



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115443162 B

(45) 授权公告日 2025.05.06

(21) 申请号 202180024489.4

(22) 申请日 2021.02.26

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 115443162 A

(43) 申请公布日 2022.12.06

(30) 优先权数据  
62/981,811 2020.02.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2022.09.26

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2021/020123 2021.02.26

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02021/174143 EN 2021.09.02

(73) 专利权人 解决方案医疗公司  
地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 朱莉娅·安东尼 马丁·布利安娜  
乔纳森·基尔 亚历山大·努曼  
米卡埃尔·艾弗里  
基尔里利·哈斯卡德 威廉·梅森

(74) 专利代理机构 成都超凡明远知识产权代理  
有限公司 51258  
专利代理师 刘书芝

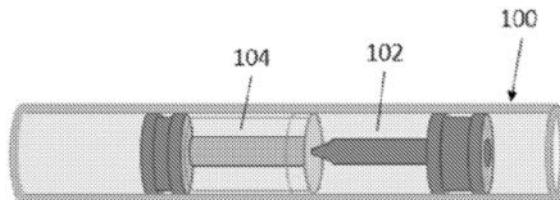
(51) Int.Cl.  
A61M 5/19 (2006.01)  
A61M 5/31 (2006.01)  
A61M 5/315 (2006.01)  
A61M 5/32 (2006.01)

(56) 对比文件  
US 2008171971 A1, 2008.07.17

审查员 程爽  
权利要求书4页 说明书30页 附图9页

(54) 发明名称  
药物注射装置、系统及方法

(57) 摘要  
本公开涉及用于存储、传输、混合并以溶液注射药物的系统、方法及装置, 在一些实施方案中, 所涉及的药物注射装置及系统旨在用于根据需要将预先测量的量和剂量的药物与液体诸如水进行混合, 并且使用集成皮下注射针组件注射药物混合物。还提供了使用此类装置和系统的方法。



1. 一种注射设备, 包括:

(a) 第一隔室和第二隔室, 所述第一隔室和所述第二隔室中的每一个分别界定第一腔和第二腔, 所述第一隔室和所述第二隔室分别与第一开口流体连通并在所述第一开口处彼此分隔, 所述第一开口由第一可移动密封件覆盖;

(b) 针组件;

(c) 被定位在所述第一隔室中的插入杆, 所述插入杆可操作地连接到可移动元件; 和

(d) 第三隔室, 所述第三隔室界定第三腔, 所述第三隔室相邻于所述第二隔室并通过由可移动塞子的第二可移动密封件覆盖的第二开口与所述第二隔室彼此分隔, 其中, 所述可移动元件被按压时允许所述插入杆和所述可移动塞子的位移, 其中所述可移动塞子的位移提供了所述第二隔室和所述第三隔室之间的流体连通;

其中, 所述第三隔室包含所述针组件; 所述针组件包括弹簧和可操作地连接到所述弹簧的针; 其中, 所述针包括位于所述第三腔内的第一流体开口和远离所述第一腔和所述第二腔定位的相背对的第二流体开口。

2. 根据权利要求1所述的注射设备, 其中, 所述插入杆包括两个反向定向的面, 第一面与所述可移动元件物理地接触, 并且第二面被定位在所述第一腔内; 其中, 所述第二面包括突起部和远离所述突起部定位的至少一个阀。

3. 根据权利要求2所述的注射设备, 其中, 所述突起部具有斜面。

4. 根据权利要求1所述的注射设备, 其中, 所述可移动元件物理地相邻于所述插入杆定位, 并且其中, 所述插入杆能够在所述可移动元件被按压时朝向沿纵向轴线的方向移动, 所述纵向轴线平行于所述第一隔室和所述第二隔室并位于所述第一隔室和所述第二隔室内。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的注射设备, 其中, 所述第二隔室中包含有活性剂, 并且所述第一隔室中包含有药学上可接受的载体; 或者

其中, 所述第二隔室中包含有药学上可接受的载体, 并且所述第一隔室中包含有活性剂; 或者

其中, 所述第一隔室和所述第二隔室两者中各自包含有一种或多种活性剂。

6. 根据权利要求5所述的注射设备, 其中, 所述第一隔室和所述第二隔室两者中各自包含有: 一种或多种活性剂和一种或多种药学上可接受的载体。

7. 根据权利要求1所述的注射设备, 其中, 所述第二隔室中包含有固体或半固体形式的活性剂; 并且其中, 所述第一隔室中包含有液体形式的药学上可接受的载体。

8. 根据权利要求1所述的注射设备, 其中, 所述第二隔室中包含有液体形式的活性剂; 并且其中, 所述第一隔室中包含有液体形式的药学上可接受的载体。

9. 根据权利要求5所述的注射设备, 其中, 所述活性剂为冻干的。

10. 根据权利要求1所述的注射设备, 其中, 所述插入杆包括在两个反向定向的面之间延伸的流体路径, 第一面与所述可移动元件物理地接触, 并且第二面被定位在所述第一腔内, 其中, 所述第二面包括尖的突起部和远离所述尖的突起部定位的至少一个阀。

11. 根据权利要求1所述的注射设备, 其中, 在第一可操作条件下, 所述可移动元件位于相对于所述注射设备的侧向的完全延展的位置中, 其中, 所述第一隔室中包含有药学上可接受的载体, 所述第二隔室中包含有一种或多种活性剂, 所述第三隔室包含针组件, 并且其中, 覆盖所述第一开口和所述第二开口中的每个的所述第一可移动密封件和所述第二可移

动密封件为完好无损的,从而阻止流体从一个隔室流动到另一隔室。

12. 根据权利要求11所述的注射设备,其中,在第二可操作条件下,所述可移动元件位于相对于所述注射设备的侧向的部分被压入的位置中,其中,所述第一隔室和所述第二隔室中包含有药学上可接受的载体和一种或多种活性剂;其中,所述第三隔室包含针组件,并且其中,覆盖所述第二开口的所述第二可移动密封件阻止流体从所述第三隔室流动到所述第一隔室或所述第二隔室。

13. 根据权利要求12所述的注射设备,其中,在第三可操作条件下,所述可移动元件位于相对于所述注射设备的侧向的部分被压入的位置中,使得所述插入杆已导致所述第二可移动密封件被刺破,其中,所述第一隔室、所述第二隔室和所述第三隔室中包含有药学上可接受的载体和一种或多种活性剂;其中,所述第三隔室包含所述针组件,并且其中,所述第二可移动密封件已被刺破或相对于其覆盖所述第二开口的位置已被移开,所述针组件被暴露于所述活性剂和所述药学上可接受的载体。

14. 根据权利要求13所述的注射设备,其中,在第四可操作条件下,所述可移动元件位于相对于所述注射设备的侧向的完全被压入的位置中,并且所述针组件的针被暴露。

15. 根据权利要求11至14中任一项所述的注射设备,其中,所述活性剂被溶解在一种或多种药学上可接受的载体中。

16. 根据权利要求5所述的注射设备,其中,所述活性剂是选自以下中的活性剂中的任一种或其组合:氢化皮质酮琥珀酸钠;赛妥珠单抗;依那西普;利培酮;奥氮平双羟萘酸盐;阿立哌唑;人体绒毛膜促性腺激素;促卵泡激素;促性腺激素释放激素类似物;阿扎胞苷;美曲普汀;各种抗蛇毒血清,包括意蜂、黄蜂属白斑毒液蛋白、黄蜂属雪灵芝、胡蜂属小球藻、马蜂属种名、黄蜂属白斑毒液蛋白、胡蜂属小球藻毒液蛋白;各种抗生素;咯咪珀咯;氯化派姆;齐拉西酮甲磺酸盐;高三尖杉酯碱;卡奈珠单抗;去铁胺甲磺酸盐;氨甲叶酸钠;促皮质素;聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b;硼替佐米;康纳单抗;利纳西普;碲化物。

17. 根据权利要求16所述的注射设备,其中,所述活性剂是选自以下中的活性剂中的任一种或其组合并具有在以下中标识的剂量:

50mg/ml至150mg/ml的氢化皮质酮琥珀酸钠;

100mg/ml至300mg/ml的赛妥珠单抗;

10mg/ml至100mg/m的依那西普;

2.5mg/ml至200mg/ml的利培酮;

1mg/ml至200mg/ml的奥氮平双羟萘酸盐;

100mg/m至250mg/ml的阿立哌唑;

250IU/ml至1000IU/ml的人体绒毛膜促性腺激素;

300IU/ml至1000IU/ml的促卵泡激素;

10mg/ml至50mg/ml的促性腺激素释放激素类似物;

10mg/ml至100mg/ml的阿扎胞苷;

1mg/ml至50mg/ml的美曲普汀;

0.001mg/ml至1mg/ml的各种抗蛇毒血清,包括意蜂、黄蜂属白斑毒液蛋白、黄蜂属雪灵芝、胡蜂属小球藻、马蜂属种名、黄蜂属白斑毒液蛋白、胡蜂属小球藻毒液蛋白;基于患者的体重和治疗的剂量的各种抗生素;

0.1mg/ml至1mg/ml的咯咪珀咯；  
100mg/ml至500mg/ml的氯化派姆；  
5mg/ml至10mg/ml的齐拉西酮甲磺酸盐；  
1mg/ml至50mg/ml的高三尖杉酯碱；  
10mg/ml至200mg/ml的卡奈珠单抗；  
50mg/ml至500mg/ml的去铁胺甲磺酸盐；  
5mg/ml至100mg/ml的氨甲叶酸钠；  
0.1mg/ml至1mg/ml的促皮质素；  
0.1mg/ml至1mg/ml的聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b；  
0.1mg/ml至4mg/ml的硼替佐米；  
25mg/ml至300mg/ml的康纳单抗；  
30mg/ml至200mg/ml的利纳西普；  
1mg/ml至25mg/ml的碲化物。

18. 根据权利要求16所述的注射设备,其中,所述活性剂为皮质酮或其皮质酮衍生物。

19. 根据权利要求18所述的注射设备,其中,所述皮质酮衍生物为氢化皮质酮琥珀酸钠,其中,所述衍生物作为活性剂在单位体积的药理学上可接受的载体的溶液中的含量为50mg/mL到250mg/mL的重量,或为25mg/mL到150mg/mL。

20. 根据权利要求1所述的注射设备,其中,所述第一隔室或所述第二隔室中包含有流体形式的具有1cP至150cP的粘度的药理学上可接受的载体。

21. 一种制造根据权利要求1至20中任一项所述的注射设备的方法,包括在无菌或经消毒的环境中置入一种或多种活性剂。

22. 根据权利要求21所述的方法,还包括对所述一种或多种活性剂进行称重。

23. 根据权利要求21或22所述的方法,还包括使所述第一隔室和所述第二隔室附接。

24. 根据权利要求21所述的方法,其中,所述第一隔室和所述第二隔室在无菌环境中通过压缩或螺纹连接到紧固件中而被彼此附接。

25. 一种注射设备,包括:

(a) 第一隔室、第二隔室和第三隔室,所述第一隔室、所述第二隔室和所述第三隔室中的每个分别界定第一腔、第二腔和第三腔,并且所述第二隔室相邻地定位在所述第一隔室和所述第三隔室之间;

(b) 针防护组件,在所述第三腔中可操作地起作用且至少部分地被容纳在所述第三腔中,并且包括可操作地附接到弹簧的针,所述弹簧在填充所述第三隔室时进行压缩;以及

(c) 被定位在所述第一隔室中的插入杆,所述插入杆可操作地连接到可移动元件,其中,所述插入杆和所述可移动元件能够沿所述第一隔室、所述第二隔室和所述第三隔室的纵向轴线移动;

其中,所述第一隔室和所述第二隔室通过第一开口流体连通;其中,所述第二隔室和所述第三隔室通过第二开口流体连通;所述第一开口由第一密封件覆盖并且第二开口由第二密封件覆盖;所述可移动元件的位移提供了所述第二隔室和所述第三隔室之间的流体连通;

其中,所述第三隔室包含针组件;所述针组件包括弹簧和可操作地连接到所述弹簧的

针;其中,所述针包括位于所述第三腔内的第一流体开口和远离所述第一腔和所述第二腔定位的相背对的第二流体开口;以及

(i) 其中,所述第一隔室中包含有一种或多种活性剂并且所述第二隔室包含有一种或多种药学上可接受的载体;或者

(ii) 其中,所述第一隔室中包含有一种或多种药学上可接受的载体并且所述第二隔室包含有一种或多种活性剂。

26. 根据权利要求25所述的注射设备,其中,所述第一隔室、所述第二隔室和所述第三隔室的圆筒形周缘沿三个腔的纵向轴线对准。

27. 根据权利要求25或26所述的注射设备,其中,所述针防护组件包括弹簧、针鞘和内部表面,所述内部表面包含可操作地连接到所述针的一个或多个导轨元件,所述导轨元件能够在所述弹簧移动之后引导所述针移动穿过所述针鞘。

## 药物注射装置、系统及方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年2月26日提交的申请号为62/981,811的美国临时申请的优先权,该申请以引用的方式全文并入本文。

### 技术领域

[0003] 本公开涉及包括用于向受试者给药活性剂的针的设备,其中,所述活性剂为一个隔室中的固体或液体形式的活性剂,与另一个隔室中的稀释液或药学上可接受的载体分开,所述设备能够将活性剂暴露于稀释液或药学上可接受的载体,以用于在给药之前进行混合或溶解。本公开还涉及用于存储、传输、混合并以溶液注射药物的系统、方法及装置,并且在一些实施方案中,所涉及的药物注射装置及系统旨在用于根据需要预先测量的量和剂量的药物与液体诸如水进行混合,并使用集成皮下注射针组件注射药物混合物。还提供了使用此类装置及系统的方法。

### 背景技术

[0004] 长期以来,紧急注射一直响应于任何形式的时间敏感性极高、危及生命的事件而被利用,所述事件包括过量用药、过敏反应、血管性水肿或肾上腺机能不全(AI)。活性成分的迫切需求和本质要求使得准确和快速的药物递送成为必需。事实上,纳洛酮自动注射器(Evzio<sup>®</sup>)和包含肾上腺素的自动注射器(Epi-pen<sup>®</sup>和Auvi-Q<sup>®</sup>)提供更容易操纵和给药的加药系统,但是,类固醇注射器(Solu-Cortef<sup>®</sup>和Solu-Medrol<sup>®</sup>)由于其对重构的依赖,虽然其同样重要,但仍然受到笨重的递送系统的不利影响,因而在药物制备和递送方面提供了欠佳的给药设备。

[0005] 在这一点上,类固醇紧急注射物,即氢化皮质酮,仍是肾上腺机能不全的首选药物,肾上腺机能不全表现为肾上腺无法产生足够量的糖皮质激素皮质醇。皮质酮本身是响应于应激和低血糖两种情况而被释放出来,其中,这种必要的类固醇除了其他过程,如糖原生成、电解质平衡、胃酸的分泌之外,还负责葡萄糖的生成和免疫抑制,并且可影响睡眠、情绪和压力水平。相反地,皮质醇减少(或缺失)可导致虚弱、疲劳、体重减轻和抑郁,而完全缺失皮质醇可导致肾上腺休克或肾上腺危象,其中,身体缺乏维持自身动态平衡功能的能力,并且患者可表现出严重的嗜睡、意识混乱、精神病、痉挛、腹泻、呕吐、痉挛、低血糖和其他威胁生命的后遗症,直至死亡。

[0006] 到目前为止,先天性肾上腺皮质增生症(CAH)、阿迪森氏病(Addison's disease)和特发性肾上腺机能不全的患者在用药方面面临挑战。常规地,为了为肌肉注射(IM)给药准备氢化皮质酮,个人可向含有干燥氢化皮质酮粉末的无菌瓶中注射抑菌水或抑菌氯化钠,或利用Act-o-Vial<sup>®</sup>系统,其中上瓶中的稀释剂附接到包含活性干燥氢化皮质酮成分的下瓶。类似地,两者都需要费力地操纵不同或联结的瓶,以对重构混合物进行混合、提取和给药,这些都需要在生命攸关的极短时间内完成。甚至就相对更简单的Act-o-Vial<sup>®</sup>药物混合系统而言,需要平均12个用户步骤进行注射,包括(1)取得针和稀释剂/药物容器,(2)将

塑料盖按压至包含稀释剂的瓶之上(将稀释剂释放到下面包含干燥成分的瓶中), (3) 将干燥粉末与溶液混合, (4) 移除塑料盖, (5) 对接针塞进行消毒, (6) 将针插入穿过塞的中心, (7) 提取剂量, 并且最终, (8) 向肌肉内注射适当的剂量。由于系统的复杂性, Act-o-Vial® 递送系统需要经过训练的医疗人员确保对可能救命的药物进行适当的取得和给药。Act-o-Vial® 递送系统不是被设计用于由外行人或肾上腺机能不全的患者个人来使用。

## 发明内容

[0007] 本公开涉及传输、存储、混合和向患者注射药物的系统、方法及装置, 诸如涉及针对通过使用药物注射装置运输、存储、混合和注射的单剂量药物而向患者给药。

[0008] 类固醇紧急注射物, 即氢化皮质酮, 仍是肾上腺机能不全的首选药物, 肾上腺机能不全表现为肾上腺无法产生足够量的糖皮质激素皮质醇。皮质醇减少或缺失可导致多种情况, 包括虚弱、疲劳、体重减轻和抑郁, 而完全缺失皮质醇可导致肾上腺休克或肾上腺危象, 这可能是危及生命的。正是在这样的背景下, 立即给药外源性皮质醇(即氢化皮质酮)的重要性变得必要且具有强制性。到现在为止, 氢化皮质酮可通过静脉注射或通过肌肉注射(IM) 向住院病人提供, 但仅特别针对急性短期疾病通过从通常在100mg至500mg之间的剂量的所制备的重构肌肉注射剂向非住院病人提供。

[0009] 旨在解决现有技术的设备的缺点, 本公开的重点是创建对患者更友好和有效的药物递送系统。本公开旨在改善使用扭转混合(twist-to-mix) 递送系统和设备的救命注射药物的给药效果, 以使全球数百万患有先天性肾上腺皮质增生症(CAH)、阿迪森氏病和特发性肾上腺机能不全的患者受益。所公开的系统 and 设备的示例性实施方案只需要少至四个注射步骤, 并且可针对经历肾上腺危机的人及其护理人员设计。

[0010] 本公开涉及主要弥补紧急注射类固醇领域的不足。本公开还涉及进一步推进其他紧急药物(例如, 肾上腺素和纳洛酮) 以及非紧急药物的高效且有效的给药, 所述非紧急药物包括但不限于非紧急类固醇、抗生素、止痛药、疾病的特殊治疗剂(例如, MS治疗、牛皮癣治疗)、胰岛素、糖蛋白、免疫调节剂、G-CSF、促红细胞生成素(Epogen®、Procrit®)、生物制品、抗高血压药、疫苗、激素(包括避孕药)、抗激素、镇静剂、抗癫痫药、抗肿瘤药、杀虫剂(例如, 多巴酚丁胺)、抗精神病药、解毒剂、化妆品、选择性羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、质子泵抑制剂(PPI)、麻醉剂、利尿剂、抗利尿剂、血液稀释剂(例如, 低分子肝素)、链激酶等, 单独或组合使用, 无论是液体形式、可重构形式或是其他形式。在一些实施方案中, 本公开的系统及设备可用于递送以往使用Act-o-Vial® 系统来递送的药物, 即用于多发性硬化症、某些癌症和自身免疫性疾病的甲泼尼龙。在一些实施方案中, 本公开的系统及设备用于递送用在低血糖症紧急情况中的胰高血糖素。在一些实施方案中, 本公开的系统及设备用于递送用于治疗高发病率感染的羟基噻吩青霉素。在一些实施方案中, 本公开的系统及设备用于递送用于治疗酒精脱瘾症的利眠宁。在一些实施方案中, 本公开的系统及设备用于递送用在兽医紧急情况中的去氧皮质酮三甲基乙酸盐。在一些实施方案中, 本公开的系统及设备用于体外受精处理。

[0011] 如下文所述, 本公开的实施方案包括使用不同于现有技术的装置、组件、系统和方法来实施的药物传输和存储容器、药物混合系统和药物注射组件。

[0012] 在本公开阐述执行本文所公开的各种实施方案而预想的一种或多种最佳模式, 以

使得本领域技术人员能够实施本公开,然而,优选的实施方案并非旨在进行限制,而正相反,其非限制性地被包括在本公开和所附权利要求书的精神和范围之内,并可对其进行更改和变型。

[0013] 根据本公开的一个方面,公开了一种用于传输、存储、混合并向患者注射药物的装置,其中,该装置包括:传输组件、存储组件、混合组件和注射组件。传输组件适于在向患者给药药物之前提供传输药物的简便模式。存储组件适于存储药物并且,在即将把混合物注射给患者之时混合药物并混合各成分以创建溶液中的药物之前,在传输组件内对各个成分进行混合。混合组件适于正确地混合药物和混合成分,以在准备将混合物注射给患者之时在传输组件内创建溶液中的药物。注射组件适于一旦获取到混合物便将溶液中的药物正确地注射给患者。

[0014] 根据本公开的一个方面,公开了一种使用用于传输、存储、混合并向患者注射药物的装置的方法,其中,所述装置包括:传输组件、存储组件、混合组件和注射组件,并且其中,所述方法包括:提供所述装置,接合混合组件以混合药物并在准备向患者给药药物之时创建溶液中的药物,以及接合注射组件以将溶液中的药物注射给患者。在一些实施方案中,所述方法还包括在接合注射组件之前卸下安全设备,以将溶液中的药物注射给患者。

[0015] 根据本公开的一个方面,公开了一种组装用于传输、存储、混合并向患者注射药物的装置的方法,其中,所述装置包括:传输组件、存储组件、混合组件和注射组件,并且其中,所述方法包括:提供并组装传输组件,提供并组装存储组件,提供并组装混合组件,以及提供并组装注射组件。

[0016] 根据本公开的一个方面,公开了一种组装用于传输、存储、混合并向患者注射药物的装置的系统,其中,所述装置包括:传输组件、存储组件、混合组件和注射组件,并且其中,所述系统包括:用于组装传输组件的装置,用于组装存储组件的装置,用于组装混合组件的装置,以及用于组装注射组件的装置。

[0017] 因此,本公开提供一种设备,所述设备包括:(a)第一隔室和第二隔室,所述第一隔室和所述第二隔室中的每一个分别界定第一腔和第二腔,所述第一隔室和所述第二隔室分别与第一开口流体连通并在所述第一开口处彼此分隔;(b)针组件;以及(c)被定位在所述第一隔室中的插入杆,所述插入杆可操作地连接到可移动元件,其中,所述第一开口由密封件覆盖;在一些实施方案中,所公开的设备插入杆包括两个反向定向的面,第一面与所述可移动元件物理地接触,并且第二面被定位在所述第一腔内;其中,所述第二面包括突起部和远离所述突起部定位的至少一个阀。在一些实施方案中,所述插入杆的第二面的所述突起部具有斜面。在一些实施方案中,所公开的设备可移动元件物理地相邻于所述插入杆定位,并且其中,所述插入杆能够在所述可移动元件被按压时朝向沿纵向轴线的方向移动,所述纵向轴线平行于所述第一隔室和所述第二隔室并位于所述第一隔室和所述第二隔室内。

[0018] 在一些实施方案中,所公开的设备所述第二隔室中包含有活性剂,并且所述第一隔室中包含有药学上可接受的载体。在一些实施方案中,所述第二隔室中包含有药学上可接受的载体,并且所述第一隔室中包含有活性剂。在一些实施方案中,所述第一隔室和所述第二隔室两者中各自包含有一种或多种活性剂。在一些实施方案中,所述第一隔室和所述第二隔室两者中各自包含有:一种或多种活性剂或一种或多种药学上可接受的载体。在

一些实施方案中,所述第二隔室中包含有固体或半固体形式的活性剂,并且所述第一隔室中包含有液体形式的药学上可接受的载体。在一些实施方案中,所述第二隔室中包含有液体形式的活性剂,并且所述第一隔室中包含有液体形式的药学上可接受的载体。在一些实施方案中,所公开的设备的所述活性剂为冻干的。

[0019] 在一些实施方案中,所公开的设备还包括界定第三腔的第三隔室,并且所述第三隔室相邻于所述第二隔室并通过由第二密封件覆盖的第二开口与所述第二隔室彼此分隔。在一些实施方案中,所述第二密封件为可操作地连接到所述可移动元件的可移动塞子,并且其中,所述可移动元件被按压时允许所述可移动塞子的位移,以实现所述第二隔室和所述第三隔室之间的流体连通。在一些实施方案中,所述可移动元件被按压时允许所述可移动塞子和插入杆的位移,以实现所述第二隔室和所述第三隔室之间的流体连通。

[0020] 在一些实施方案中,所公开的设备的所述第三隔室包含所述针组件;所述针组件包括弹簧和可操作地连接到所述弹簧的针;其中,所述针包括位于所述第三腔内的第一流体开口和远离所述第一腔和所述第二腔定位的相背对的第二流体开口。在一些实施方案中,所述第一流体开口和所述第二流体开口由可操作地连接到所述可移动元件的可移动密封件覆盖,使得当所述可移动元件被按压到第一预定位置和第二预定位置时,分别导致第一密封件和所述第二密封件的位移。

[0021] 在一些实施方案中,所公开的设备处于第一可操作条件下并且包括第一隔室、第二隔室和第三隔室,所述第一隔室和所述第二隔室通过包括第一密封件的第一开口彼此流体连通;所述第二隔室和所述第三隔室通过由第二密封件覆盖的第二开口彼此流体连通;其中,所述第二隔室被定位在位于所述第二隔室的相背对的两侧上的所述第一隔室和所述第三隔室之间;其中,所述可移动元件位于相对于所述设备的侧向的完全延展的位置中,其中,所述第一隔室中包含有药学上可接受的载体,所述第二隔室中包含有一种或多种活性剂,所述第三隔室包含针组件,并且其中,覆盖所述第一开口和所述第二开口中的每个的所述第一密封件和所述第二密封件为完好无损的,从而阻止流体从一个隔室流动到另一隔室。在一些实施方案中,所公开的设备处于第二可操作条件下并且包括第一隔室、第二隔室和第三隔室,所述第一隔室和所述第二隔室通过第一开口彼此流体连通;所述第二隔室和所述第三隔室通过由第二密封件覆盖的第二开口彼此流体连通;其中,所述第二隔室被定位在位于所述第二隔室的相背对的两侧上的所述第一隔室和所述第三隔室之间;其中,所述可移动元件位于相对于所述设备的侧向的部分被压入的位置中,其中,所述第一隔室和所述第二隔室中包含有药学上可接受的载体和一种或多种活性剂;其中,所述第三隔室包含针组件,并且其中,覆盖所述第二开口的所述第二密封件阻止流体从所述第三隔室流动到所述第一隔室或所述第二隔室。在一些实施方案中,所公开的设备处于第三可操作条件下并且包括第一隔室、第二隔室和第三隔室,所述第一隔室、所述第二隔室和所述第三隔室彼此流体连通;其中,所述第二隔室被定位在位于所述第二隔室的相背对的两侧上的所述第一隔室和所述第三隔室之间;其中,所述可移动元件位于相对于所述设备的侧向的部分被压入的位置中,使得所述插入杆已导致所述第二密封件被刺破,其中,所述第一隔室、所述第二隔室和所述第三隔室中包含有药学上可接受的载体和一种或多种活性剂;其中,所述第三隔室包含所述针组件,并且其中,所述第二密封件已被刺破或相对于其覆盖所述第二开口的位置已被移开,所述针组件被暴露于所述活性剂和所述药学上可接受的载体。在

一些实施方案中,所公开的设备处于第四可操作条件下并且包括第一隔室、第二隔室和第三隔室,所述第一隔室、所述第二隔室和所述第三隔室彼此流体连通;其中,所述第二隔室被定位在位于所述第二隔室的相背对的两侧上的所述第一隔室和所述第三隔室之间;其中,所述可移动元件位于相对于所述设备的侧向的完全被压入的位置中,并且所述针组件的针被暴露。在所公开的设备位于第二位置、第三位置或第四位置的实施方案中,被包含在所公开的设备中的所述活性剂被溶解在一种或多种药学上可接受的载体中。

[0022] 在一些实施方案中,被包含在所公开的任一设备中的所述活性剂是选自表1中的活性剂中的任一种或其组合。在一些实施方案中,所述活性剂是选自表1中的活性剂中的任一种或其组合并具有在表1中标识的剂量。在一些实施方案中,所述活性剂为皮质酮或其皮质酮衍生物。在一些实施方案中,所述皮质酮衍生物为氢化皮质酮琥珀酸钠,其中,所述衍生物作为活性剂在单位体积的药学上可接受的载体的溶液中的含量约为50mg/mL到250mg/mL的重量,或约为25mg/mL到150mg/mL。

[0023] 在一些实施方案中,所公开的设备的第一隔室和所述第二隔室中包含有流体形式的具有约1cP至约150cP的粘度的药学上可接受的载体。

[0024] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗和/或预防有需要的受试者的疾病或失调症的方法,包括通过本文所述的任一设备向所述受试者给药一种或多种活性剂。在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗有给药一种或多种活性剂的需要的方法,包括通过根据本文所述的任一设备给药药学上有效量的所述一种或多种活性剂。在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的皮质醇耗尽症的方法,包括通过根据本文所述的任一设备向所述受试者给药皮质酮或其皮质酮衍生物。在一些实施方案中,所述皮质醇耗尽症由以下各项导致:阿迪森氏病、先天性肾上腺皮质增生症、自体免疫肾上腺炎、肾上腺切除术、肾上腺脊髓神经病、肾上腺脑白质营养不良、肾上腺肿瘤、施密特综合征、高醛甾酮症、垂体肿瘤、垂体囊肿和/或与危重疾病相关的皮质类固醇不足。在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的皮质醇失调症的方法,包括使用根据本文所述的任一设备向所述受试者给药皮质醇或其皮质醇衍生物。在一些实施方案中,所公开的任一治疗方法中的所述给药步骤包括:使所公开的设备的第一可移动元件被按压到第一预定位置、第二预定位置和第三预定位置;其中,所述设备包括:第一隔室、第二隔室和第三隔室,所述第一隔室、所述第二隔室和所述第三隔室中的每个分别界定第一腔、第二腔和第三腔;所述第一隔室和所述第二隔室分别与第一开口流体连通并在所述第一开口处彼此分隔;并且所述第二腔和所述第三腔分别与第二开口流体连通并在所述第二开口处彼此分隔;其中,所述第一开口由第一密封件覆盖,并且所述第二开口由第二密封件覆盖;其中,所述第三隔室包括针组件,所述针组件包括弹簧和可操作地连接到所述弹簧的针;其中,使所述可移动元件被按压到第一预定位置,使得所述插入杆导致所述第一密封件从所述第一开口移开并将所述第一开口暴露在所述第一隔室和所述第二隔室之间,从而导致在所述第一隔室和所述第二隔室之间的流体连通;并且其中,使所述可移动元件被按压到第二预定位置,使得所述插入杆导致所述第二密封件从所述第二开口移开并将所述第二开口暴露在所述第二隔室和所述第三隔室之间,从而导致在所述第二隔室和所述第三隔室之间的流体连通;并且其中,使所述可移动元件被按压到第三预定位置,使得所述第三隔室的内容物通过所述针组件注射出。在一些实施方案中,所公开的方法还包括在使所述可移动元件被按压

到所述第三预定位置之前对所述针组件解锁的步骤。

[0025] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的先天性肾上腺皮质增生症或阿迪森氏病的方法,包括通过根据本文所述的任一设备向所述受试者给药皮质酮或其皮质酮衍生物。

[0026] 本公开提供了一种制造根据本文所述的任一设备的方法,包括在无菌或经消毒的环境中置入一种或多种所述活性剂。在一些实施方案中,所述方法还包括对所述一种或多种活性剂进行称重。在一些实施方案中,所述方法还包括使所述第一隔室和所述第二隔室附接。在一些实施方案中,所述方法包括所述第一隔室和所述第二隔室在无菌环境中通过压缩或螺纹连接到紧固件中而被彼此附接。

[0027] 本公开提供了一种通过根据本文所述的任一设备向有需要的受试者给药活性剂的方法,包括:(a)使所述可移动元件被按压到第一预定位置;以及(b)使所述可移动元件被按压到第二预定位置;其中,所述第一预定位置使得所述插入杆充分位移,以刺破所述第一密封件,使得所述第一隔室和所述第二隔室流体连通;并且其中,所述第二预定位置产生的位移足以使得所述可移动密封件发生位移,从而允许所述第二隔室和所述第三隔室之间的流体连通。在一些实施方案中,所述第二预定位置产生的位移足以使所述第三隔室中的弹簧被加载约0牛顿到约100牛顿的力。

[0028] 本公开另外提供了一种设备,包括:(a)第一隔室、第二隔室和第三隔室,所述第一隔室、所述第二隔室和所述第三隔室中的每个分别界定第一腔、第二腔和第三腔,并且所述第二隔室相邻地定位在所述第一隔室和所述第三隔室之间;(b)针防护组件,在所述第三腔中可操作地起作用且至少部分地被容纳在所述第三腔中,并且包括可操作地附接到弹簧的针;以及(c)被定位在所述第一隔室中的插入杆,所述插入杆可操作地连接到可移动元件,所述插入杆和所述可移动元件能够沿所述第一隔室、所述第二隔室和所述第三隔室的纵向轴线移动;其中,所述第一隔室和所述第二隔室通过第一开口流体连通,所述第二隔室和所述第三隔室通过第二开口流体连通;所述第一开口由第一密封件覆盖并且第二开口由第二密封件覆盖。在一些实施方案中,所述第一隔室中包含有一种或多种活性剂并且所述第二隔室包含有一种或多种药学上可接受的载体。在一些实施方案中,所述第一隔室中包含有一种或多种药学上可接受的载体并且所述第二隔室包含有一种或多种活性剂。在一些实施方案中,所述第一隔室、所述第二隔室和所述第三隔室的圆筒形周缘沿所述三个腔的纵向轴线对准。在一些实施方案中,所述针防护组件包括弹簧、针鞘和内部表面,所述内部表面包含可操作地连接到所述针的一个或多个导轨元件,所述导轨元件能够在所述弹簧移动之后引导所述针移动穿过所述针鞘。

## 附图说明

[0029] 参见示出本公开的示例性实施方案的附图,下文提供的详细描述详细解释了本公开的各种特征、优点和方面。因此,本公开的特征可通过以下详细描述并结合附图而更清楚地被理解,在附图中,相同的附图标记表示全文中相同、相似或可比拟的元件。在附图中示出的示例性实施方案未必按比例或形状绘制,并且不被认为是对其范围的限制,因为,本公开可以承认具有附图中所示特征的不同组合的其他同样有效的实施方案。

[0030] 图1A示出了本文所公开的设备的一个实施方案的侧剖视图。100:允许容纳和混合

一种或多种固体或液体材料的三腔系统。102:包含液体或固体材料的第一腔,该第一腔与第二腔104通过屏障彼此分隔。104:包含液体或固体材料的第二腔,该第二腔与第一腔102通过屏障彼此分隔。

[0031] 图1B示出了图1A的设备的侧剖视图,其中,被包含在每个腔中的材料通过压缩机构的操作而被混合。116:允许容纳和混合一种或多种固体或液体材料的三腔系统。112:包含液体或固体材料的第一腔,该第一腔与第二腔110通过屏障彼此分隔。110:包含液体、固体、半固体或气体材料的第二腔,该第二腔与第一腔112通过屏障彼此分隔。114:压缩系统,诸如柱塞、弹簧、螺旋系统,或两个或更多个此类系统的组合,以启动腔112和腔110之间的混合。

[0032] 图2A示出了本文所公开的设备的另一个实施方案的侧剖视图,该设备还包括可移动部件、腔屏障、密封件和与自动注射器相关联的其他部件。200:三腔系统,包括外壳、柱塞、将三个腔分开的机构、启动被保持在前两个腔中的材料的混合并将该材料移动到第三腔中的压缩系统。202:用于启动对被保持在腔214和208中的材料的混合并将该材料移动到腔210中的激活系统。204:刺穿屏障206以允许腔216和208之间的材料传输的插入杆。插入杆将推动到腔208中,以帮助将液体从216推动到208中。插入杆204可能由密封材料组成或包围,以防止流体流向插入杆后方。206:腔216和208之间的屏障,该屏障防止两个腔之间的材料传输,直到该屏障被插入杆204刺穿。208:第二腔,容纳液体、固体、半固体或气体材料,以在刺穿密封件206之后与被保持在腔216中的材料相混合。210:设备中的第三腔,来自腔208和216的材料在设备被启动之后在此混合。212:弹簧,在刺穿屏障206并且材料混合发生之后,对被传输到腔210中的材料进行压缩。214:可移动密封件组件,在腔208和216中的材料混合之时移动通过腔210。216:设备中的第一腔,该腔可包含液体或固体材料,以在插入杆刺穿屏障206之后与腔208中的材料相混合。218:外壳,容纳三个腔216、218和210,以及激活系统202。

[0033] 图2B示出了本文所公开的设备的另一个实施方案的侧剖视图,其中,用于刺穿密封件的插入杆包括两个部件(220,254),而不是一个。220:用于混合两种材料的三腔系统的另一个实施方案。222:用于启动对被保持在腔254和234的材料混合并将该材料移动到腔210中的激活系统。224:刺穿屏障232以允许腔254和234的材料混合的插入杆组件。226:防止流体向后移动穿过设备的密封部件。228:允许腔254和234之间的流体传输的流体出口。230:穿过插入杆224以允许腔254和234之间的流体传输的流体路径。232:腔254和234之间的屏障,防止两个腔之间的材料传输直到屏障被插入杆224刺穿。234:第二腔,容纳液体或固体材料,以在刺穿密封件232之后与被保持在腔254中的材料混合。236:腔234的外壳,该外壳可由材料转移屏障在其侧部或末端封闭。238:可移动组件246的可滑动密封件,该密封件防止流体在其边缘周围穿过。240:设备中的第三腔,来自腔254和234的材料在设备被启动之后在此混合。242:用于注射组合材料的针。244:弹簧,在填充腔240时进行压缩并且随后将组件246移动通过腔240。246:在设备被启动之前充当腔234的屏障的密封组件,在启动之后,该密封件为腔240的壁,并且是压缩机构将混合材料从设备中推出来。

[0034] 248:密封件,防止材料进入注射器242,直到该密封件在设备启动时通过组件246的移动而被刺穿。250:腔236上的密封材料。252:插入杆进入腔234的进入点。254:第一腔,包含材料,以与腔234中的材料混合。256:外壳,容纳混合腔、材料和所有设备组件。258:插

入杆224的外壳,允许该杆向内移动并可包含密封件。260:插入杆组件。262:针引导件和弹簧附件。

[0035] 图3A示出了出了本文所公开的设备的另一个实施方案的侧剖视图,其中,针组件具有附接到主设备300的针防护件302。300:用于混合两种材料的设备组件。302:用于注射混合的两种材料的针组件和针防护件。本实施方案的针组件和针防护件的更详细的视图在图3B中示出。304:防止流体离开设备并且阻止意外注射的针防护组件。在这种状态下,防护件覆盖在针上延伸。306:针防护外壳,隐藏针308并可回缩以允许注射。308:注射针。310:保险夹,在其被移除之前,防止针防护件被激活。312:压缩弹簧,将针防护件306保持到位,并且一旦注射完成便将防护件306向后推动至覆盖在针上。314:防止流体进入到针308中的密封件。图3C示出了其中图3A的设备被激活并且部件被组合但注射尚未开始的状态。316:防止流体离开设备并且阻止意外注射的针防护组件。在这种状态下,防护外壳回缩,以允许进行注射。318:注射针。320:针防护外壳,隐藏针318并可回缩以允许进行注射的。322:防止流体进入到针308中的密封件。本实施方案的针组件和针防护件的更详细的视图在图3D中示出。323:防止流体离开设备并且阻止意外注射的针防护组件。在这种状态下,防护件覆盖在针上延伸。324:针防护外壳,隐藏针342并可回缩以允许进行注射。326:导轨,允许使用防护引导件328使针防护件滑动到位。328:与导轨326配合的针防护引导件。330:针稳定器和附件。338:保险夹,在预期使用之前防止针防护外壳324回缩。340:针防护组件和注射设备之间的连接件。342:注射针。344:在针周围将针防护件推动到位的压缩弹簧。346:防止液体在注射之前进入或离开针的密封件。图3E示出了针组件和针防护件的另一实施方案。348:防止流体离开设备并且阻止意外注射的针防护组件的另一实施方案。在这种状态下,防护件覆盖在针上延伸。350:针防护外壳,隐藏针并可回缩以允许进行注射。352:设备外壳,还可充当针防护引导件。354:针出口,可包含用于防止流体进入或离开注射针的密封件。

[0036] 图4示出了具有设备主体、针组件和附接的防护件的实施方案的侧剖视图。400:防止流体离开设备并且阻止意外注射的针防护组件。在这种状态下,防护件覆盖在针上延伸。402:导轨,允许使用防护引导件446使针防护件滑动到位。404:至主设备的针防护组件附接点。406:针稳定器和附件。408:弹簧,在填充腔444时进行压缩并且随后将组件410移动通过腔444。410:可移动密封组件。412:防止材料进入到注射器448中的密封件。414:腔438上的密封材料。416:插入杆428的带斜面的进入点。418:设备中的第一腔。420:主设备外壳。422:允许腔418和436之间的流体传输的流体出口。424:具有针组件和防护件的用于混合两种材料的三腔系统的实施方案。426:启动对材料的混合的启动系统。428:插入杆。430:围绕插入杆的密封件。434:腔418和436之间的可刺破密封件。436:设备中的第二腔。438:第二腔的外壳。440:可移动组件246的可滑动密封件。442:保险夹,在其被移除之前,防止针防护件被激活。444:设备中的第三腔。448:用于进行注射的针。450:防止流体进入到针448中的密封件。452:用于供针从针防护件伸出的出口点。

[0037] 图5A示出了本文所公开的设备的第二可操作条件的侧剖视图。500:设备被激活之前的第二可操作条件。502:在针周边延伸的针防护件外壳。504:在这种状态下,混合腔是空的。506:充当腔508和504之间的屏障的可移动密封组件。508:腔508包含材料,以待与腔510中的材料混合。510:腔510包含材料,以待与腔508中的材料混合。512:插入杆,用于刺穿屏障516并将材料从腔510推入腔508。514:启动组件,可以是柱塞、螺旋系统、或某些其他类型

的机构,用于压缩设备并将待混合的材料移动到腔504中。516:腔510和508之间的屏障。518:防止针防护件502回缩的保险夹。

[0038] 图5B示出了本文所公开的设备的第二可操作条件的侧剖视图。542:插入杆,部分插入至腔546中。544:启动组件,可以是柱塞、螺旋系统、或某些其他类型的机构,用于压缩设备并移动待混合的材料。546:设备中的第一腔。548:被刺穿的密封件,允许腔550和546处于流体接触状态。550:设备中的第二腔。

[0039] 图5C示出了本文所公开的设备的第三可操作条件的侧剖视图。520:第三可操作条件,其中设备已被启动,材料已被混合但未被注射。522:包含来自前两个腔的材料的混合腔。524:压缩组件,已被启动以允许前两个腔中的材料混合。526:插入杆,已完全移动穿过第一腔,以推动所有材料通过第二腔并进入到腔522中。528:密封组件,已从来自前两个腔的材料的输入端移开,以在腔522中创建用于材料混合的空间。530:压缩弹簧,此时已被加载,一旦针防护件532回缩,便可注射混合材料。532:针防护件,位于未回缩位置,防止腔522中的混合材料通过针从腔522移出。534:防止腔522中的材料通过针移出的密封件。

[0040] 图5D示出了本文所公开的设备的第四可操作条件的侧剖视图。536:第四可操作条件,其中针防护件已回缩并且混合材料已从混合腔挤出。538:针防护件,已回缩以暴露针,并允许混合液体从设备挤出。540:密封组件,已移动回到设备中,以将混合液体通过针从设备挤出。542:压缩弹簧,已移动回到设备中,以将混合液体从设备挤出。544:注射针。

[0041] 图6示出了本文所公开的设备的三种主要可操作条件以及其中设备已从注射点移除的最终状态的侧剖视图。600:在移除保险销之前的可操作条件。设备已被启动,并且由于在第三腔的底部附近存在可移动密封组件,用于注射的材料的如所图示地被混合。602:保险销已被移除,并且设备现在可抵靠表面,诸如患者的皮肤,而被按压以用于进行注射。604:设备已被推动到患者身上或其他表面上,使得针防护件回缩,并且使得针进入注射体积中。该设备被保持在位,直到注射完成。606:在所有液体已被注射之后,设备向上移动,使得针防护件延伸并再次覆盖针。在可移动密封组件移至远离设备底部的位置的情况下,指示完成注射。

[0042] 图7示出了本文所公开的设备的实施方案的第二腔722的内部部件以及它们在其他两个腔714和728之间如何分布的侧剖视图。700:第二腔的内部组件以及相关联的部件。702:压缩弹簧,将密封组件724保持到位并允许在注射期间将来自腔728的混合材料从设备挤出。704:防止来自腔722的材料传输到腔728并防止液体进入到针726中的密封件。706:腔722的外壳。708:插入杆714进入腔722中的进入点。710:防止流体流动的围绕腔710的密封件。712:防止腔714和722之间的材料传输的屏障。714:设备中的第一腔,包含材料,以待与腔722中的材料混合。716:插入杆,用于刺穿屏障712并将材料从714挤到722。718:允许腔720和714之间的流体传输的流体路径。720:允许刺穿屏障712的刺穿点。722:腔722包含材料,以待与714中的材料混合。724:密封组件,充当728和722之间的屏障,并且在注射时将流体推出设备。726:注射针。728:混合腔,容纳有来自714和722的混合材料等待被注射。

[0043] 图8示出了本文所公开的设备的实施方案的侧剖视图,其使用螺旋机构以向下驱动活塞。800:启动组件的另一实施方案,其中设备被扭转并且螺旋机构向下推动活塞。这是设备在启动之前的状态。802:启动组件,处于启动之后的状态,活塞已被向下推动以促使两种材料的混合。

## 具体实施方式

[0044] 本公开涉及用于存储、传输、混合并以溶液注射药物的系统、方法及装置。参考本文所包括的具体实施方案和示例的以下详细描述,并且参考附图及其先前和以下描述,所公开的系统、方法及装置可被更好地理解。

[0045] 应当理解是,本文中所使用的术语是仅是为了描述具体实施方案,而并非旨在限制本公开的范围,本公开的范围将仅由所附权利要求书进行限制。

[0046] 必须指出的是,如本文所使用的并且在所附权利要求书中,单数形式“a”、“an”和“the”包括复数指代,除非上下文另有明确规定。因此,例如,所提及的“一个核酸序列”包括所形成的多个核苷酸,所提及的“核酸序列”指的是本领域的技术人员已知的一个或多个核酸序列及其等价物,等等。

[0047] 范围在本文中可被表达为“约”一个特定值和/或到“约”另一个特定值。在表示此类范围时,还特别设想了从一个特定值和/或到另一个特定值的范围并将其考虑为所公开的范围,除非上下文特别指出其他情况。类似地,在值被表示为近似值时,通过使用先行词“约”,其将被理解为特定值形成了另一个特别设想的实施方案并且其应当被考虑为所公开的内容,除非上下文特别指出其他情况。将被进一步理解的是,每个范围的两个端点相对于另一端点既是重要的,又独立于另一端点,除非上下文特别指出其他情况。在提及可测量值诸如数量、持续时间等时,如本文所使用的术语“约”意在涵盖 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 或 $\pm 0.1\%$ 的变化,这是因为此类变化适于执行所公开的方法。

[0048] “可选的”或“可选地”意指随后描述的事件、情况或材料可能发生或不发生、存在或不存在,并且该描述包括其中所述事件、情况或材料发生或存在的情况,以及未发生或不存在的状况。

[0049] 如在本文的说明书和权利要求书中所使用的,术语“和/或”应被理解成意指如此结合的元素中的“任一者或两者”,即在一些情况中以结合形式存在并且在其他情况下以非结合方式存在的元素。除由“和/或”用语明确识别的元素之外,其他元素可以可选地存在,而无论与这些明确识别的元素相关还是无关,除非另有明确的相反指示。因此,作为一个非限制性实例,在与开放式语言诸如“包括”接合使用时,在一些实施方案中,所提及的“A和/或B”指的是有A,没有B(可选地包括除了B之外的元素);在另一实施方案中,所提及的“A和/或B”指的是有B,没有A(可选地包括除了A之外的元素);在又一实施方案中,所提及的“A和/或B”指的是有A和B(可选地包括其他元素)。

[0050] 如在本文的说明书和权利要求书中所使用的,“或”应被理解成具有如上文定义的“和/或”相同的意义。例如,当将列表中的项目分开时,“或”或者“和/或”应被解释为包含性的,即包含多个元素或元素列表中的至少一个,也可包括多于一个,并且可选地还包括附加的未列出的项目。只有明确指示相反含义的术语,诸如“仅其中一个”或“恰好其中一个”,或当在权利要求书中使用时,“由……构成”将指包含多个元素或元素列表中的恰好其中一个。一般而言,本文所使用的术语“或”仅当在其之前具有“任一个”、“其中一个”、“仅其中一个”或“恰好其中一个”之类的排他性用语时,才应被解释为指代排他性的备选方案(即“一种或另一种,但两者不同时存在”)。当在权利要求书中使用时,“主要由……构成”将具有在专利法领域中使用的普通含义。

[0051] 如本文所使用的术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的稀释剂”意在指

可与本文所公开的制剂或药物组合物一起向受试者给药的赋形剂、载体或稀释剂,且该赋形剂、载体或稀释剂是惰性的或不能消除该药物组合物的活性剂的药理活性。在一些实施方案中,药学上可接受的载体确实无法破坏或不能消除活性剂/疫苗的药理活性,并且当所给药的剂量足以递送治疗剂量的活性剂时,该载体是无毒的。如本文所使用的术语“药学上可接受的盐”可以是在本技术领域通常被认为适合于与人或动物的组织接触的酸盐或碱盐,而无过度的毒性、刺激、过敏反应、或其他问题或并发症。此类盐包括具有碱性残基的矿物盐和有机酸盐诸如胺盐,以及具有酸性残基的碱盐或有机盐诸如羧酸盐。特定的药用盐包括但不限于酸的盐,所述酸诸如盐酸、磷酸、氢溴酸、苹果酸、葡萄糖酸、富马酸、硫酸、胺磺酞酸、磺酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸、乙烷双磺酸、2-羟乙基磺酸、硝酸、苯甲酸、2-对乙酰苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、硬脂酸、水杨酸、谷氨酸、抗坏血酸、泛酸、琥珀酸、反丁烯二酸、马来酸、丙酸、羟基马来酸、水碘酸、苯乙酸、烷酸诸如乙酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 其中n为0-4,等等。类似地,药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。本领域的普通技术人员将从本公开和本领域常识认识到用于聚集的病毒特异性抗原或多核苷酸的另外的药学上可接受的盐在本文中被提供,所述另外的药学上可接受的盐包括在第17版的雷明顿制药科学(麦克出版公司,Easton,PA,第1418页(1985年))中列出的那些。一般而言,药学上可接受的酸盐或碱盐可由包含可由常规化学方法得到的碱性部分或酸性部分的母体化合物合成。简单地说,此类盐可通过具有一定化学计量的量的适当的碱或酸成分的这些化合物的游离酸或碱形式在适当的溶剂中反应制备得到。

[0052] 如本文所使用的,术语“防止”(“prevent”或“preventing”等)意指指在一个没有患病但有患疾病或病症的风险或易患疾病或病症的受试者身上减少发生疾病或病症的可能性。

[0053] 如本文所使用的,术语“受试者”、“个体”、“宿主”和“患者”在本文可互换使用,并且是指需要诊断、治疗或治愈的脊椎动物个体,包括但不限于哺乳动物或人类,特别是人类。哺乳动物包括但不限于鼠类、猿类、人类、农场动物、奶牛、猪、山羊、绵羊、马、狗、运动型动物和宠物。在本文所述的方法适用于人类治疗和兽医应用。在一些情况下,在对本公开的描述中,术语“患者”是指患有特定疾病或失调症的人类患者。在一些实施方案中,受试者为动物,并且在其他实施方案中,受试者是人类。

[0054] 如本文所使用的术语“治疗”(“treat”、“treated”、“treating”、“treatment”等)指的是减少或缓解与其相关联的疾病和/或症状(诸如病毒感染)。“治疗”可指在发病或者疑似病毒感染发病后向受试者注射本文所述的DNA疫苗。“治疗”包括“缓解”的概念,“缓解”是指减小与病毒和/或与病毒治疗相关联的副作用相关的任何症状或其他不良反应的发生、复发的频率或严重程度。术语“治疗”还涵盖“管理”的概念,“管理”是指减轻患者的特定疾病或病症的严重程度或延迟其复发,例如延长已患有此病的患者的缓解期。值得理解的是,虽然不能排除,但治疗一种疾病或病症并不要求与其相关联的疾病、病症或症状完全消除。

[0055] 对于本文所述的治疗剂,治疗有效的量可从初步的体外研究和/或动物模型中初始确定。治疗有效的剂量还可从人类数据确定。所应用的剂量可基于所给药的制剂的相对生物利用率和效力来调整。基于上述方法以及其他为人熟知的方法调整剂量以实现最大效能是在本领域普通技术人员的能力范围内。可在Goodman和Gilman的《治疗的药理学基础》

第10版, McGraw-Hill (New York) (2001) 的第一章中找到的用于确定治疗有效性的一般原则总结如下, 其以引用方式并入本文。药理学原则提供调整剂量方案以获取期望程度的治疗效果和最小的不可接受的不良反应的基础。在其中药物的等离子浓度可被测量并且与治疗时间窗口相关的情形中, 可获取剂量调整的附加指导。如果药品中包含相同的活性成分以及药品在强度或浓度、剂型和给药路径方面是相同的, 则药品被认为是药学上的等价物。如果在适宜的试验条件下两种产品中的活性成分的的生物可利用速度和程度不具有显著差别, 则两种药学上等价的药品可被认为是生物等价的。

[0056] 如本文所使用的, 术语“包括” (“comprising”) (以及任何形式的“包括”, 诸如“comprise”、“comprises”和“comprised”), 或者“包含” (“containing”) (以及任何形式的“包含”, 诸如“contains”和“contain”) 是包容性的或开放式的, 并且不排除另外的、未提及的元素或方法步骤。

[0057] 如本文所使用的, 术语“约”是指该数值是近似的, 并且小的变化将不会显著影响对所公开的实施方案的实施。在提及可测量值诸如数量、持续时间等时, 如本文所使用的术语“约”意在涵盖围绕特定值的 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 或 $\pm 0.1\%$ 的变化, 这是因为此类变化适于执行所公开的方法。如果使用了数值限制, 除非上下文另有说明, “约”是指数值可以变化 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 或 $\pm 1\%$ , 而仍然保持在所公开的实施方案的范围内。

[0058] 说明书以及总结性权利要求中对组合物中的特定元素或组分的重量份的提及表示该元素或组分与该组合物或制品中以重量份表示的任何其他元素或组分之间的重量关系。因此, 在包含两个重量份的X和五个重量份的Y的化合物中, X和Y的重量比为2:5, 并且不论化合物中是否含有附加组分, 均以该比率存在。

[0059] 除非另有特别说明, 组分的重量百分数 (wt. %) 是基于包含该组分的配方或组合物的总重量。

[0060] 如本文所使用的, 术语“给药” (“administering”和“administration”) 是指向受试者提供药学上的制备物的任何方法。此类方法对于本领域技术人员来说是熟知的, 并且包括但不限于口服、经皮给药、通过吸入给药、鼻腔给药、局部给药、阴道内给药、眼科给药、耳内给药、脑内给药、直肠给药、和非经肠道给药, 包括可注射类, 诸如静脉给药、动脉给药、肌肉给药和皮下给药。给药可为连续的或间歇的。在各种实施方案中, 制备物可用于治疗性地给药; 也就是说, 给药以治疗现有的疾病或病症。在另外的各种实施方案中, 制备物可预防性地给药; 也就是说, 给药用于预防疾病或病症。如本文所使用的术语“非经肠道给药” (“parenteral administration”和“administered parenterally”) 是指除肠内给药和局部给药之外的给药模式, 通常通过注射进行, 包括但不限于静脉注射、肌肉内注射、动脉内注射、鞘内注射、囊内注射、眶内注射、心内注射、皮内注射、腹腔注射、经气管注射、皮下注射、角皮下注射、关节内注射、包膜下注射、蛛网膜下注射、椎管内注射和胸骨内注射。

[0061] 如本文所使用的, 术语“可选的”或“可选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或不发生, 并且该描述包括其中所述事件或情况发生的示例和不发生的示例。

[0062] 如本文所使用的, 术语“已诊断出”是指已经受技术人员例如医生的身体检查, 并发现具有可通过本文所公开的化合物、组合物或方法进行诊断或治疗的病情。

[0063] 本公开涉及用于存储、传输、混合并以溶液注射药物的系统、方法及装置。所公开的系统、方法及装置通过参考特定实施方案和被包括在特定实施方案中的示例的以下详细

描述并参考附图及其先前和以下描述而更容易被理解。

[0064] 如本文所使用的术语“接触”是指将一种所公开的化合物与细胞、目标受体或其他生物实体放在一起,以使得该化合物可直接影响目标(例如受体、细胞等)的活性,即,通过与目标本身相互作用;或使得该化合物可间接地影响目标,即,通过与目标的活性所依赖的另一分子、辅助因子、因子或蛋白质相互作用的方式。

[0065] 如本文所使用的术语“隔室”是指由一个或多个连续表面定义的空间,以形成通过所述一个或多个表面与外部环境分隔开的内部体积。在一些实施方案中,隔室由一个或多个表面界定并且可以是任何形状的体积,诸如矩形棱柱或圆柱形空间。本发明大体涉及包含第一隔室、第二隔室和/或第三隔室的装置,这些隔室包括圆柱形的或基本上圆柱形的腔或具有按顺序对准的壁的空间,使得圆柱形或基本上圆柱形的空间的至少一端邻近或接近另一隔室的至少一端,此类圆柱形对准的隔室界定该装置的内部。在一些实施方案中,隔室为一旦对准并在其一个或多个表面的一个或多个外部或内部之间经由物理连接而相互固定即成为封闭系统的一部分。

[0066] 如本文所使用的术语“活性剂”是指在给药时治疗受试者的药物或其他物质。在一些实施方案中,其活性剂或衍生物选自以下各项中的一个或其组合:

	活性剂	剂量*
	氢化皮质酮琥珀酸钠	50 mg/ml 至 150 mg/ml
	赛妥珠单抗	100 mg/ml 至 300 mg/ml
	依那西普	10 mg/ml 至 100 mg/m
	利培酮	2.5 mg/ml 至 200 mg/ml
	奥氮平双羟萘酸盐	1 mg/ml 至 200 mg/ml
	阿立哌唑	100 mg/m 至 250 mg/ml
	人体绒毛膜促性腺激素	250 IU/ml 至 1000 IU/ml
	促卵泡激素	300 IU/ml 至 1000 IU/ml
[0067]	促性腺激素释放激素类似物	10 mg/ml 至 50 mg/ml
	阿扎胞苷	10 mg/ml 至 100 mg/ml
	美曲普汀	1 mg/ml 至 50 mg/ml
	各种抗蛇毒血清,包括意蜂、黄蜂属白斑毒液蛋白、黄蜂属雪灵芝、胡蜂属小球藻、马蜂属种名、黄蜂属白斑毒液蛋白、胡蜂属小球藻毒液蛋白	0.001 mg/ml 至 1 mg/ml
	各种抗生素	基于患者的体重和治疗的各种剂量
	咯咪珀咯	0.1 mg/ml 至 1 mg/ml

[0068]	氯化派姆	100 mg/ml 至 500 mg/ml
	齐拉西酮甲磺酸盐	5 mg/ml 至 10 mg/ml
	高三尖杉酯碱	1 mg/ml 至 50 mg/ml
	卡奈珠单抗(Galcanezumab-gnlm)	10 mg/ml 至 200 mg/ml
	去铁胺甲磺酸盐	50 mg/ml 至 500 mg/ml
	氨甲叶酸钠	5 mg/ml 至 100 mg/ml
	促皮质素	0.1 mg/ml 至 1 mg/ml
	聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b	0.1 mg/ml 至 1 mg/ml
	硼替佐米	0.1 mg/ml 至 4 mg/ml
	康纳单抗	25 mg/ml 至 300 mg/ml
	利纳西普	30 mg/ml 至 200 mg/ml
	碲化物	1 mg/ml 至 25 mg/ml

[0069] \*剂量以近似量表示。任何剂量均应被解释为是指“从约X到约Y”。例如，氢化皮质酮琥珀酸钠的剂量应该从每毫升约50毫克到每毫升约150毫克。

[0070] 术语“可移动元件”指的是能够相对于装置的纵向轴线在任何方向移动的轴、柱塞、杆、紧固件或装置的其他部件或元件。在装置为圆柱形的情况下，纵向轴线限定围绕所述装置的圆周的中心点。

[0071] 本文所公开的化合物的“衍生物”为药物上可接受的盐、前药、氘化形式、放射性标记形式、异构体、溶剂及其组合。在上下文中提到的“组合”是指落入以下各项中的至少两个的范围内的衍生物：药物上可接受的盐、前药、氘化形式、放射性标记形式、异构体和溶剂。放射性标记形式的示例包括利用氘、磷-32、碘-129、碳-11、氟-18等标记的化合物。

[0072] 如本文所使用的术语“疾病”是指受试者的导致身体的机能失调的病痛。在一些实施方案中，所述疾病为选自表2的疾病中的一个或疾病的组合。

[0073]	表 2	
	可导致皮质醇耗尽症的病情	
	阿迪森氏病	
	自体免疫肾上腺炎	
	先天性肾上腺皮质增生症	
	肾上腺切除术	
	肾上腺神经系统病变	
	肾上腺脑白质营养不良	
	肾上腺肿瘤	
	施密特综合征	
	高醛甾酮症	
	垂体肿瘤	
	垂体囊肿	
与危重疾病相关的皮质类固醇不足		

[0074] 如本文所使用的，术语“载体”指的是化合物利用其而被给药的稀释剂、辅助剂或赋形剂。药用载体可为液体，诸如水和油，所述油包括石油、动物油、植物油或合成来源的油，诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。药用载体还可为盐水、阿拉伯树胶、明胶、淀粉

糊、滑石粉、角蛋白、胶质二氧化硅,尿素等等。此外,可使用辅助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂和着色剂。药物组合物包括承载于药学上可接受的载体中的化合物。药学上可接受的载体是指无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳剂,以及用于在使用前重构成无菌注射液或分散液的无菌粉末。适当的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或载具的示例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、羧甲基纤维素及其适当的混合物、植物油(诸如橄榄油)和可注射有机酯,诸如油酸乙酯。化合物可根据常规技术诸如在雷明顿的《药学的科学和实践》(第19版,由Gennaro编辑,由Mack出版公司出版,Easton, Pa, 1995年)中公开的那些技术而利用药学上可接受的载体或稀释剂以及任何其他已知的辅助剂和赋形剂配制而成。术语“药学上可接受的载体”在本领域中是公认的并且包括适合用于向哺乳类动物给药本发明的化合物的药学上可接受的材料、组合物或载具。所述载体包括液体或固体的填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料,用于将药物制剂从一个器官或身体部分输送到另一个器官或身体部分。每种载体在与配方的其他成分兼容并且对患者没有伤害的意义上必须是“可接受的”。充当药学上可接受的载体的材料的一些示例包括:糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;黄蓍粉;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;油,诸如花生油、棉籽油、红花油、香油、橄榄油、玉米油和大豆油等;乙二醇,诸如丙二醇;多元醇,诸如甘油、山梨醇,甘露醇和聚乙二醇;酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;不含热原的水;等渗盐水;林格氏溶液;酒精;磷酸盐缓冲液;以及在制药配方中采用的其他无毒兼容物质。合适的药用载体在由E.W.Martin撰写的“雷明顿的药学科学”中有所描述,其全文以引用方式并入本文。

[0075] 润湿剂、乳化剂和润滑剂,诸如硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、脱模剂、涂层剂、甜味剂、调味剂、灌注剂、防腐剂和抗氧化剂也可以在组合物中存在。

[0076] 药学上可接受的抗氧化剂的示例包括:水溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等;油溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚等;以及金属螯合剂,诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

[0077] 可与载体材料组合以产生单剂型的活性成分的量通常为能产生治疗效果的化合物的量。通常地,相对于100%的总量,活性成分的范围是约1%到约99%,优选约5%到约70%,更优选约10%到约30%。制备这些制剂或组合物的方法包括使本发明的化合物与载体以及可选的一个或多个助剂成分相混合的步骤。通常地,所述制剂通过一致地并密切地使本发明的化合物与液体载体或细分的固体载体或两者相混合来制备,并且然后,如果有必要,则对所述产品进行成型。

[0078] 在本发明的用于口服的固体剂型(胶囊、片剂、药丸、糖衣丸、粉末、颗粒剂等)中,活性成分与一种或多种药学上可接受的载体混合,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或以下各项中的任何一种:填料或填充剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;粘结剂,诸如例如羧甲基纤维素、海藻酸盐,明胶,聚乙烯吡咯烷酮,蔗糖和/或金合欢;保湿剂,诸如甘油;崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;溶液缓凝剂,诸如石蜡;吸收促进剂,诸如季铵化合物;润湿剂,诸如例如,十六醇和单硬脂酸甘油酯;吸附剂,诸如高岭土和膨润粘土;润滑油,诸如滑石粉,硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚

乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物；和着色剂。就胶囊、片剂和药丸而言，所述药物组合物还可包括缓冲剂。类似类型的固体组合物也可使用赋形剂如乳糖或奶糖的此类辅料、以及高分子量聚乙二醇等来作为软填充和硬填充的明胶胶囊中的填充剂。

[0079] 片剂可优选地利用一种或多种助剂通过压缩或模压制成。压缩片剂使用粘结剂（例如，明胶或羟丙基甲基纤维素）、润滑油、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂（例如，羧基乙酸淀粉钠或交联的羧甲基纤维素钠）、表面活性剂或分散剂来制备。模压片剂可通过在合适的机器中模压利用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物制成。

[0080] 本发明的药物组合物的片剂和其他固体剂型，诸如糖丸、胶囊、药丸和颗粒剂，可选地可以利用涂层和壳体诸如肠溶涂层和在药物配制领域中已知的其他涂层来进行刻痕或制备。它们也可使用例如羟丙基甲基纤维素以各种比例来配制，以便于提供所述活性成分的缓慢或受控的释放，以提供所需的释放曲线、其他聚合物基质、脂质体、囊泡和/或微球。例如，它们可通过滤留细菌的过滤器过滤，或通过加入灭菌剂以形成可溶解在无菌水中的无菌固体组合物的形式，或在即将使用时用一些其他无菌注射介质来消毒。这些组合物还可任选地包含不透明剂，并且可以是仅仅或优先地在胃肠道的特定部分中释放一种或多种活性成分的组合物，可选地是以延迟的方式释放。可使用的包嵌组合物的示例包括聚合物物质和蜡。如果合适，活性成分还可以微胶囊形式与上述赋形剂中的一种或多种一起使用。

[0081] 本发明的化合物的口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除活性成分之外，液体剂型可包含在本领域中常用的惰性稀释剂，诸如例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油（特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和山梨醇的脂肪酸酯，及其混合物。

[0082] 除了惰性稀释剂之外，所述口服组合物还可包括佐剂，诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。悬浮液，除活性化合物之外，可能包含悬浮剂，例如乙氧基异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄胶，及其混合物。

[0083] 应当理解，在明确公开的范围内所包含的所有个别值和值的子范围也都是特别考虑的，并且应当认为已在本文公开，除非上下文另有指示。无论在特定情况下是否显式地公开了这些实施例的一些或所有，上述情况都适用。

[0084] 除非另有定义，在本文使用的所有技术性和科学性术语与所公开的方法和组合物所属的技术领域的技术人员通常理解的含义相同。尽管与本文所述的方法和材料类似或等效的任何方法和材料可用于本方法和组合物的实施或测试，但特别有用的方法、装置和材料在本文中被描述。在本文中引用的出版物及其引用所涉及的材料在此以引用方式被具体并入。本文的任何内容都不能被解释为承认本公开无权借由先前公开内容而早于此类公开。不承认在此引用的任何参考文献构成现有技术。对参考文献的讨论陈述了其作者的主张，并且申请人保留挑战所引用文献的准确性和相关性的权利。将清楚地理解的是，虽然一些出版物在本文被引用，但此类参考文献不构成承认这些文献中的任何文献形成本领域中的公知常识的一部分。

[0085] 在本说明书的具体描述和权利要求中，字词“包括”以及该字词的变型，诸如“包

括” (“comprising”和“comprises”),意指“包括但不限于”,并且并非意图排除例如其他添加物、成分、整数或步骤。具体地,在被陈述为包括一个或多个步骤或操作的方法中,特别要考虑的是,每个步骤都是包括所列出的内容(除非该步骤包含限制性术语,诸如“由……构成”),这意味着每个步骤都并非意图排除例如在该步骤中没有列出的其他添加物、成分、整数或步骤。

[0086] 本公开的多个可能的实施方案在本文中更详细地被设想和描述。在不脱离本公开的含义的情况下并保持在本公开的所公开的目的和功能范围内,可对成分的物理属性进行微小的改变,以设计用于各种目标的商业产品,所述目标包括成本控制、化学兼容性、易用性、制造成本和便利性、各种药物和目标疾病适应症。例如,所公开的装置可与各种药物一起被利用,包括但不限于用于Solu-cortef®、氢化皮质酮、用于多发性硬化症的甲泼尼龙、用于某些癌症的化疗、用于自身免疫性疾病的慢性治疗药物、生物治疗、用于低血糖紧急情况的胰高血糖素、用于高发病率感染的替卡西林、用于酒精戒断症状的氯二氮环氧化物和用于兽医紧急情况的去氧皮质酮三甲基乙酸盐等。

[0087] 在其药物的给药过程中诸如在肾上腺危机时期,本公开的一些实施方案对患有先天性肾上腺皮质增生症(CAH)、阿迪森氏病和特发性肾上腺机能不全的患者是有益的。诸如对于全球1.44亿患有CAH、阿迪森氏病和特发性肾上腺机能不全的患者,本公开的一些实施方案有望改善救命注射药物的给药功效。本公开的一些示例性实施方案只需少至四个注射步骤,并且可以专为经历肾上腺危机的患者和他们的护理人员设计。例如,本公开的示例性实施方案可具体改善Solu-cortef®药物的功效,主要针对患有CAH的患者使用。

[0088] 在一些实施方案中,本公开提供了一种装置,包括:(1)传输组件,包括:主管和固定在所述主管的与所述主管的注射端相对的混合端处的柄部;(2)存储组件,适于适配在主管的管孔内,并包括第一密封件、适于适配在第一密封件内的液体不渗透柱塞、适于将第一密封件和液体不渗透柱塞耦合在一起的液体推射活塞、适于容纳未混合药物的药物容器、附接到药物容器的液体推射侧的箔密封件、适于耦合到与液体推射侧相对的药物容器的注射侧的第二密封件,以及适于放置在第二密封件和药物容器的注射侧之间的可选空气过滤器;(3)混合组件,适于附接到柄部并部分适配在主管的管孔内,适于接合存储组件,并包括包含内螺纹并可旋转地接合柄部的扭盖、接合扭盖的活塞导头以及接合该导头的混合弹簧,其中该导头具有位于内螺纹之内的凸缘,该导头依次贯穿扭盖的盖孔、柄部的柄孔和主管的管孔,并且混合弹簧适于适配在主管的管孔内并位于该导头和存储组件的第一密封件之间;和(4)注射组件,适于接合主管的注射端并部分适配在主管的管孔内,适于接合存储组件,并且包括保护性盖帽、盖帽弹簧、中空针、针驱动件和注射弹簧,其中,所述保护性盖帽适于可移动地覆盖在针的注射尖端,所述盖帽弹簧适于被定位在保护性盖帽和针驱动件之间并且适于被压缩以使保护性盖帽移开,从而暴露针的注射尖端,所述针贯穿针驱动件并集成在所述针驱动件内,所述针在主管的管孔的注射端处贯穿管闭合件,并且注射弹簧适于被定位在管闭合件和存储组件的第二密封件之间,其中,在抵靠针驱动件完全压缩保护性盖帽并在抵靠主管的管孔的注射端完全压缩针驱动件时,所述针适于刺穿第二密封件。

[0089] 在一些实施方案中,本公开的设备或装置用于在设备或装置内方便地运输和适当地存储药物,直到患者需要药物为止,此时使用该装置向患者给药。为向患者给药,必须将

药物与液体诸如水混合,以制备溶液中的药物混合物。为了使用混合组件来混合药物,用户相对于柄部扭动扭盖,使得活塞导头的凸缘在螺纹内旋转,使得该导头朝向混合弹簧移动并压缩所述混合弹簧,使得混合弹簧向第一密封件施加压力并推动液体推射活塞朝向药物容器移动。在液体推射活塞朝向药物容器移动时,所述液体推射活塞刺穿所述箔密封件并进入到药品容器的容器孔中,使得被存储在所述第一密封件和箔密封件之间的主管中的液体进入药物容器,并与未混合的药物混合,以形成溶液中的药物。液体推射活塞的朝向药物容器以及抵靠药物容器的移动产生推动溶液中的药物移动穿过药物容器到达主管的注射端的液体压力,并朝向管闭合件推动第二密封件,从而压缩注射弹簧。第二密封件朝向管闭合件的位移在第二密封件(靠近注射端)和药物容器(靠近混合端)之间形成腔,该腔容纳的溶液中的药物处于注射弹簧的抵靠第二密封件的压力下。注射组件可选地还包括适于附接到针驱动件、保护性盖帽和/或主管的安全设备,诸如可移除的保险夹,以防止保护性盖帽和针驱动件移动而导致压缩盖帽弹簧从而暴露针的注射尖端,并且防止针驱动件朝向主管移动而导致刺穿第二密封件。安全设备可诸如通过移除保险夹而脱离,以允许接合注射组件。在可移除的保险夹被移除后,装置准备好使保护性盖帽抵靠患者诸如抵靠患者的裸露皮肤而被按压。在可移除的保险夹已被移除的情况下,抵靠患者按压保护性盖帽,使得保护性盖帽朝向针驱动件回缩,使得针驱动件朝向主管回缩,并且使得针驱动件将针向内驱动到主管的管孔中。在已经使用混合组件混合药物的情况下,溶液中的药物位于腔中,等待注射到患者体内,向内驱动针会使得针的输入尖端刺穿第二密封件。针的输入尖端然后进入腔,从而允许溶液中的药物进入中空针的针孔并且将溶液中的药物从腔抽取出来。溶液中的药物进入针的输入尖端,穿过针孔,并且在注射尖端处离开针。已通过使用混合组件的混合步骤被压缩的注射弹簧向第二密封件施加压力,以朝向药物容器向后移动第二密封件,从而减小腔的腔体积并将溶液中的药物从腔推出,穿过针,从注射尖端射出并进入到患者体内。

**[0090]** 本公开的其它方面在本文阐述。本公开的示例性实施方案的细节在下文的附图和说明书中阐述。本发明的其他特征、对象和优点根据说明书和附图并且根据权利要求书将是明白易懂的。

**[0091]** 在一些实施方案中,在所公开的设备中:(1) 传输组件,包括主管和固定在所述主管的与所述主管的注射端相对的混合端处的被螺旋拧进到主管中的弹簧活塞;(2) 存储组件,适于适配在主管的管孔内并且包括第一密封件,液体不渗透柱塞适于适配在第一密封件内的、液体推射活塞适于将第一密封件和液体不渗透柱塞耦合在一起、药物容器适于容纳未混合药物、箔密封件附接到药物容器的液体推射侧、第二密封件适于耦合到与液体推射侧相对的药物容器的注射侧,并且可选的空气过滤器适于放置在第二密封件和药物容器的注射侧之间;(3) 混合组件,适于附接到主管并部分适配在主管的管孔内,适于接合存储组件,并包括具有环形凹槽并可滑动地接合主管的推动杆,其中推动杆贯穿主管的管孔的管开口,所述推动杆适于适配在主管的管孔内,并且抵靠活塞和存储组件的第一密封件,并且在推动杆进一步被推动进入到主管的管孔中并且从未推动位置被推动到推动位置以使得药物和液体混合时,传输组件的弹簧活塞适于接合所述环形凹槽;以及(4) 注射组件,适于接合主管的注射端并部分适配在主管的管孔内,适于接合存储组件,并且包括中空针、针驱动件、管柱塞和注射弹簧,其中,所述针贯穿针驱动件并集成在所述针驱动件内,所述针驱动件适于在主管的注射端上滑动,所述针贯穿管柱塞,该管柱塞包括主管的管孔的注射

端处的管闭合件,并且注射弹簧适于被定位在管闭合件和存储组件的第二密封件之间,其中,在抵靠主管的注射端完全压缩针驱动件时,所述针适于刺穿第二密封件。在一些实施方案中,第二密封件可包括具有带有接近药物容器的活塞中心孔的内腔的腔活塞、放置在内腔内并覆盖活塞中心孔的隔膜,以及位于内腔内并覆盖隔膜的弹簧引导件,其中,所述弹簧引导件包括导向中心孔并接合注射组件的注射弹簧。

[0092] 在一些实施方案中,本公开的设备或装置用于在设备或装置内方便地运输和适当地存储药物,直到患者需要药物为止,此时使用该装置向患者给药。在一些实施方案中,针驱动器适于相对于装置的剩余部分分开地被运输和存储,直到所述装置被使用。分开的针驱动件可选地可包括注射尖端处和输入尖端处的尖端保护器,以保护尖端并保护用户免受意外针刺。当向患者给药时,必须混合药物,准备好使用针驱动件(例如,移除任何尖端保护器和无菌包装),通过其侧壁握持针驱动件,将针的注射端插入到患者体内(优选使患者的皮肤与针驱动件的接近注射尖端的表面齐平),并且将所述针驱动件滑动到主管的注射端上,以使得针的输入尖端刺穿第二密封件,并使得所述溶液中的药物从所述腔排出。在一些实施方案中,在针的注射尖端被插入到患者的皮肤中之前,针驱动件滑动到主管上,从而开始释放溶液中的药物。

[0093] 在向患者给药之前,药物必须与液体诸如水混合,以制备溶液中的药物混合物。在第二具体实施方案中,为了使用混合组件来混合药物,用户相对于主管推动推动杆,直到环形凹槽到达弹簧柱塞,使得弹簧柱塞延伸进入到环形凹槽中并将推动杆锁定到位。推动所述推动杆使得液体推射活塞向前移动,以向第一密封件施加压力并朝向药物容器推动液体推射活塞。在液体推射活塞朝向药物容器移动时,液体推射活塞刺穿箔密封件并进入到药物容器的容器孔中,使得存储在主管中的位于第一密封件和箔密封件之间的液体进入到药物容器中,并与未混合的药物进行混合以产生溶液中的药物。液体推射活塞朝向和抵靠药物容器的移动产生推动溶液中的药物穿过药物容器朝向主管的注射端移动的液体压力,并朝向管闭合件推动第二密封件,从而压缩注射弹簧。第二密封件朝向管闭合件的位移在第二密封件(靠近注射端)和药物容器(靠近混合端)之间创建腔,该腔容纳的溶液中的药物处于注射弹簧抵靠第二密封件的压力下。注射组件可选地还包括适于附接到主管以在注射端处保护管闭合件的安全设备,诸如可移除的安全盖帽。安全设备可诸如通过移除安全盖帽而脱离,以允许接合注射组件。在可移除的安全设备被移除后,装置准备好使针驱动件抵靠患者诸如与患者的裸露皮肤齐平而被按压,其中,针刺穿患者的皮肤到由针延伸超出针驱动件的长度确定的期望深度,该深度等于从注射尖端至针驱动器的靠近注射尖端的表面的距离。抵靠患者按压针驱动件可伴随着并导致针驱动器滑动到主管上,从而使得针驱动件将针向内驱动到主管的管孔中。假设混合组件已被用于混合药物,溶液中的药物位于腔中,等待注射到患者体内,此时向内驱动所述针将导致针的输入端刺穿第二密封件。针的输入端然后进入到腔中,从而允许溶液中的药物进入到中空针的针孔中并从腔排出溶液中的药物。溶液中的药物进入到针的输入端中,穿过针孔,并在注射尖端处离开针。已通过使用混合组件的混合步骤被压缩的注射弹簧向第二密封件施加压力,以朝向药物容器向后移动第二密封件,从而减小腔的腔体积并将溶液中的药物从腔推出,穿过针,从注射尖端推出并射入到患者体内。另选地,在针的注射尖端被插入到患者的皮肤中之前,针驱动件可被滑动到主管上,从而开始释放溶液中的药物。

[0094] 本公开的其他方面在本文进行阐述。本发明的示例性实施方案的细节在下文的附图和说明书中进行了阐述。本发明的其他特征、对象和优点根据说明书和附图并且根据权利要求书将是明白易懂的。

[0095] 现在参见图1A和图1B。图1A示出了本文所公开的设备的一个实施方案的侧剖视图。组件100包含两个腔，第一腔102和第二腔104，在未启动的状态下由密封件分隔开，以防止材料在两个腔之间转移。第一腔102容纳液体、固体、半固体或气体的材料，以待与被容纳在第二腔104中的另一种材料混合。在启动时，位于第一腔102内的材料被推动穿过第二腔104，由此位于第二腔104内的材料与来自第一腔102的材料相混合。这些材料通过压缩机构114的动作而被混合，如图1B所示。压缩机构114将材料从第一腔112（等同于图1A中的102）移动到第二腔110（等同于图1A中的104）。

[0096] 现在参见图2A，图2A示出了本文所公开的设备的一个实施方案的侧剖视图。图2A中的设备还包括可移动部件、腔屏障、密封件和与自动注射器相关联的其他部件。设备组件200由包含三个腔的外壳218和相关联的部件构成。所述设备包含与插入杆204相互作用的压缩组件202。插入杆推动穿过第一腔216，以刺穿腔密封件206。腔密封件206是防止材料在第一腔216和第二腔208之间转移的不可渗透膜。在进行设备启动以及随后对压缩组件202的按压时，插入杆204刺穿屏障206并推动材料从第一腔216穿过已被刺穿的密封件206并进入到第二腔208中。来自第一腔216的材料移动到第二腔208中，从而与第二腔208中的材料混合并一起移动到第三腔210中。在混合材料移动进入到第三腔210中时，这些混合材料共同将密封组件214推动到第三腔210中。在密封组件214被向内推动到第三腔210中时，弹簧212被压缩，这存储后续将用于驱动材料通过用于注射的针从设备射出的能量。

[0097] 现在参见图2B，其示出了本文所公开的设备的一个实施方案的侧剖视图，其中，刺穿密封件的插入杆为两个部件（220、254），而不是一个。设备组件220包括外壳256、三个腔（第一腔254、第二腔234和第三腔240）、由包括内部插入杆224、外部外壳258和密封件226的多个部件构成的插入杆组件260。内部插入杆224还包括允许流体在第一腔254和第二腔234之间转移的流体路径230和流体排出口228。在压缩机构222向内按压到组件260上时，内部组件杆推入并刺穿所述屏障232。在所述屏障232被刺穿后，流体可进入流体排出口228并穿过流体路径230传输进入到第二腔234中，或者流体可在相反方向上从第二腔234移动穿过流体路径230并且从流体排出口228移动出来。一旦内部插入杆224已刺穿所述屏障232并且在后侧变成与外部组件258齐平，整个组件260即由压缩机构222压缩进入到第二腔234中。内部杆的插入部件将整体移动进入到第二腔234和外部组件中，并且插入杆的大头端将与第二腔234的外部齐平。在所述压缩期间，来自第一腔254的材料移动穿过所述第一腔254并且与第二腔234中的材料混合。围绕腔外壳236的可选的密封件250防止材料流到所述腔外。混合材料被向内推动到第三腔240中。在混合材料被推动到第三腔240中时，可移动密封组件246向内移动到第三腔240中，从而产生用于容纳混合材料的空间。可移动密封组件246包括密封件238以及作为针引导件和弹簧244的附接点的外壳262。

[0098] 在组件246移动到第三腔240中时，密封件248由注射针242的非注射端刺穿。这允许流体进入注射针242，前提是针242的注射端是打开的。在组件246向内移动到第三腔240中时，弹簧244被压缩。弹簧244的压缩力将用于注射混合材料。

[0099] 现在参见图3A，示出了出了本文所公开的设备的一个实施方案的侧剖视图，其

中,针组件具有附接到主设备300的针防护件302。在一些实施方案中,针组件和防护件通过螺纹连接系统被附接到设备,但其还可通过胶接、焊接、卡扣、压入适配件、或本领域中的其他已知的附接方式附接。

[0100] 本实施方案的针组件和防护件的更详细的视图在图3B中示出。在这种状态下,设备尚未被激活并且没有组分混合发生。针防护件304包括通过弹簧312保持在覆盖针308的延伸位置中的外壳306。针的注射端由密封件314覆盖,该密封件314防止流体进入或离开针,直到防护件304回缩并且针308穿过密封件314而暴露。为了激活针防护件304,保险销310被从设备移除,这允许外壳306在设备外壳上回缩,从而暴露针308。在针防护件316回缩时,如在图3C中示出的,在针外壳320回缩并且针318已刺穿密封件322时,针318被暴露,从而将允许材料被注射。在图3C中所示的状态下,设备已被激活并且组分已被混合,但注射操作尚未开始。

[0101] 图3D示出了针防护件328和组件322的又一更详细的实施方案。防护外壳324通过与导轨326对准并坐置在导轨326中的引导件328而被引导移动。针342通过针附接件330被保持到位。针342通过防止流体进入或离开设备的密封件346在注射端处被密封,直到针防护外壳322回缩以暴露针342。为了激活针防护件,安全销338被移除,以允许组件322回缩并使得针穿过密封件346而暴露。在注射之后,弹簧344将针引导件推回原位,以隐藏针。

[0102] 现在参见图3E,其示出了针组件和针防护件的另一实施方案,其中,针防护件348由外壳350构成,并通过设备352的主体引导其移动。针的注射端通过密封件354密封。

[0103] 现在参见图4,示出了附接有设备主体、针组件和防护件的另一实施方案的侧剖视图。针组件和防护件400通过附接点404附接到主设备主体424。附接件可为螺纹、胶粘剂、焊接件、压入配合件、卡扣配合件或本领域中的其他公知的方式。设备主体由启动机构426和所有均位于外壳420内的三个腔(第一腔418、第二腔436和第三腔444)构成。插入杆428被包含在第一腔418内并且可选地包含密封件430。流体路径432和流体排出口422被包含在插入杆428内。插入杆428的端部邻近将第一腔418和第二腔436分开的屏障434。第二腔436被包含在壳体438内,壳体438可包含密封件414或可以是外壳本身的部件。第二腔436通过可移动密封组件410以及可选的密封件440与第三腔444保持分隔开。密封件412被附接到可移动密封组件410以防止材料在设备启动之前进入针448。

[0104] 在设备启动时,压缩机构426推动插入杆428穿过屏障434并进入到第二腔436中。插入杆428通过开口416进入第二腔436,这允许材料转移和插入杆428的可能的坐置。来自第二腔436和第一腔418的材料移动穿过第二腔436,并且可移动密封组件410移动到第三腔444中,以压缩弹簧408。混合材料驻留在第三腔444内部,直到针防护组件400回缩以用于注射。

[0105] 为了允许在设备启动之后进行注射,保险夹被移除,从而允许针防护件400回缩并暴露针400。在针防护件400回缩之前,针的注射端由防止材料进入或离开针448的密封件450密封。在回缩之后,针448穿过针端口452而暴露。在回缩期间,针引导件446遵循针导轨402,以允许适当的针防护组件的移动。针448通过针附接件406被附接。

[0106] 本公开的设备可在图5A至图5D中示出的四种不同的可操作条件下被保持。参见图5A,第一可操作条件500为其中未发生材料混合的设备启动前的状态。压缩机构514尚未被激活因而没有按压插入杆512。第一腔510包含待混合的第一材料,并且密封件516尚未被刺

穿。第二腔508包含待混合的所有材料。可移动密封组件506作为第二腔508和第三腔504之间的屏障,并且没有材料进入第三腔504。安全销518仍然位于所述设备上,并且针防护件尚未回缩。

[0107] 参见图5B,在第二可操作条件下,压缩组件544已被部分激活。插入杆已通过刺穿密封件548而刺入到第一腔546中。第一腔546和第二腔550流体连通,但材料尚未完全混合。

[0108] 参见图5C,在第三可操作条件520下,压缩组件524已被完全激活并已将插入杆526推入到第一腔527中。材料已被混合并被移动到第二腔522中。可移动密封件528已使得弹簧530回缩且压缩。安全销529仍然在位,针防护件532尚未回缩,并且密封件534尚未由注射针刺穿。

[0109] 参见图5D,在第四可操作条件536下,安全销已被移除,并且针防护件538已回缩,从而暴露注射针544。弹簧542已被推动回到设备中并且流体已被从针544驱动出来。可移动密封件540已被向后推动至设备的中部。

[0110] 现在参见图6,其示出了三种主要的可操作条件,以及设备已从注射位置移除的最终状态。在注射之前(状态600),设备靠近表面以用于注射。一旦位于或接近注射表面(状态602),销便被移除,并且然后设备被向下推动(状态604),从而将针推动穿过注射表面。在注射完成之后(状态606),设备被提起并且针防护件再次将针隐藏。

[0111] 现在参见图7,其示出了第二腔722的内部部件以及它们在其他两个腔(第一腔714和第三腔728)之间如何分布的一个实施方案。第二腔722被容纳在壳体706内,该壳体706自身被容纳在外壳700内并且可选地由密封件710环绕。插入杆716初始被保持临近屏障712。插入杆716包含流体路径718和用于刺穿屏障712的刺穿端。刺穿端720可具有一个或多个尖的或钝的突起,以允许容易地刺穿密封件712。一旦密封件712被刺穿,插入杆穿过开口708推入第二腔722中,所述开口708可以是具有斜面或以其他方式成形,以便于插入杆容易地进入并使材料从第一腔714转移到第二腔722。来自第一腔714的材料被推动到第二腔722中并且穿过所述第二腔722,可移动密封组件724和针密封件704移入第三腔728,以允许材料转移到第三腔728中。在上述部件移入第三腔728后,弹簧702被压缩并且针密封件704由针726的非注射端刺穿,从而允许材料在注射期间进入针。

[0112] 现在参见图8,其示出了本文所公开的设备的一个实施方案的侧剖视图,其使用螺旋机构以向下驱动活塞。组件状态800示出了未激活的设备,而在组件状态802中转动时,所述组件驱动活塞进入到所述设备中,以压缩所述部件并启动所述设备。

[0113] 本文所述的设备可实施为各种尺寸的特定制品并可使用各种尺寸的部件,并且根据各种操作参数而被应用于其用途,以用于各种目的。

[0114] 这些尺寸特征和用途参数可以是针对特定目的而选择的主题,可包括为了注射活性剂而被施加到注射部位的力、待递送的药物体积、穿过针的内部通道的尺寸,由从设备突出的针长度确定的注射深度、被施加到针头以排出药物的弹簧力、以及在设备启动时注射药物所需的时间间隔。据信,这些因素在各种组合以及可能的其他情况下单独地和/或共同地作用于在将药物递送到患者体内以及将药物从初始注射部位分散到周围身体组织中的过程中的设备的有效性,这可被称为对药物的“摄取”。

[0115] 被施加到注射部位的力最终由用户选择的将设备抵靠用户身体按压的力度确定,但该力的最低水平由设备本身的设计和驱动该设备所需的力来确定。在一些实施方案中,

释放活性剂的驱动力在4磅至8磅之间。在一些实施方案中,释放活性剂的驱动力在2磅至8磅之间。在一些实施方案中,释放活性剂的驱动力在4磅至6磅之间。在一些实施方案中,释放活性剂的驱动力在2磅至6磅之间。在一些实施方案中,由用户实际施加的力为至少约2磅。在一些实施方案中,由用户实际施加的力为至少约3磅。在一些实施方案中,由用户实际施加的力为至少约4磅。在一些实施方案中,由用户实际施加的力为至少约5磅。在一些实施方案中,由用户实际施加的力为至少约6磅。在一些实施方案中,由用户实际施加的力为至少约7磅。在一些实施方案中,由用户实际施加的力为至少约8磅。

[0116] 将活性剂注射到患者体内所需的力还可取决于由活性剂和药学上可接受的载体得到的流体混合物的粘度而变化。在一些实施方案中,具有约1cP(厘泊)至约150cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约5cP(厘泊)至约125cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约10cP(厘泊)至约100cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约15cP(厘泊)至约75cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约20cP(厘泊)至约60cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约25cP(厘泊)至约50cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约1cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约5cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约10cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约25cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约50cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约75cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约100cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约110cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约120cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约130cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约140cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有约150cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。在一些实施方案中,具有大于约150cP的粘度的活性剂和药学上可接受的载体的流体混合物将由所公开的设备注射。

[0117] 在注射之后,针抵靠注射部位被保持在位的时间间隔通常是基于如在自动注射器标签上打印的制造商的推荐值来确定。在一些实施方案中,建议保持在位至少约2秒的时间间隔。在一些实施方案中,建议保持在位至少约3秒的时间间隔。在一些实施方案中,建议保持在位至少约4秒的时间间隔。在一些实施方案中,建议保持在位至少约5秒的时间间隔。

[0118] 要被递送的药物体积取决于设备的内部尺寸,所述设备的内部尺寸由制造商选

择以给药期望体积的活性剂。例如,在利用自动注射器给药肾上腺素时,可使用约0.15mL或约0.30mL的注射体积。还可给药更大体积的注射物。在一些实施方案中,根据粘度和其他因素,约0.50mL至约3.0mL的体积可利用所公开的设备中任一设备被快速注射。在这些实施方案中,所提及的活性剂的注射体积或分散体积指的是注射到患者体内的液体的总体积,并且这些指代与被包含在注射体积的活性成分的量无关。然而,在一些实施方案中,本公开的设备可用于将预定量或剂量的活性剂递送到患者体内。在一些实施方案中,当使用皮质酮或皮质酮衍生物时,重量为约5mg至约500mg的剂量的所述皮质酮或皮质酮衍生物与所公开的设备一起使用。在一些实施方案中,重量为约10mg至约400mg的剂量的所述皮质酮或皮质酮衍生物与所公开的设备一起使用。在一些实施方案中,重量为约25mg至约300mg的剂量的所述皮质酮或皮质酮衍生物与所公开的设备一起使用。在一些实施方案中,重量为约50mg至约250mg的剂量的所述皮质酮或皮质酮衍生物与所公开的设备一起使用。在一些实施方案中,重量为约60mg至约200mg的剂量的所述皮质酮或皮质酮衍生物与所公开的设备一起使用。在一些实施方案中,重量为约75mg至约150mg的剂量的所述皮质酮或皮质酮衍生物与所公开的设备一起使用。在一些实施方案中,药学上可接受的载体中活性剂在单位体积溶液中的重量含量为约5mg/mL至约300mg/mL的剂量的所述皮质酮或皮质酮衍生物与所公开的设备一起使用。在一些实施方案中,药学上可接受的载体中活性剂在单位体积溶液中的重量含量为约10mg/mL至约250mg/mL的剂量的所述皮质酮或皮质酮衍生物与所公开的设备一起使用。在一些实施方案中,药学上可接受的载体中活性剂在单位体积溶液中的重量含量为约15mg/mL至约200mg/mL的剂量的所述皮质酮或皮质酮衍生物与所公开的设备一起使用。在一些实施方案中,药学上可接受的载体中活性剂在单位体积溶液中的重量含量为约20mg/mL至约175mg/mL的剂量的所述皮质酮或皮质酮衍生物与所公开的设备一起使用。在一些实施方案中,药学上可接受的载体中活性剂在单位体积溶液中的重量含量为约25mg/mL至约150mg/mL的剂量的所述皮质酮或皮质酮衍生物与所公开的设备一起使用。在一些实施方案中,药学上可接受的载体中活性剂在单位体积溶液中的重量含量为约30mg/mL至约125mg/mL的剂量的所述皮质酮或皮质酮衍生物与所公开的设备一起使用。

[0119] 应当理解,注射体积的药物中的活性剂诸如皮质酮或皮质酮衍生物的量可改变。注射体积中的活性剂的量可根据给患者开处方的剂量而改变。皮质酮或皮质酮衍生物的开处方的剂量可例如为约1mg、约5mg、约10mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、或约300mg。这些剂量的活性剂可与其他成分诸如药学上可接受的载体一起配制,以包括0.15mL至约0.6mL体积的药物。活性剂的量不必与将被注射的药物的体积直接相关,这是因为所述体积可根据需要进行稀释。例如,0.30mL的注射的药物可包含约1mg至约25mg的活性剂。

[0120] 穿过针的内部通道的尺寸由制造商通过选择针的合适规格的管材来确定。通常用于皮下注射针的小直径不锈钢管材可以是以被称为规格的各种标准尺寸获取。所述规格确定管材的标称外径。然后,对于每种规格,所述管材通常可获取被称为常规壁(RW)、薄壁(TW)、超薄壁(ETW)和极薄壁(UTW)的各种壁厚。给定规格的管材的壁越薄,所述管材的内径或孔将越大。并且对于每种标准管材尺寸,诸如例如22规格的RW管材,适用的标准指定每一尺寸诸如内径的最小值、标称值和最大值。对于本公开的设备,针可以是以大到18规格和小到24规格的规格从RW不锈钢管材构造。还可选择除了RW之外的壁厚。下表示出了18规

格至24规格的RW不锈钢管材的标准的最小内径、标称内径和最大内径。所有尺寸均以英寸为单位给出。

[0121]	规格	类型	最小内径	标称内径	最大内径
	18	RW	0.0315	0.0330	0.0345
	19	RW	0.0255	0.0270	0.0285
	20	RW	0.0230	0.0238	0.0245
	21	RW	0.0195	0.0203	0.0210
	22	RW	0.0155	0.0163	0.0170
	23	RW	0.0125	0.0133	0.0140
	24	RW	0.0115	0.0123	0.0130

[0122] 因此,选择这些内径中的最小值,24规格的RW管材的最小内径为约0.0115英寸。在选择23规格的RW管材的情况下,其内径将为至少约0.0125英寸。在选择22规格的RW管材的情况下,其内径将为至少约0.0155英寸。对于在上表中示出的所有选择,针的内径将不大于约0.0345英寸,约0.0345英寸是形成18规格的RW管材的最大内径。

[0123] 由从所公开的设备突出的针长度确定的注射深度例如在图6中示出。由各种内部部件的尺寸确定的那些尺寸适于待注射的特定活性剂。例如,对于活性剂的皮下注射,所述设备可在皮下区域提供注射,其中,在一些实施方案中,所述注射的深度是约0.15英寸至约0.30英寸。在其他实施方案中,所述注射至受试者体内的深度是约0.2英寸至约0.25英寸。对于活性剂的肌肉内注射,所公开的设备可提供肌肉区域中的注射,其中,在一些实施方案中,所述注射的深度是约0.4英寸至约0.7英寸。在其他实施方案中,所述注射至受试者体内的深度是约0.6英寸。在一些实施方案中,所公开的设备可提供的肌肉内注射的深度是到受试者体内最高至约1.25英寸的深度。

[0124] 被施加以排出活性剂的弹簧力由制造商对施力弹簧的选择并通过对各种内部部件的设计来确定,这将影响实际上施加了多少可用的弹簧力。给定弹簧在被压缩时将具有适用于周围结构的某种静态力,这将弹簧保持在压缩状态。在弹簧被释放时,其势能中的一些将由于摩擦和移动针以及使针鞘塌缩而损失,使得弹簧实际施加在柱塞上以排出活性剂的力,即被施加至柱塞上的动态力,小于弹簧的初始静态力输出。例如,在被压缩时,弹簧可具有约100牛顿的标称静态力输出。由于制造公差,该弹簧的实际静态力输出可能在约0牛顿到约100牛顿的范围内。然后,弹簧实际施加到柱塞以排出活性剂的动态力在约10牛顿到约75牛顿的范围内。所述动态力可被描述为至少约10牛顿、约20牛顿、约30牛顿、约40牛顿、约50牛顿、约60牛顿、约70牛顿、约80牛顿、约90牛顿,或约100牛顿。

[0125] 根据本公开的设备可用于将宽范围的活性剂递送到受试者体内。特别让人感兴趣的是在此所列出的剂量提供表1中的活性剂。

[0126] 表1.适用于本公开的设备和对应的剂量的活性剂

活性剂	剂量
氢化皮质酮琥珀酸钠	50 mg/ml 至 150 mg/ml
赛妥珠单抗	100 mg/ml 至 300 mg/ml
依那西普	10 mg/ml 至 100 mg/m
利培酮	2.5 mg/ml 至 200 mg/ml
奥氮平双羟茶酸盐	1 mg/ml 至 200 mg/ml
阿立哌唑	100 mg/m 至 250 mg/ml
人体绒毛膜促性腺激素	250 IU/ml 至 1000 IU/ml
促卵泡激素	300 IU/ml 至 1000 IU/ml
促性腺激素释放激素类似物	10 mg/ml 至 50 mg/ml
阿扎胞苷	10 mg/ml 至 100 mg/ml
美曲普汀	1 mg/ml 至 50 mg/ml
各种抗蛇毒血清, 包括意蜂、黄蜂属白斑毒液蛋白、黄蜂属雪灵芝、胡蜂属小球藻、马蜂属种名、黄蜂属白斑毒液蛋白、胡蜂属小球藻毒液蛋白	0.001 mg/ml 至 1 mg/ml
各种抗生素	基于患者的体重和治疗的各种剂量
咯咪珀咯	0.1 mg/ml 至 1 mg/ml
氯化派姆	100 mg/ml 至 500 mg/ml
齐拉西酮甲磺酸盐	5 mg/ml 至 10 mg/ml
高三尖杉酯碱	1 mg/ml 至 50 mg/ml
卡奈珠单抗	10 mg/ml 至 200 mg/ml
去铁胺甲磺酸盐	50 mg/ml 至 500 mg/ml
氨甲叶酸钠	5 mg/ml 至 100 mg/ml
促皮质素	0.1 mg/ml 至 1 mg/ml
聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2b	0.1 mg/ml 至 1 mg/ml
硼替佐米	0.1 mg/ml 至 4 mg/ml
康纳单抗	25 mg/ml 至 300 mg/ml
利纳西普	30 mg/ml 至 200 mg/ml
碲化物	1 mg/ml 至 25 mg/ml

[0127]

[0128] 在一些实施方案中,所公开的设备用于将从表1中选择的活性剂中的一种或多种递送到患者体内。在一些实施方案中,所公开的设备用于将从表1中选择的活性剂中的一种或多种以在表1中识别的剂量递送到患者体内。在一些实施方案中,所公开的设备用于将皮质酮递送到患者体内。在一些实施方案中,所公开的设备用于将皮质酮衍生物递送到患者体内。在一些实施方案中,所公开的设备用于将氢化皮质酮琥珀酸钠递送到患者体内。在一些实施方案中,在伴随有药学上可接受的载体中的一种或多种的情况下,活性剂中的一种或多种利用所公开的设备被递送到患者体内。在一些实施方案中,所使用的药学上可接受的载体为用于注射的水。在一些实施方案中,所使用的药学上可接受的载体为用于注射的无菌水。在一些实施方案中,所使用的药学上可接受的载体为用于注射的抑菌水。在一些实施方案中,所使用的药学上可接受的载体为水中的氯化钠。在一些实施方案中,所使用的药

学上可接受的载体为水中的碳酸氢钠。在一些实施方案中,所使用的药学上可接受的载体为水中的二甲基亚砷溶液。

#### [0129] 方法

[0130] 本公开提供用于治疗 and/或预防患者的疾病或病症的方法,包括由本文所公开的设备中的任一设备给药一种或多种活性剂。本公开另外提供一种治疗需要给药一种或多种活性剂的受试者的方法,包括由所公开的设备中的任一设备给药药学上有效量的一种或多种活性剂中。在一些实施方案中,受试者被诊断患有或疑似患有皮质醇失调症。如本文所使用的“皮质醇失调症”是指使得皮质醇分泌功能失调达到异常水平的疾病或病症。在一些实施方案中,皮质醇失调症为阿迪森氏病、先天性肾上腺皮质增生症、自体免疫肾上腺炎、肾上腺切除术、肾上腺脊髓神经病、肾上腺脑白质营养不良、肾上腺肿瘤、施密特综合征、高醛甾酮症、垂体肿瘤、垂体囊肿、或与危重疾病相关的皮质类固醇不足。在一些实施方案中,受试者被诊断患有或疑似患有皮质醇耗尽症。在一些实施方案中,受试者的皮质醇耗尽症由以下原因导致:阿迪森氏病、先天性肾上腺皮质增生症、自体免疫肾上腺炎、肾上腺切除术、肾上腺神经病变、肾上腺脑白质营养不良、肾上腺肿瘤、施密特综合征、高醛甾酮症、垂体肿瘤、垂体囊肿、或与危重疾病相关的皮质类固醇不足。

[0131] 除了皮质酮或皮质酮衍生物之外,所公开的设备还可用于将其他非紧急活性制剂递送到需要其进行所需的治疗的受试者体内。此类非紧急活性制剂的示例包括但不限于非紧急类固醇、抗生素、止痛药、疾病特异性治疗(例如,MS治疗、牛皮癣治疗)、胰岛素、糖蛋白、免疫调节剂、G-CSF、促红细胞生成素(Epogen®、Procrit®)、生物制剂、抗高血压药、疫苗、激素(包括避孕药)、抗激素、镇静剂、抗癫痫药、抗肿瘤药、杀虫剂(例如,多巴酚丁胺)、抗精神病药、解毒剂、化妆品、选择性羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、质子泵抑制剂(PPI)、麻醉剂、利尿剂、抗利尿剂、血液稀释剂(例如,低分子肝素)、链激酶等,单独或组合使用,无论是液体形式、可重构形式或是其他形式。在一些实施方案中,本公开的设备可用于递送以往使用 Act-o-Vial® 系统来递送的药物,即用于多发性硬化症、某些癌症和自身免疫情况的甲泼尼龙。在一些实施方案中,本公开的设备用于递送用于低血糖症紧急情况的胰高血糖素。在一些实施方案中,本公开的设备用于递送用于治疗高发病率感染的替卡西林。在一些实施方案中,本公开的设备用于递送用于治疗酒精戒断症状的氯二氮环氧化物。在一些实施方案中,本公开的设备用于递送用于兽医紧急情况的去氧皮质酮三甲基乙酸盐。在一些实施方案中,本公开的设备用于体外受精处理。

[0132] 本公开的设备可由相关领域特别是自动注射器领域的技术人员已知的任何装置制造。在一些实施方案中,第一隔室、第二隔室和第三隔室通过摩擦配合件、铆钉、塞子或塑料焊接诸如射频焊接或超声波焊接而物理地附接到外壳。这些隔室还可经由相同的技术或通过突起诸如卡扣配合件附接到外壳或彼此附接。设备的部件可为塑料的、橡胶的、玻璃的或金属的。大多数(如果不是全部)密封材料将由塑料或橡胶构成,而腔将由塑料、玻璃或金属构成。插入杆将为塑料的或金属的,并通过基于凹槽以用于附接的联锁机构附接到任何密封件,或通过螺旋状螺纹附接。在其中可移动系统附接到插入杆的实施方案中,可移动系统将通过摩擦力附接。被附接到腔的密封件将使用摩擦力压入配合到位、通过联锁凹槽系统附接、或螺纹连接到位。在一些实施方案中,这些隔室为圆柱形的或基本上圆柱形的,在两端上具有用于紧固的突起。在一些实施方案中,在隔室的每一侧和设备部件的每一侧上

存在一个或多个紧固件。

[0133] 根据本公开的各个方面的方法包括例如用于运输、存储、混合并向患者注射药物的装置的使用方法,其中,所述装置包括:传输组件、存储组件、混合组件和注射组件,并且其中,所述方法包括:提供所述装置,接合混合组件以混合药物并在准备向患者给药药物之时创建溶液中的药物,以及接合注射组件以将溶液中的药物注射给患者。所述方法还可包括在接合注射组件之前使安全装置脱离,以将溶液中的药物注射到患者体内。

[0134] 根据本公开的各个方面的另一方法包括例如用于运输、存储、混合并向患者注射药物的装置的组装方法,其中,所述装置包括:传输组件、存储组件、混合组件和注射组件,并且其中,所述方法包括:提供并组装传输组件,提供并组装存储组件,提供并组装混合组件,以及提供并组装注射组件。

[0135] 根据本公开的各个方面的系统包括例如用于组装用于运输、存储、混合并向患者注射药物的装置的系统,其中,所述装置包括:传输组件、存储组件、混合组件和注射组件,并且其中,所述系统包括:用于组装传输组件的装置,用于组装存储组件的装置,用于组装混合组件的装置,以及用于组装注射组件的装置。

[0136] 根据本公开的各个方面的方法包括例如用于运输、存储、混合并向患者注射药物的装置的使用方法,其中,所述装置包括:传输组件、存储组件、混合组件和注射组件,并且其中,所述方法包括:提供所述装置,接合混合组件以混合药物并在准备向患者给药药物之时创建溶液中的药物,以及接合注射组件以将溶液中的药物注射给患者。所述方法还可包括在接合注射组件之前使安全装置脱离,以将溶液中的药物注射到患者体内。

[0137] 根据本公开的各个方面的另一方法包括例如用于运输、存储、混合并向患者注射药物的装置的组装方法,其中,所述装置包括:传输组件、存储组件、混合组件和注射组件,并且其中,所述方法包括:提供并组装传输组件,提供并组装存储组件,提供并组装混合组件,以及提供并组装注射组件。

[0138] 根据本公开的各个方面的系统包括例如用于组装用于运输、存储、混合并向患者注射药物的装置的系统,其中,所述装置包括:传输组件、存储组件、混合组件和注射组件,并且其中,所述系统包括:用于组装传输组件的装置,用于组装存储组件的装置,用于组装混合组件的装置,以及用于组装注射组件的装置。

[0139] 制作方法

[0140] 本文所述的设备包括待注射到体内的活性剂,并且因此必须使用无菌消毒技术制造。用于制造的通用技术包括对设备部件的灭菌,填充活性剂和载体剂,装配接触部件的活性剂,装配接触部件的非活性剂。填充活性剂和载体剂以及装配接触部件的一些活性剂必须在通常被称为消毒内核的消毒加工制造设施内完成。

[0141] 组件灭菌技术在本领域为已知的。药剂的填充取决于设备特性以及活性药剂是固体还是液体。液体可通过容积测量或流量测量使用分配技术进行填充。粉末和其他固体可使用用于确定总填充量的基于密度或重量的测量系统通过插入粉末或固体材料进行填充。

[0142] 在所述设备的一个制造方法中,腔使用可移动密封件在远端处封盖,并且被封盖的腔然后被插入到消毒内核。活性剂通过粉末填充方法或液体填充方法被插入到所述腔中。液体可以被冻干或不被冻干,这取决于活性剂类型和设备需求。已被填充的腔然后在近侧端部上被封盖并且插入到注射到主设备管中。然后,使用粉末或液体填充方法将第二药

剂填充到第一腔上,添加插入杆,并密封第二填充腔的暴露端。针被添加到设备,并且完整的子组件从消毒内核移除。其余组件在消毒内核外部被组装到设备上。

[0143] 在另一制造方法中,设备部件在消毒内核外部进行消毒。针组件、可移动密封件和一个腔室在消毒内核外部被插入到主设备外壳中,组装后的子组件然后被转移到消毒内核中,其中,使用液体或粉末填充方法将活性剂插入到暴露的腔中。所述腔被封盖,并且同样使用液体或粉末填充方法,第二活性剂被添加在第一活性剂的顶部上。插入杆和密封件被添加在刚刚新填充的腔上方,并且组件从消毒内核中移出。完成任何最终制造组装步骤,并对设备进行包装和标记,以用于分发。

[0144] 在另一制造方法中,所述部件被杀菌。主设备管和针被组装并且被插入到消毒内核中。设备腔利用可移动密封件在远侧端部处被密封并被放置到相同的消毒内核中。活性剂使用粉末填充方法或液体填充方法被插入到腔中。如果需要,则将液体冻干。一旦填充完成,腔在近侧端部处被密封。被填充和密封的腔被插入到主设备管中。液体或粉末随后填充在先前腔的顶部上。插入杆和密封件被添加在新填充的腔上方,并且组件从消毒内核中移除。完成任何最终制造组装步骤,并对设备进行包装和标记,以用于分发。

[0145] 在一些实施方案中,第一隔室、第二隔室和第三隔室通过摩擦配合件、铆钉、塞子或塑料焊接诸如射频焊接或超声波焊接物理地附接到外壳。这些隔室还可经由相同的技术或通过突起诸如卡扣配合件附接到外壳或彼此附接。设备的部件将为塑料的、橡胶的、玻璃的或金属的。在一些实施方案中,密封材料将由塑料或橡胶构成,而腔将由塑料、玻璃或金属构成。在一些实施方案中,插入杆将为塑料的或金属的,并通过基于凹槽以用于附接的联锁机构附接到任何密封件,或通过螺旋状螺纹附接。在其中可移动系统附接到插入杆的实施方案中,可移动系统将通过摩擦力可操作地附接。被附接到腔的密封件将使用摩擦力压入配合到位、通过联锁凹槽系统附接、或螺纹连接到位。在一些实施方案中,这些隔室为圆柱形的或基本上圆柱形的,在两端上具有用于紧固的突起。在一些实施方案中,在隔室的每一侧和设备部件的每一侧上存在一个或多个紧固件。

[0146] 前述描述公开了本公开的示例性实施方案。在虽然在本文公开的发明已通过其具体实施方案及其应用进行了描述,但对本领域的技术人员来说,可对其进行多种修改和变化,而不脱离在权利要求书中所述的本发明的范围。对落入所要求保护的本发明的范围内的上文所公开的装置和方法的修改对于本领域的普通技术人员来说将是显而易见的。因此,其他实施方案也可以落入所要求保护的本发明的实质和范围内,如由下面的权利要求书所限定的。

[0147] 本公开涉及一种通过使用设备给药一种或多种活性剂以治疗有需要的受试者的方法。在一些实施方案中,给药方法包括将可移动元件压缩到第一预定位置,使得插入杆刺穿第一开口上的用于使第一隔室和第二隔室分开的密封件。在一些实施方案中,所述方法还包括等待一段时间流逝以允许第一隔室和第二隔室中的活性剂和稀释剂混合并溶解和/或激活活性剂。在一些实施方案中,所述方法还包括在第一按压步骤之后的第二顺序时间按压可移动元件至第二预定位置的步骤,以使得插入杆发生位移并刺穿用于使第二隔室和第三隔室分开的密封件。在一些实施方案中,所述方法还包括允许第二段时间流逝以使得活性剂和药学上可接受的载体或稀释剂接触针的端部的步骤。在一些实施方案中,所述方法还包括将可移动元件第三次按压到完全压缩位置的步骤,使得针组件的弹簧释放并且将

针的朝远侧的一端部署到患者体内。在一些实施方案中,所述方法还包括在完全压缩可移动元件之前解锁针组件。在一些实施方案中,第一预定距离为朝向针组件的移动过程中的约1cm至约5cm。在一些实施方案中,第二预定距离为朝向针组件的移动过程中的约1cm至约5cm。在一些实施方案中,第三预定距离为约2cm至6cm。

[0148] 在一些实施方案中,给药方法不包括对可移动元件的第三次按压,并且通过仅对接近针组件的设备的端部施加压力即可完成对针组件的弹簧的最终释放。在这种情况下,由患者或操作者在纵轴方向上向设备施加压力的操作释放了弹簧并且以一定的力使针头出鞘,从而将药物组合物注入受试者体内。

[0149] 化合物的治疗有效的量或剂量可在宽的区间内变化。此类剂量可以根据每种特定情况的个体要求进行调整,所述特定情况包括给药一种或多种特定化合物、给药路径、所治疗的病情以及所治疗的患者。一般而言,在口服给药或非肠道给药的情况下,体重为约70Kg或更高的成人的给药每日剂量为约10mg至10000mg,优选为约200mg至1000mg应该为适合的,尽管也可以超过所述上限。每日剂量可单剂量单次给药或分剂量多次给药,或者对于非肠道给药,可采用持续注射给药。单剂量组合物可包含该化合物或组合物的此类数量或多次倍数量,以构成每日剂量。剂量可以根据任何禁忌症的情况由各个医生调整。在一天或若干天内,剂量可变化,并且每天都可以单剂量单次给药或分剂量多次给药。

[0150] 在上文的描述中,阐述了许多具体细节,以便于提供对本发明的实施方案的更透彻的理解。然而,对于本领域普通技术人员来说显然的是,本发明可在不结合本文所述的具体细节的所有方面的情况下进行实施。并非本发明的所有可能的实施方案都在本文逐字阐述。可形成本发明的各个方面的多个组合,以创建落入下文所述的权利要求书的范围内的不同实施方案。此外,对于本领域的普通技术人员所熟知的具体细节,不再进行详细描述,以免导致本发明变得晦涩难懂。读者应注意,尽管本发明的示例在本文被阐述,但权利要求书及其任何等价物的全部范围才是用来限定本发明保护范围的尺度和界限。

[0151] 前述说明书揭示了本公开的示例性实施方式。尽管本文所公开的公开内容已通过具体实施方案及其应用进行了描述,但对本领域的技术人员来说,可对其进行多种修改和变化,而不脱离在权利要求书中阐述的本公开的范围。对落入所要求保护的的主题的范围内的上文所公开的装置和方法的修改对于本领域的普通技术人员来说将是显而易见的。因此,其他实施方案也可以落入所要求保护的主题的实质和范围内,如由下面的权利要求书所限定的。

[0152] 在上文的描述中,阐述了许多具体细节,以便于提供对本公开的实施方案的更透彻的理解。然而,对于本领域普通技术人员来说显然的是,本公开可在不结合本文所述的具体细节的所有方面的情况下进行实施。并非本公开的所有可能的实施方案都在本文逐字阐述。可形成本公开的各个方面的多个组合,以创建落入下文所述的权利要求书的范围内的不同实施方案。此外,对于本领域的普通技术人员所熟知的具体细节,不再进行详细描述,以免导致本公开变得晦涩难懂。读者应注意,尽管本公开的示例在本文被阐述,但权利要求书及其任何等价物的全部范围才是用来限定所要求保护的的范围的尺度和界限。

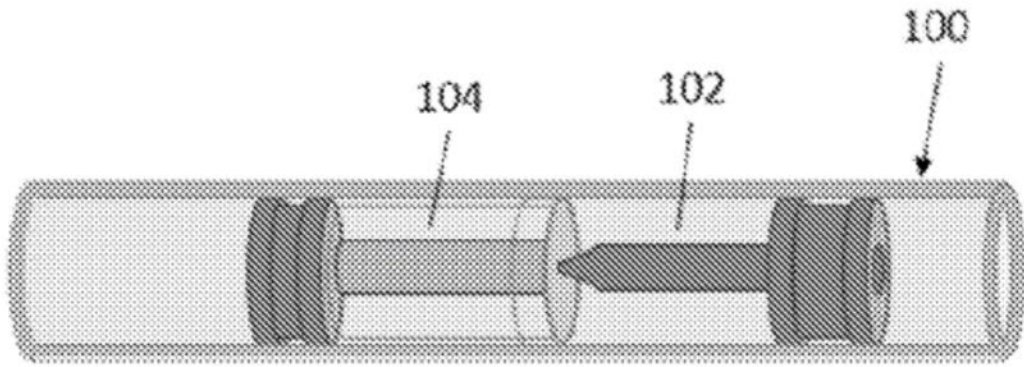


图1A

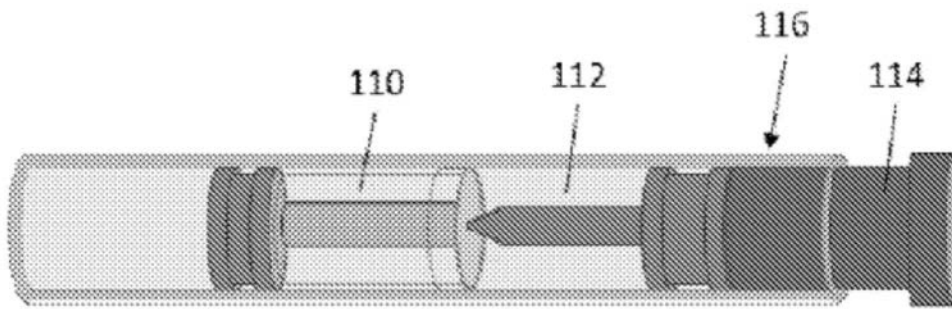


图1B

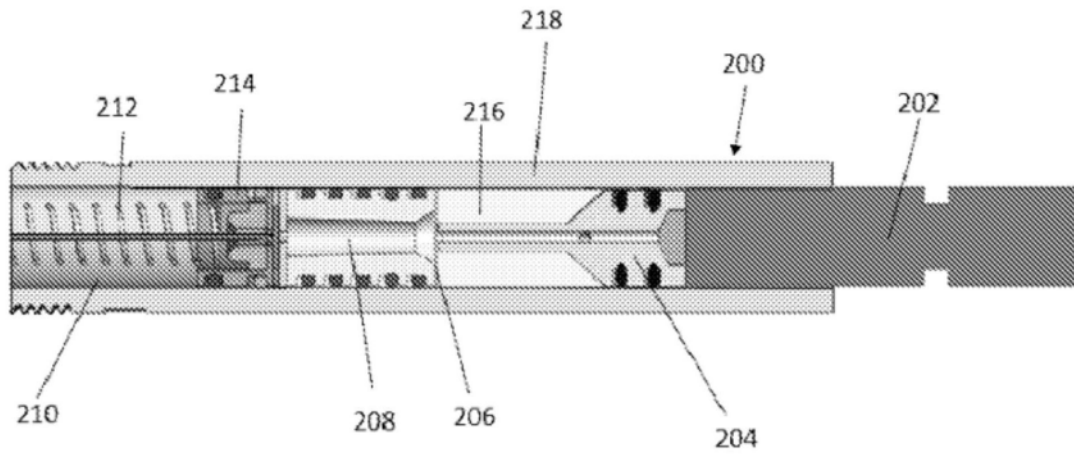


图2A

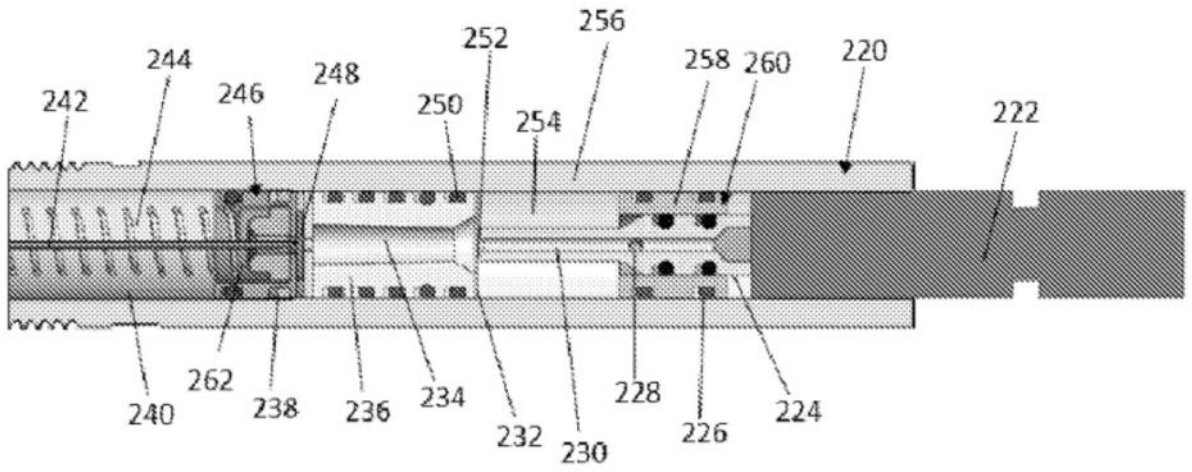


图2B

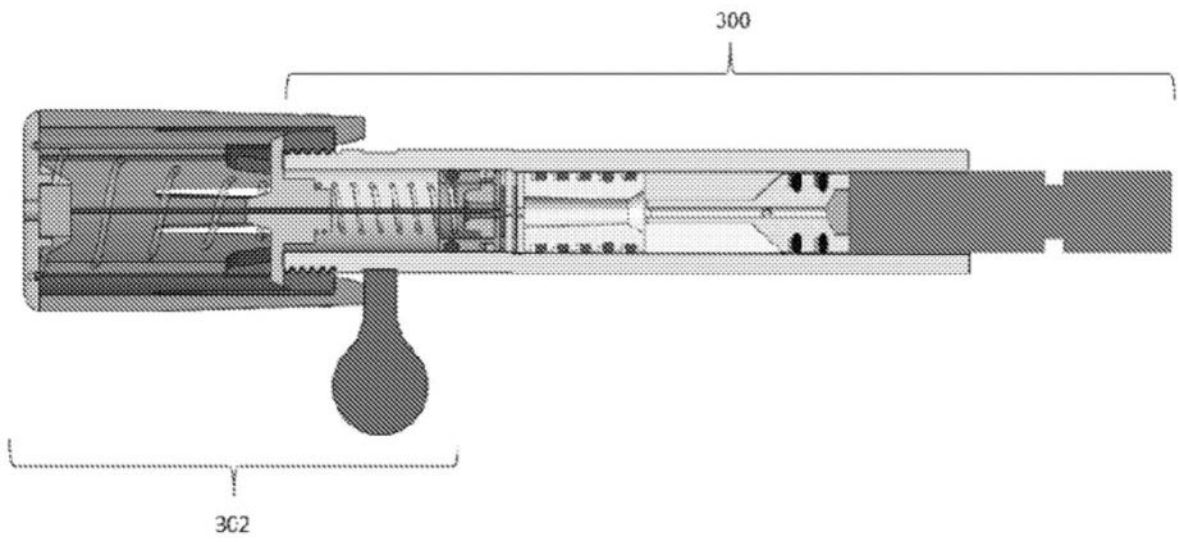


图3A

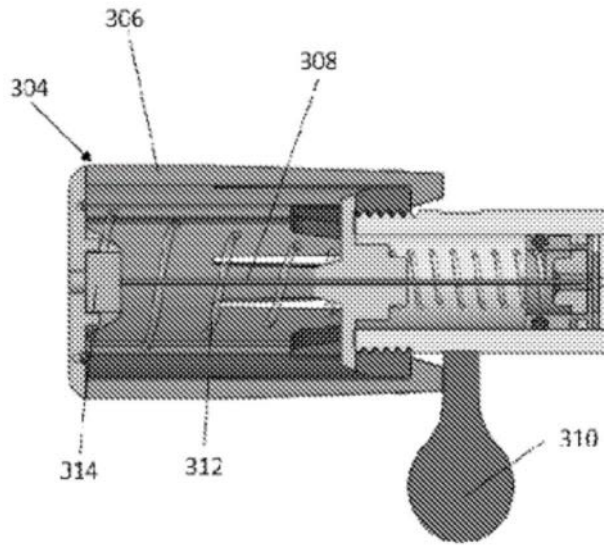


图3B

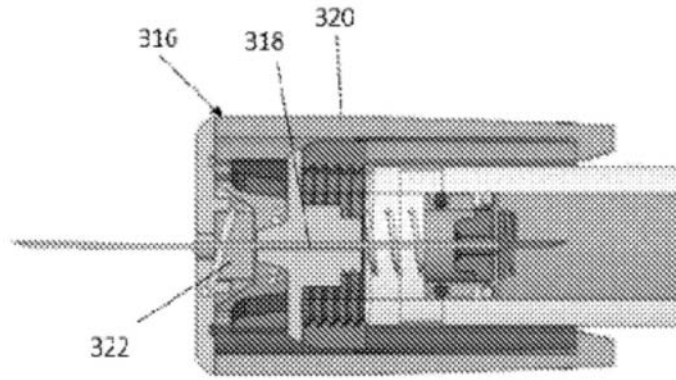


图3C

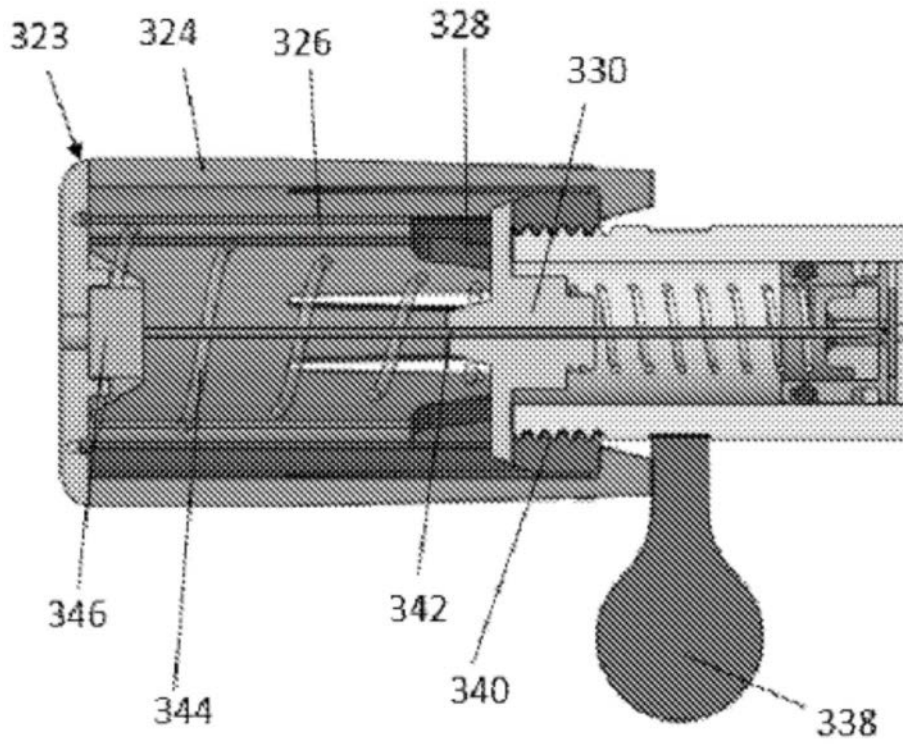


图3D

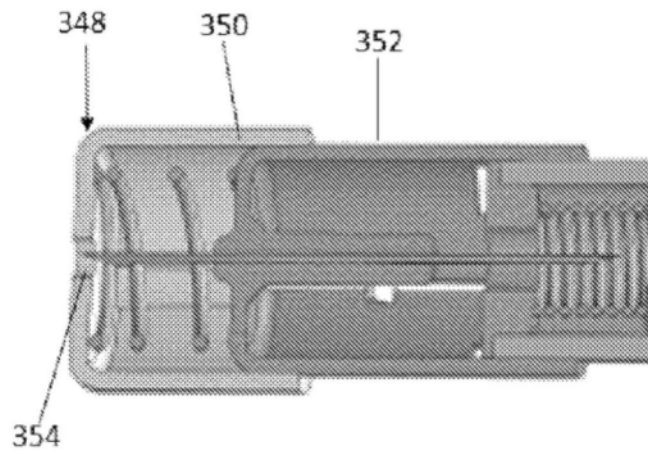


图3E

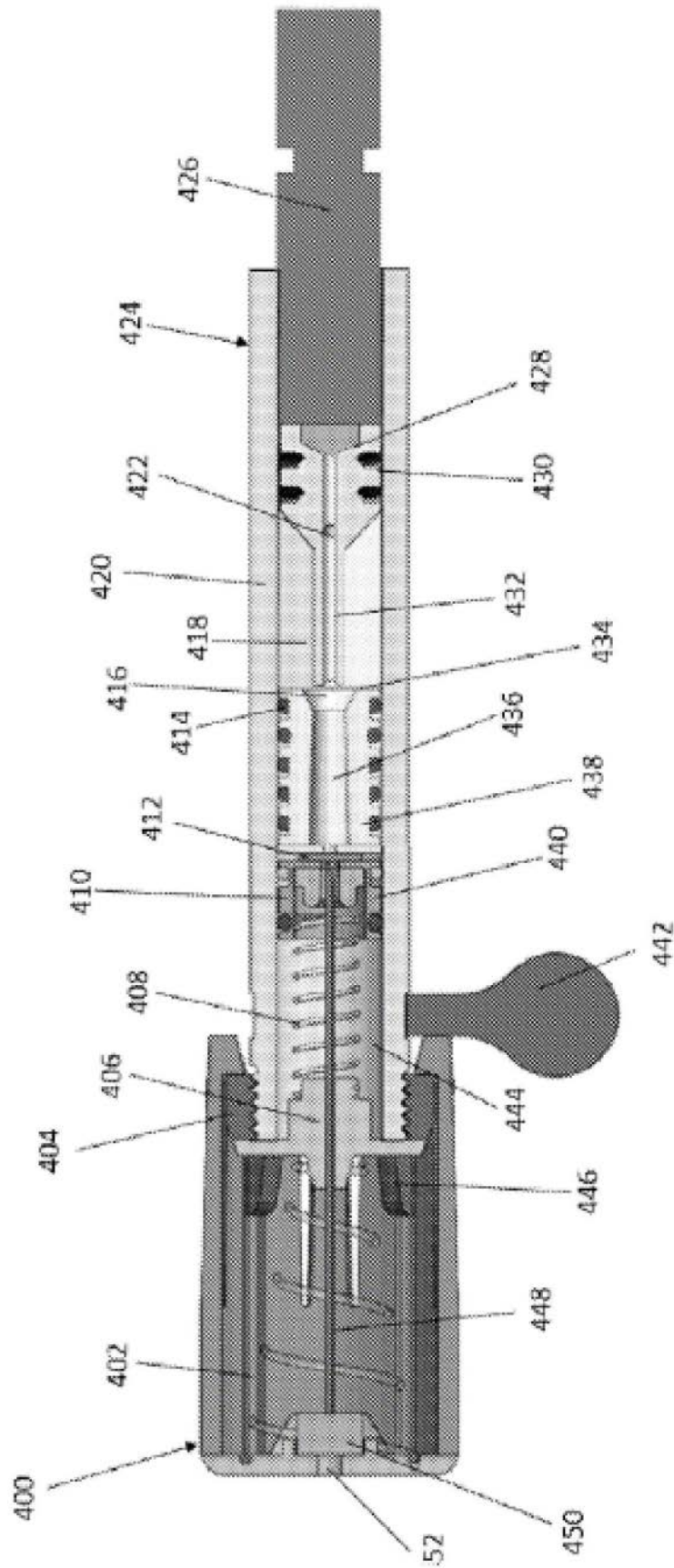


图4

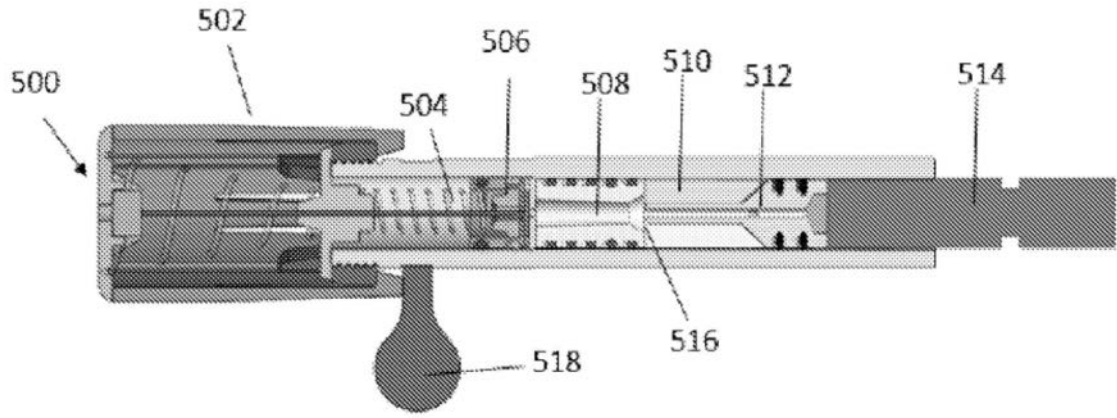


图5A

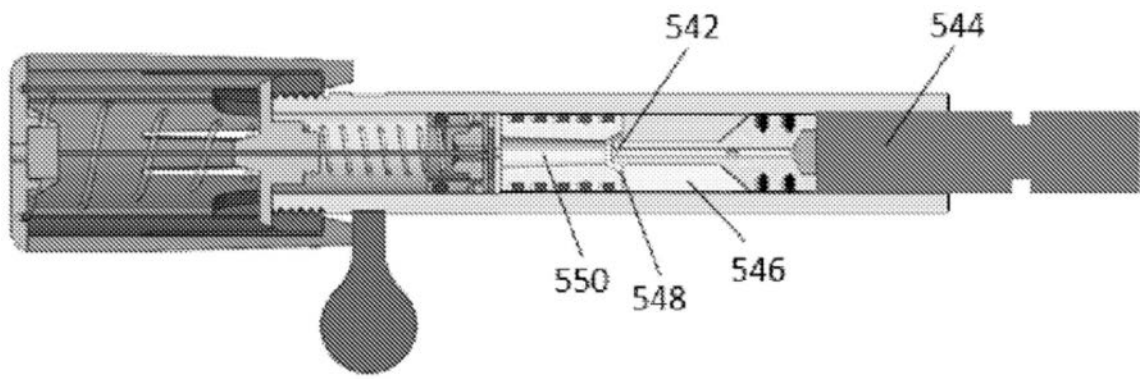


图5B

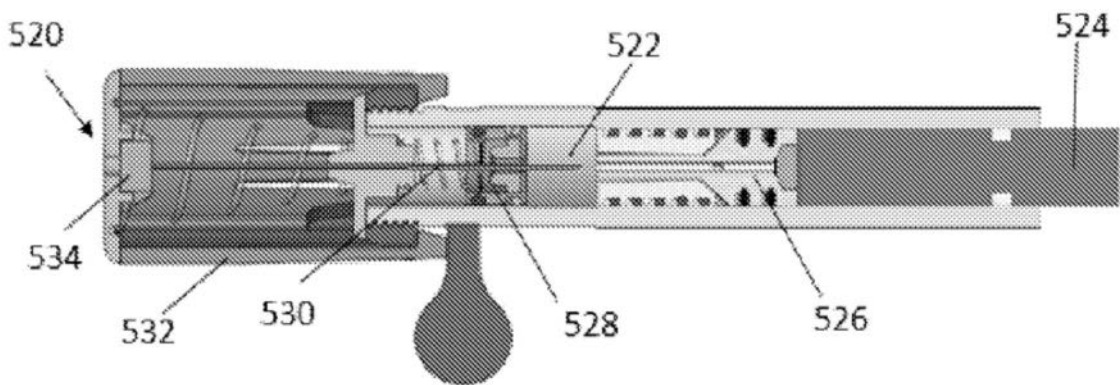


图5C

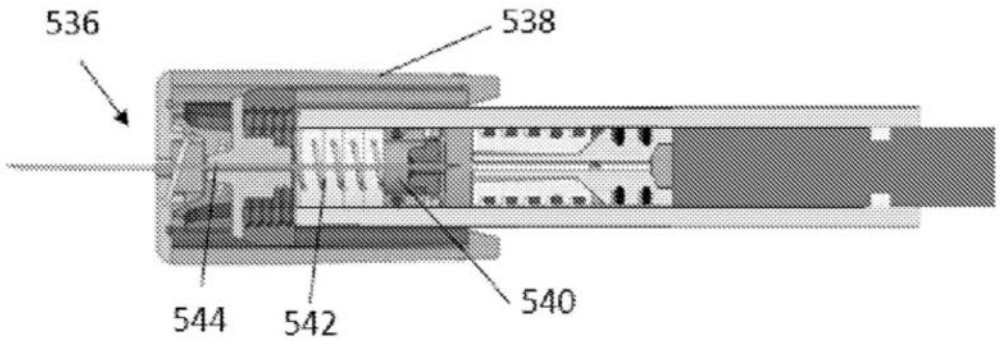


图5D

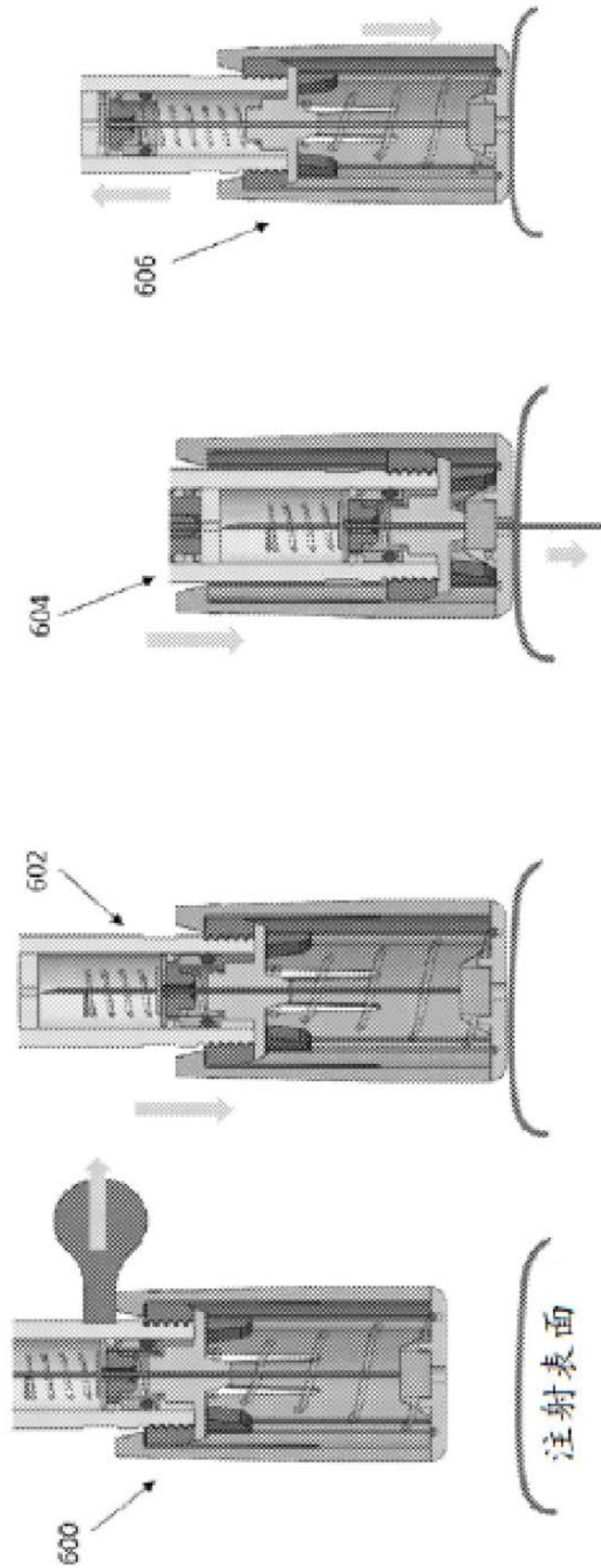


图6

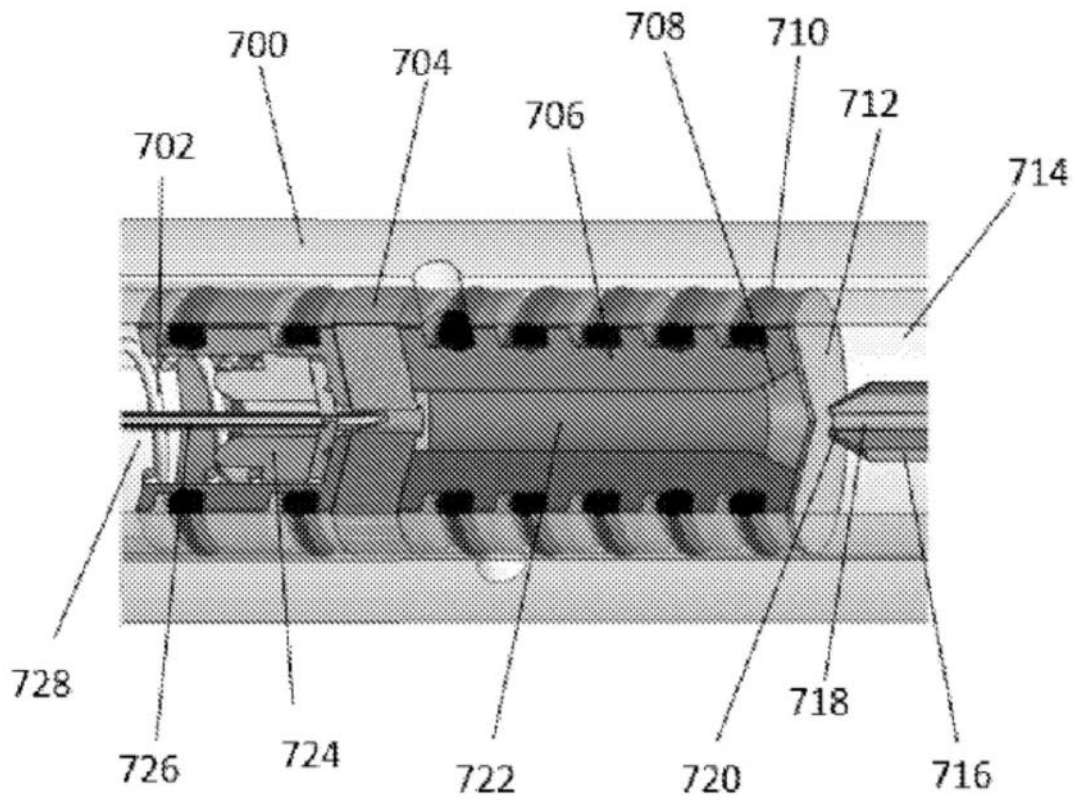


图7

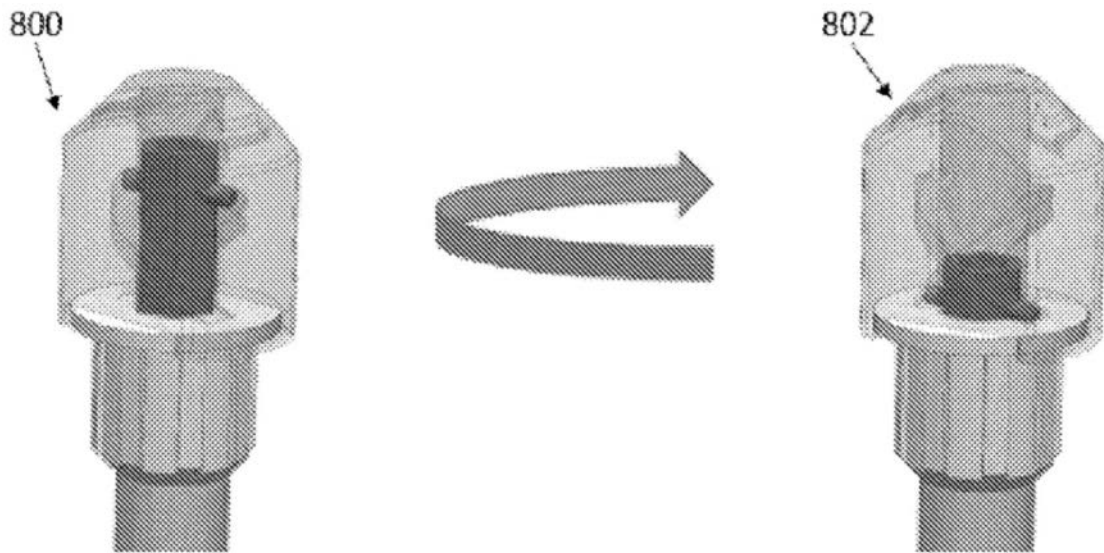


图8