



[12] 发明专利说明书

A61M 5/28 A61M 5/315
A61M 5/00

[21] ZL 专利号 97196517. X

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1184947C

[22] 申请日 1997.6.4 [21] 申请号 97196517. X
[30] 优先权

[32] 1996.6.4 [33] FR [31] 96/06886

[86] 国际申请 PCT/FR1997/000989 1997.6.4

[87] 国际公布 WO1997/046202 法 1997.12.11

[85] 进入国家阶段日期 1999.1.18

[71] 专利权人 科学研究与运用咨询公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 罗朗·谢里夫·契柯

审查员 杨永康

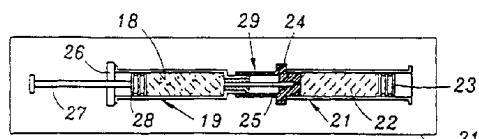
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 黄必青

权利要求书 4 页 说明书 16 页 附图 9 页

[54] 发明名称 制备注射剂的方法和实施该方法的
装置

[57] 摘要

本发明涉及一种制备注射剂的方法，其步骤如下：制备一种真空下有效成分的干形态物(18)以及一种液体(22)，借助真空作用通过抽吸使该液体进入干形态物中，以形成注射剂；本发明还涉及一种实施上述方法的装置，它包括一个用于真空包装干形态物(18)的气密注射器(19)，一个内装液体(22)的容器(21)，及一个形成注射器和液体容器之间的连接件的盖子(29)，注射器的注射针头(25)插入盖子(29)的中隔件(24)中。本发明可以通过自动水合作用获得一种直接进行注射的注射剂；实际上，启动以后，即时制备工作是自动进行的，因为装置的构件仅在液体的作用下进行移动，液体通过抽吸被吸入装有固体形态物的真空容积中。



1. 一种液体注射剂的制备方法，它包括以下步骤：

提供一个可排出注射剂的注射装置，注射装置具有一个限定一个内容积的容器；

所述容器是一个注射器的注射室，用于通过注射针头注射液体注射剂；

在容器的内容积内提供一种真空下的有效成分的干形态物；

提供一种液体，所述干形态物可在其中溶解或悬浮，以形成所述液体注射剂；

借助于真空作用的抽吸，即时地将所述液体输入所述干形态物中，以在所述容器内形成所述液体注射剂，所述注射剂可通过容器注射。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，完全的真空是一种小于 100 毫巴的真空。

3. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，完全的真空是一种小于 10 毫巴的真空。

4. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，完全的真空是一种小于 0.1 毫巴的真空。

5. 根据权利要求 2 至 4 之一所述的方法，其特征在于，干形态物占据真空包装的整个容积，在进行即时水合作用后，真空包装构成一个注射装置。

6. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，对干形态物加入一层赋形剂，该赋形剂在注射剂之后作为一种液体活塞，以推动其它层，以减少注射时有效成分的损失。

7. 根据权利要求 6 所述的方法，其特征在于，将干形态物包装在一个注射器中，该注射器固定在一个自动水合作用装置上，为了制备干形态物，使一种含有有效成分的液体进行冷冻，在冷冻液体的表面加一定量的赋形剂溶液，以得到包括冷冻赋形剂溶液的单元，

对所述单元进行冻干，这样，在注射器的活塞和真空下有效成分的固体之间，获得一个仅含有赋形剂的冻干物容积，在自动水合作用、及活塞移动以抽空注射器之后，赋形剂在注射后占据注射器和注射针头底部的一个死容积。

8. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，在包括一个旁通管的注射器中制备干形态物，该旁通管在注射器的一个中央区域具有一个增大截面，将含有有效成分的第一液体装入旁通管和一个注射针头之间的一个第一隔间中并使之冷冻，在旁通管处加入一种赋形剂溶液，以得到一个包括冷冻溶液的单元，在真空下对所述单元进行冻干，在真空下在赋形剂上配置一个第一活塞，用一第二液体填充一个第二隔间，在第二液体上放置一个第二活塞，安装第二活塞的一个杆，通过第二活塞施加一挤压冻干赋形剂的压力，使得当第一活塞到达旁通管时，第二液体通过旁通管自动进入第一隔间，并在真空下对固体进行水合作用，以获得液体注射剂。

9. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，干形态物由具有或不具有注射赋形剂的有效成分构成，在按不同的精确总量所获得的干形态物分配在装置中以后，除去水性或有机溶剂来制备干形态物，然后真空气封装置。

10. 根据权利要求 9 所述的方法，其特征在于，溶剂预先同干形态物的组分相混合，以便这些组分占据与最终形态中相同的容积，因此，真空下的干形态物与由精确预定的相应容积的液体进行自动水合作用之后所获得的最终形态占据相同的容积。

11. 根据权利要求 9 所述的方法，其特征在于，通过穿过一个连接件在两个注射器之间的往复运动对液体和干形态物进行混合。

12. 一种实施权利要求 1 所述方法的装置，它包括一个容器，置于一个注射装置中，用于一种干形态物的真空包装，所述注射装置是一个真空包装的气密注射器，用于即时水合作用的一种液体的包装装置包括一个容器，容器包括一个活塞，它还包括容器和包装装置之间的连接件，以便通过抽吸将液体加入到干形态物中。

13. 根据权利要求 12 所述的装置，其特征在于，在即时水合作用后，所述干形态物占据容器的整个容积。

14. 根据权利要求 12 所述的装置，其特征在于，连接件或者包括一个中隔件和一个注射针头，或者包括一个开关。

15. 根据权利要求 12 所述的装置，其特征在于，注射器在一个柔性包装物中真空包装，并且固定在一个与液体容器连通的连接件上。

16. 根据权利要求 12 所述的装置，其特征在于，注射器配有一个注射针头，该针头与一个盖接合，适于在其中进行滑动，以便使注射器与液体容器相连通，整个单元包装在一个真空包装物中。

17. 根据权利要求 12 所述的装置，其特征在于，液体容器是一个柔性囊，该囊通过一个挡块 - 中隔件与真空包装的注射器相连。

18. 根据权利要求 12 所述的装置，其特征在于，注射器包装在一个真空包装物中，配有一个注射针头，该针头形成一个连接件，穿过一个挡块插入液体容器，并通过包装物与注射器相连。

19. 根据权利要求 12 所述的装置，其特征在于，注射器包括两个隔间，这两个隔间由一个第一活塞和独立活塞加以限定，第一活塞与一个启动杆相结合，独立活塞可彼此进行连接。

20. 根据权利要求 12 所述的装置，其特征在于，注射器包括两个隔间，由一个中央旁通管隔开，两个隔间中用于容纳进行水合作用的液体的一个隔间包括两个独立活塞，其间具有一个用于液体的空间。

21. 根据权利要求 12 所述的装置，其特征在于，注射器装有一个中隔筒，配有一个针头，该针头通过插入注射器的一个注射活塞而加以封闭，中隔筒适于容纳进行水合作用的液体，注射器适于容纳干形态物。

22. 根据权利要求 21 所述的装置，其特征在于，中隔筒配有一个活塞和一个杆，该杆的长度足以使中隔筒作为注射活塞的杆，在中隔筒的针头插入注射活塞、以使中隔筒中装有的液体进入注射活塞和注射针头之间的装有真空下的固体的注射器容器之后，可以重组

注射剂。

23. 根据权利要求 12 所述的装置，其特征在于，注射器通过一个罩子连接到一个内装液体的中隔筒上，注射器配有一个注射针头，该注射针头插入并保持就位在罩子内，与中隔筒的中隔件相对，随时可以插入中隔件，以使注射器中装有的有效成分的固体进行水合作用。

24. 一种通过实施权利要求 1 所述的方法而获得的制品，它包括一种用于肠胃外用药的干形态物，这种干形态物真空包装在一个用于注射液体注射剂的注射器中，注射针头还装有一个液体容积，随时可以通过抽吸与干形态物进行混合，以重组注射剂；所述干形态物占据真空包装容器的整个容积；干形态物是一种冻干形态物，或一种去掉溶剂之后获得的粉剂；装有真空下的干形态物的容积等于干形态物与所需数量的液体混合后获得的注射剂所占据的容积。

25. 根据权利要求 24 所述的制品，其特征在于，干形态物含有有效成分和一种作为注射赋形剂的甘露糖醇。

26. 根据权利要求 24 所述的制品，其特征在于，液体选自于水、一种水性介质、一种含水或无水的有机溶剂、一种无水液体和一种可注射油。

27. 根据权利要求 24 所述的制品，其特征在于，注射剂选自一种液态溶液、一种液体中的固态悬浮体、一种胶和一种半固态分散体。

制备注射剂的方法和实施该方法的装置

本发明涉及一种制备药物注射剂的方法、一种实施该方法的装置以及借助所述装置实施所述方法而获得的制品。

人们知道，立即见效的注射方式是对患者的一种被动给药方式，是在紧急情况下的一种理想治疗方法。

采用注射用药物给药的另一个重要原因，是对通过口腔通道易于降解和/或不能有效吸收的有效成分加以利用。

在由于各种原因而需要采用一种注射方式的所有有效成分中，许多是在水介质中不稳定的有效成分，不管是在溶液、悬浮体或分散体中。

为了避免水解以及与液体形态有关的理化问题(沉淀、降解、吸附、结晶等)，通常采用以固体形态、干形态物或冻干形态保存有效成分的方式。

这样，注射所需要的液体形态的制备工作在注射之前的瞬间进行。

这种制备工作是将固体形态同使有效成分溶解或悬浮的液体介质进行水合作用。通常来说，这种操作在内含固体形态的密封瓶中进行。液体通过注射器输入到瓶中，注射器的针头可以穿透瓶盖。

然后，液体形态抽回到注射器中，以便进行注射。

这种精确操作所必要的时间以及存在的污染危险，导致医药技术专家设计出一些使瞬间制备工作更为安全、更为简单并使用尽可能少的构件的装置。

在这方面，文献 EP-A-0664136、EP-0599649 和 WO-9511051 描述了一种双室或“旁通管”式注射器，这是将液体介质和固体形态配在同一个注射器中，液体介质和固体形态在注射之前直接在注射器中进行水合作用。

同样，某些制造商提出使瓶与注射器相连接、控制制备工作顺利进行的装置（法国专利 2705898、2715311、2717086）。

但是，传统装置的某些不足不是这些新装置所能解决的，这些新装置存在着死容积中制品的损失问题，水合作用不在静态下自动进行，而是在动态下手动保持，也就是说，液流和水合作用后的转移使固体形态尤其是有效成分进行移动。因此，注射形态不一定具有与干形态物同样的分布或均匀性。这一点在悬浮体情况下尤其是一个问题。

由于操作人员不同，工作速度、加液体的方式以及排气的控制方式不同，因此，在动态下手动制备工作可能导致很大差别。最后，固态有效成分进行水合作用的作用力可以产生一种具有或多或少小气泡的乳浊液。

增溶溶解或悬浮的时间、以及液体介质的搅拌决定制品的均匀性。

在悬浮的情况下，不良均匀性或沉积初期可以造成剂量和给药方面的问题。

本发明旨在提出一种弥补这些缺陷的方法。

根据本发明，制备注射剂的方法的特征在于，制备一种真空的有效成分的干形态物以及一种液体，其特征还在于，借助真空作用，通过抽吸使这种液体进入干形态物中，以便形成所述注射剂。

本发明制备方法和真空包装方法同时避免上述问题（死容积、手工激活、注射）以及注射液形态的问题（均匀性、脱气）。

根据本发明方法的一个特征，真空的干形态物所占据的容积与以相应的预先精确确定的液体容积进行水合作用后所获得的最终容积相同。

根据本发明方法的一个实施例，对干形态物增加一层赋形剂，该赋形剂在制备注射剂之后作为一种液体活塞，以推送其它层，在注射时减少有效成分的损失。

根据本发明方法的另一个实施例，干形态物装在一个注射器中，

该注射器固定在一个自动进行水合作用的装置上；为了制备干形态物，要固化一种含有有效成分的液体，在固化的液体的表面增加一定量的赋形剂溶液，使该赋形剂溶液固化，使之整个冻干；这样，在注射器活塞和真空的有效成分固体之间，获得一个只含有赋形剂的冻干药品容积，在进行自动水合作用和活塞移动使注射器变成真空之后，注射结束时，在注射器和注射针头底部占据一个死容积。

这种制备和包装方法产生一种自动水合作用：使用者只要启动装置，液体即可将固体形态调节到干燥或冻干以前的状态。装置的启动在于使液体容积与真空的固体容积进行接触。启动后，即时制备工作自动进行，也就是说，装置的构件只有在液体的作用下进行移动，固体形态所处的真空通过抽吸对液体加以吸引。

这种真空包装的特点是与操作人员无关，水合作用导致立即回到干燥或冻干之前的液体形态的状态。

在这种水合作用的过程中，固体形态和有效成分保持静止，也就是说，不被液体所移动。

因此，这种即时制备可以直接进行注射，注射前无需搅匀、转换或者排除空气。

这种制备和包装方法可以使用某些现有的装置或容器，条件是要确保真空形态保持在真空下，直至进行水合作用。装置的构件必须可以进行这种水合作用而不与外界空气接触。

这个特性还导致用于这种制备和包装方法的某些特殊装置或构件。这些装置或构件将在下面加以描述。

将固体形态真空包装在装置或包装物中的方法是公知方法（采血管、塑料薄膜包装等）。另外，这种固体形态和有效成分的真空包装可更换惰性气体（氮气），提高制品尤其对温度（隔热）的稳定性以及对容器的兼容性（接触隔离）。

本发明方法和装置将在下面加以描述，其上述优越性对于某些制品来说特别大：

- 对于易溶解的制品来说，优越性是即时获得一种无气泡和脱气

的液体的制品。

- 对于或者因其粘性或者因溶解所需的时间而比较难以溶解的固体制品来说，真空形态避免在液体中产生空气乳浊液，简化和加速溶解。

- 对于悬浮体、特别是阻滞微球体悬浮体 (Décapepty 13.75B. I.) 来说，真空形态避免不均化作用和沉积的危险，从而避免阻塞，缩短重组所需的时间。

真空药物制品和预装装置可以大大减小死容积，因而大大减少有效成分的损失。

- 最后，对于分散体、特别是半固体形态来说，由于水合形态的很大粘性，基本上必不可少地要使用干形态物的制备和真空包装方法。

另外，真空水合作用之后所获得的非液体或半固体水性形态可以具有与空气水合形态不同的并且比它更好的粒化性能。由于分散体中没有空气，因此同样的量可以缩小容积(这提高了粒化性能)，可以避免就地沉积结构的破坏，这也提高粒化性能。

在这里描述用于水性液体形态的方法、包装和装置。当然，本发明也可应用于从水 - 有机溶剂混合剂重组的、或者从有机溶剂重组的、或者从用作注射剂的其它液体重组的液体形态(溶液、悬浮体或分散体)，且具有同样的优越性。

制备过程中的速度及其在密封包装状态下的制备将补偿某些液体的粘度或者蒸发的危险性。

实施本发明方法的装置的特征在于，这种装置包括对一种干形态物进行真空包装的构件、对一种进行即时水合作用的液体进行包装的构件、以及所述构件之间的连接件以便通过抽吸使液体进入所述干形态物中。

根据一个最佳实施例，干形态物真空包装构件是一个气密性注射器，液体包装构件是一个内装一个活塞的容器。

注射器预先装入真空干形态物，其包装情况在水合作用之后无需

搅匀即可进行注射，避免溶液或悬浮体通过一个针头从液体制备容器转换到注射器。

真空包装装置的另一个优越性是，它可以缩小液体容器和固体容器的容积，增大注射容量的精确度。

实际上，由于没有空气，因此内装固体的隔间可以完全装满。液体隔间的容积可以准确加以计算，考虑到制备中占用留空的容积和装置的损失。但是，这个容积也可以有剩余，因为水合作用所需的液体量完全由固体中真空容积加以确定。

内装水合作用液体的装置最好装在一个密封容器中，其容积可以随着液体移向真空的固体形态容器而无限制地缩小。

采用一个套筒或者一个预先装药的注射器，尤其很容易做到这一点，注射器活塞随液体的运动进行移动。

容器也可以由一个预先装药的软塑料囊构成，其柔性的壁随着液体移动。

液体和与外界空气隔绝的真空的连接件可以由一个中隔件、一个阀、一个阀门或者一个开关构成。

本发明方法和装置的一个特征是减小死容积。这不仅通过减小连接件(液体-真空)或注射件(针头-注射器)的容积而实现，而且也通过水合作用的静态过程而实现，水合作用的静态过程可以利用无有效成分的液体占据死容积，因而在注射过程中不存在损失问题。

因此，连接件和/或针头可以装入无有效成分的液体，以减少损失。

此外，可以借助于所述静态过程，配置前述无有效成分的“液体活塞”，在给药后占据注射器和针头的死容积，这样还可以减少有效成分的损失。在含有有效成分的液体形态冻干以后，只要增加经过计算的一定量的赋形剂溶剂、例如甘露糖醇即可，赋形剂溶剂将与液体形态同时进行冻干。由于快速的静态水合作用，两种液体一旦再成形实际上就不混合，无有效成分的液体可以将所有具有有效成分的液体推出注射器和针头(作为“液体活塞”)，从而避免损失。

在所有情况(溶液、悬浮体或分散体)下,一旦固体形态加以干燥或冻干,如果注射器在注射时由连接件、针头或一个中隔件加以封闭,那么,将具有或不具有锁紧装置的真空活塞定位在例如冻干器中。如果注射器是开启的,则可以在进行塑料薄膜包装时进行抽真空包装。

即使封闭的注射器的包装是预先在真空下进行的,以后包装这个注射器时最好还要在真空下进行,以便包装品而并非注射器在储存时确保气密性。这样,构成双重保险,也便于在使用(开启)之前检验包装品的完整性。

固体进行水合作用后所获得的制品或最终形态呈下述三种形态中的一种形态:

(1) 溶液

与例如甘露糖醇相配的有效成分溶解在水中成为注射剂;溶液按一定量分配到注射器内;注射器按照一种传统方法进行冷凝和冻干,冻干的固体与注射器一起进行真空包装,注射器与进行即时水合作用的其它装置构件预先加以固定或不进行固定。

(2) 悬浮体

在例如阻滞微球体的情况下,微球体剂量按一定重量装在注射器中。加入一定量的分散体。然后,用机械使微球体分散在液体中。最好用超声波进行这种分散。接着使分散体快速冷凝,最好在液态氮中进行。这样,在冷凝液中获得微球体的均匀分散体。液体含有网状结构的冻干品、例如甘露糖醇。进行冻干,获得一种固体,其中,在液体均匀分散的理想状态下,微球体按网状结构进行悬浮。

此时,将这种固体真空包装在注射器中,注射器与进行即时水合作用的自动装置构件进行连接或不进行连接。

(3) 分散体

在半固体药物、例如半固体 AutogelBIM23014C 的情况下,有效成分按一定重量置于一个气密性定量注射器内。

使用本发明方法和装置而获得的制品具有一种用于注射用药物

给药的干形态物，真空包装在一个注射装置内，注射装置也装有一定量的液体，随时可以通过抽吸同干形态物进行混合，以制备注射剂。

干形态物可以是一种冻干形态，或者是一种除去溶剂的粉剂。

参照附图和非限制性实施例，本发明的其它特征和优越性将进一步体现出来。

附图如下：

图 1 是一个装有有效成分的气密性注射器的正视图。

图 2 示出对图 1 所示注射器中的有效成分进行压缩。

图 3 示出对图 2 所示注射器的有效成分进行抽真空。

图 4 是图 3 所示注射器的纵向正视图，注射器通过一个阀门同一个液体容器相连接，阀门处于关闭位置。

图 5 示出在阀门开启后液体抽吸到装有固体的注射器中。

图 6 示出一个将液体和固体的混合液抽吸到起初装液体的容器中进行混合的附加阶段。

图 7 示出一个从预先装药的注射器对一个小注射器进行装药的阶段，两个注射器是分开的。

图 8 示出图 7 所示的小注射器，这个小注射器随时可以与一个液体容器相连接。

图 9 示出图 8 所示的注射器，该注射器与一个液体容器相连接，其间配置一个阀门。

图 10 是图 9 所示注射器 - 液体容器整件真空包装的视图。

图 11 至 14 示出第一实施例中本发明方法和装置的若干连续阶段。

图 15 至 17 是类似于图 11 至 14 的正视图，示出第二实施例中的本发明装置。

图 18 至 21 示出第三实施例中的本发明方法和装置。

图 22 是第四实施例中本发明装置的纵向正视图。

图 23 至 25 示出第五实施例中本发明装置的制备和真空包装的若

干连续阶段。

图 26 至 29 是第六实施例中本发明装置的纵向正视图和局部剖视图。

图 30 至 32 是第七实施例中本发明装置的纵向正视图。

图 33 至 36 示出第八实施例中的本发明装置。

图 37、38 和 39 示出第九实施例中本发明装置的若干连续阶段。

图 40、41 和 42 是图 37 至 39 所示实施例中其它三个实施变型的局部正视图。

图 43 是第十实施例中本发明装置的局部正剖视图。

图 44 类似于图 40，是第十一实施例中本发明装置的视图。

图 45 是第十二实施例中本发明注射器装置的局部纵向正剖视图。

图 46 是第十三实施例中本发明包装装置的局部纵向正剖视图。

首先参照图 1 至 10 来描述本发明制备一种注射剂的方法、以及实施这种方法的真空水合作用装置的一个实施例。

一个注射器 1 配有一个开关或阀门 2 代替其注射针头，将一种有效成分 3 装入注射器 1，有效成分 3 按一定重量置于一个容积中，这个容积接近或等于半固体形态在抽真空之前或之后由于注射器 1 的活塞 4(图 2)的压力而占有的容积。例如由图 2 和 3 可见，在抽真空之前，有效成分 3 由活塞 4 进行压缩，活塞 4 由其杆 5 加以支承，抽真空操作在图 3 所示的阶段进行。杆 5 配有活塞 4 的一个保持件 26，支承在注射器 1 的端部上，这是由于有效成分 3 所占容积中为真空的缘故。

有效成分 3 可以进行预处理，以适应最终的容积和/或以便于以后的水合作用。因此，可以通过粉碎、喷雾干燥或者一定浓度的冻干进行其粒度测定。

装有真空下有效成分 3 的定量注射器 1 通过密封阀门 2 与一个同样的注射器 6 相连接(图 4)，注射器 6 装有对固体 3 进行水合作用的液体 7、例如水。液体 7 由注射器 6 的活塞 8 和杆 9 装入该注射器。

然后，阀门 2 开启(图 5)，以便液体 7 通过真空作用下的抽吸，更可选地是通过对活塞 8 的机械作用，进入固体 3 中。保持件 26 此时可以去掉。

因此，制品首先在注射器 1 中进行混合，然后立即或者在经过一段时间的水合作用后，从一个注射器到另一个注射器往复进行新的混合(图 6)。这种往复动作通过对活塞 8 和活塞 4 的机械作用来进行，例如采用一种推压式注射器或者一种液压机。

一旦混合均匀，混合液立即或者在静止一段时间后，通过容积定量从两个大尺寸的混合用注射器 1 和 6 中的一个注射器分配到小注射器、例如注射装置的小注射器 11 内。如果每个注射器 11 中的数量和定量精确度不能直接从制备混合液的注射器进行分配，尤其是当混合用注射器 6 是大容积时，则使用一个直径较小的中间注射器进行分配。

注射器 11 可以例如是这样一种中间注射器。因此，大注射器 6 中的制品分配到容积较小的中间注射器 11 中，然后在最后阶段，每个中间注射器 11 中的制品再分配到容积较小的小注射器中。

例如，如果注射器 6 中制备的一份制品为 200 毫升，则可以使用 10 个 10 毫升的注射器将一次剂量 0.2 毫升装入最后的注射器中。

接着，装有半固体 13 并配有活塞 14 及其杆 15 的最后的注射器 11 或 12(图 8)进行冻干和真空包装，然后，与一个进行即时水合作用的自动装置相连接(图 9)。该装置 16 本身可以是一个注射器，内装液体 17，并通过一个密封阀门 2 同注射器 11 或 12 相连。

最后，如此获得的装置(图 9)包装在真空包装物 18 中，随时可以进行注射剂的注射，注射剂将通过固体 13 所处的真空作用下的抽吸使液体 17 和固体 13 进行混合而加以制备。

在图 11 至 14 所示的实施例中，干形态物 18 包装在一个注射器 19 中，注射器 19 固定在一个进行水合作用的自动装置 21 上，该装置 21 装有液体 22，由一个容器构成，内装一个活塞 23。在注射器 19 与液体容器 21 连接之前，冻干物或固体 18 在真空下预先装入该

注射器 19 内。在所示的实施例中，容器 21 与注射器 19 之间的连接件由一个接头 29 构成，该接头 29 具有一个中隔件 24，注射器 19 的一个注射针头 25 嵌入其中。注射器 19 还配有一个保持件 26，鉴于固体 18 处于真空之下，该保持件 26 使杆 27 及其活塞 28 保持在适当位置上。整个装置真空包装在一个柔性的包装物 31 中。

为了从图 11 所示的装置获得注射剂，首先去掉包装物 31，然后通过杆 27 推送注射器 19，使针头 25 嵌入中隔件 24(图 12、13)。当针头 25 的端部进入液体 22 时，液体被固体 18 中的真空所抽吸，液体 22 与固体 18 进行混合，但不改变固体 18 所占有的容积，而活塞 23 沿注射器 19 的方向进行滑移。使用者去掉保持件 26、容器 21 和盖子 - 中隔件 29 之后(图 14)，注射器 19 随时可以用于注射它所装的注射剂。

在图 15 至 17 所示的实施例中，预先装入注射器 19 的冻干物或固体 18 通过一个阀门 31、例如四分之一转式的阀门与液体容器 21(这里是一个如同图 11 至 14 所示的套筒)相连接。注射器 19 真空包装在一个柔性包装物 32 中，固定在一个与液体容器 21 相连接的连接件 33 上，连接件 33 配有阀门 31。

进行水合作用的即时制备工作是，开启阀门 31，由于抽吸作用，液体 22 自动地从套筒 21 进入注射器 19(图 16)，而套筒 21 的活塞 23 朝注射器 19 完成其行程。然后，分开套筒 21 和注射器 19 的阀门 31(图 17)，以便将注射针头 25 固定在注射器 19 上，注射器 19 中制备的混合液随时可以进行注射。

在图 18 至 21 所示的实施例中，注射器 34 真空包装在一个柔性包装物 35 中，固定在一个与液体容器 37 相连接的连接件 36 上，液体容器 37 由一个套筒构成。连接件 36 用于穿过塑料包装物 35(图 19)，使注射器 34 固定在液体(水)容器 37 上。

连接件 36 开有一个轴向通道 39，以便连接件 36 穿过塑料包装物 35，使液体 38 与固体干形态物 41 相连通，这样，固体 41 通过连接件 36 将液体 41 吸进(图 20)，活塞 23 伴随液体 38 进行移动。因

此，容器 37 自动排空，使固体 41 进行水合作用。然后，容器 37 从注射器 34 分开(图 21)，注射针头 25 安装到注射器 34 上。

在图 22 所示的实施例中，装置包括一个注射器 42，该注射器 42 通过一个罩子 43 与一个装有液体 45 的中隔筒 44 相连接。装有固体(干形态物 46)的注射器 42 配有一个注射针头 47，该针头 47 插入并保持就位在罩子 43 内一个用柔性材料、例如弹性材料制成的衬垫 48 中，该衬垫 48 使针头 47 保持就位在罩子 43 内，位于中隔件 49 的对面。因此，针头 47 随时可以插入中隔件 49，使液体 45 流入注射器 42，从而使有效成分固体 46 进行水合作用。

在图 23 至 25 所示的装置实施例中，注射器 51 配有一个注射针头 52，该针头 52 插入一个盖子 53，可以在其内滑移，使装有固体 54 的注射器 51 内部与装有液体 56 的容器或套筒 55 相连通。这两个构件是独立的，然后，用一个适配接头 57 使盖子 53 与套筒 55 的端部 55a 连接(图 25)，将注射器 51 和容器或套筒 55 连接在进行即时水合作用的装置上(图 24 和 25)。

整个装置真空包装在一个柔性包装物 58 中，随时可以在去掉包装物 58 后，使针头 52 插入端部 55a，将液体 56 抽吸到固体 54 中。

针头 52 插入中隔件 53a，在液体 56 对固体 54 进行真空水合作用时则完全穿过。

在图 26 至 29 所示的装置中，本发明方法是对干形态物 58 增加一层赋形剂 59，赋形剂 59 在注射剂的后面用作液体活塞以推送其它层，注射时减少有效成分的损失。

除了装有固体有效成分 58 的注射器 61 之外，装置还包括一个容器 62 和一个盖子 - 中隔件 64，容器 62 装有一个活塞 60 和进行水合作用的液体 63，盖子 - 中隔件 64 在注射器 61 一侧封闭容器 62，注射针头 25 插入其中。注射器 61 配有其活塞 65 及其杆 27 的保持件 26，该保持件 26 支承在注射器筒的端部上。

根据本发明方法，在含有有效成分的液体冷凝之后以及在冻干或干燥之前，在冷凝液体表面增加一定量的赋形剂、例如甘露糖醇溶

液。赋形剂溶液再进行冷凝，然后，固体和赋形剂整体 58、59 加以冻干。这样，在活塞 65 和真空的有效成分固体 58 之间获得仅仅含有赋形剂(甘露糖醇)的冻干物 59。在针头 25 穿过中隔件 64 进行静态下的自动水合作用之后(图 27)，以及在容器 62 分开之后，赋形剂 59 用于推送有效成分的液体形态 66。注射结束时，赋形剂 59 占据注射器 61 和针头 25 底部的死容积 59a(图 29)。

由于液体活塞 59，因此实际上避免有效成分的任何损失，这样，因成本低廉，故优越性很大。

在图 30、31 所示的实施例中，装置包括一个液体容器，这个容器由一个柔性囊 67 构成，内装进行水合作用的液体 68。囊 67 通过一个盖子 71 连接到一个注射器 69 上，盖子 71 配有一个中隔件 72，针头 25 随时可以穿过中隔件 72。装有固体形态 74 的注射器 69 真空包装在一个柔性包装物 73 中。针头 25 可以通过对活塞 28 的压力使真空形态 74 及其进行水合作用的液体 68 加以连接(图 31)。

一旦进行混合，就去掉包装物 73，囊 67 分开，盖子 - 中隔件 71 去掉，注射器 69 随时可以进行使用(图 32)。

在图 33 至 36 所示的实施例中，装置包括一个注射器 75 和一个容器 77，注射器 75 包装在一个真空包装物 76 中，容器 77 装有液体 78，配有一个盖子 70。通过其支承件 79 形成连接件的注射针头 25 穿过盖子 70 预先插入套筒 - 容器 77 中。使接头 79 穿过包装物 76，即可将容器 77 连接到注射器 75 上(图 34)。

一旦进行这种操作，液体 78 和固体形态 81 就进行连通，液体被抽吸到注射器 75 中(图 35)。然后，只要除去套筒 77、其盖子 70 以及塑料包装物 76，即可使用注射器 75(图 36)。在这个实施例中，针头 25 及其支承件 79 形成连接件本身，针头 25 预先插入套筒 77 的盖子 70 中。

在图 37 至 39 所示的实施例中，注射剂的包装和真空水合作用装置包括一个注射器 81，注射器 81 具有一个针头 116，针头 116 具有一个罩子 110。该注射器包括两个隔间，分别装有液体 82a 和固体形

态 83a。这两个隔间由一个第一活塞 84 和其它三个独立的活塞 86、87、88 加以限定，活塞 84 与一个启动杆 85 相连接，三个活塞 86、87、88 并置在活塞 84 和注射孔 89 之间。这三个活塞 86-88 是独立的，也就是说不连接在一起。

注射器 81 内装一种含有有效成分 83 的液体。然后，制品进行冻干，冻干物 83a 真空包装在具有三个平坦独立活塞 86、87、88 的注射器的底部。然后，进行水合作用的液体 82a 加到注射器 81 中，具有杆 85 的活塞 84 再定位在液体 82a 的后面，形成一种双隔间的注射器。活塞 84 用一种非刚性的标准橡胶制成。

当通过杆 85 拉动活塞 84 时，吸引三个平坦活塞 86-88(图 38)，这三个活塞倾斜，使固体形态 83a 与液体形态 82a 连通。在这种吸引和活塞 84 滑移期间，由于活塞 86-88 的运动，固体形态和液体形态进行混合搅拌。液体(例如水)自动进入固体中，构成有效成分的液体制品，然后可以立即进行注射(图 39)。

这种装置避免特殊的旁通管式注射器，可以从一种标准的注射器制成。

三个平坦独立活塞 86-88 在注射器中的定位可能妨碍液体和冻干物进行良好的混合搅拌，但是，三个活塞的布置则避免发生这种危险。这些活塞的最大转动角度与静止时活塞之间的距离有关。这些活塞彼此靠得足够近，以避免转动 90°，两个隔间 82、83 一连通，这些活塞不再承受可以使之移动到与注射活塞 84 相接触的力。

但是，为了更安全起见，在其它实施例中，可以在活塞 86-88 之间配置挠性斜撑，使之两个两个相连接。这些斜撑可以位于中央，例如斜撑 120 和 121(图 40)，或者是不对称的斜撑 122、123(图 41)，或者是位于注射器 81 轴线同一侧的斜撑 124、125(图 42)。

这样的布置可以用一个挠性斜撑连接活塞，使每个活塞自由转动。

图 43 所示的装置包括一个预先装入真空气体 92 的注射器 91，一个内装液体 94 并配有一个中隔件 95 的套筒 93，以及一个进行注

射器 91 和容器 93 之间连接的连接件 96。注射针头 25 插入连接件 96，随时可以穿过中隔件 95。

针头 25 的终端斜刃一插入中隔件 95，固体形态 92 和液体形态 94 就进行连通，液体 94 被吸入注射器 91 的干形态物 92 中。

在图 43 所示实施例的其它实施变型中，如图 44 所示，液体容器 93 的活塞 97 配有一个杆 98，这样，液体 94 装入该容器 93 之后，具有避免任何错误操作危险的优越性。

在图 45 所示的实施例中，装置包括一个双隔间式注射器 99，这种注射器 99 具有两个隔间 101、102，由一个中央旁通管 103 加以隔开，该中央旁通管 103 由注射器壁的一个局部侧向壁凹获得，这使该部位截面增大。两个隔间中的一个隔间，即装有进行水合作用的液体 101a 的隔间 101，内装两个独立活塞 104、105，液体可以布置在这两个活塞之间。

通过该装置制备注射剂的方法如下。

在旁通管 103 和注射针头 25 之间的隔间 102 中，装入一种含有有效成分的液体 102a 并且使之冷凝，在旁通管 103 处加入一种赋形剂溶液 106，然后使赋形剂 106 冷凝。赋形剂可以是一种冷却的稀释甘露糖醇溶液。然后，使冷凝的含有有效成分的液体 102a 和冷凝的赋形剂 106 整体进行真空冻干，在真空赋形剂 106 上配置第一活塞 104，在第二隔间 101 中装入液体 101a，在液体 101a 上配置第二活塞 105，安装第二活塞 105 的杆(未示出)。

然后，通过该第二活塞 105 施加一种压紧真空冻干赋形剂 106 的压力，以便第一活塞 104 进行滑移，到达旁通管 103 处；液体 101a 此时通过旁通管 103 自动进入第一隔间 102，对真空气体 102a 进行水合作用，最终获得随时可进行注射的注射剂。

与通常使用旁通管相比，这种装置的优越性是避免重组溶液或悬浮体的不装药部分，可以用一种无有效成分的液体制品装入注射器和针头底部活塞的旁通管处不用的部分，条件是在注射之前，水合作用后的有效成分不与水合作用后的赋形剂混合。例如，PLGA

(polylactic-glicic-acides)微球体就是这种情况。

因此，例如可以在一个原设计仅装 1 毫升的旁通管式注射器 99 中装入 2 毫升或多一些的制品。

图 46 所示的装置包括一个注射器 107，该注射器 107 配有一个注射针头 25，装有一个中隔筒 108。该中隔筒 108 配有一个短针头 109，该针头 109 插入注射器 107 的一个注射用活塞 111 中而加以封闭。中隔筒 108 可以装入进行水合作用的液体 112，注射器 107 可以装入干形态物 113。

中隔筒 108 配有一个活塞 114 和一个杆 115，该杆 115 足够长，以便将中隔筒 108 用作注射用活塞 111 的杆。中隔筒 108 相当于一个具有短针头 109 的小注射器，预先装有液体 112，定位在注射器 107 的筒内。短针头 109 插入注射用活塞 111 中而加以封闭。通过中隔筒 108 的针头 109 插入注射用活塞 111 中，对装置进行启动。这种插入可以使液体 112 进入注射用活塞 111 和针头 25 之间注射器 107 的容器内，该容器内装真固体 113，这样，注射剂即可制成。

在这种实施例中，注射用活塞 111 在液体 112 和真固体 113 之间起中隔件或阻隔件的作用。这样，整个装置位于同一个注射器 107 中，针头 25 不用于穿过中隔件用作连接件。

为了在一种半固体情况下获得干形态物，液态分散体被装入注射器 107 中，进行冻干或干燥，用注射用活塞 111 进行真空包装。

使用附图所示各种实施例中所述装置和方法而获得的制品，一般来说，包括一种用于注射用药物给药的干形态物，这种干形态物真空包装在一个注射装置内，该注射装置还内装一种液体，随时可以通过抽吸与干形态物进行混合，以重组成注射剂。

干形态物可以是一种冻干形态或者一种除去溶剂的粉剂。

干形态物可以只含有有效成分，或者含有有效成分和一种赋形剂、例如甘露糖醇。

装有真空干形态物的容积等于干形态物与所需液体进行混合后所获得的注射剂所占据的容积。

液体可以是水，或者是一种水性介质或一种含水或无水的有机溶剂，或者是一种无水液体或注射剂用液体。

所获得的注射剂可以是一种液态溶液，或者是一种在液体中的固态悬浮体，或者是一种胶体或一种半固态分散体。

本发明制备方法所需的真空是一种足以使注射前进行调节(水合作用或其它调节方法)的液体进入真空区域或干燥制品区域的待注射药物中而不产生气泡的真空。

根据干燥或冻干的注射剂通常的包装方法，在封闭装有干形态物的容器之前，可以采用空气或惰性气体(氮)的“部分真空”，以避免封口后的超压。

这种部分真空可以通过封口加以补偿，在容器中或者在注射器中保持恢复到大气压或略微降压，以避免加入液体介质时的超压。

显然，可以在冻干后对容器进行“完全真空”封口，但是，除了固体占据整个真空容积、液体直接在注射装置(注射器)中完全占据这个真空容积这些本发明明确的情况之外，这对调节固体来说没有什么影响。

部分真空可以在0.9至0.6大气压之间。完全真空可以确定为低于 $1/2$ 大气压的相应真空，最好为相当于 $1/10$ 大气压的低压或更低的低压的真空。

这种完全真空也可以定义为通过一个例如用于冻干器的真空泵所获得的真空。一个双轴承阀式旋转泵可以达到 1×10^{-3} 毫巴或1微巴。

因此，本发明所采用的真空可以小于100毫巴，或者有利地小于10毫巴，甚至小于0.1毫巴。

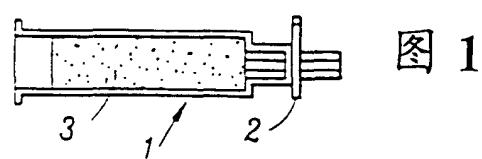


图 1

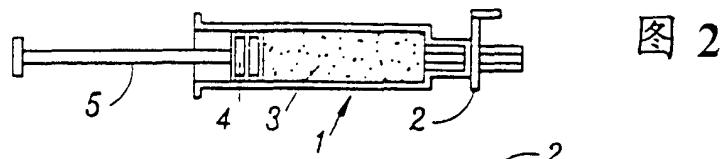


图 2

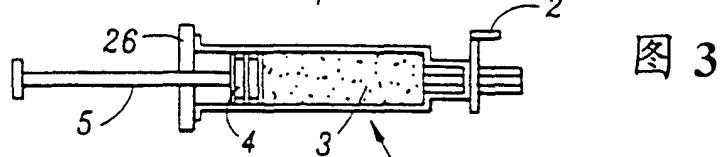


图 3

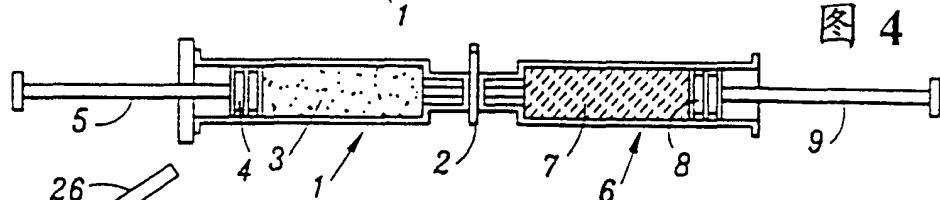


图 4

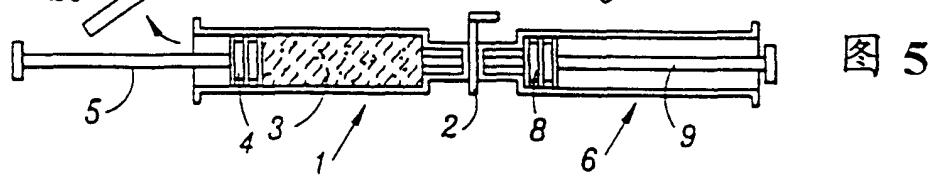


图 5

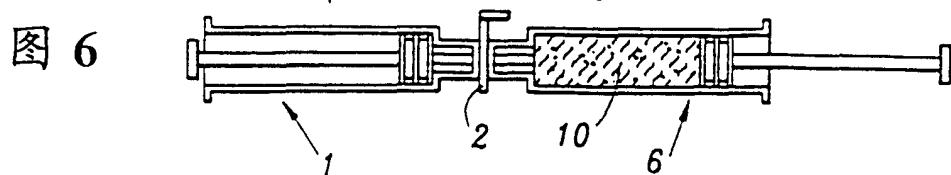


图 6

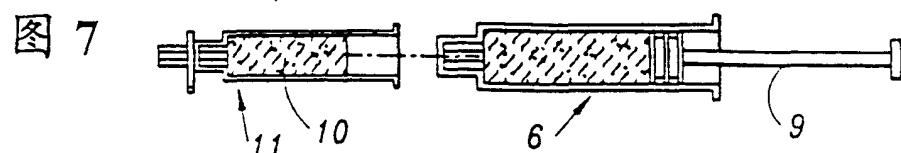


图 7

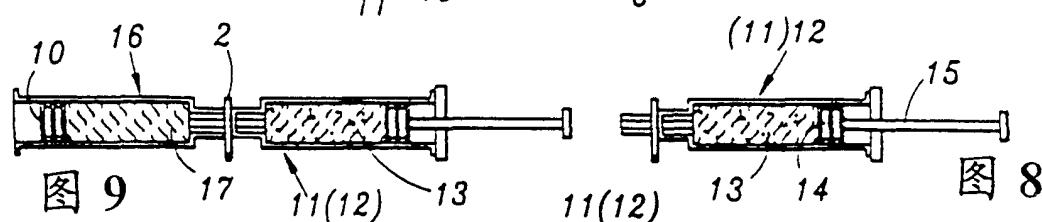


图 8

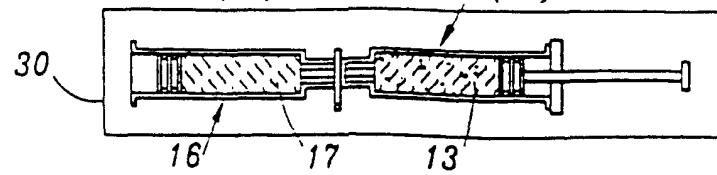


图 9

图 10

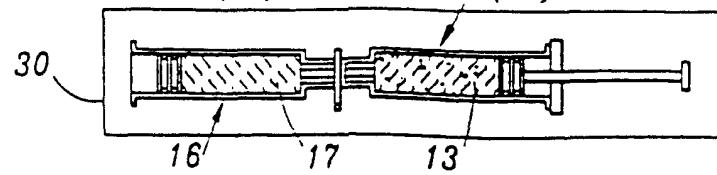


图 11

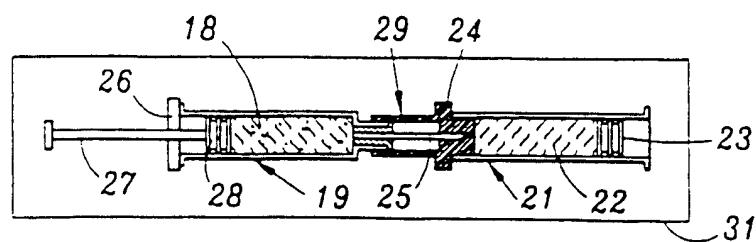


图 12

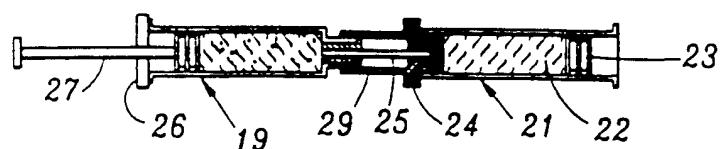


图 13

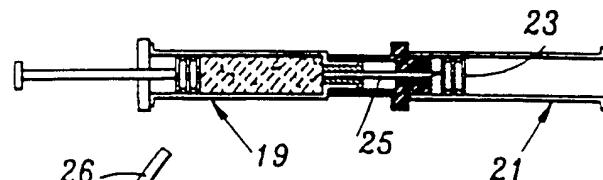


图 14

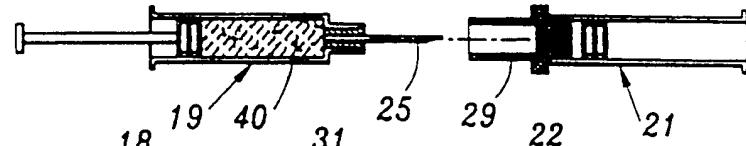


图 15

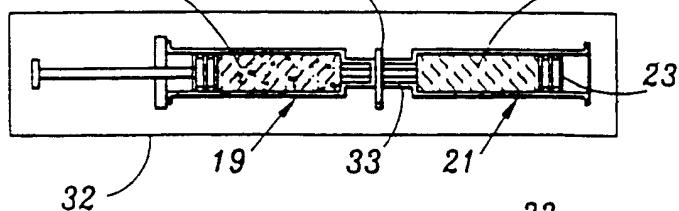


图 16

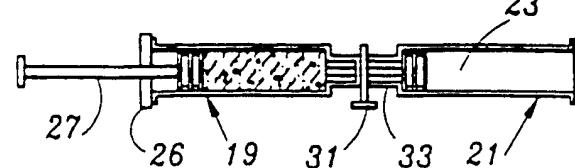


图 17

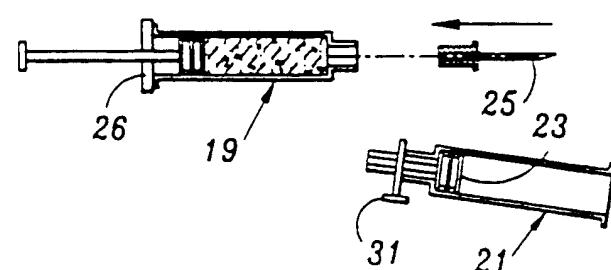


图 18

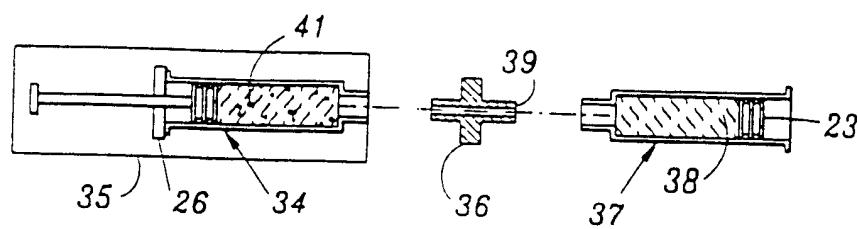


图 19

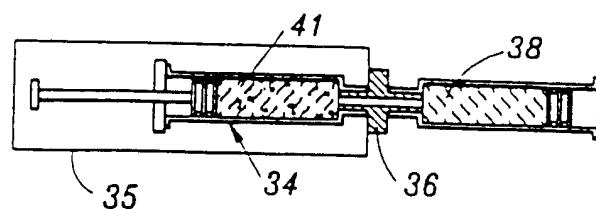


图 20

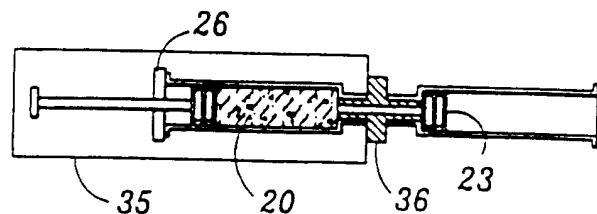


图 21

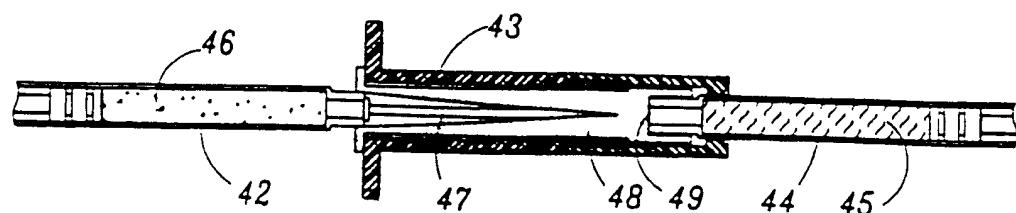
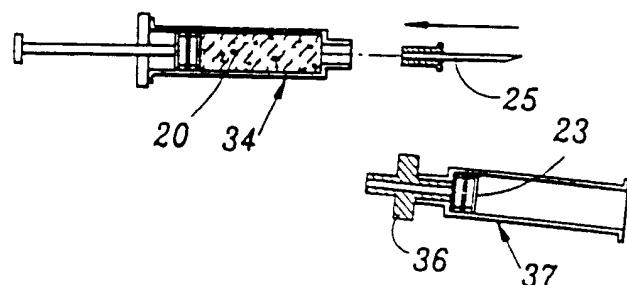


图 22

图 23

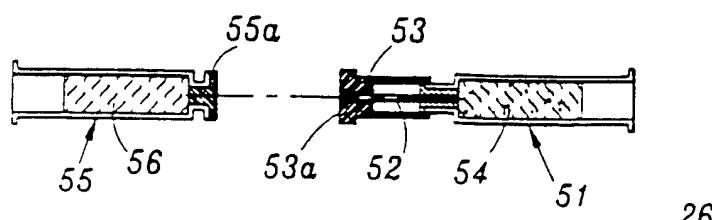


图 24

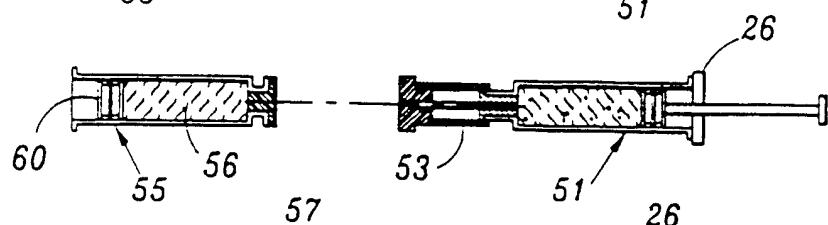


图 25

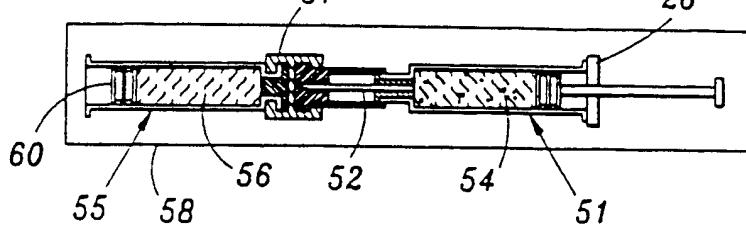


图 26

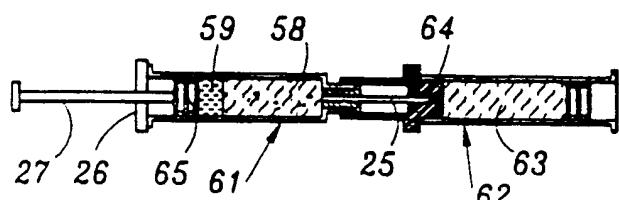


图 27

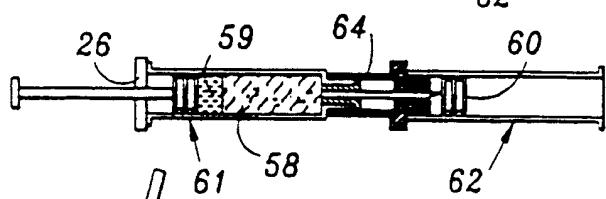


图 28

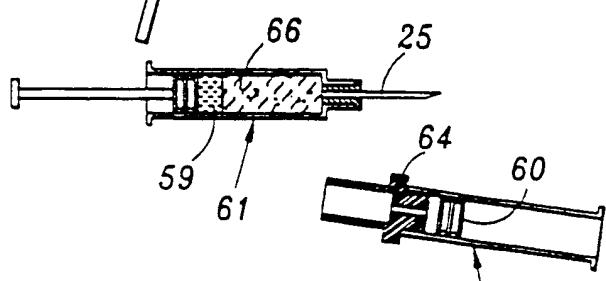


图 29

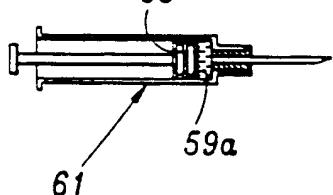


图 30

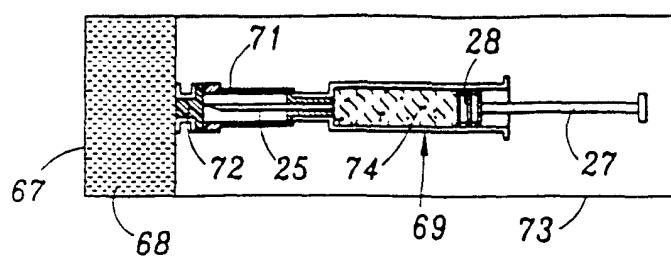


图 31

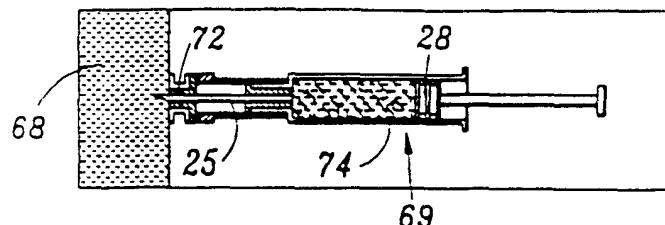


图 32

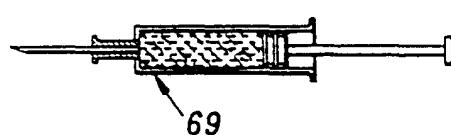


图 33

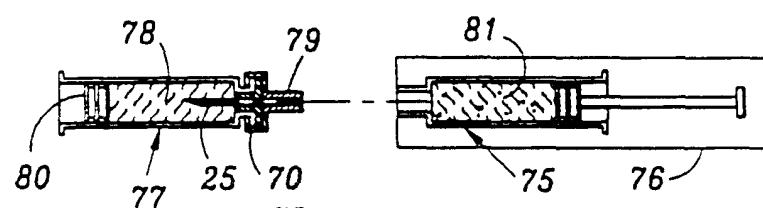


图 34

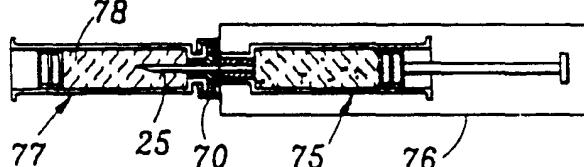


图 35

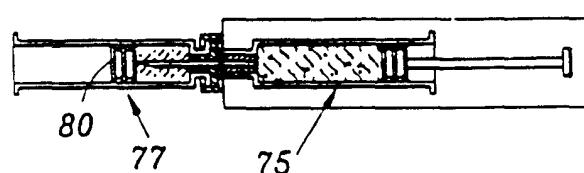
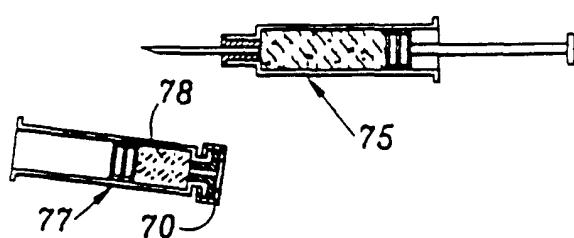


图 36



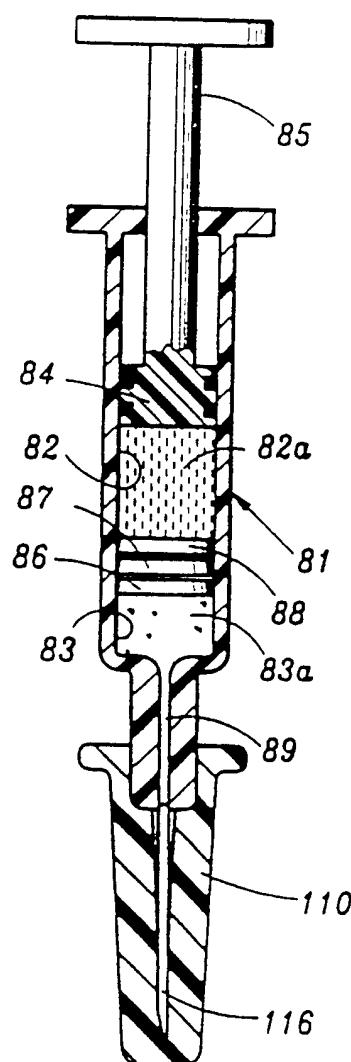


图 37

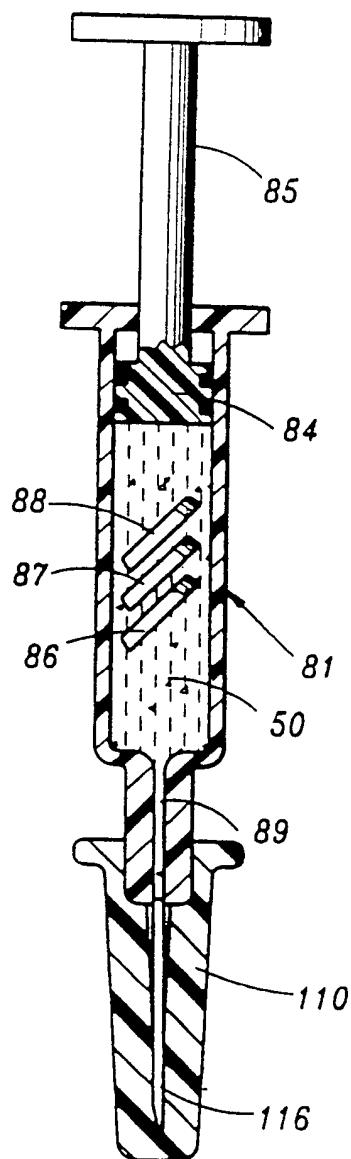


图 38

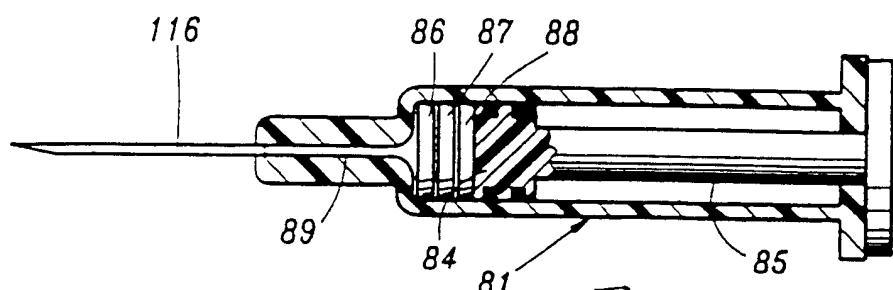


图 39

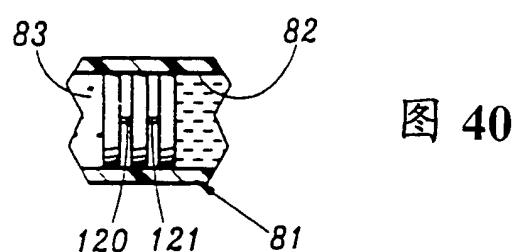


图 40

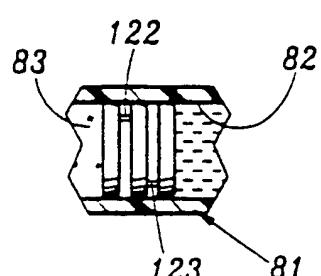


图 41

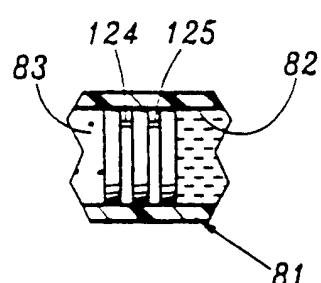


图 42

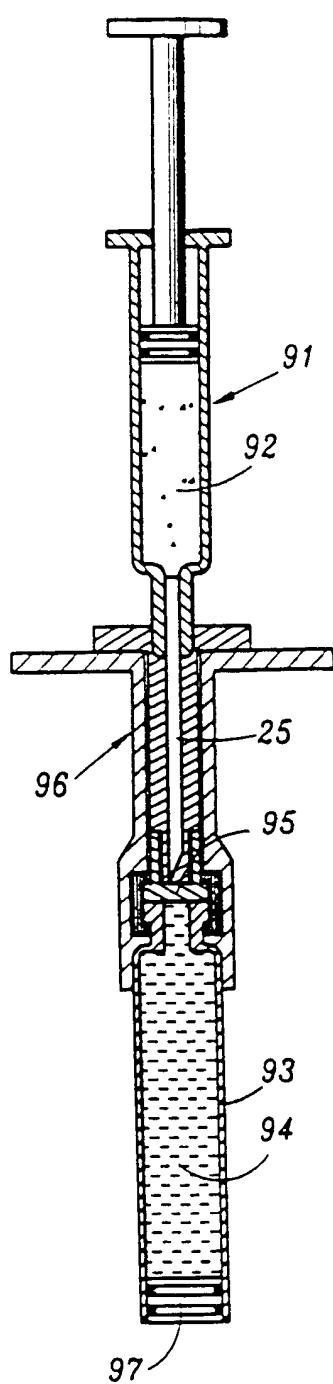


图 43

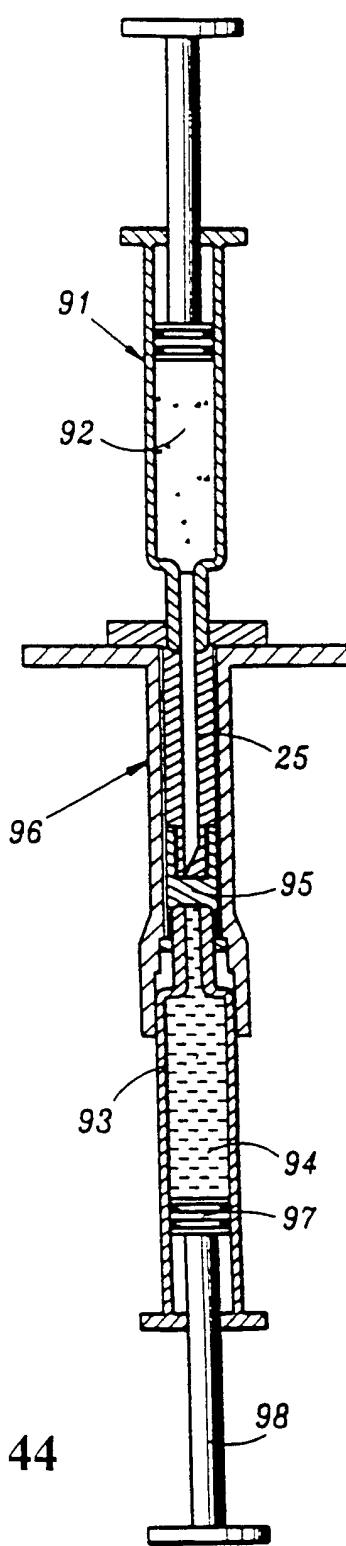


图 44

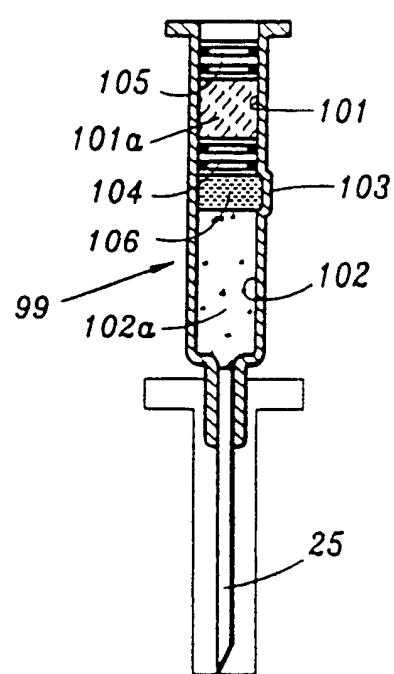


图 45

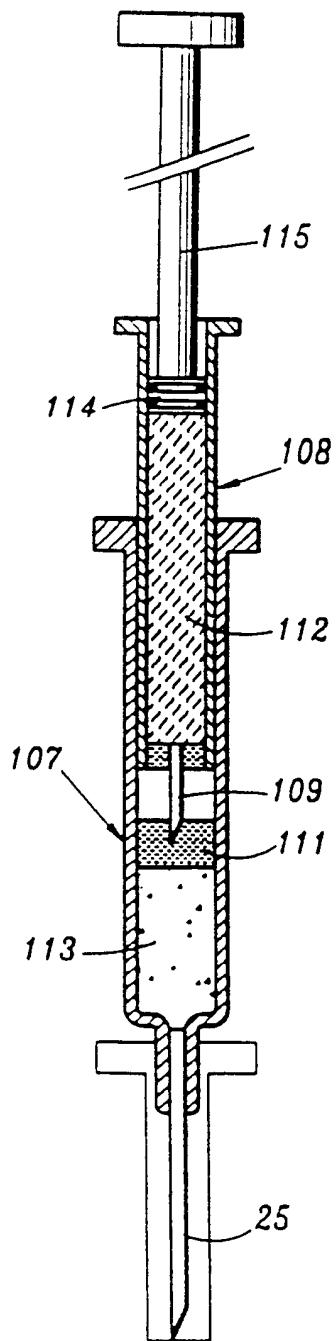


图 46