

说明书

罗哌卡因或其药学上可接受的盐的组合物及其用途

本申请要求享有：

于 2023 年 07 月 27 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为 202310933637.5，名称为“罗哌卡因或其药学上可接受的盐的组合物及其用途”的在先申请的优先权；该在先申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

本发明属于药物制剂领域，具体涉及一种罗哌卡因或其药学上可接受的盐的组合物，尤其是一种长效罗哌卡因或其药学上可接受的盐的混悬液或固体组合物。

背景技术

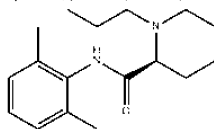
术后疼痛是手术后即刻发生的急性中、重度疼痛，通常持续不超过 7 天。报道显示约 75% 的手术患者会经历术后疼痛，并且超过 50% 的患者的疼痛无法得到充分缓解。此类术后疼痛控制不足可能导致患者在术后出现不良生理反应，以及增加术后出现慢性疼痛等风险。

为应对术后疼痛带来的上述风险，临床上通常需要患者给予镇痛药物。这类药物主要包括以吗啡为代表的阿片类镇痛药、以阿司匹林为代表的非甾体抗炎药和以布比卡因为代表的局部麻醉药等。目前，阿片类镇痛药占据了大部分镇痛市场份额。尽管其镇痛作用强，但易导致全身各系统不良反应。根据美国疾病控制和预防中心的统计，截至 2017 年，美国每 100,000 死亡人数中约有 15 名与阿片类药物使用过量相关。

中国临床术后管理的共识为减少阿片类药物的使用，并且以多模式镇痛来治疗手术疼痛，但仍存在不足。例如，采用局麻药物治疗术后疼痛可以避免阿片类药物的不良反应，但是目前应用的局麻药物的作用时间通常较短，单次给药后药效仅可维持数小时，无法满足术后疼痛的治疗周期的需要。因此，对于治疗手术后疼痛的长效非阿片类药物的临床需求并未得到满足，延长局麻药的镇痛有效时间、减少阿片类药物使用是目前的研究热点。

目前国外已上市的长效局麻药均以布比卡因（Bupivacaine）或其盐作为活性成分，采用脂质体（Exparel®）、胶原植入物（XaraColl®）、聚原酸酯聚合物（Zynrelef®）及蔗糖醋酸异丁酸酯（Posimir®）作为缓释平台，但以上技术存在生产工艺复杂、镇痛时间不足或辅料安全性问题。此外，布比卡因由于中枢神经系统和心血管毒性，使用剂量具有很大限制性。

与布比卡因相比，下式所示的罗哌卡因（Ropivacaine）因具有毒性较低、安全性更高、耐受剂量更高等优势，已被开发并作为有望替代布比卡因的长效局部麻醉剂。



罗哌卡因（Ropivacaine）

目前已有的长效罗哌卡因制剂主要包括基于油缓释体系、以脂质为基质的缓释体系、以聚合物为基质的缓释体系以及混悬缓释体系等的制剂。但是，上述体系仍存在下列缺陷：

油缓释体制剂的释药过程为溶解的药物分子从油性制剂中被分配进入水性的间隙液，随后被吸收进入血液。因此，药物的缓释效果与药物从制剂中释放出来的时间密切相关，采用油体系较难达到 3 天或更长缓释。

以脂质为基质的缓释体系及以聚合物为基质的微球缓释体系的制备工艺往往较为复杂，难以实现商业化生产，同时存在质量控制问题。针对含有聚合物的缓释制剂，会存在聚合物

体内降解周期长而造成局部蓄积的问题。另外, PLGA 类缓释体系的降解产物包含羟基乙酸和乳酸, 而酸性降解产物可能会引起给药部位炎症反应副作用, 不利于治疗。

混悬液体系目前均为“自上而下 (top down)”的方法制备, 即通过机械手段将较大尺寸的药物颗粒粉碎至所需的粒径。目前, 较常用的自上而下方法包括湿法和气流研磨、高速剪切和高压均质。但是, 此类方法需要采用无菌原料、无菌环境, 无菌保障风险高, 导致生产工艺难度较大、成本较高。

因此, 亟需开发适于注射用的长效罗哌卡因制剂, 其具有良好的稳定性、安全性和/或耐受性。值得期待的是, 所述长效罗哌卡因制剂还具有诸如易于规模化生产、质量可控等优势。

发明内容

为改善上述缺陷, 本发明提供如下文所述的罗哌卡因 (Ropivacaine) 或其药学上可接受的盐的混悬液、固体组合物及其制备方法和用途。本发明还提供适于罗哌卡因及其他药物活性成分的固体组合物的制备方法以及该制备方法得到的固体组合物。

本发明提供一种罗哌卡因或其药学上可接受的盐的混悬液, 所述混悬液包含:

a) 罗哌卡因或其药学上可接受的盐;

其中, 所述混悬液中的罗哌卡因或其药学上可接受的盐以颗粒形式存在, 例如以晶体形式, 优选以规则晶体形式, 如棒状晶体形式或块状晶体形式存在。

根据本发明的实施方案, 混悬液中罗哌卡因或其药学上可接受的盐的 D90 粒径小于或等于 200 μm , 或小于或等于 150 μm , 或小于或等于 120 μm , 或小于或等于 100 μm 。优选地, 混悬液中罗哌卡因或其药学上可接受的盐的 D90 粒径为 10~90 μm , 例如 10~80 μm , 优选为 10~70 μm , 更优选为 10~60 μm 。作为实例, 混悬液中罗哌卡因或其药学上可接受的盐的 D90 粒径可以为 10 μm 、15 μm 、20 μm 、25 μm 、30 μm 、35 μm 、40 μm 、45 μm 、50 μm 、55 μm 或 60 μm 。

根据本发明的实施方案, 所述罗哌卡因药学上可接受的盐为罗哌卡因的酸式盐, 即罗哌卡因与药学上可接受的酸的加成盐。例如, 所述罗哌卡因的酸式盐包括但不限于选自罗哌卡因的下列盐中的一种或多种: 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、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硝酸盐、硬脂酸盐、棕榈酸盐、肉豆蔻酸盐、月桂酸盐、油酸盐、草酸盐、双羟苯酸盐、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。

应当理解, 在本说明书的上下文中, 罗哌卡因与药学上可接受的酸的阴离子的摩尔比为使所述罗哌卡因药学上可接受的盐呈电中性的比例。例如, 当所述药学上可接受的酸为一元酸时, 其与罗哌卡因的摩尔比为 1:1; 当所述药学上可接受的酸为二元酸时, 其与罗哌卡因的摩尔比为 1:2。

根据本发明的实施方案, 所述混悬液可选地进一步包含:

b) 药学上可接受的稳定剂。

根据本发明的实施方案, 所述药学上可接受的稳定剂选自高碳醇 (如 C₁₈~C₃₀ 高碳醇)、C₁₈~C₃₀ 酸或其盐中的一种或多种。

根据本发明的实施方案, 所述药学上可接受的稳定剂选自胆固醇、十八醇、胆酸或其盐、脱氧胆酸或其盐、牛磺脱氧胆酸或其盐、熊去氧胆酸或其盐、鹅去氧胆酸或其盐、甘氨酸或其盐中的一种或多种。

根据本发明的实施方案, 所述药学上可接受的稳定剂选自胆固醇、十八醇、胆酸、脱氧胆酸、牛磺脱氧胆酸、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠、熊去氧胆酸钠、鹅去氧胆酸钠、甘氨酸钠中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，罗哌卡因或其药学上可接受的盐与稳定剂的摩尔比为 0.5:1~30:1，优选为 1:1~15:1，优选为 1:1~10:1，更优选为 1:1~7:1，更优选为 1:1、1.5:1、2:1、2.5:1、3:1、3.5:1、4:1、4.5:1、5:1、5.5:1、6:1、6.5:1、7:1。

根据本发明的实施方案，所述混悬液可选地进一步包含：

c) 药学上可接受的分散剂。

根据本发明的实施方案，所述药学上可接受的分散剂选自聚山梨酯（吐温）、泊洛沙姆、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸醚、蔗糖脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯（HS-15）、磷脂中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，聚山梨酯选自聚山梨酯 80（吐温 80）、聚山梨酯 20（吐温 20）中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，磷脂选自 DMPC（二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱）、DPPC（二棕榈酰基磷脂酰胆碱）、DLPC（二月桂酰基磷脂酰胆碱）、SPC 大豆磷脂酰胆碱（大豆磷脂），EPC（蛋黄磷脂），DEPC（二芥酰基卵磷脂），DOPC（二油酸酰基卵磷脂），POPC（棕榈酰基油酰基卵磷脂）中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，罗哌卡因或其药学上可接受的盐与药学上可接受的分散剂的摩尔比为 50:1~1:1，优选为 40:1~2:1，更优选为 30:1~2:1，更优选为 20:1~2:1，更优选为 20:1、19:1、18:1、17:1、16:1、15:1、14:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1。

根据本发明的实施方案，所述混悬液可选地进一步包含：

d) 临床上可接受的稀释剂。

根据本发明的实施方案，临床上可接受的稀释剂包括并不限于注射用水、氯化钠注射液、葡萄糖注射液、乳酸林格氏液、蔗糖水溶液、木糖醇水溶液、pH 缓冲液中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，氯化钠注射液包括并不限于 0.9%氯化钠注射液。

根据本发明的实施方案，葡萄糖注射液包括并不限于 5%葡萄糖注射液。

根据本发明的实施方案，所述 pH 缓冲液为 pH5.0~7.4 的缓冲液，其包括并不限于磷酸盐缓冲液、甘氨酸缓冲液、组氨酸缓冲液、枸橼酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述混悬液为混悬注射液。

根据本发明的实施方案，所述混悬液中，罗哌卡因或其药学上可接受的盐的浓度为约 0.1mg/mL~约 300mg/mL，优选为约 1mg/mL~约 50mg/mL，更优选为约 2.5mg/mL~约 40mg/mL。作为实例，所述混悬液中，罗哌卡因或其药学上可接受的盐的浓度为约 0.1mg/mL、0.5mg/mL、1mg/mL、1.5mg/mL、2mg/mL、2.5mg/mL、3mg/mL、3.5mg/mL、4mg/mL、4.5mg/mL、5mg/mL、5.5mg/mL、6mg/mL、6.5mg/mL、7mg/mL、7.5mg/mL、8mg/mL、8.5mg/mL、9mg/mL、9.5mg/mL、10mg/mL、15mg/mL、20mg/mL、25mg/mL、30mg/mL、35mg/mL、40mg/mL、45mg/mL、50mg/mL、55mg/mL、60mg/mL、65mg/mL、70mg/mL、75mg/mL、80mg/mL、85mg/mL、90mg/mL、95mg/mL 或 100mg/mL。

根据本发明的实施方案，所述混悬液可选地进一步包含：

e) 药学上可接受的无机盐。

根据本发明的实施方案，所述药学上可接受的无机盐在 20°C 下的水溶解度大于 10g/100mL。

根据本发明的实施方案，所述药学上可接受的无机盐选自氯化钠、硫酸钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、硫酸铵、氯化铵、氯化镁、硫酸镁、氯化钙、氯化钡中的一种或多种；优选为氯化钠、硫酸钾、氯化镁、硫酸镁、氯化钾、氯化钙中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述罗哌卡因或其药学上可接受的盐与所述药学上可接受的无机盐的摩尔比 $\geq 1:0.02$ ，优选为 1:0.02~1:2.0，其实例为 1:0.02、1:0.05、1:0.1、1:0.2、1:0.3、

1:0.4、1:0.5、1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9、1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.7、1:1.8、1:1.9 或 1:2.0。

根据本发明的实施方案，所述混悬液可选地进一步包含：

f) 药学上可接受的 pH 调节剂。

根据本发明的实施方案，所述 pH 调节剂选自碱性 pH 调节剂、酸性 pH 调节剂。

根据本发明的实施方案，所述碱性 pH 调节剂选自葡甲胺、氨丁三醇、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化镁、氢氧化钙、磷酸钠、磷酸氢二钠、磷酸钾、磷酸氢二钾、枸橼酸钠、醋酸钠、醋酸钾、醋酸铵、三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺中的一种或多种；优选为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、碳酸氢钠、氢氧化钙中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述酸性 pH 调节剂选自枸橼酸、酒石酸、顺丁烯二酸、苹果酸、富马酸、丁二酸、琥珀酸、盐酸、磷酸、抗坏血酸、乳酸、醋酸、甲磺酸、草酸、硫酸、甘氨酸、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾中的一种或多种；优选为枸橼酸、酒石酸、马来酸、苹果酸、富马酸、丁二酸、琥珀酸、盐酸、磷酸、乳酸、醋酸中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述混悬液的 pH 值为 6.0~9.0，优选为 6.0~8.5，优选为 6.0~8.0，更优选为 6.0~7.5，更优选为 6.2、6.4、6.6、6.8、7.0、7.2、7.4。

根据本发明的实施方案，所述混悬液中的罗哌卡因也可以原位制备，例如通过罗哌卡因药学上可接受的盐与碱的反应而原位制备，优选通过罗哌卡因药学上可接受的盐与碱性 pH 调节剂的反应而原位制备。其中，所述罗哌卡因药学上可接受的盐具有上文所述的定义。

根据本发明的实施方案，当如上文所述原位制备罗哌卡因时，罗哌卡因药学上可接受的盐与碱性 pH 调节剂的摩尔比可以为 1:0.5~1:2.0，优选为 1:0.8~1:1.5，优选为 1:1.0~1:1.2。作为实例，罗哌卡因药学上可接受的盐与碱性 pH 调节剂的摩尔比为 1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9、1:1.0、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9 或 1:2.0。

根据本发明的实施方案，所述混悬液可选地进一步包含：

g) 药学上可接受的渗透压调节剂。

根据本发明的实施方案，所述渗透压调节剂选自氯化钠、甘露醇、乳糖、葡萄糖、山梨醇、山梨糖醇和甘油中的一种或多种，优选为氯化钠、葡萄糖、山梨醇、甘露醇中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，混悬注射液渗透压与生理渗透压相当。

根据本发明的实施方案，所述混悬液可选地进一步包含：

h) 药学上可接受的冻干保护剂。

根据本发明的实施方案，所述药学上可接受的冻干保护剂选自甘露醇、乳糖、海藻糖、蔗糖、麦芽糖、糊精、水苏糖、明胶、果胶、糖醇、山梨醇、脯氨酸、组氨酸、赖氨酸、精氨酸、聚乙二醇或聚乙烯基吡咯烷中的一种或多种，优选为甘露醇、乳糖、海藻糖、蔗糖和聚乙烯基吡咯烷中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述混悬液可选地不含有药学上可接受的助悬剂。所述助悬剂优选为水溶性高分子化合物，包括但不限于羧甲基纤维素或其钠盐、羟丙基纤维素或其钠盐、羟丙甲纤维素或其钠盐、甲基纤维素或其钠盐、羟乙基纤维素或其钠盐、透明质酸钠和聚乙烯吡咯烷酮中的一种或多种。

本发明还提供所述混悬液的单剂量形式或多剂量形式，其中所述单剂量形式或所述多剂量形式的每个剂量单位中含有 5 mg 至 1200 mg 的罗哌卡因或与罗哌卡因游离碱相当的其药学上可接受的盐，优选 20 mg 至 1200 mg，更优选 40 mg 至 1200 mg。优选地，所述单剂量形式或所述多剂量形式的每个剂量单位容纳于单独的容器中。

本发明还提供一种罗哌卡因或其药学上可接受的盐的固体组合物，其特征在于，所述固

体组合物包括：

i) 罗哌卡因或其药学上可接受的盐；

其中，所述固体组合物中的罗哌卡因或其药学上可接受的盐以颗粒形式存在，例如以晶体形式，优选以规则晶体形式，如棒状或块状晶体形式存在。

根据本发明的实施方案，所述固体组合物中，罗哌卡因或其药学上可接受的盐的 D90 粒径小于或等于 200 μ m，或小于或等于 150 μ m，或小于或等于 120 μ m，或小于或等于 100 μ m。优选地，混悬液中罗哌卡因或其药学上可接受的盐的 D90 粒径为 10~90 μ m，例如 10~80 μ m，优选为 10~70 μ m，更优选为 10~60 μ m。作为实例，混悬液中罗哌卡因或其药学上可接受的盐的 D90 粒径可以为 10 μ m、15 μ m、20 μ m、25 μ m、30 μ m、35 μ m、40 μ m、45 μ m、50 μ m、55 μ m 或 60 μ m。

根据本发明的实施方案，罗哌卡因药学上可接受的盐为罗哌卡因的酸式盐，即罗哌卡因与药学上可接受的酸的加成盐。例如，所述罗哌卡因的酸式盐包括但不限于选自罗哌卡因的下列盐中的一种或多种：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、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硝酸盐、硬脂酸盐、棕榈酸盐、肉豆蔻酸盐、月桂酸盐、油酸盐、草酸盐、双羟苯酸盐、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、甲磺酸盐、三氟乙酸盐。

根据本发明的实施方案，所述固体组合物可选地进一步包含：

ii) 药学上可接受的稳定剂。

根据本发明的实施方案，药学上可接受的稳定剂选自高碳酸(如 C₁₈~C₃₀ 高碳醇)、C₁₈~C₃₀ 酸或其盐中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述药学上可接受的稳定剂选自胆固醇、十八醇、胆酸或其盐、脱氧胆酸或其盐、牛磺脱氧胆酸或其盐、熊去氧胆酸或其盐、鹅去氧胆酸或其盐、甘氨酸或其盐中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，药学上可接受的稳定剂选自胆固醇、十八醇、胆酸、脱氧胆酸、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，罗哌卡因或其药学上可接受的盐与稳定剂的摩尔比为 0.5:1~30:1，优选为 1:1~15:1，优选为 1:1~10:1，更优选为 1:1~7:1，更优选为 1:1、1.5:1、2:1、2.5:1、3:1、3.5:1、4:1、4.5:1、5:1、5.5:1、6:1、6.5:1、7:1。

根据本发明的实施方案，所述固体组合物可选地进一步包含：

iii) 药学上可接受的分散剂。

根据本发明的实施方案，药学上可接受的分散剂选自聚山梨酯(吐温)、泊洛沙姆、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸醚、蔗糖脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯(HS-15)、磷脂中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，聚山梨酯选自聚山梨酯 80(吐温 80)、聚山梨酯 20(吐温 20)中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，磷脂选自 DMPC(二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱)、DPPC(二棕榈酰基磷脂酰胆碱)、DLPC(二月桂酰基磷脂酰胆碱)、SPC 大豆磷脂酰胆碱(大豆磷脂)、EPC(蛋黄磷脂)、DEPC(二芥酰基卵磷脂)、DOPC(二油酸酰基卵磷脂)、POPC(棕榈酰基油酰基卵磷脂)中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，罗哌卡因或其药学上可接受的盐与药学上可接受的分散剂的摩尔比为 50:1~1:1，优选为 40:1~2:1，更优选为 30:1~2:1，更优选为 20:1~2:1，更优选为 20:1、

19:1、18:1、17:1、16:1、15:1、14:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1。

根据本发明的实施方案，所述固体组合物可选地进一步包含：

iv) 药学上可接受的无机盐。

根据本发明的实施方案，药学上可接受的无机盐在 20°C 下的水中的溶解度大于 10g/100mL。

根据本发明的实施方案，所述固体组合物可选地包含：无机盐选自氯化钠、硫酸钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、硫酸铵、氯化铵、氯化镁、硫酸镁、氯化钙、氯化钡中的一种或多种；优选为氯化钠、硫酸钾、氯化镁、硫酸镁、氯化钾、氯化钙中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，罗哌卡因或其药学上可接受的盐与药学上可接受的无机盐的摩尔比为 $\geq 1:0.02$ ，优选为 1:0.02~1:2.0，更优选为 1:0.02、1:0.05、1:0.1、1:0.2、1:0.3、1:0.4、1:0.5、1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9、1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2.0。

根据本发明的实施方案，所述固体组合物可选地进一步包含：

v) 药学上可接受的 pH 调节剂。

根据本发明的实施方案，所述 pH 调节剂选自碱性 pH 调节剂、酸性 pH 调节剂。

根据本发明的实施方案，碱性 pH 调节剂选自葡甲胺、氨丁三醇、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化镁、氢氧化钙、磷酸钠、磷酸氢二钠、磷酸钾、磷酸氢二钾、枸橼酸钠、醋酸钠、醋酸钾、醋酸铵、三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺中的一种或多种；优选为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、碳酸氢钠、氢氧化钙中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，酸性 pH 调节剂选自枸橼酸、酒石酸、顺丁烯二酸、苹果酸、富马酸、丁二酸、琥珀酸、盐酸、磷酸、抗坏血酸、乳酸、醋酸、甲磺酸、草酸、硫酸、甘氨酸、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾中的一种或多种；优选为枸橼酸、酒石酸、马来酸、苹果酸、富马酸、丁二酸、琥珀酸、盐酸、磷酸、乳酸、醋酸中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，固体组合物复溶后形成混悬液。

根据本发明的实施方案，所述混悬液的 pH 值为 6.0~9.0，优选为 6.0~8.5，优选为 6.0~8.0，更优选为 6.0~7.5，更优选为 6.2、6.4、6.6、6.8、7.0、7.2、7.4。

根据本发明的实施方案，所述固体组合物可选地进一步包含：

vi) 药学上可接受的渗透压调节剂。

根据本发明的实施方案，所述药学上可接受的渗透压调节剂选自氯化钠、甘露醇、乳糖、葡萄糖、山梨醇、山梨糖醇和甘油中的一种或多种，优选为氯化钠、葡萄糖、山梨醇、甘露醇中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述固体组合物可选地进一步包含：

vii) 药学上可接受的冻干保护剂。

根据本发明的实施方案，药学上可接受的冻干保护剂选自甘露醇、乳糖、海藻糖、蔗糖、麦芽糖、糊精、水苏糖、明胶、果胶、糖醇、山梨醇、脯氨酸、组氨酸、赖氨酸、精氨酸、聚乙二醇或聚乙烯基吡咯烷中的一种或多种，优选为甘露醇、乳糖、海藻糖、蔗糖和聚乙烯基吡咯烷中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述固体组合物可选地不含有药学上可接受的助悬剂，所述助悬剂优选为水溶性高分子化合物，包括但不限于羧甲基纤维素或其钠盐、羟丙基纤维素或其钠盐、羟丙甲纤维素或其钠盐、甲基纤维素或其钠盐、羟乙基纤维素或其钠盐、透明质酸钠和聚乙烯吡咯烷酮中的一种或多种。

本发明还提供一种固体药物组合物的制备方法，所述制备方法包括：将包含药物活性成

分的溶液干燥，即得所述固体组合物。

根据本发明的实施方案，干燥后得到的固体药物组合物中，所述药物活性成分以颗粒形式存在，例如以晶体形式，优选以规则晶体形式，如棒状晶体形式或块状晶体形式存在。

根据本发明的实施方案，所述制备方法包括：将包含药物活性成分的溶液除菌、过滤、干燥，得到所述固体药物组合物。

根据本发明的实施方案，干燥后得到的固体药物组合物中，所述药物活性成分的 D90 粒径小于或等于 200 μm ，或小于或等于 150 μm ，或小于或等于 120 μm ，或小于或等于 100 μm 。优选地，所述药物活性成分的 D90 粒径为 10~90 μm ，例如 10~80 μm ，优选为 10~70 μm ，更优选为 10~60 μm 。作为实例，所述药物活性成分的 D90 粒径可以为 10 μm 、15 μm 、20 μm 、25 μm 、30 μm 、35 μm 、40 μm 、45 μm 、50 μm 、55 μm 或 60 μm 。

根据本发明的实施方案，所述干燥的方式包括蒸发干燥、冷冻干燥、喷雾干燥，优选冷冻干燥。

根据本发明的实施方案，所述冷冻干燥包括预冻程序和干燥程序。

根据本发明的实施方案，可以在容器如西林瓶中进行冷冻干燥。

根据本发明的实施方案，可以将所述药物活性成分溶解于溶剂中，以形成所述包含药物活性成分的溶液。

根据本发明的实施方案，所述溶剂可以选自适于溶解所述药物活性成分的无机溶剂、有机溶剂或其混合物。例如，所述溶剂为水、有机溶剂或包含水和有机溶剂的共溶剂体系，优选为水、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、叔丁醇或包含水和选自下列有机溶剂中的一种或多种的共溶剂体系：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。例如，所述共溶剂体系选自包含水和选自下列有机溶剂中的一种的共溶剂体系：乙醇、异丙醇、叔丁醇。

根据本发明的实施方案，所述水和有机溶剂的共溶剂体系中，所述有机溶剂的体积百分比为 1%~99%，例如 10%~90%，优选 50%~90%，其实例可以为 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90% 或 95%。

例如，所述水和有机溶剂的共溶剂体系选自水和叔丁醇的共溶剂体系。所述共溶剂体系中，叔丁醇的体积百分比可以为 50-95%，优选 60-90%，更优选 65-85%，其实例为 65%、70%、75%、80% 或 85%。

根据本发明的实施方案，当所述药物活性成分为在水中的溶解度低于在有机溶剂中的溶解度时，所述溶剂选自包含水和所述有机溶剂的共溶剂体系。

根据本发明的实施方案，所述药物活性成分与溶剂的质量体积比为 $\geq 1\text{mg/mL}$ ，优选 $\geq 5\text{mg/mL}$ ，例如 $\geq 10\text{mg/mL}$ 。

根据本发明的实施方案，所述包含药物活性成分的溶液可选地进一步包含：

1) 药学上可接受的稳定剂。

根据本发明的实施方案，所述药学上可接受的稳定剂选自高碳酸（如 $\text{C}_{18}\sim\text{C}_{30}$ 高碳酸）、 $\text{C}_{18}\sim\text{C}_{30}$ 酸或其盐中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述药学上可接受的稳定剂选自胆固醇、十八醇、胆酸或其盐、脱氧胆酸或其盐、牛磺脱氧胆酸或其盐、熊去氧胆酸或其盐、鹅去氧胆酸或其盐、甘氨酸胆酸或其盐中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述药学上可接受的稳定剂选自胆固醇、十八醇、胆酸、脱氧胆酸、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨酸胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述药物活性成分与稳定剂的摩尔比为 0.5:1~30:1，优选为

1:1~15:1, 优选为 1:1~10:1, 更优选为 1:1~7:1, 更优选为 1:1、1.5:1、2:1、2.5:1、3:1、3.5:1、4:1、4.5:1、5:1、5.5:1、6:1、6.5:1、7:1。

根据本发明的实施方案, 所述包含药物活性成分的溶液可选地进一步包含:

2) 药学上可接受的分散剂。

根据本发明的实施方案, 所述药学上可接受的分散剂选自聚山梨酯(吐温)、泊洛沙姆、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸醚、蔗糖脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯(HS-15)、磷脂中的一种或多种。

根据本发明的实施方案, 所述聚山梨酯选自聚山梨酯 80(吐温 80)、聚山梨酯 20(吐温 20)中的一种或多种。

根据本发明的实施方案, 所述磷脂选自 DMPC(二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱)、DPPC(二棕榈酰基磷脂酰胆碱)、DLPC(二月桂酰基磷脂酰胆碱)、SPC 大豆磷脂酰胆碱(大豆磷脂), EPC(蛋黄磷脂), DEPC(二芥酰基卵磷脂), DOPC(二油酸酰基卵磷脂), POPC(棕榈酰基油酰基卵磷脂)中的一种或多种。

根据本发明的实施方案, 所述药物活性成分与药学上可接受的分散剂的摩尔比为 50:1~1:1, 优选为 40:1~2:1, 更优选为 30:1~2:1, 更优选为 20:1~2:1, 更优选为 20:1、19:1、18:1、17:1、16:1、15:1、14:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1。

根据本发明的实施方案, 所述包含药物活性成分的溶液可选地进一步包含:

3) 药学上可接受的无机盐。

据本发明的实施方案, 所述药学上可接受的无机盐在 20°C 下的水中的溶解度大于 10g/100mL。

根据本发明的实施方案, 所述无机盐选自氯化钠、硫酸钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、硫酸铵、氯化铵、氯化镁、硫酸镁、氯化钙、氯化钡中的一种或多种; 优选为氯化钠、硫酸钾、氯化镁、硫酸镁、氯化钾、氯化钙中的一种或多种。

根据本发明的实施方案, 所述药物活性成分与药学上可接受的无机盐的摩尔比为 $\geq 1:0.02$, 优选为 1:0.02~1:2.0, 更优选为 1:0.02、1:0.05、1:0.1、1:0.2、1:0.3、1:0.4、1:0.5、1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9、1:1、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.7、1:1.8、1:1.9、1:2.0。

根据本发明的实施方案, 所述包含药物活性成分溶液可选地进一步包含:

4) 药学上可接受的 pH 调节剂。

根据本发明的实施方案, 所述 pH 调节剂选自碱性 pH 调节剂、酸性 pH 调节剂。

根据本发明的实施方案, 碱性 pH 调节剂选自葡甲胺、氨丁三醇、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化镁、氢氧化钙、磷酸钠、磷酸氢二钠、磷酸钾、磷酸氢二钾、枸橼酸钠、醋酸钠、醋酸钾、醋酸铵、三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺中的一种或多种; 优选为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、碳酸氢钠、氢氧化钙中的一种或多种。

根据本发明的实施方案, 酸性 pH 调节剂选自枸橼酸、酒石酸、顺丁烯二酸、苹果酸、富马酸、丁二酸、琥珀酸、盐酸、磷酸、抗坏血酸、乳酸、醋酸、甲磺酸、草酸、硫酸、甘氨酸、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾中的一种或多种; 优选为枸橼酸、酒石酸、马来酸、苹果酸、富马酸、丁二酸、琥珀酸、盐酸、磷酸、乳酸、醋酸中的一种或多种。

根据本发明的实施方案, 所述包含药物活性成分的溶液可选地进一步包含:

5) 药学上可接受的渗透压调节剂。

根据本发明的实施方案, 渗透压调节剂选自氯化钠、甘露醇、乳糖、葡萄糖、山梨醇、山梨糖醇和甘油中的一种或多种, 优选为氯化钠、葡萄糖、山梨醇、甘露醇中的一种或多种。

根据本发明的实施方案, 混悬注射液渗透压与生理渗透压相当。

根据本发明的实施方案, 所述包含药物活性成分的溶液可选地进一步包含:

6) 药学上可接受的冻干保护剂。

根据本发明的实施方案，药学上可接受的冻干保护剂选自甘露醇、乳糖、海藻糖、蔗糖、麦芽糖、糊精、水苏糖、明胶、果胶、糖醇、山梨醇、脯氨酸、组氨酸、赖氨酸、精氨酸、聚乙二醇或聚乙烯基吡咯烷中的一种或多种，优选为甘露醇、乳糖、海藻糖、蔗糖和聚乙烯基吡咯烷中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述固体药物组合物可选不含有药学上可接受的助悬剂，所述助悬剂优选为水溶性高分子化合物，包括但不限于羧甲基纤维素或其钠盐、羟丙基纤维素或其钠盐、羟丙甲纤维素或其钠盐、甲基纤维素或其钠盐、羟乙基纤维素或其钠盐、透明质酸钠和聚乙烯吡咯烷酮中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述制备方法包括：将溶液中的各组分溶清得到溶液，干燥，即得固体组合物。

根据本发明的实施方案，所述制备方法包括：将溶液中的各组分溶清得到溶液，除菌过滤，干燥，即得固体组合物。

根据本发明的实施方案，所述药物活性成分可以选自罗哌卡因、罗哌卡因药学上可接受的盐或其他可用于疾病或病症的药物活性成分。

根据本发明的实施方案，所述固体药物组合物可以选自罗哌卡因或其药学上可接受的盐的固体组合物，其可以包括但不限于本说明书上下文所述的罗哌卡因或其药学上可接受的盐的固体组合物。

根据本发明的实施方案，所述罗哌卡因药学上可接受的盐为罗哌卡因的酸式盐，即罗哌卡因与药学上可接受的酸的加成盐。例如，所述罗哌卡因的酸式盐包括但不限于选自罗哌卡因的下列盐中的一种或多种：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、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硝酸盐、硬脂酸盐、棕榈酸盐、肉豆蔻酸盐、月桂酸盐、油酸盐、草酸盐、双羟苯酸盐、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。

根据本发明的实施方案，当所述溶液中的药物活性成分为药学上可接受的盐，例如药学上可接受的酸加成盐或碱加成盐时，其可通过与溶液中的 pH 调节剂反应，从而原位制备相应的游离活性成分，如游离碱性活性成分或游离酸性活性成分。

或者，当所述溶液中的药物活性成分为游离碱性活性成分或游离酸性活性成分时，其可通过与溶液中的 pH 调节剂反应，从而原位制备相应的药学上可接受的盐。

例如，当所述溶液中的药物活性成分为罗哌卡因药学上可接受的盐时，可以通过罗哌卡因药学上可接受的盐与碱性 pH 调节剂的反应而原位制备罗哌卡因。

根据本发明的实施方案，所述罗哌卡因药学上可接受的盐具有上文所述的定义。

根据本发明的实施方案，当如上文所述原位制备游离活性成分或药学上可接受的盐时，作为反应原料的药物活性成分与 pH 调节剂的摩尔比可以由本领域技术人员确定，例如 3:1~1:3。例如，当作为反应原料的药物活性成分为罗哌卡因药学上可接受的盐时，其与碱性 pH 调节剂的摩尔比可以为 1:0.5~1:2.0，优选为 1:0.8~1:1.5，优选为 1:1.0~1:1.2。作为实例，罗哌卡因药学上可接受的盐与碱性 pH 调节剂的摩尔比为 1:0.6、1:0.7、1:0.8、1:0.9、1:1.0、1:1.1、1:1.2、1:1.3、1:1.4、1:1.5、1:1.6、1:1.7、1:1.8、1:1.9 或 1:2.0。

本发明还提供由上述制备方法制备得到的固体药物组合物，如罗哌卡因或其药学上可接受的盐的固体组合物。

本发明还提供一种混悬液的制备方法，所述制备方法包括将上述固体药物组合物复溶，

从而得到所述混悬液。

根据本发明的实施方案，所述制备方法包括将上述固体药物组合物与临床上可接受的稀释剂混合，从而得到混悬液。

根据本发明的实施方案，所述临床上可接受的稀释剂包括并不限于注射用水、氯化钠注射液、葡萄糖注射液、乳酸林格氏液、蔗糖溶液、木糖醇溶液、pH 缓冲液中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述氯化钠注射液包括并不限于 0.9% 氯化钠注射液。

根据本发明的实施方案，所述葡萄糖注射液包括并不限于 5% 葡萄糖注射液。

根据本发明的实施方案，所述 pH 缓冲液选自 pH5.0~7.4 的缓冲液，例如包括并不限于磷酸盐缓冲液、甘氨酸缓冲液、组氨酸缓冲液、枸橼酸盐缓冲液、醋酸盐缓冲液中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述混悬液的 pH 为 6.0~9.0，优选为 6.0~8.5，优选为 6.0~8.0，更优选为 6.0~7.5，更优选为 6.2、6.4、6.6、6.8、7.0、7.2、7.4。

根据本发明的实施方案，所述混悬液中药物活性成分的浓度为约 0.1mg/mL~约 300mg/mL，优选为约 1mg/mL~约 50mg/mL，更优选为约 2.5mg/mL~约 40mg/mL。作为实例，所述混悬液中，罗哌卡因或其药学上可接受的盐的浓度为约 0.1mg/mL、0.5mg/mL、1mg/mL、1.5mg/mL、2mg/mL、2.5mg/mL、3mg/mL、3.5mg/mL、4mg/mL、4.5mg/mL、5mg/mL、5.5mg/mL、6mg/mL、6.5mg/mL、7mg/mL、7.5mg/mL、8mg/mL、8.5mg/mL、9mg/mL、9.5mg/mL、10mg/mL、15mg/mL、20mg/mL、25mg/mL、30mg/mL、35mg/mL、40mg/mL、45mg/mL、50mg/mL、55mg/mL、60mg/mL、65mg/mL、70mg/mL、75mg/mL、80mg/mL、85mg/mL、90mg/mL、95mg/mL 或 100mg/mL。

根据本发明的实施方案，所述混悬液是罗哌卡因或其药学上可接受的盐的混悬液，其包括但不限于本说明书上下文所述的上述罗哌卡因或其药学上可接受的盐的混悬液。

本发明还提供由上述制备方法制备得到的悬浮液，如罗哌卡因或其药学上可接受的盐的悬浮液。

本发明还提供药学上可接受的无机盐和/或药学上可接受的稳定剂作为罗哌卡因或其药学上可接受的盐的颗粒（例如晶体）稳定剂的用途。

本发明还提供药学上可接受的无机盐和/或药学上可接受的稳定剂在制备上述罗哌卡因或其药学上可接受的盐的混悬液、罗哌卡因或其药学上可接受的盐的固体组合物的方法中作为罗哌卡因颗粒或其药学上可接受的盐的（例如晶体）稳定剂的用途。

根据本发明的实施方案，所述药学上可接受的无机盐和/或药学上可接受的稳定剂用于促进罗哌卡因或其药学上可接受的盐在混悬液或固体组合物中以颗粒（例如晶体）形式（稳定）存在，优选为规则晶体形式，如棒状或块状晶体形式。

根据本发明的实施方案，所述无机盐选自 20°C 下在水中溶解度大于 10g/100mL 水的药学上可接受的无机盐。

根据本发明的实施方案，所述无机盐选自氯化钠、硫酸钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、硫酸铵、氯化铵、氯化镁、硫酸镁、氯化钙、氯化钡中的一种或多种；优选为氯化钠、硫酸钾、氯化镁、硫酸镁、氯化钾、氯化钙中的一种或多种。

根据本发明的实施方案，所述药学上可接受的稳定剂选自 C₁₈~C₃₀ 高碳醇、C₁₈~C₃₀ 酸或其盐。

根据本发明的实施方案，所述药学上可接受的稳定剂选自胆固醇、十八醇、胆酸、脱氧胆酸、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨酸胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠中的一种或多种。

本发明还提供上述混悬液或固体组合物在制备用于产生麻醉或缓解疼痛的药物中的用途。

本发明还提供上述混悬液或固体组合物在制备用于治疗/或预防疼痛的药物中的用途。
本发明还提供上述混悬液或固体组合物，所述混悬液或固体组合物用于治疗/或预防疼痛。

根据本发明的实施方案，所述混悬液、固体组合物施予于神经周围或施于手术创伤处。

根据本发明的实施方案，疼痛为慢性术后疼痛或分娩痛。

本发明还提供一种产生麻醉的方法，所述方法包括将上述混悬液、固体组合物施用给个体。

本发明还提供一种治疗、改善和/或预防疼痛的方法，所述方法包括将上述混悬液、固体组合物施用给个体。

根据本发明的实施方案，施用是肠胃外施用和/或局部施用。

根据本发明的实施方案，肠胃外施用选自静脉、肌肉、皮下注射、关节腔注射、硬膜外给药、蛛网膜下腔给药、切口灌注给药、浸润和神经阻滞，优选肌肉、皮下注射、关节腔注射、硬膜外给药、蛛网膜下腔给药、切口灌注给药、浸润和神经阻滞。

如本文所用，术语“个体”包括哺乳动物和人。

根据本发明的实施方案，上述混悬液、固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。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 168 小时的药物的持续释放。

根据本发明的实施方案，上述混悬液、固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 30min 内达到药物峰浓度。

有益效果

本发明提供了一种新的罗哌卡因及其药学上可接受的盐的固体组合物，该固体组合物制剂为冻干粉针，复溶后呈混悬液；固体组合物和混悬液中，罗哌卡因或其药学上可接受的盐以颗粒（例如晶体）形式稳定存在于体系中。

在上述制剂体系中加入可接受的无机盐和/或药学上可接受的稳定剂，可以显著改善混悬液或固体组合物中罗哌卡因或其药学上可接受的盐的晶体形态，优选形成罗哌卡因或其药学上可接受的盐的规则晶体，如棒状或块状晶体形式；给药后通过药物晶体缓慢溶解，可达到缓慢释放的作用。

本发明的混悬液（例如混悬注射液）和固体组合物稳定性好，产品质量可控，易于给药，刺激性小，具有良好的用药安全性及耐受性。

本发明提供的缓释制剂系统，能够使得活性药物成分实现良好的释放性能，降低突释的可能性。尤其适用于具有麻醉、镇痛活性的药物制剂开发，相对于其他现有技术具有更多的优势，例如制备工艺简单，可通过除菌过滤保证无菌水平，易于实现放大生产。对于镇痛活性成分的释放持续稳定，患者耐受性好，副作用少。

术语和缩写

除非另有说明，否则在本说明书和权利要求书中使用的表示含量、浓度、比例、重量、百分比、技术效果等的所有数字在任何情况下均应理解为由术语“约”或“大致”修饰。“约”代表其所修饰的数值的 $\pm 10\%$ 的范围。

因此，除非有相反的指示，否则以下说明书和所附权利要求书中列出的数字参数是近似值。除非另有说明，此处使用的术语对所属技术领域的技术人员具有通常的理解含义。对于

本领域技术人员来说，其可以根据通过本公开寻求得到的期望性质和效果而变化，应根据有效数字位数和常规舍入方法或者本领域技术人员理解的方式来解释每个数值参数。

尽管阐述了本发明的广泛范围的数值范围和参数是近似值，但是尽可能精确地提供了在具体实施例中阐述的数值。然而，任何数值都会固有地包含某些误差，这些误差由于在其相应的测试测量中发现的标准偏差而必然地导致的。本说明书给出的每个数值范围将包括落入该较宽数值范围内的每个较窄数值范围，就如同这些较窄数值范围均在本文中明确写出一样。

除非另有说明，本申请说明书和权利要求书中记载的辅料定义，包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体辅料的定义等，可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的辅料，应当属于本申请说明书记载的范围内。

本说明书上下文所述的“D50”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。“D90”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。

术语“高碳醇”意指高级烷醇，又称高级脂肪醇，其包括十二个碳原子以上蜡状固体的饱和一元醇。当本说明书的上下文使用“C₁₈~C₃₀高碳醇”时，其意指C₁₈~C₃₀饱和一元醇，即碳原子数为18~30的饱和一元醇。作为实例，所述C₁₈~C₃₀高碳醇可以选自胆固醇、十八醇。

术语“颗粒”意指在一定尺寸范围内、具有特定形状的固态几何体。优选地，本说明书上下文中“颗粒”的粒径为微米级别。

术语“规则晶体”意指具有特定形状的颗粒。本说明书上下文中的规则晶体可以为棒状、球状、块状等。

术语“不规则晶体”意指不具有特定形状的颗粒。

药物组合物的渗透压与生理渗透压相当，混悬注射液渗透压与生理渗透压相当，相当的含义是：300±50 mmol/L。

术语“冷冻干燥”包括预冻程序和干燥程序。例如，预冻程序包括降温步骤1、退火步骤和降温步骤2。或者例如，干燥程序包括一次干燥步骤和二次干燥步骤。

本说明书使用的缩写词具有如下定义：TW80为吐温80；TW20为吐温20；HS-15为聚乙二醇-15羟基硬脂酸酯；F68为泊洛沙姆188；DMPC为二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱；DPPC为二棕榈酰基磷脂酰胆碱；DLPC为二月桂酰基磷脂酰胆碱；SPC为大豆磷脂酰胆碱（大豆磷脂）；EPC为蛋黄磷脂；DEPC为二芥酰基卵磷脂；DOPC为二油酸酰基卵磷脂；POPC为棕榈酰基油酰基卵磷脂；HSPC为氢化大豆磷脂；DSPC为二硬脂酰基磷脂酰胆碱；ROP为罗哌卡因；CHO为胆固醇；TBA为叔丁醇；MgCl₂·6H₂O为六水氯化镁；NaCl为氯化钠。

附图说明

图1为实施例组合物6006中罗哌卡因的显微形态图；

图2为实施例组合物6030~6035中罗哌卡因的显微形态图；

图3为实施例组合物6036、6037、6039、6040、6041、6042、6044和6045中罗哌卡因的显微形态图；

图4为实施例组合物6046和6049中罗哌卡因的显微形态图；

图5为实施例组合物6010和6064中罗哌卡因的显微形态图；

图6为实施例组合物6074、6076和6078中罗哌卡因的显微形态图；

图7为实施例组合物6083和6087中罗哌卡因的显微形态图；

图8为实施例组合物6091、6097、6098和6104中罗哌卡因的显微形态图；

图9为实施例组合物6105用纯化水、氯化钠水溶液和氯化镁水溶液复溶后的罗哌卡因显微形态图；

图10为实施例组合物6106和6107中罗哌卡因的显微形态图；

图11为实施例组合物6106中罗哌卡因的电镜形态图；

图 12 为实施例组合物 6106、6126、6127 和 6128 中罗哌卡因的显微形态图；
图 13 为实施例组合物 6129 的罗哌卡因晶体形态图；
图 14 为实施例组合物 6106 和 6143 的大鼠体内血药浓度曲线；
图 15 为实施例组合物 6144 和 EXPAREL 的大鼠药效对比；
图 16 为实施例组合物 6154 和对比例 3 的局部安全性对比。

具体实施方式

下文将结合具体实施例对本发明的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解，下列实施例仅为示例性地说明和解释本发明，而不应被解释为对本发明保护范围的限制。凡基于本发明上述内容所实现的技术均涵盖在本发明旨在保护的范围内。

除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

除非另有说明，以下实施例中叔丁醇水溶液中叔丁醇（TBA）的百分比含量均为体积百分比含量。当以低于 100%的百分比和 TBA 共同进行描述时（包括但不限于 80%TBA, 75%TBA 等），其意指叔丁醇含量为所述百分比的叔丁醇水溶液。当以 100%的百分比和 TBA 共同进行描述时（即 100%TBA），其意指为不额外添加水的叔丁醇。

实验动物来源：

比格犬：江苏玛斯生物技术有限公司；雄性；

大鼠：浙江维通利华实验动物技术有限公司、南通大学动物实验中心；雄性。

实施例 1

常规冻干组合物考察

(1) 含冻干保护剂的组合物

按表 1-1 称量处方量罗哌卡因、冻干保护剂至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶（西林瓶），按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus, CX41）观察复溶分散性。

表 1-1 含冻干保护剂的组合物

组合物编号	6001	6002	6003
	mg	mg	mg
ROP	20	20	20
甘露醇	10	/	/
甘氨酸	/	10	/
海藻糖	/	/	10
80%TBA	至 2mL	至 2mL	至 2mL

表 1-2 复溶分散性结果

组合物编号	复溶分散性
6001	无法分散
6002	无法分散
6003	无法分散

表 1-3 冷冻干燥方法

冷冻干燥阶段	温度/°C	升/降温时间/min	持续时间/min	真空度/Pa
	设定值	设定值	设定值	
预冻-降温	-30	120	60	/
预冻-退火	-2	30	600	/
预冻-降温	-45	180	120	/

一次干燥 第 1 阶段	-30	30	180	10~30
一次干燥 第 2 阶段	0	30	360	10~50
二次干燥 第 1 阶段	30	30	180	10~30
二次干燥 第 2 阶段	40	30	180	0~10

结果显示：仅含冻干保护剂的组合物复溶后无法分散。

(2) 含助悬剂的组合物

按表 1-4 称量处方量罗哌卡因、助悬剂至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶,按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus，CX41）观察复溶分散性。

表 1-4 含助悬剂的组合物

组合物编号	6004	6005
	mg	mg
ROP	100	100
聚乙二醇 4000	50	/
聚维酮 K30	/	50
80%TBA	至 10mL	至 10mL

表 1-5 复溶分散性结果

组合物编号	冻干前溶液稳定性	复溶分散性
6004	澄清溶液	无法分散
6005	澄清溶液	无法分散

结果显示：仅含常用助悬剂的组合物复溶后也无法分散。

实施例 2

分散剂的研究

(1) 含有普通分散剂的组合物

按表 2-1 称量处方量罗哌卡因、分散剂至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶,按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus，CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态。

表 2-1 含有普通分散剂的组合物

组合物编号	6006	6007	6008	6009
	mg	mg	mg	mg
ROP	40	40	40	40
TW80	10	0	0	0
TW20	0	10	0	0
HS-15	0	0	10	0
F68	0	0	0	10
75%TBA	至 2mL	至 2mL	至 2mL	至 2mL

表 2-2 复溶分散性及晶体形态

组合物编号	复溶分散性	晶体形态
6006	易分散	不规则晶体

6007	易分散	不规则晶体
6008	易分散	不规则晶体
6009	易分散	不规则晶体

结果显示：加入常用分散剂均能改善组合物的复溶性能，但显微观察复溶后的混悬液中罗哌卡因晶体形态不规则，组合物 6006 复溶后的罗哌卡因晶体形态如图 1 所示，其他分散剂组合物复溶后显微观察罗哌卡因形态与图 1 类似，同时晶体存在聚集现象，晶体大小差异很大。

(2) 含有磷脂类分散剂的组合物

按表 2-3 称量处方量罗哌卡因、磷脂类分散剂至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 1.5mL/瓶,按表 1-3 进行冷冻干燥。将 1.5mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus，CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态。

表 2-3 含有磷脂类分散剂的组合物

组合物编号	6010	6011	6012	6013	6014	6015	6016	6017
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
ROP	400	400	400	400	400	400	400	400
SPC	100	0	0	0	0	0	0	0
EPC	0	100	0	0	0	0	0	0
HSPC	0	0	100	0	0	0	0	0
DMPC	0	0	0	100	0	0	0	0
DPPC	0	0	0	0	100	0	0	0
DEPC	0	0	0	0	0	100	0	0
DOPC	0	0	0	0	0	0	100	0
DSPC	0	0	0	0	0	0	0	100
75%TBA	至 15mL	至 15mL	至 15mL	至 15mL	至 15mL	至 15mL	至 15mL	至 15mL

*6012 和 6017 冻干前溶液出现析出现象，不进一步研究。

表 2-4 复溶分散性及晶体形态

编号	复溶分散性	晶体形态
6010	易分散	不规则晶体
6011	易分散	不规则晶体
6013	易分散	不规则晶体
6014	易分散	不规则晶体
6015	易分散	不规则晶体
6016	易分散	不规则晶体

结果显示：加入磷脂类分散剂，除 HSPC 和 DSPC 外，均能改善组合物的复溶性能，但显微观察复溶后罗哌卡因晶体形态不规则，与图 1 类似，同时晶体存在聚集现象，晶体大小差异较大。

(3) 分散剂用量对晶体形态的研究

以聚山梨酯 20 和 DMPC 为代表，考察罗哌卡因与分散剂不同摩尔比对晶体形态的影响，按表 2-5 和 2-6 称量处方量罗哌卡因和分散剂至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶，按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus，CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态。

表 2-5 不同 DMPC 用量的组合物

组合物编号	6018	6019	6020	6021	6022	6023
	mg	mg	mg	mg	mg	mg
ROP:DMPC 摩尔比	50:1	30:1	10:1	5:1	2:1	1:1
ROP	40	40	40	40	40	40
DMPC	2	3.3	9.8	19.8	50	95
75%TBA	至 2mL	至 2mL	至 2mL	至 2mL	至 2mL	至 2mL

表 2-6 不同聚山梨酯 20 用量的组合物

组合物编号	6024	6025	6026	6027	6028	6029
	mg	mg	mg	mg	mg	mg
ROP:TW20 摩尔比	50:1	30:1	10:1	5:1	2:1	1:1
ROP	40	40	40	40	40	40
TW20	1.5	2.5	8	15	39	80
75%TBA	至 2mL	至 2mL	至 2mL	至 2mL	至 2mL	至 2mL

结果显示：罗哌卡因与分散剂摩尔比在 50:1~1:1 的范围内，均能改善组合物的复溶性能，但显微观察罗哌卡因晶体形态不规则，与图 1 类似，同时晶体存在聚集现象，晶体大小差异较大。分散剂的用量仅对分散性快慢有影响，不影响晶体形态。

由实施例 2 可知，加入分散剂后，混悬液中罗哌卡因晶体形态不规则，晶体尺寸或大小不均一，并且容易存在晶体聚集现象。而这些都会导致将其作为注射剂时，混悬液产品的质量不稳定、质量不可控，也容易导致在注射液在后续使用时产生堵针等的不良后果。因此，本发明欲通过筛选与加入合适的添加剂以及各组份间的比例，以改善混悬液中罗哌卡因的晶体形态以及晶体尺寸，进而控制混悬液的产品质量。

实施例 3
晶体形态改善研究

(1) 溶剂比例的研究

以 DMPC 作为分散剂，考察不同叔丁醇/水比例对晶体形态的影响。按表 3-1 称量处方量罗哌卡因、DMPC 至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶，按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus，CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态。

表 3-1 处方组成

组合物编号	6030	6031	6032	6033	6034	6035
	mg	mg	mg	mg	mg	mg
ROP:DMPC 摩尔比	5.6:1	5.6:1	5.6:1	5.6:1	5.6:1	5.6:1
ROP	200	200	200	200	200	200
DMPC	50	50	50	50	50	50
TBA 或其水溶液	65%TBA, 至 10mL	70%TBA, 至 10mL	75%TBA, 至 10mL	80%TBA, 至 10mL	90%TBA, 至 10mL	100%TBA, 至 10mL

表 3-2 晶体形态

组合物编号	晶体形态
6030	不规则晶体
6031	不规则晶体
6032	不规则晶体
6033	不规则晶体
6034	不规则晶体

6035	不规则晶体
------	-------

结果显示：在仅含有分散剂的基础上改变叔丁醇比例，罗哌卡因均为不规则晶体，对形态无明显改善，组合物 6030~6035 的罗哌卡因晶体形态见图 2。

(2) 醇或糖类添加剂的加入

在 DMPC 和 TW20 作为分散剂的基础上加入不同醇类添加剂，意外发现高碳醇类添加剂对罗哌卡因晶体形态有影响。按表 3-3 和 3-4 称量处方量罗哌卡因、分散剂和添加剂至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶,按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus，CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态。

表 3-3 含有水溶性醇或糖类添加剂的组合物

组合物编号	6036	6037	6038	6039	6040	6041	6042	6043	6044	6045
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
ROP	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
DMPC	50	50	50	50	50	0	0	0	0	0
TW20	0	0	0	0	0	50	50	50	50	50
甘露醇	50	0	0	0	0	50	0	0	0	0
山梨醇	0	50	0	0	0	0	50	0	0	0
乳糖*	0	0	50	0	0	0	0	50	0	0
蔗糖	0	0	0	50	0	0	0	0	50	0
海藻糖	0	0	0	0	50	0	0	0	0	50
75%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL

*含有乳糖的组合物 6038 和 6043 无法溶清，不进一步研究

表 3-4 含有水不溶性醇类添加剂的组合物

组合物编号	6046	6047	6048	6049	6050	6051	6052	6053
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
ROP	200	200	200	200	200	200	200	200
DMPC	50	50	50	50	0	0	0	0
TW20	0	0	0	0	50	50	50	50
CHO	50	0	0	0	50	0	0	0
十四醇	0	50	0	0	0	50	0	0
十六醇	0	0	50	0	0	0	50	0
十八醇	0	0	0	50	0	0	0	50
75%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL

表 3-5 晶体形态结果

组合物编号	晶体形态	组合物编号	晶体形态
6036	不规则晶体	6046	规则晶体（棒状）
6037	不规则晶体	6047	不规则晶体
6039	不规则晶体	6048	不规则晶体
6040	不规则晶体	6049	规则晶体（棒状）
6041	不规则晶体	6050	规则晶体（棒状）
6042	不规则晶体	6051	不规则晶体

6044	不规则晶体	6052	不规则晶体
6045	不规则晶体	6053	规则晶体（棒或块状）

结果显示：根据醇类添加剂筛选结果，水溶性醇或糖类添加剂的组合物复溶后罗哌卡因均为不规则晶体，见图 3；水不溶性醇类添加剂意外发现只有胆固醇和十八醇的加入可以改善晶体形态，使晶体呈规则棒状或块状，其他醇类添加剂均为不规则晶体（与图 3 类似），图 4 为组合物 6046 和 6049 的罗哌卡因晶体形态图。

以胆固醇为例，考察罗哌卡因在不同分散剂中的晶体形态，按表 3-6 和 3-7 称量处方量罗哌卡因、分散剂和添加剂至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶，按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus, CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态，均与图 4 类似，用激光粒度仪（OMEC, Topsizer）检测 D50 和 D90。

3-6 含有普通分散剂的组合物

组合物编号	6054	6055	6056
	mg	mg	mg
ROP	200	200	200
TW80	50	0	0
TW20	0	50	0
HS15	0	0	50
CHO	50	50	50
75%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL
D50, μm	12.0	13.6	12.9
D90, μm	39.4	41.5	38.3

表 3-7 含有磷脂类分散剂的组合物

组合物编号	6058	6059	6060	6061	6062	6063
	mg	mg	mg	mg	mg	mg
ROP	200	200	200	200	200	200
SPC	50	0	0	0	0	0
EPC	0	50	0	0	0	0
DMPC	0	0	50	0	0	0
DPPC	0	0	0	50	0	0
DEPC	0	0	0	0	50	0
DOPC	0	0	0	0	0	50
CHO	50	50	50	50	50	50
75%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL
D50, μm	9.9	14.0	9.2	12.9	13.4	10.6
D90, μm	32.8	41.4	27.7	31.8	35.6	32.1

(3) 胆固醇类似物的研究

选择与胆固醇结构相似的物质进行考察，按照表 3-8 和 3-9 称量处方量罗哌卡因、分散剂和添加剂至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶，按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus, CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态。

表 3-8 组合物信息

组合物编号	6174	6175	6176	6177	6178
-------	------	------	------	------	------

	mg	mg	mg	mg	mg
ROP	200	200	200	200	200
DMPC	50	50	50	50	50
胆酸	50	0	0	0	0
熊去氧胆酸	0	50	0	0	0
脱氧胆酸	0	0	50	0	0
鹅去氧胆酸	0	0	0	50	0
甘氨酸	0	0	0	0	60
80%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL

表 3-9 组合物信息

组合物编号	6179	6180	6181
	mg	mg	mg
ROP	200	200	200
DMPC	50	50	50
脱氧胆酸钠	159	0	0
胆酸钠	0	165	0
牛磺脱氧胆酸钠水合物	0	0	200
80%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL

表 3-10 晶体形态结果

组合物编号	晶体形态	组合物编号	晶体形态
6174	规则晶体（棒状）	6178	规则晶体（棒状）
6175	规则晶体（棒状）	6179	规则晶体（棒状）
6176	规则晶体（棒状）	6180	规则晶体（棒状）
6177	规则晶体（棒状）	6181	规则晶体（棒状）

结果显示：本发明意外发现胆酸及其衍生物或盐均可以改善晶体形态，使晶体呈规则棒状或块状。

(4) 金属离子添加剂的加入

在分散剂的基础上加入金属离子添加剂，考察金属离子添加剂对罗哌卡因晶体形态的影响。按表 3-11 和 3-12 称量处方量罗哌卡因、分散剂和添加剂至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 1.5mL 或 2mL/瓶，按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus，CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态。

表 3-11 含有金属离子的组合物

组合物编号	6064	6065	6066	6067	6068	6069
	mg	mg	mg	mg	mg	mg
ROP	400	400	400	400	400	400
SPC	100	0	0	0	0	0
EPC	0	100	0	0	0	0
DMPC	0	0	100	0	0	0
DPPC	0	0	0	100	0	0
DEPC	0	0	0	0	100	0
DOPC	0	0	0	0	0	100
氯化镁	406	406	406	406	406	406
75%TBA	至 15mL	至 15mL	至 15mL	至 15mL	至 15mL	至 15mL

表 3-12 含有金属离子的组合物

组合物编号	6070	6071	6072	6073
	mg	mg	mg	mg
ROP	200	200	200	200
TW80	50	0	0	0
TW20	0	50	0	0
HS15	0	0	50	0
F68	0	0	0	50
氯化镁	202.8	202.8	202.8	202.8
75%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL

结果显示：本发明意外地发现在体系中加入金属离子，可以减少大粒径晶体，同时提高产品晶体分布均匀性，并适当改善晶体形态，不含金属离子（组合物 6010）和含有金属离子组合物（组合物 6064）复溶后罗哌卡因晶体形态对比见图 5。

实施例 4
胆固醇的研究

以 DMPC 作为分散剂，考察活性成分与胆固醇不同摩尔比对分散性、晶体形态的影响。按表 4-1 称量处方量罗哌卡因、DMPC 和胆固醇至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶,按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus, CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态，用激光粒度仪（OMEC, Topsizer）检测 D50 和 D90，同时以不含胆固醇的组合物作为对比，静置观察罗哌卡因晶体沉降时间，见表 4-2。

表 4-1 不同胆固醇用量的组合物

组合物编号	6074	6075	6076	6077	6078	6079	6080	6081	6082
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
ROP:胆固醇摩尔比	/	28.2:1	11.3:1	9.1:1	7.0:1	5.6:1	3.8:1	2.8:1	1.9:1
ROP	200	200	200	200	200	200	200	200	200
DMPC	50	50	50	50	50	50	50	50	50
CHO	0	10	25	31	40	50	75	100	150
85%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL

表 4-2 分散性和晶体形态

组合物编号	晶体形态	粒径分布		沉降时间
		D50, μm	D90, μm	
6074	不规则晶体	/	/	小于 0.3h
6075	不规则晶体+棒状晶体	8.1	51.1	大于 3h
6076	不规则晶体+棒状晶体	7.3	21.3	大于 3h
6077	不规则晶体+棒状晶体	7.7	19.6	大于 3h
6078	棒状晶体	8.2	18.9	大于 3h
6079	棒状晶体	8.9	18.6	大于 3h
6080	棒状晶体	7.7	17.1	大于 3h
6081	棒状晶体	7.4	17.6	大于 3h
6082	棒状晶体	7.2	26.6	大于 3h

结果显示：不含胆固醇的为不规则晶体，见图 6 中的组合物 6074；当罗哌卡因:胆固醇摩

尔比>7:1 时, 可看到少量棒状晶体, 但仍有大量不规则晶体, 见图 6 中的组合物 6076; 当罗哌卡因:胆固醇摩尔比≤7:1 时, 基本形成棒状晶体, 见图 6 中的组合物 6078。此外, 加入胆固醇可以延长罗哌卡因晶体的沉降时间, 增加复溶后药液的物理稳定性。

实施例 5

金属离子盐的研究

(1) 金属离子盐种类研究

以 DMPC 作为分散剂, 考察一价金属离子及二价金属离子盐对晶体形态的影响。按表 5-1 和 5-2 称量处方量罗哌卡因、DMPC 和不同金属离子盐至肖特瓶中, 加入叔丁醇水溶液, 适当加热搅拌至完全溶清, 过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶, 按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀, 并用显微镜 (Olympus, CX41) 观察复溶后罗哌卡因晶体形态, 同时用激光粒度仪 (OMEC, Topsizer) 检测 D50 和 D90。

表 5-1 含有一价金属离子盐的组合物

组合物编号	6083	6084	6085	6086
	mg	mg	mg	mg
ROP:金属离子摩尔比	1:1.37	1:1.37	1:1.37	1:1.37
ROP	200	200	200	200
DMPC	50	50	50	50
氯化钠	58.44	0	0	0
氯化钾	0	74.55	0	0
磷酸钾	0	0	212.27	0
硫酸铵	0	0	0	132.14
75%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL
D50, μm	9.1	10.8	9.6	13.2
D90, μm	41.1	46.3	30.6	31.0

表 5-2 含有二价金属离子盐的组合物

组合物编号	6087	6088	6089	6090
	mg	mg	mg	mg
ROP:金属离子摩尔比	1:1.37	1:1.37	1:1.37	1:1.37
ROP	200	200	200	200
DMPC	50	50	50	50
氯化镁	203.3	0	0	0
硫酸镁	0	246.47	0	0
氯化钙	0	0	147.02	0
氯化钡	0	0	0	244.6
75%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL
D50, μm	10.7	12.8	13.2	10.1
D90, μm	40.7	40.7	41.9	37.0

结果显示, 一价金属离子和二价金属离子盐均可以减小大粒径晶体并适当改善晶体形态, 使晶体变短粗, 其中二价金属离子盐效果更显著, 其中组合物 6083 和组合物 6087 的罗哌卡因晶体形态见图 7。

(2) 金属离子用量研究

分别考察活性成分与金属离子比例对晶体形态的影响，其中一价金属离子选择钠离子考察，二价金属离子选择镁离子考察，考虑注射途径，选择氯化钠和氯化镁进行研究。按表 5-3 和 5-4 称量处方量罗哌卡因、DMPC 和不同金属离子盐至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶,按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus，CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态，同时用激光粒度仪（OMEC，Topsizer）检测 D50 和 D90。

表 5-3 含一价金属离子盐的组合物

组合物编号	6091	6092	6093	6094	6095	6096	6097
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
ROP: NaCl 摩尔比	1:0.02	1:0.05	1:0.07	1:0.13	1:0.21	1:0.27	1:1.37
ROP	200	200	200	200	200	200	200
DMPC	50	50	50	50	50	50	50
NaCl	1	2	2.922	5.844	8.766	11.688	58.44
75%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL
D50, μm	12.5	12.6	14.2	19.2	17.1	16.3	17.3
D90, μm	47.2	47.3	51.8	73.0	65.6	64.9	63.8

表 5-4 含二价金属离子盐的组合物

组合物编号	6098	6099	6100	6101	6102	6103	6104
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
ROP: 氯化镁摩尔比	1:0.02	1:0.05	1:0.07	1:0.13	1:0.21	1:0.27	1:1.37
ROP	200	200	200	200	200	200	200
DMPC	50	50	50	50	50	50	50
MgCl ₂ ·6H ₂ O	3.5	6.9	10.165	20.33	30.495	40.66	203.3
75%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL
D50, μm	10.5	9.9	7.5	10.7	13.2	13.9	19.2
D90, μm	39.6	37.8	37.2	43.3	55.2	53.4	55.4

结果显示，添加一定量的金属离子，可减小大粒径晶体并适当改善晶体形态，组合物 6091、6097、6098 和 6104 见图 8。

(3) 金属离子引入方式研究

为进一步考察金属离子的影响，冻干后用含有金属离子盐的溶液复溶冻干粉，考察金属离子加入方式对晶体形态的影响。分别配制氯化钠水溶液和氯化镁水溶液，在组合物 6105 中（表 5-5）按罗哌卡因:金属离子摩尔比 1:1.37 加入，振摇至分散均匀后，用显微镜（Olympus，CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态，见图 9。

表 5-5 组合物信息

组合物编号	6105
	mg
ROP	400
DMPC	100
75%TBA	至 20mL

表 5-6 复溶后晶体形态

复溶介质	晶体形态
纯化水	不规则晶体
氯化钠水溶液	不规则晶体
氯化镁水溶液	不规则晶体

结果显示：必须在初始处方中加入金属离子，才能起到减小大粒径晶体并适当改善晶体形态的作用。

实施例 6

含有胆固醇和金属离子的组合物

在组合物中同时加入胆固醇和金属离子，考察对晶体形态的影响。金属离子盐选择氯化钠和氯化镁进行研究，按罗哌卡因:胆固醇:金属离子摩尔比 1:0.18:1.37 加入，按表 6-1 称量处方量罗哌卡因、DMPC、胆固醇和金属离子至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶，按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus, CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态，同时用激光粒度仪（OMEC, Topsizer）检测 D50 和 D90。

表 6-1 组合物信息

组合物编号	6106	6107
	mg	mg
ROP: CHO: 氯化镁摩尔比	1:0.18:1.37	1:0.18:1.37
ROP	40	40
DMPC	10	10
CHO	10	10
NaCl	11.688	0
MgCl ₂ ·6H ₂ O	0	40.56
75%TBA	至 2mL	至 2mL
D50, μm	8.7	6.5
D90, μm	25.6	13.8

结果显示胆固醇和金属离子共同加入具有协同作用，可以使罗哌卡因形成更规则的棒状晶体，组合物 6106 和 6107 的罗哌卡因晶体形态见图 10，将组合物 6106 晶体分离后进行扫描电镜（美国-FEI,Quanta FEG 250）拍照，可看到立体规则棒状晶体，见图 11。

固定罗哌卡因及胆固醇摩尔比，考察不同金属离子用量对晶体形态的影响，按表 6-2 和表 6-3 称量处方量罗哌卡因、DMPC、胆固醇和金属离子至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶，按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus, CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态，同时用激光粒度仪（OMEC, Topsizer）检测 D50 和 D90。

表 6-2 组合物信息

组合物编号	6108	6109	6110	6111	6112	6133	6106	6115	6116
	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
ROP: NaCl 摩尔比	1:0.02	1:0.05	1:0.07	1:0.13	1:0.21	1:0.27	1:1.37	1:1.6	1:2
ROP	200	200	200	200	200	200	200	200	200
DMPC	50	50	50	50	50	50	50	50	50
CHO	50	50	50	50	50	50	50	50	50
NaCl	1	2	2.922	5.844	8.766	11.688	58.44	70.8	85.4
75%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL
D50, μm	10.5	9.7	10.4	10.3	10.0	12.4	8.7	8.2	7.9
D90, μm	32.7	27.8	44.2	34.7	35.9	46.1	25.6	23.0	20.3

表 6-3 组合物信息

组合物编号	6117	6118	6107	6120	6121
	mg	mg	mg	mg	mg
ROP: 氯化镁摩尔比	1:0.27	1:0.82	1:1.37	1:1.6	1:2
ROP	200	200	200	200	200
DMPC	50	50	50	50	50
CHO	50	50	50	50	50
MgCl ₂ 6H ₂ O	40.55	121.7	202.8	237.5	295
75%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL
D50, μm	8.9	5.1	6.5	7.0	7.0
D90, μm	30.4	10.1	13.8	15.5	16.1

结果显示：固定罗哌卡因及胆固醇摩尔比，添加一定量的金属离子，罗哌卡因晶体与图 10 一致。

固定罗哌卡因及金属离子摩尔比，考察不同胆固醇用量对晶体形态的影响，按表 6-4 称量处方量罗哌卡因、DMPC、胆固醇和金属离子至肖特瓶中，加入 TBA 水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶、按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus, CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态，同时用激光粒度仪（OMEC, Topsizer）检测 D50 和 D90。

表 6-4 组合物信息

组合物编号	6122	6123	6124	6125	6106
	mg	mg	mg	mg	mg
ROP:胆固醇	28.2:1	11.3:1	9.1:1	7.0:1	5.6:1
ROP	200	200	200	200	200
DMPC	50	50	50	50	50
CHO	10	25	31	40	50
NaCl	58.44	58.44	58.44	58.44	58.44
75% TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL
D50, μm	10.1	8.5	9.4	7.6	8.7
D90, μm	32.1	27.3	31.9	21.1	25.6

结果显示：固定罗哌卡因及金属离子摩尔比，当罗哌卡因与胆固醇摩尔比为≤7:1 时，罗哌卡因晶体与图 10 一致。

实施例 7

不同分散剂种类和用量的组合物

(1) 不同分散剂种类的组合物

在组合物中同时加入胆固醇和金属离子，改变分散剂种类，考察对晶体形态的影响。金属离子盐选择氯化钠进行研究，按表 7-1 称量处方量罗哌卡因、分散剂、胆固醇和金属离子至肖特瓶中，加入叔丁醇/水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶、按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus, CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态，同时用激光粒度粒径仪（OMEC, Topsizer）检测 D50 和 D90。

表 7-1 不同分散剂种类的组合物

组合物编号	6106	6126	6127	6128
-------	------	------	------	------

	mg	mg	mg	mg
ROP	40	40	40	40
DMPC	10	0	0	0
SPC	0	10	0	0
TW20	0	0	10	0
TW80	0	0	0	10
CHO	10	10	10	10
NaCl	11.6	11.6	11.6	11.6
75% TBA	至 2mL	至 2mL	至 2mL	至 2mL
D50,μm	8.7	9.7	11.1	8
D90,μm	25.6	22.1	27.1	21.5

结果显示：上述组合物复溶后罗哌卡因晶体形态均为棒状晶体，见图 12，说明分散剂种类不影响结晶形态。

(2) 不同分散剂用量的组合物

在组合物中同时加入胆固醇和金属离子，以 DMPC 和聚山梨酯 20 作为分散剂，考察分散剂用量对晶体形态的影响。金属离子盐选择氯化钠进行研究，按表 7-2 至 7-4 称量处方量罗哌卡因、分散剂、胆固醇和金属离子至肖特瓶中，加入叔丁醇/水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶、按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus，CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态，同时用激光粒度粒径仪（OMEC，Topsizer）检测 D50 和 D90。

表 7-2 不同分散剂用量的组合物

组合物编号	6153	6155	6156	6157	6158	6159
	mg	mg	mg	mg	mg	mg
ROP:分散剂 摩尔比	50:1	30:1	10:1	5:1	2:1	1:1
ROP	200	200	200	200	200	200
DMPC	10	16.5	49	99	250	475
CHO	50	50	50	50	50	50
75% TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL
D50,μm	12.6	10.1	9.1	8.2	5.4	6.5
D90,μm	31.7	25.2	24.6	29.1	20.3	27.4

表 7-3 不同分散剂用量的组合物

组合物编号	6166	6167	6168	6169
	mg	mg	mg	mg
ROP:分散剂摩尔比	10:1	2:1	10:1	2:1
ROP	200	200	200	200
DMPC	50	250	50	250
CHO	50	50	150	150
85% TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL
D50,μm	7.1	6.6	12.4	7.7
D90,μm	17.6	37.7	30.3	18.3

表 7-4 不同分散剂用量的组合物

组合物编号	6160	6161	6162	6163	6164	6165
	mg	mg	mg	mg	mg	mg

ROP:分散剂 摩尔比	50:1	30:1	10:1	5:1	2:1	1:1
ROP	200	200	200	200	200	200
TW20	7.5	12.5	40	75	195	400
CHO	50	50	50	50	50	50
75% TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL
D50,μm	10.5	11.8	12.0	12.6	11.7	9.9
D90,μm	41.6	48.5	43.4	45.9	49.0	36.6

结果显示：上述组合物复溶后罗哌卡因晶体形态均为棒状晶体，与图 12 一致，说明在上述摩尔比范围内的分散剂用量不影响结晶形态。

实施例 8
不同溶剂比例的研究

在组合物中同时加入胆固醇和金属离子，改变叔丁醇/水比例，考察对晶体形态的影响。金属离子盐选择氯化钠、分散剂选择 DMPC 进行研究,按表 8-1 称量处方量罗哌卡因、DMPC、胆固醇和氯化钠至肖特瓶中，加入叔丁醇/水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶,按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜(Olympus, CX41)观察复溶后罗哌卡因晶体形态,同时用激光粒度粒径仪(OMEC, Topsizer)检测 D50 和 D90。

表 8-1 不同溶剂比例的组合物

组合物编号	6106-1	6106-2	6133	6129	6129-1
	mg	mg	mg	mg	mg
ROP	40	40	40	40	40
DMPC	10	10	10	10	10
CHO	10	10	10	10	10
NaCl	11.6	11.6	2.3376	2.3376	2.3376
TBA 水溶液	65%TBA 至 2mL	70%TBA 至 2mL	75%TBA 至 2mL	80%TBA 至 2mL	85%TBA 至 2mL
D50, μm	7.7	12.1	12.4	7	7.8
D90, μm	24.1	35.4	46.1	16.7	20.0

结果显示：不同叔丁醇比例的组合物复溶后均为规则的棒状晶体，其中组合物 6129 的罗哌卡因晶体形态见图 13。

实施例 9
罗哌卡因可选在配制直接通过罗哌卡因药学上可接受的盐碱化获得

如果活性成分选择盐，可以通过加入含有金属离子的碱改善晶体形态，如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸氢钠等。按表 9-1 称量处方量盐酸罗哌卡因、DMPC、胆固醇和金属离子至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶、按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀,并用显微镜(Olympus, CX41)观察复溶后罗哌卡因晶体形态,同时用激光粒度粒径仪(OMEC, Topsizer)检测 D50 和 D90。

表 9-1 组合物信息

组合物编号	6130	6131	6132
	mg	mg	mg

ROP: 氢氧化钠摩尔比	1: 1.1	1: 1.1	1: 1.1
盐酸罗哌卡因	239.7	239.7	239.7
SPC	50	0	0
DMPC	0	50	50
CHO	50	50	50
氢氧化钠	32	32	0
碳酸氢钠	0	0	67.35
氯化钠	11.75	11.75	0
75% TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL
D50, μm	7.7	6.2	9.7
D90, μm	19.7	15.1	26.2

结果显示：复溶后罗哌卡因晶体形态均为棒状晶体，与图 10 一致。

实施例 10
不同活性成分的组合物

按表 10-1 称量处方量活性成分、DMPC、胆固醇和氯化钠至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22 μm 滤膜后分装 2mL/瓶、按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus, CX41）观察复溶后活性成分晶体形态，均为不规则晶体，无法形成规则晶体。

表 10-1 组合物信息

组合物编号	6106	6134	6135	6136	6137	6138
	mg	mg	mg	mg	mg	mg
布比卡因	200	0	0	0	0	0
利多卡因	0	200	0	0	0	0
丁卡因	0	0	200	0	0	0
丙胺卡因	0	0	0	200	0	0
普鲁卡因	0	0	0	0	200	0
苯佐卡因	0	0	0	0	0	200
DMPC	50	50	50	50	50	50
CHO	50	50	50	50	50	50
NaCl	58.44	58.44	58.44	58.44	58.44	58.44
75% TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL

实施例 11
含有不同冻干保护剂的组合物

按表 11-1 称量处方量罗哌卡因、DMPC、胆固醇、氯化钠和冻干保护剂至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22 μm 滤膜后分装 2mL/瓶、按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，并用显微镜（Olympus, CX41）观察复溶后罗哌卡因晶体形态，均与图 10 一致，同时用激光粒度粒径仪（OMEC, Topsizer）检测 D90，均在 10~50 μm 范围内。

表 11-1 含有不同冻干保护剂的组合物

组合物编号	6139	6140	6141	6142
	g	g	g	g
ROP	1	1	1	1
DMPC	0.25	0.25	0.25	0.25
CHO	0.25	0.25	0.25	0.25

氯化钠	0.058	0.058	0.058	0.292
甘露醇	0	0	0	0.375
海藻糖	0.3	0	1	0
蔗糖	0	1	0	0
75% TBA	至 50mL	至 50mL	至 50mL	至 50mL

实施例 12
组合物的体内施用
大鼠体内药代动力学

重量约 200g 的 SD 大鼠整个实验过程自由饮水、给食。各组按皮下注射进行给药，样品信息见表 12-1。

按表 12-1 称量处方量罗哌卡因、DMPC、胆固醇、氯化钠至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶，按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀为 20mg/mL 混悬液，用激光粒度粒径仪(OMEC, Topsizer) 检测 D50 和 D90。

每只 SD 大鼠按 20mg/kg 剂量进行给药，各组动物于给药前取 0 小时、于给药后 15min、30 min、1、2、4、8、10、24、32、48、56 和 72 小时各采集血样约 0.3 mL 至 EDTA-2K+抗凝的采血管中，全血经 8000 rpm 离心 5min 后收集血浆，随后通过 LC-MS/MS 检测血浆样品中的药物浓度，血药浓度曲线见图 14。

表 12-1 组合物处方组成

组合物编号	6106	6143
	mg	mg
ROP	200	200
DMPC	50	10
CHO	50	10
氯化钠	58.44	58.44
75%TBA	至 10mL	至 10mL
D50, μm	8.1	14.2
D90, μm	22.1	58.3

结果显示：本发明的组合物均具有良好的缓释效果。

实施例 13
不同 pH 的药物组合物

在药物组合物中加入酸性/碱性调节剂或采用不同 pH 缓冲液复溶,调节复溶后的药液 pH,考察 pH 对游离药物（溶解在溶液中的药物）、罗哌卡因晶体粒径及缓释的影响。

(1) 含有酸性调节剂的药物组合物

按表 13-1 称量处方量罗哌卡因、DMPC、胆固醇、氯化钠和马来酸至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶，按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，考察组合物复溶后的 pH 、粒径分布及游离药物差异。

表 13-1 含有不同酸性调节剂用量的药物组合物

组合物编号	6133	6145	6146	6147	6144	6148
	mg	mg	mg	mg	mg	mg
ROP:酸摩尔比	/	1:0.012	1:0.024	1:0.035	1:0.059	1:0.083
ROP	200	200	200	200	200	200

DMPC	50	50	50	50	50	50
CHO	50	50	50	50	50	50
NaCl	11.688	11.688	11.688	11.688	11.688	11.688
马来酸	0	1	2	3	5	7
75%TBA	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL	至 10mL

表 13-2 pH、游离药物及粒径分布

组合物编号	复溶后 pH	游离药物	粒径分布 (μm)	
		mg/mL	D50	D90
6133	8.3	0.16	9.0	30.7
6145	7.4	0.52	9.0	27.1
6146	7.1	0.94	8.7	25.2
6147	6.9	1.40	8.3	23.7
6144	6.7	2.19	7.5	23.8
6148	6.6	2.83	8.7	22.2

结果显示：pH 影响复溶后游离药物的浓度，但不影响粒径分布。将组合物 6133 和组合物 6144 进行体外释放考察，将复溶后药液加入透析袋中，置于 200mL PBS7.4 缓冲液中，在 37℃摇床中 50rpm 振摇，取样检测药物释放量，结果见表 13-3。

表 13-3 体外释放结果

组合物编号	体外释放 (%)				
	0.5h	2.5h	6h	24h	72h
6133	2.7	9.1	14.3	39.4	83.3
6144	6.7	13.8	20.8	48.9	91.3

结果显示：在组合物中加入酸性调节剂后，改变组合物中的游离药物浓度，使药物释放在 30min 后均有所提高。

(2) 含有碱性调节剂的药物组合物

按表 13-4 称量处方量盐酸罗哌卡因、DMPC、胆固醇、氢氧化钠和氯化钠至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 2mL/瓶，按表 1-3 进行冷冻干燥。将 2mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，考察组合物复溶后的 pH 及游离药物差异。

表 13-4 含有不同碱性调节剂用量的药物组合物

组合物编号	6149	6150
	mg	mg
盐酸罗哌卡因:氢氧化钠摩尔比	1:1.10	1:1.06
盐酸罗哌卡因	240	240
SPC	50	50
CHO	50	50
氢氧化钠	32.07	30.61
氯化钠	11.69	13.74
75%TBA	至 10mL	至 10mL

表 13-5 pH 及游离药物

组合物编号	复溶后 pH	游离药物
		mg/mL
6149	8.4	0.10

6150	7.2	0.75
------	-----	------

结果显示：通过调节罗哌卡因盐和碱性调节剂的比例控制游离药物浓度，进而可调节释放。

(3) 采用不同 pH 缓冲液复溶的组合物

将表 13-1 中组合物 6133 分别用 pH5.0~7.4 的缓冲液复溶，考察组合物的 pH 及游离药物。

表 13-6 pH 及游离药物结果

复溶介质	复溶后 pH	游离药物
		mg/mL
pH5.0 缓冲液	6.0	10.37
pH5.8 缓冲液	6.4	5.08
pH6.5 缓冲液	6.7	2.74
pH7.0 缓冲液	7.0	1.63
pH7.4 缓冲液	7.4	0.81

结果显示：采用不同 pH 缓冲液复溶组合物，游离药物浓度也不同。通过调节复溶所用的缓冲液的 pH 控制游离药物浓度，进而可调节释放。

(4) 不同 pH 组合物的体内施用

大鼠体内药代动力学

重量约 200g 的 SD 大鼠整个实验过程自由饮水、给食。各组按皮下注射进行给药，样品信息见表 13-7。每只 SD 大鼠按 20mg/kg 剂量进行给药，各组动物于给药前取 0 小时、于给药后 15min、30 min、1、2、4、8、10、24、32、48、56 和 72 小时各采集血样约 0.3 mL 至 EDTA-2K+抗凝的采血管中，全血经 8000 rpm 离心 5min 后收集血浆，随后通过 LC-MS/MS 检测血浆样品中的药物浓度。药代动力学参数见表 13-8。

表 13-7 组合物处方组成

组合物编号	6106	6151
	mg	mg
ROP	200	200
DMPC	50	50
CHO	50	50
氯化钠	58.44	58.44
马来酸	0	7
75%TBA	至 10mL	至 10mL
复溶后 pH	8.1	6.6
D50, μ m	8.1	8.7
D90, μ m	22.1	22.2

表 13-8 前期 (0~2h) 血药浓度差异

组合物编号	C (ng/mL)			
	0.25h	0.5h	1h	2h
6106	109±50	199±101	202±145	611±362
6151	637±183	504±181	721±284	672±316

结果显示：改变组合物 pH，只改变初始 Cmax，不影响整体缓释效果。

犬体内药代动力学

重量约 10kg 的比格犬整个实验过程自由饮水、给食。各组按皮下注射进行给药，样品信

息见表 13-9。每只比格犬按 6mg/kg 剂量进行给药，各组动物于给药前取 0 小时、于给药后 15min、30 min、1、2、4、8、10、24、32、48、56、72、96、120、144 和 168 小时各采集血样约 0.3 mL 至 EDTA-2K+抗凝的采血管中，全血经 8000 rpm 离心 5min 后收集血浆，随后通过 LC-MS/MS 检测血浆样品中的药物浓度。药代动力学参数见表 13-10。

表 13-9 组合物处方组成

组合物编号	6146	6144
	mg	mg
ROP	200	200
DMPC	50	50
CHO	50	50
氯化钠	11.688	11.688
马来酸	2	5
75%TBA	至 10mL	至 10mL
复溶后 pH	7.1	6.8
D50, μm	8.7	7.5
D90, μm	25.2	23.9

表 13-10 前期 (0~2h) 血药浓度差异

组合物编号	C (ng/mL)			
	0.25h	0.5h	1h	2h
6146	63±22	75±32	78±27	60±27
6144	287±49	271±54	174±34	108±22

结果显示：通过调节组合物 pH，可以改善前期药物释放，提高 0.25h~2h 血药浓度，达到快速起效的目的。

实施例 14
与现有技术的对比研究

目前专利文献中已公开的罗哌卡因长效缓释水性体系主要为普通混悬液体系、脂质体体系、微球等。由于微球存在多种局限性，申请人选择普通混悬液体系及脂质体体系进行对比研究。

(1) 与普通混悬液体系的对比研究

已公开专利文献中常用的普通混悬液体系以吐温或泊洛沙姆作为分散剂，以羧甲基纤维素钠作为助悬剂，通过剪切方式控制晶体粒径，制备方法如下：

称取羧甲基纤维素钠、氯化钠以及泊洛沙姆 188 溶于 45ml 注射用水中，溶解完全后，称取罗哌卡因加入上述溶液中，采用 8000rpm 转速高剪切 10 分钟，使罗哌卡因充分分散，并用注射用水定容至 45mL，分装 2mL/瓶，作为对比例 1。

将本发明实施例组合物 6106 和对比例 1 的组合物分别进行了大鼠及犬体内药代动力学研究，结果如下：

大鼠体内药代动力学研究

重量约 200g 的 SD 大鼠整个实验过程自由饮水、给食。各组按皮下注射进行给药，样品信息见表 14-1。每只 SD 大鼠按 20mg/kg 剂量进行给药，各组动物于给药前取 0 小时、于给药后 15min、30 min、1、2、4、8、10、24、32、48、56 和 72 小时各采集血样约 0.3 mL 至 EDTA-2K+抗凝的采血管中，全血经 8000 rpm 离心 5min 后收集血浆，随后通过 LC-MS/MS 检测血浆样品中的药物浓度。药代动力学参数见表 14-2。

表 14-1 组合物信息

组合物	6106-2	对比例 1
-----	--------	-------

	mg	mg
ROP	40	900
DMPC	10	0
CHO	10	0
氯化钠	11.688	303
羧甲基纤维素钠	0	189
泊洛沙姆 188	0	15
70%TBA	至 2mL	0
纯化水	0	至 45mL
D50/D90 (μm)	12.1/35.4	13.7/34.1

表 14-2 药代动力学参数

组合物编号	C _{max}	AUC _{inf}	T _{1/2}
	ng/mL	hr*ng/mL	hr
6106-2	491.8±223	8413.7±2036	12.9±7.5
对比例 1	850.8±458	7409.1±1110	9.4±6.8

犬体内药代动力学研究

重量约 10kg 的比格犬整个实验过程自由饮水、给食。各组按皮下注射进行给药，样品信息见表 14-3。每只比格犬按 6mg/kg 剂量进行给药，各组动物于给药前取 0 小时、于给药后 15min、30 min、1、2、4、8、10、24、32、48、56、72、96、120、144 和 168 小时各采集血样约 0.3 mL 至 EDTA-2K+抗凝的采血管中，全血经 8000 rpm 离心 5min 后收集血浆，随后通过 LC-MS/MS 检测血浆样品中的药物浓度。药代动力学参数见表 14-4。

表 14-3 组合物信息

组合物	6146	对比例 1
	mg	mg
ROP	100	900
DMPC	25	0
CHO	25	0
氯化钠	5.844	303
马来酸	1	0
羧甲基纤维素钠	0	189
泊洛沙姆 188	0	15
75%TBA	至 5mL	0
纯化水	0	至 45mL
D50/D90 (μm)	8.7/25.2	13.7/34.1

表 14-4 药代动力学参数

组合物编号	C _{max}	AUC _{inf}	T _{1/2}	吸收分数（反卷积法）	
	ng/mL	hr*ng/mL	hr	24h (%)	48h (%)
6146	146±112	6330	69.1±38.7	31.99	53.10
对比例 1	180±120	4900±1350	10.7±6.2	65.37	92.88

结果显示：相比于普通混悬液体系，本申请的混悬注射剂在体内的药代动力学性质优异，例如在大鼠和犬体内的 T_{1/2} 得到一定的提高；在放大生产过程中，本申请的混悬注射剂可过滤除菌，无菌保障高。

(2) 与脂质体体系的对比研究

已公开专利中脂质体体系以多层脂质体和多囊脂质体为主，其中多层脂质体处于临床研究阶段，多囊脂质体已有以布比卡因为活性成分的上市制剂 EXPAREL。

按如下方法制备多层脂质体，作为对比例 2 和对比例 3：

称量处方量活性成分、DMPC、胆固醇至肖特瓶中，加入叔丁醇水溶液，适当加热搅拌至完全溶清，过 0.22μm 滤膜后分装 5mL/瓶，按-45℃预冻 120min，0℃一次干燥 720min，30℃二次干燥 1080min 进行冻干。将 5mL 生理盐水加入冻干粉中振摇直至分散均匀，进行对比研究。

分别进行了大鼠体内药代动力学研究及局部安全性对比研究；同时以 EXPAREL 作为对照药，进行了犬体内药代动力学和豚鼠药效学研究，结果如下：

大鼠体内药代动力学研究

重量约 200g 的 SD 大鼠整个实验过程自由饮水、给食。各组按皮下注射进行给药，样品信息见表 14-5。每只 SD 大鼠按 20mg/kg 剂量进行给药，各组动物于给药前取 0 小时、于给药后 15min、30 min、1、2、4、8、10、24、32、48、56 和 72 小时各采集血样约 0.3 mL 至 EDTA-2K+抗凝的采血管中，全血经 8000 rpm 离心 5min 后收集血浆，随后通过 LC-MS/MS 检测血浆样品中的药物浓度。药代动力学参数见表 14-6。

表 14-5 组合物信息

组合物	6106	对比例 2
	mg	mg
ROP	100	100
DMPC	25	170
CHO	25	50
氯化钠	29.22	0
75%TBA	至 5mL	至 5mL

表 14-6 药代动力学参数

组合物编号	C _{max}	AUC _{inf}	T _{1/2}
	ng/mL	hr*ng/mL	hr
6106	491.8±223	8413.7±2036	12.9±7.5
对比例 2	446.3±137.7	4967.0±480.2	5.9±2.0

犬体内药代动力学研究

重量约 10kg 的比格犬整个实验过程自由饮水、给食。以上市制剂 EXPAREL 作为对照组，将组合物 6144 及 EXPAREL 按皮下注射进行给药，组合物信息见表 14-7。每只比格犬按 6mg/kg 剂量进行给药，各组动物于给药前取 0 小时、于给药后 15min、30 min、1、2、4、8、10、24、32、48、56、72、96、120、144 和 168 小时各采集血样约 0.3 mL 至 EDTA-2K+抗凝的采血管中，全血经 8000 rpm 离心 5min 后收集血浆，随后通过 LC-MS/MS 检测血浆样品中的药物浓度。药代动力学参数见表 14-8。

表 14-7 组合物信息

组合物	6144
	mg
ROP	200
DMPC	50
CHO	50
氯化钠	11.688
马来酸	5
75%TBA	至 10mL

表 14-8 药代动力学参数

组合物编号	C _{max}	AUC _{inf}	T _{1/2}	吸收分数（反卷积法）	
	ng/mL	hr*ng/mL	hr	24h（%）	48h（%）
6144	334±32	9750.0	63.4±36.5	46.68	67.83
EXPAREL	387±253	9860±1200	26.3±11.9	41.87	74.00

大鼠体内药效学研究

以上市制剂多囊脂质体 EXPAREL 作为对照组，将组合物 6144 及 EXPAREL 按皮下注射进行给药，组合物信息见表 14-7。EXPAREL 组按 6.65mg/只进行给药，组合物 6144 按 10mg/只给药（与 EXPAREL 等效剂量）。

在手术前两天（Day -2 和 Day -1）以及手术当天（Day 0）分别进行基础疼痛阈值检测。然后开始进行切口术后痛模型的制备。所有大鼠先用 3.5~4 %异氟烷氧气进行诱导麻醉，然后以 1.5~2 %异氟烷维持麻醉。用聚维酮碘溶液和酒精准备足部皮肤，在无菌条件下，将每只大鼠距跖后 0.5 cm 处向前用 11 号手术刀片作 1 cm 长的纵向切口，分离筋膜和肌肉，抬高屈肌，并沿肌肉纵向切开，并用无菌棉签撑开伤口 2h 后，用 3-0 蚕丝线在切口部位不连续缝合两针，缝合皮肤，然后用聚维酮碘涂抹切口部位皮肤。手术完成后放回饲养笼中恢复。于术后 24h（设定为 Day 1）测给药前的术后基础疼痛阈值，然后给药，测定给药后不同时间的疼痛阈值，结果见图 15。

大鼠局部安全性研究

重量约 200g 的 SD 大鼠整个实验过程自由饮水、给食。各组按皮下注射进行给药，样品信息见表 14-9。每只 SD 大鼠按 20mg/kg 剂量进行给药，各组动物于给药后 72 h 处死，沿给药部位剖开表皮，观察制剂在皮下的状态和局部刺激性，结果见图 16。

表 14-9 组合物信息

组合物	6154	对比例 3
	mg	mg
ROP	200	240
盐酸罗哌卡因	0	68
DMPC	50	510
CHO	50	150
氯化钠	58.44	0
甘露醇	75	0
TBA 或其水溶液	75%TBA 至 10mL	100%TBA 至 10mL

表 14-11 炎症情况

组合物编号	炎症情况
6154	5 只无炎症（71.4%） 2 只轻微炎症（28.6%）
对比例 3	1 只重度炎症（14.3%） 6 只中度炎症（85.7%）

由上述结果可知，相比于现有的脂质体体系，本发明的混悬注射剂在体内的药代动力学性质优异，例如其在大鼠和犬体内的 T_{1/2} 得到提高；局部麻醉的效果（疼痛阈值）优于现有的制剂 EXPAREL；并且，所述混悬注射剂的炎症反应更少或更轻，安全性也得到提高。

以上通过示例性的方式对本发明的实施方案进行了说明。但是，本发明的保护范围不拘

囿于上述示例性的实施方案。凡在本发明的精神和原则之内，本领域技术人员所作出的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请权利要求的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种罗哌卡因或其药学上可接受的盐的混悬液，所述混悬液包含：

a) 罗哌卡因或其药学上可接受的盐；

其中，所述混悬液中的罗哌卡因或其药学上可接受的盐以颗粒形式存在，例如以晶体形式，优选以规则晶体形式，如棒状晶体形式或块状晶体形式存在；

优选地，混悬液中罗哌卡因或其药学上可接受的盐的 D90 粒径小于或等于 200 μ m，或小于或等于 150 μ m，或小于或等于 120 μ m，或小于或等于 100 μ m；优选地，混悬液中罗哌卡因或其药学上可接受的盐的 D90 粒径为 10~90 μ m，例如 10~80 μ m，优选为 10~70 μ m，更优选为 10~60 μ m；

和/或，所述罗哌卡因药学上可接受的盐为罗哌卡因的酸式盐，即罗哌卡因与药学上可接受的酸的加成盐；例如，所述罗哌卡因的酸式盐包括但不限于选自罗哌卡因的下列盐中的一种或多种：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、棕榈酸盐、肉豆蔻酸盐、月桂酸盐、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。

2. 如权利要求 1 所述的混悬液，其特征在于，所述混悬液可选地进一步包含：

b) 药学上可接受的稳定剂；

优选地，所述药学上可接受的稳定剂选自高碳醇（如 C₁₈~C₃₀ 高碳醇）、C₁₈~C₃₀ 酸或其盐中的一种或多种；

优选地，所述药学上可接受的稳定剂选自胆固醇、十八醇、胆酸或其盐、脱氧胆酸或其盐、牛磺脱氧胆酸或其盐、熊去氧胆酸或其盐、鹅去氧胆酸或其盐、甘氨酸胆酸或其盐中的一种或多种；

优选地，所述药学上可接受的稳定剂选自胆固醇、十八醇、胆酸、脱氧胆酸、牛磺脱氧胆酸、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨酸胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠、熊去氧胆酸钠、鹅去氧胆酸钠、甘氨酸胆酸钠中的一种或多种；

优选地，罗哌卡因或其药学上可接受的盐与稳定剂的摩尔比为 0.5:1~30:1，优选为 1:1~15:1，优选为 1:1~10:1，更优选为 1:1~7:1；

和/或，所述混悬液可选地进一步包含：

c) 药学上可接受的分散剂；

优选地，所述药学上可接受的分散剂选自聚山梨酯（吐温）、泊洛沙姆、聚氧乙烯脂肪酯、聚氧乙烯脂肪酯醚、蔗糖脂肪酯、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯（HS-15）、磷脂中的一种或多种；

优选地，聚山梨酯选自聚山梨酯 80（吐温 80）、聚山梨酯 20（吐温 20）中的一种或多种；

优选地，磷脂选自 DMPC（二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱）、DPPC（二棕榈酰基磷脂酰胆碱）、DLPC（二月桂酰基磷脂酰胆碱）、SPC 大豆磷脂酰胆碱（大豆磷脂）、EPC（蛋黄磷脂）、DEPC（二芥酰基卵磷脂）、DOPC（二油酰基卵磷脂）、POPC（棕榈酰基油酰基卵磷脂）中的一种或多种；

优选地，罗哌卡因或其药学上可接受的盐与药学上可接受的分散剂的摩尔比为 50:1~1:1，优选为 40:1~2:1，更优选为 30:1~2:1，更优选为 20:1~2:1；

和/或，所述混悬液可选地进一步包含：

d) 临床上可接受的稀释剂：

优选地，临床上可接受的稀释剂包括并不限于注射用水、氯化钠注射液、葡萄糖注射液、乳酸林格氏液、蔗糖水溶液、木糖醇水溶液、pH 缓冲液中的一种或多种；

优选地，所述混悬液为混悬注射液；

优选地，所述混悬液中，罗哌卡因或其药学上可接受的盐的浓度为约 0.1mg/mL~约 300mg/mL，优选为约 1mg/mL~约 50mg/mL，更优选为约 2.5mg/mL~约 40mg/mL；

和/或，所述混悬液可选地进一步包含：

e) 药学上可接受的无机盐：

优选地，所述药学上可接受的无机盐在 20°C 下的水溶解度大于 10g/100mL；

优选地，所述药学上可接受的无机盐选自氯化钠、硫酸钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、硫酸铵、氯化铵、氯化镁、硫酸镁、氯化钙、氯化钡中的一种或多种；优选为氯化钠、硫酸钾、氯化镁、硫酸镁、氯化钾、氯化钙中的一种或多种；

优选地，所述罗哌卡因或其药学上可接受的盐与所述药学上可接受的无机盐的摩尔比 $\geq$ 1:0.02，优选为 1:0.02~1:2.0；

和/或，所述混悬液可选地进一步包含：

f) 药学上可接受的 pH 调节剂：

优选地，所述 pH 调节剂选自碱性 pH 调节剂、酸性 pH 调节剂；

优选地，所述碱性 pH 调节剂选自葡甲胺、氨丁三醇、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化镁、氢氧化钙、磷酸钠、磷酸氢二钠、磷酸钾、磷酸氢二钾、枸橼酸钠、醋酸钠、醋酸钾、醋酸铵、三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺中的一种或多种；优选为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、碳酸氢钠、氢氧化钙中的一种或多种；

优选地，所述酸性 pH 调节剂选自枸橼酸、酒石酸、顺丁烯二酸、苹果酸、富马酸、丁二酸、琥珀酸、盐酸、磷酸、抗坏血酸、乳酸、醋酸、甲磺酸、草酸、硫酸、甘氨酸、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾中的一种或多种；优选为枸橼酸、酒石酸、马来酸、苹果酸、富马酸、丁二酸、琥珀酸、盐酸、磷酸、乳酸、醋酸中的一种或多种；

优选地，所述混悬液的 pH 值为 6.0~9.0，优选为 6.0~8.5，优选为 6.0~8.0，更优选为 6.0~7.5；

优选地，所述混悬液中的罗哌卡因也可以原位制备，例如通过罗哌卡因药学上可接受的盐与碱的反应而原位制备，优选通过罗哌卡因药学上可接受的盐与碱性 pH 调节剂的反应而原位制备；其中，所述罗哌卡因药学上可接受的盐具有上文所述的定义；

优选地，当如上文所述原位制备罗哌卡因时，罗哌卡因药学上可接受的盐与碱性 pH 调节剂的摩尔比可以为 1:0.5~1:2.0，优选为 1:0.8~1:1.5，优选为 1:1.0~1:1.2；

和/或，所述混悬液可选地进一步包含：

g) 药学上可接受的渗透压调节剂：

优选地，所述渗透压调节剂选自氯化钠、甘露醇、乳糖、葡萄糖、山梨醇、山梨糖醇和甘油中的一种或多种，优选为氯化钠、葡萄糖、山梨醇、甘露醇中的一种或多种；

优选地，混悬注射液渗透压与生理渗透压相当；

和/或，所述混悬液可选地进一步包含：

h) 药学上可接受的冻干保护剂：

优选地，所述药学上可接受的冻干保护剂选自甘露醇、乳糖、海藻糖、蔗糖、麦芽糖、糊精、水苏糖、明胶、果胶、糖醇、山梨醇、脯氨酸、组氨酸、赖氨酸、精氨酸、聚乙二醇或聚乙烯基吡咯烷中的一种或多种，优选为甘露醇、乳糖、海藻糖、蔗糖和聚乙烯基吡咯烷中的一种或多种。

3. 一种罗哌卡因或其药学上可接受的盐的固体组合物，其特征在于，所述固体组合物包括：

i) 罗哌卡因或其药学上可接受的盐；

其中，所述固体组合物中的罗哌卡因或其药学上可接受的盐以颗粒形式存在，例如以晶体形式，优选以棒状或块状晶体形式存在；

优选地，所述固体组合物中，罗哌卡因或其药学上可接受的盐的 D90 粒径小于或等于 200 μ m，或小于或等于 150 μ m，或小于或等于 120 μ m，或小于或等于 100 μ m；优选地，混悬液中罗哌卡因或其药学上可接受的盐的 D90 粒径为 10~90 μ m，例如 10~80 μ m，优选为 10~70 μ m，更优选为 10~60 μ m；

和/或，罗哌卡因药学上可接受的盐为罗哌卡因的酸式盐，即罗哌卡因与药学上可接受的酸的加成盐；例如，所述罗哌卡因的酸式盐包括但不限于选自罗哌卡因的下列盐中的一种或多种：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、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硝酸盐、硬脂酸盐、棕榈酸盐、肉豆蔻酸盐、月桂酸盐、油酸盐、草酸盐、双羟苯酸盐、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。

4. 如权利要求 3 所述的固体组合物，其特征在于，所述固体组合物可选地进一步包含：

ii) 药学上可接受的稳定剂；

优选地，药学上可接受的稳定剂选自高碳酸（如 C₁₈~C₃₀ 高碳醇）、C₁₈~C₃₀ 酸或其盐中的一种或多种；

优选地，所述药学上可接受的稳定剂选自胆固醇、十八醇、胆酸或其盐、脱氧胆酸或其盐、牛磺脱氧胆酸或其盐、熊去氧胆酸或其盐、鹅去氧胆酸或其盐、甘氨酸或其盐中的一种或多种；

优选地，药学上可接受的稳定剂选自胆固醇、十八醇、胆酸、脱氧胆酸、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠中的一种或多种；

优选地，罗哌卡因或其药学上可接受的盐与稳定剂的摩尔比为 0.5:1~30:1，优选为 1:1~15:1，优选为 1:1~10:1，更优选为 1:1~7:1；

和/或，所述固体组合物可选地进一步包含：

iii) 药学上可接受的分散剂；

优选地，药学上可接受的分散剂选自聚山梨酯（吐温）、泊洛沙姆、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸醚、蔗糖脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯（HS-15）、磷脂中的一种或多种；

优选地，聚山梨酯选自聚山梨酯 80（吐温 80）、聚山梨酯 20（吐温 20）中的一种或多种；

优选地，磷脂选自 DMPC（二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱）、DPPC（二棕榈酰基磷脂酰胆碱）、DLPC（二月桂酰基磷脂酰胆碱）、SPC 大豆磷脂酰胆碱（大豆磷脂）、EPC（蛋黄磷脂）、DEPC（二芥酰基卵磷脂）、DOPC（二油酰基卵磷脂）、POPC（棕榈酰基油酰基卵磷脂）中的一种或多种；

优选地，罗哌卡因或其药学上可接受的盐与药学上可接受的分散剂的摩尔比为 50:1~1:1，优选为 40:1~2:1，更优选为 30:1~2:1，更优选为 20:1~2:1；

和/或，所述固体组合物可选地进一步包含：

iv) 药学上可接受的无机盐；

优选地，药学上可接受的无机盐在 20°C 下的水中的溶解度大于 10g/100mL；

优选地，所述固体组合物可选地包含：无机盐选自氯化钠、硫酸钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、硫酸铵、氯化铵、氯化镁、硫酸镁、氯化钙、氯化钡中的一种或多种；优选为氯化钠、硫酸钾、氯化镁、硫酸镁、氯化钾、氯化钙中的一种或多种；

优选地，罗哌卡因或其药学上可接受的盐与药学上可接受的无机盐的摩尔比为 $\geq 1:0.02$ ，优选为 1:0.02~1:2.0；

和/或，所述固体组合物可选地进一步包含：

v) 药学上可接受的 pH 调节剂；

优选地，所述 pH 调节剂选自碱性 pH 调节剂、酸性 pH 调节剂；

优选地，碱性 pH 调节剂选自葡甲胺、氨丁三醇、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化镁、氢氧化钙、磷酸钠、磷酸氢二钠、磷酸钾、磷酸氢二钾、枸橼酸钠、醋酸钠、醋酸钾、醋酸铵、三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺中的一种或多种；优选为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化镁、碳酸氢钠、氢氧化钙中的一种或多种；

优选地，酸性 pH 调节剂选自枸橼酸、酒石酸、顺丁烯二酸、苹果酸、富马酸、丁二酸、琥珀酸、盐酸、磷酸、抗坏血酸、乳酸、醋酸、甲磺酸、草酸、硫酸、甘氨酸、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾中的一种或多种；优选为枸橼酸、酒石酸、马来酸、苹果酸、富马酸、丁二酸、琥珀酸、盐酸、磷酸、乳酸、醋酸中的一种或多种；

优选地，固体组合物复溶后形成混悬液；

优选地，所述混悬液的 pH 值为 6.0~9.0，优选为 6.0~8.5，优选为 6.0~8.0，更优选为 6.0~7.5；

和/或，所述固体组合物可选地进一步包含：

vi) 药学上可接受的渗透压调节剂；

优选地，所述药学上可接受的渗透压调节剂选自氯化钠、甘露醇、乳糖、葡萄糖、山梨醇、山梨糖醇和甘油中的一种或多种，优选为氯化钠、葡萄糖、山梨醇、甘露醇中的一种或多种；

和/或，所述固体组合物可选地进一步包含：

vii) 药学上可接受的冻干保护剂；

优选地，药学上可接受的冻干保护剂选自甘露醇、乳糖、海藻糖、蔗糖、麦芽糖、糊精、水苏糖、明胶、果胶、糖醇、山梨醇、脯氨酸、组氨酸、赖氨酸、精氨酸、聚乙二醇或聚乙烯基吡咯烷中的一种或多种，优选为甘露醇、乳糖、海藻糖、蔗糖和聚乙烯基吡咯烷中的一种或多种。

5. 一种固体药物组合物的制备方法，所述制备方法包括：将包含药物活性成分的溶液干燥，即得所述固体组合物；

干燥后得到的固体药物组合物中，所述药物活性成分以颗粒形式存在，例如以晶体形式，优选以棒状晶体形式或块状晶体形式存在；

优选地，所述制备方法包括：将包含药物活性成分的溶液除菌过滤，干燥，得到罗哌卡因或其药学上可接受的盐的固体组合物；

优选地，所述干燥的方式包括蒸发干燥、冷冻干燥、喷雾干燥，优选冷冻干燥；

优选地，所述冷冻干燥包括预冻程序和干燥程序；

优选地，可以将所述药物活性成分溶解于溶剂中，以形成所述包含药物活性成分的溶液；

优选地，所述溶剂可以选自适于溶解所述药物活性成分的无机溶剂、有机溶剂或其混合物；例如，所述溶剂为水、有机溶剂或包含水和有机溶剂的共溶剂体系，优选为水、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、二甲基亚砜中的一种或多种，更优选水、乙醇、异丙醇、叔丁醇或包含水和选自下列有机溶剂中的一种或

多种的共溶剂体系：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；例如，所述共溶剂体系选自包含水和选自下列有机溶剂中的一种的共溶剂体系：乙醇、异丙醇、叔丁醇；

优选地，所述水和有机溶剂的共溶剂体系中，所述有机溶剂的体积百分比为 1%~99%，例如 10%~90%，优选 50%~90%；

优选地，所述固体药物组合物可以选自罗哌卡因或其药学上可接受的盐的固体组合物，其优选权利要求 3 或 4 所述的罗哌卡因或其药学上可接受的盐的固体组合物；

优选地，当所述溶液中的药物活性成分为药学上可接受的盐，例如药学上可接受的酸加成盐或碱加成盐时，其可通过与溶液中的 pH 调节剂反应，从而原位制备相应的游离活性成分，如游离碱性活性成分或游离酸性活性成分。

6. 一种混悬液的制备方法，所述制备方法包括将权利要求 3-4 任一项所述的固体组合物或权利要求 5 所述的固体药物组合物复溶，从而得到所述混悬液；

优选地，所述制备方法包括将权利要求 3-4 任一项所述的固体组合物或权利要求 5 所述的固体药物组合物与临床上可接受的稀释剂混合，从而得到混悬液；

优选地，所述临床上可接受的稀释剂包括并不限于注射用水、氯化钠注射液、葡萄糖注射液、乳酸林格氏液、蔗糖溶液、木糖醇溶液、pH 缓冲液中的一种或多种。

7. 药学上可接受的无机盐和/或药学上可接受的稳定剂作为罗哌卡因或其药学上可接受的盐的颗粒（例如晶体）稳定剂的用途；

优选地，所述药学上可接受的无机盐和/或药学上可接受的稳定剂在制备上述罗哌卡因或其药学上可接受的盐的混悬液、罗哌卡因或其药学上可接受的盐的固体组合物的方法中作为罗哌卡因或其药学上可接受的盐的颗粒（例如晶体）稳定剂的用途。

8. 如权利要求 7 所述的用途，其特征不在于，所述药学上可接受的无机盐和/或药学上可接受的稳定剂用于促进罗哌卡因或其药学上可接受的盐在混悬液或固体组合物中以颗粒（例如晶体）形式稳定存在，优选为以规则晶体形式，例如棒状或块状晶体形式稳定存在。

9. 如权利要求 7 或 8 所述的用途，其特征不在于，所述无机盐选自 20°C 下在水中溶解度大于 10g/100mL 水的药学上可接受的无机盐；

优选地，无机盐选自氯化钠、硫酸钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、硫酸铵、氯化铵、氯化镁、硫酸镁、氯化钙、氯化钡中的一种或多种，例如选自氯化钠、硫酸钾、氯化镁、硫酸镁、氯化钾、氯化钙中的一种或多种；

优选地，药学上可接受的稳定剂选自 C₁₈~C₃₀ 高碳醇、C₁₈~C₃₀ 酸或其盐，例如选自胆固醇、十八醇、胆酸、脱氧胆酸、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸、甘氨酸胆酸、胆酸钠、脱氧胆酸钠、牛磺脱氧胆酸钠中的一种或多种。

10. 权利要求 1-2 任一项所述的混悬液或权利要求 3-4 任一项所述的固体组合物在制备用于产生麻醉或缓解疼痛的药物中的用途，或在制备用于治疗或/或预防疼痛的药物中的用途；

优选地，所述混悬液、固体组合物施予于神经周围或施于手术创伤处；

优选地，施用是肠胃外施用和/或局部施用；

优选地，肠胃外施用选自静脉、肌肉、皮下注射、关节腔注射、硬膜外给药、蛛网膜下腔给药、切口灌注给药、浸润和神经阻滞，优选肌肉、皮下注射、关节腔注射、硬膜外给药、蛛网膜下腔给药、切口灌注给药、浸润和神经阻滞；

优选地，所述疼痛为慢性术后疼痛或分娩痛。