

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年12月30日 (30.12.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/259670 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 9/127 (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/098417

(22) 国际申请日: 2020年6月28日 (28.06.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910571807.3 2019年6月28日 (28.06.2019) CN
201911390028.X 2019年12月30日 (30.12.2019) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 全新勇 (TONG, Xinyong); 中国上海市闵行区经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。邹爱峰 (ZOU, Aifeng); 中国上海市闵行区经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。段子卿 (DUAN, Ziqing); 中国上海市闵行区经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。王萍萍 (WANG, Pingping); 中国上海市闵行区经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。李东 (LI, Dong); 中国上海市闵行区经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。何维 (HE, Wei); 中国上海市闵行区经济技术开发区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,

LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则4.17(ii))
- 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) Title: SUSTAINED-RELEASE LIPID COMPOSITION AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种缓释脂质组合物及其制备方法

(57) Abstract: Disclosed are a sustained-release lipid composition and a preparation method therefor. Specifically, the present invention relates to a solid composition containing lipids and a liposome composition obtained therefrom, wherein the liposomes have improved release properties.

(57) 摘要: 一种缓释脂质组合物及其制备方法。具体涉及一种包含脂质的固体组合物以及由它所得的脂质体组合物, 所述脂质体具有改进的释放特性。



WO 2020/259670 A1

一种缓释脂质组合物及其制备方法

本申请要求申请日为2019年6月28日的中国专利申请CN201910571807.3和申请日为2019年12月30日的中国专利申请CN201911390028.X的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开属于制药领域，涉及一种缓释脂质组合物及其制备方法。

背景技术

脂质体，也被称为脂囊泡，是完全封闭的脂类双分子层膜，其含有包含水介质的内部体积。脂类双分子层通常由磷脂如卵磷脂和相关材料如糖脂组成。脂类双分子层膜通常以类似于细胞膜的方式起作用。他们因此展现出一些生物性质，如容易被接受进入活细胞环境内的能力。因此，近年来越来越多的兴趣在于利用脂质体作为递送对患者具有特别的生物或药学特性的化合物的载体。

脂质体根据结构中所包含的双层分子磷脂膜层数，可分为单室脂质体和多室脂质体。含有单层双分子层磷脂膜的囊泡称为单层脂质体，含有多层双分子层磷脂膜的囊泡称为多层脂质体(multilamellar vesicle, MLV)。单室脂质体又分为小单层脂质体(small unilamellar vesicular, SUV)和大单层脂质体(large unilamellar vesicular, LUV)。多层脂质体是双层脂质膜与水交替形成洋葱状结构的囊泡，一般由多层同心片层组成，其可作为用于局部或全身性的药物递送的脂质基质的缓释性药物载体。多层脂质体的制备方法一般有逆相蒸发法、薄膜水化法、冻干法等。

近年来，脂质体由于其缓释性药物载体的特性被广泛应用于药物开发。不过，脂质体递送至体内后在初始阶段释放的药物不足，因此脂质体在给药初期的治疗效果不佳。目前已有一些改善脂质体初始释放的方法。WO2019046293公开了一种递送持续释放麻醉剂组合物的MLV的制备方法，其采用了组氨酸等缓冲液体系水化高包封的脂质结构(HELS)来制备MLV，得到部分包封的脂质体组合物。CN1893926B公开了将包含芬太尼和脂质的有机相与水相混合来制备MLV，最终制剂包含30-40%芬太尼作为药物的游离酸或游离碱和在包封部分中的剩余物(70-60%)。CN104666248A公开了一种立即释放模式和持续释放模式双重作用的吸入用环丙沙星制剂，其通过将包封环丙沙星的脂质体与未包封的环丙沙星溶液混合来制备。

发明内容

本公开的目的在于提供一种改进的脂质体药物组合物，改善脂质体的释放特性。

本公开一方面提供了一种固体组合物，包括：（1）脂质，其包含至少一种磷脂；和（2）药物的游离酸或游离碱；以及（3）药物的可药用盐、络合物或螯合物，优选药物的可药用盐。

所述的药物的游离酸或游离碱是指以本体形式存在的药物活性成分，其与药物的盐形式等相对。

所述的药物的可药用盐可以是药物的酸式盐或碱式盐。某些药物的游离酸可与例如有机酸或无机酸形成酸式盐。合适的药物的酸式盐包括但不限于药物的醋酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、氢溴酸盐、樟脑磺酸盐、盐酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、氢碘酸盐、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐等。某些药物的游离碱可与例如无机碱、有机碱、无机盐或有机盐等形成碱式盐。合适的药物的碱式盐包括但不限于药物的苜蓿盐、钙盐、胆碱盐、二乙醇胺盐、二乙胺盐、镁盐、葡甲胺盐、哌嗪盐、钾盐、银盐、钠盐、氨丁三醇盐、锌盐等。

本公开所述的固体组合物例如可以是粉末、颗粒，或者聚集在一起的饼状或块状物。

在某些实施方式中，所述的固体组合物为干燥的固体组合物。干燥所述组合物的方法包括但不限于蒸发、冷冻干燥或喷雾干燥等。

在某些实施方式中，所述的固体组合物经水化后可形成脂质体组合物，优选形成包含多层脂质体（MLV）的脂质体组合物。在某些实施方式中，所述的脂质体组合物中还可存在 SUV 或 LUV 等其他脂质体形式。在某些实施方式中，所述的脂质体组合物主要以 MLV 的形式存在。

在某些实施方式中，所述的固体组合物基本上不包含脂质囊泡结构，优选所述的固体组合物不包含脂质囊泡结构。在某些实施方式中，所述的固体组合物尚未形成脂质体。

所述的水化操作通常通过将固体组合物与水或者水溶液混合来实现。在某些实施方案中，所述水溶液包括但不限于等渗溶液或缓冲液。所述的等渗溶液具有与人血基本相同的渗透压的溶液，其可通过等渗剂和水制备而成。所述的等渗剂包括氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、葡萄糖、木糖醇、山梨醇。所述的缓冲液是指经缓冲的溶液，其通过

其酸-碱共轭成分的作用来阻止 pH 的变化。在一个实施方案中，本公开的缓冲液的 pH 范围为约 4.5 至约 8.5。可将 pH 控制在该范围的缓冲液的实例包括乙酸盐(例如乙酸钠)、琥珀酸盐(如琥珀酸钠)、葡糖酸盐、组氨酸、柠檬酸盐、碳酸盐、PBS、HEPES 或其它有机酸缓冲液。

在某些实施方式中，所述的水化操作通过将固体组合物与水或者等渗溶液混合来实现。

在某些实施方式中，所述的水化后形成的脂质体组合物可在给予个体后，约 3h 内达到药物的峰浓度 (C_{max})，例如约 2h 内达到药物的峰浓度 (C_{max})，优选约 1.5h 内达到药物的峰浓度，更优选约 1h 内达到药物的峰浓度，最优选约 45min 内达到药物的峰浓度。

在某些实施方式中，所述的水化后形成的脂质体组合物在个体中提供不少于 12 小时的药物的持续释放，优选提供不少于 24 小时的药物的持续释放，更优选提供不少于 48 小时的药物的持续释放，最优选提供不少于 72 小时的药物的持续释放。

本公开所述的脂质可包括完全中性或带负电荷的磷脂。术语“磷脂”指含有至少一个磷基的疏水分子，其可是天然或合成的。例如，磷脂可包含含磷基团及任选被 OH、COOH、氧代、胺或者取代或未取代的芳基取代的饱和或不饱和的烷基。磷脂类在其无环(acylic)链的长度和不饱和度方面互相不同。

在某些实施方式中，所述磷脂包括磷脂酰胆碱、脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸、磷脂酸、磷脂酰肌醇中的一种或多种。术语“磷脂酰胆碱”指磷脂酰胆碱及其衍生物。适合用于本公开的磷脂的示例包括二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)、1-棕榈酰-2-亚油酰-sn-甘油-3-磷脂酰胆碱(PLPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二芥酰磷脂酰胆碱(DEPC)、蛋黄磷脂酰胆碱(EPC)、二月桂酰磷脂酰胆碱(DLPC)、氢化的大豆磷脂酰胆碱(HSPC)、1-肉豆蔻酰-2-棕榈酰磷脂酰胆碱(MPPC)、1-棕榈酰-2-肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(PMPC)、1-棕榈酰-2-硬脂酰磷脂酰胆碱(PSPC)、1-硬脂酰-2-棕榈酰磷脂酰胆碱(SPPC)、棕榈酰油酰磷脂酰胆碱(POPC)、溶血磷脂酰胆碱、二亚油酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE)、二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺(DMPE)、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺(DPPE)、二油酰基磷脂酰甘油(DOPG)、二肉豆蔻酰磷脂酰甘油(DMPG)、二硬脂酰基磷脂酰甘油(DSPG)、二棕榈酰基甘油磷酸甘油(DPPG)、二棕榈酰基磷脂酰丝氨酸(DPPS)、1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷脂酰丝氨酸(DOPS)、二肉豆蔻酰基磷脂酰丝氨酸(DMPS)、二硬脂酰基磷脂酰丝氨酸(DSPS)、二棕榈酰基磷脂酸(DPPA)、1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷脂酸(DOPA)、二肉豆蔻酰基磷脂酸(DMPA)、二硬脂酰基磷脂酸(DSPA)、二棕榈酰基磷脂酰肌醇(DPPI)、1,2-二油酰基-sn-甘油-3-磷脂

酰肌醇(DOPI)、二肉豆蔻酰基磷脂酰肌醇(DMPI)、二硬脂酰基磷脂酰肌醇(DSPI)中的一种或多种。

在某些实施方式中，本公开中所述的磷脂选自二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二芥酰磷脂酰胆碱(DEPC)、二月桂酰磷脂酰胆碱(DLPC)和二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)中的一种或多种。

本公开还可包含其他中性脂质、阳离子脂质和/或阴离子脂质。

可用于本公开的其他中性脂质的示例包括：类固醇如胆固醇及其衍生物、卵磷脂、大豆磷脂、脑磷脂、鞘磷脂、氢化大豆磷脂中的一种或多种。在某些实施方式中，相对于总脂质混合物的量，类固醇的摩尔百分比不超过 90%。

在某些实施方式中，所述的脂质包含至少一种磷脂以及胆固醇。相对于总脂质混合物的量，胆固醇的摩尔百分比可以是 0.1%-90%，优选 10%-80%，更优选 20%-70%。

基于固体组合物的总摩尔数，所述的脂质的摩尔含量可以是 10%-99%，优选 20%-70%。

本公开所述的“药物”是指任意的化合物，它可用于预防、诊断、治疗或治愈疾病，用于缓解疼痛，或者控制或改善任何人或动物的任何生理或病理紊乱。药物能够以多种形式存在，例如药物的游离酸或游离碱形式、药物的可药用盐、络合物或螯合物形式等。本公开所述的药物包含了其所有能够存在的形式。药物的类型包括，但不限于：抗肿瘤药、抗生素类、抗高血压药、降糖药、抗高血脂药、抗惊厥剂、抗抑郁药、止吐药、抗组胺剂、抗震颤麻痹药、抗精神病药、抗焦虑剂、勃起功能障碍用的药物、偏头痛用的药物、治疗酒精中毒用的药物、抗出血剂、肌松药、非甾体抗炎剂、麻醉剂、镇痛药和甾体抗炎剂等。

抗生素类包括但不限于头孢美唑、头孢唑啉、头孢菌素、头孢西丁、头孢乙氧、头孢菌素 III、头孢利素、头孢菌素 c、头孢噻吩、头霉素 a、头霉素 b、头霉素 c、头孢霉定、氨苄西林、阿莫西林、海他西林、卡非西林、卡茆西林、羧苄西林、戊青霉素、阿度西林、苄青霉素、氯甲西林、氯唑西林、环青霉素、甲氧西林、萘夫西林、2-戊烯青霉素、青霉素 n、青霉素 o、青霉素 s、青霉素 v、氯丁青霉素、双氯西林、联苯青霉素、庚青霉素和美坦西林等，和其组合。

抗惊厥剂包括但不限于 4-氨基-3-羟基丁酸、乙二磺酸酯、加巴喷丁和氨己烯酸等，和其组合。

抗抑郁药包括但不限于阿米替林、阿莫沙平、苯酰甲苄肼、布替林、氯米帕明、地昔帕明、度硫平、多塞平、丙米嗪、洛非帕明、美地沙明、米安色林、麦普替林、米氮

平、去甲替林、普罗替林、曲米帕明、维洛沙秦、西酞普兰、可替宁、度洛西汀、氟西汀、氟伏沙明、米那普仑、尼索西汀、帕罗西汀、瑞波西汀、舍曲林、噻奈普汀、乙酰奋乃静(acetaphenazine)、苯奈达林、溴法罗明、西文氯胺、氯伏胺、异丙异烟肼、异卡波肼、吗氯贝胺、苯肼(phenylhydrazine)、苯乙肼、司来吉兰、西布曲明、反苯环丙胺、腺苷蛋氨酸、阿屈非尼、安麦角、氨磺必利、安哌齐特、贝那替秦、丁氨苯丙酮、卡罗沙酮、吉哌隆、咪唑克生、美曲吡啶、米那普仑、米那普令、奈法唑酮、诺米芬辛、利坦色林、罗克吡啶、S-腺苷蛋氨酸、托芬那辛、曲唑酮、色氨酸、文拉法辛和扎螺酮等，和其组合。

止吐药包括但不限于阿立必利、阿扎司琼、苯噻胺、溴必利、布克力嗪、氯丙嗪、桂利嗪、氯波必利、塞克力嗪、苯海拉明、地芬尼多、多拉司琼甲磺酸盐、达哌啶醇、格拉司琼、东莨菪碱、劳拉西泮、甲氧氯普胺、美托哌丙嗪、昂丹司琼、奋乃静、异丙嗪、丙氯拉嗪、东莨菪碱、三乙膦、三氟拉嗪、三氟丙嗪、曲美苄胺、托烷司琼、多潘立酮和帕洛诺司琼等，和其组合。

抗组胺剂包括但不限于阿扎他定、溴苯那敏、氯苯那敏、氯马司汀、塞庚啶、右美托咪定、苯海拉明、多西拉敏、安他乐、塞替利嗪、非索非那定、氯雷他定和普鲁米近等，和其组合。

抗震颤麻痹药包括但不限于金刚烷胺、巴氯芬、比哌立登、苯扎托品、奥芬那君、丙环定、苯海索、左旋多巴、卡比多巴、司来吉兰、塞利吉林、阿扑吗啡、苄丝肼、溴角麦环肽、布地品、卡麦角林、二氢麦角隐亭、依利罗地、依斯的明、麦角灵、雪花胺、拉扎贝胺、麦角乙脲、氯苯咪吡啶、美金刚、莫非吉兰、培高利特、普拉克索、丙戊茶碱、雷沙吉兰、瑞马西胺、特麦角脲、恩他卡朋和托卡朋等，和其组合。

抗精神病药包括但不限于醋奋乃静、阿立必利、阿立哌唑、安哌齐特、苯哌利多、苯噻胺、溴哌利多、布拉克酯、布他哌嗪、丙酰奋乃静、卡匹帕明、氯丙嗪、氯喹吨、氯卡帕明、氯胺丙压吡、氯哌嗪吨、氯螺旋嗪、氯噻平、氯美马嗪、达哌啶醇、三氟噻醇、氟奋乃静、氟司必林、氟哌啶醇、美索吡嗪、美托奋乃酯、五氟利多、哌氰嗪、奋乃静、匹莫齐特、匹泮哌隆、哌西他嗪、哌泊嗪嗪、丙氯拉嗪、丙嗪、瑞莫必利、舍吡啶、螺哌隆、舒必利、硫利达嗪、替沃嗪吨、三氟哌多、三氟丙嗪、三氟拉嗪、齐拉西酮、佐替平、珠氯噻醇、氨磺必利、布他拉莫、氯氮平、美哌隆、奥氮平、喹硫平和利培酮等，和其组合。

抗焦虑剂包括但不限于甲氯唑酮、美托咪定、右美托咪定、美托咪酯、阿地唑仑、氯氮卓、氯苯西泮、氟西泮、劳拉西泮、氯普唑仑、咪达唑仑、瑞马唑仑、阿吡坦、阿

舍西隆、安非尼酮、阿扎环醇、溴米那、丁螺环酮、卡普托胺、卡普脲、卡氯脲、卡溴脲、氯醛甜菜碱、恩西拉嗪、氟辛克生、伊沙匹隆、来索吡琼、洛沙平、甲喹酮、心得安、坦度螺酮、曲口占诺、佐匹克隆和唑吡坦等，和其组合。

勃起机能障碍用药物包括但不限于他达拉非、西地那非、伐地那非、阿扑吗啡、阿扑吗啡二乙酸酯、酚妥拉明和育亨宾等，和其组合。

抗出血剂包括但不限于凝血酶、维生素 K1、硫酸鱼精蛋白、氨基己酸、氨甲环酸、肾上腺色胺、肾上腺色胺磺酸钠、芸香苷和橙皮苷等，和其组合。

偏头痛用的药物包括但不限于包括阿莫曲坦、可待因、二氢麦角胺、麦角胺、依立曲坦、夫罗曲普坦、异美汀、利多卡因、麦角乙脲、甲氧氯普胺、那拉曲坦、羟考酮、丙氧酚、利扎曲坦、舒马普坦、托芬那酸、佐米曲坦、阿米替林、阿替洛尔、可乐定、赛庚啶、地尔硫卓、多塞平、氟西汀、赖诺普利、美西麦角、美托洛尔、那多洛尔、去甲替林、帕罗西汀、苯噻啶、苯噻啶、心得安、普罗替林、舍曲林、噻吗洛尔和维拉帕米等，和其组合。

治疗酒精中毒用的药物包括但不限于阿坎酸、纳洛酮、纳曲酮和双硫仑等，和其组合。

肌松药的包括但不限于巴氯芬、环苯扎林、奥芬那君、奎宁、阿曲库铵、罗库溴铵、琥珀胆碱、米库溴胺、瑞库溴胺、维库溴铵、泮库溴铵和替扎尼定等，和其组合。

麻醉剂包括但不限于：氨布卡因，阿莫拉酮，阿米卡因，奥布卡因，苯佐卡因，贝托卡因，珍尼柳酯，布比卡因，布他卡因，氨苯丁酯，氨苯丁酯苦味酸盐，布坦卡因，丁胺卡因，丁托西卡因，卡铁卡因，氯普鲁卡因，乙基苯酰爱康宁，可卡因，环甲卡因，狄步卡因，奎尼卡因，二甲卡因，地哌冬，联苯羟基胺，达克罗宁，芽子定，芽子碱，氯乙烷，依替卡因， β -优卡因，己卡因，氢普鲁卡因，羟基普鲁卡因，羟丁卡因，异布卡因，对氨基苯甲酸异丁酯，凯托卡因，亮氨卡因，左沙屈尔，甲哌卡因，美普卡因，美布卡因，间布他明，麦替卡因，奥他卡因，奥索卡因，羟乙卡因，对乙氧卡因，芬那卡因，苯酚，哌罗卡因，匹多卡因，聚桂醇 400，普莫卡因，丙胺卡因，普鲁卡因，间丁氧卡因，丙美卡因，丙哌卡因，丙氧卡因，伪可卡因，吡咯卡因，罗哌卡因，水杨醇，丁卡因，托利卡因，美索卡因等，和其组合。

镇痛药包括但不限于：阿芬太尼，烯丙罗定，阿法罗定，阿尼利定，苄吗啡，贝齐米特，丁丙诺啡，布托啡诺，氯尼他秦，可待因，环佐辛，地素吗啡，右吗拉胺，右丙氧芬，地佐辛，地恩丙胺，二氢可待因，二氢吗啡，地美沙多，地美庚醇，二甲噻丁，吗苯丁酯，地匹哌酮，依他佐辛，依索庚嗪，乙甲噻丁，乙基吗啡，依托尼秦，芬太尼，

海洛因，氢可酮，氢吗啡酮，羟哌替啶，异美沙酮，凯托米酮，烯丙左吗喃，羟甲左吗喃，左芬吗烷，洛芬太尼，哌替啶，美普他酚，美他佐辛，美沙酮，美托酮，吗啡，麦罗啡，纳布啡，丙烯吗啡，那碎因，尼可吗啡，去甲左啡诺，去甲美沙酮，去甲吗啡，诺匹哌酮，阿片，羟考酮，羟吗啡酮，阿片全碱，喷他佐辛，苯吗庚酮，非那佐辛，非诺啡烷，苯哌利定，匹米诺定，哌替米特，普罗庚嗪，二甲哌替啶，丙哌利定，丙吡兰，丙氧基苯，舒芬太尼，替利定，曲马多等，和其组合。

甾体抗炎剂包括但不限于：阿氯米松，安西缩松，倍他米松，倍他米松 17-戊酸盐，氯倍他索，丙酸氯倍他索，氯可托龙，可的松，去氢睾酮，脱氧皮质甾酮，地奈德，去羟米松，地塞米松，地塞米松 21-异烟酸盐，二氟拉松，醋酸氟轻松，氟轻松，氟米龙，氟氢缩松，氟替卡松，哈西奈德，乌倍他索，氢化可的松，氢化可的松醋酸酯，氢化可的松环戊丙酸酯，氢化可的松半琥珀酸酯，氢化可的松 21-赖氨酸酯，氢化可的松琥珀酸酯，异氟泼尼龙，异氟泼尼松醋酸酯，甲基氢化泼尼松，甲基氢化泼尼松醋酸酯，甲基氢化泼尼松琥珀酸钠，甲基氢化泼尼松，莫米松，泼尼卡酯，氢化泼尼松，氢化泼尼松醋酸酯，氢化泼尼松半琥珀酸酯，氢化泼尼松磷酸钠，氢化泼尼松琥珀酸钠，氢化泼尼松戊酸酯-醋酸酯，泼尼松，曲安西龙，曲安奈德等，和其组合。

非甾体抗炎剂包括但不限于水杨酸衍生物(例如水杨酸，乙酰基水杨酸，水杨酸甲酯，二氟尼柳，奥沙拉秦，双水杨酯，柳氮磺吡啶等)，吲哚和茛萘酸(例如吲哚美辛，依托度酸，舒林酸等)，芬那酯(例如甲氯芬那酸，甲芬那酸，氟灭酸，尼氟酸和托灭酸等)，杂芳基醋酸(例如阿西美辛，阿氯芬酸，环氯茛萘酸，双氯芬酸，芬氯酸，芬替酸，吠罗芬酸，异丁芬酸，伊索克酸，酮咯酸，硫平酸，托美丁，齐多美辛，佐美酸等)，芳基醋酸和丙酸衍生物(例如阿明洛芬，苯噁洛芬，布氯酸，卡洛芬，芬布芬，非诺洛芬，氟洛芬，氟比洛芬，布洛芬，吲哚洛芬，酮洛芬，咪洛芬，萘普生，萘普生钠，奥沙普秦，吡洛芬，普拉洛芬，舒洛芬，噻洛芬酸，硫噁洛芬等)，烯醇酸(例如昔康衍生物安吡昔康，辛诺昔康，屈噁昔康，氯诺昔康，美洛昔康，吡罗昔康，舒多昔康和替诺昔康，和吡唑酮衍生物氨基比林，安替比林，阿扎丙宗，安乃近，羟布宗，苯基丁氮酮等)，对氨基苯酚衍生物(例如醋氨酚等)，烷酮(例如萘丁美酮等)，尼美舒利，普罗喹宗等，和其组合。

在某些实施方式中，所述的药物可以是麻醉剂、抗出血剂、镇痛药或非甾体抗炎剂。

在某些实施方式中，所述的药物可以是布比卡因、罗哌卡因、布托啡诺、右美托咪定、氨甲环酸等。药物的游离酸或游离碱可以是布比卡因游离碱、罗哌卡因游离碱、布托啡诺游离碱、右美托咪定游离碱、氨甲环酸等。对应的可药用盐、络合物或螯合物可以是布比卡因的可药用盐、络合物或螯合物(例如盐酸布比卡因)、罗哌卡因的可药用盐、

络合物或螯合物（例如盐酸罗哌卡因）、布托啡诺的可药用盐、络合物或螯合物（例如酒石酸布托啡诺）、右美托咪定的可药用盐、络合物或螯合物（例如盐酸右美托咪定）、氨甲环酸的可药用盐、络合物或螯合物等。

在某些实施方式中，本公开的适当的药物包括 $\log P$ 值大于约 1.0(即辛醇/水的分配系数大于 10)。例如可包括据报道 $\log P$ 值为 3.16 的罗哌卡因、 $\log P$ 值为 3.69 的布比卡因、 $\log P$ 值为 3.68 的布托啡诺、 $\log P$ 值为 4.25 的芬太尼、 $\log P$ 值为 2.37 的昂丹司琼、 $\log P$ 值为 1.05 的舒马曲坦等等。

基于固体组合物的总摩尔数，所述的药物(药物的游离酸或游离碱+药物的可药用盐、络合物或螯合物)的摩尔含量可以是 1%-90%，优选 30%-90%，更优选 30%-80%。

所述的药物的游离酸或游离碱与药物的可药用盐、络合物或螯合物的重量比例可根据实际所需的治疗效果进行调整。在某些实施方式中，所述的药物的游离酸或游离碱与药物的可药用盐、络合物或螯合物的摩尔比可以是 0.01:1-100:1，优选 1:9-9:1。

在某些实施方式中，所述固体组合物，包括：(1) 脂质，其包含至少一种磷脂；和 (2) 罗哌卡因游离碱；以及 (3) 罗哌卡因的可药用盐，优选盐酸罗哌卡因。

在某些实施方式中，所述固体组合物，包括：(1) 脂质，其包含至少一种磷脂；和 (2) 布比卡因游离碱；以及 (3) 布比卡因的可药用盐，优选盐酸布比卡因。

在某些实施方式中，所述固体组合物，包括：(1) 脂质，其包含至少一种磷脂；和 (2) 布托啡诺游离碱；以及 (3) 布托啡诺的可药用盐，优选酒石酸布托啡诺。

在某些实施方式中，所述固体组合物，包括：(1) 脂质，其包含至少一种磷脂；和 (2) 右美托咪定游离碱；以及 (3) 右美托咪定的可药用盐，优选盐酸右美托咪定。

在某些实施方式中，所述固体组合物，包括：(1) 脂质，其包含至少一种磷脂；和 (2) 氨甲环酸游离酸或游离碱；以及 (3) 氨甲环酸的可药用盐。

脂质体的粒径可以是多层脂质体的常规粒径。在某些实施方式中，所述脂质体的粒径 $d(0.1)$ 可大于 $0.5\mu\text{m}$ ，例如大于 $1\mu\text{m}$ 。在某些实施方式中，所述脂质体的粒径 $d(0.5)$ 可大于 $1\mu\text{m}$ ，例如大于 $5\mu\text{m}$ ，例如大于 $10\mu\text{m}$ 。在某些实施方式中，所述脂质体的粒径 $d(0.9)$ 可大于 $1\mu\text{m}$ ，例如大于 $10\mu\text{m}$ ，例如大于 $15\mu\text{m}$ ，例如大于 $20\mu\text{m}$ 。

在某些实施方式中，所述固体组合物包括：(1) 脂质，其包含至少一种磷脂；和 (2) 罗哌卡因游离碱；以及 (3) 罗哌卡因的可药用盐，优选盐酸罗哌卡因。

在某些实施方式中，所述的固体组合物经水化后可形成包含多层脂质体 (MLV) 的脂质体组合物。

在某些实施方式中，所述的脂质包含至少一种磷脂酰胆碱以及胆固醇。所述的磷脂

酰胆碱选自二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二芥酰磷脂酰胆碱(DEPC)、二月桂酰磷脂酰胆碱(DLPC)和二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)中的一种或多种。所述的磷脂酰胆碱与胆固醇的摩尔比可以是 1000:1-1:9, 优选 4:1-1:4。

在某些实施方式中, 基于固体组合物的总摩尔数, 所述的罗哌卡因(游离碱+罗哌卡因的可药用盐)的摩尔含量可以是 1%-90%, 优选 30%-90%, 更优选 30%-80%。所述的游离碱与罗哌卡因的可药用盐的摩尔比可以是 1:0.01 – 0.01:1, 优选 9:1-1:9。

在某些实施方式中, 所述固体组合物包括: (1) 脂质, 其包含至少一种磷脂酰胆碱, 以及胆固醇; 和 (2) 罗哌卡因游离碱; 以及 (3) 罗哌卡因的可药用盐, 优选盐酸罗哌卡因, 其中,

所述的磷脂酰胆碱与胆固醇的摩尔比为 4:1-1:4;

所述的游离碱与罗哌卡因的可药用盐的摩尔比为 9:1-1:9,

优选所述的固体组合物基本上不包含脂质囊泡结构。

在某些实施方式中, 所述的固体组合物经水化后可形成脂质体组合物, 优选形成包含多层脂质体的脂质体组合物。在某些实施方式中, 所述磷脂酰胆碱选自二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二芥酰磷脂酰胆碱(DEPC)、二月桂酰磷脂酰胆碱(DLPC)和二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)。

在某些实施方式中, 所述固体组合物包括: (1) 脂质, 其包含至少一种磷脂; 和 (2) 布托啡诺游离碱; 以及 (3) 布托啡诺的可药用盐, 优选酒石酸布托啡诺。

在某些实施方式中, 所述的固体组合物经水化后可形成包含多层脂质体 (MLV) 的脂质体组合物。

在某些实施方式中, 所述的脂质包含至少一种磷脂酰胆碱以及胆固醇。所述的磷脂酰胆碱选自二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)、二芥酰磷脂酰胆碱(DEPC)、二月桂酰磷脂酰胆碱(DLPC)和二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)中的一种或多种, 优选二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱。所述的磷脂酰胆碱与胆固醇的摩尔比可以是 1000:1-1:9, 优选 4:1-1:4。

在某些实施方式中, 基于固体组合物的总摩尔数, 所述的布托啡诺(游离碱+布托啡诺的可药用盐)的摩尔含量可以是 1%-90%, 优选 30%-90%, 更优选 30%-80%。所述的游离碱与布托啡诺的可药用盐的摩尔比可以是 1:0.01 – 0.01:1, 优选 9:1-1:9。

本公开还提供了一种如本公开所述的固体组合物的制备方法, 包括将脂质、药物的游离酸或游离碱、药物的可药用盐、络合物或螯合物、液体介质混合的步骤; 和除去液

体介质的步骤。

本公开还提供了一种本公开所述的固体组合物的制备方法，包括将脂质、药物的游离酸或游离碱、成盐剂、液体介质混合的步骤；和除去液体介质的步骤。

在某些实施方式中，所述混合的步骤中还可加入药物的可药用盐、络合物或螯合物。

所述的成盐剂包括无机酸、有机酸、无机碱、有机碱、无机盐和有机盐中的一种或多种。其可以与药物的游离酸或游离碱所要形成的可药用盐相对应。

合适的成盐剂包括但不限于醋酸、苯甲酸、苯磺酸、氢溴酸、樟脑磺酸、酸、柠檬酸、乙二磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡萄糖醛酸、氢碘酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖醛酸、十二烷基硫酸、苹果酸、马来酸、甲磺酸、萘甲酸、萘磺酸、硝酸、硬脂酸、油酸、草酸、双羟萘酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、琥珀酸、硫酸、磺基水杨酸、酒石酸、甲苯磺酸、三氟乙酸、氢氧化钙、醋酸钙、氯化钙、胆碱、二乙醇胺、二乙胺、氢氧化镁、氯化镁、甲醇镁、葡甲胺、哌嗪、氢氧化钾、氢氧化钠、氨丁三醇、氯化锌、氢氧化锌等。

可用的液体介质包括但不限于水、有机溶剂、水/有机溶剂共溶剂体系。所述的有机溶剂包括但不限于甲醇，乙醇，正丙醇，异丙醇，正丁醇，异丁醇，叔丁醇，丙酮，乙腈，二氯甲烷，二甲基亚砜等。优选的液体介质可以是水，乙醇，异丙醇，叔丁醇，水/乙醇，水/异丙醇，水/叔丁醇等。可以使用已知的技术除去液体介质，例如蒸发，冷冻干燥或喷雾干燥，优选冷冻干燥或喷雾干燥。

在某些实施方式中，水/有机溶剂共溶剂中水与有机溶剂的体积比可以是1000:1~1:1000，优选9:1~1:1000，更优选1:4~1:1000。

本公开还提供了一种脂质体组合物，其通过本公开所述的固体组合物经水化后得到。

所述的水化操作通常通过将固体组合物与水或者水溶液混合来实现。在某些实施方案中，所述水溶液包括但不限于等渗溶液或缓冲液。所述的等渗溶液具有与人血基本相同的渗透压的溶液，其可通过等渗剂和水制备而成。所述的等渗剂包括氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、葡萄糖、木糖醇、山梨醇。所述的缓冲液是指经缓冲的溶液，其通过其酸-碱共轭成分的作用来阻止 pH 的变化。在一个实施方案中，本公开的缓冲液的 pH 范围为约 4.5 至约 8.5。可将 pH 控制在该范围的缓冲液的实例包括乙酸盐(例如乙酸钠)、琥珀酸盐(如琥珀酸钠)、葡糖酸盐、组氨酸、柠檬酸盐、碳酸盐、PBS、HEPES 或其它有机酸缓冲液。

在某些实施方式中，所述的固体组合物经水化后可形成脂质体组合物，优选形成包含多层脂质体 (MLV) 的脂质体组合物。在某些实施方式中，所述的脂质体组合物中还

可存在 SUV 或 LUV 等其他脂质体形式。在某些实施方式中，所述的脂质体组合物主要以 MLV 的形式存在。

在某些实施方式中，所述的水化操作通过将固体组合物与水或者等渗溶液混合来实现。

在某些实施方式中，本公开所述的固体组合物或水化后的组合物还可包含其他活性物质。

在某些实施方式中，本公开的脂质体组合物任选地包含药学可接受的载体。

在某些实施方式中，本公开所述的脂质体组合物在个体中提供不少于 12 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 24 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 36 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 48 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 60 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 72 小时的药物的持续释放。

在某些实施方式中，所述的脂质体组合物可在给予个体后，约 3h 内达到药物峰浓度，例如约 2h 内达到药物峰浓度，优选约 1.5h 内达到药物峰浓度，更优选约 1h 内达到药物峰浓度，最优选约 45min 内达到药物峰浓度。

如本文所用，术语“个体”包括哺乳动物和人，优选的个体可包括大鼠。本公开所述的脂质体组合物在人体中也可以产生类似的效果。例如，本公开所述的脂质体组合物在人体中提供不少于 12 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 24 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 36 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 48 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 60 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 72 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 84 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 96 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 108 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 120 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 132 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 144 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 156 小时的药物的持续释放。一些实施方式提供不少于 168 小时的药物的持续释放。例如，所述的脂质体组合物可在给予人体后，约 4h 内达到药物峰浓度，一些实施方式约 3.5h 内达到药物峰浓度，一些实施方式约 3h 内达到药物峰浓度，一些实施方式约 2.5h 内达到药物峰浓度，一些实施方式约 2h 内达到药物峰浓度，一些实施方式约 1.5h 内达到药物峰浓度，一些实施方式约 1h 内达到药物峰浓度，一些实施方式约 45min 内达到药物峰浓度，一些实施方式约 30min 内达到药物峰浓度，一些实施方式约 15min 内达到药物峰浓度，一些实施方式约 10min

内达到药物峰浓度。

在某些实施方式中，所述的脂质体组合物中药物的总浓度为约 0.1mg/mL 至约 300mg/mL，优选约 1mg/mL 至约 50mg/mL，更优选约 2.5mg/mL 至约 40mg/mL。

在某些实施方式中，未包封的药物为药物组合物中药物总摩尔量的约 1% 至约 80%。在某些实施方式中，未包封的药物为药物组合物中药物总摩尔量的约 5% 至约 70%。在某些实施方式中，未包封的药物为药物组合物中药物总摩尔量的约 10% 至约 60%。在某些实施方式中，未包封的药物为药物组合物中药物总摩尔量的约 20% 至约 50%。在某些实施方式中，未包封的药物与包封的药物的摩尔比率为 1:50 至 10:1。在某些实施方式中，未包封的药物与包封的药物的摩尔比率为 1:40 至 5:1。在某些实施方式中，未包封的药物与包封的药物的摩尔比率为 1:30 至 4:1。在某些实施方式中，未包封的药物与包封的药物的摩尔比率为 1:20 至 2:1。在某些实施方式中，未包封的药物与包封的药物的摩尔比率为 1:10 至 1:1。在某些实施方式中，未包封的药物与包封的药物的摩尔比率为 1:5 至 1:1。

在某些实施方式中，所述的脂质体组合物通过固体组合物经水化后得到，所述固体组合物包括：(1) 脂质，其包含至少一种磷脂；和 (2) 罗哌卡因游离碱；以及 (3) 罗哌卡因的可药用盐，优选盐酸罗哌卡因。

在某些实施方式中，所述的水化操作采用的水性介质为水或等渗溶液，所述的等渗溶液选自生理盐水或葡萄糖溶液。

在某些实施方式中，所述的脂质体组合物中罗哌卡因的总浓度为约 0.1mg/mL 至约 80mg/mL，优选约 1mg/mL 至约 40mg/mL，更优选约 2.5mg/mL 至约 25mg/mL。

在某些实施方式中，未包封的罗哌卡因为药物组合物中罗哌卡因总摩尔量的约 1% 至约 90%。在某些实施方式中，未包封的罗哌卡因为药物组合物中罗哌卡因总摩尔量的约 5% 至约 50%。在某些实施方式中，未包封的罗哌卡因为药物组合物中罗哌卡因总摩尔量的约 10% 至约 40%。在某些实施方式中，未包封的罗哌卡因为药物组合物中罗哌卡因总摩尔量的约 20%。在某些实施方式中，未包封的罗哌卡因与包封的罗哌卡因的摩尔比率为 1:99 至 10:1。在某些实施方式中，未包封的罗哌卡因与包封的罗哌卡因的摩尔比率为 1:40 至 4:1。在某些实施方式中，未包封的罗哌卡因与包封的罗哌卡因的摩尔比率为 1:30 至 4:1。在某些实施方式中，未包封的罗哌卡因与包封的罗哌卡因的摩尔比率为 1:20 至 2:1。在某些实施方式中，未包封的罗哌卡因与包封的罗哌卡因的摩尔比率为 1:10 至 1:1。在某些实施方式中，未包封的罗哌卡因与包封的罗哌卡因的摩尔比率为 1:5 至 1:1。

在某些实施方式中，所述的脂质体组合物可在给予个体后，约 3h 内达到罗哌卡因药

物峰浓度，例如约 2h 内达到药物的罗哌卡因药物峰浓度，优选约 1.5h 内达到罗哌卡因药物峰浓度，更优选约 1h 内达到罗哌卡因药物峰浓度，最优选约 45min 内达到罗哌卡因药物峰浓度。

在某些实施方式中，所述脂质体组合物能够提供不少于 12 小时的罗哌卡因的持续释放，优选提供不少于 48 小时的罗哌卡因的持续释放，更优选提供不少于 72 小时的罗哌卡因的持续释放，最优选提供不少于 120 小时的罗哌卡因的持续释放。

在某些实施方式中，所述固体组合物包括：(1) 脂质，其包含至少一种磷脂；和 (2) 布托啡诺游离碱；以及 (3) 布托啡诺的可药用盐，优选酒石酸布托啡诺。

本公开的脂质体药物组合物可以以多种方式给药，包括但不限于局部、胃肠外等给药。所述组合物可以包含眼科剂型和可注射剂型，并可以包含医学诊断产品。

本公开还提供了一种脂质体组合物的制备方法，包括制备本公开所述的固体组合物的步骤，以及水化所述固体组合物的步骤。

本公开还提供了一种脂质体组合物的制备方法，包括制备固体组合物的步骤，以及水化所述固体组合物的步骤，

其中制备固体组合物的步骤可包括 (1) 将脂质、药物的游离酸或游离碱、药物的可药用盐、络合物或螯合物、液体介质混合的步骤；和除去液体介质的步骤，或 (2) 将脂质、药物的游离酸或游离碱、成盐剂、液体介质混合的步骤；和除去液体介质的步骤。

其中，所述脂质，药物的游离酸或游离碱，药物的可药用盐、络合物或螯合物如前所述。

在某些实施方式中，所述混合的步骤中还可加入药物的可药用盐、络合物或螯合物。

所述的成盐剂可包括无机酸、有机酸、无机碱、有机碱、无机盐和有机盐中的一种或多种。其可以与药物的游离酸或游离碱所要形成的可药用盐相对应。

合适的成盐剂包括但不限于醋酸、苯甲酸、苯磺酸、氢溴酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙二磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡萄糖醛酸、氢碘酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖醛酸、十二烷基硫酸、苹果酸、马来酸、甲磺酸、萘甲酸、萘磺酸、硝酸、硬脂酸、油酸、草酸、双羟萘酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、琥珀酸、硫酸、磺基水杨酸、酒石酸、甲苯磺酸、三氟乙酸、氢氧化钙、醋酸钙、氯化钙、胆碱、二乙醇胺、二乙胺、氢氧化镁、氯化镁、甲醇镁、葡甲胺、哌嗪、氢氧化钾、氢氧化钠、氨丁三醇、氯化锌、氢氧化锌等。

可用的液体介质包括但不限于水、有机溶剂、水/有机溶剂共溶剂体系。所述的有机

溶剂包括但不限于甲醇，乙醇，正丙醇，异丙醇，正丁醇，异丁醇，叔丁醇，丙酮，乙腈，二氯甲烷，二甲基亚砷等。优选的液体介质可以是水，乙醇，异丙醇，叔丁醇，水/乙醇，水/异丙醇，水/叔丁醇等。可以使用已知的技术除去液体介质，例如蒸发，冷冻干燥或喷雾干燥，优选冷冻干燥或喷雾干燥。

在某些实施方式中，水/有机溶剂共溶剂中水与有机溶剂的体积比可以是1000:1~1:1000，优选9:1~1:1000，更优选1:4~1:1000。

所述的水化操作通常通过将固体组合物与水或者水溶液混合来实现。在某些实施方案中，所述水溶液包括但不限于等渗溶液或缓冲液。所述的等渗溶液具有与人血基本相同的渗透压的溶液，其可通过等渗剂和水制备而成。所述的等渗剂包括氯化钠、氯化钾、氯化镁、氯化钙、葡萄糖、木糖醇、山梨醇。所述的缓冲液是指经缓冲的溶液，其通过其酸-碱共轭成分的作用来阻止 pH 的变化。在一个实施方案中，本公开的缓冲液的 pH 范围为约 4.5 至约 8.5。可将 pH 控制在该范围的缓冲液的实例包括乙酸盐(例如乙酸钠)、琥珀酸盐(如琥珀酸钠)、葡糖酸盐、组氨酸、柠檬酸盐、碳酸盐、PBS、HEPES 或其它有机酸缓冲液。

在某些实施方式中，所述的水化操作通过将固体组合物与水或者等渗溶液混合来实现。

本公开的一些实施方案涉及治疗、改善或预防疾病的方法，其包括将本公开所述的脂质体组合物施用给个体。在某些实施方式中，施用是肠胃外施用。在某些实施方式中，施用是局部的。在某些实施方式中，施用是肠胃外和局部的。在某些实施方式中，肠胃外施用选自静脉注射、皮下注射、组织注射、伤口浸润或伤口滴注。

可使用标准方法和装置，例如，笔、注射器系统、针和注射器、皮下注射口递送系统、导管等来完成本公开的脂质体组合物的施用。

术语“约”是指数量、尺寸、配方、参数、以及其他量和特性是不精确的并且不必是精确的，但可以是期望的近似值和/或较大值或较小值，由此反映公差、转换因子、四舍五入、测量误差等、以及本领域的技术人员已知的其他因子。其含义可包括±10%的变化，优选±5%的变化。

本公开的固体组合物经水化后可形成脂质体组合物，例如可形成多层脂质体。制备得到的脂质体组合物中部分药物被包封在脂质体中，部分药物未被包封。包封与未包封的药物的比例是适当的，以便于将脂质体施用于个体后，未被包封的药物迅速释放，达到治疗效果，而包封的药物可持续释放，维持治疗效果。包封与未包封的药物的比例可通过测定脂质体包封率进行确定。

各种配方的“包封百分比”或“包封率”指的是包封在脂质体内的所有的药物形式的摩尔量相对于组合物中药物的总摩尔量的百分率。优选的包封率范围是约 1%-99%，更优选是约 60%-85%。可采用常规的包封率的测定方法测定包封率，例如 HPLC 法。

术语“基本上不包含脂质囊泡结构”指的是固体组合物中的脂质尚未形成脂质囊泡结构，或者尚未形成干燥的脂质囊泡（例如将脂质囊泡冻干之后形成的形式），例如从所述固体组合物的扫描电镜图中基本上观察不到脂质囊泡结构或干燥的脂质囊泡。在某些实施方式中，在形成固体组合物的过程中基本上不包含形成脂质囊泡结构的过程。在某些实施方式中，固体组合物中所含的脂质囊泡结构不超过约 10%或不超过 5%或不超过 3%或不超过 1%。

术语“粒径分布”或“PSD”指的是通过本领域的技术人员熟知的动态光散射技术例如使用 Malvern Mastersizer™2000 所测量的脂质体组合物中的粒径分布。本公开所述的“d(0.1)”是指一个样品的累计粒度分布百分数达到 10%时所对应的粒径。“d(0.5)”是指一个样品的累计粒度分布百分数达到 50%时所对应的粒径。“d(0.9)”是指一个样品的累计粒度分布百分数达到 90%时所对应的粒径。

附图说明

- 图 1 为实施例 1 制备的罗哌卡因脂质体冷冻透射电镜图；
- 图 2 为实施例 1 制备的罗哌卡因制剂血浆 PK 曲线；
- 图 3 为实施例 1 制备的罗哌卡因脂质体的体外释放曲线；
- 图 4 为实施例 5 制备的布托啡诺脂质体的体外释放曲线；
- 图 5 为实施例 5 制备的布托啡诺制剂血浆 PK 曲线；
- 图 6 为实施例 1 制备的罗哌卡因固体组合物扫描电镜图；
- 图 7 为实施例 1 制备的罗哌卡因脂质体冷冻扫描电镜图；
- 图 8 为实施例 1 制备的罗哌卡因脂质体豚鼠皮下注射对给药部位痛阈的影响；
- 图 9 为实施例 1 制备的罗哌卡因脂质体豚鼠皮内注射对给药部位痛阈的影响；
- 图 10 为实施例 1 制备的罗哌卡因脂质体对大鼠足底手术后局部痛阈的影响。

具体实施方式

实施例 1：罗哌卡因脂质体的制备

表 1

物料名称	质量 (g)	摩尔质量	摩尔比
------	--------	------	-----

1	雄	5	盐酸罗哌卡因注射液	19	10.0	1.9	皮下注射	血浆
2	雄	5	罗哌卡因脂质体	114	18.7	6.1	皮下注射	血浆

采集样本时间和体积:

第 1 组: 给药后 6min、18min、30min、45min、1h、1.5h、2h、3h、4h、8h、12h、24h。共 12 个时间点。

第 2 组: 给药前和给药后 30min、1h、2h、4h、8h、24h、48h、72h、96h、120h、144h、168h。共 12 个时间点。

给药后 30 min 内的各采血时间点允许有 2min 偏差, 给药 30 min 后到 8h 的各采血时间点允许有 5min 偏差, 给药 8h 后到 48h 内的各采血时间点允许有 10min 偏差, 给药 48h 后到 168h 内的各采血时间点允许有 20min 偏差。

将收集的血液样本置于肝素抗凝型采血管中, 离心分离血浆 (离心力 6800g, 离心 6 min, 2-8 °C)。血浆样本在送委托方前存放于 -80°C 冰箱内。以 HPLC-MS/MS 测定血浆中的药物浓度。测试结果如图 2 及下表所示。

表 3

大鼠血浆中的罗哌卡因 PK 参数					
		盐酸罗哌卡因注射液		罗哌卡因脂质体	
剂量	mg/kg	19		114	
PK 参数		Mean	SD	Mean	SD
$t_{1/2}$	h	0.851	0.08	15.1	4.84
t_{max}	h	1.15	0.49	0.60	0.22
C_{max}	ng·mL ⁻¹	1078	187	975	259
AUC_{0-t}	h·ng·mL ⁻¹	3967	696	19825	2635
AUC_{0-inf}	h·ng·mL ⁻¹	3968	695	19955	2663

大鼠皮下注射罗哌卡因脂质体后, 达峰时间 (t_{max}) 为 0.6h, 与市售盐酸罗哌卡因注射液达峰时间 ($t_{max}=1.15h$) 相似, 说明罗哌卡因脂质体能在体内迅速起效, 其体内起效时间与市售罗哌卡因注射液接近。罗哌卡因脂质体的半衰期 ($t_{1/2}$) 约为市售罗哌卡因注射液的 18 倍, 证明罗哌卡因脂质体具有理想的缓释效果。罗哌卡因脂质体的给药剂量约

为市售制剂的 6 倍，但二者的峰浓度 (C_{max}) 相似，证明罗哌卡因脂质体的安全性较好，临床一次性给药剂量至少可以达到市售制剂的 6 倍。综上所述，罗哌卡因脂质体的大鼠 PK 数据表明，该品种既能迅速起效，又能维持较长时间的缓释作用，且耐受剂量高，有利于提高患者的顺应性。

实施例 3：初始未加入盐酸罗哌卡因的脂质体的制备

表 4

物料名称	质量 (g)	摩尔质量	摩尔比
罗哌卡因游离碱	3.00	274.40	2.9
二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱 (DMPC)	5.10	677.93	1.9
胆固醇	1.50	386.65	1.0
叔丁醇	100 mL	/	/

根据实施例 1 的方法，初始未加入盐酸罗哌卡因，制备脂质体。以 HPLC 测定脂质体的含量和包封率，含量为 18.558mg/mL，包封率为 97.24%。

实施例 4：罗哌卡因脂质体的体外释放

1. 透析袋的清洗：

称取 10g 碳酸氢钠与 0.168g EDTA·2Na 于 500ml 水中，混匀。将透析袋剪成 10cm 的小段，在 1L 烧杯中用洗液煮沸 10min 后，用 200ml 纯化水清洗透析袋 10 次；再加入 500ml 纯化水，煮沸 10min。长时间不用的透析袋可保存于 10%乙醇中，使用前每次用 200ml 纯化水清洗 10 次。

2. 释放介质的配置：

称取 2.3g 磷酸二氢钾、7.6g 三水合磷酸氢二钾、5.6g 氯化钠、132mg 硫酸铵于 1000ml 容量瓶中，加水定容，混匀即得。

3. 释放样品的放样及取样测定：

用移液枪准确量取 1.0ml 待测脂质体溶液加入 10cm 透析袋中，加入 1ml 释放介质，将透析袋两端用夹子夹紧后置于装有 99ml 释放介质的 150ml 高型烧杯中。样品放置于

37°C、10 rpm 的摇床上进行孵育，分别于设定的时间点取样 1ml，以 HPLC 进行检验。测试结果如图 3 及下表所示。

表 5

样品名称	体外释放度					
	1 h	2 h	4 h	24 h	48 h	72 h
实施例 1	21.22%	28.65%	35.46%	61.40%	76.48%	82.53%
实施例 3	11.31%	18.48%	23.95%	58.68%	79.83%	93.65%

可见，因实施例 3 的脂质体具有较高包封率，其 0-4h 以内的体外释放较慢，4 h 释放度近似于实施例 1 的脂质体在 1 h 的释放度。以上结果证明，包封率过高，会影响药物在起始阶段的释放，不利于局部镇痛类药物迅速发挥镇痛效果。

实施例 5：布托啡诺脂质体的制备

表 6

物料名称	质量 (g)	
	处方 1	处方 2
布托啡诺游离碱	3.125	3.50
酒石酸布托啡诺	0.815	/
二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱(DMPC)	5.10	5.10
胆固醇	1.50	1.50
叔丁醇	100 mL	100 mL
含量	16.247mg/mL	16.939mg/mL
包封率	70.35%	97.76%

根据实施例 1 和实施例 3 的方法，制备布托啡诺脂质体。

实施例 6：布托啡诺脂质体的体外释放

采用实施例 4 的试验方法，测定布托啡诺脂质体的体外释放，测试结果如图 4 及下

表所示。

表 7

样品 名称	体外释放度						
	0.5 h	4 h	24 h	48 h	72 h	96 h	120h
处方 1	12.74%	22.53%	70.65%	91.57%	93.11%	98.06%	100.90%
处方 2	9.45%	14.93%	55.40%	72.10%	81.68%	88.19%	93.28%

0-4h 以内，处方 2 脂质体的体外释放较慢，其 4h 释放度近似于处方 1 脂质体在 0.5 h 的释放度。证明包封率过高，会影响药物在起始阶段的释放，不利于布托啡诺迅速发挥镇痛效果。

实施例 7：布托啡诺脂质体大鼠药代动力学试验

1. 受试药物

实施例 5 制备的布托啡诺脂质体处方 1，规格 14.96 mg/ml；
市售酒石酸布托啡诺注射液，规格 2 mL:4 mg。

2. 试验动物和方法同实施例 2。

3. 试验结果：测试结果如图 5 及下表所示。

表 8

大鼠血浆中的布托啡诺 PK 参数					
		酒石酸布托啡诺注射液		布托啡诺脂质体	
剂量	mg/kg	0.5		2	
PK 参数		Mean	SD	Mean	SD
$t_{1/2}$	h	1.04	0.08	15.70	3.91
t_{max}	h	0.26	0.09	0.50	0.00
C_{max}	ng·mL ⁻¹	64.65	3.56	28.59	3.11
AUC_{0-t}	h·ng·mL ⁻¹	80.40	10.20	340.39	21.72
AUC_{0-inf}	h·ng·mL ⁻¹	81.68	10.55	368.63	37.45

大鼠皮下分别注射布托啡诺脂质体和酒石酸布托啡诺注射液后，达峰时间 (t_{max}) 均为 0.5h 以内，说明布托啡诺脂质体能在体内迅速起效。布托啡诺脂质体的半衰期 ($t_{1/2}$) 约为市售酒石酸布托啡诺注射液的 15 倍，证明布托啡诺脂质体具有理想的缓释效果。布

托啡诺脂质体的给药剂量约为市售制剂的 4 倍，但布托啡诺脂质体的峰浓度 (C_{max}) 低于市售酒石酸布托啡诺注射液的峰浓度 (C_{max}) 一半，证明布托啡诺脂质体的安全性较好，临床一次性给药剂量至少可以达到市售制剂的 4 倍及以上。综上所述，布托啡诺脂质体的大鼠 PK 数据表明，该品种既能迅速起效，又能维持较长时间的缓释作用，且耐受剂量高，有利于提高患者的顺应性。

实施例 8：豚鼠皮下注射给予罗哌卡因脂质体的镇痛试验

1. 受试药物

实施例 1 制备的罗哌卡因脂质体；
市售盐酸罗哌卡因注射液。

2. 试验方法

豚鼠分罗哌卡因脂质体低、中、高剂量组和盐酸罗哌卡因注射液组，每组 10 只，雌雄各半。各组豚鼠左后腿上部分别皮下注射给予罗哌卡因脂质体，剂量为 0.4、0.885、1.9 mg/只（约相当于 1.3、2.9、6.3 mg/kg，以罗哌卡因游离碱计，下同）和盐酸罗哌卡因注射液 0.885 mg/只（约相当于 2.9 mg/kg），给药后 0.5、1、2、4、6、8、10、24 h 采用针刺法测定给药部位痛阈。

试验结果见图 8。给药后首次检测点（0.5 h）给药部位痛阈值较给药前显著上升 ($P<0.001$)；在给药后 1 h 左右达到痛阈峰值，峰值痛阈上升百分率分别为 875.70%、863.35%和 964.28%；随后痛阈值缓慢下降，24 h 时痛阈值仍高于给药前痛阈值 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，药效持续时间约 24 h。豚鼠皮下注射盐酸罗哌卡因注射液 0.885 mg/只，给药后痛阈值较给药前显著上升 ($P<0.001$)，首次检测点（0.5 h）即达痛阈峰值，峰值痛阈上升百分率为 961.23%；给药后 4 h 起痛阈值快速下降，给药后 4 h 痛阈约为峰值痛阈值的 45%，24 h 痛阈值与给药前痛阈值无明显差异 ($P>0.05$)，镇痛药效持续时间约 10 h。给药后 4~10 h，盐酸罗哌卡因注射液组豚鼠痛阈快速下降，0.885 mg/只剂量的罗哌卡因脂质体组豚鼠痛阈上升百分率显著高于盐酸罗哌卡因注射液 0.885 mg/只组 ($P<0.01$ 或 $P<0.001$)。

实施例 9：豚鼠皮下注射给予罗哌卡因脂质体的镇痛试验

1. 受试药物

实施例 1 制备的罗哌卡因脂质体；
市售盐酸罗哌卡因注射液。

2. 试验方法

将实施例 8 完成皮下注射给药后的豚鼠经历 7 天洗脱期, 进行皮内注射镇痛试验, 各给药组动物(每组 10 只, 雌雄各半)分别于右后腿上部皮内注射给予罗哌卡因脂质体, 剂量为 0.2、0.443、0.95 mg/只(约相当于 0.7、1.5、3.1 mg/kg)和盐酸罗哌卡因注射液 0.443 mg/只(约相当于 1.5 mg/kg), 给药后 0.5、1、2、4、6、8、10、24 h 采用针刺法测定给药部位痛阈。

试验结果见图 9。给药后首次检测点(0.5 h)给药部位痛阈值较给药前显著上升($P<0.001$); 在给药后 1~2 h 左右达到痛阈峰值, 峰值痛阈上升百分率分别为 1006.41%、922.63%和 1266.74%; 随后痛阈值缓慢下降, 至给药后 10 h, 剂量为 0.2、0.443 mg/只的罗哌卡因脂质体组豚鼠的痛阈值仍显著高于给药前($P<0.001$), 剂量为 0.95 mg/只的罗哌卡因脂质体组豚鼠给药后 24 h 时痛阈值仍显著高于给药前($P<0.001$)。豚鼠以 0.2、0.443 mg/只剂量皮内注射罗哌卡因脂质体的镇痛药效持续时间约为 10 h, 以 0.95 mg/只剂量皮内注射罗哌卡因脂质体的药效持续时间约为 24 h。豚鼠皮内注射盐酸罗哌卡因注射液 0.443 mg/只, 给药后首次检测点(0.5 h)给药部位痛阈值较给药前显著上升($P<0.001$), 给药后 1 h 左右达痛阈峰值, 峰值痛阈上升百分率为 1100.20%; 给药后 8 h 痛阈值快速下降, 约为峰值痛阈值的 23%; 10 h 痛阈值显著高于给药前痛阈值, 但 24 h 痛阈值与给药前痛阈值无明显差异, 镇痛药效持续时间约为 10 h。给药后 6~10 h, 皮内注射给予罗哌卡因脂质体(0.443 mg/只)组豚鼠痛阈上升百分率显著高于盐酸罗哌卡因注射液(0.443 mg/只)组($P<0.01$ 或 $P<0.001$)。给药后 2~24 小时, 剂量为 0.95 mg/只的罗哌卡因脂质体组豚鼠痛阈上升百分率显著高于罗哌卡因注射液 0.443 mg/只组($P<0.05$ 、 $P<0.01$ 或 $P<0.001$)。

实施例 10: 大鼠足底手术切口镇痛试验

1. 受试药物

实施例 1 制备的罗哌卡因脂质体;
市售盐酸罗哌卡因注射液。

2. 试验方法

大鼠按体重随机分为手术组、罗哌卡因脂质体低、中、高剂量组和盐酸罗哌卡因注射液组, 每组 10 只, 雌雄各半。用手术刀纵向切开各组动物右后足掌皮肤, 切口长度约 0.5 cm, 深度约 0.2 cm, 之后缝合。手术后第二日, 各组动物分别足底注射给予罗哌卡因脂质体空白制剂、罗哌卡因脂质体(0.2、0.443、0.95 mg/只, 约相当于 0.9、1.9、4.2 mg/kg)

以及盐酸罗哌卡因注射液 0.443 mg/只 (约相当于 1.9 mg/kg), 于给药后 0.5、1、2、4、6、8、10、24 h 采用针刺法测定给药部位痛阈。

结果见图 10。大鼠足底手术后, 足底痛阈值明显下降, 痛阈下降百分率约为 60%左右。大鼠足底注射给药后 0.5~10 h 内, 低、中、高剂量的罗哌卡因脂质体组 (0.2、0.443 和 0.95 mg/只) 大鼠痛阈值显著高于手术对照组 ($P<0.05$ 、 $P<0.01$ 或 $P<0.001$), 且各时间点均呈剂量依赖性; 罗哌卡因脂质体镇痛药效持续时间约为 10 h。大鼠足底注射盐酸罗哌卡因注射液 0.443 mg/只, 给药后 0.5~2 h 内痛阈值显著高于手术对照组 ($P<0.01$ 或 $P<0.001$), 镇痛药效持续时间约为 2 h。足底注射给予 0.443 mg/只剂量的罗哌卡因脂质体组大鼠在给药后 6~8 h 痛阈上升百分率显著高于给予盐酸罗哌卡因注射液 0.443 mg/只组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。足底注射给予 0.95 mg/只剂量的罗哌卡因脂质体组大鼠于 1~10 h 痛阈百分率显著高于盐酸罗哌卡因注射液 0.443 mg/只组 ($P<0.05$ 、 $P<0.01$ 或 $P<0.001$)。

实施例 11: 罗哌卡因脂质体

表 9

物料名称	质量		
	L2	L3	L4
罗哌卡因游离碱	3.23g	3.23g	3.23g
盐酸罗哌卡因	0.65g	0.65g	0.65g
DMPC	1.62g		
DEPC		8.58g	
DLPC			5.94g
胆固醇	0.92g	1.85g	1.85g
叔丁醇	80ml	80ml	80ml
水	20ml	20ml	20ml
活性物质含量	18.335mg/ml	19.095mg/ml	19.798mg/ml
包封率	83%	83%	84%

称取磷脂、胆固醇、罗哌卡因游离碱、盐酸罗哌卡因, 以 100ml 叔丁醇-水混合溶剂溶解, 分装于 20ml 西林瓶中, 每瓶 5ml。将样品置于冻干机中冷冻干燥。冻干后的产品以适量生理盐水复溶, 混合均匀, 得到目标脂质体, 并测定活性物质含量及包封率。

实施例 12

采用实施例 4 的试验方法，测定罗哌卡因脂质体 L2-L4 的体外释放，测试结果如下表所示。

表 10

样品 名称	体外释放度					
	2h	4 h	24 h	48 h	72 h	96 h
L2	24.00%	29.55%	58.17%	74.77%	84.69%	90.42%
L3	/	22.92 %	56.72 %	75.32 %	83.50 %	91.84 %
L4	18.91%	25.66%	50.28%	66.95%	77.65%	84.77%

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 一种固体组合物，其包括：(1) 脂质，其包含至少一种磷脂；和 (2) 药物的游离酸或游离碱；以及 (3) 药物的可药用盐、络合物或螯合物，优选药物的可药用盐。

2. 根据权利要求 1 所述的固体组合物，其中所述磷脂包含磷脂酰胆碱、脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酰丝氨酸、磷脂酸、磷脂酰肌醇中的一种或多种，优选二棕榈酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、1-棕榈酰-2-亚油酰-sn-甘油-3-磷脂酰胆碱、二油酰磷脂酰胆碱、蛋黄磷脂酰胆碱、二芥酰磷脂酰胆碱、二月桂酰磷脂酰胆碱、氢化的大豆磷脂酰胆碱、1-肉豆蔻酰-2-棕榈酰磷脂酰胆碱、1-棕榈酰-2-肉豆蔻酰磷脂酰胆碱、1-棕榈酰-2-硬脂酰磷脂酰胆碱、1-硬脂酰-2-棕榈酰磷脂酰胆碱、棕榈酰油酰磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱、二亚油酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺、二肉豆蔻酰磷脂酰乙醇胺、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺、二油酰基磷脂酰甘油、二肉豆蔻酰磷脂酰甘油、二硬脂酰基磷脂酰甘油、二棕榈酰基甘油磷酸甘油、二棕榈酰基磷脂酰丝氨酸、1, 2-二油酰基-sn-甘油-3-磷脂酰丝氨酸、二肉豆蔻酰基磷脂酰丝氨酸、二硬脂酰基磷脂酰丝氨酸、二棕榈酰基磷脂酸、1, 2-二油酰基-sn-甘油-3-磷脂酸、二肉豆蔻酰基磷脂酸、二硬脂酰基磷脂酸、二棕榈酰基磷脂酰肌醇、1, 2-二油酰基-sn-甘油-3-磷脂酰肌醇、二肉豆蔻酰基磷脂酰肌醇、二硬脂酰基磷脂酰肌醇中的一种或多种，更优选二棕榈酰磷脂酰胆碱、二硬脂酰磷脂酰胆碱、二芥酰磷脂酰胆碱、二油酰磷脂酰胆碱、二月桂酰磷脂酰胆碱和二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱中的一种或多种。

3. 根据权利要求 1 所述的固体组合物，其中所述脂质还包含类固醇，优选胆固醇。

4. 根据权利要求 3 所述的固体组合物，相对于脂质的摩尔总量，所述胆固醇的摩尔百分比为 0.1%-90%，优选 10%-80%，更优选 20%-70%。

5. 根据权利要求 1 所述的固体组合物，基于固体组合物的总摩尔量，所述的药物的游离酸或游离碱与药物的可药用盐、络合物或螯合物合计的含量为 1%-90%，优选 30%-90%，更优选 30%-80%。

6. 根据权利要求 1 所述的固体组合物，其中所述的药物的游离酸或游离碱与药物的可药用盐、络合物或螯合物的摩尔比为 0.01:1-100:1，优选 1:9-9:1。

7. 根据权利要求 1 所述的固体组合物，其中所述的药物选自麻醉剂、抗出血剂、镇痛药或非甾体抗炎剂。

8. 根据权利要求 1-7 任意一项所述的固体组合物，其包括：(1) 脂质，其包含至少一种磷脂；和 (2) 罗哌卡因游离碱；以及 (3) 罗哌卡因的可药用盐，优选盐酸罗哌卡因。

9. 一种固体组合物，所述固体组合物包括：(1) 脂质，其包含至少一种磷脂酰胆碱，

以及胆固醇；和（2）罗哌卡因游离碱；以及（3）罗哌卡因的可药用盐，优选盐酸罗哌卡因，其中，

所述的磷脂酰胆碱与胆固醇的摩尔比为 4:1-1:4；

所述的游离碱与罗哌卡因的可药用盐的摩尔比为 9:1-1:9，

优选所述的固体组合物基本上不包含脂质囊泡结构。

10. 根据权利要求 1-9 任意一项所述的固体组合物，其中所述的固体组合物基本上不包含脂质囊泡结构。

11. 根据权利要求 1-10 任意一项所述的固体组合物，其经水化后可形成脂质体组合物，优选形成包含多层脂质体的脂质体组合物。

12. 根据权利要求 11 所述的固体组合物，其中所述的水化操作通过将固体组合物与水或者水溶液混合来实现，优选所述水溶液选自等渗溶液或缓冲液。

13. 根据权利要求 11 所述的固体组合物，其中所述的脂质体组合物在给予个体后，约 3h 内达到药物的峰浓度，优选约 1.5h 内达到药物的峰浓度，更优选约 1h 内达到药物的峰浓度，最优选约 45min 内达到药物的峰浓度，优选所述个体选自哺乳动物和人。

14. 根据权利要求 11 所述的固体组合物，其中所述的脂质体组合物在个体中提供不少于 12 小时的药物的持续释放，优选提供不少于 24 小时的药物的持续释放，更优选提供不少于 48 小时的药物的持续释放，最优选提供不少于 72 小时的药物的持续释放，优选所述个体选自哺乳动物和人。

15. 一种根据权利要求 1-14 任意一项所述的固体组合物的制备方法，其包括将脂质，药物的游离酸或游离碱，药物的可药用盐、络合物或螯合物，液体介质混合的步骤；和除去液体介质的步骤。

16. 一种根据权利要求 1-14 任意一项所述的固体组合物的制备方法，其包括将脂质、药物的游离酸或游离碱、成盐剂、液体介质混合的步骤；和除去液体介质的步骤。

17. 根据权利要求 16 所述的制备方法，其中所述的成盐剂选自无机酸、有机酸、无机碱、有机碱、无机盐和有机盐的一种或多种。

18. 根据权利要求 15-17 任意一项所述的制备方法，其中所述的液体介质选自水、有机溶剂、水/有机溶剂共溶剂体系，优选水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、丙酮、乙腈、二氯甲烷、二甲基亚砷中的一种或多种，更优选水、乙醇、异丙醇、叔丁醇、水/乙醇、水/异丙醇、水/叔丁醇，优选所述水/有机溶剂共溶剂中水与有机溶剂的体积比为 1000:1~1:1000，更优选 9:1~1:1000，最优选 1:4~1:1000。

19. 根据权利要求 15-17 任意一项所述的制备方法，其中所述除去液体介质的方法为

蒸发，冷冻干燥或喷雾干燥，优选冷冻干燥或喷雾干燥。

20. 一种脂质体组合物，其通过权利要求 1-14 任意一项所述的固体组合物经水化后得到。

21. 根据权利要求 20 所述的脂质体组合物，其中所述的水化操作包括将固体组合物与水或者水溶液混合，所述水溶液优选等渗溶液或缓冲液。

22. 根据权利要求 20 所述的脂质体组合物，其中所述的脂质体组合物中药物的总浓度为约 0.1mg/mL 至约 300mg/mL，优选约 1mg/mL 至约 50mg/mL，更优选约 2.5mg/mL 至约 40mg/mL。

23. 根据权利要求 20 所述的脂质体组合物，其中未包封的药物为脂质体组合物中药物总摩尔量的约 1% 至约 90%。

24. 根据权利要求 20 所述的脂质体组合物，其中未包封的药物与包封的药物的摩尔比率为 1:99 至 10:1。

25. 根据权利要求 20 所述的脂质体组合物，其中所述的脂质体组合物在给予个体后，约 3h 内达到药物的峰浓度，优选约 1.5h 内达到药物的峰浓度，更优选约 1h 内达到药物的峰浓度，最优选约 45min 内达到药物的峰浓度，优选所述个体选自哺乳动物和人。

26. 根据权利要求 20 所述的脂质体组合物，其中所述的脂质体组合物在个体中提供不少于 12 小时的药物的持续释放，优选提供不少于 24 小时的药物的持续释放，更优选提供不少于 48 小时的药物的持续释放，最优选提供不少于 72 小时的药物的持续释放，优选所述个体选自哺乳动物和人。

27. 一种脂质体组合物的制备方法，其包括根据权利要求 15-19 任意一项所述的制备固体组合物的步骤，以及水化所述固体组合物的步骤。

28. 一种脂质体组合物的制备方法，其包括制备固体组合物的步骤，以及水化所述固体组合物的步骤，其中：

制备固体组合物的步骤包括（1）将脂质、药物的游离酸或游离碱、药物的可药用盐、络合物或螯合物、液体介质混合的步骤；和除去液体介质的步骤，或（2）将脂质、药物的游离酸或游离碱、成盐剂、液体介质混合的步骤；和除去液体介质的步骤。

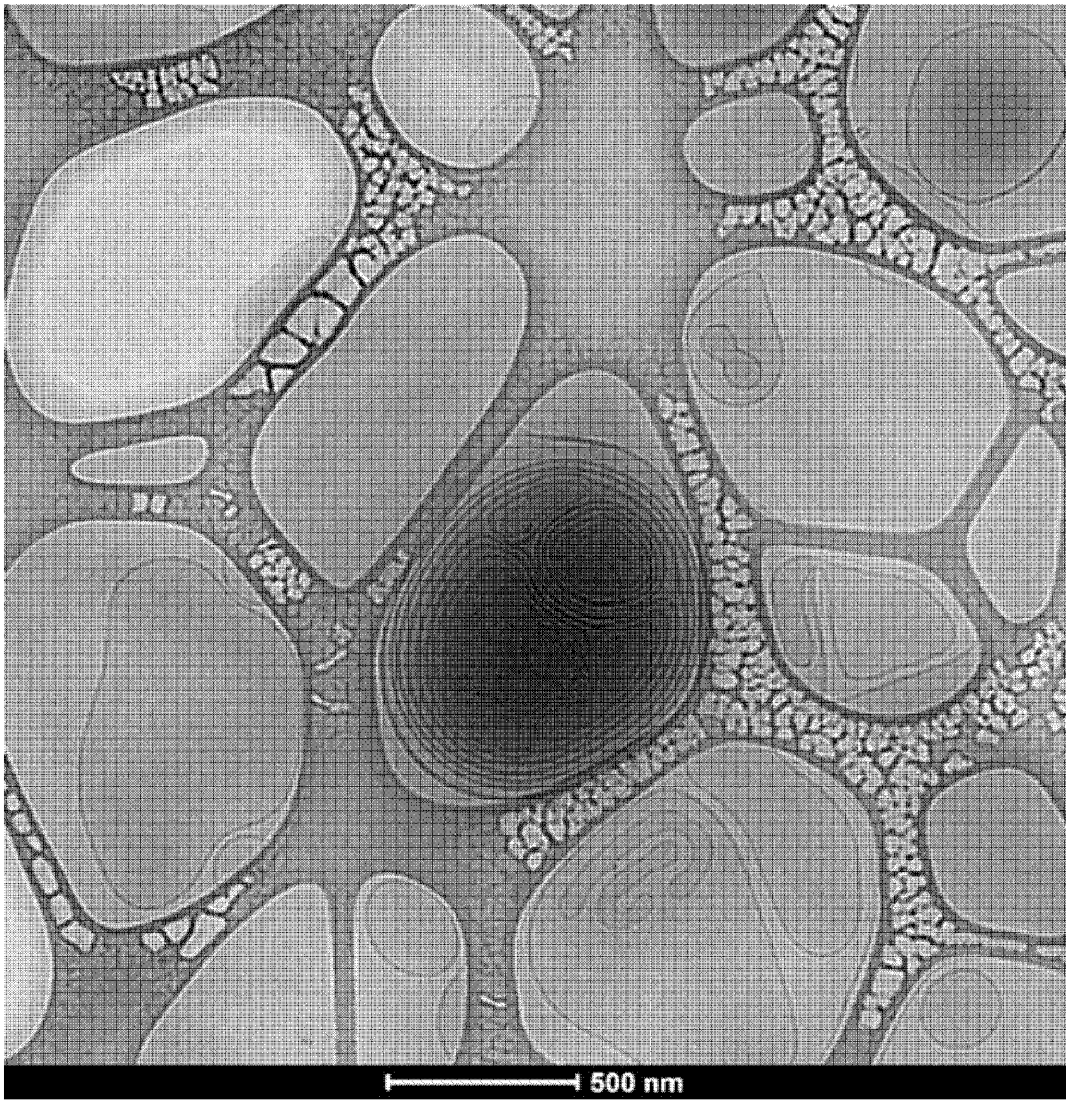


图 1

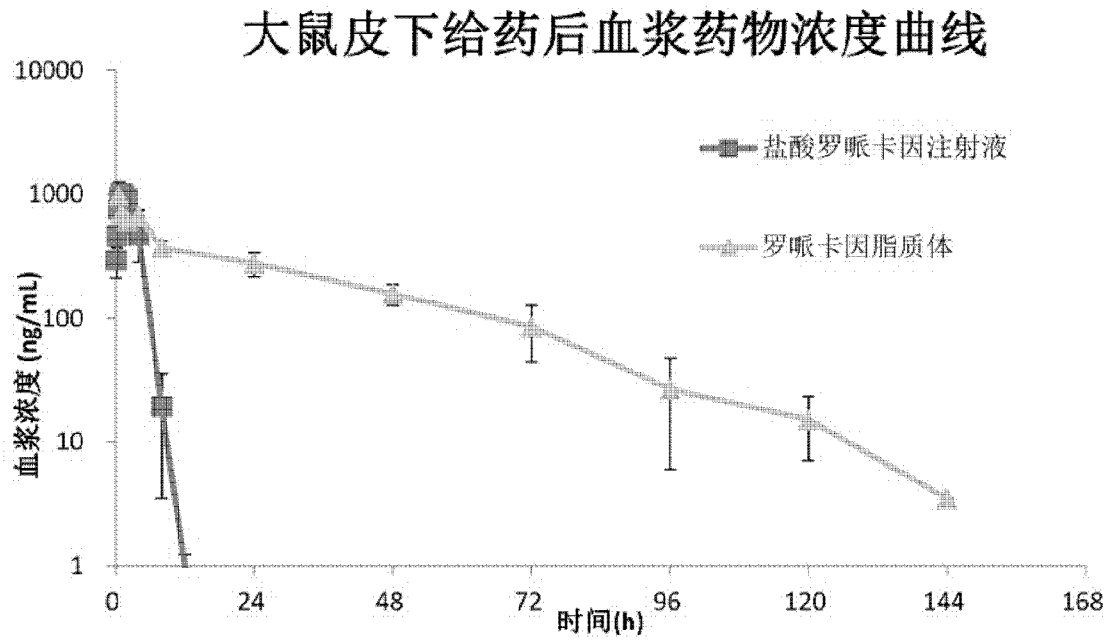


图 2

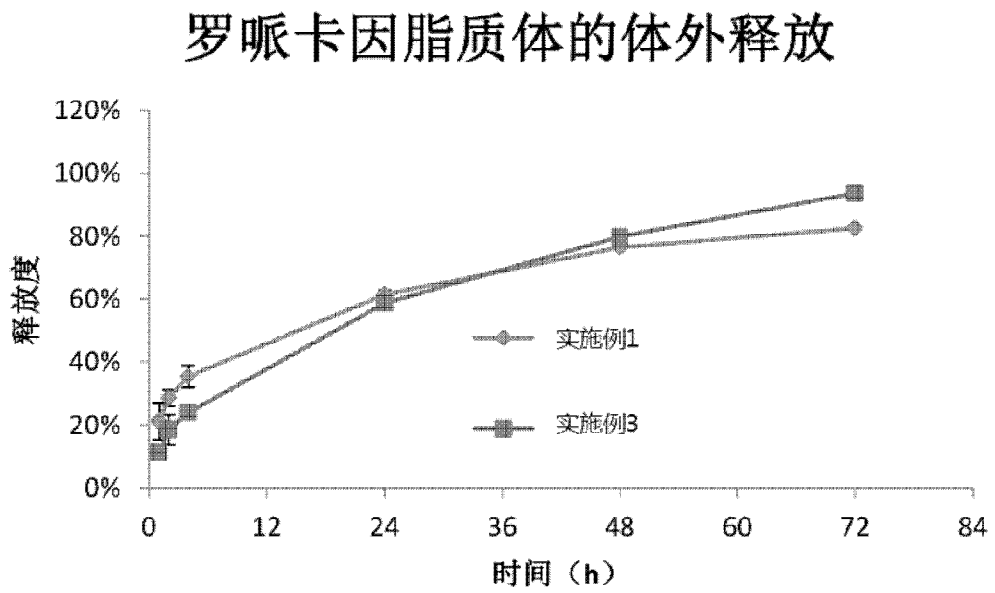


图 3

布托啡诺脂质体的体外释放

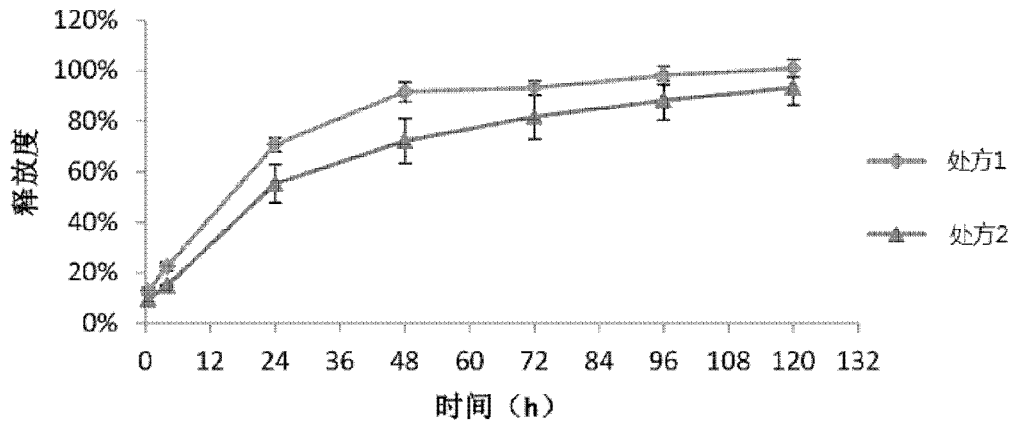


图 4

布托啡诺大鼠血浆药物浓度曲线

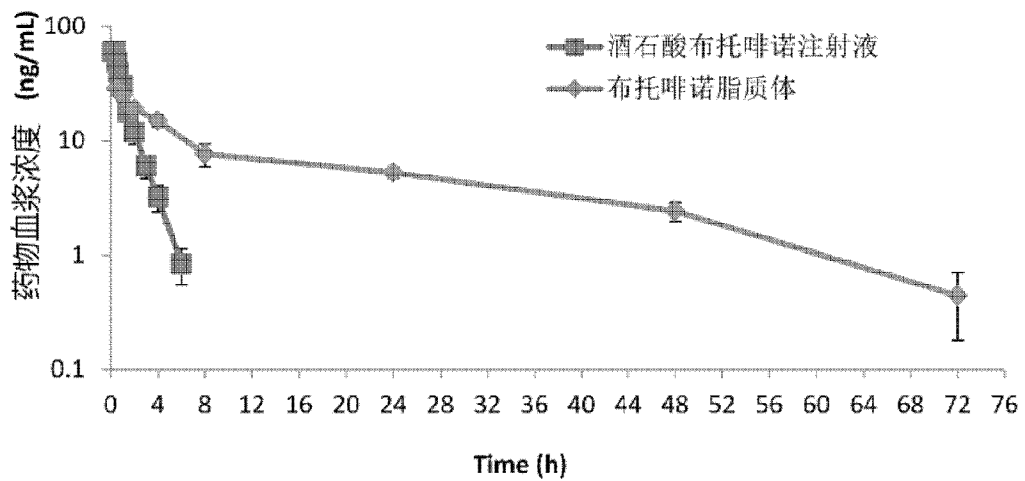


图 5

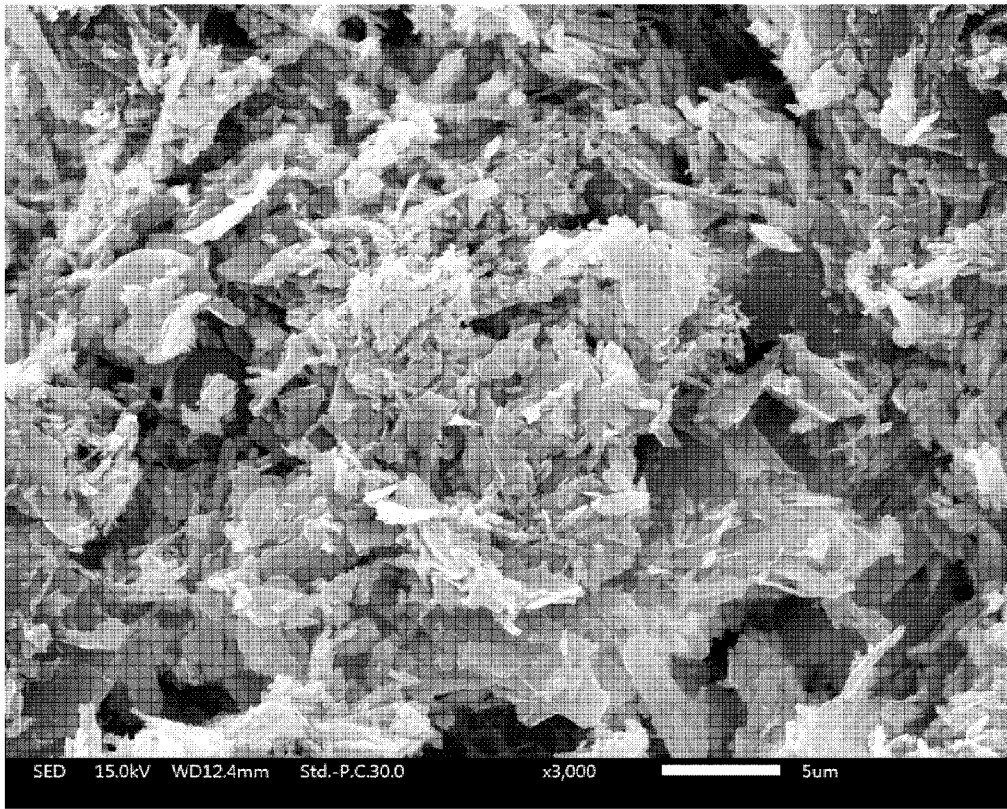


图 6

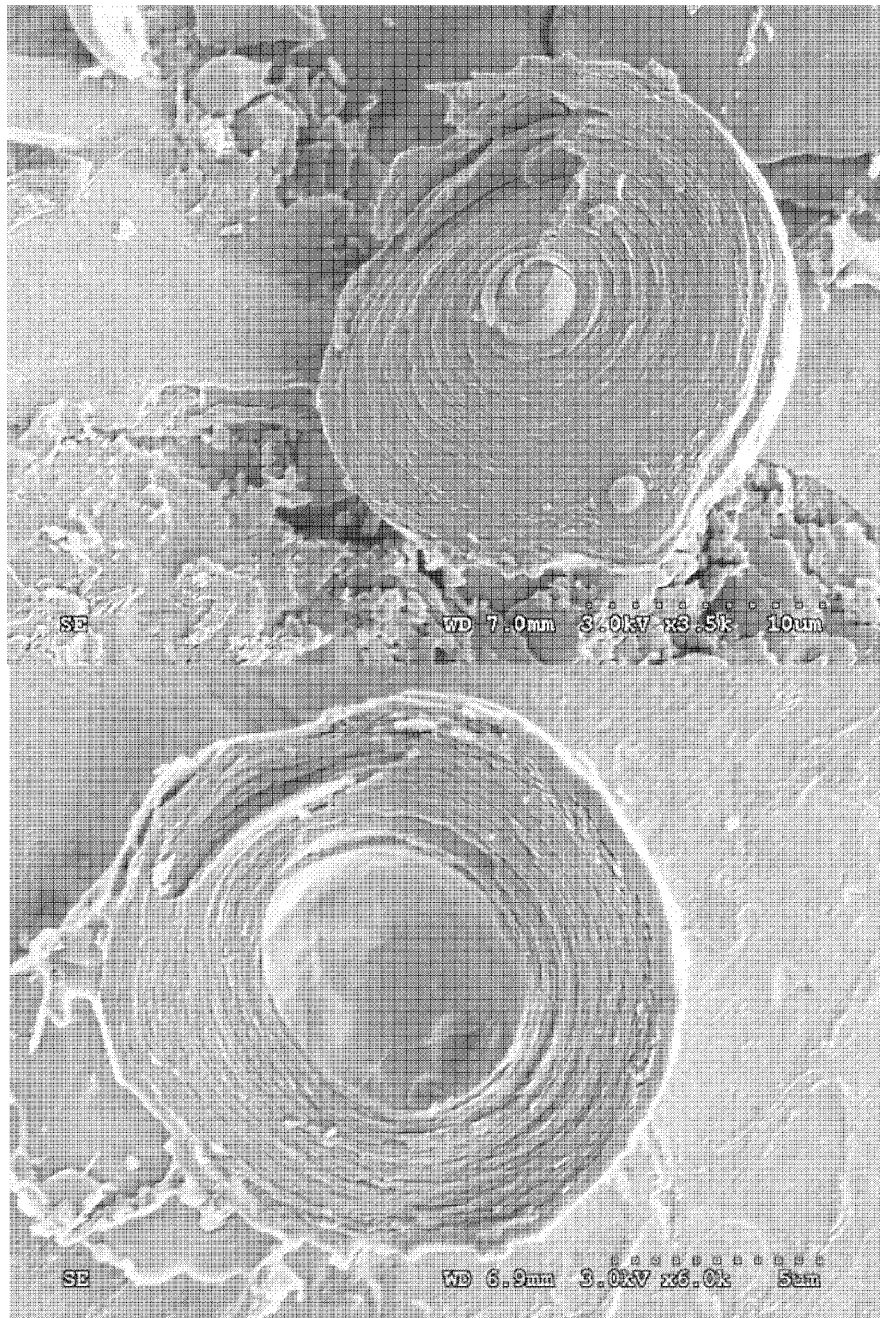
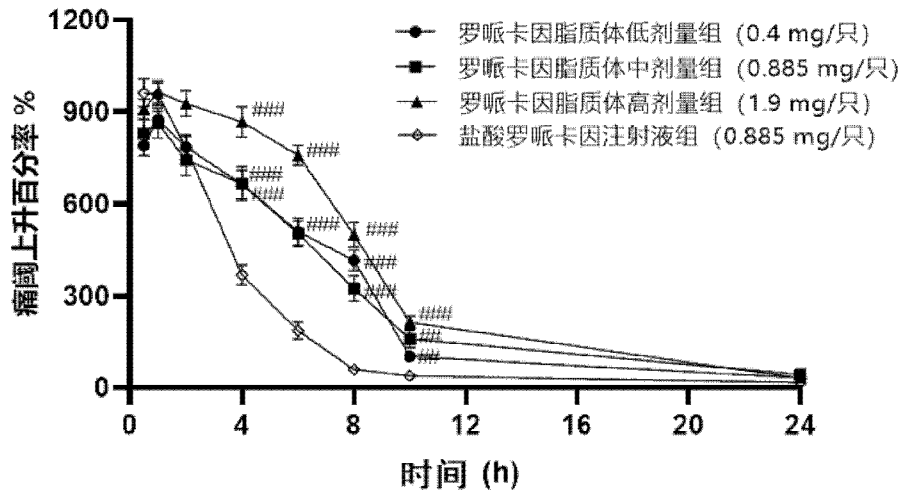
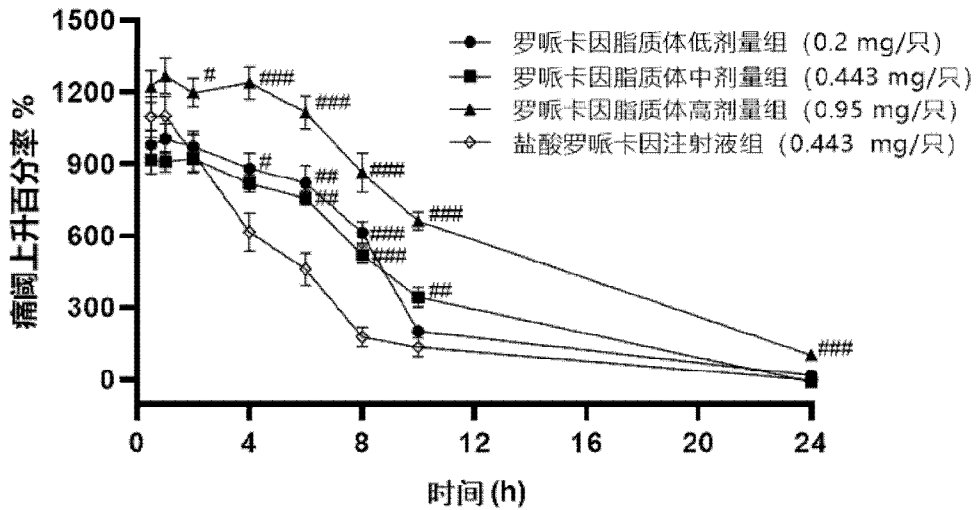


图 7



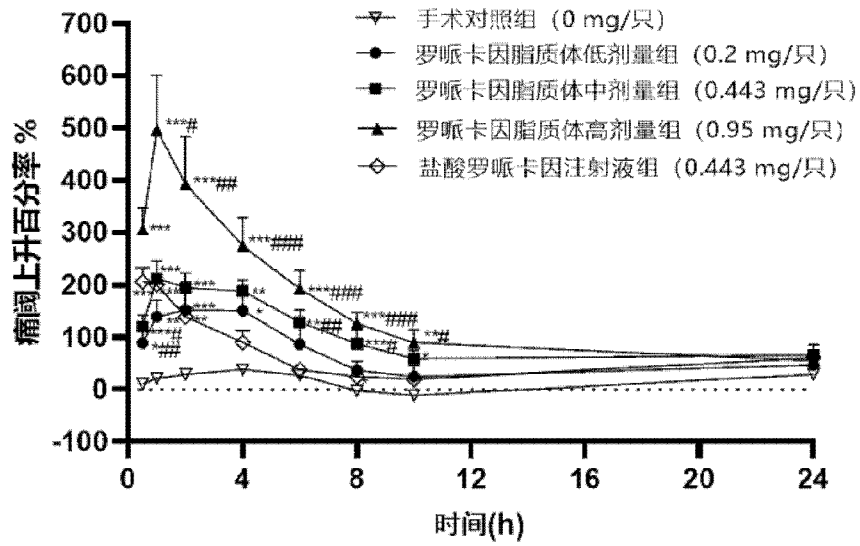
与盐酸罗哌卡因注射液组比较: ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$ 。Mean±SEM, n=10

图 8



与盐酸罗哌卡因注射液组比较: ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$ 。Mean±SEM, n=10

图 9



与手术对照组比较, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; 与盐酸罗哌卡因注射液组比较
 $\#p < 0.05$; $\#\#p < 0.01$; $\#\#\#p < 0.001$ 。Mean \pm SEM, n=10

图 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/098417

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 9/127(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CNABS; CNTXT; EPTXT; USTXT; WOTXT; CNKI; IEEE: 脂质体, 磷脂, 游离酸, 游离碱, 盐, 络合物, 螯合物, 罗哌卡因, 恒瑞医药, 全新勇, 邹爱峰, 何维, liposome?, Phospholipid+, Free acid?, Free base?, Salt?, hydrochloride, Complex+, Chelat+, Ropivacaine+, HENGRUI MEDICINE, TONGXinyong, ZOUAifeng, HEWei, 84057-95-4, 132112-35-7, 98717-15-8, 85255-64-7		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 109316602 A (XI'AN LIBANG MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 12 February 2019 (2019-02-12) description, page 8, and prescription 1	1-7, 10, 15-19
A	CN 102188397 A (YOU CARE PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 21 September 2011 (2011-09-21) the abstract	1-28
A	CN 108158998 A (GUANGZHOU BRISTOL CONTROLLED RELEASE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 15 June 2018 (2018-06-15) embodiment 1	1-28
A	WO 2013146386 A1 (KANSAI MEDICAL UNIVERSITY EDUCATIONAL CORPORATION et al.) 03 October 2013 (2013-10-03) the abstract	1-28
A	WO 2013168172 A1 (PAINREFORM LTD.) 14 November 2013 (2013-11-14) the abstract	1-28
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 September 2020		29 September 2020
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/098417

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109316602	A	12 February 2019	None			
CN	102188397	A	21 September 2011	None			
CN	108158998	A	15 June 2018	None			
WO	2013146386	A1	03 October 2013	JP	WO2013146386	A1	10 December 2015
WO	2013168172	A1	14 November 2013	CN	104427976	A	18 March 2015
				EP	2846773	A1	18 March 2015
				US	10206876	B2	19 February 2019
				CA	2871820	A1	14 November 2013
				RU	2014144501	A	10 July 2016
				CA	2871821	A1	14 November 2013
				RU	2664700	C2	21 August 2018
				US	9668974	B2	06 June 2017
				CN	104427976	B	24 April 2018
				EP	2846772	A4	30 December 2015
				EP	2846773	A4	30 December 2015
				US	2015111923	A1	23 April 2015
				RU	2678433	C2	29 January 2019
				JP	6577548	B2	18 September 2019
				IN	2213MUN2014	A	10 July 2015
				WO	2013168167	A1	14 November 2013
				AU	2013257546	A1	27 November 2014
				JP	6574228	B2	11 September 2019
				JP	2015516412	A	11 June 2015
				AU	2013257608	A1	27 November 2014
				US	9849088	B2	26 December 2017
				CN	104427977	A	18 March 2015
				JP	2018035179	A	08 March 2018
				RU	2014144500	A	10 July 2016
				US	2018049985	A1	22 February 2018
				CN	104427977	B	02 February 2018
				AU	2013257546	B2	14 December 2017
				JP	2017222729	A	21 December 2017
				US	2015148325	A1	28 May 2015
				AU	2013257608	B2	14 December 2017
				IN	2214MUN2014	A	17 July 2015
				JP	2015516411	A	11 June 2015
				EP	2846772	A1	18 March 2015
WO	2014046191	A1	27 March 2014	US	2015250724	A1	10 September 2015
				JP	WO2014046191	A1	18 August 2016
				US	9724300	B2	08 August 2017

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 9/127(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>DWPI; CNABS; TWABS; CNTXT; EPTXT; USTXT; WOTXT; CNKI; STN: 脂质体, 磷脂, 游离酸, 游离碱, 盐, 络合物, 螯合物, 罗哌卡因, 恒瑞医药, 全新勇, 邹爱峰, 何维, liposome?, Phospholipid+, Free acid?, Free base?, Salt?, hydrochloride, Complex+, Chelat+, Ropivacaine+, HENGRUI MEDICINE, TONGXinyong, ZOUAifeng, HEWei, 84057-95-4, 132112-35-7, 98717-15-8, 85255-64-7</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 109316602 A (西安力邦医药科技有限责任公司) 2019年 2月 12日 (2019 - 02 - 12) 说明书第8页组方1</td> <td>1-7, 10, 15-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102188397 A (悦康药业集团有限公司) 2011年 9月 21日 (2011 - 09 - 21) 说明书摘要</td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 108158998 A (广州玻思韬控释药业有限公司) 2018年 6月 15日 (2018 - 06 - 15) 实施例1</td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013146386 A1 (KANSAI MEDICAL UNIVERSITY EDUCATIONAL CORP. 等) 2013年 10月 3日 (2013 - 10 - 03) 摘要</td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013168172 A1 (PAINREFORM LTD.) 2013年 11月 14日 (2013 - 11 - 14) 摘要</td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014046191 A1 (TERUMO KABUSHIKI KAISHA等) 2014年 3月 27日 (2014 - 03 - 27) 摘要</td> <td>1-28</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 109316602 A (西安力邦医药科技有限责任公司) 2019年 2月 12日 (2019 - 02 - 12) 说明书第8页组方1	1-7, 10, 15-19	A	CN 102188397 A (悦康药业集团有限公司) 2011年 9月 21日 (2011 - 09 - 21) 说明书摘要	1-28	A	CN 108158998 A (广州玻思韬控释药业有限公司) 2018年 6月 15日 (2018 - 06 - 15) 实施例1	1-28	A	WO 2013146386 A1 (KANSAI MEDICAL UNIVERSITY EDUCATIONAL CORP. 等) 2013年 10月 3日 (2013 - 10 - 03) 摘要	1-28	A	WO 2013168172 A1 (PAINREFORM LTD.) 2013年 11月 14日 (2013 - 11 - 14) 摘要	1-28	A	WO 2014046191 A1 (TERUMO KABUSHIKI KAISHA等) 2014年 3月 27日 (2014 - 03 - 27) 摘要	1-28
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	CN 109316602 A (西安力邦医药科技有限责任公司) 2019年 2月 12日 (2019 - 02 - 12) 说明书第8页组方1	1-7, 10, 15-19																					
A	CN 102188397 A (悦康药业集团有限公司) 2011年 9月 21日 (2011 - 09 - 21) 说明书摘要	1-28																					
A	CN 108158998 A (广州玻思韬控释药业有限公司) 2018年 6月 15日 (2018 - 06 - 15) 实施例1	1-28																					
A	WO 2013146386 A1 (KANSAI MEDICAL UNIVERSITY EDUCATIONAL CORP. 等) 2013年 10月 3日 (2013 - 10 - 03) 摘要	1-28																					
A	WO 2013168172 A1 (PAINREFORM LTD.) 2013年 11月 14日 (2013 - 11 - 14) 摘要	1-28																					
A	WO 2014046191 A1 (TERUMO KABUSHIKI KAISHA等) 2014年 3月 27日 (2014 - 03 - 27) 摘要	1-28																					
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																						
2020年 9月 18日	2020年 9月 29日																						
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																						
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	孔越																						
传真号 (86-10)62019451	电话号码 010-53961866																						

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/098417

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	109316602	A	2019年 2月 12日	无			
CN	102188397	A	2011年 9月 21日	无			
CN	108158998	A	2018年 6月 15日	无			
WO	2013146386	A1	2013年 10月 3日	JP	W02013146386	A1	2015年 12月 10日
WO	2013168172	A1	2013年 11月 14日	CN	104427976	A	2015年 3月 18日
				EP	2846773	A1	2015年 3月 18日
				US	10206876	B2	2019年 2月 19日
				CA	2871820	A1	2013年 11月 14日
				RU	2014144501	A	2016年 7月 10日
				CA	2871821	A1	2013年 11月 14日
				RU	2664700	C2	2018年 8月 21日
				US	9668974	B2	2017年 6月 6日
				CN	104427976	B	2018年 4月 24日
				EP	2846772	A4	2015年 12月 30日
				EP	2846773	A4	2015年 12月 30日
				US	2015111923	A1	2015年 4月 23日
				RU	2678433	C2	2019年 1月 29日
				JP	6577548	B2	2019年 9月 18日
				IN	2213MUN2014	A	2015年 7月 10日
				WO	2013168167	A1	2013年 11月 14日
				AU	2013257546	A1	2014年 11月 27日
				JP	6574228	B2	2019年 9月 11日
				JP	2015516412	A	2015年 6月 11日
				AU	2013257608	A1	2014年 11月 27日
				US	9849088	B2	2017年 12月 26日
				CN	104427977	A	2015年 3月 18日
				JP	2018035179	A	2018年 3月 8日
				RU	2014144500	A	2016年 7月 10日
				US	2018049985	A1	2018年 2月 22日
				CN	104427977	B	2018年 2月 2日
				AU	2013257546	B2	2017年 12月 14日
				JP	2017222729	A	2017年 12月 21日
				US	2015148325	A1	2015年 5月 28日
				AU	2013257608	B2	2017年 12月 14日
				IN	2214MUN2014	A	2015年 7月 17日
				JP	2015516411	A	2015年 6月 11日
				EP	2846772	A1	2015年 3月 18日
WO	2014046191	A1	2014年 3月 27日	US	2015250724	A1	2015年 9月 10日
				JP	W02014046191	A1	2016年 8月 18日
				US	9724300	B2	2017年 8月 8日