



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113230486 A

(43) 申请公布日 2021.08.10

(21) 申请号 202110304779.6

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2014.12.18

A61M 5/14 (2006.01)

A61M 5/19 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61M 5/20 (2006.01)

61/917,925 2013.12.18 US

A61M 5/24 (2006.01)

62/016,260 2014.06.24 US

A61M 5/28 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61M 5/32 (2006.01)

201480075650.0 2014.12.18

A61M 5/44 (2006.01)

(71) 申请人 温德加普医疗股份有限公司

A61K 9/08 (2006.01)

地址 美国马萨诸塞州

A61K 31/137 (2006.01)

(72) 发明人 布兰特·A·布钦内

亚当·R·斯坦德利

克里斯托弗·J·斯捷潘尼扬

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

代理人 郑斌 陈九洲

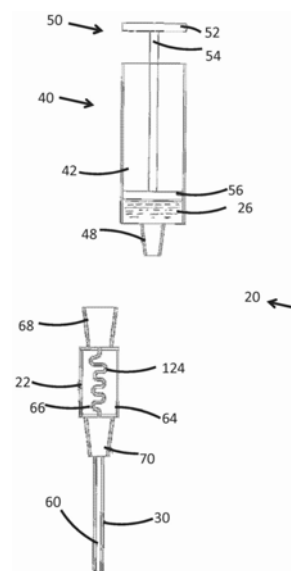
权利要求书1页 说明书26页 附图12页

(54) 发明名称

药物混合和递送系统及方法

(57) 摘要

本发明涉及药物混合和递送系统及方法。本公开内容提供了制备医用溶液的方法。在一些方面,所述医用溶液可由在自动注射器中混合第一液体与第二液体或者混合固体组分与液体来制备。在一些方面,由混合释放的热量可提高干药剂在所述溶液中的溶解。



1. 在自动注射器中制备医用溶液的方法,其包括混合所述自动注射器之第一室中的干肾上腺素和来自所述自动注射器之第二室的第一液体,其中所述第一液体包含酸。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一液体的pH为0.1至6.0。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一液体的pH为1.0至5.0。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述酸是HCl、磷酸或硫酸。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一液体为无菌的。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述第一液体包含一种溶剂。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述第一液体包含水。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述干肾上腺素在与所述第一液体混合后形成容易溶解的盐。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述干肾上腺素是游离碱形式的肾上腺素。

10. 用于在自动注射装置或预填充注射器或针组件中形成肾上腺素溶液的方法,其包括以下步骤:

将干肾上腺素置于自动注射装置的室中;

将pH优化溶液置于所述自动注射装置内的分开的室中,其中所述pH优化溶液包含酸;

激活所述自动注射装置并使所述干肾上腺素被所述pH优化溶液溶解,其中肾上腺素溶液在所述自动注射装置内部形成。

药物混合和递送系统及方法

[0001] 本申请是申请日为2014年12月18日、申请号为201480075650.0、发明名称为“药物混合和递送系统及方法”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本发明根据35U.S.C.§119(e)要求于2013年12月18日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.61/917,925的优先权和于2014年6月24日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.62/016,260的优先权,其各自的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及药物混合和递送系统及方法。

背景技术

[0005] 遭受某些医疗状况的个体常常需要就近存放自动注射器或预填充注射器以满足医疗需要。这种自动注射器或预填充注射器的一些实例是糖尿病患者的胰岛素笔(insulin pen)、食物和昆虫叮咬变态反应患者的肾上腺素(epinephrine)自动注射器,以及处于暴露于野外化学和/或生物毒素风险中的士兵的解毒剂。

[0006] 暴露于某些物质(诸如,例如,花生、贝类、蜂毒、某些药物、毒素等)可引起敏感个体的变态反应。这种变态反应可导致过敏性休克。这可引起血压急剧下降、荨麻疹、和/或严重的气道收缩并且可以是威胁生命的状况。敏感个体对变应原的响应可随时间逐渐或突然增加或减少,使得大部分那些敏感个体需要溶液以减轻过敏性休克的影响。对减轻这种暴露的影响快速响应可防止损伤和/或死亡。例如,在某些情况下,注射肾上腺素(即,肾上腺素(adrenaline))可基本上和/或完全缓解变态反应。

[0007] 对于变态反应,例如,变态反应可发生在物理上远离最近的医院或医疗设施的地方。例如,蜂蜇伤更有可能发生在室外而不是室内。含有花生的食品更有可能被供应给远离可控家庭环境(如在棒球场)的个体。

[0008] 因为当个体遭受变态反应时紧急医疗设施可能不可用,因此一些个体携带药剂递送装置(诸如,例如,自动注射器)以响应于变态反应迅速自我施用肾上腺素。附近具有肾上腺素自动注射器使得在暴露于变应原后可紧急介入以降低和/或反转威胁生命的过敏反应的副作用。

[0009] 对于需要随身携带肾上腺素自动注射器的患者,药剂的热稳定性谱可存在一个问题。患者必须以防止其药剂暴露于可控室温以外的过热或过冷的方式照管其药剂。不这样做可使药剂迅速降解并导致药物不具有应对过敏性休克发作的推荐效力。

发明内容

[0010] 在一些实施方案中,本发明的一些方面涉及可快速溶解和/或重构以用于递送至患者(例如,人患者)的干药物组合物(例如,干粉末组合物)。根据本发明的一些方面,干组合物相对于液体组合物具有几个优点,包括随时间和暴露于温度变化之后的稳定性(例如,

长货架期、效力和/或手性稳定性)增加。

[0011] 在一些实施方案中,干药物组合物包含肾上腺素游离碱。在一些实施方案中,干药物组合物包含L-肾上腺素游离碱。在一些实施方案中,干药物组合物包含肾上腺素盐。在一些实施方案中,肾上腺素盐是肾上腺素的马来酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、酸式酒石酸盐、酒石酸氢盐或硫酸盐。在一些实施方案中,肾上腺素盐是盐酸肾上腺素。在一些实施方案中,肾上腺素盐是重酒石酸肾上腺素。在一些实施方案中,肾上腺素盐是硼酸肾上腺素(epinephrine borate)。在一些实施方案中,肾上腺素是L-肾上腺素。在一些实施方案中,干药物组合物还包含盐和/或抗氧化剂。在一些实施方案中,干药物组合物包含偏亚硫酸氢钠和/或甘露醇(manitol)。

[0012] 在一些实施方案中,干药物组合物通过将药物溶液干燥(例如,通过真空干燥、冷冻干燥、冻干、或任何合适的干燥技术,因为本发明的一些方面并不受限于此方面)来制备。在一些实施方案中,将干药物作为干粉末置于自动注射器内部。在一些实施方案中,干组合物可具有允许有效且快速重构的任何合适的颗粒尺寸。在一些实施方案中,干药物的颗粒尺寸可通过将药物溶液在有限容积内干燥来控制。例如,在一些实施方案中,将药物溶液在自动注射器的界限内(例如,在自动注射器的一个或更多个微流体通道内)干燥。结果,干燥的药物组合物的颗粒尺寸与微流体通道的直径可为一个量级(例如,直径为约1微米至约500微米)。然而,在一些实施方案中可使用更小或更大的颗粒尺寸。

[0013] 应当理解,干燥的药物组合物可仅包含药物和/或任何存在于药物溶液中的其他分子(例如,一种或更多种盐、稳定剂、抗氧化剂等、或其任意组合)。

[0014] 还应当理解,可根据使用条件和组合物(例如,药物和组合物的其他组分)的性质将组合物干燥至不同程度。在一些实施方案中,干组合物具有按重量计小于50%的水、按重量计小于40%的水、按重量计小于30%的水、按重量计小于20%的水、按重量计小于10%的水、按重量计小于5%的水、按重量计小于1%的水、按重量计小于0.1%的水、按重量计小于0.01%的水或更少。

[0015] 还应当理解,干药物组合物可通过暴露于水或任何合适的溶剂(水性或非水性)溶解和/或混合和/或重构,有或没有盐和/或其他缓冲液或组分。

[0016] 因此,在一些实施方案中,本公开内容提供了包含作为干组分的药剂的药物组合物。药剂可置于液相之外并作为干药剂(例如,作为冻干、喷雾干燥、真空干燥或化学衍生的粉末)储存。干药剂的优点在于货架期延长、温度易感性降低、效力更大和具有经受较长时间和通过较宽温度范围环境的潜力。

[0017] 在一些实施方案中,本发明的一些方面涉及包含如本文所述的干药物组合物(例如,干药物粉末)的密封容器。在一些实施方案中,所述密封容器被合并到注射器的壳体中。在一些实施方案中,所述密封容器是注射器中的微流体通道并且其中所述通道与液体储库相连。在一些实施方案中,将干药物置于微流体通道内部。

[0018] 在一些实施方案中,本发明的一些方面涉及包含干药物组合物的注射器。

[0019] 在一些实施方案中,干药物组合物可在注射器装置中制备和/或递送。在一些实施方案中,注射器装置还包含液体储库,其可被接通以将流体递送到干组合物以在临注射之前增溶和/或再水化和/或溶解药物。在一些实施方案中,注射器是当激活该注射器时自动混合干药物组合物与流体的自动注射器。

[0020] 在一些实施方案中,将干药物作为干粉末置于自动注射器的界限内,例如,L-肾上腺素游离碱的加载。在一些实施方案中,使用研钵和研杵对干药物(例如,L-肾上腺素游离碱)进行研磨以减小颗粒尺寸并提高溶解速率。在一些实施方案中,使用另一种方法对L肾上腺素游离碱进行研磨。

[0021] 在一些实施方案中,本发明的一些方面涉及如下将药物(例如,肾上腺素)递送至对象的方法:通过用足以溶解干药物(例如,足以溶解至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、约95%、或90%至100%的干药物)的溶液溶解和/或再水化和/或混合干组合物(例如,干肾上腺素),并通过注射(例如,在溶解药物之后立即)将溶解的药物(以及,在一些实施方案中,一些量的未溶解的药物)递送至对象。在一些实施方案中,这可通过如下来实现:用干药物和溶解干药物的溶液预加载自动注射器并通过激活所述自动注射器引起药物的混合和溶解。在一些实施方案中,溶解干药物的溶液是用缓冲液优化pH的溶液。其中优化的pH意指将导致多种形式的肾上腺素溶解的pH。在一些实施方案中,缓冲液是酸。在一些实施方案中,缓冲液是盐酸。在一些实施方案中,施用肾上腺素溶液。在一些实施方案中,施用L肾上腺素溶液。在一些实施方案中,施用肾上腺素盐溶液。在一些实施方案中,肾上腺素盐是肾上腺素的马来酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、酸式酒石酸盐、酒石酸氢盐或硫酸盐。在一些实施方案中,肾上腺素盐是HCl肾上腺素、重酒石酸肾上腺素或硼酸肾上腺素。在一些实施方案中,混合在注射之前在自动注射器中进行。在一些实施方案中,混合在注射之前在预填充注射器中进行。在一些实施方案中,对象是人对象。在一些实施方案中,对象是非人。

[0022] 在另一个方面,本公开内容提供了通过利用由溶解治疗化合物的溶液的成分释放的能量来制备医用溶液的方法。

[0023] 在一个方面,本文提供了由干药剂组合物制备医用溶液的方法。这样的方法包括混合第一液体与第二液体以产生混合物。在一些实施方案中,两种液体的混合产生热量以提高干药剂在混合物中的溶解性。在一些实施方案中,在接触干药剂组合物之前,将第一液体和第二液体混合在一起。然而,应当理解,在一些实施方案中,所述液体之一可在与另一种液体混合之前接触干药剂组合物,或者可同时将两种液体和干药剂组合物混合在一起,本公开内容的各方面并不受限于此方面。

[0024] 在另一个方面,本文提供了包含干药剂、第一液体和第二液体的医疗药盒。在一些实施方案中,由混合第一液体和第二液体产生的热量来提高干药剂在混合物中的溶解性。

[0025] 在另一个方面,本发明提供了制备医用溶液的方法,包括混合固体组分与液体以产生溶液。固体组分和液体的混合将产生热量以提高干药剂在溶液中的溶解性。

[0026] 在另一个方面,本文提供了包含干药剂和液体的医疗药盒。混合干药剂与液体将产生热量以提高干药剂在混合物中的溶解性。

附图说明

[0027] 图1示出了用于单级(single-stage)混合和注射过程的方法。

[0028] 图2A-B示出了两步混合然后注射所混合或溶解的溶液。

[0029] 图3示出了多步溶解方法,包括快速溶解步骤,随后是pH调节步骤以使得溶液适合于注射。

[0030] 图4示出了使用本发明方法的注射系统20的一个非限制性实施方案。

[0031] 图5A和5B示出了经构造以容纳第一液体和第二液体的双湿室注射装置的一个非限制性实施方案,所述第一液体和所述第二液体结合形成放热反应以帮助干药剂在流体通道中溶解。

[0032] 图6示出了使用本发明方法的注射系统300的一个非限制性实施方案。

[0033] 图7是示例的混合器的放大部分之截面图的一个非限制性实施方案。

[0034] 图8示出了配备有围绕干药剂小瓶的盘管形式之换热器的注射装置的一个非限制性实施方案。可经由混合多种液体和/或混合至少一种液体与至少一种固体组分产生热量。

[0035] 图9示出了配备有换热器的注射装置的一个非限制性实施方案,所述换热器具有围绕包含干药剂的小瓶的夹套(jacket)。可经由混合多种液体和/或混合至少一种液体与至少一种固体组分产生热量。

[0036] 图10示出了配备有微流体换热器的注射装置的一个非限制性实施方案。可经由通过微流体通道混合多种液体和/或混合至少一种液体与至少一种固体组分产生热量。微流体通道是闭环的形式,与药剂成分的混合通道分开。示例的注射装置示出了由混合两种液体反应物产生的热量。可以理解,示例的微流体换热器也可应用于传输由混合至少一种液体与至少一种固体组分产生的热量。可添加多个小瓶以容纳更多的产热组分。

[0037] 图11示出了配备有微流体换热器的注射装置的一个非限制性实施方案。可经由通过微流体通道混合多种液体和/或混合至少一种液体与至少一种固体组分产生热量。示例的注射装置示出了由混合液体和固体组分产生的热量。可以理解,示例的微流体换热器也可应用于传输由混合液体产生的热量。可添加多个小瓶以容纳更多的产热组分。

具体实施方式

[0038] 本文提供了制备包含治疗剂的医用溶液的方法。在一些实施方案中,本发明的一些方面涉及通过制备干药物组合物(例如,干盐形式)使药物稳定并使药物不易发生温度引起的降解,所述药物组合物可容易地重构(例如,在自动注射器的情况下)以用于递送至患者。

[0039] 干组合物可由如用于药物制剂的任何合适方法制备。例如,药物可以是化学衍生的、冻干的(冷冻干燥的)和/或喷雾干燥的和/或使用任何其他技术将药物和/或药剂制成干燥形式。然而,在一些实施方案中,经干燥的药物可容易且快速地溶解以使得干组合物可用于还包含液体组分的自动注射器是重要的,所述液体组分可在激活自动注射器之后(例如,临注射之前或在注射时)与干药物混合以将干药物溶解。

[0040] 存在许多包含某种形式的肾上腺素的常见药物制剂,包括用于治疗心脏骤停以及过敏症的那些。由于肾上腺素游离碱的不溶性,用于医疗保健的肾上腺素成品剂型通常使用酸配制以形成盐酸盐、重酒石酸盐或硼酸盐。

[0041] 肾上腺素游离碱仅微溶于水,而一些肾上腺素盐容易溶解。然而,当用酸(如用盐酸)将pH适当地调节至pH 6以下、pH 5以下、pH为2至5、pH为1至5时,肾上腺素游离碱变得更加可溶。将偏亚硫酸氢盐添加到溶液中也帮助肾上腺素游离碱更容易地溶解到溶液中。当用于药物应用时,肾上腺素通常作为溶于水或等同物以形成溶液的盐施用。

[0042] 在一些实施方案中,本发明的一些方面涉及干燥的肾上腺素组合物。在一些实施方案中,组合物包括化学衍生的、冻干的、喷雾干燥的、真空干燥的或用于制备物质的干组

合物的其他方法,其包含以下组分的一种或更多种或所有:肾上腺素、酸或者肾上腺素和酸一起;氯化钠或者添加以调节张力的其他盐或化合物;偏亚硫酸氢钠或其他抗氧化剂和/或甘露醇。若干实施方案的酸可如盐酸、硫酸、磷酸、马来酸等。

[0043] 在一些实施方案中,使用干燥(例如,冷冻干燥)形式的盐酸(-)-肾上腺素(EpiHCl)。应当理解,(-)-肾上腺素也被称为L-肾上腺素。通过干燥(例如,冷冻干燥)活性成分,其在水中可以是易溶的。在医用溶液中配制的游离碱肾上腺素利用盐酸来溶解,其在溶液中有效地将游离碱转变成可溶性盐。因此,如本文所述盐酸(-)-肾上腺素的重构(例如,在自动注射器的情况下)相当于使用盐酸配制肾上腺素碱。

[0044] 在一个实施方案中,将L-肾上腺素游离碱置于自动注射器内部,例如,在一个室中。将pH用HCl或任何其他酸优化的溶液置于另一个室中。在一个实施方案中,HCl溶液为1M或更高。在一些实施方案中,HCl溶液为0.1M或更高。在一些实施方案中,HCl溶液为0.01M或更高。在一些实施方案中,HCl溶液为0.001M或更高。在一些实施方案中,HCl溶液为0.0001M或更高。在一些实施方案中,HCl溶液为0.00001M或更高。在一些实施方案中,HCl溶液为0.000001M或更高。

[0045] 在一个实施方案中,另外的组分(如偏亚硫酸氢盐(metabisulfite)、氯化钠和其他物质)也可以包含在用于溶解肾上腺素的溶液中。在一个实施方案中,激活自动注射器和/或在pH优化的溶液和肾上腺素游离碱之间创建流体连通引起肾上腺素游离碱易溶解到溶液中并被注入到患者中,均以一步实现(图1)。

[0046] 在另一个实施方案中,肾上腺素游离碱的溶解以一步发生,并将溶解的溶液保持在自动注射器或预填充注射器内部直至随后步骤和/或使用者的输入引起肾上腺素的液体剂量被注射到体内(图2A和2B)。

[0047] 在一个实施方案中,使用第一溶液(例如,pH优化溶液)将肾上腺素游离碱溶解到溶液中以使得溶解物质的pH在pH 6以下、在pH 5以下、在pH 4以下、在pH 3以下、在pH 2以下、为pH2至5。在一个实施方案中,其次用第二溶液(例如,pH调节溶液)对溶解的肾上腺素溶液进行调节以使最终pH对于施用是生理学上可接受的。

[0048] 在某些实施方案中,第一溶液(例如,pH优化溶液)的pH能够使药剂干粉末(例如,肾上腺素干粉末)溶解或增溶。在某些实施方案中,第一溶液包含酸。在某些实施方案中,第一溶液包含碱。在某些实施方案中,第一溶液包含缓冲液。

[0049] 在某些实施方案中,第二溶液(例如,pH调节溶液)能够调节药剂溶液(例如,肾上腺素溶液)的pH例如以得到生理学上可接受的pH。在某些实施方案中,第二溶液包含酸。在某些实施方案中,第二溶液包含碱。在某些实施方案中,第二溶液包含缓冲液。

[0050] 在一些实施方案中,用于调节溶解溶液之pH的缓冲剂包含在接收溶解溶液的储库内部。例如,如果溶解之后pH降低至pH 2以下,则该缓冲剂可以存在以提高溶解溶液的pH至pH 2以上。在一个实施方案中,pH调节溶液是水。在一个实施方案中,pH调节溶液是碱。在一个实施方案中,pH调节溶液是氢氧化钠。通过pH调节缓冲液调节pH,溶液变得适合于注射。

[0051] 在一些实施方案中,对每种溶液的组分进行称重和测量以使治疗剂或药剂(例如,L-肾上腺素)在溶液中的最终浓度为1mg/ml。在一个实施方案中,治疗剂或药剂(例如,L-肾上腺素)的最终浓度为0.8mg/ml至1.2mg/ml。在一个实施方案中,治疗剂或药剂(例如,L-肾上腺素)的最终浓度为0.7mg/ml至1.3mg/ml。在一些实施方案中,治疗剂或药剂(例如,L-肾

上腺素)的最终浓度小于0.8mg/ml,例如小于0.7mg/ml。在一些实施方案中,治疗剂或药剂(例如,L-肾上腺素)的最终浓度大于1.2mg/ml,例如大于1.3mg/ml。

[0052] 在一些实施方案中,一种或更多种组分(例如,一种或更多种酸、碱、缓冲液、盐、赋形剂、治疗剂、药剂、药物或本文所述其他组分)的浓度为1nM至1M,例如,1nM至1 μ M、1 μ m至1mM、1mM至10mM、10mM至100mM、100mM至500mM、500mM至1M、约1mM、约5mM、约10mM、约50mM、约100mM、约500mM、约1M、或更高或更低,取决于组分和/或应用。

[0053] 在一些实施方案中,本发明的一些方面可用于制备这样的干药物形式:a)其在延长的时间阶段内是稳定的,并且b)其可迅速溶解和/或混合和/或重构成注射用液体形式。在一些实施方案中,将干药物组合物与液体一起储存在注射器壳体中,所述液体与所述干组合物是分开的直至激活。激活可使用任何合适的技术或通道、储库、密封件的组合、和/或可用于控制干相和液相之储存和混合的机电元件使液相和干相接触。

[0054] 在一些实施方案中,本发明的一些方面涉及干肾上腺素组合物。如所有的药剂、药物或解毒剂一样,肾上腺素具有使用期限,在使用期限内其可接受地有效,超出使用期限其可能发生降解并且其效力损失不可接受的量。此外,当经历大的温度波动时,特别是当温度超过肾上腺素可接受的储存温度时,肾上腺素的降解可加速。根据本发明的一些方面,溶液中的肾上腺素特别易受环境条件变化的影响。例如,为了保持肾上腺素溶液的效力,典型的肾上腺素自动注射器制造商推荐将装置储存在可控室温(20°C-25°C,可允许温度偏移到低至15°C和高达30°C)下。如果准确地保持该温度范围内,则肾上腺素可在从生产日期起保持稳定多达20个月。肾上腺素和/或自动注射器超出此推荐温度范围以外的任何偏差可引起肾上腺素失去效力,导致肾上腺素不太有效并且可能不足以反转过敏性休克的影响。除热不稳定性以外,当肾上腺素暴露于光、氧气和某些物质时,其也可发生降解。

[0055] 如本文使用的pH优化溶液指具有改变混合物pH之能力的溶液。在某些实施方案中,pH优化溶液促进干药剂的溶解。在某些实施方案中,优化溶液是如本文一般描述的酸。在某些实施方案中,优化溶液是如本文一般描述的碱。在某些实施方案中,pH优化溶液是缓冲液。

[0056] 如本文使用的pH调节溶液是可改变溶液的pH值的溶液。在某些实施方案中,pH调节溶液调节溶液的pH为适合于施用的生理上可接受的pH。在某些实施方案中,pH调节溶液是如本文一般描述的酸。在某些实施方案中,pH调节溶液是如本文一般描述的碱。在某些实施方案中,pH调节溶液是如本文一般描述的缓冲液。在某些实施方案中,pH调节溶液是盐。

[0057] 如本文一般定义的酸是在水溶液中解离以产生H⁺的化学物质。在某些实施方案中,酸是有机酸。某些实施方案中,酸是无机酸。酸的实例包括但不限于:1-羟基-2-萘甲酸、2,2-二氯乙酸、2-羟基乙磺酸、2-氧代戊二酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基水杨酸、乙酸、己二酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸(glycolic acid)、马尿酸、氢溴酸、盐酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、硝酸、油酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸(pamoic acid)、磷酸、丙酸、焦谷氨酸、水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、硫氰酸、甲苯磺酸或十一碳烯酸。在一些实施方案中,酸是盐酸、硫酸、磷酸、马来酸、1-羟基-2-

萘甲酸、2,2-二氯乙酸、2-羟基乙磺酸、2-氧代戊二酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基水杨酸、乙酸、己二酸、抗坏血酸(L)、天冬氨酸(L)、苯磺酸、苯甲酸、樟脑酸(+)、樟脑-10-磺酸(+)、羊蜡酸(癸酸(decanoic acid))、己酸(己酸(hexanoic acid))、辛酸(辛酸(octanoic acid))、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸(D)、葡萄糖酸(D)、葡萄糖醛酸(D)、谷氨酸、戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、异丁酸、乳酸(DL)、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸(-L)、丙二酸、扁桃酸(DL)、甲磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、硝酸、油酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸、磷酸、丙酸、焦谷氨酸(-L)、水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸(+L)、硫氰酸、甲苯磺酸(p)或十一碳烯酸。在一些实施方案中,酸是硫酸、盐酸、氢溴酸、硝酸、磷酸、高氯酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、丙二酸、酒石酸、或其组合。在某些实施方案中,酸是盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、酒石酸、苹果酸、丙二酸、马来酸、富马酸、琥珀酸或甲酸。

[0058] 如本文一般定义的碱是在水溶液中解离以产生 OH^- 的化学物质。在某些实施方案中,碱是有机碱。在某些实施方案中,碱是无机碱。在某些实施方案中,碱是氢氧化物型碱(alkaline base)。碱的实例包括但不限于:柠檬酸钠、乙酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铵、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化铁、氢氧化锌、氢氧化铜、氢氧化锰、氢氧化铝、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺、或其组合。在一些实施方案中,碱是氢氧化钠或氢氧化钾。

[0059] 如本文使用的术语“缓冲液”指缓冲剂或包含一种或更多种缓冲剂的缓冲溶液。如本文一般定义的缓冲剂是在添加另一种酸或碱之后用于保持溶液pH接近挑选的值的弱酸或弱碱。缓冲剂的作用是当将酸或碱添加到溶液中时防止pH迅速变化。示例的缓冲剂包括但不限于:柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙(calcium glubionate)、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、D-葡萄糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、三代磷酸钙、氢氧化钙磷酸盐、乙酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、钾磷酸盐混合物(potassium phosphate mixture)、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、钠磷酸盐混合物(sodium phosphate mixture)、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇、及其混合物。在某些实施方案中,缓冲液是钠盐、钙盐、钾盐或铵盐。在某些实施方案中,缓冲液是柠檬酸盐、乙酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硝酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐或马来酸盐。在某些实施方案中,缓冲液是柠檬酸钠、乙酸钠、氢氧化钾、柠檬酸钾、乙酸钾、琥珀酸钠或琥珀酸钾。

[0060] 如本文使用的第一液体可以是溶剂或溶液。在一些实施方案中,第一液体是单一溶剂。在一些实施方案中,第一液体是包含pH优化剂和单一溶剂的溶液。在一些实施方案中,第一液体包含水。在一些实施方案中,第一液体包含水和pH优化剂。在一些实施方案中,pH优化剂是如本文一般定义的酸。在一些实施方案中,pH优化剂是HCl。在一些实施方案中,第一液体是包含HCl的水溶液。在一些实施方案中,pH优化剂是如本文一般定义的碱。在一些实施方案中,pH优化剂是氢氧化物型碱。

[0061] 在一些实施方案中,第一液体的pH为约0.1至约6.9。在一些实施方案中,第一液体的pH为约0.5至约5.0。在一些实施方案中,第一液体的pH为约1.0至约5.0。在一些实施方案中,第一液体的pH为约2.0至约5.0。在一个实施方案中,第一液体的pH为约0.1至约6.0。在一个实施方案中,第一液体的pH为约0.1至约5.0。在一个实施方案中,第一液体的pH为约0.1至约4.0。在一个实施方案中,第一液体的pH为约0.1至约3.0。在一个实施方案中,第一液体的pH为约0.1至约2.0。在一个实施方案中,第一液体的pH为约0.1至约1.0。在一个实施方案中,第一液体的pH为约0.01至约2.2并且干药剂是肾上腺素。

[0062] 在一些实施方案中,第一液体的pH为约7.0至约13.5。在一些实施方案中,第一液体的pH为约8.0至约13.5。在一些实施方案中,第一液体的pH为约9.0至约13.5。在一些实施方案中,第一液体的pH为约9.5至约13.5。在一些实施方案中,第一液体的pH为约9.5至约13.5并且干药剂是胰高血糖素。

[0063] 本公开内容还提供了医用溶液的成分和由固体形式的治疗剂在短时间内(例如,几分钟至几秒)制备医用溶液的方法。本公开内容的一些方面涉及由混合医用制剂的两种或更多种成分产生能量(例如,以温度改变的形式)并使用该能量来帮助制备适合施用至对象的药剂溶液。

[0064] 本文提供的方法在固体形式的药物与液体接触时不容易溶解的情况下有利。在这种情况下,典型的制备方法涉及在施用之前另外的时间和能量(例如,剧烈摇动几分钟)以溶解和/或重构药物。这种摇动在紧急环境下需要立即药物递送的情况下可能是不利的。在另一些情况下,例如,在固体药物的这种类型的重构可产生泡沫或其他不适于注射的形式,或者在重构期间药物降解的情况下,可能难以在预填充注射器或自动注射器中产生适合于施用的溶液。本公开内容通过利用由混合医用溶液的两种或更多种成分(例如,一种液体组分与另一种液体组分或固体组分)产生的能量(例如,热量)克服摇动的缺点。能量(例如,热量)可被重吸收以促进干药剂的溶解。由本文所述的方法制备的医用溶液可以以任何途径或通过任何装置施用,例如,预填充注射器或自动注射器装置(例如,EpiPen)。

[0065] 在一个方面,本发明提供了由干药剂制备医用溶液的方法,包括混合第一液体与第二液体以产生混合物。两种液体的混合产生热量以提高干药剂在混合物中的溶解性。在某些实施方案中,本发明提供了由干药剂制备医用溶液的方法,包括混合第一液体、第二液体和至少另一种液体以产生混合物。至少两种液体的混合产生热量以提高干药剂在混合物中的溶解性。

[0066] 在一些实施方案中,混合第一液体和第二液体的放热化学反应释放热量。如本文使用的放热反应是释放光或热量形式的能量的化学反应。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至5000千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至3000千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至1000千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至500千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至300千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至100千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至50千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至30千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至20千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗

剂至10千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约1千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约5千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约10千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约20千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约30千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约40千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约50千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约1千卡/mol治疗剂且至多约100千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约5千卡/mol治疗剂且至多约100千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约10千卡/mol治疗剂且至多约100千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约20千卡/mol治疗剂且至多约100千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约30千卡/mol治疗剂且至多约100千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约40千卡/mol治疗剂且至多约100千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约50千卡/mol治疗剂且至多约100千卡/mol治疗剂。应当理解,每mol治疗剂释放的能量的量可通过提供合适比例的产热试剂(例如,第一和第二溶液或液体和固体组分)与治疗剂来确定。混合如本文所述的产热试剂(例如,第一和第二溶液或液体和固体组分)释放热量或能量。在一些实施方案中,热量被混合物中干药剂的溶解重吸收。

[0067] 在一些实施方案中,随后将干药剂添加到由第一液体和第二液体形成的混合物中。在一些实施方案中,将干药剂添加到第一液体中,之后将所述第一液体与第二液体混合。

[0068] 如本文使用的干药剂可以是任何固体形式。在一些实施方案中,干药剂是粉末。在一些实施方案中,粉末状形式的干药剂由使液体药剂冻干来制备。在一些实施方案中,粉末状形式的干药剂由医用溶液的喷雾干燥、真空干燥或以化学方法沉淀出来制备。在一些实施方案中,此干药剂为无定形的。在另一个实施方案中,此干药剂为结晶的。在一些实施方案中,干药剂可形成多孔基质。在一些实施方案中,干药剂可形成松散的粉末聚集物(assemblage)。在一些实施方案中,干药剂可形成松散的多孔基质聚集物。在一些实施方案中,干药剂可形成具有颗粒(例如,尺寸为约1nm至约1000 μ m)的松散的粉末聚集物。在一些实施方案中,干药剂可形成颗粒尺寸为约1nm至约500 μ m的松散的粉末聚集物。在一些实施方案中,干药剂可形成颗粒尺寸为约1nm至约100 μ m的松散的粉末聚集物。在一些实施方案中,干药剂可形成颗粒尺寸为约1nm至约50 μ m的松散的粉末聚集物。在一些实施方案中,干药剂可形成颗粒尺寸为约1nm至约10 μ m的松散的粉末聚集物。在一些实施方案中,干药剂可形成颗粒尺寸为约1nm至约1 μ m的松散的粉末聚集物。在一些实施方案中,干药剂可形成颗粒尺寸为约1nm至约500nm的松散的粉末聚集物。在一些实施方案中,干药剂可形成由具有颗粒(例如,尺寸为约1nm至约1000 μ m)的多孔基质组成的饼状物(cake)。在一些实施方案中,干药剂可形成由颗粒尺寸为约1nm至约500 μ m的多孔基质组成的饼状物。在一些实施方案中,干药剂可形成由颗粒尺寸为约1nm至约100 μ m的多孔基质组成的饼状物。在一些实施方案中,干药剂可形成由颗粒尺寸为约1nm至约50 μ m的多孔基质组成的饼状物。在一些实施方案中,干药剂可形成由颗粒尺寸为约1nm至约10 μ m的多孔基质组成的饼状物。在一些实施方案中,干药剂可形成由颗粒尺寸为约1nm至约1 μ m的多孔基质组成的饼状物。在一些实施方案中,干药剂可形成由颗粒尺寸为约1nm至约500nm的多孔基质组成的饼状物。在一些实

施方案中,干药剂可形成由颗粒尺寸为约1nm至约100nm的多孔基质组成的饼状物。

[0069] 在一些实施方案中,干药剂包含一种治疗剂。在一些实施方案中,干药剂包含两种或更多种治疗剂。在一些实施方案中,干药剂包含一种治疗剂和可药用赋形剂。在一些实施方案中,干药剂包含两种或更多种治疗剂和可药用赋形剂。

[0070] 如本文使用的治疗剂指通过影响身体的结构或功能用于治疗、预防、治愈或缓解疾病或病患的物质。治疗剂包括前药,在将前药置于预定的生理环境中之后其变得具有生物活性或更有活性。治疗剂的实例包括但不限于:小分子药物、肽、蛋白质、抗体、糖、多糖、核苷酸、寡核苷酸、适配体、siRNA、核酸、及其组合。

[0071] 在一些实施方案中,治疗剂是抗炎剂、抗微生物剂、抗真菌剂、抗寄生虫剂、抗炎剂、抗癌剂、用于治疗心血管疾病的药剂(agent)、用于治疗变态反应的药剂、或止痛剂。在一些实施方案中,治疗剂是用于治疗变态反应的药剂。在一些实施方案中,药剂用于治疗过敏症。在一些实施方案中,药剂是肾上腺素。

[0072] 示例的治疗剂包括但不限于抗炎药、解热药、解痉药或镇痛药,例如吲哚美辛、双氯芬酸、双氯芬酸钠、可待因、布洛芬、保泰松、羟保松、甲噻吡唑、阿司匹林、乙柳酰胺、对乙酰氨基酚、氨基比林、非那西丁、丁溴东莨菪碱、吗啡、托米多林、喷他佐辛、非诺洛芬钙、萘普生、selecip、valdecip和曲马多;抗风湿药,例如依托度酸;抗结核药,例如异烟肼和盐酸乙胺丁醇;心血管药物,例如二硝酸异山梨酯、硝酸甘油、硝苯地平、盐酸巴尼地平、盐酸尼卡地平、双嘧达莫、氨力农、盐酸茚诺洛尔、盐酸肼屈嗪、甲基多巴(methyldopa)、呋塞米、螺内酯、硝酸胍乙啶、利血平、盐酸氨磺洛尔(amosulalol hydrochloride)、赖诺普利、美托洛尔、匹鲁卡品和talcetin;抗精神病药,例如盐酸氯丙嗪、盐酸阿米替林、尼莫普利(nemonapride)、氟哌啶醇、盐酸苄哌丁苯、奋乃静、地西泮、劳拉西泮、氯氮革(chlorodiazepoxide)、阿地纳唑仑、阿普唑仑、哌甲酯、米那普仑(myrnasipran)、帕罗西汀(paroxetine)、利培酮和丙戊酸钠;镇吐药,例如甲氧氯普胺、盐酸lamocetron、盐酸格雷西隆、盐酸昂丹司琼和盐酸阿扎司琼;抗组胺药,例如马来酸氯苯那敏和盐酸苯海拉明;维生素,例如硝酸硫胺、醋酸生育酚、环硫胺(cyclothiamine)、磷酸吡哆醛、腺苷钴胺(cobamamide)、抗坏血酸和烟酰胺;抗痛风药,例如别嘌呤醇、秋水仙碱和丙磺舒;抗帕金森病药,例如左旋多巴和司来吉兰;镇静剂和安眠药,例如异戊巴比妥、溴异戊酰脲(bromuralyl urea)、咪达唑仑和水合氯醛;抗肿瘤药,例如氟尿嘧啶、卡莫氟、盐酸acralvidine、环磷酰胺和塞替派(thiodepa);抗过敏药,例如伪麻黄碱和特非那定;减充血剂,例如苯丙醇胺和麻黄次碱;糖尿病药物,例如醋磺己脲、胰岛素、甲苯磺丁脲、去氨加压素和格列吡嗪;利尿剂,例如氢氯噻嗪、泊利噻嗪和氨苯蝶啶;支气管扩张药,例如氨茶碱、富马酸福莫特罗和茶碱;镇咳药,例如磷酸可待因、那可汀、磷酸二甲啡烷(dimorfan Phosphate)和右美沙芬;抗心律失常药,例如硝酸奎尼丁、洋地黄毒苷、盐酸普罗帕酮和普鲁卡因胺;局部麻醉剂(topical anesthetics),例如苯佐卡因、利多卡因和盐酸地布卡因;抗惊厥药,例如苯妥英(phenytoin)、乙琥胺和扑米酮;合成的糖皮质激素,例如氢化可的松、泼尼松龙、曲安西龙和倍他米松;抗溃疡药,例如法莫替丁、盐酸雷尼替丁、西咪替丁、硫糖铝、舒必利、替普瑞酮、普劳诺托、5-氨基水杨酸、柳氮磺吡啶、奥美拉唑和兰索拉唑;中枢神经系统药物,例如茚氯秦、艾地苯醌、盐酸硫必利、盐酸二苯美仑和羟乙胺丁酸钙(calcium homopantothenate);抗高脂蛋白血症药,例如普伐他汀钠、辛伐他汀、洛伐他汀

和阿托伐他汀;抗生素,例如盐酸氨苄青霉素、酞磺酞胺、头孢替坦和交沙霉素;BPH治疗剂,例如盐酸坦舒洛新、甲磺酸多沙唑嗪和盐酸特拉唑嗪;影响子宫活动力的药物,例如branylcast、zafylcast、沙丁胺醇、氨溴索、布地奈德和瑞普特罗;前列腺素I衍生物的外周循环改善剂,例如贝拉普罗钠;抗凝血剂;降压药(hypotensives);用于治疗心功能不全的药剂;用于治疗多种糖尿病并发症的药剂;消化性溃疡治疗剂;皮肤溃疡治疗剂;用于治疗高脂血症的药剂;宫缩抑制剂(tocolytics);等。

[0073] 在某些实施方案中,治疗剂选自Agrylin(HCl阿拉瑞尼)、Akten(盐酸利多卡因)、Apokyn(盐酸阿朴吗啡)、Arestin(盐酸米诺环素)、Avandamet(马来酸罗格列酮和HCl二甲双胍)、Avelox I.V.(盐酸莫西沙星)、Cardizem(R)(注射用HCl地尔硫革)、Contrave(HCl纳曲酮和HCl安非布他酮)、Gemzar(HCl吉西他滨)、Hycamtin(盐酸拓扑替康)、Lamisil(盐酸特比萘芬)、Metozolv ODT(盐酸甲氧氯普胺)、Namenda(HCl美金刚)、Paxil(盐酸帕罗西汀)、Oxecta(HCl羟考酮)、Quillivant XR(盐酸哌甲酯)、Redux(盐酸右芬氟拉明)、Relpax(氢溴酸依利曲坦)、Reminyl(氢溴酸加兰他敏)、Renagel(盐酸司维拉姆(sevelamer hydrochloride))、Requip(盐酸罗匹利洛(ropinirole hydrochloride))、Ritalin LA(HCl哌甲酯)、Savella(盐酸米那普仑)、Strattera(HCl阿托莫西汀(atomoxetine HCl))、Tasigna(盐酸尼罗替尼一水合物(nilotinib hydrochloride monohydrate))、Tiazac(盐酸地尔硫革)、Valcyte(HCl瓦更昔洛韦)、Valtrex(HCl伐昔洛韦(valacyclovir HCl))、VERSED(HCl咪达唑仑)、Zanaflex(盐酸替扎尼定)、Zingo(盐酸利多卡因一水合物)、Ziprasidone(盐酸齐拉西酮)、Zolofte(HCl舍曲林)、Zometa(唑来膦酸(zoledronic acid))、Zyrtec(HCl西替利嗪)、胰高血糖素或舒马曲坦。

[0074] 可药用赋形剂包括适合于所需特定剂型的任何和所有的稀释剂、分散剂、悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。制剂和/或药物组合物药剂制造中的一般考虑可见于例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,1980)和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Lippincott Williams&Wilkins,2005)。

[0075] 如本文使用的第一液体可以是溶剂或溶液。在一些实施方案中,第一液体是单一溶剂。在一些实施方案中,第一液体是包含溶质和单一溶剂的溶液。在一些实施方案中,第一液体是包含两种或更多种溶剂的溶液。在一些实施方案中,第一液体包含溶剂和共溶剂(cosolvent)。在一些实施方案中,第一液体包含水。在一些实施方案中,第一液体是水。在一些实施方案中,第一液体是水溶液。在一些实施方案中,第一液体包含非水溶剂,例如,极性溶剂(例如,二甲基亚砆二甲基亚砆、乙酸乙酯、正丁醇、乙醇、异丙醇或正丙醇)或非极性溶剂(例如,烷烃如己烷)。在一些实施方案中,第一液体包含水和共溶剂。可与水一起使用的共溶剂的实例是PEG 300、丙二醇或乙醇。

[0076] 在一些实施方案中,第一液体还可包含非治疗剂。在一些实施方案中,第一液体是包含非治疗剂的水溶液。非治疗剂的作用是改变至少一种治疗剂的溶解性。在一些实施方案中,非治疗剂是酸。在一些实施方案中,非治疗剂是可药用酸。在一些实施方案中,非治疗剂是可药用有机酸。在一些实施方案中,非治疗剂是可药用无机酸。用于非治疗剂的酸的实例包括但不限于:1-羟基-2-萘甲酸、2,2-二氯乙酸、2-羟基乙磺酸、2-氧代戊二酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基水杨酸、乙酸、己二酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑酸、樟

脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、硝酸、油酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸、磷酸、丙酸、焦谷氨酸、水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、硫氰酸、甲苯磺酸或十一碳烯酸。在一些实施方案中，酸是硫酸、盐酸、氢溴酸、硝酸、磷酸、高氯酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、丙二酸、酒石酸、或其组合。

[0077] 在一些实施方案中，第一液体的pH小于约0.1。在一些实施方案中，第一液体的pH为约0.1至约6.9。在一些实施方案中，第一液体的pH为约0.5至约5.0。在一些实施方案中，第一液体的pH为约1.0至约5.0。在一些实施方案中，第一液体的pH为约2.0至约5.0。在一些实施方案中，第一液体的pH为约2.0至约4.0。

[0078] 如本文使用的第二液体可以是溶剂或溶液。在一些实施方案中，第二液体是单一溶剂。在一些实施方案中，第二液体是包含溶质和单一溶剂的溶液。在一些实施方案中，第二液体是包含两种或更多种溶剂的溶液。在一些实施方案中，第二液体包含溶剂和共溶剂。在一些实施方案中，第二液体包含水。在一些实施方案中，第二液体是水。在一些实施方案中，第二液体是水溶液。在一些实施方案中，第二液体包含非水溶剂，例如，极性溶剂（例如，二甲基亚砜、乙酸乙酯、正丁醇、乙醇、异丙醇或正丙醇）或非极性溶剂（例如，烷烃如己烷）。在一些实施方案中，第二液体包含水和共溶剂。可与水一起使用的共溶剂的实例是PEG 300、丙二醇或乙醇。

[0079] 在一些实施方案中，第二液体还包含非治疗剂。在一些实施方案中，第二液体是包含非治疗剂的水溶液。在一些实施方案中，第二液体中的非治疗剂的作用是在混合时改变第一液体的pH。在一些实施方案中，第二液体中的非治疗剂是碱。在一些实施方案中，第二液体中的非治疗剂是可药用碱。在一些实施方案中，非治疗剂是可药用有机碱。在一些实施方案中，非治疗剂是可药用无机碱。在一些实施方案中，碱是氢氧化物型碱。可用于第二液体的碱的实例包括但不限于：氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铵、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化铁、氢氧化锌、氢氧化铜、氢氧化锰、氢氧化铝、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺、或其组合。在一些实施方案中，碱是LiOH、KOH或NaOH。

[0080] 在一些实施方案中，第二液体的pH为约7.0至约14.0。在一些实施方案中，第二液体的pH为约7.0至约12.0。在一些实施方案中，第二液体的pH为约7.0至约10.0。在一些实施方案中，第二液体的pH为约8.0至约10.0。

[0081] 在一些实施方案中，第一液体是包含盐酸的水溶液而第二液体是包含NaOH的水溶液。在一些实施方案中，第一液体是包含盐酸和干药剂的水溶液而第二液体是包含NaOH的水溶液。

[0082] 在药剂施用时，常常将干药剂溶解和/或再水化成其液体形式，之后递送至人或非人患者。在一些实施方案中，随后将干药剂添加到由第一液体和第二液体形成的混合物中。在一些实施方案中，将干药剂添加到第一液体中，之后与第二液体混合。在一些实施方案

中,将干药剂添加到第二液体中,之后与第一液体混合。在一些实施方案中,第一液体是包含干药剂的溶液。在一些实施方案中,第一液体是包含干药剂的水溶液。在一些实施方案中,第一液体是包含干药剂和酸(例如,硫酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、高氯酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸、酒石酸、或其组合)的水溶液。在一些实施方案中,第一液体是包含干药剂、溶剂和共溶剂的溶液。在一些实施方案中,第一液体是包含干药剂、非治疗剂、溶剂和共溶剂的溶液。

[0083] 本发明通过利用由混合医用溶液的一些成分产生的热量克服了摇动的缺点。在一些实施方案中,混合第一液体和第二液体释放热量。在一些实施方案中,第一液体与第二液体之间的放热反应释放热量。放热反应可能能够引起溶液的温度改变。在一些实施方案中,相对于溶液在混合之前的温度,放热反应使溶液的温度升高约1℃、约1℃至约2℃、约2℃、约2℃至约3℃、约3℃、约3℃至约4℃、约4℃、约4℃至约5℃、约5℃、约5℃至约10℃、约10℃、约10℃或高于10℃。

[0084] 在一些实施方案中,包含酸的第一液体与包含碱的第二液体释放热量。在一些实施方案中,混合包含强酸的第一液体与包含强碱的第二液体释放热量。在一些实施方案中,混合包含强酸的第一液体与包含弱碱的第二液体释放热量。在一些实施方案中,混合包含弱酸的第一液体与包含强碱的第二液体释放热量。在一些实施方案中,这将通过混合包含弱酸的第一液体与包含弱碱的第二液体来实现。在一些实施方案中,这将通过混合包含酸的第一液体与包含缓冲液的第二液体来实现。在一些实施方案中,这将通过混合包含缓冲液的第一液体与包含碱的第二液体来实现。

[0085] 在一些实施方案中,所提供的方法混合包含HCl水溶液的第一液体与包含NaOH水溶液的第二液体以提高肾上腺素游离碱的溶解性。肾上腺素游离碱不特别可溶于水。肾上腺素的溶解性在酸性环境中提高。在一些实施方案中,肾上腺素游离碱溶解在包含HCl的水溶液中。在调节溶液的pH值之后,肾上腺素游离碱可被质子化并完全溶解。

[0086] 在一些实施方案中,将包含NaOH的第二液体添加到包含肾上腺素和HCl的第一液体中可进一步提高肾上腺素的溶解性。在某些实施方案中,将包含NaOH的第二液体添加到包含肾上腺素和HCl的第一液体中可通过升高温度进一步提高肾上腺素的溶解性,并因此提在比通常可通过仅添加HCl获得的更高的pH下高肾上腺素的溶解性。

[0087] 治疗剂和/或可药用赋形剂的相对量将取决于治疗对象的身份、尺寸和/或病症并且进一步取决于医用溶液待施用的途径而不同。举例来说,医用溶液可包含0.1%至100%(w/w)的一种或更多种治疗剂。

[0088] 本文提供的医用溶液可包含缓冲剂。在一些实施方案中,缓冲剂在第一液体中。在一些实施方案中,缓冲剂在第二液体中。在一些实施方案中,在将第一液体与第二液体混合之后添加缓冲剂。示例性缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡糖酸钙、D-葡糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、三代磷酸钙、氢氧化钙磷酸盐、乙酸钾、氯化钾、葡糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、钾磷酸盐混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、钠磷酸盐混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇、及其混合物。

[0089] 所提供的医用溶液可通过皮内、肌内、鼻内、静脉内、经口、经直肠、皮下、经表面或

经阴道施用递送。在某些实施方案中,所提供的医用溶液皮内或肌肉内施用。用于皮内或肌肉内递送本文所述的医用溶液的合适装置包括常规注射器或短针装置,例如美国专利4,886,499、5,190,521、5,328,483、5,527,288、4,270,537、5,015,235、5,141,496和5,417,662中描述的那些。

[0090] 在一些实施方案中,医用溶液中治疗剂的量是足以引起期望的生物应答(即,治疗病症)的有效量。在一些实施方案中,医用溶液中治疗剂的量是足以提供病症治疗或者延迟或最小化与所述病症有关的一种或更多种症状的治疗益处的治疗有效量。术语“治疗有效量”可涵盖改善总体治疗、减少或避免病症之症状或病因、或者提高另一种治疗剂的治疗效力的量。在一些实施方案中,有效量是足以防止病症或与该病症有关的一种或更多种症状或防止其复发的预防有效量。

[0091] 如本文使用的治疗剂的有效量将因对象而异,例如,取决于对象的物种、年龄和一般状况、副作用或病症的严重程度、特定化合物的性质、施用方式等。期望的剂量可一天三次、一天两次、一天一次、每隔一天、每三天、每周、每两周、每三周或每四周递送。在某些实施方案中,期望的剂量可使用多次施用(例如,两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次施用)递送。

[0092] 在某些实施方案中,向70kg成人一天一次或更多次施用的化合物有效量可包括约0.0001mg至约3000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg、或约100mg至约1000mg的化合物/单位剂型。

[0093] 在某些实施方案中,本发明的化合物可处在这样的剂量水平:每天足以递送约0.001mg/kg对象体重至约100mg/kg对象体重,约0.01mg/kg对象体重至约50mg/kg对象体重,优选约0.1mg/kg对象体重至约40mg/kg对象体重,优选约0.5mg/kg对象体重至约30mg/kg对象体重,约0.01mg/kg对象体重至约10mg/kg对象体重,约0.1mg/kg对象体重至约10mg/kg对象体重,并且更优选约1mg/kg对象体重至约25mg/kg对象体重(一天一次或更多次)以获得期望的治疗效果。

[0094] 应当理解,如本文所述的剂量范围为向成人施用所提供的药物组合物提供了指导。待施用于例如儿童或青少年的量可由执业医师或本领域技术人员确定并且可低于或等于施用于成人的量。

[0095] 在某些实施方案中,本文提供的是包含干药剂、第一液体和第二液体的医疗药盒,其中混合所述第一液体和所述第二液体产生热量以提高干药剂在混合物中的溶解性。在一些实施方案中,所提供的药盒可任选地还包含含有用于治疗剂的稀释或悬浮之药用赋形剂的第二容器。在一些实施方案中,将第一液体、第二液体和干药剂组合以形成一种单位剂型。

[0096] 本发明提供了由干药剂制备医用溶液的方法,包括混合固体组分与液体以产生溶液。固体组分与液体的混合产生热量以提高干药剂在溶液中的溶解性。

[0097] 在一些实施方案中,由混合固体组分与液体的放热化学反应释放热量。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至5000千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至3000千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至1000千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/

mol治疗剂至500千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至300千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至100千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至50千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至30千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至20千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为约0千卡/mol治疗剂至10千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约1千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约5千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约10千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约20千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约30千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约40千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约50千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约1千卡/mol治疗剂且至多约100千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约5千卡/mol治疗剂且至多约100千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约10千卡/mol治疗剂且至多约100千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约20千卡/mol治疗剂且至多约100千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约30千卡/mol治疗剂且至多约100千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约40千卡/mol治疗剂且至多约100千卡/mol治疗剂。在一些实施方案中,释放的热量为至少约50千卡/mol治疗剂且至多约100千卡/mol治疗剂。应当理解,每mol治疗剂释放的能量的量可由提供合适比例的产热试剂(例如,第一和第二溶液或者液体和固体组分)与治疗剂来确定。混合如本文所述的产热试剂(例如,第一和第二溶液或者液体和固体组分)释放热量或能量。在一些实施方案中,热量被混合物中干药剂的溶解重吸收。

[0098] 在一些实施方案中,固体组分包含如本文定义的干药剂。在一些实施方案中,固体组分与如本文定义的干药剂是分开的。

[0099] 在一些实施方案中,液体是一种溶剂。在一些实施方案中,液体是包含两种或更多种溶剂的溶液。在一些实施方案中,液体包含如本文所述的治疗剂。在一些实施方案中,液体包含如本文所述的非治疗剂。在一些实施方案中,液体包含如本文定义的碱。在一些实施方案中,液体包含如本文所述的酸。在一些实施方案中,液体是包含非治疗剂的水溶液。在一些实施方案中,液体是包含碱的水溶液。在一些实施方案中,液体是包含酸的水溶液。在一些实施方案中,液体是包含共溶剂(如本文定义的)和治疗剂的水溶液。在一些实施方案中,液体是包含共溶剂(如本文定义的)和非治疗剂的水溶液。在一些实施方案中,液体是包含共溶剂(如本文定义的)和碱的水溶液。在一些实施方案中,液体是包含共溶剂(如本文定义的)和酸的水溶液。

[0100] 在一些实施方案中,混合固体组分与液体释放热量。在一些实施方案中,混合固体组分和液体的放热反应释放热量。在一些实施方案中,放热反应包括涉及酸和碱的组合的中和反应。例如,混合包含盐酸的液体与包含氢氧化钠的固体组分。

[0101] 在一些实施方案中,将固体组分与液体混合,之后添加干药剂。在一些实施方案中,将干药剂添加到固体组分中,之后与液体混合。

[0102] 应当理解,所提供的方法可应用于这样的构造,例如传统注射器、自动注射器(例如,EpiPen)、泵或输注系统。所提供的方法也可用小瓶手动实施。应当认识到,该构造可具

有绝热性以容纳混合中产生的热量来提高干药剂的溶解性。

[0103] 在一些实施方案中,本发明方法制备可以在注射器装置中递送的医用溶液。在一些实施方案中,在注射之前在自动注射器中进行混合。在一些实施方案中,在注射之前在预填充注射器中进行混合。在一些实施方案中,注射器装置还包含液体储库,其可被连通以在临注射之前将流体递送至干药剂以增溶和/或再水化和/或溶解药物。在一些实施方案中,注射器是当注射器被激活时自动混合干药剂与流体的自动注射器。

[0104] 为了可更全面地理解本文所述的发明,图1-11中提供了实施本发明方法的示例的自动注射器装置。应当理解,这些示例的装置仅用于说明的目的并且不被理解为以任何方式限制本发明。

[0105] 本发明的方法可用于具有单一混合隔室的装置,例如,以通道、管道或室的形式(参见图4)。单一混合隔室用来混合第一液体、第二液体与干药剂以产生溶液。单一混合隔室还可用来混合液体与干药剂以产生溶液。本发明的方法也可在具有多个混合隔室的装置中实施,例如,两个混合隔室或三个混合隔室。

[0106] 一个示例的注射系统20(图4)具有注射器40和用于容纳干药剂的混合器(mixture)22。注射器40具有限定体积44的圆柱形管42。注射器40的圆柱形管42向下渐缩至出口端48。注射器40具有柱塞50,所述柱塞50具有按压手柄52、轴54和用于迫使液体组分26从出口端48出来的活塞56。注射器30显示为作为混合器22的一部分的针60,尽管针60可与混合器22分离。注射器30还可以是用于递送混合的组合药剂28的喷嘴或管道。

[0107] 另一个示例的具有混合器22与壳体64的注射系统(图4),所述壳体64限定具有入口68和出口70的内部流动室66。示出了具有单一通道(例如微通道124)的混合器22。混合装置22的微通道124是蛇形通道,其限定入口68和出口70之间的流体路径。流体可以进入出口70和从其中出来,也可进入入口68和从其中出来。蛇形通道124有两个功能:第一个功能使得能够通过弯曲流体流动方向以便通道可往返折回(double back)使通道结构小型化,因此,较长的通道更有效地利用较小的区域。第二个功能是每当通道中有弯曲或弯头时自然流动被扰乱,这导致混合依赖于通道的截面。在某些实施方案中,推动液体通过混合器22并从针60中出来。

[0108] 一个示例的双室装置示于图5A和图5B中。在双室装置的一个实施方案中,可同时或依次地将第一液体和第二液体与干药剂混合以产生医用溶液。在双室装置的另一个实施方案中,将第一液体与干药剂混合,随后添加第二液体。在双室装置的另一个实施方案中,将第二液体与干药剂混合,随后添加第一液体。在双室装置的另一个实施方案中,将第一液体和第二液体独立于干药剂混合。在一些实施方案中,可将混合液体转移到包含干药剂的室中,以及在一些实施方案中,可将干药剂添加到包含混合液体的室中,本公开内容的一些方面并不受限于此方面。

[0109] 一个示例的注射系统(图5A和5B)1500具有一对包含第一液体1508a和第二液体1508b的湿组分容器1516a和1516b,所述第一液体和第二液体在与干药剂混合之前混合在一起。系统1500的注射器具有柱塞1502与一对轴1504,每个轴驱动各自液体组分容积中的柱塞1506。当推动各自的液体组分1508a和1508b通过其各自的阀1510a和1510b时,两种液体组分在形成液体混合物的湿式混合容积1512中混合。当继续推动柱塞1502时,合并的混物流经包含干药剂的混合器1520的流体通道1530。合并的药剂(其包含合并的液体混合

物中的干药剂) 流过针1540。

[0110] 一个示例的三室装置示于图6中。在三室装置的一个实施方案中,可同时或依次地将第一液体、第二液体和第三液体与干药剂混合以产生医用溶液。在三室装置的另一个实施方案中,将第一液体与干药剂混合,随后添加第二液体和第三液体。在三室装置的另一个实施方案中,将第二液体与干药剂混合,随后添加第一液体和第三液体。在三室装置的另一个实施方案中,将第一液体和第二液体混合,然后添加干药剂,随后添加第三液体。在三室装置的另一个实施方案中,将第一液体、第二液体和第三液体混合,随后添加干药剂。

[0111] 一个示例的注射系统300(图6)具有混合器302,所述混合器302具有用于容纳第三液体312的容器310。系统300具有注射器320,所述注射器320具有一对包含第一液体332和第二液体334的液体组分容器322和324,所述第一液体和第二液体在与干药剂24混合之前混合在一起。系统300的注射器320具有柱塞350与一对轴352和354,每个轴驱动各自液体容积中的柱塞362和364。当推动各自的液体332和334通过其各自的阀336和338时,液体组分在形成合并的液体混合物的湿式混合容积340中混合。当继续推动柱塞350时,合并的液体混合物流经包含干药剂24的混合器302的流体通道124。与干药剂24混合的合并的液体混合物可具有放热特性。此放热特性可导致与干药剂24的混合得到改善。

[0112] 一个示例的药物混合系统700(图7)可以具有多个管道或通道和密封件。混合器122具有开口到入口空隙(inlet void)126中的入口68。多个通道124开始于入口空隙126并且结束于出口70处的出口空隙128。每个通道124包括具有多种半径和引起混乱特征的迂回路径130。各通道124的横截面积和通道124的壁特征可变化以引起液体26流动从而与干药剂彻底混合。

[0113] 应当理解,本发明的方法可用外部供热的装置实施。在一些实施方案中,将热量由外部加热系统提供给混合装置以实施本发明的方法。在一些实施方案中,将热量由外部辐照系统提供给混合装置以实施本发明的方法。在一些实施方案中,将热量由外部压力系统提供给混合装置以实施本发明的方法。在一些实施方案中,将热量由物理方法(例如摩擦)提供给混合装置以实施本发明的方法。

[0114] 在一些实施方案中,通过使干药剂与第一液体和/或第二液体直接接触提供的热量来溶解干药剂。在一些实施方案中,通过使干药剂与液体和固体组分直接接触提供的热量来溶解干药剂。在一些实施方案中,通过第一液体和第二液体之间或者液体和固体组分之间的放热反应提供热量。然而,应该理解,在一些实施方案中,热量可由干药剂和一种或更多种与该干药剂混合的液体和/或固体组分之间的放热反应产生(例如,作为补充或替代)。

[0115] 在一些实施方案中,通过换热器(例如,来自除包含干药剂的混合物以外的来源)提供的热量来溶解干药剂。在某些实施方案中,换热器是微流体尺度换热器。在一些实施方案中,换热器将热量从混合第一液体和第二液体传输给干药剂。在一些实施方案中,换热器将热量从混合液体和固体组分传输给干药剂。在某些实施方案中,将产热组分(例如,第一液体和第二液体,或者液体和固体组分)储存在分开的容器中,并在与药剂流分开的通道中混合。在某些实施方案中,产热反应包含在换热器的闭环系统中(参见图8-11)。在一些实施方案中,热交换通过在注射之前加热液体储存小瓶或者通过经由微流体换热器加热混合通道来实现。微流体热交换可提高传热速率。在一些实施方案中,换热器的闭环系统还可释放

气体或含有热量的气体(如空气),所述气体可用于推动药剂注射过程。在一些实施方案中,当产热的放热反应开始时,反应副产物可以是气态种类以提高图5-8所示的反应物柱塞背部上的压力。该气态副产物将转而在药剂柱塞上提供输注力,从而确保不进行注射直至发生加热,并且药剂的适当混合是可能的。

[0116] 在一些实施方案中,护士和/或医生将取两个小瓶:一个包含干药剂而另一个包含溶剂(例如,无菌注射用水)。然后,护士和/或医生将使用注射器抽出无菌水,并将水分分配到干药剂的小瓶中。然后,护士和/或医生将摇晃现在包含水和干药剂的小瓶直至所有的药剂成为溶液。然后,护士和/或医生将药剂的混合和/或溶解的液体剂量抽取到注射器中,然后将医用溶液注射到患者中。在一些实施方案中,注射在经口给予药剂之前进行。在一些实施方案中,注射在通过I/V给予药剂之前进行。在一些实施方案中,在使用表面递送机制通过皮肤和/或将药物引入到人和/或非人中的任何其他方法给予药剂之前进行注射,其中需要在递送之前重构化合物。

[0117] 在一些实施方案中,干药剂通过使药物溶液干燥来制备,例如,通过真空干燥、冷冻干燥、冻干或任何合适的干燥方法。在一些实施方案中,将干药物作为干粉末置于自动注射器内。在一些实施方案中,干药剂可具有任何允许有效且快速重构的合适的颗粒尺寸。在一些实施方案中,干药剂的颗粒尺寸可通过将药物溶液在有限容积内干燥来控制。例如,在一些实施方案中,将药物溶液在装置(例如,自动注射器)界限内干燥。结果,干燥的药物组合物的颗粒尺寸与微流体通道的直径可为一个量级(例如,直径为约1微米至约500微米)。

[0118] 在一些实施方案中,将医用溶液施用于人对象。在一些实施方案中,将医用溶液施用于非人对象。

[0119] 在一些实施方案中,应当理解,本文所述的任何注射系统或装置的一个或多个组件可由任何合适的材料来制造,例如对于将药剂递送至对象(例如,人对象)可接受的材料。例如,一个或多个组件(例如,室、小瓶、柱塞、容器、通道、管等)可由玻璃和/或生物相容的塑料或聚合物和/或金属和/或任何其他可接受的材料和/或其他可被监管机构(例如FDA)或其他授权机构接受的材料制成。还应当理解,在一些实施方案中,本文所述的任何注射系统或装置的一个或多个组件的尺寸适合于制备和/或注射治疗上可接受体积的用于递送至对象(例如,人对象)的药剂。例如,一个或多个组件(例如,室、小瓶、柱塞、容器、通道、管等)的尺寸可适合于容纳、和/或制备(例如,混合)、和/或递送(例如,递送至对象,例如人对象)0.01ml至2ml的溶液,例如0.5ml至1ml的溶液,0.1ml至0.4ml的溶液,或者约0.1ml、0.2ml、0.3ml、0.4ml或0.5ml的溶液。

[0120] 在一些实施方案中,当经受以下温度暴露长达1年、2年、3年、5年、7年、长达10年或10年以上时,本文所述和/或本文示例的干组合物保持了高于90%的效力、高于95%的效力、90%至100%的效力、或者90%至115%的效力:低于-30℃、或-30℃至-25℃、或低于-25℃、或-25℃至-20℃、或低于-20℃、或-20℃至-15℃、或低于-15℃、或-15℃至-10℃、或低于-10℃、或-10℃至-5℃、或低于-5℃、或-5℃至0℃、或低于0℃、或0℃至5℃、或低于5℃、或5℃至10℃、或低于10℃、或10℃至15℃、或低于15℃、或15℃至20℃、或低于20℃、或20℃至25℃、或高于25℃、或25℃至30℃、或高于30℃、或30℃至35℃、或高于35℃、或35℃至40℃、或高于40℃、或40℃至45℃、或高于45℃、或45℃至50℃、或高于50℃、或50℃至55℃、或高于55℃、或55℃至60℃、或高于60℃。

[0121] 在一些实施方案中,在注射器装置中溶解L-肾上腺素粉末之后,即使当干L-肾上腺素之前已经受以下温度暴露长达1年、2年、3年、5年、7年、长达10年或10年以上时,所得溶液仍保持高于90%的效力、高于95%的效力、90%至100%的效力或者90%至115%的效力:低于-30℃、或-30℃至-25℃、或低于-25℃、或-25℃至-20℃、或低于-20℃、或-20℃至-15℃、或低于-15℃、或-15℃至-10℃、或低于-10℃、或-10℃至-5℃、或低于-5℃、或-5℃至0℃、或低于0℃、或0℃至5℃、或低于5℃、或5℃至10℃、或低于10℃、或10℃至15℃、或低于15℃、或15℃至20℃、或低于20℃、或20℃至25℃、或高于25℃、或25℃至30℃、或高于30℃、或30℃至35℃、或高于35℃、或35℃至40℃、或高于40℃、或40℃至45℃、或高于45℃、或45℃至50℃、或高于50℃、或50℃至55℃、或高于55℃、或55℃至60℃、或高于60℃。

[0122] 在一些实施方案中,当L-肾上腺素经受以下温度暴露长达1年、长达2年、长达3年、长达5年、长达7年、长达10年或10年以上时,本文所述或实例中示例的干组合物保持了大于60%、大于70%、大于75%、大于80%、大于85%、大于90%、大于95%、95%至100%的手性纯度:低于-30℃、或-30℃至-25℃、或低于-25℃、或-25℃至-20℃、或低于-20℃、或-20℃至-15℃、或低于-15℃、或-15℃至-10℃、或低于-10℃、或-10℃至-5℃、或低于-5℃、或-5℃至0℃、或低于0℃、或0℃至5℃、或低于5℃、或5℃至10℃、或低于10℃、或10℃至15℃、或低于15℃、或15℃至20℃、或低于20℃、或20℃至25℃、或高于25℃、或25℃至30℃、或高于30℃、或30℃至35℃、或高于35℃、或35℃至40℃、或高于40℃、或40℃至45℃、或高于45℃、或45℃至50℃、或高于50℃、或50℃至55℃、或高于55℃、或55℃至60℃、或高于60℃。

[0123] 在一些实施方案中,在注射器装置中溶解L-肾上腺素粉末之后,即使当干L-肾上腺素之前已经受以下温度暴露长达1年、长达2年、长达3年、长达5年、长达7年、长达10年或10年以上时,所得溶液仍保持大于60%、大于70%、大于75%、大于80%、大于85%、大于90%、大于95%、95%至100%的手性纯度:低于-30℃、或-30℃至-25℃、或低于-25℃、或-25℃至-20℃、或低于-20℃、或-20℃至-15℃、或低于-15℃、或-15℃至-10℃、或低于-10℃、或-10℃至-5℃、或低于-5℃、或-5℃至0℃、或低于0℃、或0℃至5℃、或低于5℃、或5℃至10℃、或低于10℃、或10℃至15℃、或低于15℃、或15℃至20℃、或低于20℃、或20℃至25℃、或高于25℃、或25℃至30℃、或高于30℃、或30℃至35℃、或高于35℃、或35℃至40℃、或高于40℃、或40℃至45℃、或高于45℃、或45℃至50℃、或高于50℃、或50℃至55℃、或高于55℃、或55℃至60℃、或高于60℃。

[0124] 等同方案和范围

[0125] 在权利要求书中,除非相反地指出或从上下文中显而易见,否则冠词“一个/种”和“所述”可意指一个或更多个。除非相反地指出或从上下文中显而易见,否则在一组的一个或更多个成员之间包括“或”的权利要求书或说明书被视为满足在给定产物或方法中存在、使用一个、一个以上或全部组成员,或者一个、一个以上或全部组成员与给定产物或方法有关。本公开内容包括在给定产物或方法中存在、使用正好一个组成员,或者正好一个组成员与给定产物或方法有关的实施方案。本公开内容包括在给定产物或方法中存在、使用一个以上或全部组成员,或者一个以上或全部组成员与给定产物或方法有关的实施方案。

[0126] 此外,本公开内容涵盖将一项或更多项所列权利要求的一个或更多个限制、要素、条款和描述性术语引入另一项权利要求的所有变化、组合和排列。例如,任何从属于另一项权利要求的权利要求可经修改以包括从属同一基本权利要求的任何其他权利要求中所见

的一个或更多个限制。当以列表(例如以马库什组格式)提供要素时,也公开了所述要素的每个子组,并且可从该组中除去任何要素。应当理解,通常,本公开内容或者本公开内容的一些方面被称为包含特定要素和/或特征,本公开内容或本公开内容的一些方面的某些实施方案由这样的要素和/或特征组成或基本上由其组成。为简单起见,本文中未在这些话中具体地陈述那些实施方案。还应注意,术语“包括”和“包含”旨在是开放的并且允许包含另外的要素或步骤。在给出范围的情况下包括端点。此外,除非另有说明或者另外从上下文和/或本领域普通技术人员的理解显而易见,则表示为范围的值可假定本公开内容的不同实施方案中规定范围内的任何特定值或子范围至范围下限单位的十分之一,除非上下文另外明确说明。

[0127] 本申请引用多个授权专利、公开的专利申请、期刊论文和其他出版物,所有这些均通过引用并入本文。如果在任何并入的参考文献和本说明书之间存在冲突,则以本说明书为准。此外,本公开内容的落入现有技术范围内的任何特定实施方案可明确地从任何一项或更多项权利要求中排除。因为这样的实施方案被认为是本领域普通技术人员已知的,即使本文未明确陈述排除也可将其排除在外。出于任何原因,不论与现有技术存在有关与否,本公开内容的任何特定实施方案可从任何权利要求中排除。

[0128] 本领域技术人员将认识到或仅使用常规实验就能够确定本文所述的具体实施方案的许多等同方案。本文所述的当前实施方案的范围并非旨在限于上述说明书,而在于由所附权利要求书限定。本领域普通技术人员将认识到,可对本说明书作出多种改变和修改而不脱离如在以下权利要求书中限定的本公开内容的精神或范围。

[0129] 以下内容对应于母案申请中的原始权利要求书,现作为说明书的一部分并入此处:

- [0130] 1. 制备医用溶液的方法,其包括混合干药剂和第一液体。
- [0131] 2. 根据项1所述的方法,其中所述第一液体包含pH优化剂。
- [0132] 3. 根据项2所述的方法,其中所述pH优化剂是酸。
- [0133] 4. 根据项3所述的方法,其中所述酸是HCl、磷酸或硫酸。
- [0134] 5. 根据项2所述的方法,其中所述pH优化剂是碱。
- [0135] 6. 根据项5所述的方法,其中所述碱是氢氧化钠或氢氧化钾。
- [0136] 7. 根据项1至6中任一项所述的方法,其中所述第一液体为无菌的。
- [0137] 8. 根据项1至7中任一项所述的方法,其中所述第一液体包含一种溶剂。
- [0138] 9. 根据项8所述的方法,其中所述第一液体包含水。
- [0139] 10. 根据项9所述的方法,其中所述第一液体包含水和酸。
- [0140] 11. 根据项9所述的方法,其中所述第一液体包含水和碱。
- [0141] 12. 根据项1至11中任一项所述的方法,其中所述干药剂位于医疗装置的第一室中。
- [0142] 13. 根据项1至12中任一项所述的方法,其中所述第一液体位于所述医疗装置的第二室中。
- [0143] 14. 根据项12至13中任一项所述的方法,其中所述医疗装置是自动注射器或注射器。
- [0144] 15. 根据项1至14中任一项所述的方法,其中所述干药剂在与所述第一液体混合后

形成容易溶解的盐。

[0145] 16. 根据项1至15中任一项所述的方法, 其中所述干药剂是肾上腺素。

[0146] 17. 根据项1至16中任一项所述的方法, 其中所述干药剂是游离碱形式的肾上腺素。

[0147] 18. 根据项1至15中任一项所述的方法, 其中所述干药剂是胰高血糖素。

[0148] 19. 根据项1至15中任一项所述的方法, 其中所述干药剂是舒马曲坦。

[0149] 20. 用于在自动注射装置或预填充注射器或针组件中形成肾上腺素溶液的方法, 其包括以下步骤:

[0150] 将干肾上腺素置于自动注射装置的室中;

[0151] 将pH优化溶液置于所述自动注射装置内的分开的室中;

[0152] 激活所述自动注射装置并使所述干肾上腺素被所述pH优化溶液溶解, 其中肾上腺素溶液在所述自动注射装置内部形成。

[0153] 21. 根据项20所述的方法, 其中所述pH优化溶液包含酸。

[0154] 22. 根据项21所述的方法, 其中所述pH优化溶液包含盐酸。

[0155] 23. 根据项21所述的方法, 其中所述pH优化溶液包含盐酸和偏亚硫酸氢盐。

[0156] 24. 根据项20所述的方法, 其中所述干肾上腺素是肾上腺素游离碱。

[0157] 25. 根据项24所述的方法, 其中所述干肾上腺素是L-肾上腺素游离碱。

[0158] 26. 根据项20所述的方法, 其中所述干肾上腺素是肾上腺素盐。

[0159] 27. 根据项20所述的方法, 其中所述肾上腺素溶液的最终浓度为0.7mg/ml至1.3mg/ml。

[0160] 28. 根据项20所述的方法, 其中所述肾上腺素溶液的最终pH为1至5。

[0161] 29. 用于在自动注射装置或预填充注射器或针组件中形成肾上腺素溶液的方法, 其包括以下步骤:

[0162] 将干肾上腺素置于自动注射装置的室中;

[0163] 将pH优化溶液置于所述自动注射装置内的分开的室中;

[0164] 将pH调节溶液置于所述自动注射装置内的第三室中, 激活所述自动注射装置并使所述干肾上腺素被所述pH优化溶液溶解, 其中肾上腺素溶液在所述自动注射装置内部形成。然后用所述pH调节溶液将该肾上腺素溶液调节至目标pH。

[0165] 30. 根据项29所述的方法, 其中所述pH调节溶液是注射用水。

[0166] 31. 根据项29所述的方法, 其中所述pH调节溶液是碱。

[0167] 32. 根据项29所述的方法, 其中所述pH调节溶液是氢氧化钠。

[0168] 33. 干粉末, 其包含肾上腺素盐。

[0169] 34. 根据项33所述的干粉末, 其中所述肾上腺素盐是肾上腺素的马来酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、酸式酒石酸盐、酒石酸氢盐或硫酸盐。

[0170] 35. 根据项33至34中任一项所述的干粉末, 其中所述肾上腺素盐是盐酸肾上腺素。

[0171] 36. 根据项33至34中任一项所述的干粉末, 其中所述肾上腺素盐是重酒石酸肾上腺素。

[0172] 37. 根据项33至34中任一项所述的干粉末, 其中所述肾上腺素盐是硼酸肾上腺素。

[0173] 38. 根据项33至34中任一项所述的干粉末, 其中所述肾上腺素是L-肾上腺素。

- [0174] 39. 根据项33至34中任一项所述的干粉末,其还包含盐和/或抗氧化剂。
- [0175] 40. 根据项33至34中任一项所述的干粉末,还包含偏亚硫酸氢钠和/或甘露醇。
- [0176] 41. 注射器,其包含根据项33至40中任一项所述的干粉末。
- [0177] 42. 将肾上腺素递送至对象的方法,所述方法包括:混合干肾上腺素盐和足以溶解所述干肾上腺素的溶液;以及立即经由注射将溶解的肾上腺素递送至对象。
- [0178] 43. 根据项42所述的方法,其中所述肾上腺素盐是肾上腺素的马来酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、酸式酒石酸盐、酒石酸氢盐或硫酸盐。
- [0179] 44. 根据项42所述的方法,其中所述肾上腺素盐是盐酸肾上腺素。
- [0180] 45. 根据项42所述的方法,其中所述肾上腺素盐是重酒石酸肾上腺素。
- [0181] 46. 根据项42所述的方法,其中所述肾上腺素盐是硼酸肾上腺素。
- [0182] 47. 根据项42所述的方法,其中所述混合在注射之前在自动注射器中进行。
- [0183] 48. 根据项42所述的方法,其中所述对象是人对象。
- [0184] 49. 密封容器,其包含根据项33至40中任一项所述的干粉末。
- [0185] 50. 根据项49所述的密封容器,其中所述密封容器被合并到注射器的壳体中。
- [0186] 51. 根据项49所述的密封容器,其中所述密封容器是注射器中的微流体通道并且其中所述通道与液体储库相连。
- [0187] 52. 制备医用溶液的方法,其包括混合第一液体与第二液体以产生混合物,其中所述混合产生热量以提高干药剂在所述混合物中的溶解性。
- [0188] 53. 根据项52所述的方法,其中所述第一液体和所述第二液体在混合期间经历放热化学反应。
- [0189] 54. 根据项52所述的方法,其中随后将所述干药剂添加到所述混合物中。
- [0190] 55. 根据项52所述的方法,其中将所述干药剂添加到所述第一液体中,之后与所述第二液体混合。
- [0191] 56. 根据项52所述的方法,其中所述干药剂为无定形的。
- [0192] 57. 根据项52所述的方法,其中所述干药剂为结晶的。
- [0193] 58. 根据项52所述的方法,其中所述干药剂是多孔基质或松散的粉末聚集物。
- [0194] 59. 根据项52所述的方法,其中所述干药剂包含一种治疗剂。
- [0195] 60. 根据项52所述的方法,其中所述干药剂包含两种或更多种治疗剂。
- [0196] 61. 根据项52至60中任一项所述的方法,其中所述第一液体具有一种溶剂。
- [0197] 62. 根据项52至60中任一项所述的方法,其中所述第一液体具有一种溶剂和一种共溶剂。
- [0198] 63. 根据项52至62中任一项所述的方法,其中所述第一液体包含水。
- [0199] 64. 根据项52至62中任一项所述的方法,其中所述第一液体包含非水溶剂。
- [0200] 65. 根据项52至62中任一项所述的方法,其中所述第一液体包含极性溶剂。
- [0201] 66. 根据项52至62中任一项所述的方法,其中所述第一液体包含非极性溶剂。
- [0202] 67. 根据项52至62中任一项所述的方法,其中所述第一液体是包含非治疗剂的水溶液。
- [0203] 68. 根据项67所述的方法,其中所述非治疗剂是酸。
- [0204] 69. 根据项68所述的方法,其中所述酸是有机酸。

- [0205] 70. 根据项68所述的方法, 其中所述酸是无机酸。
- [0206] 71. 根据项68所述的方法, 其中所述酸是硫酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、高氯酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸、酒石酸、或其组合。
- [0207] 72. 根据项52至71中任一项所述的方法, 其中所述第二液体包含水。
- [0208] 73. 根据项52至71中任一项所述的方法, 其中所述第二液体包含非水溶剂。
- [0209] 74. 根据项52至71中任一项所述的方法, 其中所述第二液体包含极性溶剂。
- [0210] 75. 根据项52至71中任一项所述的方法, 其中所述第二液体包含非极性溶剂。
- [0211] 76. 根据项52至71中任一项所述的方法, 其中所述第二液体是包含非治疗剂的水溶液。
- [0212] 77. 根据项76所述的方法, 其中所述非治疗剂是碱。
- [0213] 78. 根据项77所述的方法, 其中所述碱是氢氧化物型碱。
- [0214] 79. 根据项78所述的方法, 其中所述碱是LiOH、KOH或NaOH。
- [0215] 80. 根据项52所述的方法, 其中所述第一液体是包含盐酸的水溶液, 而所述第二液体是包含NaOH的水溶液。
- [0216] 81. 根据项52至80中任一项所述的方法, 其中所述药剂是肾上腺素。
- [0217] 82. 根据项52至81中任一项所述的方法, 其中所述混合物的pH为约2.0至约8.0。
- [0218] 83. 根据项52至82中任一项所述的方法, 其中所述混合物的pH为约2.0至约5.0。
- [0219] 84. 根据项52至83中任一项所述的方法, 其中所述医用溶液用于皮内、肌内、鼻内、静脉内、经口、经直肠、皮下、经表面或经阴道施用。
- [0220] 85. 包含干药剂、第一液体和第二液体的医疗药盒, 其中混合所述第一液体和所述第二液体产生热量以提高所述干药剂在混合物中的溶解性。
- [0221] 86. 根据项85所述的药盒, 其中所述第一液体和所述第二液体在混合期间经历放热化学反应。
- [0222] 87. 根据项85的药盒, 其中随后将所述干药剂添加到由所述第一液体和所述第二液体形成的混合物中。
- [0223] 88. 根据项85所述的药盒, 其中将所述干药剂添加到所述第一液体中, 之后与所述第二液体混合。
- [0224] 89. 根据项85所述的药盒, 其中所述干药剂为无定形的。
- [0225] 90. 根据项85所述的药盒, 其中所述干药剂为结晶的。
- [0226] 91. 根据项85所述的药盒, 其中所述干药剂是多孔基质或松散的粉末聚集物。
- [0227] 92. 根据项85所述的药盒, 其中所述干药剂包含一种治疗剂。
- [0228] 93. 根据项85所述的药盒, 其中所述干药剂包含两种或更多种治疗剂。
- [0229] 94. 根据项85至93中任一项所述的药盒, 其中所述第一液体具有一种溶剂。
- [0230] 95. 根据项85至93中任一项所述的药盒, 其中所述第一液体具有一种溶剂和一种共溶剂。
- [0231] 96. 根据项85至93中任一项所述的药盒, 其中所述第一液体包含水。
- [0232] 97. 根据项85至93中任一项所述的药盒, 其中所述第一液体包含非水溶剂。
- [0233] 98. 根据项85至93中任一项所述的药盒, 其中所述第一液体包含极性溶剂。
- [0234] 99. 根据项85至93中任一项所述的药盒, 其中所述第一液体包含非极性溶剂。

- [0235] 100. 根据项85至93中任一项所述的药盒,其中所述第一液体是包含非治疗剂的水溶液。
- [0236] 101. 根据项100所述的药盒,其中所述非治疗剂是酸。
- [0237] 102. 根据项101所述的药盒,其中所述酸是有机酸。
- [0238] 103. 根据项101所述的药盒,其中所述酸是无机酸。
- [0239] 104. 根据项101所述的药盒,其中所述酸是硫酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、高氯酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸、酒石酸、或其组合。
- [0240] 105. 根据项85至104中任一项所述的药盒,其中所述第二液体包含水。
- [0241] 106. 根据项85至104中任一项所述的药盒,其中所述第二液体包含非水溶剂。
- [0242] 107. 根据项85至104中任一项所述的药盒,其中所述第二液体包含极性溶剂。
- [0243] 108. 根据项85至104中任一项所述的药盒,其中所述第二液体包含非极性溶剂。
- [0244] 109. 根据项85至104中任一项所述的药盒,其中所述第二液体是包含非治疗剂的水溶液。
- [0245] 110. 根据项109所述的药盒,其中所述非治疗剂是碱。
- [0246] 111. 根据项109所述的药盒,其中所述碱是氢氧化物型碱。
- [0247] 112. 根据项111所述的药盒,其中所述碱是LiOH、KOH或NaOH。
- [0248] 113. 根据项85至112中任一项所述的药盒,其中所述第一液体是包含盐酸的水溶液,而所述第二液体是包含NaOH的水溶液。
- [0249] 114. 根据项85至113中任一项所述的药盒,其中所述药剂是肾上腺素。
- [0250] 115. 根据项85至114中任一项所述的药盒,其中所述混合物的pH为约2.0至约8.0。
- [0251] 116. 根据项85至115中任一项所述的药盒,其中所述混合物的pH为约2.0至约5.0。
- [0252] 117. 根据项85至115中任一项所述的药盒,其中所述医用溶液用于皮内、肌内、鼻内、静脉内、经口、经直肠、皮下、经表面或经阴道施用。
- [0253] 118. 制备医用溶液的方法,其包括混合固体组分与液体以产生溶液,其中所述混合产生热量以提高干药剂在所述溶液中的溶解性。
- [0254] 119. 根据项118所述的方法,其中所述固体组分包含干药剂。
- [0255] 120. 根据项119所述的方法,其中所述固体组分与干药剂是分开的。
- [0256] 121. 根据项118所述的方法,其中所述固体组分和所述液体在混合期间经历放热化学反应。
- [0257] 122. 根据项118至121中任一项所述的方法,其中所述干药剂为无定形的。
- [0258] 123. 根据项118至121中任一项所述的方法,其中所述干药剂为结晶的。
- [0259] 124. 根据项118至121中任一项所述的方法,其中所述干药剂是多孔基质或松散的粉末聚集物。
- [0260] 125. 根据项118至121中任一项所述的方法,其中所述干药剂包含一种治疗剂。
- [0261] 126. 根据项118至121中任一项所述的方法,其中所述干药剂包含两种或更多种治疗剂。
- [0262] 127. 根据项118至126中任一项所述的方法,其中所述液体具有一种溶剂。
- [0263] 128. 根据项118至127中任一项所述的方法,其中所述液体具有一种溶剂和一种共溶剂。

- [0264] 129. 根据项118至127中任一项所述的方法, 其中所述液体包含水。
- [0265] 130. 根据项118至127中任一项所述的方法, 其中所述液体包含非水溶剂。
- [0266] 131. 根据项118至127中任一项所述的方法, 其中所述液体包含极性溶剂。
- [0267] 132. 根据项118至127中任一项所述的方法, 其中所述液体包含非极性溶剂。
- [0268] 133. 根据项118至127中任一项所述的方法, 其中所述液体是包含非治疗剂的水溶液。
- [0269] 134. 根据项133所述的方法, 其中所述非治疗剂是酸。
- [0270] 135. 根据项134所述的方法, 其中所述酸是有机酸。
- [0271] 136. 根据项134所述的方法, 其中所述酸是无机酸。
- [0272] 137. 根据项134所述的方法, 其中所述酸是硫酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、高氯酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸、酒石酸、或其组合。
- [0273] 138. 根据项133所述的方法, 其中所述非治疗剂是碱。
- [0274] 139. 根据项138所述的方法, 其中所述碱是氢氧化物型碱。
- [0275] 140. 根据项139所述的方法, 其中所述碱是LiOH、KOH或NaOH。
- [0276] 141. 根据项118至127中任一项所述的方法, 其中所述液体是包含盐酸的水溶液。
- [0277] 142. 根据项118至127中任一项所述的方法, 其中所述液体是包含NaOH的水溶液。
- [0278] 143. 根据项118至142中任一项所述的方法, 其中所述药剂是肾上腺素。
- [0279] 144. 根据项118至142中任一项所述的方法, 其中所述混合物的pH为约2.0至约8.0。
- [0280] 145. 根据项118至142中任一项所述的方法, 其中所述混合物的pH为约2.0至约5.0。
- [0281] 146. 根据项118至145中任一项所述的方法, 其中所述医用溶液用于皮内、肌内、鼻内、静脉内、经口、经直肠、皮下、经表面或经阴道施用。
- [0282] 147. 根据项118至145中任一项所述的方法, 其中随后将所述干药剂添加到由所述固体组分和所述液体形成的混合物中。
- [0283] 148. 根据项118至145中任一项所述的方法, 其中将所述干药剂与所述固体组分混合, 之后与所述液体混合。
- [0284] 149. 包含固体组分、干药剂和液体的医疗药盒, 其中混合所述固体组分和所述液体产生热量以提高所述干药剂在混合物中的溶解性。
- [0285] 150. 根据项149所述的药盒, 其中所述固体组分和所述液体在混合期间经历放热化学反应。
- [0286] 151. 根据项149至150中任一项所述的药盒, 其中所述干药剂为无定形的。
- [0287] 152. 根据项149至150中任一项所述的药盒, 其中所述干药剂为结晶的。
- [0288] 153. 根据项149至150中任一项所述的药盒, 其中所述干药剂是多孔基质或松散的粉末聚集物。
- [0289] 154. 根据项149至150中任一项所述的药盒, 其中所述干药剂包含一种治疗剂。
- [0290] 155. 根据项149至150中任一项所述的药盒, 其中所述干药剂包含两种或更多种治疗剂。
- [0291] 156. 根据项149至155中任一项所述的药盒, 其中所述液体具有一种溶剂。

- [0292] 157. 根据项149至155中任一项所述的药盒, 其中所述液体具有一种溶剂和一种共溶剂。
- [0293] 158. 根据项149至155中任一项所述的药盒, 其中所述液体包含水。
- [0294] 159. 根据项149至155中任一项所述的药盒, 其中所述液体包含非水溶剂。
- [0295] 160. 根据项149至155中任一项所述的药盒, 其中所述液体包含极性溶剂。
- [0296] 161. 根据项149至155中任一项所述的药盒, 其中所述液体包含非极性溶剂。
- [0297] 162. 根据项149至155中任一项所述的药盒, 其中所述液体是包含非治疗剂的水溶液。
- [0298] 163. 根据项162所述的药盒, 其中所述非治疗剂是酸。
- [0299] 164. 根据项163所述的药盒, 其中所述酸是有机酸。
- [0300] 165. 根据项163所述的药盒, 其中所述酸是无机酸。
- [0301] 166. 根据项163所述的药盒, 其中所述酸是硫酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、高氯酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸、酒石酸、或其组合。
- [0302] 167. 根据项162所述的药盒, 其中所述非治疗剂是碱。
- [0303] 168. 根据项162所述的药盒, 其中所述碱是氢氧化物型碱。
- [0304] 169. 根据项168所述的药盒, 其中所述碱是LiOH、KOH或NaOH。
- [0305] 170. 根据项149所述的药盒, 其中所述液体是包含盐酸的水溶液。
- [0306] 171. 根据项149所述的药盒, 其中所述液体是包含NaOH的水溶液。
- [0307] 172. 根据项149至171中任一项所述的药盒, 其中所述药剂是肾上腺素。
- [0308] 173. 根据项149至172中任一项所述的药盒, 其中所述混合物的pH为约2.0至约8.0。
- [0309] 174. 根据项149至173中任一项所述的药盒, 其中所述混合物的pH为约2.0至约5.0。
- [0310] 175. 溶解L-肾上腺素游离碱的方法, 所述方法包括在自动注射器中混合L-肾上腺素游离碱与酸。
- [0311] 176. 根据项175所述的方法, 其中所述酸是HCl。
- [0312] 177. 溶解肾上腺素盐的方法, 所述方法包括在自动注射器中混合肾上腺素盐与水。
- [0313] 178. 根据项177所述的方法, 其中所述肾上腺素盐是盐酸肾上腺素。

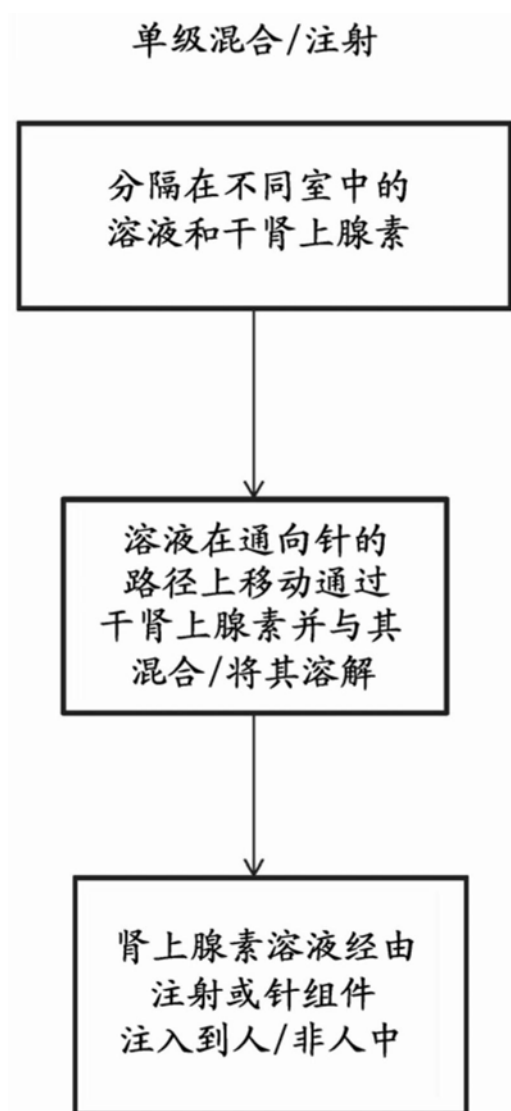


图1

两步混合和注射过程

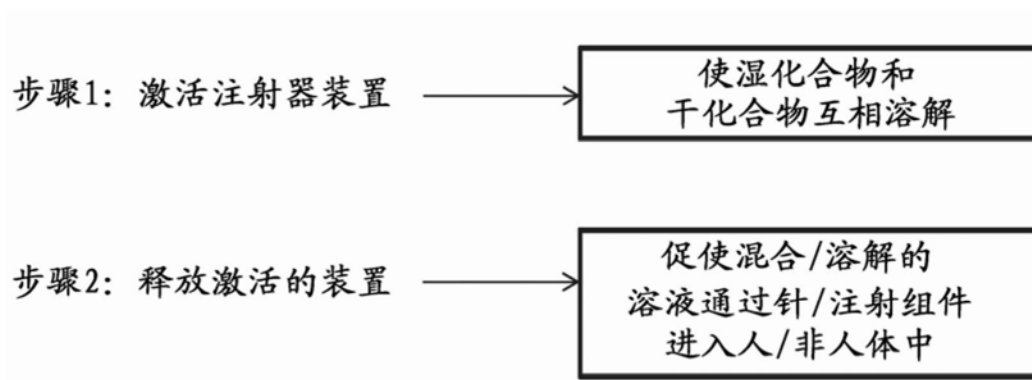


图2A

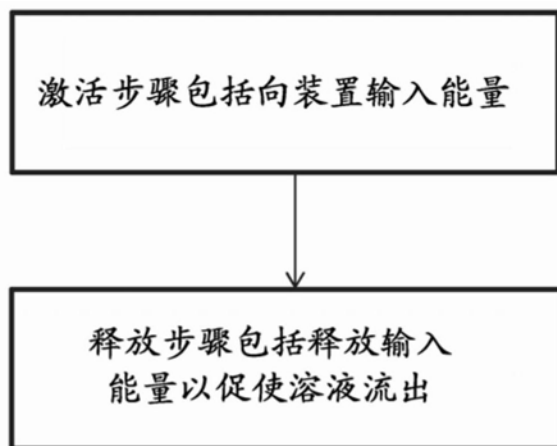


图2B

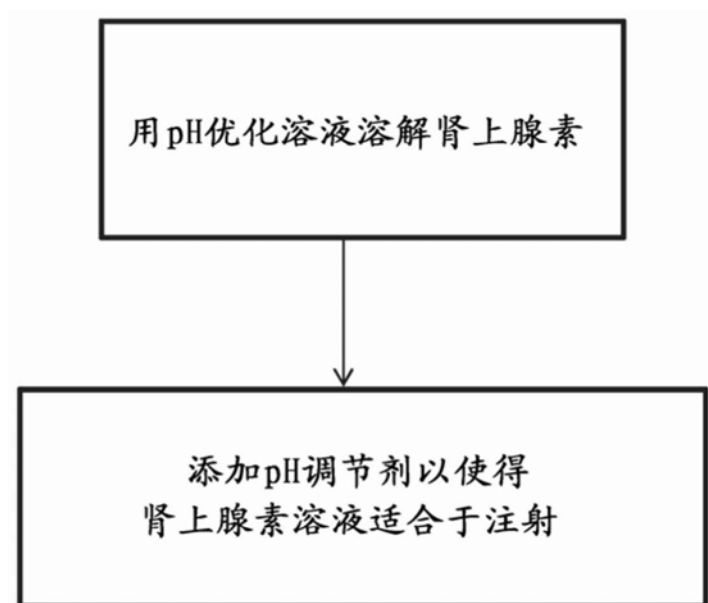


图3

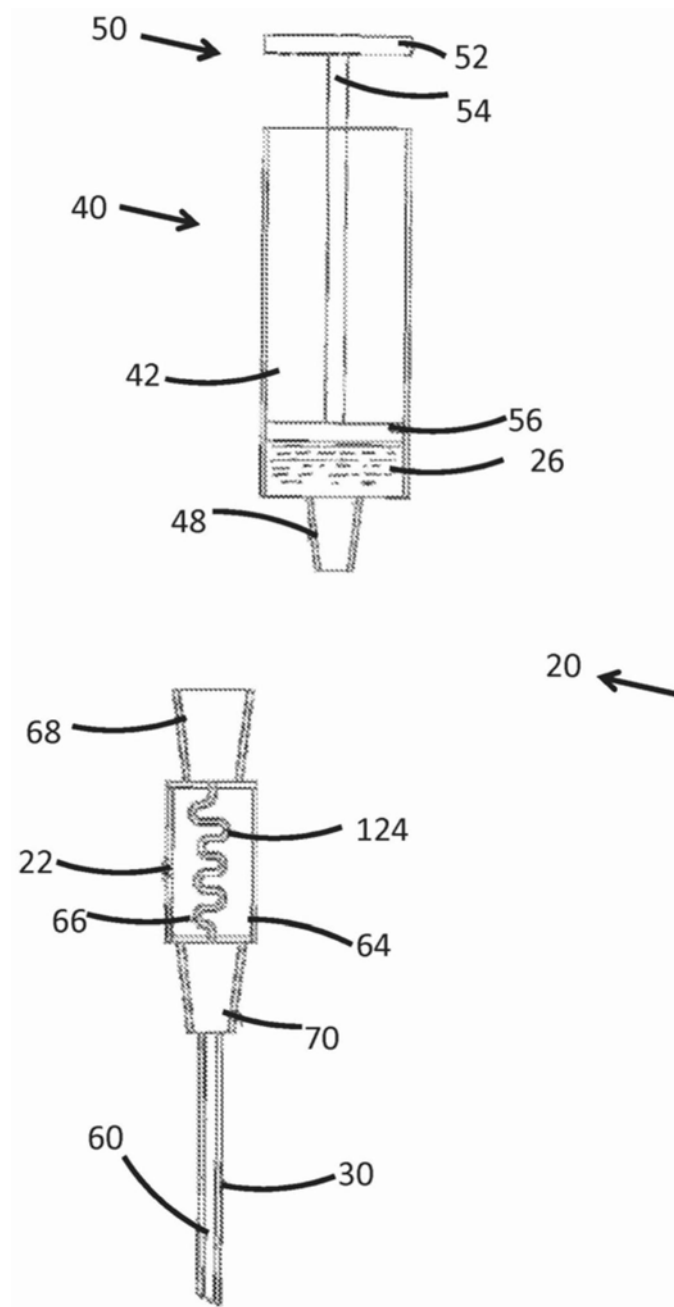


图4

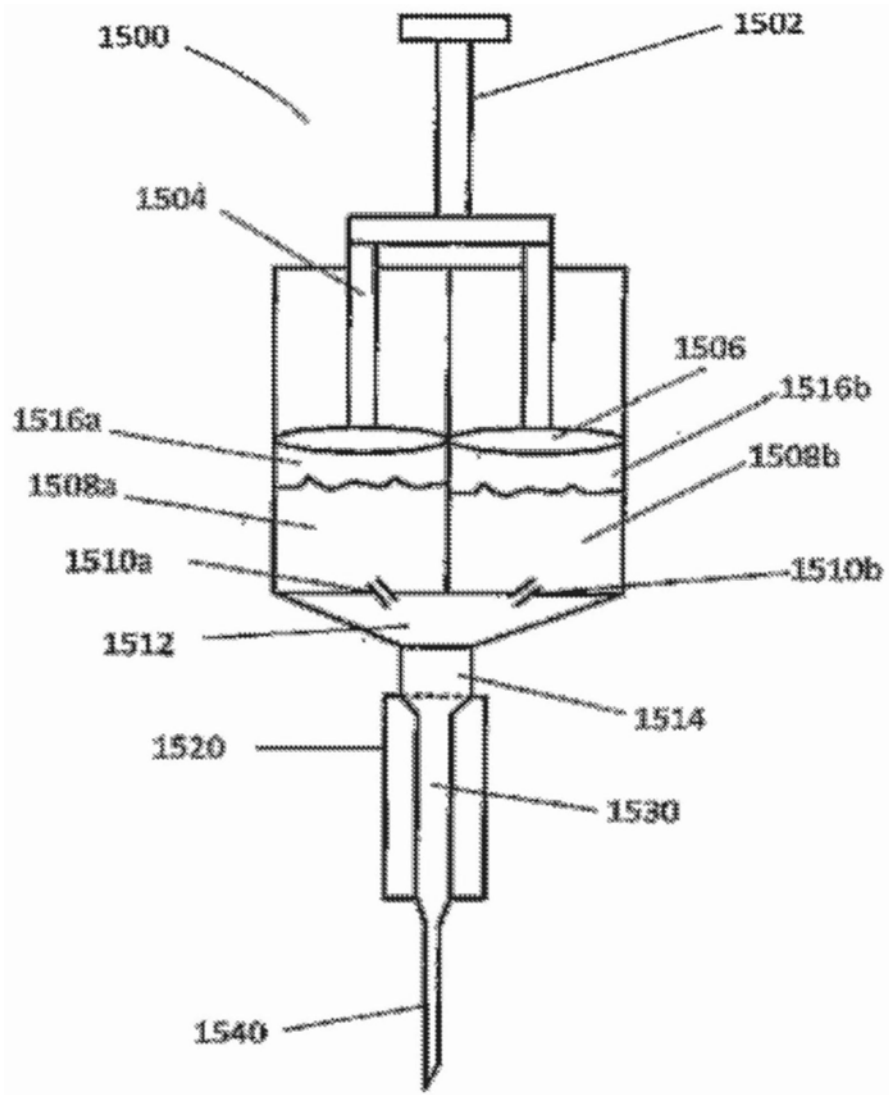


图5A

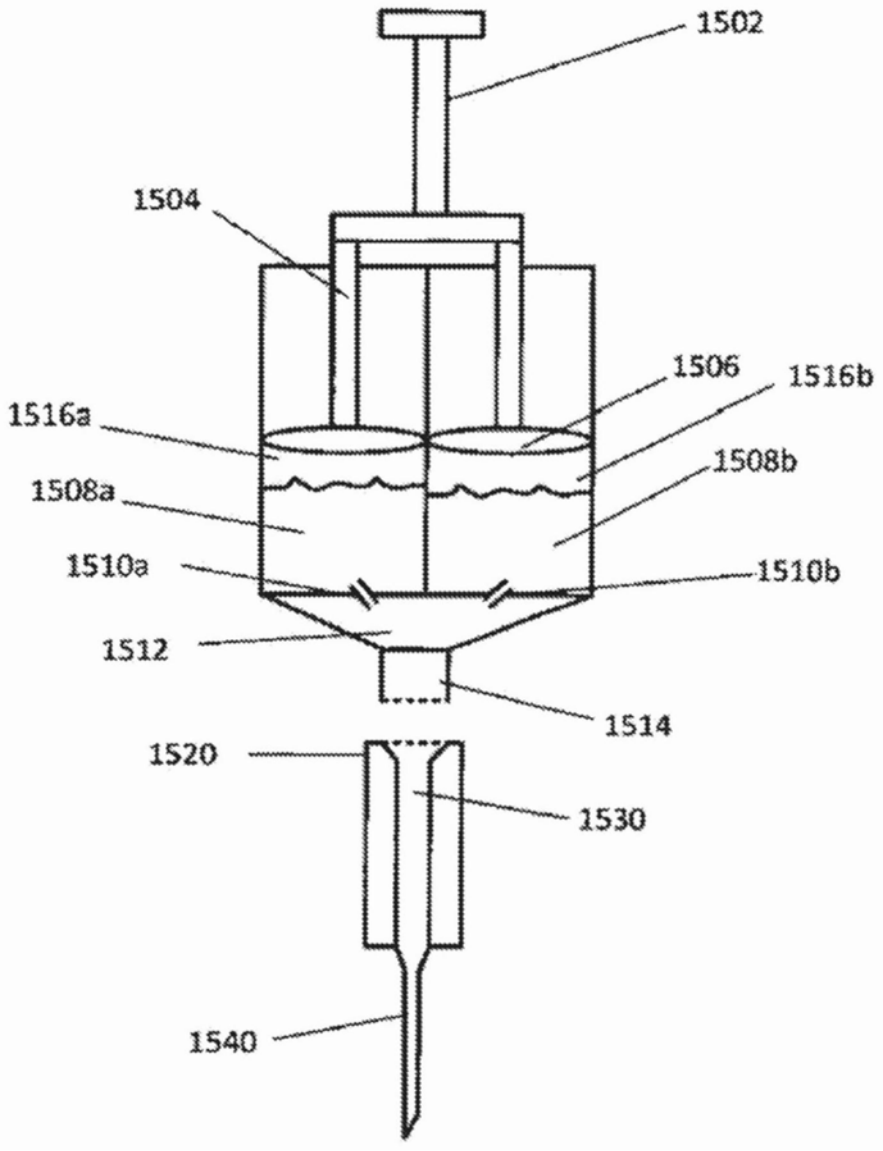


图5B

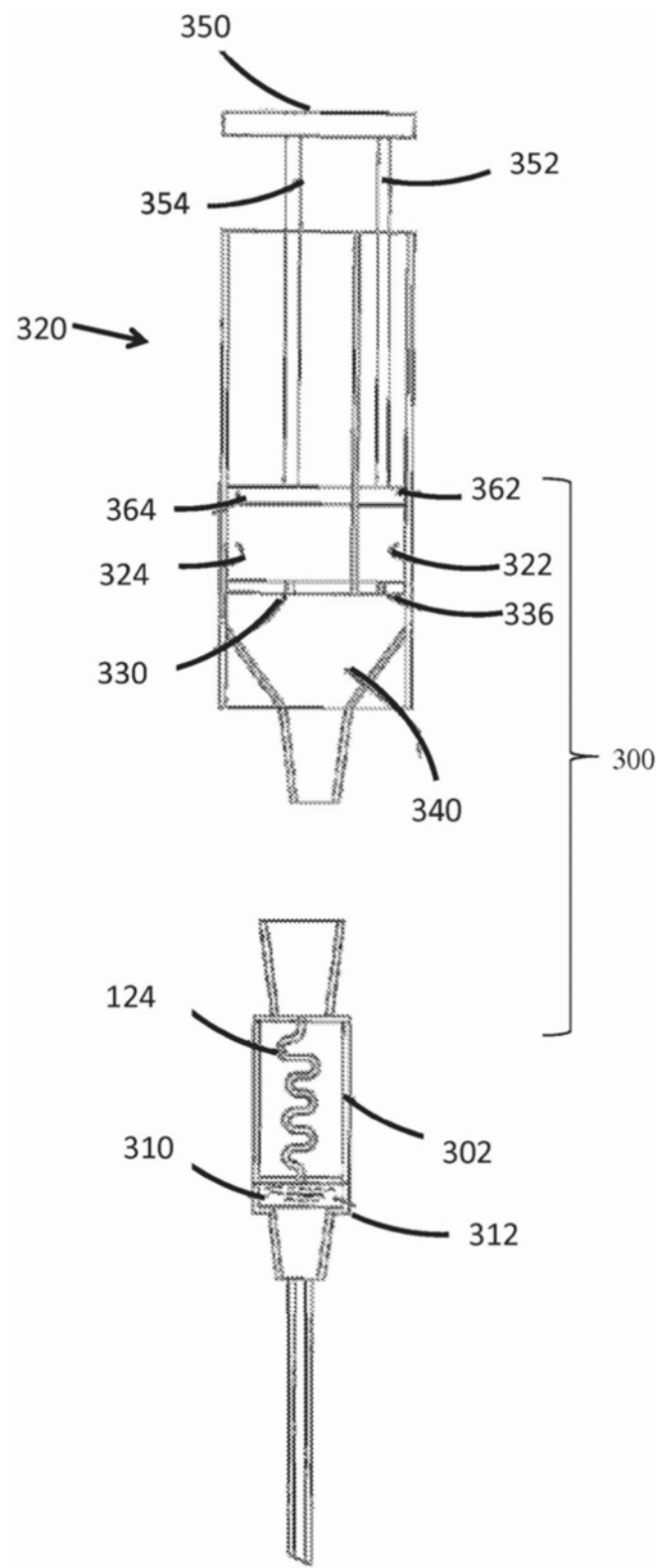


图6

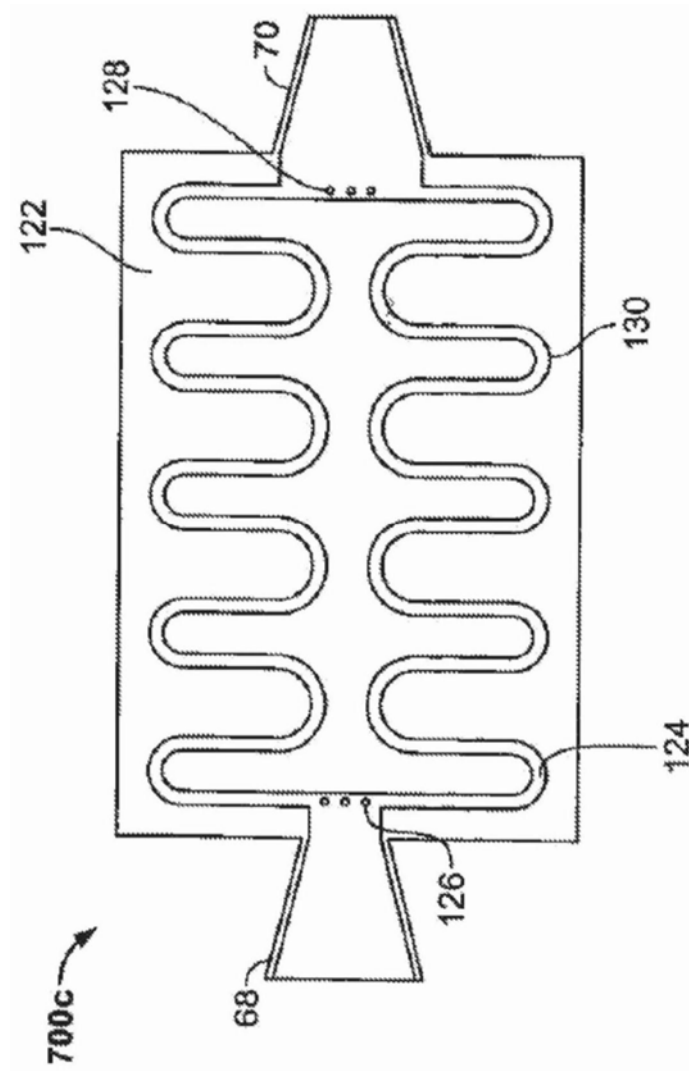


图7

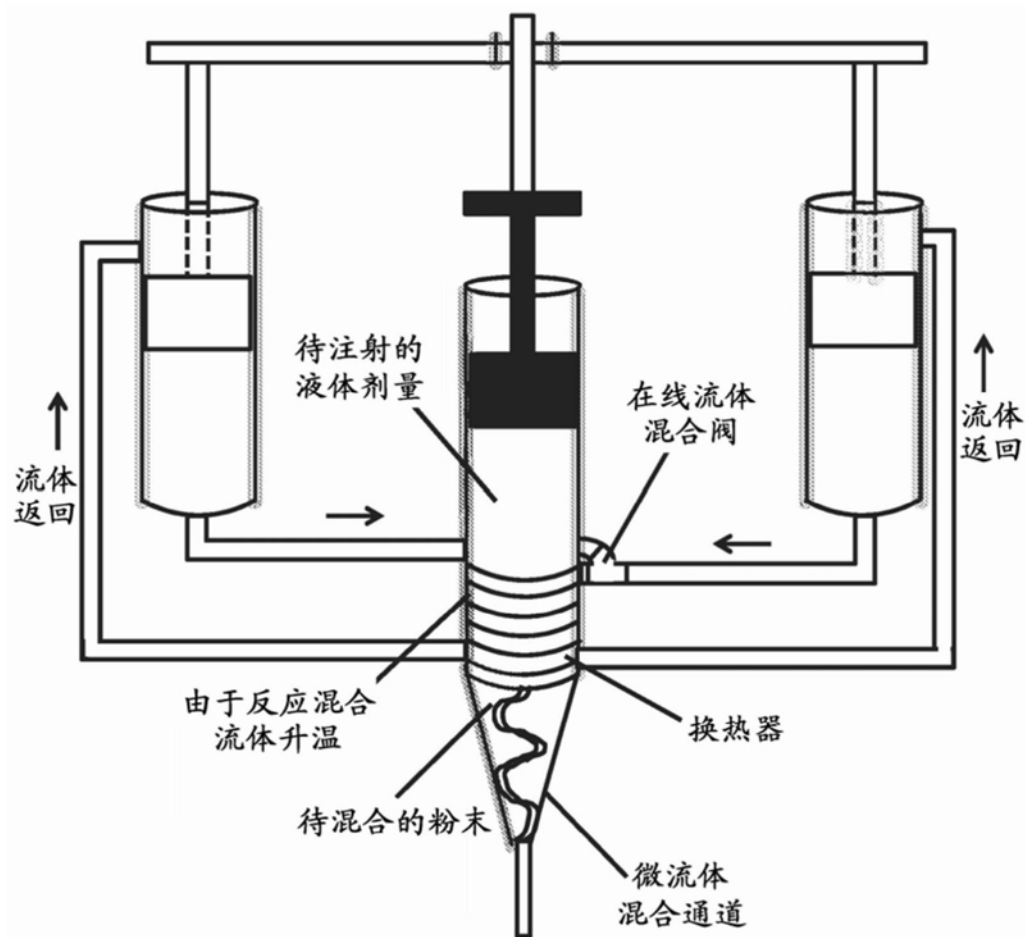


图8

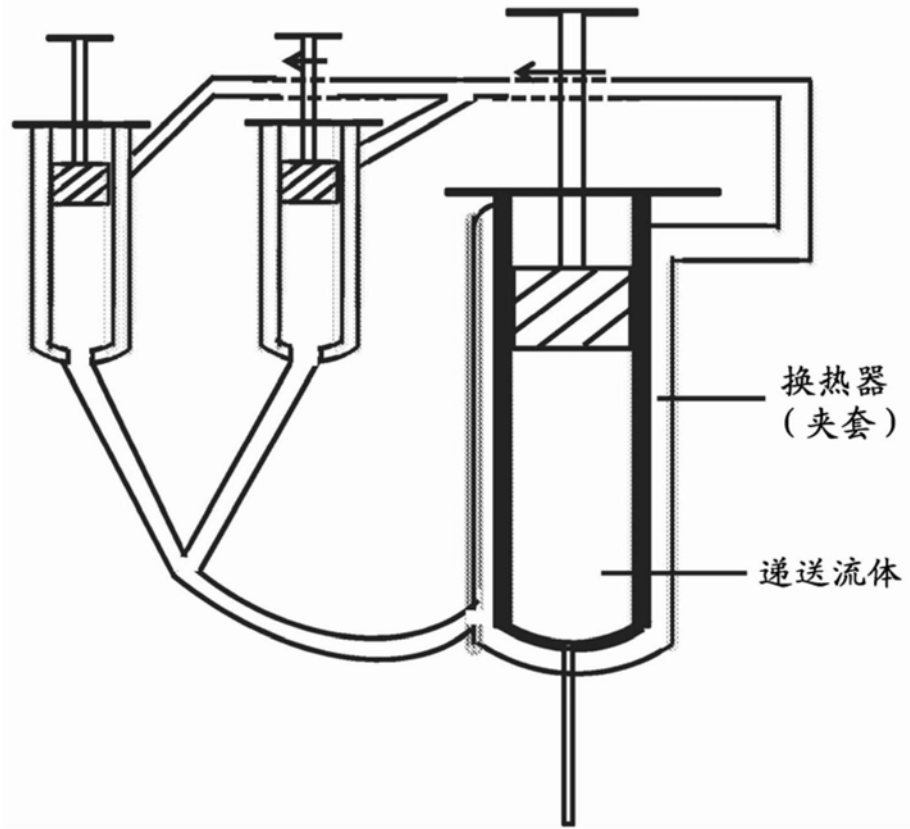


图9

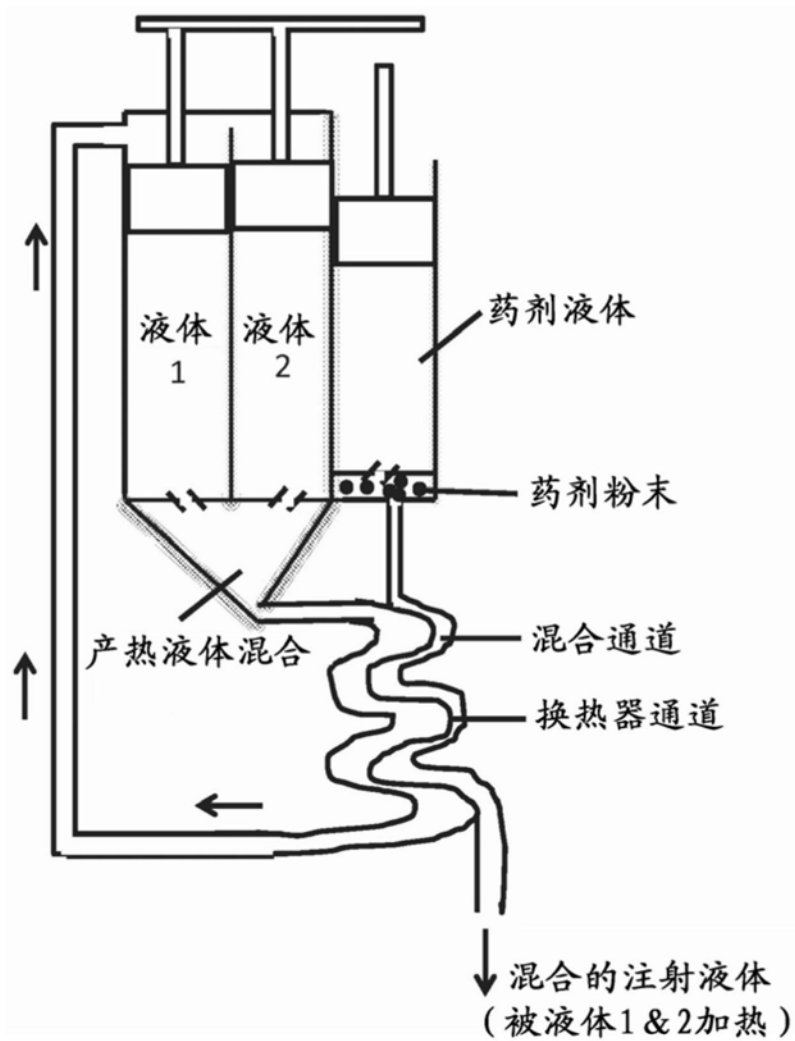


图10

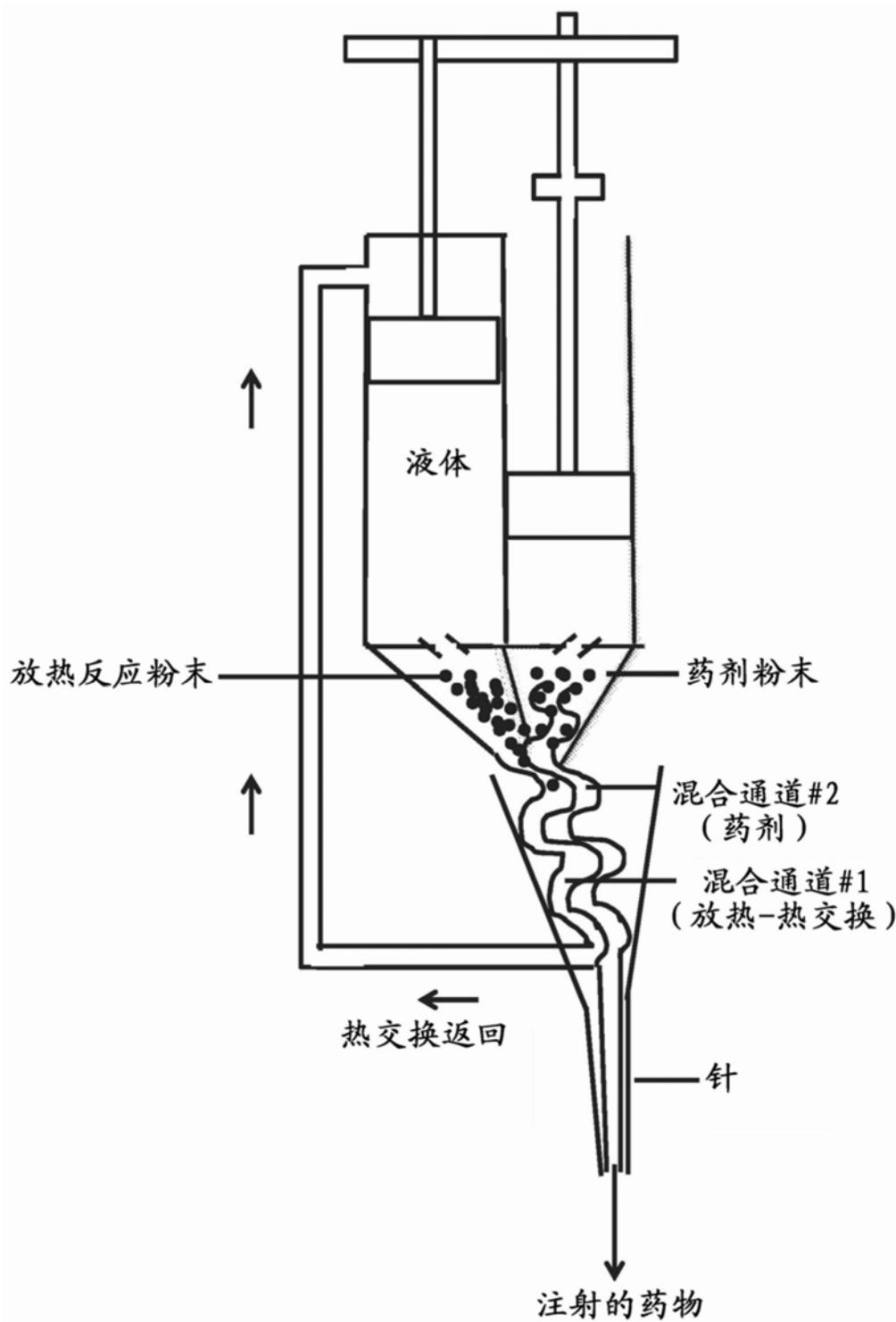


图11