

# 新型注射剂的国内外研发进展

张雪, 齐宜广, 武玉杰, 李哲肖, 牛爱华, 梁园园, 任军乐, 田立全, 陈洪\*

(石家庄以岭药业股份有限公司, 河北 石家庄 050035)

**[摘要]** 注射剂作为一种特殊的药物剂型, 具有起效快、定位准等优点, 因而被广泛应用于临床。随着临床应用需求的增多, 在传统注射剂的基础上, 许多新型注射剂应运而生。脂质体、混悬剂、纳米粒、微球和包合物等注射给药系统的出现, 不仅减少了药物在体内外的降解, 还具有缓释、控释的优点, 受到研究人员密切关注。重点介绍了几种新型注射剂的特点, 并对国内外已上市和在研的新型注射剂进行简要介绍, 旨在为其深度开发提供参考。

**[关键词]** 新型注射剂; 缓控释给药系统; 脂质体; 纳米粒

**[中图分类号]** R94

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2018) 12-0897-08

## Domestic and International Research Progress of Novel Injectable Products

ZHANG Xue, QI Yiguang, WU Yujie, LI Zhexiao, NIU Aihua, LIANG Yuanyuan, REN Junle, TIAN Liquan, CHEN Hong  
(Shijiazhuang YiLing Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050035, China)

**[Abstract]** As a special pharmaceutical dosage form, injectable products have the advantages of quick onset of action and accurate positioning, and thus have been widely used in clinical practice. With increased clinical demand, many novel injections have been developed on the basis of traditional injections. The emergence of novel injection delivery systems such as liposomes, suspensions, nanoparticles, microspheres and inclusion complexes not only reduces drug degradation *in vitro* and *in vivo* but also achieves sustained and controlled release, receiving close attention from researchers. This article focuses on the characteristics of several novel injections and briefly introduces novel injections that have been marketed or under clinical development at home and abroad, so as to provide reference for their further development.

**[Key words]** novel injection; sustained- and controlled-release drug delivery system; liposome; nanoparticle

随着医药行业的迅速发展, 各种剂型的药品数量得到了迅速增长。注射剂, 作为一种可供注入体内的药物无菌溶液, 具有作用迅速、不受消化系统影响、无首过效应等优点, 不仅作用于全身, 还可局部定位, 特别适用于不宜口服的药物和不能口服的病人。但是传统注射剂在临床使用中也暴露了不少弊端, 如使用风险高、用药不便、药效维持时间短、患者依从性低等, 由此新型注射剂得到了关注和发展。近些年, 脂质体注射剂、混悬注射剂、微乳注射剂、纳米粒注射剂、微球注射剂、凝胶注射剂以及包合物注射剂等剂型的开发应用, 实现了药物的缓控释, 减少了注射次数、提高了疗效、降低了不良反应。本文集中对新型注射剂的发展和应用情况进行综述, 旨在为新型注射剂的深度开发提供参考。

它是由亲水基、疏水基组装形成的一种双分子层结构, 由于其优异的性能, 特别是靶向性、稳定性, 近几年作为一种新型的药物载体受到人们的广泛关注。脂质体应用于注射剂领域起源于1990年, 注射型两性霉素B脂质体作为首个脂质体注射剂, 已在海外上市并应用于临床, 随后, 阿霉素脂质体、盐酸多柔比星脂质体等脂质体产品相继问世, 在抗肿瘤、疫苗等领域发挥着不可替代的作用<sup>[2]</sup>。目前, 我国已批准生产的脂质体注射剂主要有抗感染的两性霉素B脂质体注射剂、盐酸多柔比星脂质体注射液以及抗肿瘤的紫杉醇脂质体注射剂等。

近年来, 随着人们对脂质体研究的不断深入, 一大批新型脂质体不断涌现, 具有靶向性准、药效久、稳定性高、毒副作用小等优点, 已成为各类新型载体研究的热点之一<sup>[3]</sup>。当前, 脂质体注射剂研究主要集中在长循环脂质体、纳米结构类脂质体、阳离子类脂质体等。

### 1 脂质体注射剂

脂质体的概念最早由 Bangham 等<sup>[1]</sup>于1965年提出,

#### 1.1 长循环脂质体

长循环脂质体是研究最广泛的脂质体之一, 除具有普通脂质体优异性能外, 其最突出的优点是可以延长药物在体内的留存时间, 从而达到提高药效的功能<sup>[4]</sup>。目前, 长循环类脂质体主要采用聚乙二醇以及衍生物修饰于脂质体表面而制成, 葛晓静<sup>[5]</sup>采用薄膜分散挤压法,

接受日期: 2018-11-30

\*通讯作者: 陈洪, 博士, 石家庄以岭药业股份有限公司研究院副院长;

研究方向: 心脑血管疾病新药、新制剂和仿制药的研发和申报;

Tel: 0311-66703032; E-mail: chenhong@yiling.cn

利用聚乙二醇及二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺等制成了伏立康唑长循环脂质体,大大延长了伏立康唑在体内的存留时间。此外,对鲁拉西酮靶向脂质体、 $\beta$ -榄香烯长循环脂质体、蛇床子素长循环脂质体、 $\alpha$ -细辛脑长循环脂质体、青藤碱长循环脂质体等多功能长循环脂质体的研究,证明了长循环脂质体靶向性好、药效时间长等优异性能。人们还利用神经节苷脂制成单唾液酸四己糖神经节苷脂钠脂质体注射剂,大大延长了药物在血液中的滞留时间,效果明显<sup>[6]</sup>。

### 1.2 纳米结构脂质体

纳米结构脂质体是直径在 50~1 000 nm 之间的特殊结构脂质体,由于其粒径尺寸的结构效应,大大提高了脂质体的靶向性、生物亲和性、结构稳定性,因此受到人们的广泛关注<sup>[7]</sup>。目前,纳米结构脂质体主要用于治疗肿瘤,经过研究发现,槲皮素纳米脂质体、紫杉醇纳米脂质体、青蒿琥酯纳米脂质体、羟基喜树碱包衣纳米脂质体、鬼臼毒素纳米脂质体、甘露聚糖修饰的靶向纳米脂质体等在治疗肿瘤方面表现出优异的性能。人们还将部分纳米结构脂质体应用于抗病毒领域,如阿昔洛韦纳米脂质体、姜黄素纳米脂质体、转移因子纳米脂质体等。此外,人们将纳米脂质体与阳离子相结合,制成了微泡-阳离子纳米脂质体、磁性阳离子纳米脂质体、聚阳离子纳米脂质体等,目前已应用于基因转染等领域。Mathiyazhakan 等<sup>[8]</sup>合成的金纳米脂质体能够高选择性地控制传输药物,效果明显。

### 1.3 阳离子脂质体

阳离子脂质体由于自身正电荷与体内负电荷发生静电作用,能有效解决因阴离子聚集而导致基因药物

不能与病变部位接触的问题,使生物亲和性大大增强,主要应用于基因药物载体<sup>[9]</sup>。近年来,对阳离子脂质体研究的重点集中于对阳离子脂质体的修饰。杨振磊<sup>[10]</sup>使用硬脂胺对阳离子脂质体进行修饰,研制了磷酸特地啉胺阳离子脂质体,大大提高了阳离子脂质体的靶向性、亲和性等优异性能。李文杰<sup>[11]</sup>将叶酸偶联阳离子脂质体作为阿霉素和 RNA 的载体,大大提高了药物对肝癌细胞的作用;李波<sup>[12]</sup>将阿拉伯糖作为阳离子脂质体的修饰物,发现能够提高生物性能,降低细胞毒性。此外甘露糖、壳聚糖、苯丙氨酸等也常常被使用于脂质体修饰制备阳离子脂质体,获得了较好效果。

## 2 混悬注射剂

混悬注射剂是一种采用降低药物溶解度的技术,将药物以水难溶性混悬液的形式制备的注射剂,其具有以下优点:1) 长效。药物被制备成混悬液后,大多具备长效释药特点,可显著延长给药周期,降低给药次数,增加病人给药顺应性。2) 制备工艺简单,辅料种类少。相比于其他新型注射剂制备技术(例如微球、脂质体、纳米粒、凝胶等),混悬液制备相对简单、成熟、可靠,生产成本低,并且由于主要依靠降低药物溶解度技术达到长效目的,因此使用的辅料相对较少。鉴于混悬注射剂的长效释药特点,混悬注射剂在精神疾病领域应用比较广泛,目前采用该技术在上市美国的混悬注射剂主要有 4 个,分别为月桂酰阿立哌唑(APZ-LAU)、阿立哌唑(APZ)、帕利哌酮(PALI)、奥氮平(OLZ)混悬注射剂。表 1 列出了美国已上市的用于治疗精神疾病的混悬注射剂。

表 1 美国已上市的精神疾病领域混悬注射剂

Table 1 Commercial suspension injections approved by the U.S. FDA for the treatment of mental disorders

药物名称	商品名	上市公司	上市时间	给药周期/月	技术
棕榈酸派利哌酮	Invega Trinza	杨森	2015年5月	3	成酯
棕榈酸派利哌酮	Invega Sustenna	杨森	2009年7月	1	成酯
月桂酰阿立哌唑	Aristada	Alkermes	2015年10月	1~1.5	成酯+低溶解度结晶
阿立哌唑	Abilify Maintena kit	大冢	2013年2月	1	低溶解度结晶
双羟萘酸奥氮平	Zyprexa Relprevv	礼来	2009年12月	2	成酯

混悬注射剂原理是采用降低药物溶解度技术后增加单次给药剂量,制备成混悬注射剂肌肉注射后,水溶性介质被组织吸收,水难溶性药物在给药部位沉淀形成药物储库,从而缓慢释放药物。降低药物溶解度技术主要有药物成酯和低溶解性结晶技术 2 类,有时 2 种技

术也会结合使用,最终目的是尽最大可能降低溶解度,增大单次给药剂量,延长给药周期,达到长效目的。

药物成酯技术是一种传统且成熟的技术,一般是出于降低溶解度、增加稳定性等考虑,将药物和酸反应生成酯,即为前体药物。前体药物在注射部位形成

药物储库,溶出分布到组织后转移入血,体内水难溶性酯经过酶代谢后转化为水溶性药物,进而发挥药效。以化合物帕利哌酮为例,棕榈酸帕利哌酮是帕利哌酮的棕榈酸酯,而帕利哌酮是利培酮在体内的主要代谢物。棕榈酸帕利哌酮在 pH 值范围很宽的水溶性介质中几乎不溶解,这种低溶解度允许药物可以混悬液的形式制备成肌肉注射液,从而呈现长效释药特性。注射给药后,等渗的水性缓冲液穿透进入肌肉组织,未溶解的棕榈酸帕利哌酮以低溶性团聚物的形式存在于给药部位。棕榈酸帕利哌酮缓慢溶解,然后水解成帕利哌酮,最后吸收进入体循环<sup>[13]</sup>。

阿立哌唑混悬注射剂的研制中应用了低溶解性结晶技术。阿立哌唑共有 10 个固态晶型,其中 5 个无水物,1 个一水物和 4 个溶剂化物<sup>[14]</sup>。一水物晶型是水中最稳定的晶型,没有吸湿性,在水中几乎不溶,呈现弱碱化合物的溶解曲线,随着 pH 值降低溶解度增加<sup>[15]</sup>。大冢制药(Otsuka Pharmaceutical)的阿立哌唑长效混悬注射剂应用低溶解度结晶技术,于 2013 年 2 月 28 日获得 FDA 批准上市,规格有 300 mg 粉针+1.5 mL 注射用水和 400 mg 粉针+1.9 mL 注射用水,商品名为 Abilify Maintena Kit。Alkermes 公司的月桂酰阿立哌唑缓释混悬液(肌肉注射)则是应用成酯及低溶解度结晶技术,于 2015 年 10 月 5 日获得 FDA 批准上市,共 4 个规格,分别为 441 mg/1.6 mL、662 mg/2.4 mL、1 064 mg/3.9 mL、882 mg/3.2 mL,商品名为 Aristada。月桂酰阿立哌唑缓释混悬液体内释药机制为首先在给药部位溶解,然后水解脱酸,最后在酶代谢下形成阿立哌唑<sup>[16]</sup>。

### 3 微乳注射剂

微乳是由 2 种不相混溶的液体在表面活性剂和助表面活性剂的作用下自发形成的一种热力学稳定、透明、各向同性、低黏度的胶体分散体系,粒径一般为 10~100 nm<sup>[17-19]</sup>。微乳呈透明或接近透明状,从结构上可分为水包油型(O/W)、油包水型(W/O)以及双连续型<sup>[20]</sup>。油包水型微乳可用作水溶性药物的载体,水包油型微乳可用作脂溶性药物的载体。

微乳注射剂具有可提高药物浓度、宜制备、靶向和缓控释等优点。此外,微乳的液滴为纳米级,因此微乳相比于传统的乳液在热力学上更稳定,可通过微孔滤膜灭菌,也可热压灭菌。对于很多难溶性药物而言,采用水包油的微乳技术可以很好地解决药物生物利用

度低的问题。微乳的表面张力很低,难溶性药物包裹于油相,形成非常小的液滴,微乳的粒径小于 100 nm,药物在微乳中高度分散,有利于提高药物分子的渗透和吸收,因此微乳被广泛地用于提高难溶性药物的生物利用度<sup>[21]</sup>。微乳具有控释效果,还具有淋巴导向性,经淋巴系统吸收后,可在网状内皮细胞丰富的器官处富集,还具有肝被动靶向性<sup>[22-23]</sup>。

然而,由于微乳的形成需要高浓度的表面活性剂,长期使用会增加慢性毒性<sup>[24]</sup>。另外,微乳进入血液后,经大量血液稀释容易出现破乳,导致药物析出<sup>[25]</sup>。因此微乳注射剂还未在注射剂领域中广泛应用。目前,微乳注射剂主要有 2 个品种,一种是丙泊酚微乳注射剂,另一种是丁酸氯维地平注射用乳剂。

丙泊酚亚微乳注射剂(Diprivan<sup>®</sup>)于 1996 年获 FDA 批准上市,辅料组成成分为大豆油、甘油及卵磷脂。由于其临床使用可能会造成高三酰甘油血症、胰腺炎等副作用,受到了一定的使用限制。2007 年丙泊酚的微乳注射剂 Aquafol<sup>™</sup>在韩国上市<sup>[25-26]</sup>,处方中含有 10% 的泊洛沙姆和 0.7% 的 PEG 660 羟基硬脂酸,疗效与亚微乳注射剂 Diprivan<sup>®</sup>相当,但会导致更剧烈更频繁的注射疼痛。

丁酸氯维地平注射用乳剂于 2008 年获 FDA 批准上市,主要用于治疗口服无效或不宜口服治疗的高血压,尤其对重度或急性高血压具有显著疗效,但是严禁用于脂质代谢异常的患者。制备时油相为大豆油,卵磷脂为乳化剂,采用两步高压乳均法制备,最终得到的微乳粒径为 20~100 nm,使用时不可稀释。

### 4 纳米粒注射剂

纳米粒是一种粒径在 1~1 000 nm 的固态胶体颗粒,通过吸附、包埋、共价连接等方式携带药物分子。纳米粒具备一定的靶向性,一旦纳米粒到达目标组织,就可以通过解吸、扩散等方式释放药物,是一种新型的药物传递载体。

在过去的几十年中,纳米载药体系不仅从学术研究逐渐转向临床应用,而且基于纳米粒子的治疗产品也逐渐增多。纳米颗粒疗法被广泛应用于临床,越来越受到人们的青睐<sup>[27-29]</sup>。纳米粒最显著的特点之一是易于注射(无论是组织注射还是静脉注射)。目前,基于纳米粒的注射剂主要有磁性纳米粒、白蛋白纳米粒、壳聚糖载药纳米粒 3 种。



#### 4.1 磁性纳米粒注射剂

磁性纳米颗粒由丸心(具有磁性的氧化铁或其他磁性物质)和外包衣层(生物相容性的葡聚糖/淀粉聚合物)组成,具有磁导向性(靶向性),可以在外加磁场作用下实现定向移动。其作为抗肿瘤药物载体,可在磁场的作用下将药物定位递送并保留,是一种具有精准靶向性的肿瘤治疗手段;此外,磁性纳米粒子可在磁共振成像(MRI)技术下显影,可用于肿瘤治疗的监测。Chertok等<sup>[30]</sup>用磷酸盐缓冲液稀释氧化铁纳米粒悬浮液,过滤后,得到每毫升含6 mg铁的制剂,给大鼠静脉注射该制剂,通过MRI发现,氧化铁纳米粒可在磁场作用下高浓度蓄积于9L-胶质肉瘤荷瘤大鼠的肿瘤部位,提示磁性纳米粒作为胶质瘤靶向药物递送载体具有良好的应用前景。

#### 4.2 白蛋白纳米粒注射剂

白蛋白为内源性物质,易溶于水,能够通过疏水性物质可逆结合来改善药物的溶解性。白蛋白纳米粒的制备方法有去溶剂化法、乳化固化法、pH凝聚法、快速膨胀超临界溶液法以及基于二硫键形成法的纳米粒白蛋白结合(NAB)技术。

临床试验表明,紫杉醇对多种肿瘤具有显著活性,如乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、前列腺癌、黑色素瘤、食道癌和其他类型实体瘤<sup>[31]</sup>。2005年,由Celgene公司研发的紫杉醇白蛋白纳米粒注射剂Abraxane获美国FDA批准上市。紫杉醇白蛋白纳米粒中药物以非晶体、无序状态存在,平均粒径为130 nm。相对于传统制剂,紫杉醇白蛋白纳米粒可以降低毒性、降低甚至消除超敏反应,增加肿瘤内部药物聚集量,增强抗肿瘤活性。

Dabur制药公司2008年在印度上市了紫杉醇纳米混悬剂(商品名:Nanoxel),是一种基于聚合物药物传递系统的无紫杉醇的水溶性纳米粒子<sup>[32]</sup>,自2006年以来,印度已有药物监管机构批准其作为对照品,用于代替基于聚氧乙烯蓖麻油(CrEL)的紫杉醇。Nanoxel制剂是水溶性的,与传统的紫杉醇相比,因为不使用CrEL,因此几乎不会或很少产生输注反应。

#### 4.3 壳聚糖载药纳米粒注射剂

水溶性壳聚糖衍生物,特别是乙二醇壳聚糖(HGC),具有良好的生物学特性和一定的靶向性,可以起到降低毒副作用、提高难溶性药物溶出速率、控制药物释放、延长药效、改变给药途径等作用,因

而成为新型的药物载体。以壳聚糖为载体的纳米粒因具有强渗透性和保留效应而被被动地累积在肿瘤组织中,有望用作抗肿瘤药物的载体<sup>[33]</sup>。壳聚糖纳米粒具有安全无毒,可降解的优点,还可以提高药物稳定性及药物的生物利用度,降低药物的毒副作用。壳聚糖载药纳米粒可通过凝聚/沉淀法、乳滴聚结法、离子凝胶法及反相胶束法制备。张恩惠<sup>[34]</sup>研制了多西紫杉醇(DTX)修饰的壳聚糖纳米粒,其细胞毒性远低于普通注射用DTX,且具有一定的控释性能。

### 5 微球注射剂

微球(microspheres)制剂是活性成分以溶解状态或者分散在如明胶、高分子多肽、蛋白等高分子材料基质中,后经处理、固化而形成的实心微小球体,其实质为骨架型固体物。根据制备方法或用途的不同,其大小不一,通常在1~300 μm之间,有些皮下植入微球直径甚至更大,可达600 μm以上。微球注射剂是通过高分子材料包裹或吸附药物而制成的球形或类球形的微粒,直径一般在20 μm左右,微球从内到外成分都一样,没有包裹。需强调的是,本章节中所讨论的微球仅为实心骨架型球体,不同于通常所讲的将纳米囊和纳米球囊括于内的微粒,所讨论的仅为狭义的“微球”。

微球技术的出现可追溯到20世纪70年代中期,近年来,随着工业药剂学的发展以及新型药物递送系统的出现,微球注射剂成为药学领域关注的重点。微球注射剂具有以下优点:1)掩盖药物不良气味及口味;2)提高基质中化合物的稳定性;3)根据药物临床需求,采用不同的材料所制成的微球,可以实现对药物释放速度和程度的调节;4)可使药物富集于靶组织或者靶器官,从而提高治疗效果,减少毒副反应的发生;5)将具有生物活性的细胞和成分包裹在微球内,可使其具有更好的生物相容性<sup>[35-37]</sup>。

微球制备所需的辅料除了为提高微球质量而加入的附加剂(如稳定剂、稀释剂)外,还有为了实现控制或调节药物释放的阻滞剂、促进剂,改善可塑性的增塑剂等。此外,其主要辅料为载体材料。目前制备微球所用的载体材料多为生物可降解物质,按来源可分为天然高分子材料、半合成高分子材料和合成高分子材料<sup>[35,38-39]</sup>。其中天然高分子材料一般具有明确的化学结构、理化性质,然而,因其来源的影响,导致制备或者提取过程困难,且成本较高,另一方面,由于天然高分子材

料来源的动植物存在种属差异, 其质量控制比较困难。明胶、海藻酸盐、蛋白类等都是常见的天然高分子材料。半合成高分子材料是在天然化合物基础上进行修饰而得到, 其中具有代表性的材料有羧甲基纤维素 (CMC) 盐和纤维素醋酸酯 (CAP), CAP 也可与明胶配合使用。合成高分子材料中应用最广泛的聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA], 是唯一一个被 FDA 批准用作手术缝合线、心血管支架、控释药物涂层的高分子材料, 目前, PLGA 也被广泛用作注射用微囊、微球、埋植剂等的骨架材料。

缓释微球的制备方法是多种多样的, 通常根据主药性质及选用的载体材料不同, 选择不同的制备方法<sup>[37,40]</sup>,

其中包括有机溶剂萃取法、溶剂挥发法、相分离技术、热熔微囊化、喷雾干燥微囊化等。

目前, 微球注射剂在药物递送系统中正发挥其独特的作用, 如应用于蛋白质、多肽等生物技术药物, 如奥曲肽 (Sandostatin LAR<sup>®</sup> depot, 善龙<sup>®</sup>), 也有应用于传统化药, 如利培酮 (Risperdal Consta<sup>®</sup>, 恒德<sup>®</sup>), 微球注射剂以其长效缓释的优越特性受到了日益广泛的重视和应用。国内外部分已上市品种如表 2 所示。

随着研究的不断深入以及新型无毒、生物相容性高分子材料的出现, 微球注射剂的应用将会得到更广泛的应用<sup>[41]</sup>。

表 2 已上市微球注射剂一览

Table 2 A brief overview of microsphere injections on the market

商品名	通用名	聚合物	缓释时间/月	适应证	生产商
Lupron depot	亮丙瑞林	PLGA/聚乳酸 (PLA)	1, 3, 4*	促性腺激素释放, 激素激动剂, 用于激素依赖性肿瘤的治疗	TAP
Zoladex depot	戈舍瑞林	PLGA	1, 3	促性腺激素释放, 激素激动剂, 用于激素依赖性肿瘤的治疗	LCL
Decapeptyl SR	曲普瑞林	PLGA/PLA	1, 3	促性腺激素释放, 激素激动剂, 用于激素依赖性肿瘤的治疗	Ipsen-Beaufour
Decapeptil	曲普瑞林	PLGA	1	促性腺激素释放, 激素激动剂, 用于激素依赖性肿瘤的治疗	Ferring
Trelstar <sup>™</sup> depot	曲普瑞林	PLGA	1, 3	促性腺激素释放, 激素激动剂, 用于激素依赖性肿瘤的治疗	辉瑞
Suprecur MP	布舍瑞林	PLGA	1	促性腺激素释放, 激素激动剂, 用于激素依赖性肿瘤的治疗	Aventis
Sandostatin LAR depot	奥曲肽	PLGA	1	肢端肥大症和胃肠胰内分泌肿瘤	诺华
Somatuline LA	兰瑞肽	PLGA	1	肢端肥大症	Ipsen-Beaufour
Arestin	二甲胺四环素	PLGA	0.5	牙龈疾病	OraPharma
Risperdal Consta	利培酮	PLGA	0.5	精神分裂症	杨森

注: \*: 微球注射剂缓释时间与其剂量有关, 有的产品有多个剂量规格, 其对应的缓释时间也不同。例如, 亮丙瑞林有3个不同剂量规格, 因而对应3种不同的缓释时间

## 6 凝胶注射剂

凝胶注射剂作为一种新型的给药系统, 在药物制备、生物利用度和患者用药依从性方面显示了巨大优势, 是缓控注射剂的研究热点。凝胶注射剂根据其特点可分为凝胶态注射剂和原位凝胶注射剂 2 种。其中, 原位凝胶通过局部注射给药, 可在注射部位形成固态或半固态的药物储库, 缓慢释放药物, 从而较长时间维持血药浓度。

1) 凝胶态注射剂是利用化学合成的聚合物为骨架, 制成流动性好的凝胶, 再将药物溶解或混悬于凝胶中, 通过注射剂注入体内, 在体内聚合物凝结、固化、沉淀, 形成含药的聚合物凝胶骨架, 随着凝胶骨架在体内降

解, 药物从凝胶骨架中释放。即聚合物作为药物的载体, 注入机体后在机体注射部位形成药物储库, 长效释药。凝胶态注射剂作为新型注射剂研究中的重要组成部分, 具有稳定、易操作、高依从性、高药效等优点。Yamamoto 等<sup>[42]</sup>通过研究凝胶载体, 将骨形态生成蛋白 2 (BMP2) 载入水凝胶中, 给小鼠皮下注射, 发现 BMP2 载入水凝胶后, 在小鼠体内保持时间明显延长, 为凝胶态注射剂的研发提供了思路。

2) 原位凝胶又称即型凝胶, 是一类可生物降解的高分子材料, 通过注射器注入体内, 由于外界的刺激, 在注射部位凝胶发生可逆形态转换, 由溶液态变为半固态凝胶。根据原位凝胶在体内作用机制的不同, 可

将原位凝胶分为物理交联(离子相互作用、温度或pH值变化、立体复合或互补结合等因素可诱导形成凝胶)和化学交联(酶催化反应、光聚合等因素可诱导形成凝胶)2类。马鹤成<sup>[43]</sup>将阿霉素与质粒 PLK1 shRNA/PEI-Lys 共同载于聚合物 PLGA-PEG-PLGA 中,制备成注射型药物和基因共载体水凝胶,将该水凝胶注入荷有骨肉瘤的大鼠皮下。研究表明,药液注入大鼠体内后形成载药凝胶,随着接触环境温度变化,载药凝胶发生理化性质变化,导致药物在体内不断释放,且在肿瘤部位维持在治疗浓度,从而达到抗肿瘤疗效。

随着制剂技术和生物技术的进一步发展,凝胶不仅可以作为长效和缓控释制剂的载体,还可以作为药物传递系统中的载体,如将凝胶技术和纳米、脂质体等其他制剂技术结合,从而发挥多种给药系统优点,达到理想治疗效果,这种新型的给药系统已成为新的

研究热点。Peng 等<sup>[44]</sup>结合凝胶技术和纳米粒技术,在可生物降解的壳聚糖/甘油磷酸二钠(CS/GP)水凝胶内包载了含有胰岛素(insulin, INS)的磷脂复合物(3-羟基丁酸与3-羟基己酸共聚酯,PHBHHx)纳米粒(NP),制备了一种新型的INS缓控释制剂。体外释药研究结果表明,在8h和16d时累积释放率分别为5.64%和12.04%,大大降低了INS的释放速率。对糖尿病模型大鼠皮下注射该制剂,其维持降糖作用时间不但可以达到5d,而且将INS生物利用度提高了3倍。可生物降解的注射用NP-CS/GP凝胶具有开发为新型降血糖超长效注射剂的潜能,且为其他生物药长效制剂的研发提供了参考。

目前,凝胶注射剂尚处于研究阶段,由于材料昂贵、载体制造工艺复杂、有机溶剂残留等问题,上市制剂产品较少(见表3)<sup>[45]</sup>。

表3 上市及在研的注射用凝胶注射剂

Table 3 Injectable gels on the market or under development

商品名	通用名	给药途径	适应证(研究阶段)
OncoGel	紫杉醇	瘤内注射	食道癌和脑肿瘤(Ⅱ期临床)
Eligard	亮丙瑞林	皮下注射	前列腺癌(已上市)
AtridoxElyzol	盐酸多西环素甲硝唑	牙周囊内注射	牙周炎(已上市)
SomatulineDepot	乙酸兰瑞肽	皮下注射	不宜手术和放疗的肢端肥大症(已上市)

另外,赢创的医疗保健业务部门提供了商品名为 Resomer<sup>[46]</sup>的一系列生物可降解聚合物,特点在于其注射后可在体内组织中降解,也具有较好的生物相容性。随着新制剂技术的发展更新,将会有越来越多的凝胶注射剂产品面世。

## 7 包合物注射剂

包合物是由客体分子(一种形状和粒度适宜的小分子,如药物活性成分),全部或部分嵌入主体分子的具有一定形状分子的空穴内形成的特殊的复合物<sup>[47]</sup>。包合物是2种分子之间相互作用而形成的,二者的化学性质不变。包合物注射剂可提高药物的溶解度、溶出速度与生物利用度,并且可以增加药物的稳定性,减少刺激性等毒副作用,还能防止挥发性成分挥发,遮盖药物的不良气味等<sup>[48]</sup>。

包合物种类较多,以环糊精为主体分子的包合物使用最为广泛。常用的环糊精包合物有 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 环糊精,其分子内为环状中空圆筒型低分子聚合物,具有空穴内部疏水、外部亲水的特性。羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD)

和磺丁基- $\beta$ -环糊精(SBE- $\beta$ -CD)是 $\beta$ -环糊精的亲水性衍生物,除具有普通包合物的优点外,还具有肾毒性小、水溶性好、溶血作用小等优点,应用更广,更适用于制备包合物注射剂<sup>[49-50]</sup>。王志远等<sup>[51]</sup>利用HP- $\beta$ -CD对大蒜油进行包合物制备,不仅提高了大蒜油的溶解度,还减少了刺激性和不良味道。陈勤等<sup>[52]</sup>研制了水溶性薄荷脑-HP- $\beta$ -CD包合物注射液,解决了薄荷脑挥发性强、难溶于水的问题,将薄荷脑制备成一种安全低毒的长效局部镇痛注射液。庄婕等<sup>[53]</sup>利用HP- $\beta$ -CD包合双氯芬酸钠并制成注射液,HP- $\beta$ -CD增加了双氯芬酸钠在水中的溶解度,使其达到有效治疗浓度。赵孝先等<sup>[49]</sup>制备了丁苯酞-SBE- $\beta$ -CD包合物,可以有效提高丁苯酞在水中的溶解性和溶出速度。周文丽等<sup>[50]</sup>制备了伏立康唑磺丁基- $\beta$ -环糊精包合物,增大了伏立康唑的溶解度,使其体外溶出加快。

国内外已有多种采用环糊精为包合材料制备成注射剂的上市品种,如伊曲康唑、齐拉西酮、尼莫地平、地塞米松等<sup>[54]</sup>。美国FDA在2014年3月批准了默沙东制药公司的泊沙康唑(posaconazole)注射剂(规格:



18 mg/mL, 商品名: Noxafil<sup>®</sup>), 这是泊沙康唑的一种静脉注射的新剂型。包合物技术提高了泊沙康唑在水中的溶解度, 为难溶性药物制成注射剂提供了很好的解决途径。

德拉沙星葡甲胺注射剂于2017年6月19日获美国FDA批准上市, 由Melinta公司在美国上市销售, 商品名为Baxdela<sup>®</sup>。德拉沙星葡甲胺是一种氟喹诺酮类抗菌药物, 用于治疗细菌性皮肤和皮肤结构感染。德拉沙星葡甲胺在不同pH介质中的溶解度均较低, 通过SBE- $\beta$ -CD对德拉沙星葡甲胺进行包合增溶, 制成冻干粉针, 简化了处方组成, 提高了安全性。

## 8 结语

新型注射剂不仅能够提高药物的稳定性和疗效, 还能显著减少给药次数, 提高患者的用药依从性, 是药物制剂发展的一个重要方向。目前新型注射剂还存在一些问题: 制剂材料昂贵、制造工艺复杂、工业生产困难, 药物及辅料在体内滞留时间过长从而导致毒性增强、疼痛以及溶剂残留等问题, 这也是目前已上市的新型注射剂较少的原因。但是, 随着制剂技术的不断发展, 这些问题将会逐步解决, 相信会有更多安全可靠的新型注射剂上市, 为广大患者带来福音。

## 【参考文献】

- [1] Bangham A D, Standish M M, Watkins J C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids[J]. *J Mol Biol*, 1965, 13(1): 238-252.
- [2] 李秀英, 曾凡, 赵曜, 等. 脂质体药物递送系统的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(16): 1904-1911.
- [3] 刘胜男, 赵志刚. 新型注射剂研究进展 [J]. 药品评价, 2010, 7(20): 10-14.
- [4] 曹纯洁. 长循环脂质体的研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2005, 23(1): 1-3.
- [5] 葛晓静. 伏立康唑长循环脂质体的制备及在大鼠体内药理学研究 [J]. 中国药师, 2017, 20(5): 820-823.
- [6] 陶灵刚. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠脂质体注射剂: 中国, 102366408A [P]. 2012-03-07.
- [7] 韩旭, 丁冠宇, 董青, 等. 基于脂质体的纳米基因载体的研究进展 [J]. 应用化学, 2018, 35(7): 735-744.
- [8] Mathiyazhakan M, Wiraja C, Xu C J. A concise review of gold nanoparticles-based photo-responsive liposomes for controlled drug delivery[J]. *Nano-Micro Lett*, 2018, 10(1): 10. Doi:10.1007/s40820-017-0166-0.
- [9] 冯莹莹, 胡海梅. 不同物质修饰的阳离子脂质体的研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(6): 490-496.
- [10] 杨振磊. 肺靶向的磷酸特地唑胺阳离子脂质体的构建及体内外评价 [D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [11] 李文杰. 叶酸偶联的阳离子脂质体共输送 Trx1 shRNA 和阿霉素用于肝癌治疗的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
- [12] 李波. 阿拉伯糖衍生物阳离子脂质体基因载体的合成与性能研究 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2017.
- [13] FDA. Application number: 22-264. Chemistry review(S) [EB/OL]. (2009-07-31) [2018-06-05]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2009/022264s000chemr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022264s000chemr.pdf).
- [14] EMA. Aripiprazole Sandoz[EB/OL]. (2015-06-25) [2018-09-08]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aripiprazole-sandoz>.
- [15] EMA. Aripiprazole Zentiva[EB/OL]. (2015-04-23) [2018-10-11]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aripiprazole-zentiva>.
- [16] FDA. Aristada (aripiprazole lauroxil) [EB/OL]. (2015-05-10) [2018-10-02]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/207533Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207533Orig1s000TOC.cfm).
- [17] Shinoda K, Lindman B. Organized surfactant systems: microemulsions[J]. *Langmuir*, 1987, 3(2): 135-149.
- [18] Mishra A, Panola R, Rana A C. Microemulsions: as drug delivery system[J]. *J Sci Innov Res*, 2014, 3(4): 467-474.
- [19] Jadhav K R, Shaikh I M, Ambade K W, et al. Applications of microemulsion based drug delivery system[J]. *Curr Drug Deliv*, 2006, 3(3): 267-273.
- [20] Bagwe R P, Kanicky J R, Palla B J, et al. Improved drug delivery using microemulsions: rationale, recent progress, and new horizons[J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2001, 18(1): 77-140.
- [21] Kreilgaard M. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54(11): S77-S98.
- [22] Zhang L, Sun X, Zhang Z R. An investigation on liver-targeting microemulsions of norcantharidin[J]. *Drug Deliv*, 2005, 12(5): 289-295.
- [23] 邓家华, 蔡伟惠, 金方. 难溶性药物注射给药系统的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2010, 41(11): 856-863.
- [24] Jung J A, Choi B M, Cho S H, et al. Effectiveness, safety, and pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of microemulsion propofol in patients undergoing elective surgery under total intravenous anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(5): 563-576.
- [25] 王晓琳, 栾瀚森, 杨莉, 等. 国外上市新型注射剂的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(1): 60-67.
- [26] Cai W, Deng W, Yang H, et al. A propofol microemulsion with low free propofol in the aqueous phase: formulation, physicochemical

- characterization, stability and pharmacokinetics[J]. *Int J Pharm*, 2012, 436(1): 536-544.
- [27] Desai M P, Labhasetwar V, Walter E, *et al.* The mechanism of uptake of biodegradable microparticles in Caco-2 cells is size dependent[J]. *Pharm Res*, 1997, 14(11): 1568-1573.
- [28] Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, 55(3): 329-347.
- [29] Panyam J, Sahoo S K, Prabha S, *et al.* Fluorescence and electron microscopy probes for cellular and tissue uptake of poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanoparticles[J]. *Int J Pharm*, 2003, 262(1/2): 1-11.
- [30] Chertok B, Moffat B A, David A E, *et al.* Iron oxide nanoparticles as a drug delivery vehicle for MRI monitored magnetic targeting of brain tumors[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(4): 487-496.
- [31] Sofias A M, Dunne M, Storm G, *et al.* The battle of "nano" paclitaxel[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 122: 20-30.
- [32] Lee S W, Yun M H, Jeong S W, *et al.* Development of docetaxel-loaded intravenous formulation, Nanoxel-PM™ using polymer-based delivery system[J]. *J Controlled Release*, 2011, 155(2): 262-271.
- [33] Nam H Y, Kwon S M, Chung H, *et al.* Cellular uptake mechanism and intracellular fate of hydrophobically modified glycol chitosan nanoparticles[J]. *J Controlled Release*, 2009, 135(3): 259-267.
- [34] 张恩惠. 多西紫杉醇/壳聚糖靶向载药系统的制备及抗肿瘤活性研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2017.
- [35] Kawaguchi H. Functional polymer microspheres[J]. *Prog Polym Sci*, 2000, 25(8): 1171-1210.
- [36] Mathiowitz E, Jacob J S, Yong S J, *et al.* Biologically erodable microspheres as potential oral drug delivery systems[J]. *Nature*, 1997, 386(6623): 410. Doi: 10.1038/386410a0.
- [37] Shive M S, Anderson J M. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(1): 72-82.
- [38] Cohen S, Yoshioka T, Lucarelli M, *et al.* Controlled delivery systems for proteins based on poly(lactic/glycolic acid) microspheres[J]. *Pharm Res*, 1991, 8(6): 713. Doi:10.1023/A:1015841715384.
- [39] Mathiowitz E, Saltzman W M, Domb A, *et al.* Polyanhydride microspheres as drug carriers. II. Microencapsulation by solvent removal[J]. *J Appl Polym Sci*, 2010, 35(3): 755-774.
- [40] Eldridge J H, Staas J K, Meulbroek J A, *et al.* Biodegradable microspheres as a vaccine delivery system[J]. *Mol Immunol*, 1991, 28(3): 287-294.
- [41] Edlund U, Albertsson A C. Degradable polymer microspheres for controlled drug delivery[J]. *Adv Polym Sci*, 2002, 157(1): 67-112.
- [42] Yamamoto M, Takahashi Y, Tabata Y. Controlled release by biodegradable hydrogels enhances the ectopic bone formation of bone morphogenetic protein[J]. *Biomaterials*, 2003, 24(24): 4375-4383.
- [43] 马鹤成. 可注射型 PLGA-PEG-PLGA 温敏水凝胶作为药物和基因缓释共载体在骨肉瘤治疗中的应用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [44] Peng Q, Sun X, Gong T, *et al.* Injectable and biodegradable thermosensitive hydrogels loaded with PHBHHx nanoparticles for the sustained and controlled release of insulin[J]. *Acta Biomater*, 2013, 9(2): 5063-5069.
- [45] 吕鹏. 新型注射给药系统的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(3): 333-339.
- [46] 张振东. 注射用温敏型原位凝胶研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2018, 52(1): 63-68.
- [47] 周瑜芳, 李亚, 甄卫军. 环糊精与聚合物包合物的制备、性能及应用[J]. 塑料科技, 2016, 44(8): 97-101.
- [48] 章一.  $\beta$ -环糊精包合技术研究进展[J]. 研究与开发, 2016, 42(12): 87, 100.
- [49] 赵孝先, 高玲, 梁园园, 等. 丁苯酞-磺丁基- $\beta$ -环糊精包合物的制备与表征[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(6): 762-767.
- [50] 周文丽, 张霁霁. 伏立康唑磺丁基醚- $\beta$ -环糊精包合物的制备及其体外性质研究[J]. 中国药师, 2017, 20(8): 1489-1491.
- [51] 王志远, 郭涛, 宋洪涛. 大蒜油羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物的稳定性考察[J]. 中国药房, 2006, 17(9): 656-659.
- [52] 陈勤, 郭鹏. 水溶性薄荷脑-羟丙基- $\beta$ -环糊精包合物长效镇痛注射液的研制[J]. 广东药学院学报, 2009, 25(4): 339-342.
- [53] 庄婕, 呼海涛, 乔燕萍. 羟丙基- $\beta$ -环糊精包合双氯芬酸钠注射液的制备[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(10): 1097-1101.
- [54] 张美玉, 李连达. 注射用辅料羟丙基- $\beta$ -环糊精的研究进展[J]. 中药药理与临床, 2011, 27(6): 116-121.



**【专家介绍】** 陈洪：博士，石家庄以岭药业股份有限公司研究院副院长。陈博士拥有24年在美国Adolor、J&J、Teva和Nexgen Pharma与国内以岭药业丰富的工作和管理经历；曾担任过全球最大仿制药公司Teva的分析和技术服务总监以及美国Nexgen Pharma的研发总监和高级总监。亲自领导和参与30多个新药和仿制药的研发，其中1个1类新药（Entereg）和15个ANDA固体和液体制剂产品（其中5个是以岭的ANDA）获得美国FDA批准上市。现负责以岭药业化药新药研发、一致性评价工作和国际制剂注册申报，有着丰富的团队建设、项目管理、国际认证、研发质量体系建立、制剂注册申报的经验。曾经发表了70多篇在药物研发、生物医学方面的科学论文。