- 205 Gehäuse
- 206 Übersetzungshülse
- 207 Übersetzungshalter
- 208 Klickhülse
- 209 Dosierhülse
- 210 Gewindestange
- 211 Gewindehülse
- 212 Kupplungshülse
- 213 Dosierfeder
- 214 Dosierknopf
- 215 Dosierhülseneinsatz
- 305 Gehäuse
- 306 Übersetzungshülse
- 307 Übersetzungshalter
- 308 Klickhülse
- 309 Dosierhülse
- 310 Gewindestange
- 311 Gewindehülse
- 312 Kupplungshülse
- 313 Dosierfeder
- 314 Dosierknopf
- 315 Dosierhülseneinsatz
- 405 Gehäuse
- 406 Übersetzungshülse
- 407 Übersetzungshalter
- 408 Klickhülse
- 409 Dosierhülse
- 410 Gewindestange
- 411 Gewindehülse
- 412 Kupplungshülse
- 413 Dosierfeder
- 414 Dosierknopf
- 415 Dosierhülseneinsatz
- 505 Gehäuse
- 506 Übersetzungshülse

507	Übersetzungshalter
508	Klickhülse
509	Dosierhülse
510	Gewindestange
511	Gewindehülse
512	Kupplungshülse
513	Dosierfeder
514	Dosierknopf
515	Dosierhülseneinsatz
605	Gehäuse
606	Übersetzungshülse
607	Übersetzungshalter
608	Klickhülse
609	Dosierhülse
610	Gewindestange
611	Gewindehülse
612	Kupplungshülse
613	Dosierfeder
614	Dosierknopf
615	Dosierhülseneinsatz
705	Gehäuse
706	Übersetzungshülse
707	Übersetzungshalter
708	Klickhülse
709	Dosierhülse
710	Gewindestange
711	Gewindehülse
712	Kupplungshülse
713	Dosierfeder
714	Dosierknopf
715	Dosierhülseneinsatz

Patentansprüche

1. Eine Injektionsvorrichtung zur Verabreichung eines fluiden Produkt mit einem Dosier- und Verabreichungsmechanismus, umfassend
- ein Gehäuse mit einem ersten und einem zweiten Innengewinde, wobei das erste und/oder das zweite Innengewinde auch auf einer fest mit dem Gehäuse verbundenen Gewindehülse angeordnet sein kann

CH 705 427 A2

- eine Dosierhülse mit einem Aussengewinde G1, welches in Gewindeeingriff mit dem ersten Innengewinde des Gehäuses gebracht ist, so dass die Dosierhülse aus dem Gehäuse herausgeschraubt werden kann und in das Gehäuse hinein geschraubt werden kann, wobei die Dosierhülse weiter ein Innengewinde umfasst,
 - eine ein- oder mehrteilige Übersetzungshülse, welche über ein erstes Aussengewinde G4 in Gewindeeingriff mit dem zweiten Innengewinde des Gehäuses gebracht ist und welche über ein zweites Aussengewinde G3 in Gewindeeingriff mit dem Innengewinde der Dosierhülse gebracht ist,
 - eine Kolbenstange mit nicht kreisförmigem Querschnitt, welche ein Aussengewinde G2 aufweist, wobei die Kolbenstange in der Übersetzungshülse verdrehsicher aber verschiebbar gelagert ist,
 - eine Kupplungshülse, welche mit der Dosierhülse lösbar gekuppelt werden kann, so dass insbesondere Drehbewegungen der Dosierhülse auf die Kupplungshülse übertragen werden können, und
 - eine Antriebshülse, welche verdrehsicher aber verschiebbar an der Kupplungshülse gelagert ist, welche über ein auf der Innenseite der Antriebshülse angeordnetes Innengewinde in Gewindeeingriff mit dem Gewinde G2 der Kolbenstange gebracht ist und welche verdrehbar jedoch axial fest in der Übersetzungshülse gelagert ist
- dadurch gekennzeichnet, dass die Gewindesteigungen G1 bis G4 so gewählt sind, dass sich die Kolbenstange beim Einstellen oder Korrigieren einer Dosis axial nicht bewegt.

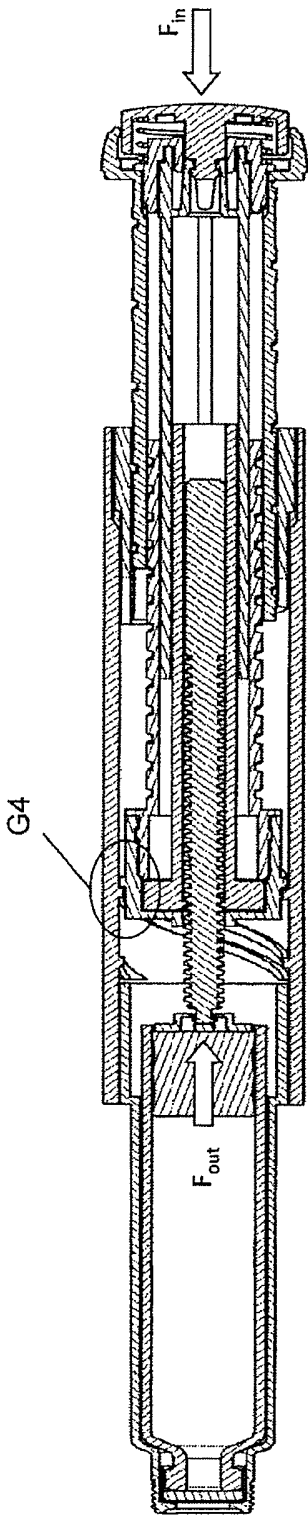


Fig. 1

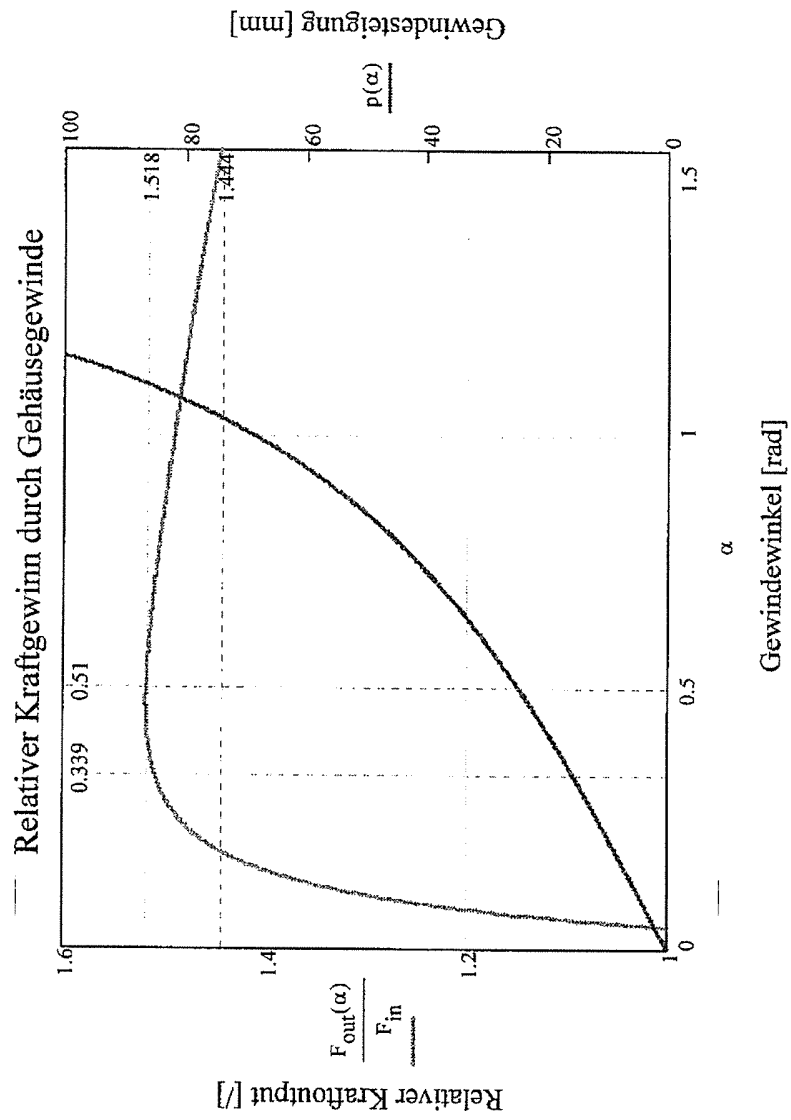


Fig. 2

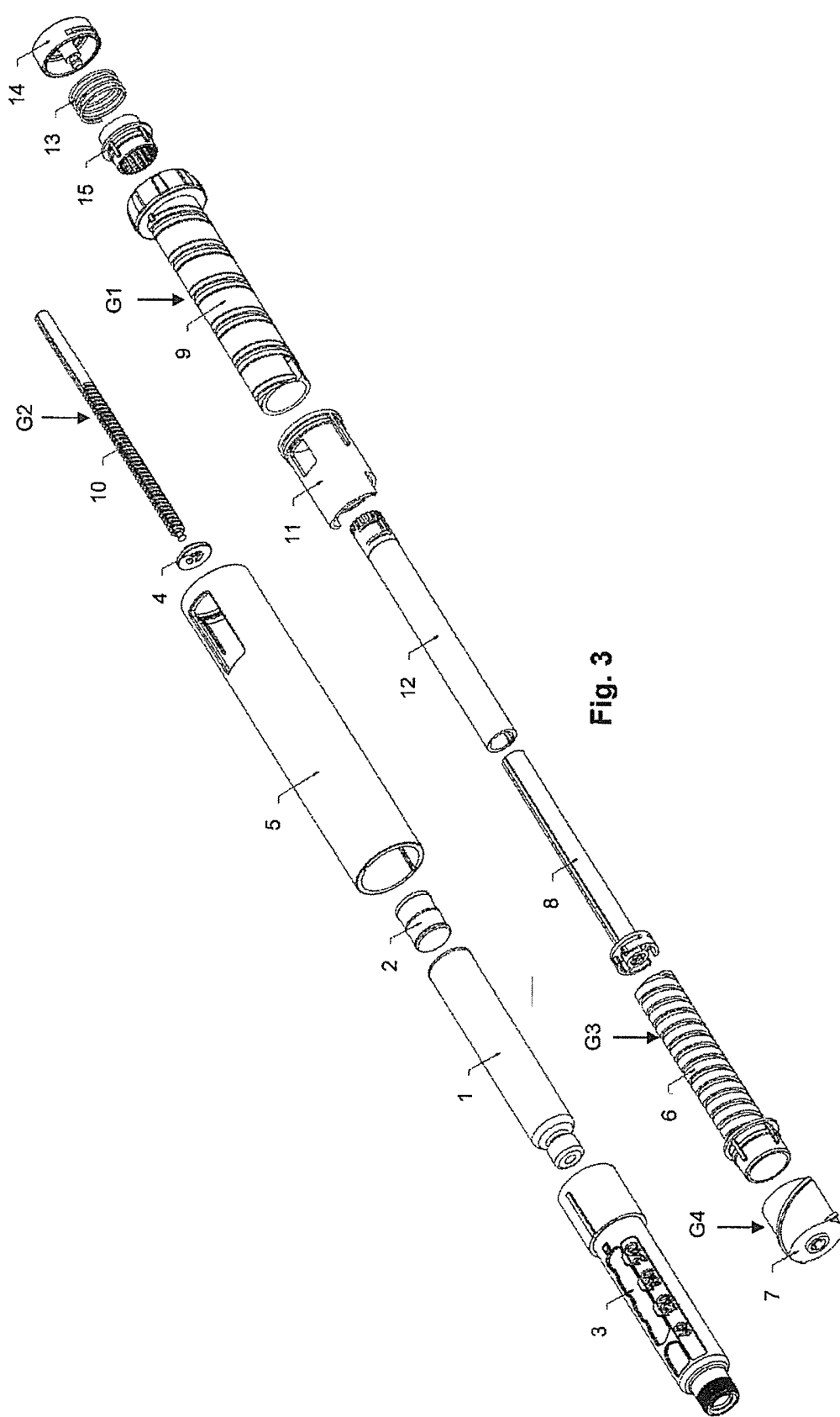


Fig. 3

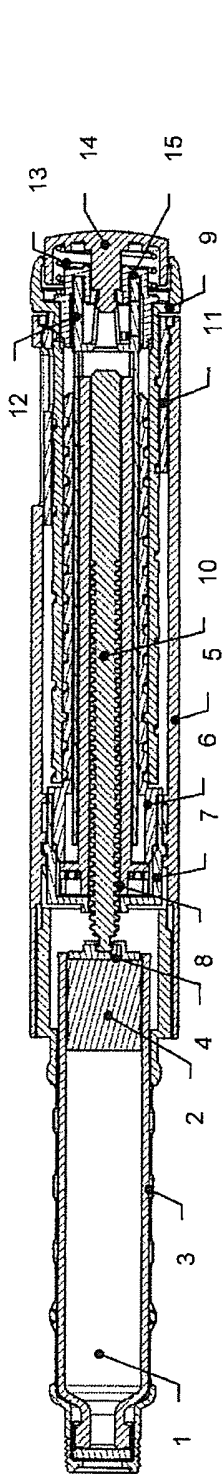


Fig. 4

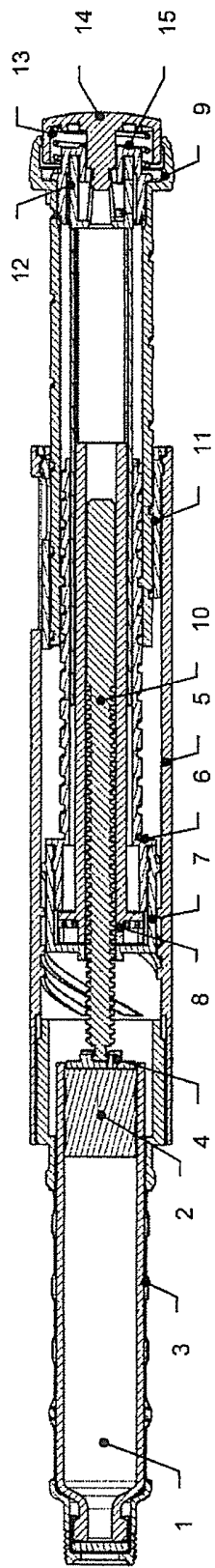


Fig. 5

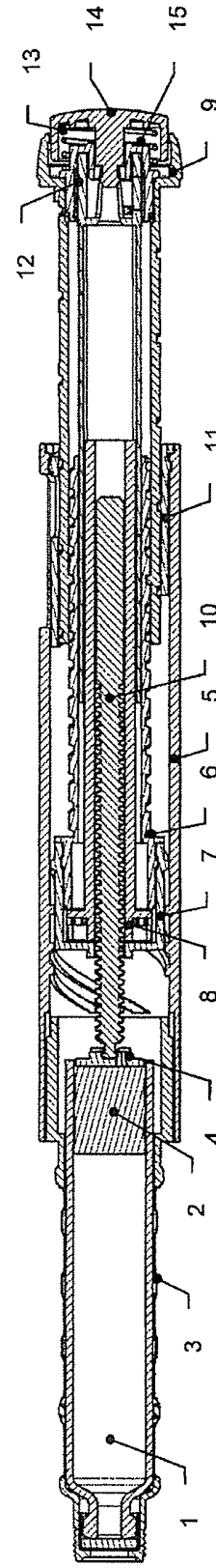


Fig. 6

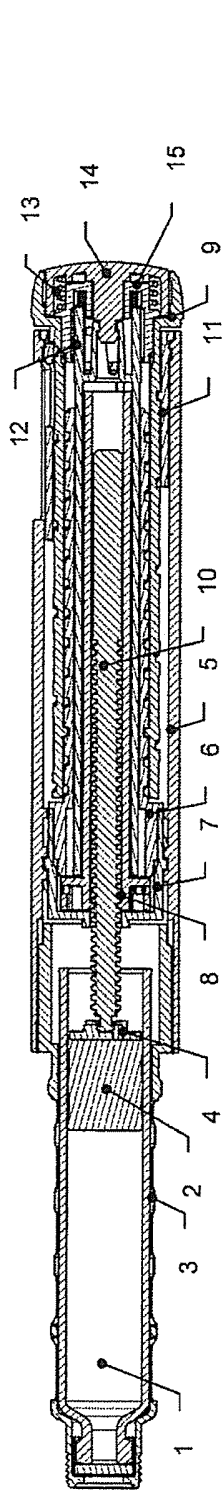


Fig. 7

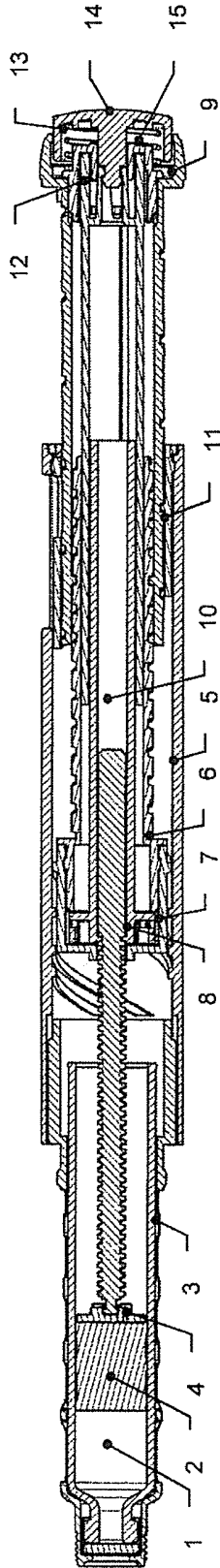


Fig. 8

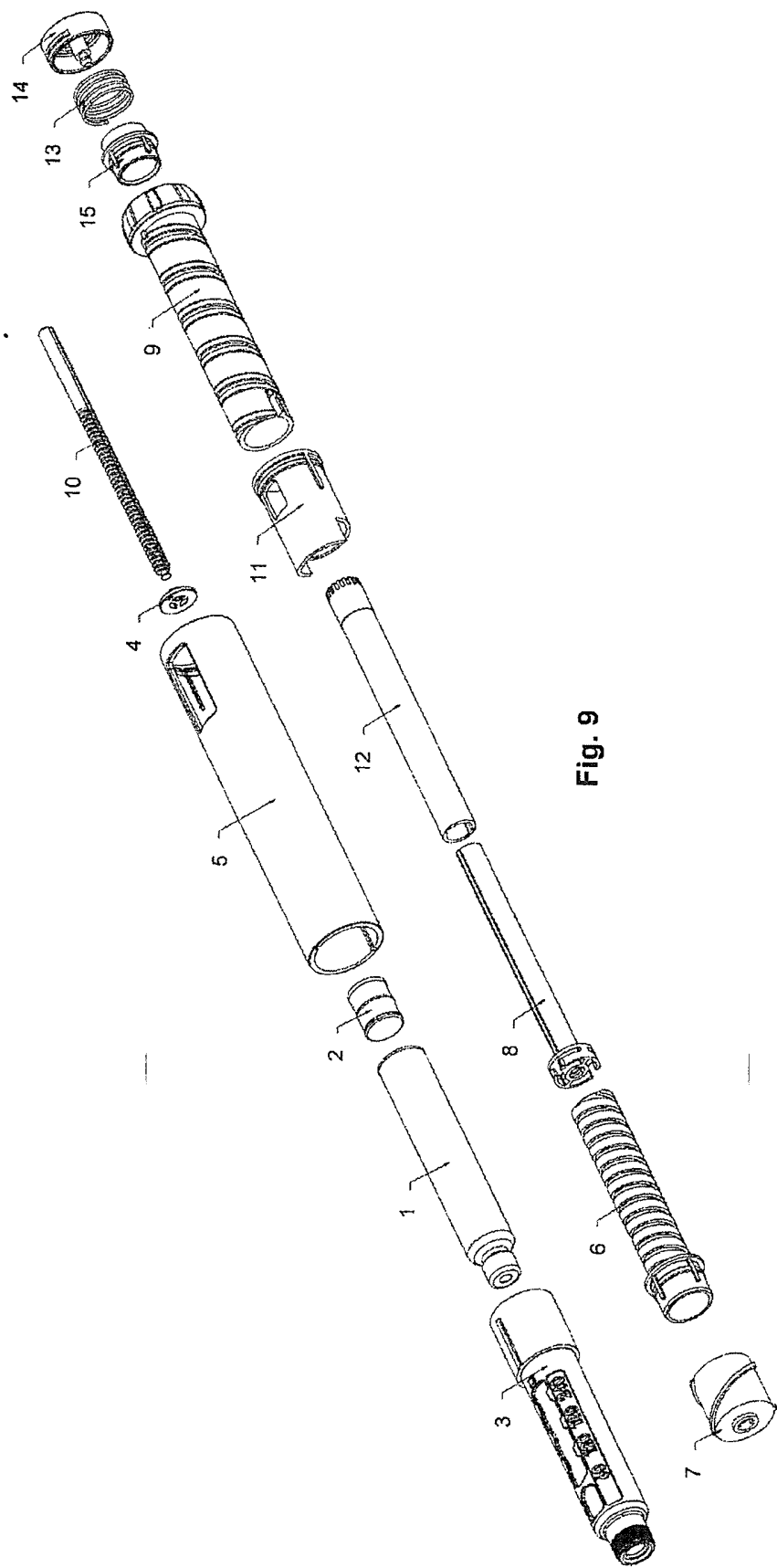


Fig. 9

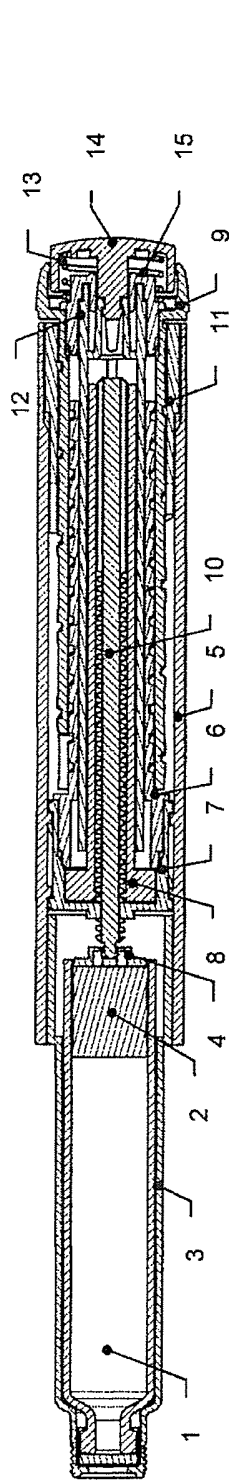


Fig. 10

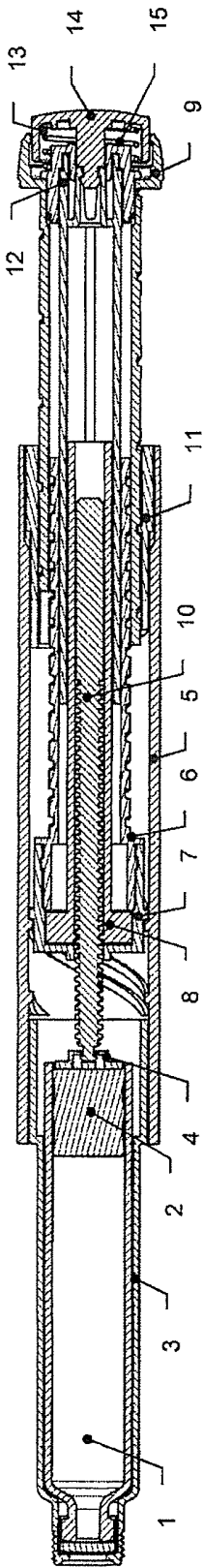


Fig. 11

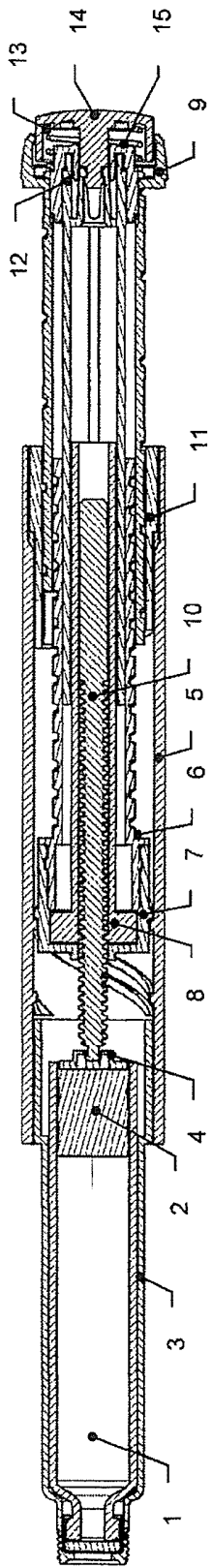


Fig. 12

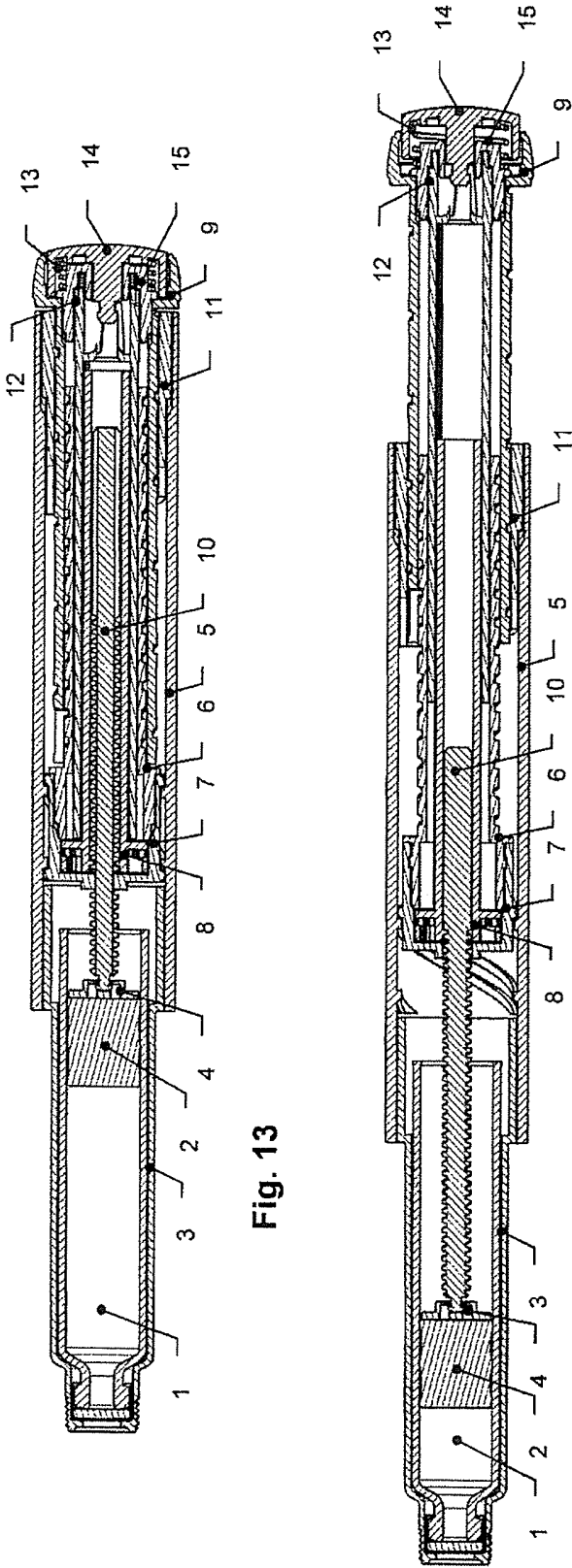


Fig. 13

Fig. 14

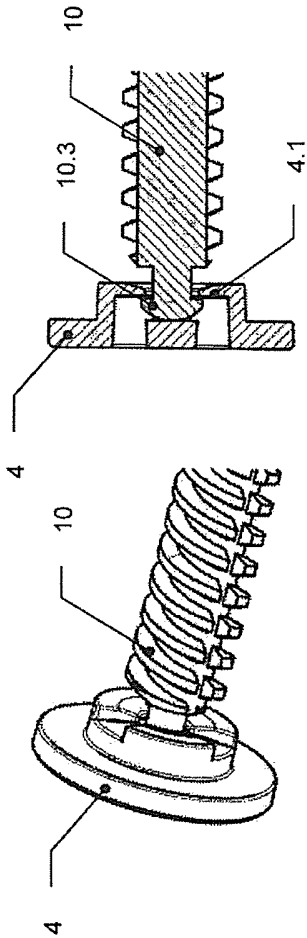


Fig. 15

Fig. 16

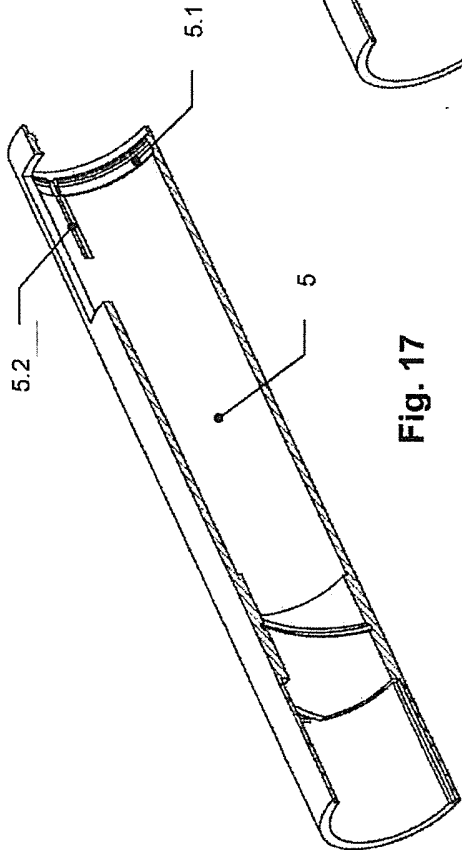


Fig. 17

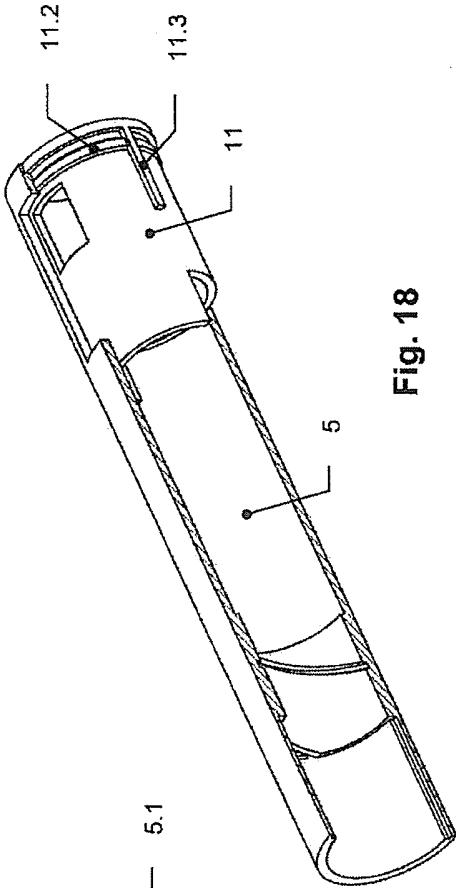
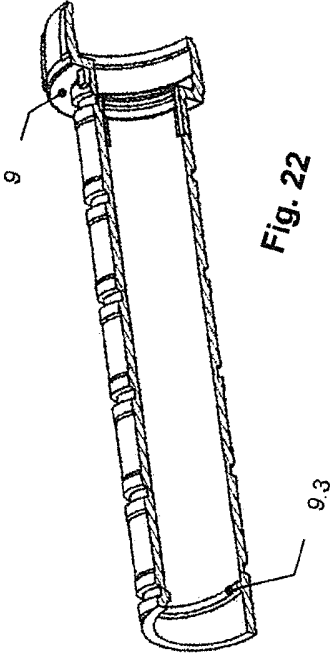
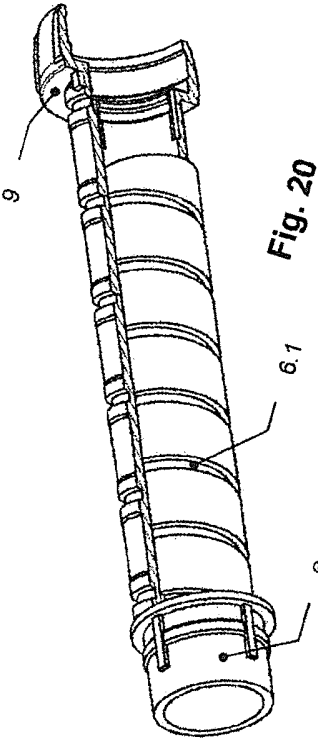
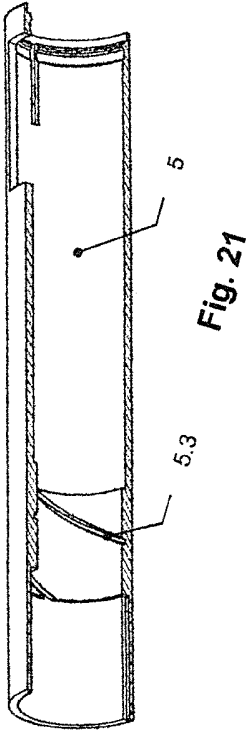
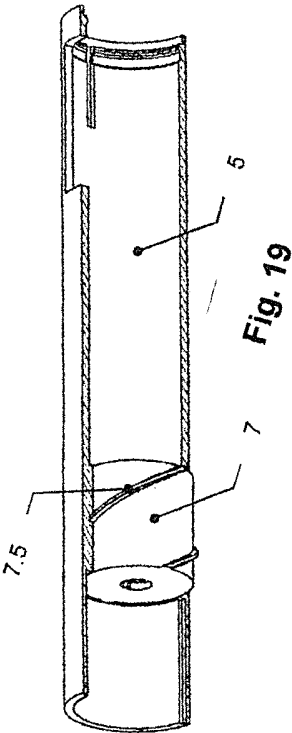


Fig. 18



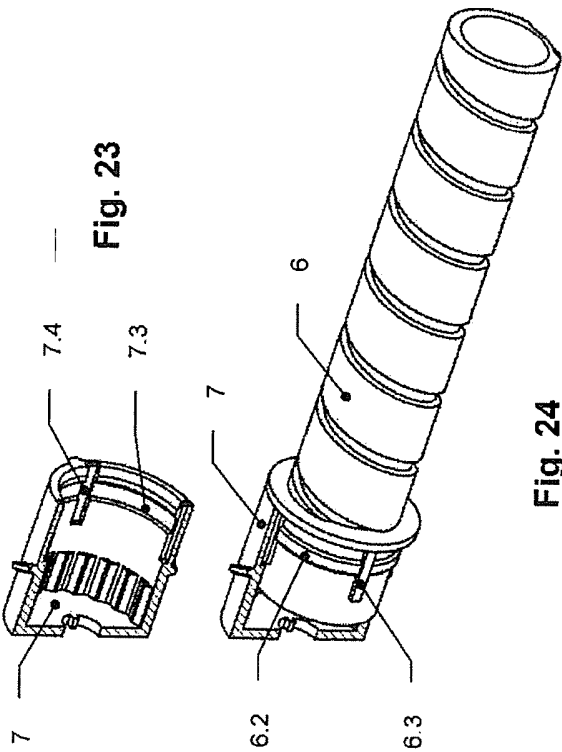


Fig. 23

Fig. 24

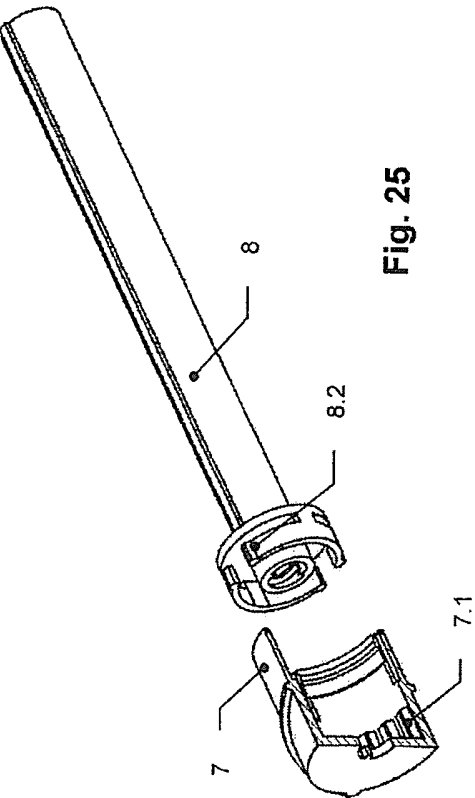
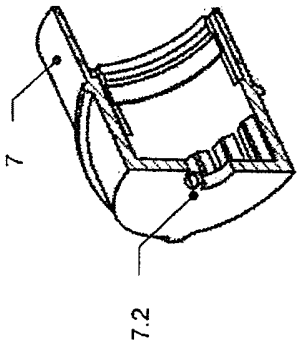
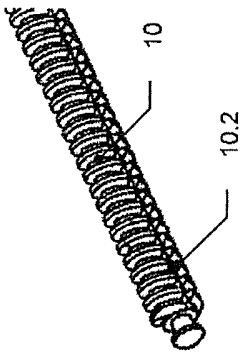
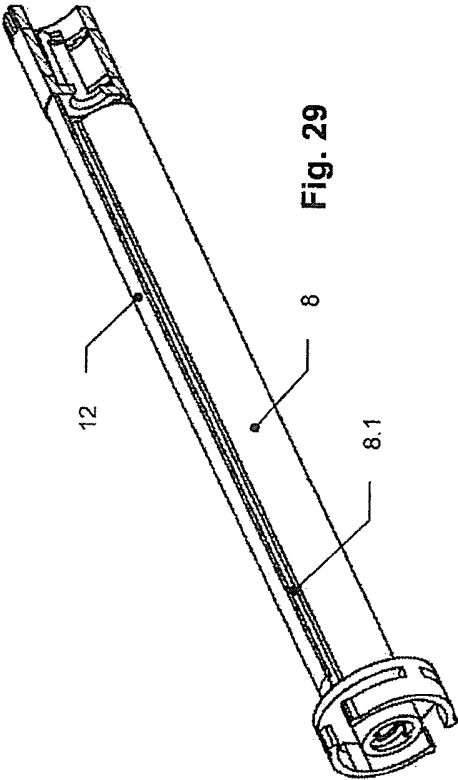
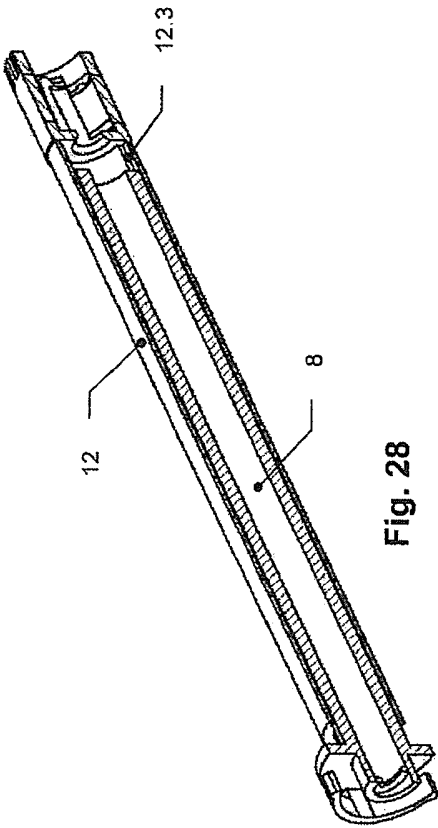
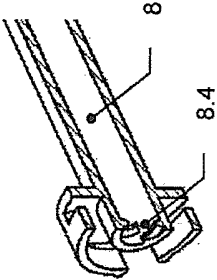
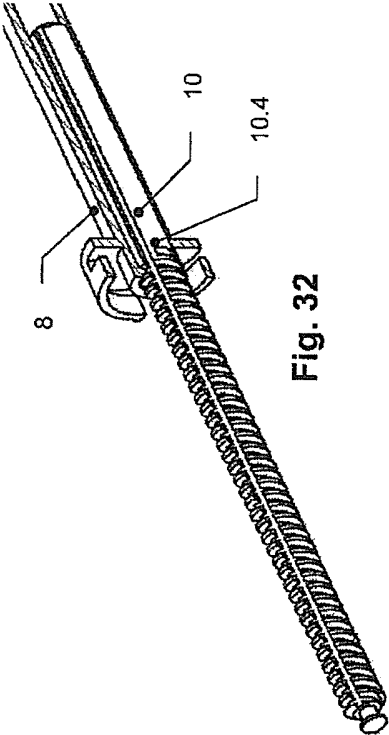
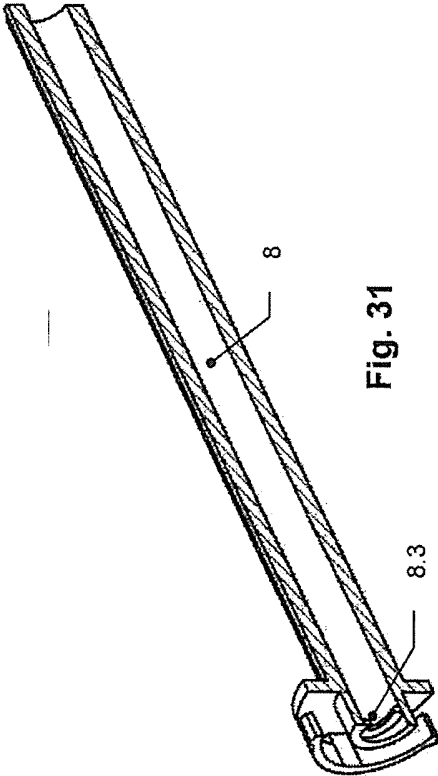
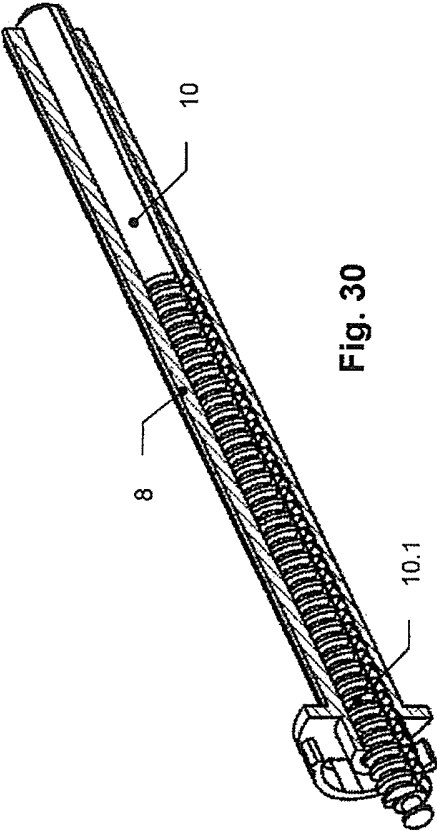


Fig. 25





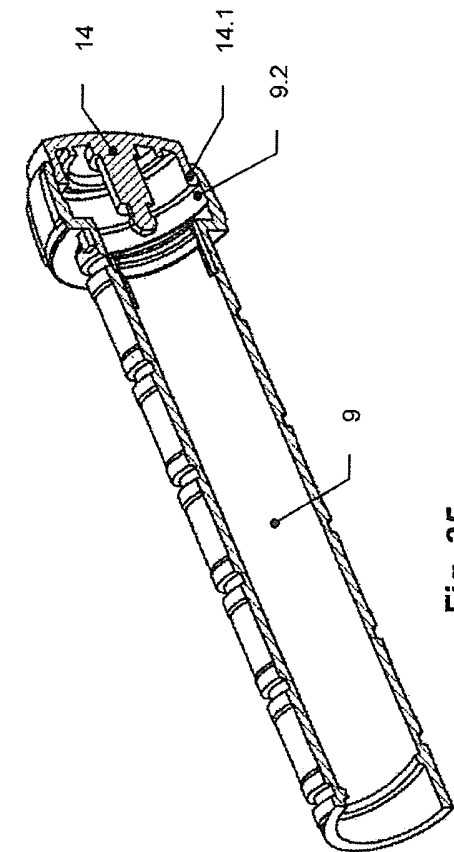


Fig. 35

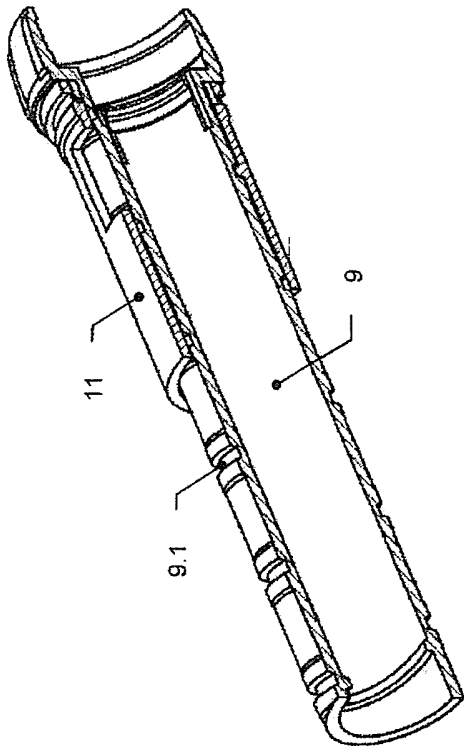


Fig. 34

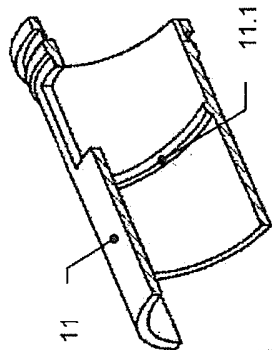


Fig. 36

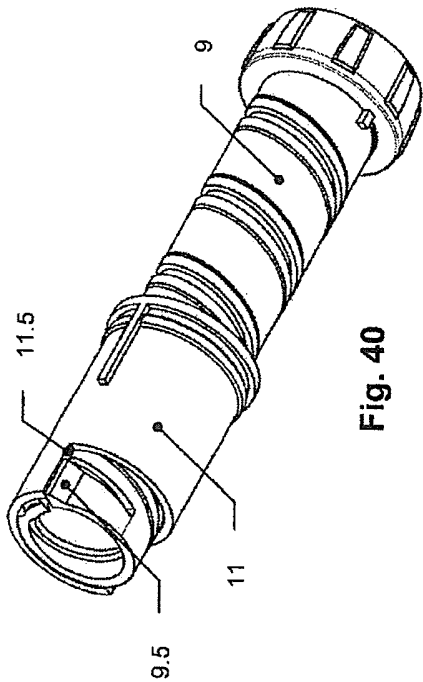


Fig. 40

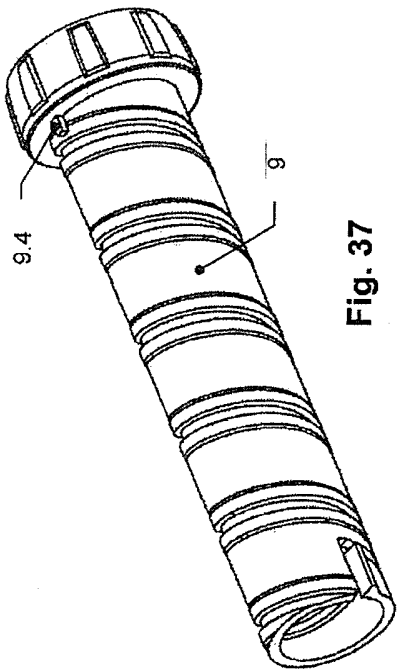


Fig. 37

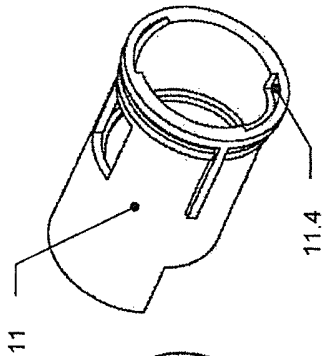


Fig. 39

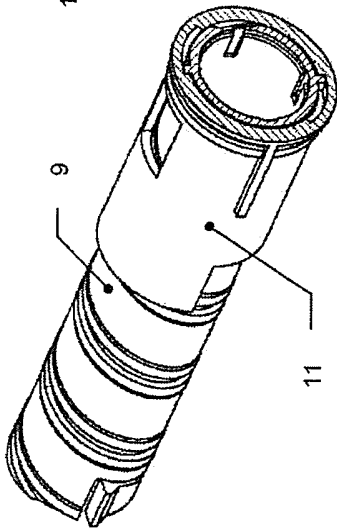


Fig. 38

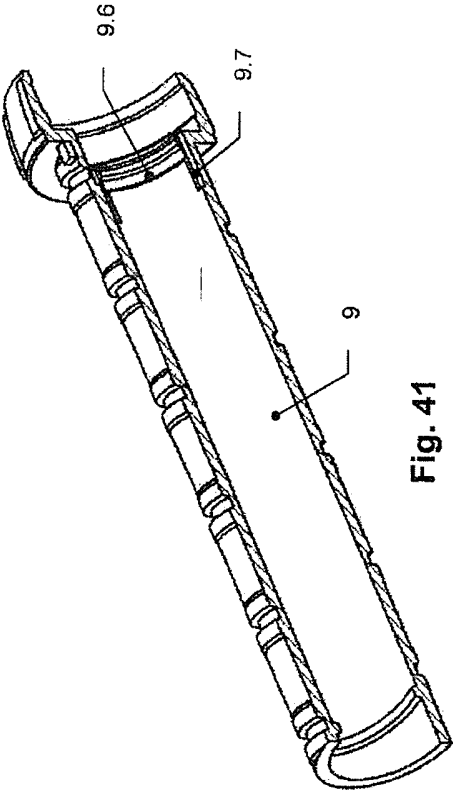


Fig. 41

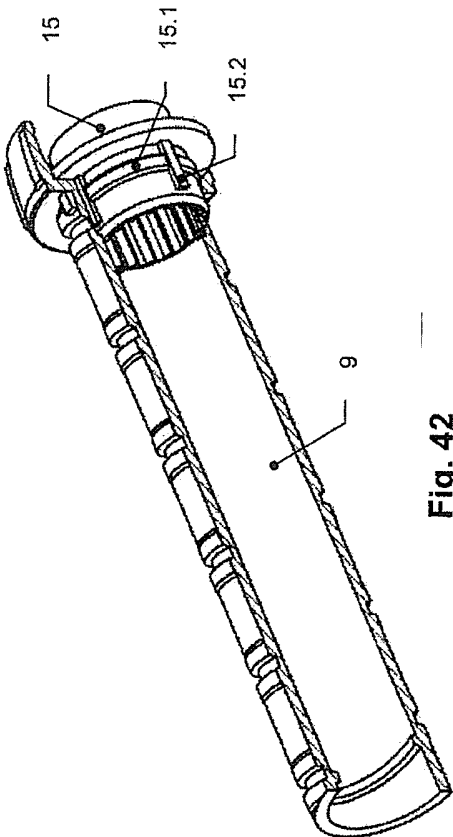


Fig. 42

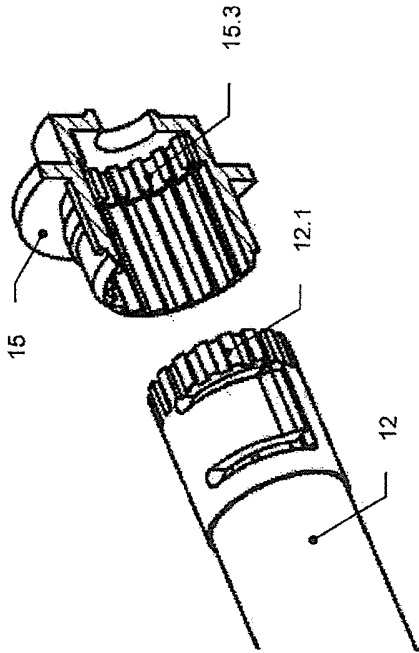


Fig. 43

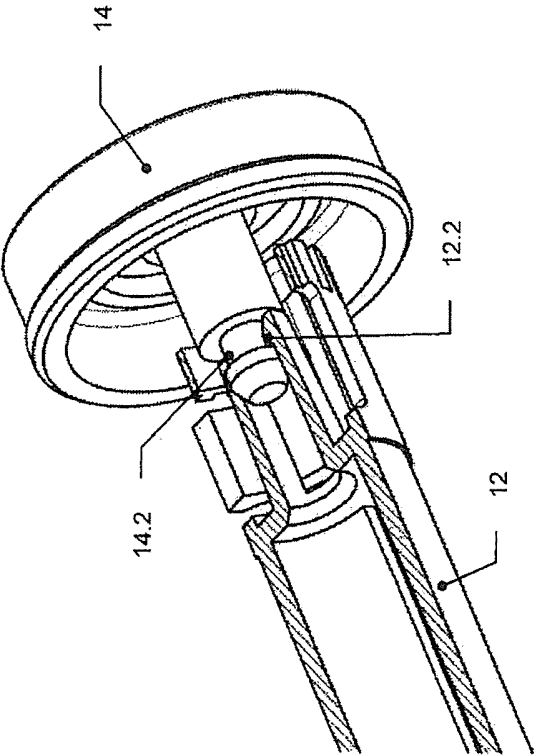


Fig. 44

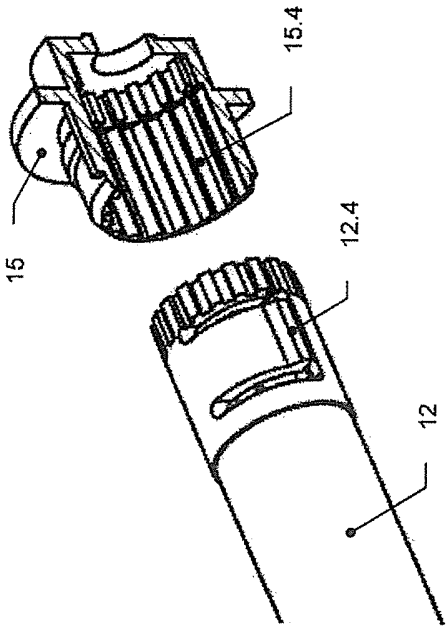


Fig. 45

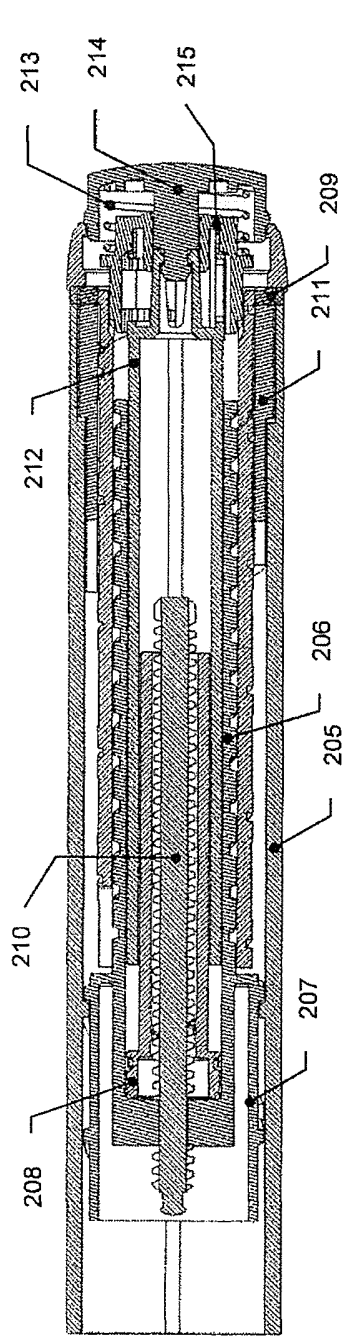


Fig. 46

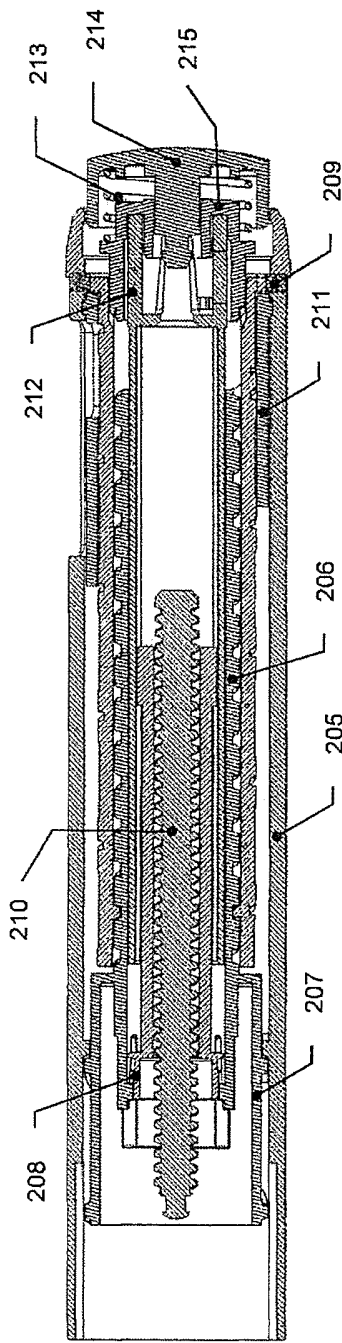


Fig. 47

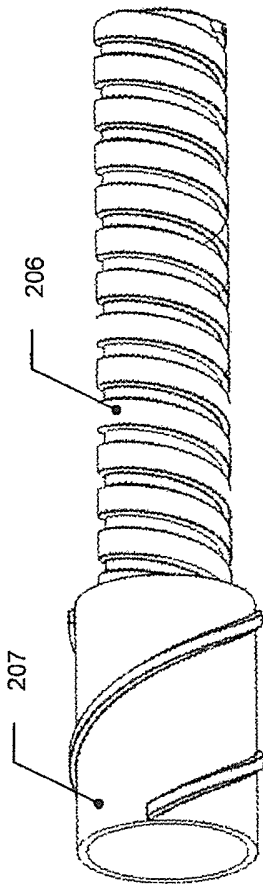


Fig. 48

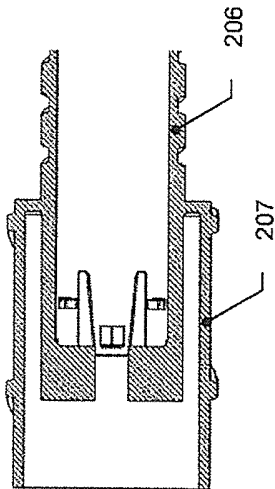


Fig. 49

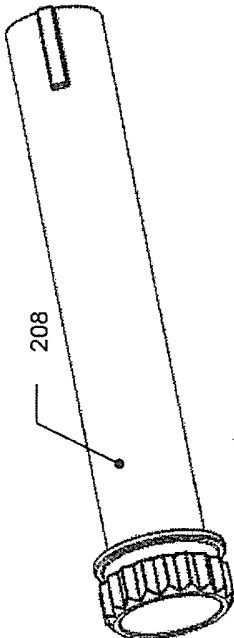


Fig. 50

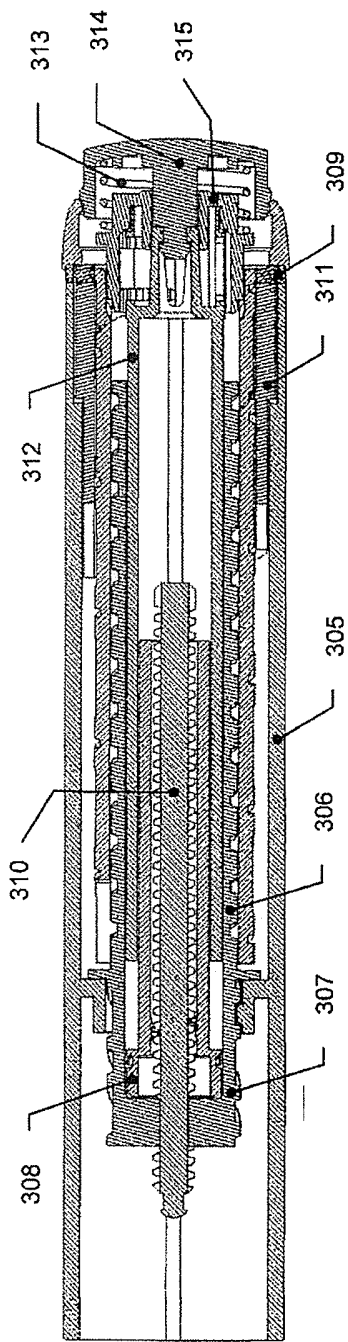


Fig. 51

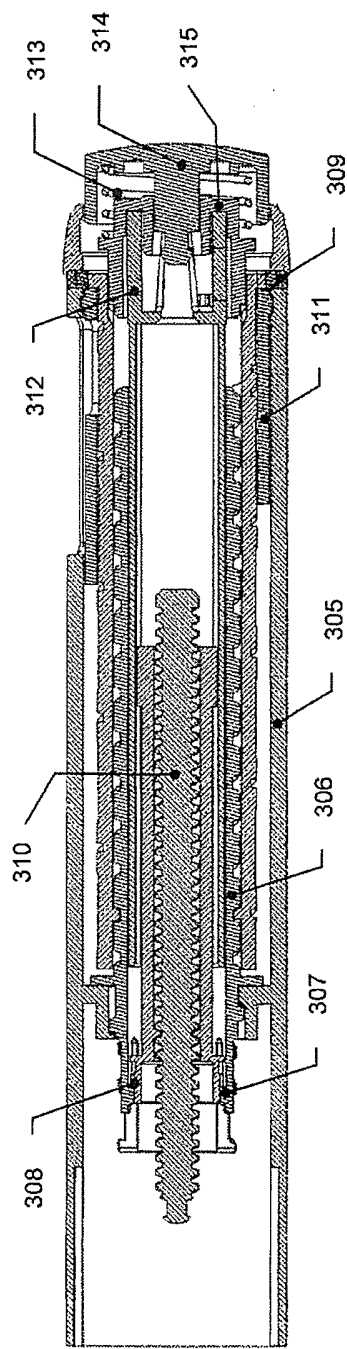
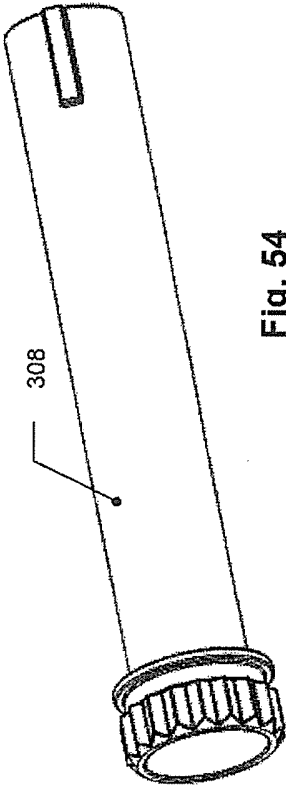
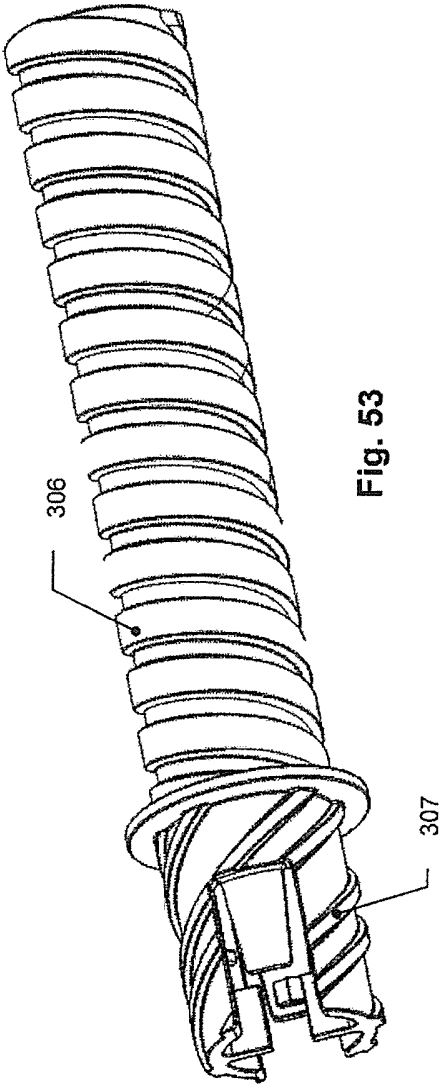


Fig. 52



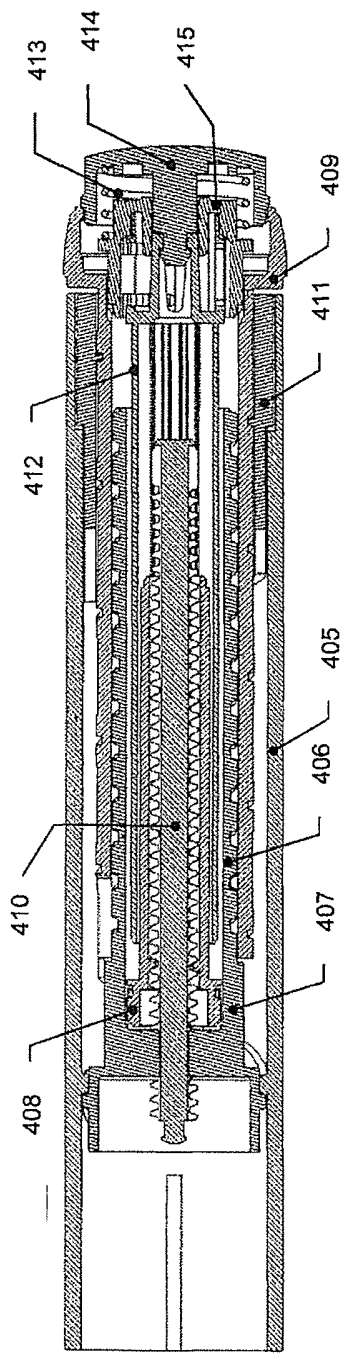


Fig. 55

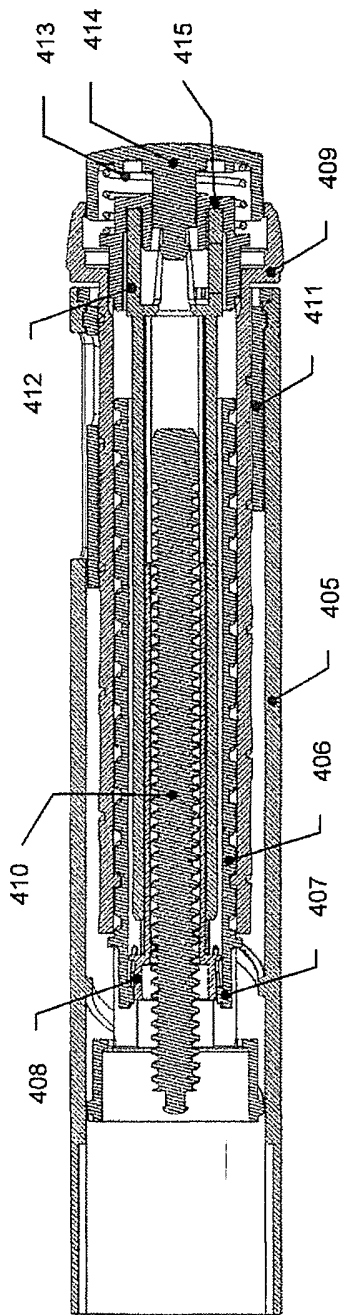


Fig. 56

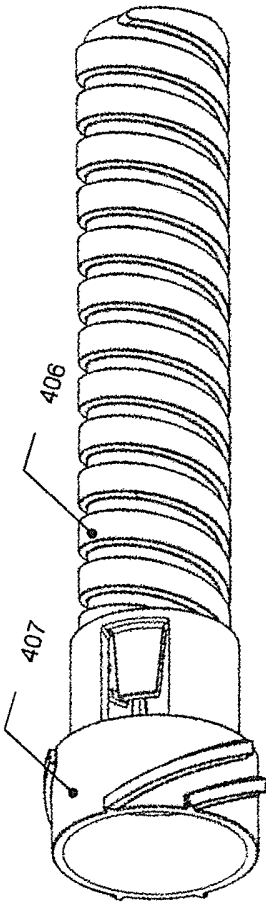


Fig. 57

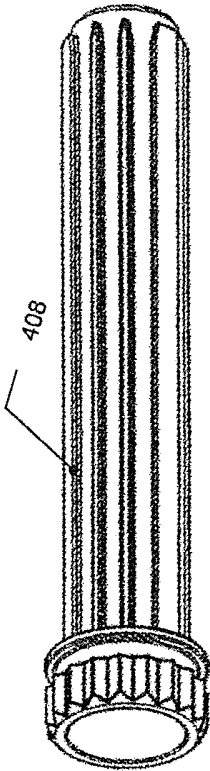


Fig. 58

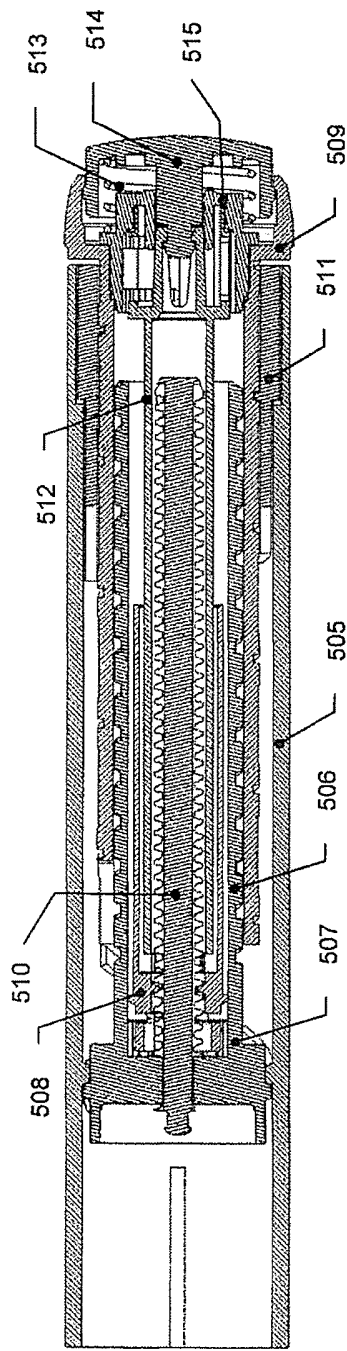


Fig. 59

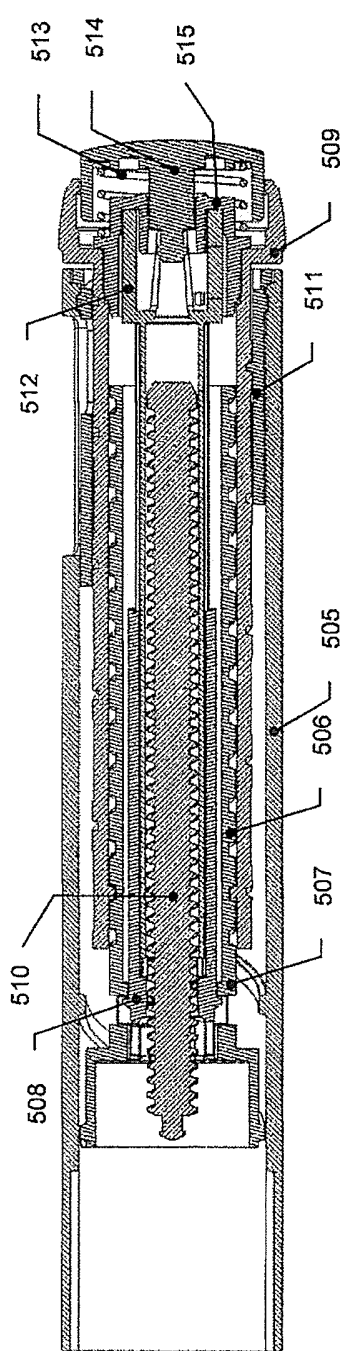


Fig. 60

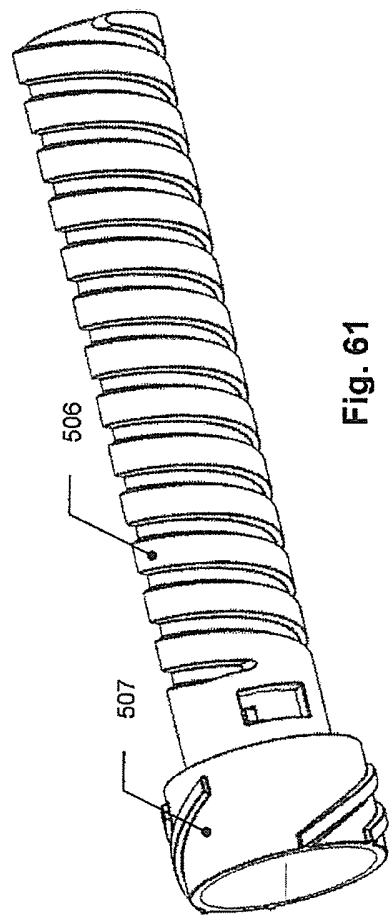


Fig. 61

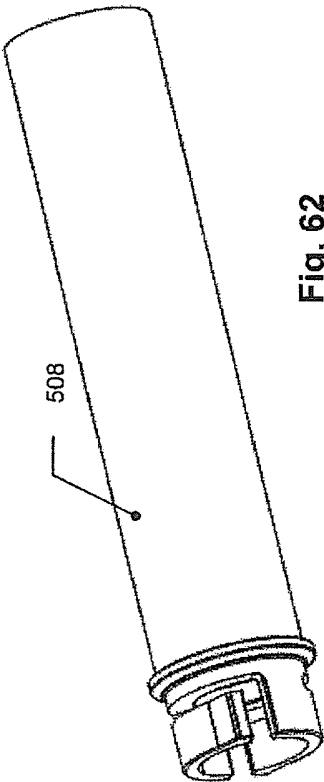


Fig. 62

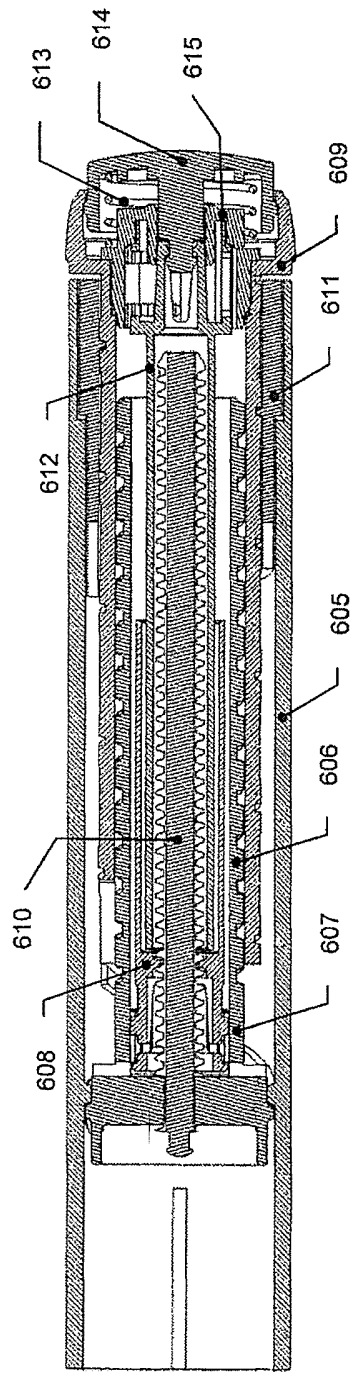


Fig. 63

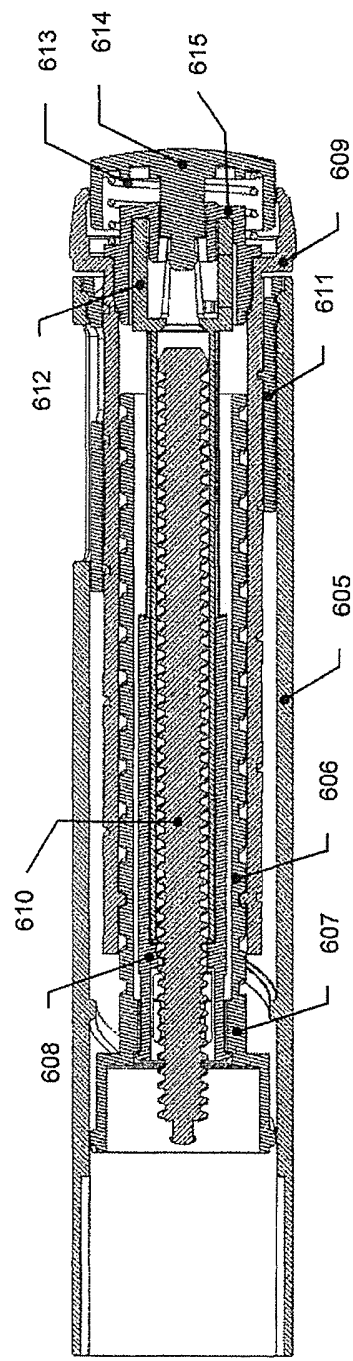


Fig. 64

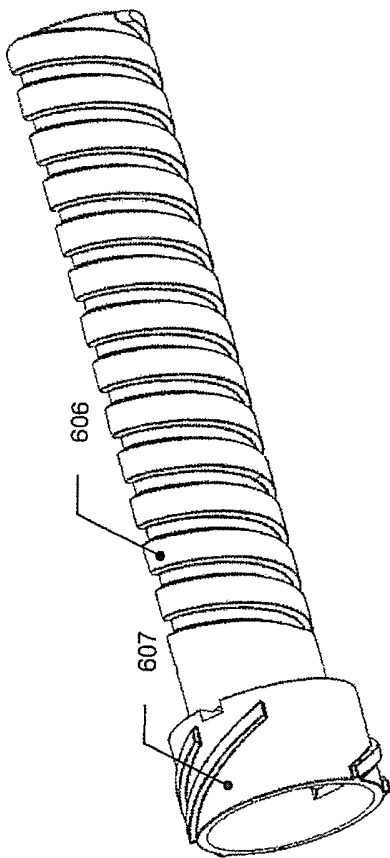


Fig. 65

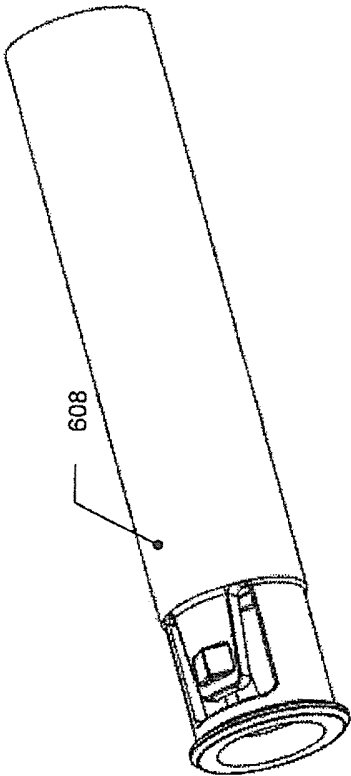


Fig. 66

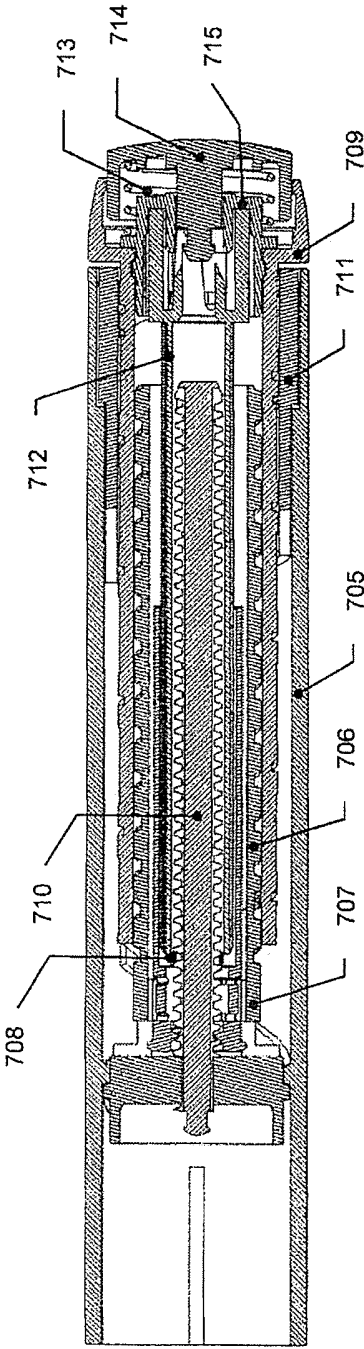


Fig. 67

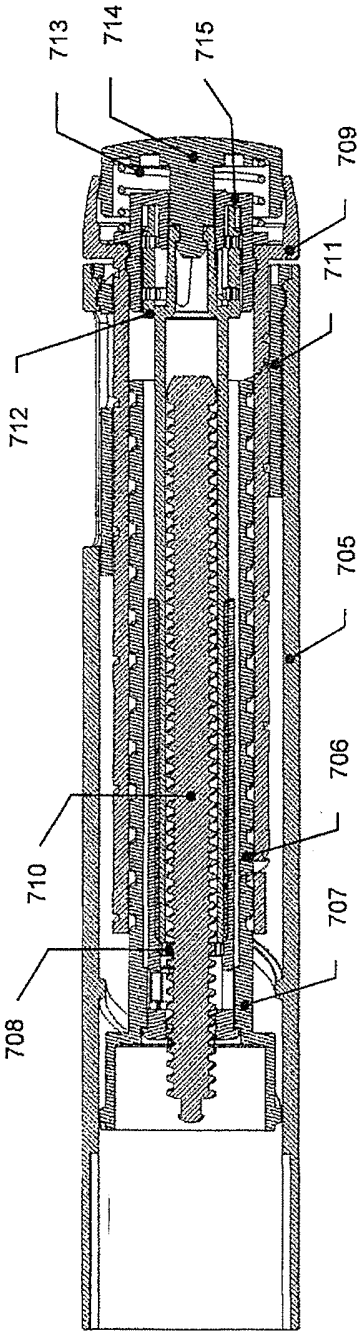


Fig. 68

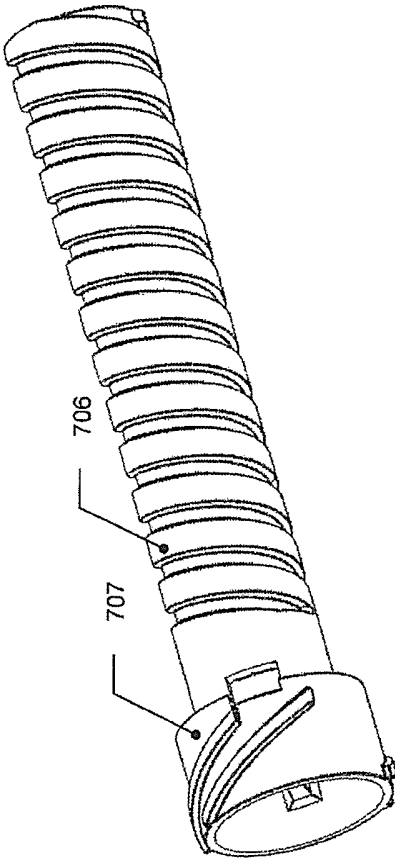


Fig. 69

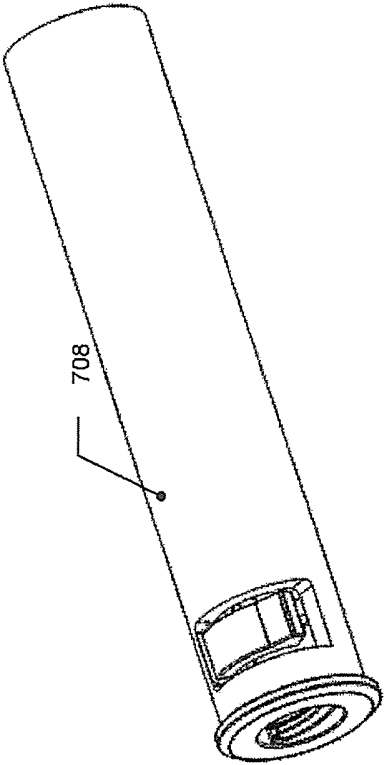


Fig. 70