



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 21 704 T2** 2005.10.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 336 419 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 21 704.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 011 413.6**

(96) Europäischer Anmeldetag: **10.08.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.08.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **03.11.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.10.2005**

(51) Int Cl.7: **A61M 5/20**

A61M 5/28, A61M 5/30

(30) Unionspriorität:

96464 P 11.08.1998 US

(73) Patentinhaber:

ANTARES PHARMA, Inc., Minneapolis, Minn., US

(74) Vertreter:

Diehl, Glaeser, Hiltl & Partner, 80333 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Sadowski, Peter L., Woodbury, MN 55125, US;
Deboer, David M., Waconia, MN 55387, US; Lesch,
Jr., Paul R., Lino Lakes, US; Berman, Claude L.,
Ypsilanti, US; Holland, Margaret L., Rochester, US**

(54) Bezeichnung: **Nadelunterstützter Strahlinjektor**

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

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Verabreichen eines Medikaments und insbesondere einen Strahlinjektor mit einer kurzen Nadel, um den Druck, mit welchem der Strahlinjektor das Medikament für die richtige Verabreichung ausstoßen muss, zu verringern.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Eine große Vielzahl von nadellosen Injektoren sind bekannt. Beispiele solcher Injektoren umfassen jene, die in der US-Patentschrift Nr. 5,599,302, erteilt an Lilley et al., der US-Patentschrift Nr. 5,062,830, erteilt an Dunlap, und der US-Patentschrift Nr. 4,790,824, erteilt an Morrow et al., beschrieben sind. Im Allgemeinen verabreichen diese und ähnliche Injektoren das Medikament als einen feinen Strahl mit hoher Geschwindigkeit, welcher unter ausreichendem Druck abgegeben wird, um es dem Strahl zu ermöglichen, durch die Haut hindurch zu gehen.

[0003] Da die Haut ein Gewebe ist, welches aus mehreren Schichten zusammengesetzt ist, und da der Injektor an der äußeren Oberfläche der äußersten Schicht angesetzt wird, muss der Ausbringdruck hoch genug sein, um alle Schichten der Haut zu durchdringen. Die Schichten der Haut umfassen die Epidermis, die äußerste Hautschicht, die Dermis und den subkutanen Bereich. Der erforderliche Ausbringdruck ist typischerweise größer als ungefähr 4000 p.s.i. (27579 kPa) (gemessen als die Kraft des Fluidstroms, geteilt durch die Querschnittsfläche des Fluidstroms).

[0004] Obwohl dieser Druck mit den meisten Injektoren leicht erreichbar ist, gibt es einige Umstände, bei denen die Verabreichung des Medikaments in den subkutanen Bereich unter einem verringerten Druck erstrebenswert ist. Zum Beispiel können Medikamente, welche eine spezifische Molekularstrukturanordnung erfordern, so wie eine lineare Proteinkonfiguration, auf Grund von Scherkräften unwirksam werden, welche durch die Verabreichung des Medikaments bei hohen Drücken verursacht werden, welche die strukturelle Anordnung des Medikaments verändern. Da es schwieriger ist, ein großes Volumen Fluid bei einem hohen Druck im Vergleich zu einem kleinen Volumen zu verabreichen, erlaubt ein niedrigerer Druck die Verabreichung eines größeren Fluidvolumens. Des Weiteren könnte der niedrigere Druck die Herstellung einer Einspritzvorrichtung weniger teuer gestalten. Der niedrigere Druck würde nachteilige Belastungen auf die Vorrichtung verringern und zu einer entsprechend erhöhten Vorrichtungseinsatzzeit führen. Darüber hinaus würde der niedrigere Druck die Strahleinspritzung mit Medikamenten verträglich machen, welche in Glasampullen gelagert und ausgeliefert werden, die ihrerseits dem Druck, der typischerweise durch Strahlspritzen erreicht wird, nicht standhalten könnten.

[0005] Einer der Vorteile, welcher mit Strahlinjektoren in Verbindung steht, ist die Abwesenheit einer hypodermischen Nadel. Auf Grund der Abneigung einiger Menschen gegen Nadeln, stellt die Abwesenheit einer Nadel einen psychologischen Nutzen dar. Auch Vorrichtungen, welche herkömmliche hypodermische Nadeln einsetzen, haben versucht, von diesem psychologischen Nutzen zu profitieren. Zum Beispiel weisen Injektoren für den Selbstgebrauch oder automatische Injektoren wie jene, die in den US-Patentschriften Nr. 4,553,962, Nr. 4,378,015 offenbart sind, zurückziehbare Nadeln auf, die bis zur Aktivierung versteckt sind. Bei der Aktivierung erstreckt sich die Nadel aus dem Boden der Vorrichtung und dringt in die Haut des Benutzers ein, um das Medikament zu verabreichen. Da keine dieser Vorrichtungen die Verabreichung des Medikaments unter Verwendung von Strahleinspritzung miteinbezieht, ist der Ort der Verabreichung des Medikaments durch die Länge der Nadel begrenzt. Zum Beispiel muss, wenn die Verabreichung im subkutanen Bereich angestrebt wird, die Nadel lang genug sein, um den subkutanen Bereich zu erreichen. Des Weiteren beträgt, da Automatik-Injektoren wie Spritzen arbeiten, die Injektionszeit mehrere Sekunden oder länger. Im Gegensatz dazu spritzen Strahlinjektoren typischerweise in Sekundenbruchteilen ein.

[0006] Die US-Patentschrift Nr. 5,304,128, erteilt an Haber et al., beschreibt eine Strahl einspritzende Spritze, welche eine kurze Nadel verwendet, um die Einspritzung zu unterstützen. Die Spritze verwendet einen mit Gas angetriebenen Kolben, um die Arzneistoffmischung durch die Spitze und aus der Nadel zu treiben. Die Nadel ist so lange zurückgezogen, bis die Spritze aktiviert ist und wird dann ausgefahren, um die Haut der zu injizierenden Person zu durchstechen. Jedoch verbleibt die Nadel ausgefahren, nachdem die Spritze verwendet worden ist. Die ausgefahrene Nadel könnte zu möglichen biologischen Risiken führen und Sicherheitsbedenken aufwerfen, wie unabsichtliche Injektionen und Verbreitung von Krankheiten. Auch ist der Gas getriebene Kolben sowohl kompliziert als auch teuer in der Herstellung.

[0007] PCT-Veröffentlichung Nr. WO 99/03521 von Novo Nordisk offenbart ein undefiniertes Konzept von "Strahl"-Injektion. Jedoch lehrt diese Veröffentlichung keine der Einzelheiten des Antriebsmechanismus, welcher notwendig ist, um das Konzept umzusetzen.

[0008] PCT-Veröffentlichung Nr. WO 99/22790 der Elan Corporation lehrt einen nadelunterstützten Injektor, welcher einen zurückziehbaren Schild aufweist, der die Nadel sowohl vor als auch nach dem Gebrauch des Injektors verbirgt. Der offenbarte Injektor weist einen Antriebsmechanismus auf, der mit Druck arbeitet, der durch eine chemische Reaktion erzeugt wird. Auf Grund dieses chemisch betätigten Antriebsmechanismus beträgt die Injektionszeit für den Injektor wenigstens drei Sekunden und wahrscheinlicher mehr als fünf Sekunden. Diese relativ lange Injektionszeit kann Unbehagen beim Patienten, welcher die Injektion bekommt, auslösen. Auch kann sich die Nadel während der hinausgezögerten Injektion bewegen und das Unbehagen des Patienten verstärken.

[0009] Das Dokument WO 92/19296 offenbart eine Injektionsvorrichtung mit den Merkmalen des Oberbegriffs von Anspruch 1.

[0010] Auch bei minimalinvasiven medizinischen Verfahren ist es vorteilhaft, die Zeitdauer der Verfahren kürzestmöglich zu halten. Daher besteht ein Bedarf für einen nadelunterstützten Strahlinjektor, welcher bei relativ geringem Druck arbeitet und welcher in der Lage ist, das Medikament schnell zu verabreichen. Es besteht auch ein Bedarf für solch einen Injektor, welcher eine zurückziehbare oder verborgene Nadel aufweist, um die medizinischen Gefahren, welche mit freiliegenden Nadeln einhergehen, zu vermeiden.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0011] Die vorliegende Erfindung betrifft einen nadelunterstützten Strahlinjektor. In einer Ausführungsform umfasst der Injektor ein Gehäuse; einen Düsenaufbau, welcher eine Fluidkammer definiert, die eine Öffnung zum gleitenden Aufnehmen wenigstens eines Abschnitts der Nadel aufweist und die entfernter dem Gehäuse beigeordnet ist; einen Kolben, welcher innerhalb der Fluidkammer bewegbar ist; ein Auslöseraufbau; eine Kraft erzeugende Quelle, welche betriebsmäßig mit dem Auslöseraufbau verbunden ist, so dass Bewegung des Auslöseraufbaus die Kraftquelle aktiviert, den Kolben in eine erste Richtung zu bewegen, um ein Fluid aus der Fluidkammer auszustoßen; und eine zurückziehbare, die Injektion unterstützende Nadel an einem distalen Ende des Injektors. Die zurückziehbare, die Injektion unterstützende Nadel umfasst eine Nadelspitze, welche an einem distalen Ende der Nadel angeordnet ist, wobei wenigstens ein Abschnitt so konfiguriert und bemessen ist, um durch die Düsenaufbauöffnung hindurch zu gleiten; einen Ausstoßkanal, welcher sich innerhalb der Nadelspitze befindet und in einer Öffnung endet, durch welche das Fluid ausgestoßen wird; einen Körperabschnitt, um das Fluid in Richtung des Ausstoßkanals zu lenken; einen Kolbenaufnehmer, welcher so konfiguriert und bemessen ist, um wenigstens einen Abschnitt des Kolbens aufzunehmen; und ein Rückzugelement, welches betriebsmäßig mit dem Düsenaufbau verbunden ist. Die Nadel ist innerhalb des Düsenaufbaus in einer zurückgezogenen Position vor der Aktivierung der Kraftquelle angeordnet. Die Bewegung des Kolbens in die erste Richtung bei Aktivierung der Kraftquelle führt dazu, dass wenigstens ein Abschnitt der Nadelspitze sich über die Düsenaufbauöffnung hinaus erstreckt, und das Rückzugelement zieht die Nadelspitze auf die zurückgezogene Position nach der Aktivierung der Kraftquelle zurück.

[0012] Das Rückzugelement kann ein elastischer O-Ring, eine Feder oder eine biegsame Membran sein, welche sich bewegt, um das Ausfahren der Nadelspitze über die Düsenaufbauöffnung zu ermöglichen, und dann die Nadelspitze in ihre zurückgezogene Position zurückzubringen. Der Nadelkörper kann eine äußere Oberfläche aufweisen, welche einen Steg oder eine Vertiefung zur Aufnahme des Rückzugelements umfasst. Eine Schulter kann zwischen der Nadelspitze und dem Nadelkörper zur Aufnahme des Rückzugelements angeordnet sein. Vorzugsweise weist die Nadelspitze im ausgefahrenen Zustand eine Länge von ungefähr 1–5 mm auf.

[0013] In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst der Strahlinjektor ein Gehäuse, welches ein distales und ein proximales Ende aufweist; eine Fluidkammer, welche innerhalb des Gehäuses zum Aufnehmen einer Menge von wenigstens ungefähr 0,02 ml bis 3 ml eines Medikaments angeordnet ist; eine die Injektion unterstützende Nadel, welche im distalen Ende des Gehäuses zum Verabreichen des Fluids aus der Fluidkammer angeordnet ist; einen Kolben, welcher innerhalb der Fluidkammer bewegbar ist; eine Kraft erzeugende Quelle, welche in der Lage ist, ausreichend Kraft auf den Kolben aufzubringen, um eine Menge von bis zu ungefähr 3 ml des Medikaments aus der Fluidkammer in weniger als 2,75 Sekunden auszustoßen; einen Nadelschutz, welcher am distalen Ende des Gehäuses zum Verdecken einer Nadel angeordnet ist, wobei der Nadelschutz zwischen einer Schutzposition und einer Einspritzungsposition bewegbar ist; und ein Aktivierungselement,

welches betriebsmäßig mit dem Nadelschutz verbunden ist. Das Zurückziehen des Nadelschutzes von der Schutzposition in die Einspritzposition legt die Nadel frei, so dass die Kraft erzeugende Quelle aktiviert werden kann. Die Kraft erzeugende Quelle bewegt den Kolben, um das Medikament aus der Fluidkammer auszustößen, und dadurch wird das Medikament in weniger als 2,75 Sekunden ausgestoßen.

[0014] Das Zurückziehen des Nadelschutzes von der Schutzposition auf die Einspritzposition kann die Kraft erzeugende Quelle aktivieren, welche ausreichend Kraft bereit stellt, um eine Menge von ungefähr 1 bis 2 ml des Medikaments in weniger als ungefähr 2,5 Sekunden auszuspritzen. Der Strahlinjektor kann auch ein Verriegelungselement umfassen, welches mit dem Nadelschutz zum Verriegeln des Nadelschutzes in der Schutzposition nach der Aktivierung des Injektors und nach der Rückkehr des Nadelschutzes in die Schutzposition beigeordnet ist, um das neuerliche Freilegen der Nadel zu verhindern.

[0015] Das Aktivierungselement kann ein inneres Gehäuse umfassen, welches innerhalb des Gehäuses angeordnet ist und Auslöservorsprünge zum Halten des Kolbens in einer Warteposition aufweist; und eine Einschnappklinke, welche innerhalb des Gehäuses angeordnet ist und das innere Gehäuse um den Umfang herum umgibt, wobei die Einschnappklinke zwischen einer Auslöseposition und einer gespannten Position bewegbar ist. Das Zurückziehen des Nadelschutzes auf die Einspritzposition zwingt die Einschnappklinke in Richtung der Auslöseposition, wodurch die Auslöservorsprünge vom Kolben ausgerückt werden und der Injektor aktiviert wird.

[0016] Der Strahlinjektor kann des Weiteren ein Elastomerelement wie ein Federelement umfassen, welches auf den Nadelschutz wirkt und den Nadelschutz in Richtung der Schutzposition zwingt; wobei das Elastomerelement den Nadelschutz in die Schutzposition zurückbewegt, nachdem das Medikament von der Nadel ausgestoßen worden ist, wodurch im Wesentlichen die Nadel wieder eingeschlossen wird.

[0017] Die Nadel ist auf einem Nadelhalter aufgesetzt, welcher betriebsmäßig mit der Nadel und dem distalen Ende des Gehäuses verbunden ist, so dass die Drehung des Nadelhalters die Nadel in Durchflussverbindung mit der Fluidkammer bringt. Vorzugsweise weist die Nadel eine Spitze von ungefähr 1–5 mm auf und das Medikament wird mit einem Druck zwischen ungefähr 100 bis 1000 p.s.i. (689 bis 6895 kPa) und einer Rate von wenigstens 0,40 ml/s ausgestoßen.

[0018] Der Strahlinjektor kann auch eine entfernbare Sicherheitskappe umfassen, welche betriebsmäßig mit dem distalen Ende des Injektors verbunden ist, so dass die Drehung der Sicherheitskappe eine Drehung auf die Nadel überträgt. Wenigstens ein Abschnitt des Gehäuses ist aus einem durchsichtigen oder durchscheinenden Material hergestellt, um die Sicht auf die Fluidkammer zu erlauben. Das Medikament wird vorzugsweise mit einem Druck zwischen ungefähr 100 bis 500 p.s.i. (689 bis 3447 kPa) und einer Rate von ungefähr 0,50 ml/s ausgestoßen, so dass ungefähr 1 ml des Medikaments in ungefähr 2 Sekunden ausgestoßen wird.

[0019] Die Fluidkammer kann eine Ampulle, mit einem distalen Ende, einem proximalen Ende und jeweils einer Öffnung im distalen und im proximalen Ende; eine durchstechbare Dichtung, welche der Öffnung im distalen Ende beigeordnet ist; und einen Stopfen umfassen, welcher zum Halten des Medikaments in der Ampulle im proximalen Ende der Ampulle angeordnet ist.

[0020] Eine alternative Fluidkammer kann verwendet werden, so dass die Aktivierung der Kraft erzeugenden Quelle die durchstechbare Dichtung in Richtung der die Injektion unterstützenden Nadel bewegt, um die Dichtung zu durchstechen, und den Stopfen bewegt, um das Medikament von der die Injektion unterstützenden Nadel auszustößen.

[0021] Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Verabreichung des Medikaments an einem Einspritzort bei einem Patienten. Das Verfahren umfasst die Schritte des Ausfahrens einer Nadel aus einem Schild vor dem Einstechen der Nadel in den Nadeleinspritz- bzw. einsteckpunkt, wobei der Schild die Nadel anfänglich verdeckt; Einstechen der Nadel in den Nadeleinstechpunkt auf eine Tiefe von weniger als 5 mm, wobei die Nadel in Fluidverbindung mit einer Fluidkammer steht, welche wenigstens 0,02 bis 2 ml des Medikaments enthält; und Aufbringen einer Kraft, die ausreicht, um das Medikament von der Fluidkammer durch die Nadel auszustößen, um das Medikament an den Einspritzort in weniger als 2,75 Sekunden zuzuführen. Der Nadeleinstechpunkt ist oberflächlicher angeordnet als der Einspritzort.

[0022] Vorzugsweise verursacht das anfängliche Andrücken des Schildes gegen den Einspritzort die Aktivierung des Kraftmechanismus und kann die Fluidverbindung zwischen der Nadel und der Fluidkammer herstellen. Ein zusätzlicher Schritt umfasst das Zurückziehen der Nadel in den Schild, nachdem die beabsichtigte

Menge des Medikaments am Einspritzort verabreicht worden ist und wobei die angelegte Kraft zum Einspritzen des Medikaments ausreichend ist, um einen Menge von ungefähr 1 bis 2 ml des Medikaments in weniger als ungefähr 2,5 Sekunden auszustoßen. Die Nadel weist eine Länge von ungefähr 1–5 mm auf und das Medikament wird bei einem Druck zwischen ungefähr 100 bis 1000 p.s.i. (689 bis 6895 kPa) und einer Rate von wenigstens 0,40 ml/s ausgestoßen. Vorzugsweise wird das Medikament mit einem Druck zwischen ungefähr 100 bis 500 p.s.i. (689 bis 3447 kPa) und einer Rate von ungefähr 0,50 ml/s ausgestoßen, so dass ungefähr 1 ml des Medikaments in ungefähr 2 Sekunden ausgestoßen wird.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0023] [Fig. 1](#) ist eine Querschnittsansicht eines nadelunterstützten Strahlinjektors gemäß der vorliegenden Erfindung;

[0024] [Fig. 2](#) ist eine Querschnittsansicht der Nadel auf dem Strahlinjektor aus [Fig. 1](#);

[0025] [Fig. 3](#) ist eine perspektivische Ansicht der Nadel aus [Fig. 2](#);

[0026] [Fig. 4](#) ist eine vergrößerte Querschnittsansicht des Strahlinjektors aus [Fig. 1](#) mit der Nadel in der zurückgezogenen Position;

[0027] [Fig. 5](#) ist eine vergrößerte Querschnittsansicht des Strahlinjektors aus [Fig. 1](#) mit der Nadel in der ausgefahrenen Position;

[0028] [Fig. 6](#) ist eine perspektivische Ansicht einer zweiten Ausführungsform der Nadel gemäß der vorliegenden Erfindung;

[0029] [Fig. 7](#) ist eine teilweise Querschnittsansicht eines Strahlinjektors gemäß der vorliegenden Erfindung mit der Nadel aus [Fig. 6](#) in der zurückgezogenen Position;

[0030] [Fig. 8](#) ist eine teilweise Querschnittsansicht eines Strahlinjektors gemäß der vorliegenden Erfindung mit der Nadel aus [Fig. 6](#) in der ausgefahrenen Position;

[0031] [Fig. 9](#) ist eine Querschnittsansicht einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung mit einem biegsamen Element als Rückzugelement und der Nadel in der zurückgezogenen Position;

[0032] [Fig. 10](#) ist eine Querschnittsansicht der Ausführungsform aus [Fig. 9](#) mit der Nadel in der ausgefahrenen Position;

[0033] [Fig. 11](#) ist eine Querschnittsansicht eines zweistückigen Düsenaufbaus, welcher eine feststehende Nadel aufweist;

[0034] [Fig. 12](#) ist eine Querschnittsansicht einer anderen Ausführungsform eines zweistückigen Düsenaufbaus, welcher eine feststehende Nadel aufweist;

[0035] [Fig. 13](#) ist eine Querschnittsansicht einer anderen Ausführungsform eines zweistückigen Düsenaufbaus, welcher eine feststehende Nadel aufweist;

[0036] [Fig. 14a](#) ist eine Querschnittsansicht eines nadelunterstützten Strahlinjektors gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung;

[0037] [Fig. 14b](#) ist eine Querschnittsansicht des nadelunterstützten Strahlinjektors aus [Fig. 14a](#), aufgenommen entlang einer Ebene senkrecht zu jener aus [Fig. 14a](#);

[0038] [Fig. 15](#) ist eine perspektivische Ansicht des äußeren Gehäuses des nadelunterstützten Strahlinjektors aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#);

[0039] [Fig. 16](#) ist eine perspektivische Ansicht des inneren Gehäuses des Injektors aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#);

[0040] [Fig. 17](#) ist eine Aufrissansicht des Stößels des Injektors aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#)

- [0041] [Fig. 18a](#) ist eine perspektivische Ansicht des Klinkenaufbaus aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#);
- [0042] [Fig. 18b](#) ist eine Querschnittsansicht des Klinkenaufbaus aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#), aufgenommen entlang der Linie A-A aus [Fig. 18a](#);
- [0043] [Fig. 19](#) ist eine perspektivische Ansicht des Nadelhalters aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#);
- [0044] [Fig. 20a](#) ist eine Querschnittsansicht des Patronenaufbaus aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#);
- [0045] [Fig. 20b](#) ist eine Querschnittsansicht einer alternativen Ausführungsform des Patronenaufbaus aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#);
- [0046] [Fig. 21a](#) ist eine Querschnittsansicht des Nadelaufbaus aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#);
- [0047] [Fig. 21b](#) ist eine Querschnittsansicht der Injektionsnadel aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#);
- [0048] [Fig. 22a](#) ist eine perspektivische Ansicht des Nadelschutzes aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#);
- [0049] [Fig. 22b](#) ist eine Querschnittsansicht des Nadelschutzes aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#), aufgenommen entlang der Linie A-A aus [Fig. 22a](#);
- [0050] [Fig. 23a](#) ist eine perspektivische Ansicht der Nadelschutzkappe aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#);
- [0051] [Fig. 23b](#) ist eine perspektivische Ansicht der Nadelschutzkappe aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#);
- [0052] [Fig. 24](#) ist eine perspektivische Ansicht des Verriegelungsringes aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#);
- [0053] [Fig. 25](#) ist eine perspektivische Ansicht der Sicherheitskappe aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#);
- [0054] [Fig. 26](#) ist eine Querschnittsansicht der Nadelkappe aus [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#);
- [0055] [Fig. 27](#) ist ein Schema, welches eine Druck-Zeitkurve für einen Strahlinjektor darstellt.

BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

- [0056] Der Einfachheit halber wurden die gleichen oder gleichwertige Elemente der Erfindung in den Ausführungsformen, die in den Zeichnungen dargestellt sind, mit den gleichen Bezugszeichen gekennzeichnet. Des Weiteren ist in der Beschreibung, welche folgt, jede Bezugnahme auf entweder Ausrichtung oder Richtung hauptsächlich für den Zweck der Beschreibung gedacht und hat nicht die Absicht, in irgendeiner Weise den Umfang der vorliegenden Erfindung darauf zu begrenzen.
- [0057] Wie in [Fig. 1](#) gezeigt, umfasst ein Strahlinjektor **10** gemäß der vorliegenden Erfindung einen Düsenaufbau **12**, welcher an einem Gehäuse **14** angebracht ist. Wie in dieser Anmeldung verwendet, bezeichnet der Begriff distal das vorderseitige Ende oder die Richtung hin zur Vorderseite des Strahlinjektors **10**. Der Begriff proximal bezeichnet das rückseitige Ende oder die Richtung hin zur Rückseite des Injektors. Der Begriff längsgerichtet bezeichnet eine Achse, welche den Düsenaufbau **12** mit dem Strahlinjektor **10** verbindet und der Begriff quer bezeichnet eine Richtung im Wesentlichen senkrecht zur Längsrichtung, wobei Krümmungen entlang der Oberfläche des Strahlinjektors **10** oder des Düsenaufbaus **12** miteingeschlossen sind.
- [0058] Der Düsenaufbau **12** kann mit Gewinde mit dem Gehäuse **14** verbunden sein, so dass er leicht angebracht oder abgenommen werden kann. Alternativ können auch andere bekannte Strukturen zum Aufsetzen oder Anbringen zweier Komponenten eingesetzt werden, um abnehmbar den Düsenaufbau **12** mit dem Gehäuse **14** zu vereinen. Auf diese Weise kann der Injektor **10** mit verschiedenen Düsenaufbauten wiederverwendet werden, welche unterschiedliche Medikationen unterschiedlicher Dosierungen entweder gemeinsam oder zu unterschiedlichen Zeiten enthalten können. Zum Beispiel kann der Düsenaufbau **12** mit Medikation vorgefüllt sein und nach jeder Verwendung entsorgt werden. Des Weiteren kann eine Medikationsfüllvorrichtung wie eine Kupplungsvorrichtung eingesetzt werden, um die Fluidkammer mit Medikation zu füllen. Die US-Patentschrift Nr. 5,769,138, erteilt an Sadowski et al., bezieht sich auf eine derartige Kupplungsvorrichtung.
- [0059] Ein Auslöseraufbau **16** ist am proximalen Ende des Gehäuses **14** angeordnet. Der Auslöseraufbau **16**

aktiviert und löst eine Kraft erzeugende Quelle oder ein Kraft erzeugendes Mittel **18** aus, welche das Medikament aus dem Düsenaufbau **12** hinaustreibt. Die Kraftquelle **18** kann eine Schraubenfeder, eine Gasfeder oder ein Gastreibmittel sein.

[0060] Gemäß einer ersten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weist der Düsenaufbau **12** eine die Injektion unterstützende Nadel **20** auf, die innerhalb des Düsenaufbaus **12** bewegbar ist. Die Nadel **20** wird genau nach der zuerst stattfindenden Beschreibung der anderen Komponenten des Injektors **10** besprochen. Der Düsenaufbau **12** umfasst ein Düsenelement **22**, welches eine Öffnung **24** am distalen Ende aufweist, vorzugsweise mit einem Durchmesser von ungefähr 0,04–0,4 Inch (0,1–1,0 cm) oder jeden anderen geeigneten Durchmesser, welcher das Einführen der die Injektion unterstützenden Nadel **20** erlauben würde. Das Düsenelement **22** umfasst eine zylindrische Fluidkammer **26**, welche am distalen Ende in einen geraden keisförmigen Kegel **28** ausläuft. Der Kegel **28** kann ein konvexer Kegel (wie gezeigt), ein gerader keisförmiger Kegel sein oder jede andere geeignete Konfiguration aufweisen. Ein Kolben **30**, welcher eine Druckwand aufweist, die in einer dem Kegel **28** entsprechenden Kontur gestaltet ist, ist so angeordnet, um innerhalb der Fluidkammer **26** zu gleiten. Der Kolben **30** kann Dichtmittel wie einen oder mehrere O-Ringe oder Ähnliches (nicht gezeigt) umfassen, die um seinen äußeren Umfang ausgebildet sind, um eine Dichtung bereitzustellen, oder der Kolben selbst kann eine Dichtung sein, wie in der US-Patentschrift Nr. 5,062,830 beschrieben. Der Kolben kann auch zusätzliche Dichtungsmittel in beabstandeten Intervallen umfassen, um eine bessere Dichtung bereitzustellen.

[0061] Der Kolben **30** ist mit einem Stößel **32** verbunden, welcher seinerseits mit der Kraftquelle **18** verbunden ist.

[0062] Alternativ kann der Stößel **32** einstückig mit einem Kraftmechanismus ausgebildet sein, wenn erwünscht. Eine Trägheitsmasse **34** ist mit dem Stößel **32** nahe dem dem Kolben **30** am nächsten gelegenen Ende des Stößels verbunden oder einstückig ausgebildet. Die Trägheitsmasse **34** kann mit dem Stößel **32** entfernter verbunden sein, so dass die Masse eingestellt werden kann, um unterschiedlichen Arten von Injektionen zu dienen, wobei zum Beispiel die Viskosität der Medikation, der gewünschte Anfangsdruckaufbau, die Stärke der Kraftquelle **18** und die Tiefe des Eindringens der Injektion, usw. miteinbezogen werden. Die Trägheitsmasse **34** arbeitet mit dem Stößelzurückhalter **36** zusammen, um die Strecke, die der Stößel **32** in Richtung des Düsenaufbaus **12** ausrücken kann, zu begrenzen. Ein wichtiger Sicherheitsaspekt dieses Merkmals ist, dass der Stößel **32** nicht ein gefährliches Projektil werden kann, wenn der Injektor **10** ausgelöst wird, wenn der Düsenaufbau **12** nicht vorhanden ist.

[0063] Der Auslöseraufbau **16** umfasst eine Auslöserverlängerung **38**, welche eine Auslöseringriffskerbe **40** aufweist. Die Auslöserverlängerung **38** ist am Ende des Stößels **32** zum Beispiel durch eine Schraubverbindung angebracht. Der Auslöseraufbau **16** umfasst auch eine Klinkengehäusehülse **42**, welche fest durch einen Betätigungsmechanismus **44** angebracht ist. Der Betätigungsmechanismus **44** wird als eine geschraubte Kupplung gezeigt, welche durch Drehbewegung betrieben wird. Die Klinkengehäusehülse **42** weist eine Durchgangsbohrung auf, welche so dimensioniert ist, um den Durchgang der Auslöserverlängerung **38** zu gestatten. Die Klinkengehäusehülse **42** weist des Weiteren eine Mehrzahl von Seitenwandöffnungen **46** auf, welche so bemessen sind, um den Durchgang von Kugeln oder Kugellagern **48** zu ermöglichen. Ein rohrförmiger Knopf **50**, welcher ein offenes Ende und ein geschlossenes Ende aufweist, ist, wie gezeigt, teleskopisch mit der Klinkengehäusehülse **42** angeordnet. Der Knopf **50** weist eine Umfangs- oder Ringnut **52** auf, welche auf einer Innenwand **54** desselben ausgebildet ist, um Abschnitten der Kugeln **48** zu erlauben, in die Nut **52** einzugreifen, wenn der Auslöseraufbau **16** sich in einer ausgelösten Position befindet, d.h. nicht in Eingriff mit der Auslöserverlängerung **38** steht (nicht gezeigt). Die Kugeln **48** sind so positioniert, dass sie im Wesentlichen bündig mit einer inneren Seitenwandoberfläche **56** der Klinkengehäusehülse **42** sind, um der Auslöserverlängerung **38** zu erlauben, durch die Klinkengehäusehülse **42** hindurchzugehen. Eine Klinkenkugelnrückhaltepfanne **58** ist teleskopisch innerhalb des Knopfes **50** positioniert. Eine Druckfeder **60** ist zwischen der Pfanne **58** und dem Knopf **50** positioniert, um den Knopf und die Pfanne **58** weg von einander in der axialen Richtung vorzuspannen.

[0064] Die Struktur der die Injektion unterstützenden Nadel **20** ist am besten in [Fig. 2](#) und [Fig. 3](#) ersichtlich. Die Nadel **20** weist einen Kolbenaufnahmevorrichtung **62** am proximalen Ende auf, welcher so konfiguriert ist, um den Kolben **30** aufzunehmen, während er in der Fluidkammer **26** gleitet.

[0065] Obwohl der Kolbenaufnahmevorrichtung **62** jede Form aufweisen kann, die dem äußeren Profil des Kolbens **30** entspricht, ist er vorzugsweise kegelig. Eine Nadelinnenwand **64** ist so gestaltet, um sich wie ein Trichter auf einen Nadelausstoffkanal **66** zu verengen, um das Fluid zu beschleunigen, während es ausgesto-

ßen wird. Der Nadelausstoffkanal **66** erstreckt sich zu einer Ausstoßöffnung **68** am distalen Ende der Nadel **20**. Die Nadelausstoßöffnung **68** weist einen Durchmesser von 0,004 bis 0,012 Inch (0,01 bis 0,03 cm) auf. Vorzugsweise beträgt der Durchmesser 0,005 bis 0,0075 Inch (0,013 bis 0,019 cm).

[0066] Der äußere Umfang der Nadel **20** kann aus verschiedenen Geometrien bestehen, so dass er in die Fluidkammer **26** des Düsenaufbaus **12** passt. Vorteilhafterweise weist die Nadel **20** einen kegeligen Körperabschnitt **70** auf, welcher sich allmählich in Richtung eines zylindrischen Körperabschnitts **72** kleineren Umfangs verengt oder verjüngt. Vorzugsweise ist eine Schulter **74** so positioniert, um eine Nadelspitze **76** vom zylindrischen Körperabschnitt **72** zu trennen. Die Nadelspitze **76** ist ebenfalls zylindrisch, weist aber einen kleineren Umfang als der zylindrische Körperabschnitt **72** auf, so dass die Nadelspitze **76** in die Öffnung **24** des Düsenaufbaus **12** passt und sich durch diese hindurch erstrecken kann.

[0067] Jedoch weist der zylindrische Körperabschnitt **72** der Nadel **20** einen Umfang auf, so dass der Schulterabschnitt **74**, welcher am Übergang zwischen dem zylindrischen Körperabschnitt **72** und der Nadelspitze **76** besteht, den zylindrischen Körperabschnitt **72** daran hindert, durch die Öffnung **24** hindurch auszutreten. Die Länge der Nadelspitze **76** von ihrem Ende zur Schulter **74** beträgt ungefähr 1 bis 5 mm. Daher dringt die Nadelspitze **76** in die Haut auf eine Tiefe von weniger als 5 mm ein. Es sollte beachtet werden, dass, obwohl die Nadelspitze **76** so dargestellt ist, dass sie ein einzelnes abgeschrägtes Ende mit einem Winkel von 45° aufweist, die Nadelspitze **76** jede beliebige Form aufweisen kann, welche die Haut durchdringt.

[0068] Wie in [Fig. 4](#) und [Fig. 5](#) gezeigt, ist die Nadel **20** koaxial und zurückziehbar innerhalb des distalen Endes der Fluidkammer **26** positioniert, so dass, wenn der Injektor **10** ausgelöst wird, sich die Nadelspitze **76** aus der Öffnung **24** des Düsenaufbaus **12** mit einer Geschwindigkeit hinaus erstreckt, die ausreicht, um die äußere Schicht der Haut zu durchdringen. Durch Einschieben der Nadelspitze **76** auf eine Tiefe von weniger als 5 mm wird typischerweise nur die Epidermis der Haut durchdrungen und der Druck, der für die Verabreichung des Medikaments im angestrebten Bereich durch die Strahlinjektion benötigt wird, fällt geringer aus, als andernfalls bei nadelloser Strahlinjektion erforderlich. Während die Verabreichung des Medikaments durch Spritzen oder Auto-Injektoren durch die Länge der Nadel begrenzt ist, verabreicht der nadelunterstützte Strahlinjektor gemäß der vorliegenden Erfindung das Medikament in einer Tiefe, welche tiefer als die Länge der Nadel ist. Diese Tiefe kann jeden Bereich der Haut und darunter umfassen, wobei intradermale, subkutane und intramuskuläre Bereiche miteingeschlossen sind.

[0069] Um eine Dichtung zwischen der Nadel **20** und der Fluidkammer **26** bereitzustellen, umfasst die Nadel **20** ein Dichtungsmittel wie einen O-Ring **78** oder Ähnliches, welches um den äußeren Umfang der Nadel **20** ausgebildet ist und in einem Schlitz **80** aufgenommen wird. In einer alternativen Ausführungsform, gezeigt in [Fig. 6](#), ist die Nadel **120** selbst die Dichtung. Daher wird der Schlitz **80** nicht benötigt. Die Nadel **120** unterscheidet sich auch von der Nadel **20**, insofern als der zylindrische Körperabschnitt **72** fehlt, so dass der konische Körperabschnitt **70** an der Schulter **74** endet.

[0070] [Fig. 5](#) stellt die die Injektion unterstützende Nadel **20** in ihrer ausgefahrenen Position dar. Die Nadelspitze **76** erstreckt sich über das distale Ende des Düsenaufbaus **12** hinaus. Die Schulter **74** stößt an den ausgebohrten inneren Abschnitt der Düsenöffnung **24**, um die Nadel **20** daran zu hindern, über die Nadelspitze **76** hinaus auszufahren. Ein Rückziehelement **82**, in dieser Ausführungsform eine Feder, wird zusammengedrückt, um eine Rückstoßkraft bereitzustellen, sobald das Medikament ausgestoßen ist, so dass die Nadelspitze **76** sich in die Düsenöffnung **24** zurückzieht. Die Nadel **20** weist vorzugsweise einen Steg **84** auf, dessen distale Oberfläche eine ringförmige Fläche für das Zusammendrücken des Rückziehelements **82** bereitstellt. Alternativ kann eine Beilagscheibe anstelle des Stegs **84** verwendet werden, um den O-Ring **78** einzuschließen und den Rückziehmechanismus während der Betätigung zusammen zu drücken.

[0071] [Fig. 7](#) und [Fig. 8](#) zeigen die Nadel **120** aus [Fig. 6](#) mit dem Düsenaufbau **12**, in welchem das Rückziehelement **82** ein elastischer O-Ring oder ein anderes ähnliches Material ist, welches den Fachleuten auf diesem Gebiet bekannt ist. Wenn ein O-Ring als Rückziehelement **82** eingesetzt wird, kann es auch als ein Dichtungsmechanismus wirken und aus diesem Grund wird der O-Ring bevorzugt. Das Innere der Nadel **120** ist ähnlich jenem der Nadel **20**. [Fig. 7](#) stellt die Nadel **120** in der zurückgezogenen Position vor dem Ausstoßen des Medikaments dar und [Fig. 8](#) zeigt den ausgefahrenen Zustand, während dessen das Medikament ausgestoßen wird. Ähnlich den Ausführungsformen, die zuvor beschrieben wurden, funktioniert diese Ausführungsform so, dass die Nadelspitze **76** über die Düsenöffnung **24** hinaus ausgefahren wird und die äußere Schicht der Haut des Patienten während der Betätigung durchdringt. Auch weist die Nadel **120** ähnlich den zuvor beschriebenen Ausführungsformen vorzugsweise einen Steg **84** um das proximale Ende auf, um eine Fläche bereitzustellen, welche das elastische Material zusammendrückt, wenn der Injektor ausgelöst wird.

[0072] Eine andere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, gezeigt in [Fig. 9](#) und [Fig. 10](#), verwendet ein flexibles Element **86** als das Rückziehelement. [Fig. 9](#) stellt den neutralen Zustand vor dem Ausstoßen des Medikaments dar. Die flexible Membran **86** spannt sich zwischen den Wänden **88** des Düsenaufbaus **12**, welche die Fluidkammer **26** zum Aufbewahren des Medikaments definieren. Ähnlich den zuvor beschriebenen Ausführungsformen verstecken die distalen Enden der Düsenwände **88** die Nadelspitze **76**, bis der Injektor ausgelöst ist. Die Nadel **220** ist an der flexiblen Membran **86** durch jedes beliebige herkömmliche Mittel, das den Fachleuten auf diesem Gebiet der Technik bekannt ist, angebracht. Vorzugsweise ist die Nadel **220** integral mit der flexiblen Membran **86** mit einem Kleber angebracht. [Fig. 10](#) zeigt die Nadel **220** in ihrer ausgefahrenen Position, wo sich die Nadelspitze **76** über das Ende der Wände **88** erstreckt, so dass die Nadelspitze **76** die äußere Schicht der Haut durchdringt, um die Einspritzung zu ermöglichen und um die Medizin mit verringertem Druck zu verabreichen.

[0073] Andere Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen Injektoren mit einer feststehenden Nadel, d.h. mit einer nicht rückziehbaren Nadel, welche sich dauerhaft über den Düsenaufbau hinaus erstreckt. Es kann sowohl ein einstückiger als auch ein zweistückiger Düsenaufbau mit einer feststehenden Nadel verwendet werden und beide sind in dieser Erfindung berücksichtigt.

[0074] [Fig. 11](#) und [Fig. 12](#) zeigen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung mit einem zweistückigen Düsenaufbau mit einer feststehenden Nadel **320**. Ein erster Abschnitt **90** des Düsenaufbaus **12** weist eine Nadel **320** am distalen Ende auf und kann entweder innen oder außen an einem zweiten Abschnitt **92** angebracht sein, um das Düsenaufbauelement **12** auszubilden. Obwohl jedes herkömmliche Befestigungsmittel, wie Warmverklebung oder Verleimung, eingesetzt werden kann, zeigt [Fig. 11](#) eine bevorzugte Reibungspassung oder ein Schnappanbringungsmittel **94** für sowohl innere als auch äußere Anbringung des ersten Abschnitts **90** und des zweiten Abschnitts **92** aneinander.

[0075] [Fig. 12](#) zeigt ein bevorzugtes Ultraschallverklebungsmittel **96** für die Befestigung. Obwohl die Ultraschallverklebungsmerkmale **96** an jedem beliebigen Ort angeordnet werden können, um die zwei Stücke zu befestigen, befinden sich die Ultraschallverklebungsmerkmale **96** vorzugsweise entlang des distalen Endes der Grenzfläche zwischen dem ersten und dem zweiten Abschnitt **90**, **92**, um die Herstellung zu erleichtern.

[0076] Eine andere Ausführungsform eines vielstückigen Düsenaufbaus mit einer feststehenden Nadel **320** wird in [Fig. 13](#) gezeigt. Der Düsenaufbau besteht aus dem Düsenelement **22**, welches eine Öffnung **24** aufweist, die so gestaltet ist, um einen rohrförmigen Einsatz aufzunehmen, um die feststehende Nadel **320** auszubilden. Obwohl [Fig. 13](#) einen vielstückigen Düsenaufbau zeigt, kann die Nadel **320** einstückig mit dem Düsenaufbau **12** hergestellt werden.

[0077] [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#) zeigen eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, welche einen rückziehbaren Schild um die Nadel aufweist. Ein inneres Gehäuse **25**, gezeigt in [Fig. 16](#), schnappt innerhalb eines äußeren Gehäuses **45** ein, wobei es ein Paar Rasten **65** verwendet, die auf dem inneren Gehäuse **25** angeordnet sind. Die Rasten **65** ragen durch die Öffnungen **85** im äußeren Gehäuse **45**, gezeigt in [Fig. 15](#), hindurch und halten das innere Gehäuse **25** und das äußere Gehäuse **45** in einer festen Beziehung miteinander. Andere Techniken, wie sie in der Technik bekannt sind, wie Kleben oder Verschweißen, könnten eingesetzt werden, um das innere Gehäuse **25** und das äußere Gehäuse **45** zusammenzuhalten.

[0078] Das innere Gehäuse **25** weist drei Auslösevorsprünge **100** auf, welche sich von seinem distalen Ende aus erstrecken. Diese Auslösevorsprünge **100** sind so gestaltet, dass sie in eine ringförmige Vertiefung **140** im Stößel **125** ([Fig. 17](#)) eingreifen. Der Stößel **125** wird in Richtung des distalen Endes des Injektors durch eine Druckfeder **240** gezwungen, jedoch können andere Kraft erzeugende Vorrichtungen, welche in der Lage sind, eine Einspritzung von bis zu 2 ml in ungefähr 2,5 Sekunden oder weniger zu erzeugen, eingesetzt werden. Diese Kraft erzeugenden Quellen umfassen typischerweise Gummielastomere und Gasdruckpatronen. Eine Einschnappklinke **160**, gezeigt in [Fig. 18a](#), befindet sich gleitend innerhalb des äußeren Gehäuses **45** und umgibt das innere Gehäuse **25**. Die Einschnappklinke **160** weist einen Trommelabschnitt **180** an ihrem distalen Ende und ein Paar von Verlängerungen **200** an ihrem proximalen Ende auf. Wenn der Strahlinjektor für einen Auslösevorgang bereit ist, berührt der Steg **225** auf dem Trommelabschnitt **180**, gezeigt in [Fig. 18b](#), die Auslösevorsprünge **100** und hält sie in der ringförmigen Vertiefung **140** im Stößel **125**, wodurch der Stößel **125** daran gehindert wird, unter der Kraft der Druckfeder **240** auszulösen.

[0079] Ein Nadelhalter **260**, gezeigt in [Fig. 19](#) ist auf dem inneren Gehäuse **25** mit einem Rechtsgewinde **280** aufgesetzt und hält einen Patronenaufbau **300** innerhalb des inneren Gehäuses **25**. Wie am besten in [Fig. 20a](#) gezeigt, besteht der Patronenaufbau **300** aus einer Glasampulle **320**, welche eine Öffnung **340** in ihrem proxi-

malen Ende und eine Dichtung **360** in ihrem distalen Ende aufweist. Die Glasampulle **320** nimmt typischerweise zwischen 0,02 und 2 ml eines Medikaments **400** in sich auf. Anstelle von Glas kann die Ampulle **320** auch aus Metall oder anderen geeigneten Materialien, wie sie in der Technik bekannt sind, hergestellt sein. Ein Gummistopfen **380** ist gleitend in die Glasampulle **320** eingesetzt und dichtet die Öffnung **340** an dem proximalen Ende der Glasampulle **320** ab, so dass das Medikament **400** in der Glasampulle **320** bleibt. Die Dichtung **360** am distalen Ende umfasst eine Gummidichtung **420**, welche am Ende der Ampulle **320** durch herkömmliche Techniken wie eine Aluminiumkappe **440**, welche ein Loch in ihrem Ende aufweist, ausgebildet ist. Der Stößel **125** erstreckt sich in die Öffnung **340** im proximalen Ende der Glasampulle **320** und stößt gegen den Gummistopfen **380**. Um eine sichtbare Anzeige des Zustands der Vorrichtung bereitzustellen, ist wenigstens ein Abschnitt des äußeren Gehäuses **45** aus durchsichtigem oder durchscheinendem Material hergestellt, so dass der Patronenaufbau **300** durch den Benutzer betrachtet werden kann.

[0080] Ein Nadelaufbau **460**, gezeigt in **Fig. 21**, besteht aus einer Einspritznadel **480**, welche in eine längliche Tasche **500** in der Nadelnabe **520** eingeklebt ist. Nuten oder andere Oberflächenbehandlung auf der Längstasche **500** und auf der Einspritznadel **480** verbessern die Klebung zwischen der Einspritznadel **480** und der Nadelnabe **520**. Alternativ können andere bekannte Befestigungsverfahren wie Gießen verwendet werden, um die Einspritznadel **480** mit der Nadelnabe **520** fest zu verbinden.

[0081] Um einen richtige Einspritzungszeitpunkt erzielen zu können, weist die Injektionsnadel **480** 27 Gauge auf, jedoch können andere Gaugemaße für unterschiedliche Anwendungen geeignet sein. Die Länge der Nadel **480**, welche sich über das distale Ende der Nadelnabe **520** hinaus erstreckt und für die Injektion verwendet wird, beträgt vorzugsweise zwischen 1 und 5 mm. Wie in **Fig. 21b** gezeigt, weist die Injektionsnadel **480** eine 30°-Spitze auf. Dieser Winkel verringert die Länge der Schräge **481** und erhöht dadurch die wirksame Länge des Lumens **483**. Die Erhöhung an wirksamer Länge des Lumens **483** verringert den Prozentsatz an unvollständigen Injektionen.

[0082] Der Nadelaufbau **460** sitzt auf dem Nadelhalter **260** und die Drehung im Uhrzeigersinn des Nadelhalters **260** um ungefähr eine Vierteldrehung schraubt ihn weiter in das innere Gehäuse **25** hinein und zwingt das proximale Ende der Einspritznadel **480** durch die Gummidichtung **420** hindurch, wodurch der Medikamentenkanal ausgebildet wird.

[0083] Ein Nadelschutz **540**, dargestellt in **Fig. 22a**, ist am distalen Ende der Einspritzvorrichtung angeordnet und verdeckt die Einspritznadel **480**. Der Nadelschutz **540** schnappt mit der Nadelschutzkappe **560** zusammen, welche in **Fig. 23a** und **Fig. 23b** gezeigt wird. Die Nadelschutzkappe **560** gleitet auf den Verlängerungen **200** der Einschnappklinke **160**, wodurch es dem Nadelschutz **540** ermöglicht wird, in Längsrichtung auf dem distalen Ende des Injektors zu gleiten, um die Einspritznadel **480** freizulegen. Die Füße **580** am Ende der Verlängerungen **200** hindern die Nadelschutzkappe **560** und folglich den Nadelschutz **540** am völligen Abrutschen vom Ende der Vorrichtung.

[0084] Die Vertiefungen **600** im Nadelschutz **540** und die entsprechenden Wülste **620** auf dem Nadelhalter **260** setzen jede Drehung des Nadelschutzes **540** in eine Drehung des Nadelhalters **260** um. Die Anschläge **655** auf der inneren Oberfläche der Nadelschutzkappe **560**, gezeigt in **Fig. 23b**, sind relativ zu den Füßen **580** der Einschnappklinke **160** positioniert, um die Drehung gegen den Uhrzeigersinn des Nadelhalters **260** zu hemmen. Dies hindert den Benutzer am Auseinanderschrauben der Vorrichtung und am Entfernen des Patronenaufbaus **300** aus dieser.

[0085] Die Nadelschutzkappe weist einen inneren Flansch **635** mit einem Paar an Ausschnitten **645** darin auf. Die Ausschnitte **645** entsprechen dem Paar an Wülsten **625** auf dem inneren Gehäuse **25**. Der Flansch **635** wirkt so, um die Bewegung der Nadelschutzkappe **560** und des Nadelschutzes **540** in Richtung des proximalen Endes der Vorrichtung zu verhindern, außer die Ausschnitte **645** werden in eine Flucht mit dem Paar Wülste **625** gedreht. Dies wirkt als ein Sicherheitsmerkmal, um das zufällige Auslösen des Injektors zu verhindern. Alternativ dazu können andere bekannte Mechanismen wie ein entfernbarer Sicherheitsstreifen verwendet werden, um das ungewollte Auslösen des Injektors zu verhindern.

[0086] Eine Rückholfeder **660** ruht auf dem Nadelhalter **260** und zwingt den Nadelschutz **540** in Richtung des distalen Endes des Injektors, wodurch die Einspritznadel **480** verdeckt bleibt. Ein Paar von Anschlägen **640**, gezeigt in **Fig. 23**, erstreckt sich von der Nadelschutzkappe **560** und ist relativ zu den Wülsten **625** auf dem inneren Gehäuse **25** positioniert, so dass der Nadelschutz **540** und der Nadelschutzhalter **260** sich nicht im Uhrzeigersinn auf Grund der Kraft der Rückholfeder **660** drehen können.

[0087] Das Drücken des Nadelschutzes **540** in Richtung des proximalen Endes der Vorrichtung veranlasst die Nadelschutzkappe **560** die Einschnappklinke **160** in Längsrichtung zum proximalen Ende der Vorrichtung hin zu schieben, wodurch der Steg **225** auf dem Trommelabschnitt **180** der Einschnappklinke **160** von den Auslösersvorsprüngen **100** auf dem inneren Gehäuse **25** weg bewegt wird. Dies ermöglicht es den Auslösersvorsprüngen **100** sich aus der ringförmigen Nut **140** im Stößel **125** herauszubiegen, wodurch der Stößel **125** unter der Kraft der Druckfeder **240** ausgelöst wird. Wenn der Stößel **125** auslöst, verschiebt er den Gummistopfen **380** in der Glasampulle **320** in Richtung des distalen Endes der Vorrichtung, was das Medikament **400** veranlasst, durch den Medikamentenkanal (welcher durch Drehen des Nadelhalters **260** im Uhrzeigersinn um eine Vierteldrehung vor dem Auslösen ausgebildet wird, wie oben beschrieben) zu fließen und aus der Einspritznadel **480** herauszuspritzen.

[0088] Wie in [Fig. 22b](#) dargestellt, weist der Nadelschutz **540** eine Tasche **680** auf, die darin ausgebildet ist. Ein Verriegelungsring **700**, gezeigt in [Fig. 24](#), sitzt in der Tasche **680** und verhindert das erneute Freilegen der Einspritznadel **480**, nachdem die Vorrichtung ausgelöst worden ist. Der Verriegelungsring **700** weist mehrfache abgeschrägte Beine **720** und eine Hinterschneidung **740** auf, welche in die Vorsprünge **760** eingreift, welche vom Nadelhalter **260** vorragen. Beim Niederdrücken des Nadelschutzes **540** in Richtung des proximalen Endes der Vorrichtung greifen die Vorsprünge **760** in die Hinterschneidung **740** ein und werden darin geklemmt. Wenn der Nadelschutz **540** in seine Ausgangsposition zurückkehrt, wird der Verriegelungsring **700** von der Tasche **680** im Nadelschutz **540** ausgezogen und die abgeschrägten Beine **720** erstrecken sich radial nach außen. Beim Versuch den Nadelschutz **540** wiederum niederzudrücken, fangen die abgeschrägten Beine **720** die Schulter **780** auf dem Nadelschutz **540** und begrenzen die weitere Bewegung des Nadelschutzes **540**, wodurch die erneute Freilegung der Einspritznadel **480** verhindert wird.

[0089] Die Vorrichtung umfasst auch eine entfernbare Sicherheitskappe **800**, welche über den Nadelschutz **540** geschoben ist und die Vorrichtung vor ihrem Gebrauch bedeckt. Die Sicherheitskappe **800** umfasst eine Nadelkappe **820** ([Fig. 26](#)), die damit verbunden ist, wobei die Nadelkappe **820** eine sterile Sperre um den Nadelaufbau **460** ausbildet. Wie in [Fig. 25](#) gezeigt, weist die Sicherheitskappe **800** vier Längsnuten **860** auf, welche gleichmäßig versetzt um die innere Oberfläche **840** sind.

[0090] Diese Längsnuten **860** sind so bemessen, um zwei oder mehr Wülste **880** aufzunehmen, die an entsprechenden Stellen auf dem Nadelschutz **540** angeordnet sind. Auf Grund dieser zwei Merkmale verursacht die Drehung der Sicherheitskappe **800** im Uhrzeigersinn eine entsprechende Drehung des Nadelschutzes **540** und des Nadelhalters **260**. Daher kann der Benutzer die Sicherheitskappe **800** vor ihrem Entfernen von der Vorrichtung im Uhrzeigersinn um eine Vierteldrehung drehen, um den Medikamentenkanal auszubilden und die Vorrichtung für die Injektion vorzubereiten.

[0091] Die Vorrichtung der bevorzugten Ausführungsform wird durch anfängliches Drehen der Sicherheitskappe **800** um eine Vierteldrehung betätigt, um den Medikamentenkanal durch Einschieben des proximalen Endes der Einspritznadel **480** in die Ampulle **320** auszubilden. Das Drehen der Sicherheitskappe **800** fluchtet auch die Ausschnitte **645** in der Sicherheitskappe **560** mit den Wülsten **625** auf dem inneren Gehäuse **25**, was es ermöglicht, den Nadelschutz **540** niederzudrücken. Als Nächstes werden die Sicherheitskappe **800** und folglich die Nadelkappe **820** von der Vorrichtung entfernt. Da das distale Ende der Vorrichtung gegen die Injektionsstelle gedrückt wird, bewegt sich der Nadelschutz **540** in Längsrichtung zum proximalen Ende der Vorrichtung und die Einspritznadel **480** dringt in die Haut auf eine Tiefe zwischen 1 und 5 mm ein. Die Bewegung des Nadelschutzes **540** lässt den Stößel **125** auslösen und folglich werden zwischen 0,02 und 2,0 ml des Medikaments **400** aus der Ampulle **320** hinaus und durch den Medikamentenkanal in unter ungefähr 2,75 Sekunden gepresst. Sobald die Vorrichtung von der Injektionsstelle entfernt wird, kehrt der Nadelschutz **540** wieder in seine ursprüngliche Position unter dem Druck der Rückholfeder **660** zurück, wodurch er die Einspritznadel **480** verbirgt.

[0092] Der Verriegelungsring **700** verriegelt den Nadelschutz **540** an seinem Ort, um das erneute Freilegen der Einspritznadel **480** zu verhindern. Alternativ könnte ein Druckknopf am proximalen Ende der Vorrichtung angeordnet werden und in einer Leerlaufposition verriegelt werden.

[0093] Die Bewegung des Nadelschutzes **540** könnte den Druckknopf entriegeln und es dem Benutzer erlauben, ihn niederzudrücken und in der Folge die Vorrichtung auszulösen.

[0094] [Fig. 20b](#) zeigt eine andere Ausführungsform des Patronenaufbaus **302** der bevorzugten Ausführungsform. Der Patronenaufbau **302** umfasst eine Glasampulle **322** und einen Nadelaufbau **462**, welcher auf seinem distalen Ende abgedichtet ist. Eine durchstechbare Abdichtung **422** ist in der Nähe des proximalen Endes der

Einspritznadel **482** angeordnet und bildet eine Sperre zwischen dem Medikament **402** und der Einspritznadel **482**. Ein Gummistopfen **382** ist gleitfähig in der Glasampulle **322** angeordnet und verschließt eine Öffnung **342** an ihrem proximalen Ende dicht ab, so dass das Medikament **402** in der Glasampulle **322** bleibt. Beim Auslösen des Injektors zwingt der Stößel **125** den Gummistopfen **382** in Richtung des distalen Endes des Injektors. Da das Medikament **402** ein inkompressibles Fluid ist, wird die durchstechbare Dichtung **422** auf das distale Ende der Einspritznadel **482** gedrückt, wodurch die Sperre durchbrochen wird und der Medikamentenkanal ausgebildet wird. Mit diesem Patronenaufbau **302** ist kein Drehen der Vorrichtung erforderlich, um den Medikamentenkanal auszubilden, und die Gewinde auf dem inneren Gehäuse **25** sowie auf dem Nadelhalter **260** können durch bekannte dauerhafte Befestigungstechniken wie Kleben oder Verschweißen ersetzt werden.

[0095] Ein deutlich erkennbarer Vorteil des nadelunterstützten Strahlinjektors gemäß der vorliegenden Erfindung besteht darin, dass er einen niedrigeren Druck ermöglicht, um das Medikament mit einer gewünschten Rate zu verabreichen. In dieser Beziehung erfordert eine Injektion, welche entweder eine feststehende oder rückziehbare Nadel verwendet, weniger Energie und Kraft als bei herkömmlichen Strahlinjektorgeräten. [Fig. 27](#) zeigt eine Druck-Zeit-Kurve für einen Strahlinjektor. Der Spitzendruck bei Punkt c ist der Druck, welcher benötigt wird, um die Haut zu durchdringen, und Punkt d und darüber ist der Druck, mit welchem ein Strahlfluss des Medikaments verabreicht wird. Wie in der Tabelle unten gezeigt, brauchen die nadelunterstützten Strahlinjektoren keinen so hohen Spitzendruck wie herkömmliche Strahlinjektoren, da die äußere Schicht der Haut durch die Nadel durchdrungen wird.

Druck und Zeit (Sek.), um 1 cm³ einzuspritzen		
Druck	26-Gauge-Nadel	27-Gauge-Nadel
150 psi (1034 kPa)	2,1	4,2
200 psi (1379 kPa)	1,9	3,9
240 psi (1655 kPa)	1,7	3,3
375 psi (2586 kPa)	1,4	3,1

[0096] Ein niedrigerer Spitzendruck kann eingesetzt werden, um das Medikament in den gewünschten Bereich hinein zu verabreichen und trotzdem noch eine kurze Injektionszeit zu erzielen. Es ist möglich, dass ein niedrigerer Dauerdruck eingesetzt werden kann, um den Strahlfluss zu verabreichen, nachdem die Nadel und die Strahleinspritzung den gewünschten Bereich erreicht haben.

[0097] Verringerter Betriebsdruck verringert die Chancen eines Glasampullenbruchs. Die Tabelle unten zeigt die statistischen Voraussagen eines Glasbehälterbruchs bei unterschiedlichen Drücken, basierend auf der Gaußschen Verteilung von tatsächlichen Bruchraten bei verschiedenen Drücken.

Bruchraten für Glasbehälter	
Druck (psi)	Bruchrate
310 (2137 kPa)	$1,5 \times 10^{-11}$
412 (2841 kPa)	$1,0 \times 10^{-9}$

[0098] Man erkennt, dass eine relativ geringe Druckerhöhung (≈ 100 p.s.i.) (689 kPa) die Bruchrate um zwei Größenordnungen steigert. Daher verringert der abgesenkte Betriebsdruck des nadelunterstützten Strahlinjektors der vorliegenden Erfindung das Risiko von Ampullenbruch.

[0099] Experimente haben bestätigt, dass der nadelunterstützte Strahlinjektor der vorliegenden Erfindung unter Verwendung einer weniger Kraft entwickelnden Energiequelle betrieben werden und trotzdem die Qualität der Einspritzung beibehalten kann. Insbesondere haben die Experimente gezeigt, dass ein höherer Prozentsatz erfolgreicher Injektionen mit einem nadelunterstützten Strahlinjektor erzielt werden kann, der eine Nadel aufweist, welche in die Haut in eine Tiefe von 1 mm eindringt, und ein 20 lb. Kraft (89 N) erzeugendes Mittel aufweist, als mit einem herkömmlichen nadellosen Strahlinjektor, welcher ein 55 lb. Kraft (245 N) erzeugendes Mittel aufweist. Ähnliche Ergebnisse wurden mit Nadeln erzielt, welche 1–3 mm eindringen, und mit Kraft erzeugenden Mitteln, welche 20 lbs. und 40 lbs. Kraft bereitstellen (89 N und 178 N).

[0100] Ein anderer Vorteil des nadelunterstützten Strahlinjektors gemäß der vorliegenden Erfindung, gezeigt

in der folgenden Tabelle, besteht in der verringerten Einspritzungszeit im Vergleich zu Spritzen oder Auto-Injektoren.

Vergleich der Betriebseigenschaften für Injektionsgeräte					
	Feder-kraft (Lbf.)	Dm. der Fluid-kammer (Inches)	Durch- schnitt-licher Druck psi)	Volumen der Injektion (ml)	Injek-tions- zeit (Sek.)
Strahlinjektor	110 (489 N)	0,233 (0,59 cm)	2111 (14,6 MPa)	0,5	0,165
1. nadelunter- stützter Injektor	30 (133 N)	0,352 (0,89 cm)	227 (1565 kPa)	0,5	<1
2. nadelunter- stützter Injektor	15 (67 N)	0,231 (0,59 cm)	233 (1606 kPa)	0,5	<1
Herkömmliche Spritze	N/A	0,351 (0,89 cm)	5 (34 kPa)	0,5	3-5

[0101] Wie zuvor besprochen, weisen Auto-Injektoren und Spritzen Injektionszeiten von mehreren Sekunden oder noch mehr auf. Während dieser Injektionszeit kann die Qualität der Injektion auf Grund einer Vielzahl von Faktoren gemindert werden. Zum Beispiel könnte der Patient die Spritze oder den Auto-Injektor vor dem Abschluss der Injektion bewegen. Eine solche Bewegung könnte entweder unglücklich oder beabsichtigt auf Grund von Schmerz in Verbindung mit der Injektion erfolgen. Im Gegensatz dazu kann der nadelunterstützte Strahlinjektor wie andere Strahlinjektoren eine Injektionszeit von unter 1 Sekunde aufweisen. Die kurze Injektionszeit minimiert die Möglichkeit des Verschlechterns der Injektionsqualität.

[0102] Während es offensichtlich ist, dass die erläuternden Ausführungsformen der Erfindung, die hierin offenbart ist, die Aufgaben, welche oben aufgestellt wurden, erfüllen, ist es selbstverständlich, dass zahlreiche Modifikationen und andere Ausführungsformen von Fachleuten auf diesem Gebiet der Technik ausgeführt werden können. Daher versteht es sich von selbst, dass die beigefügten Ansprüche alle Modifikationen und Ausführungsformen abdecken, welche in den Umfangs der vorliegenden Erfindung fallen.

Patentansprüche

1. Strahlinjektor, umfassend:

ein Gehäuse (**45**), welches ein distales und ein proximales Ende aufweist;
 eine Fluidkammer, welche innerhalb des Gehäuses zum Aufnehmen einer Menge von wenigstens ungefähr 0,02 ml bis 3 ml eines Medikaments (**400**) angeordnet ist;
 einen Kolben (**380**), welcher innerhalb der Fluidkammer bewegbar ist;
 eine Kraft erzeugende Quelle (**240**);
 ein Aktivierungselement zum Aktivieren der Kraft erzeugenden Quelle; und
 einen Nadelschutz (**540**), welcher am distalen Ende des Gehäuses zum Verdecken einer Nadel (**480**) angeordnet ist, wobei der Nadelschutz zwischen einer Schutzposition und einer Einspritzposition bewegbar ist, dadurch gekennzeichnet, dass:
 der Injektor eine die Injektion unterstützende Nadel (**480**) umfasst, welche ein Einspritzende und ein Medikamentenende aufweist und mit dem distalen Ende des Gehäuses verbunden ist, wobei das Medikamentenende der Fluidkammer beigeordnet ist, wenn der Nadelschutz sich in der Einspritzposition befindet, um einen Fluidkanal von der Fluidkammer durch die Nadel zu eröffnen;
 die Kraft erzeugende Quelle (**240**) in der Lage ist, ausreichend Kraft auf den Kolben (**380**) auszuüben, um einen Strahl der Menge des Medikaments in weniger als 2,75 Sekunden auszustoßen;
 das Einspritzende der Nadel (**480**) eine Spitze mit einer Länge von ungefähr 1–5 mm aufweist und das Medikament mit einem Druck zwischen ungefähr 689 bis 6895 kPa (100 bis 1000 p.s.i.) bei einer Rate von wenigstens 0,40 ml/sec ausgestoßen wird; und
 das Aktivierungselement betriebsmäßig mit dem Nadelschutz verbunden ist, wobei die Nadel innerhalb des Nadelschutzes vor der Aktivierung der Kraft erzeugenden Quelle angeordnet ist, so dass das Zurückziehen des Nadelschutzes das Einspritzende der Nadel an einem Einspritzpunkt freilegt und die Aktivierung der Kraft erzeugenden Quelle den Kolben bewegt, um das Medikament aus der Fluidkammer auszustoßen und dadurch die Menge des Medikaments durch das Einspritzende der Nadel und über den Nadeleinspritzpunkt hinaus in

einem Strahl an einen Einspritzort in weniger als 2,75 Sekunden bewegt, wobei der Nadeleinspritzpunkt am Einspritzende der Nadel gelegen ist und der Einspritzort distal zu dem Einspritzende der Nadel gelegen ist.

2. Strahlinjektor gemäß Anspruch 1, wobei das Zurückziehen des Nadelschutzes von der Schutzposition in die Einspritzposition die Kraft erzeugende Quelle aktiviert und die Kraft erzeugende Quelle ausreichend Kraft erzeugt, um eine Menge von ungefähr 1 bis 2 ml des Medikaments in weniger als ungefähr 2,5 Sekunden auszustoßen.

3. Strahlinjektor gemäß Anspruch 1, des Weiteren umfassend ein Verriegelungselement, welches dem Nadelschutz zum Verriegeln des Nadelschutzes in der Schutzposition nach der Aktivierung des Injektors und nach der Rückkehr des Nadelschutzes in die Schutzposition beigeordnet ist.

4. Strahlinjektor gemäß Anspruch 1, wobei das Aktivierungselement umfasst:
ein inneres Gehäuse (25), welches innerhalb des Gehäuses angeordnet ist und Auslösevorsprünge (100) zum Halten des Kolbens (380) in einer Warteposition aufweist; und
eine Einschnappklinke (160), welche innerhalb des Gehäuses angeordnet ist und das innere Gehäuse um den Umfang herum umgibt, wobei die Einschnappklinke bewegbar zwischen einer Auslöseposition und einer gespannten Position ist; wobei Zurückziehen des Nadelschutzes in die Einspritzposition die Einschnappklinke in Richtung der Auslöseposition zwingt, wodurch die Auslösevorsprünge (100) vom Kolben freigegeben werden und der Injektor aktiviert wird.

5. Strahlinjektor gemäß Anspruch 1, des Weiteren umfassend ein Rückziehelement, das auf den Nadelschutz wirkt und den Nadelschutz in Richtung der Schutzposition zwingt; wobei das Rückziehelement den Nadelschutz in die Schutzposition zurückbewegt, nachdem das Medikament von der Nadel ausgestoßen worden ist, wodurch im Wesentlichen die Nadel (480) wieder eingeschlossen wird.

6. Strahlinjektor gemäß Anspruch 1, wobei wenigstens ein Abschnitt des Gehäuses (45) aus einem durchsichtigen oder durchscheinenden Material hergestellt ist, um die Sicht auf die Fluidkammer zu erlauben, und das Medikament (400) mit einem Druck zwischen ungefähr 689 bis 3448 kPa (100 bis 500 p.s.i.) bei einer Rate von ungefähr 0,50 ml/sec ausgestoßen wird, so dass ungefähr 1 ml des Medikaments in ungefähr 2 Sekunden ausgestoßen wird.

Es folgen 26 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

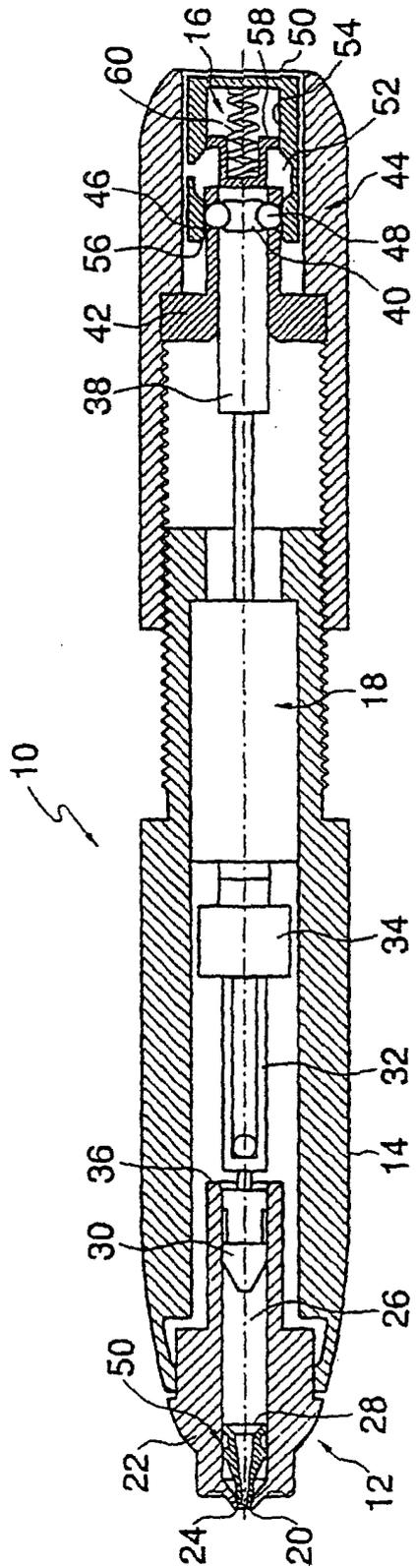


FIG. 1

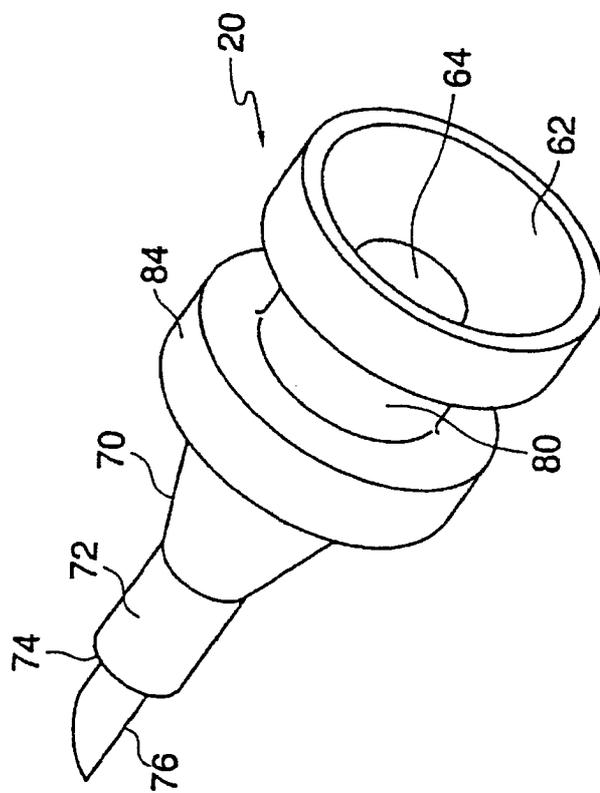
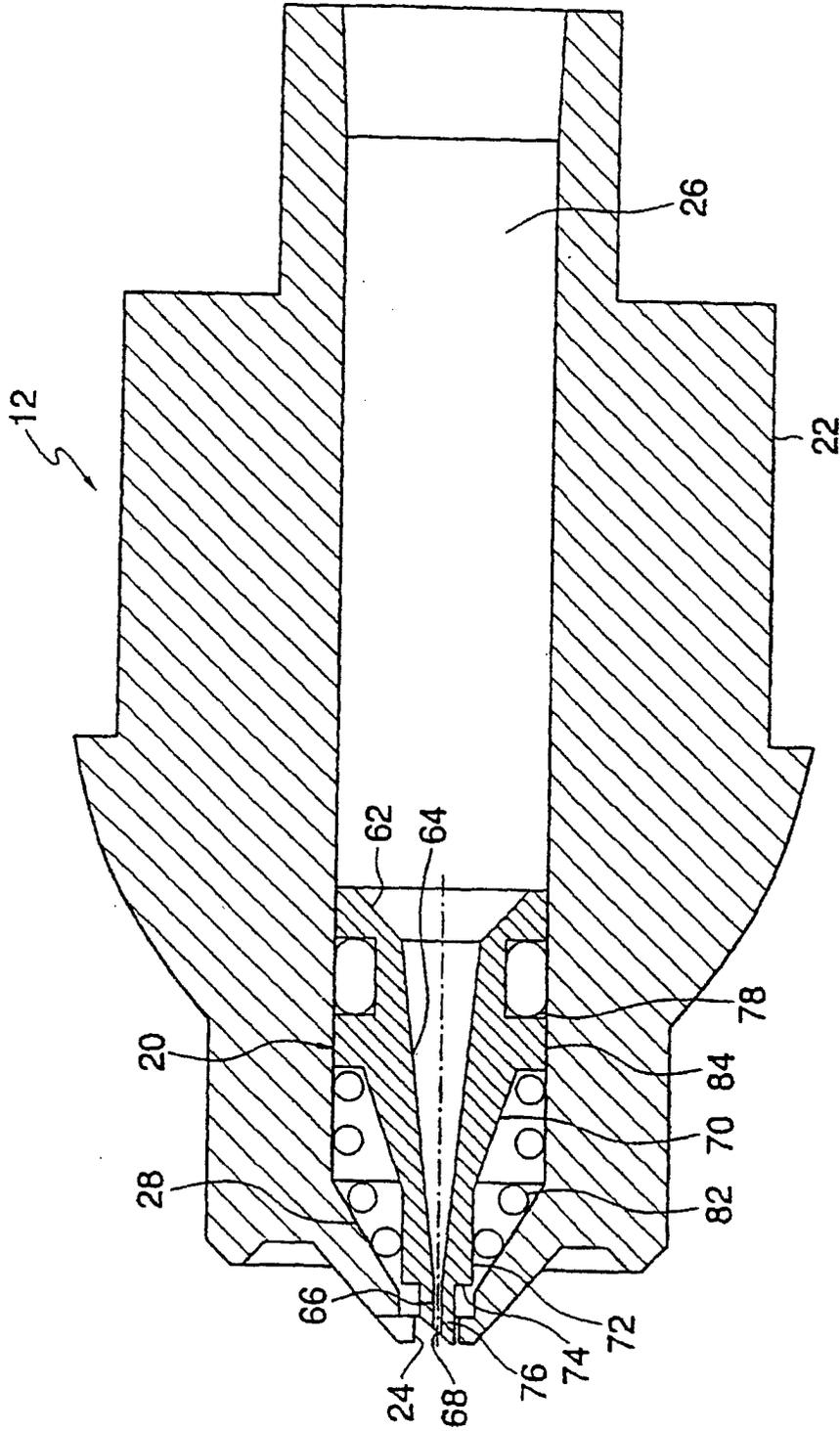


FIG. 3



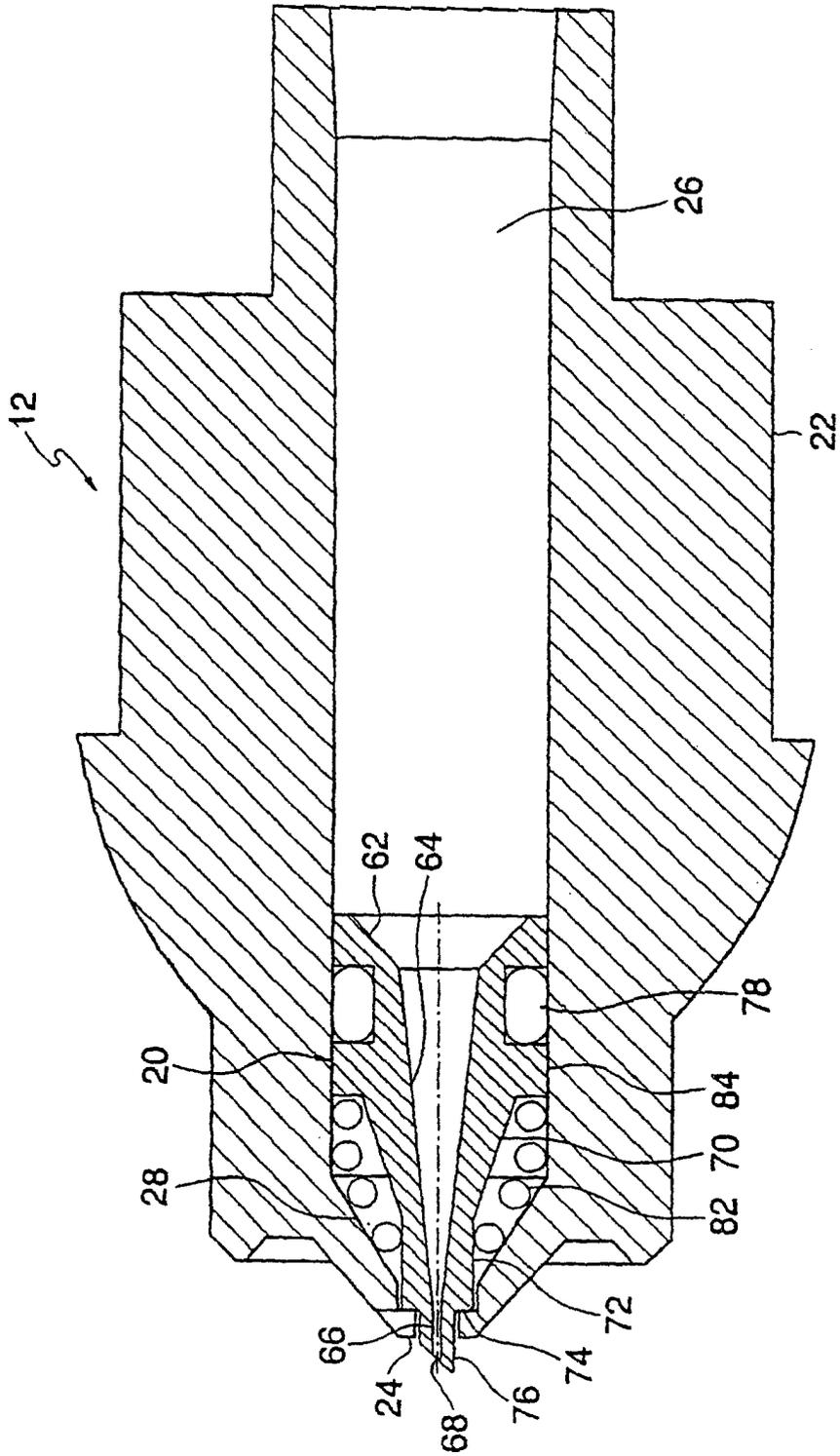


FIG. 5

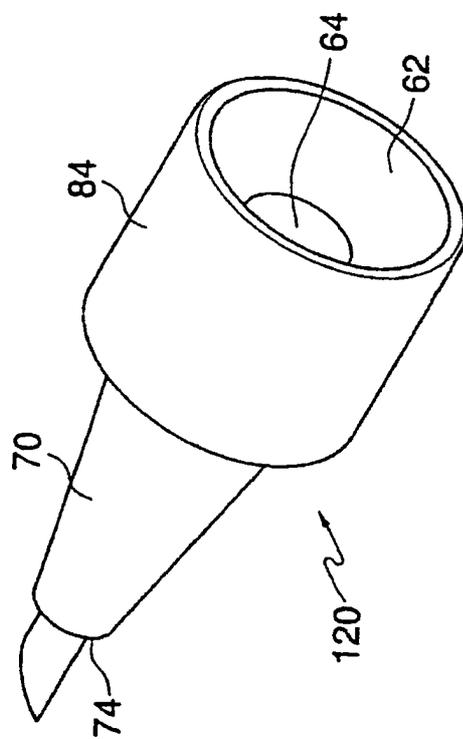
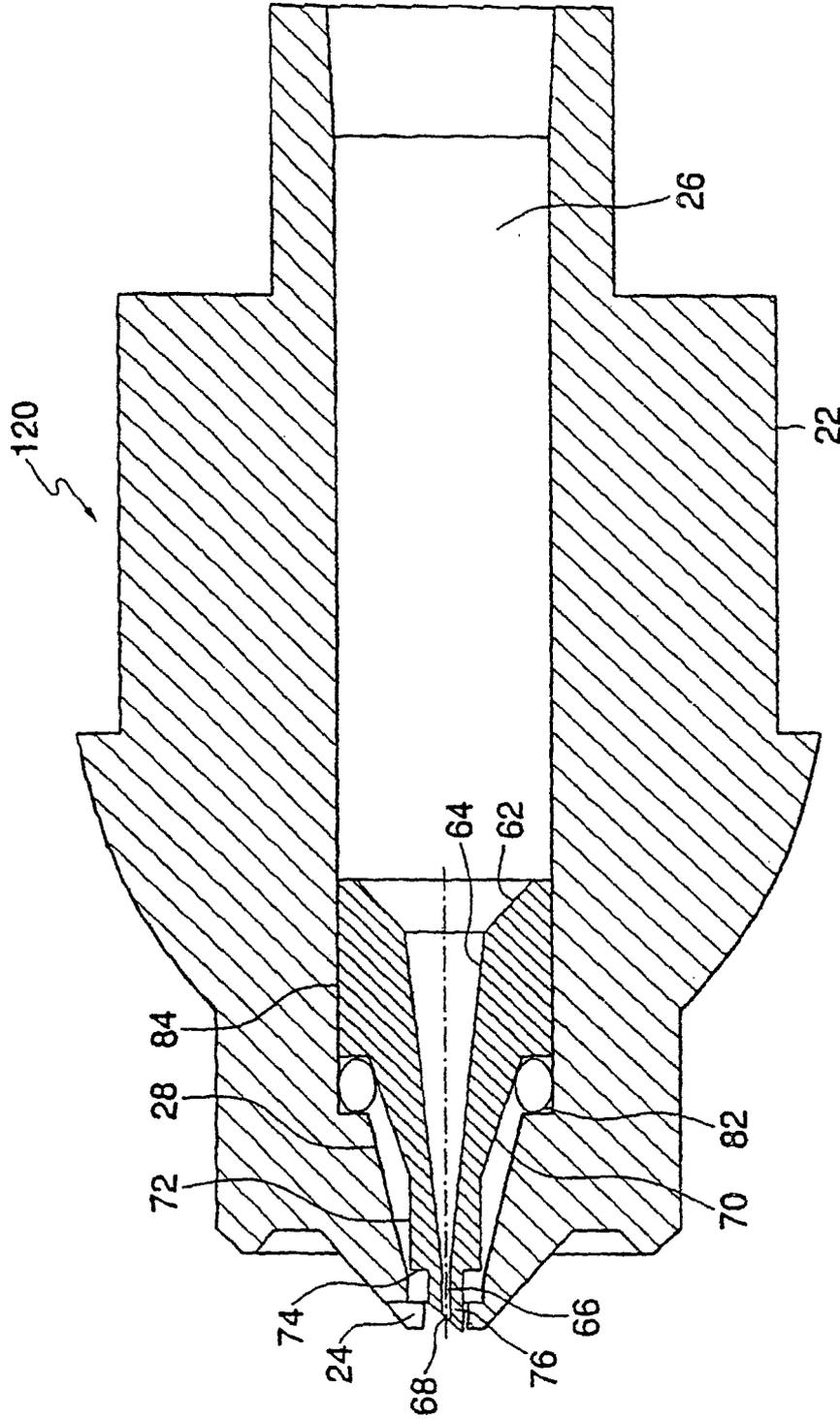


FIG. 6



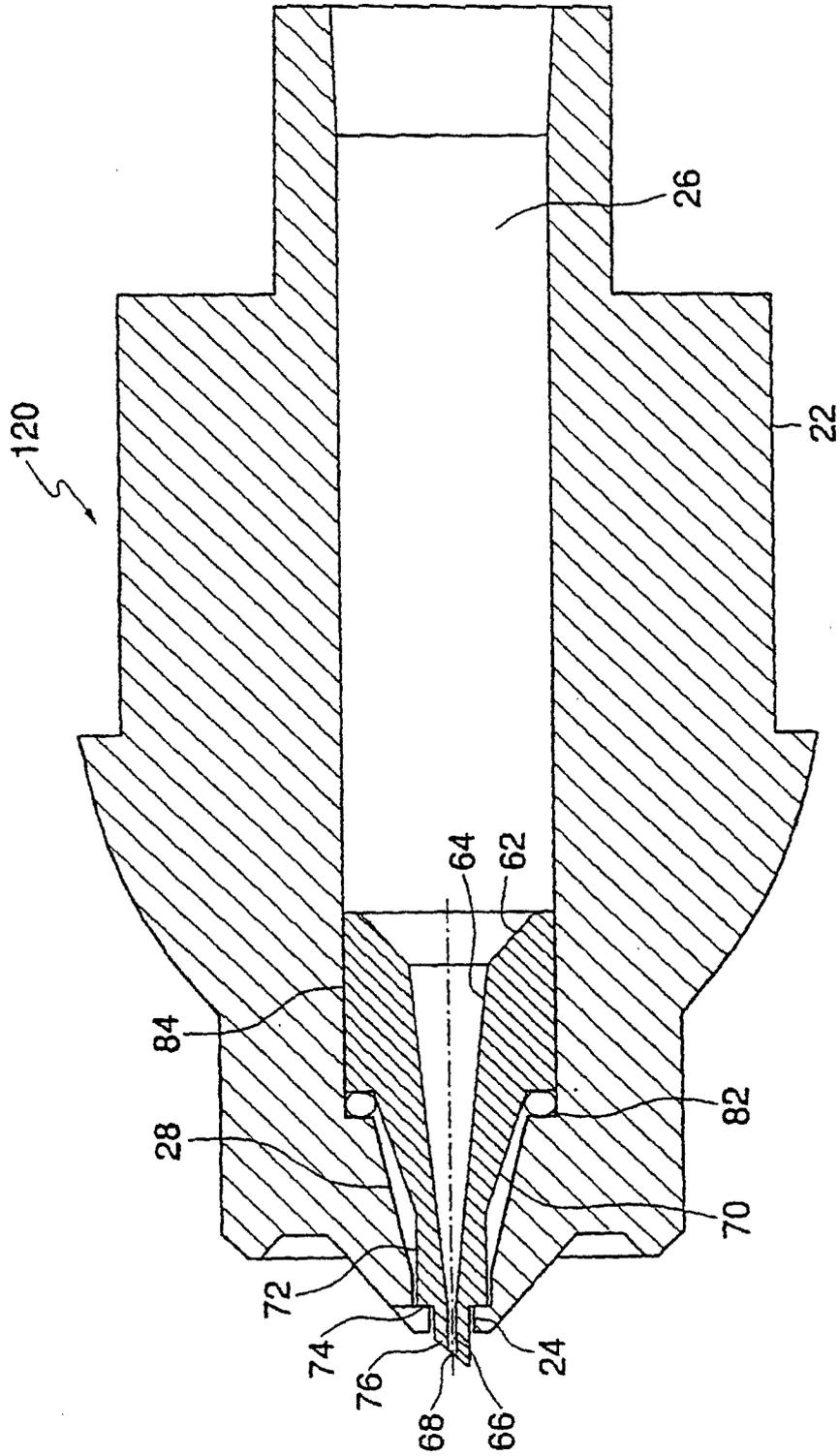


FIG. 8

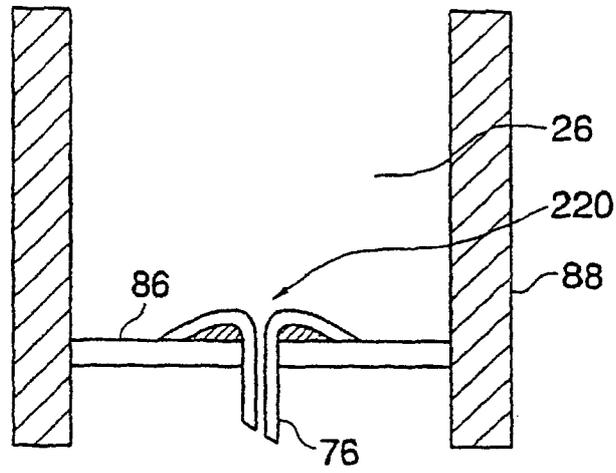


FIG. 9

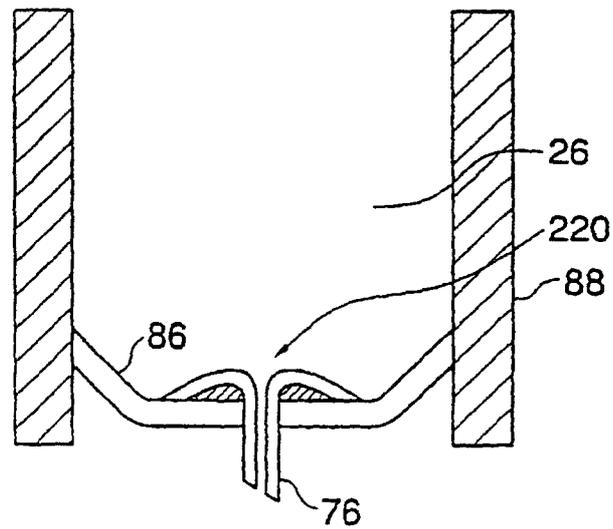


FIG. 10

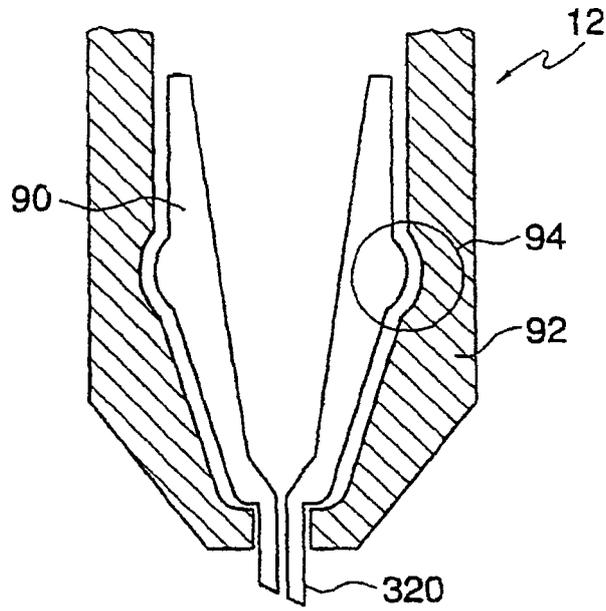


FIG. 11

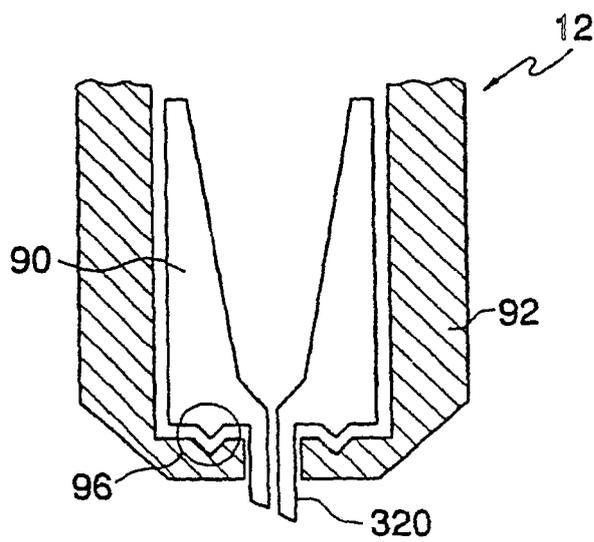


FIG. 12

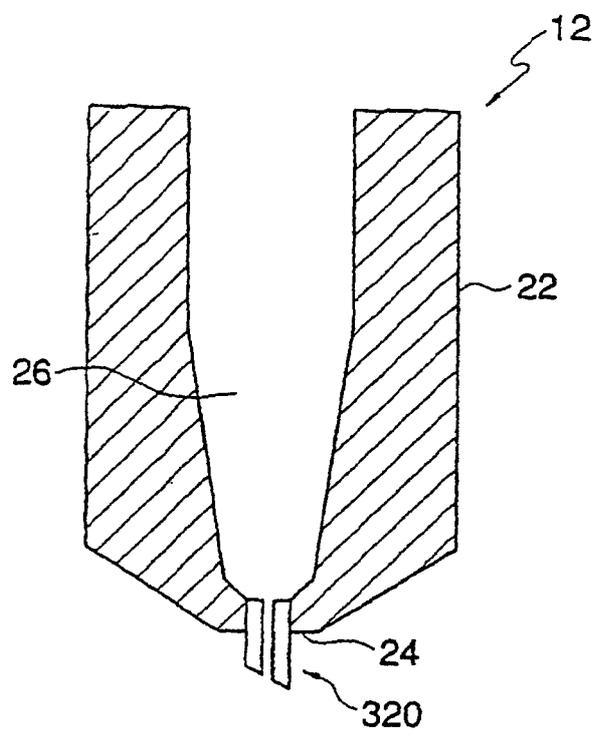


FIG. 13

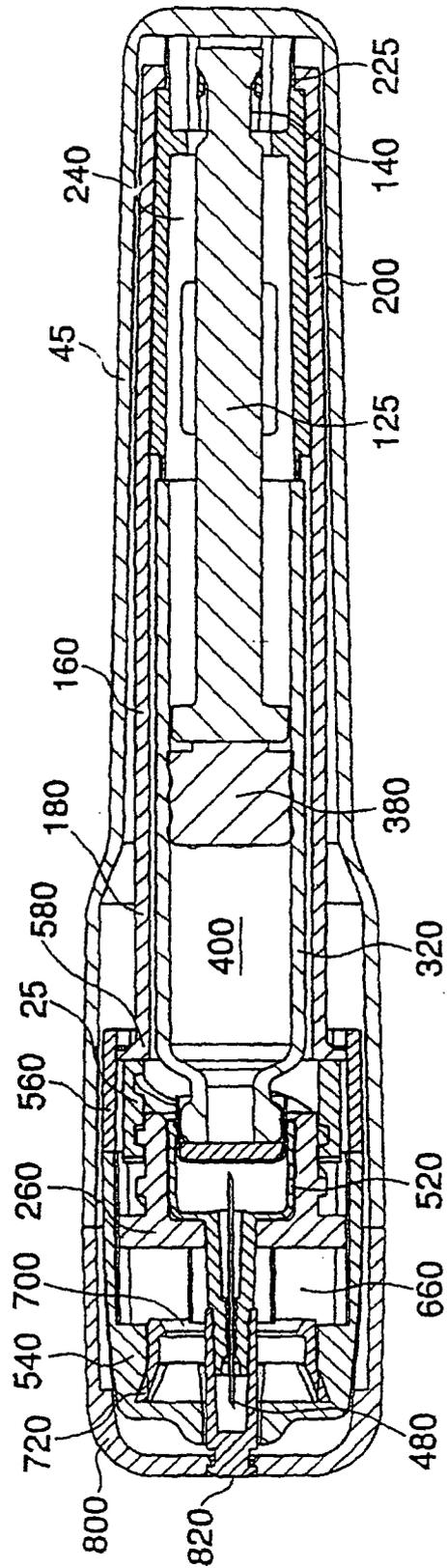


FIG. 14A

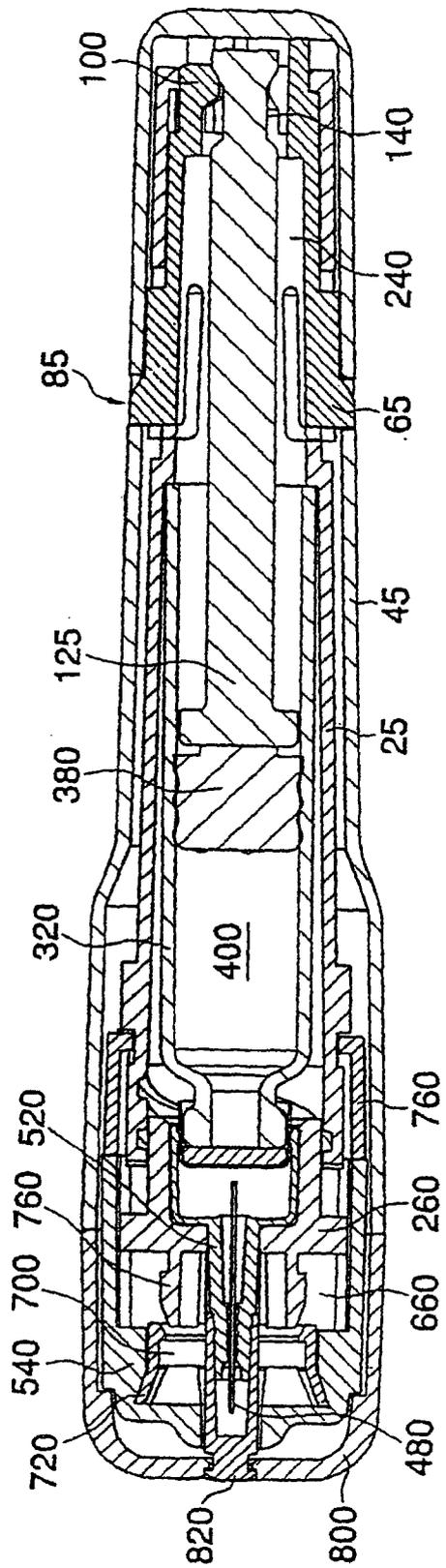


FIG. 14B

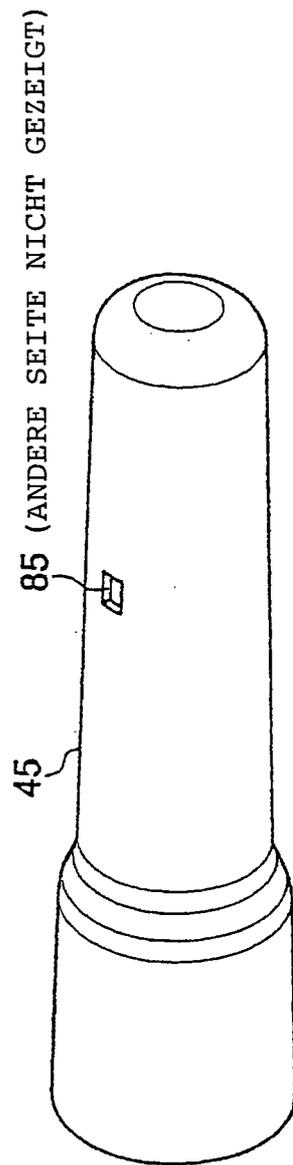


FIG. 15

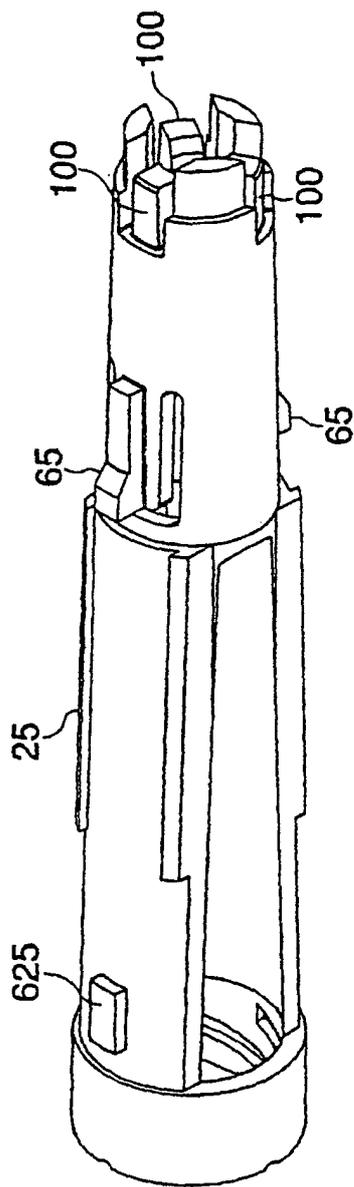


FIG. 16

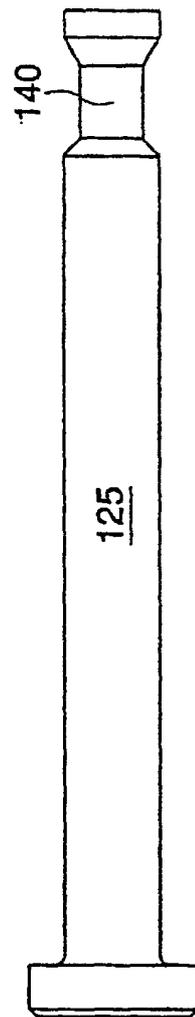


FIG. 17

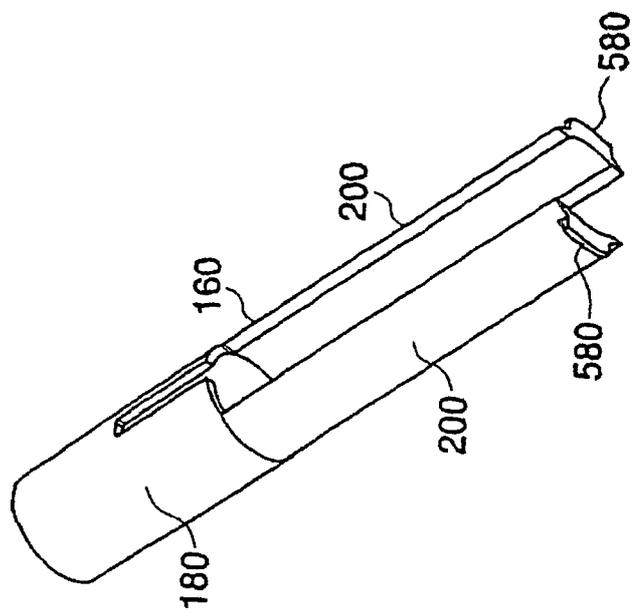


FIG. 18A

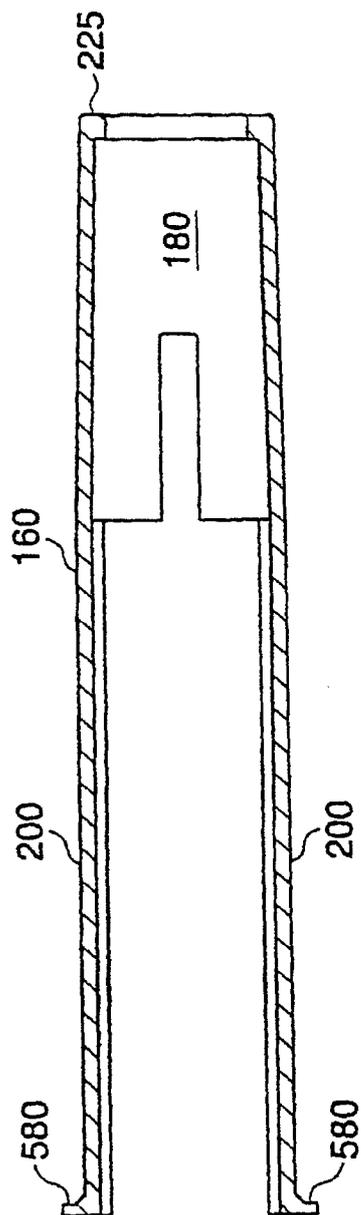


FIG. 18B

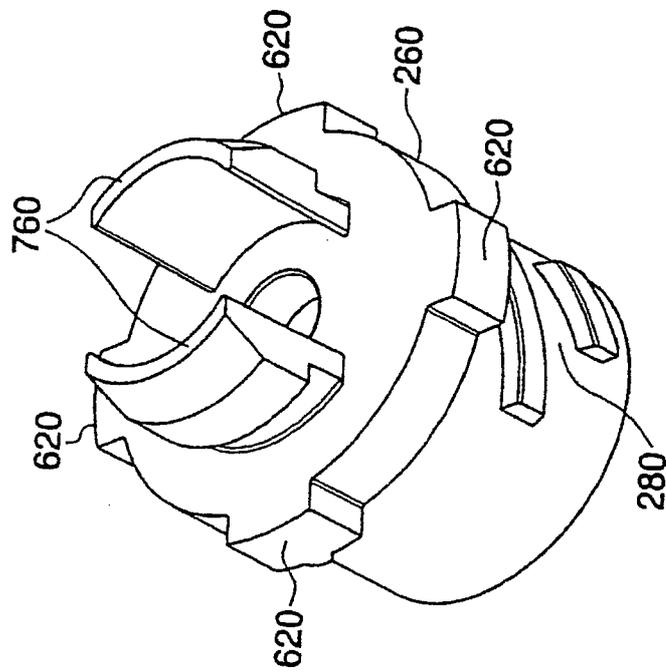


FIG. 19

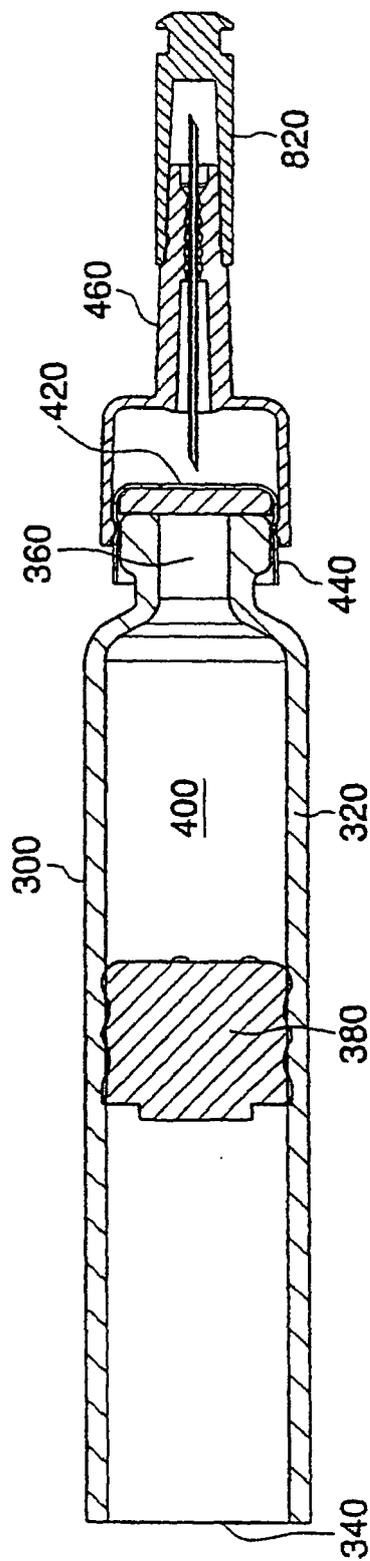


FIG. 20A

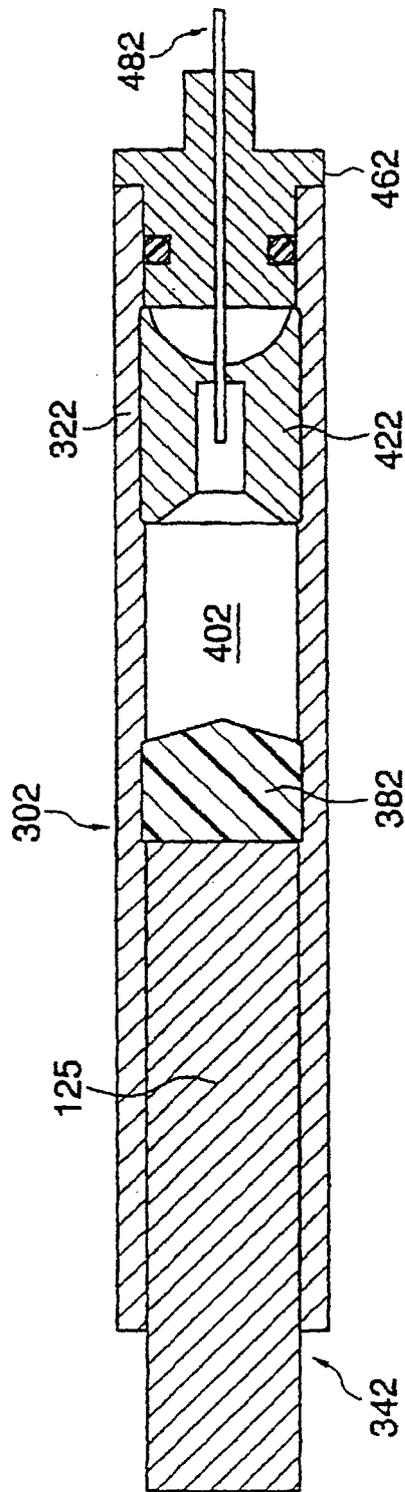


FIG. 20B

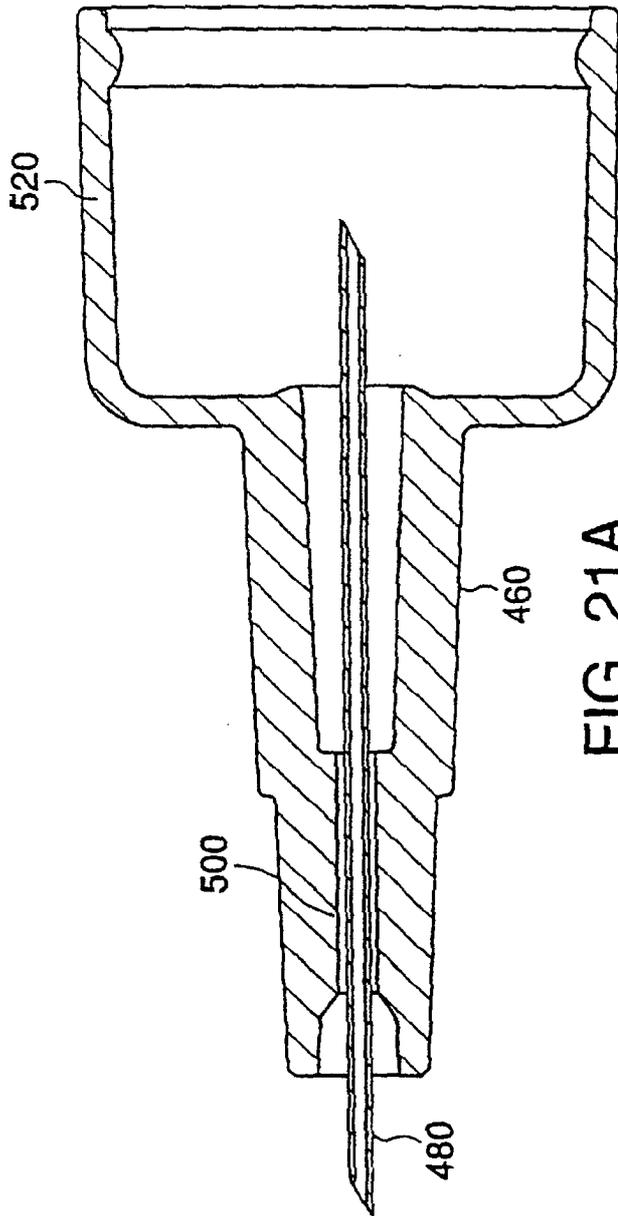


FIG. 21A

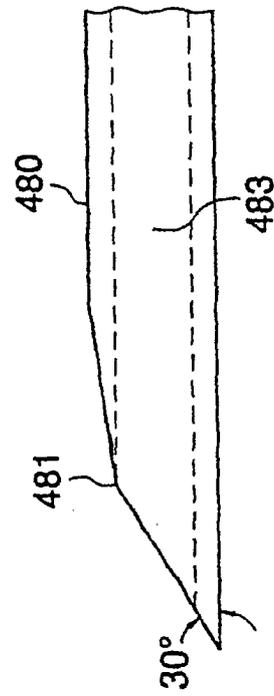


FIG. 21B

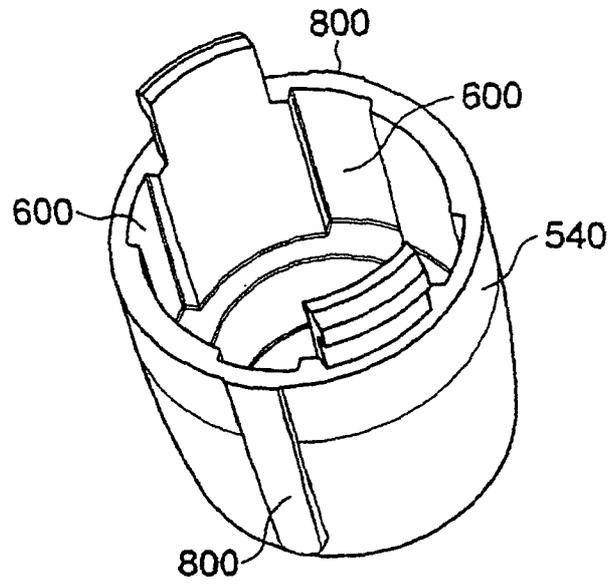


FIG. 22A

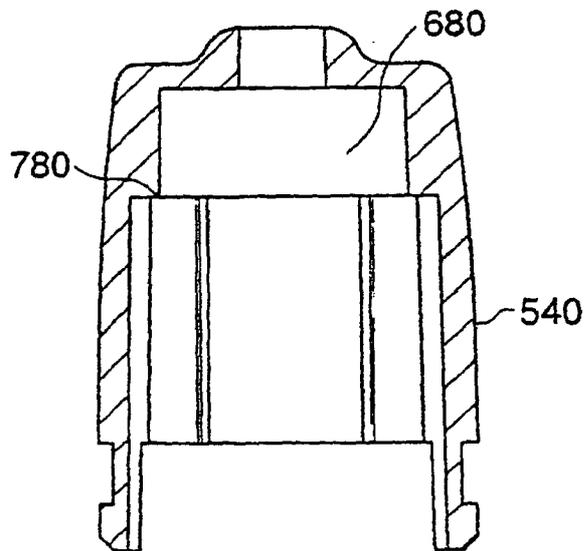


FIG. 22B

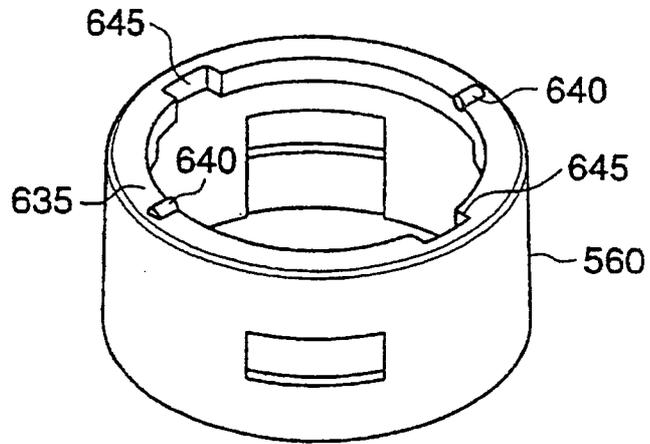


FIG. 23A

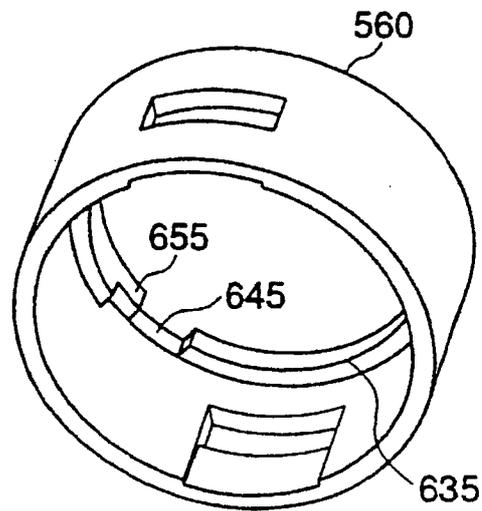


FIG. 23B

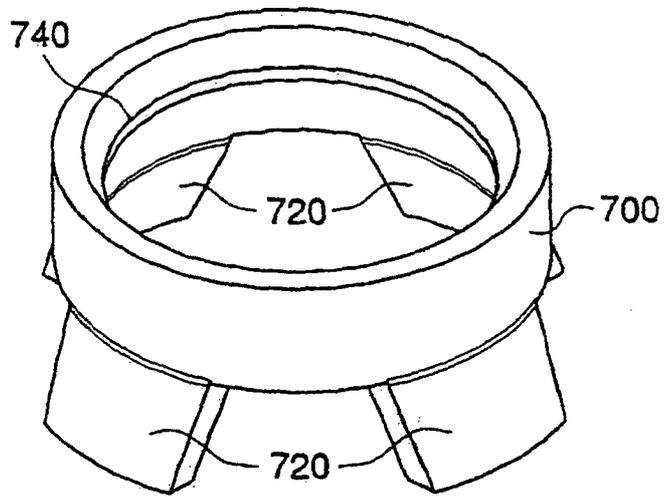


FIG. 24

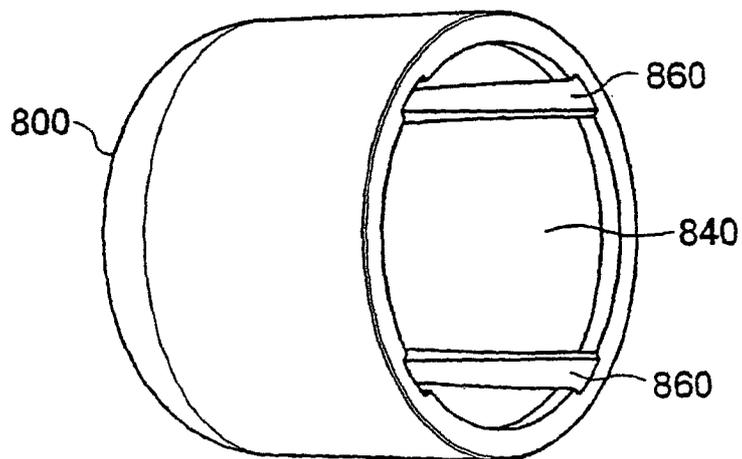


FIG. 25

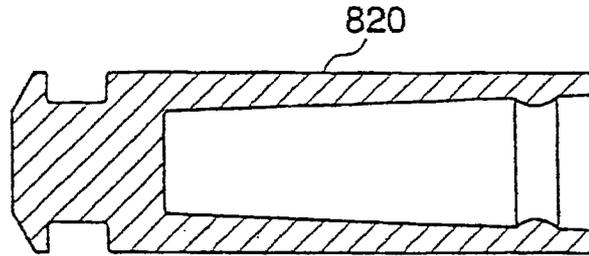


FIG. 26

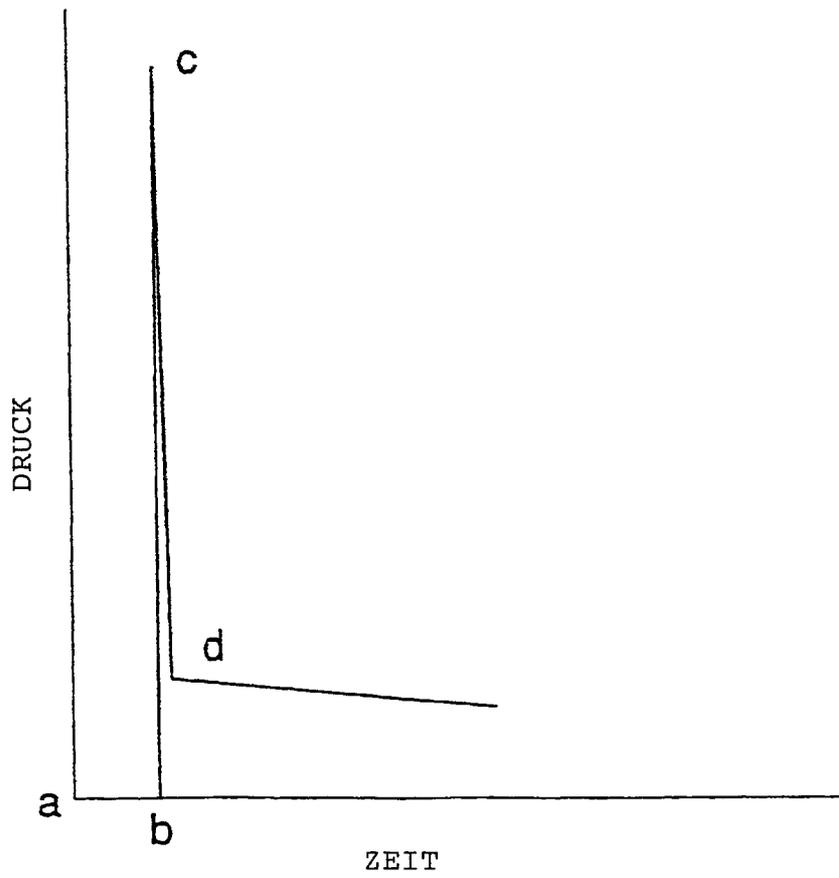


FIG. 27