长效原位成型制剂的产业化突破: 关键技术平台与转化战略

张 鑫[1,2], 郝贵周[2,3], 王兴华[4*], 尚萍萍[1,2,3*]

(1. 桂林医科大学药学院, 广西 桂林 541199; 2. 山东新时代药业有限公司, 山东 临沂 273400; 3. 山东省复杂注射剂工程技术研究中心, 山东 临沂 273400; 4. 鲁南厚普制药有限公司, 山东 临沂 276000)

摘要: 随着现代医药技术的快速发展, 长效原位成型制剂已成为药物递送领域的重要研究方向。该制剂凭借其独特的药物释放特性: 延长药效时间、提高给药精准度等优势, 为临床治疗提供了创新解决方案。本文通过系统梳理美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局等监管机构已批准产品及国内外在研管线, 深入分析了不同技术平台的特点、产业化进程中的关键技术瓶颈及未来发展趋势, 以期为我国长效制剂的产业化发展提供战略参考。

关键词: 长效制剂; 原位成型制剂; 产业化; 可生物降解聚合物; 药物递送

中图分类号: R943 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2025)10-3008-11

Industrialization breakthroughs in long-acting *in situ* forming drug delivery systems: key technology platforms, and transformation strategies

ZHANG Xin[1,2], HAO Gui-zhou[2,3], WANG Xing-hua[4*], SHANG Ping-ping[1,2,3*]

(*1. College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541199, China; 2. Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 273400, China; 3. Shandong Complex Injection Engineering Technology Research Center, Linyi 273400, China; 4. Lunan HOPE Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276000, China*)

Abstract: With the rapid development of contemporary medical technology, long-acting *in situ* forming preparations have emerged as a pivotal area of investigation in the field of drug delivery. Owing to its unique drug release characteristics, sustained therapeutic effect, enhanced dosing precision and other notable benefits, it represents a transformative approach for clinical treatment. In this study, an in-depth analysis of the characteristics of different technology platforms, the critical technical challenges in the process of industrialization and the emerging trends was conducted through a comprehensive review of products approved by FDA, EMA and other regulatory authorities and the research pipelines global and domestic. The findings aim to provide a strategic framework to support the industrialization of long-acting preparations in China.

Key words: long-acting; *in situ* depot-forming system; industrialization; biodegradable polymer; drug delivery

随着药物递送技术的快速发展, 长效原位成型制剂 (*in situ* depot-forming systems) 因其可调控的药物释放动力学特性和良好的生物相容性等显著的临床优势, 成为新型给药系统研发的热点方向。原位成型制剂是指通过特定的物理化学刺激 (如体温诱导的相转变、生理pH触发的凝胶化或溶剂交换驱动的聚合物沉淀等), 使注射部位的液态前体发生相变, 原位形成具有三维网络结构的固体植入物或半固体凝胶储库系统, 从而实现数周至数月的持续药物释放。这类制剂的显著特点: 制备工艺相对简单, 药物包封率高, 且可通过调节聚合物基质实现精准的缓控释特性, 维持靶部位的有效治疗浓度, 从而减少给药频率, 提高患者依从性[1-3]。

收稿日期: 2025-02-26; 修回日期: 2025-06-10.
基金项目: 山东省重大科技创新工程项目 (2024CXGC010618).
*通讯作者 E-mail: 771287028@qq.com; shangpingping88@163.com
DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0200

根据Grand View Research的最新市场分析数据显示, 2023年全球原位成型制剂市场规模已突破50亿美元, 且年复合增长率维持在15%以上, 展现出强劲的市场增长潜力。目前, 全球范围内已形成多个具有产业化价值的原位成型技术平台, 包括Atrigel、Biochronomer、FluidCrystal、SABER、BEPO等。这些平台在零级释放动力学调控、制剂长期稳定性及可规模化生产工艺等方面各具特色, 已成功应用于多个治疗领域。基于Atrigel技术平台开发的Eligard系列产品年销售额已超过10亿美元, 其独特的原位凝胶化机制和长达6个月的缓释效果充分验证了该技术平台的商业化价值。

本文基于最新监管审批数据, 系统梳理了美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准上市的原位成型制剂产品, 并对国内外主要制药企业的技术平台及在研管线进行了深入分析, 图1展示了国内外平台相关产品的研究进展。

1　平台技术介绍

表1总结了全球范围内主要原位成型制剂技术平台的现状, 涵盖Atrigel、Biochronomer、FluidCrystal、SABER、BEPO等国外技术平台, 以及PG-Depot、Oleogel、Semisolid Gel、Liquid-Crystalline Gel等国内技术平台。国外技术平台已成功开发出多个上市产品, 如注射用醋酸亮丙瑞林混悬液、丁丙诺啡缓释注射剂、利培酮长效注射剂等, 主要用于肿瘤、精神疾病、术后镇痛等领域; 同时, 多个创新品种处于临床研究阶段, 涵盖从I期到III期的不同进展。国内技术平台在长效镇痛、麻醉等领域取得显著进展, 部分产品已进入III期临床或提交上市申请。整体来看, 原位成型制剂技术正朝着更精准的释放控制、更广泛的适应症拓展方向发展。

1.1　Atrigel递送技术: 相分离驱动的商业化典范

1.1.1　技术原理　Atrigel药物递送系统是基于相分离原理, 即聚合物在机体注射部位沉淀的原位成型系统。将水不溶性的聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (poly lactic-*co*-glycolic acid, PLGA) 溶解在具有生物相容性的*N*-甲基-2-吡咯烷酮 (*N*-methyl-2-pyrrolidone, NMP) 中, 并与药物混合, 形成溶液或者混悬液。皮下注射后, 有机溶剂迅速向周围组织扩散, 致使PLGA纳米微粒所处环境的溶剂浓度急剧下降; 同时体内水分持续渗入溶液体系。随着有机溶剂不断扩散以及水分逐渐渗透, PLGA纳米微粒的溶解性改变, 微粒间相互作用增强。纳米微粒开始聚集、融合, 逐步构建起三维网络结构, 完成凝胶化过程。在此过程中, PLGA纳米微粒主要依靠范德华力以及分子间的缠结作用, 稳定所形成的三维网络结构。凝胶形成后, 药物被包裹于PLGA构成的三维网络结构内部。药物释放过程复杂, 主要通过扩散和凝胶溶蚀两种机制。对于小分子药物, 扩散机制起主导作用, 药物分子在凝胶网络间隙中, 沿浓度梯度向周围组织扩散。由于凝胶网络的阻碍, 药物扩散速率较为缓慢, 从而实现长效释放; 对于大分子药

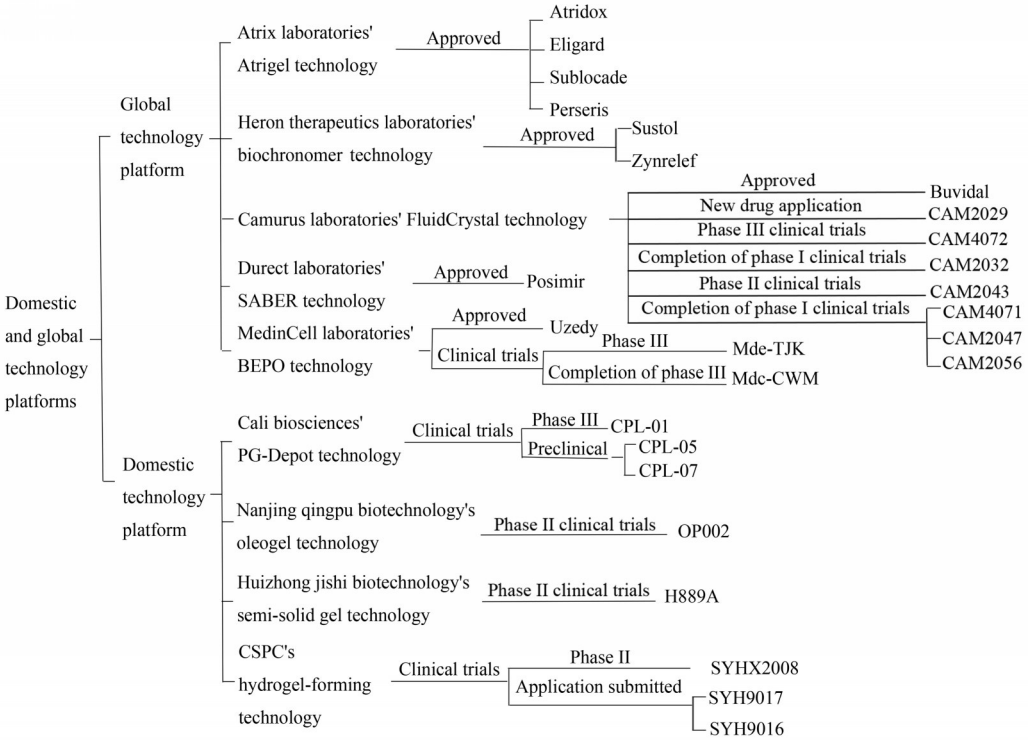


Figure 1　Domestic and foreign technology platforms and clinical overview

Table 1 *In situ* forming preparation products listed worldwide. PLA: Polylactic acid; NMP: *N*-Methyl-2-pyrrolidone; PLGA: Poly (lactic-*co*-glycolic acid); TEG-POE: Triethylene glycol polyorthoester; MPEG: Methoxypolyethylene glycol; DMSO: Dimethyl sulfoxide; SPC: Soybean phosphatidylcholine choline; EtOH: Ethanol; SAIB: Sucrose acetate isobutyrate; mPEG-PDLLA: Methoxy poly (ethylene glycol)-b-poly (*D*, *L*-lactide); PDLLA-PEG-PDLLA: Poly (*D*, *L*-lactide) -b-poly (ethylene glycol) -b-poly (*D*, *L*-lactide); MCT: Medium chain triglycerides; DAG: Diacylglycerol; PC: Phosphatidylcholine; PONV: Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting; CINV: Chemotherapy-induced nausea and vomitin; NETs: Neuroendocrine tumors

Global technology platform	Code names/ product name	Active ingredient	Pharmaceutical excipient	Indication	Development progress
Atrigel	Atridox	Doxycycline hyclate	PLA, NMP	Periodontitis	Launched in 1998
	Eligard	Leuprolide acetate	PLGA, NMP	Advanced prostate cancer	Launched in 1998
	Sublocade	Leuprolide acetate		Opioid detoxification	Launched in 2017
	Perseris	Risperidone		Schizophrenia	Launched in 2018
	Camcevi	Leuprolide mesylate		Advanced prostate cancer	Launched in 2021
Biochronomer	Sustol	Leuprolide mesylate	TEG-POE, MPEG	PONV	Launched in 2016
	Zynrelef	Bupivacaine/ meloxicam	TEG-POE, DMSO, triacetin, maleic acid	Postoperative somatic pain	Launched in 2020
FluidCrystal	Buvidal	Buprenorphine	SPC, dioleoylglycerol, EtOH/NMP	Opioid detoxification	Launched in 2018
	CAM2029	Octreotide	Neutral diacylglycerols/ tocopherols, phospholipids, biocompatible organic solvents	Acromegaly	New drug application
	CAM4072	Setmelanotide		Monogenic obesity	Phase III clinical trials
	CAM2032	Leuprolide acetate		Prostate cancer	Completion of phase II clinical trials
	CAM2043	Treprostinil		Raynaud's phenomenon and pulmonary arterial hypertension	Phase II clinical trials
	CAM4071	Pasireotide		Acromegaly	Completion of phase I clinical trials
	CAM2047	Granisetron		CINV	Completion of phase I clinical trials
	CAM2056	Semaglutide		Metabolic diseases	Phase 1 clinical trials
SABER	Posimir	Bupivacaine	Benzyl alcohol, SAIB	Postoperative analgesia	Launched in 2021
BEPO	Uzedy	Risperidone	mPEG-PDLLA, PDLLA-PEG-PDLLA, organic solvents	Schizophrenia	Launched in 2023
	Mdc-TJK	Olanzapine		Psychosis	Completion of phase III clinical trials
	Mdc-CWM	Celecoxib		Acute pain and inflammation	Phase III clinical trials
PG-Depot technology	CPL-01	Ropivacaine	Lecithin, MCT, bile salts, water	Long-acting analgesia	Phase III clinical trials
	CPL-05	Meloxicam		Analgesic and anti-inflammatory	Preclinical phase
	CPL-07	Alfaxalone		Anesthesia and sedation	Preclinical phase
Oleogel technology	QP002	Bupivacaine	Liquid oil, gelator, organic solvent	Postoperative analgesia	Phase II clinical trials
Semisolid gel technology	H889A	Bupivacaine/ celecoxib	Glycerol ester mixtures, castor oil	Postoperative analgesia for various surgeries	Phase II clinical trials
Liquid-crystalline gel technology	SYHX2008	Octreotide	Unspecified	Acromegaly and NETs	Phase II clinical trials
	SYH9017	Semaglutide	Unspecified	Weight management in adults with overweight or obesity	Clinical trial application submitted
	SYH9016	Leuprolide	DAG, PC, EtOH, water, lipophilic acids	Solid tumors, endometriosis	Clinical trial application submitted

物, 凝胶溶蚀过程更为关键。随着时间推移, 体内的酶或水解作用逐步降解PLGA聚合物链, 致使凝胶结构逐渐瓦解, 药物随之释放。聚合物沉淀的速度与有机溶剂的性质直接相关, 有机溶剂与水混溶性越好, 聚合物沉淀速度越快。同时, 药物释放速度与聚合物沉淀所形成的凝胶内部结构如聚合物类型及其分子质量、药物浓度比例等因素有关[4]。

1.1.2 产品管线 Atridox是首个采用Atrigel技术于

1998年获得FDA批准上市的产品。采用双注射器混合系统, 一支装载由聚乳酸 (polylactic acid, PLA) 和NMP组成的Atrigel递送基质; 另一支含有50 mg盐酸多西环素活性成分。在使用前需充分混合均匀, 混合均匀后呈现淡黄色或黄色的黏稠液体形态, 随后通过专用注射器精确递送至牙周袋内, 能在牙周炎的病灶部位持续释放其活性成分长达1周[5]。Atridox 50 mg制剂中, PLA用量为165.15 mg (36.7%, *w*/*w*), NMP用量为284.85 mg (63.3%, *w*/*w*)。产品主要优势在于局部药物递送可显著提高多西环素在病变部位的浓度, 同时减少全身暴露和不良反应。在其说明书中表明, Atridox治疗后, 牙周袋内牙龈卟啉单胞菌的数量减少90%以上, 病原菌的抑制效果可持续3～6个月。

2002年基于Atrigel递送平台研发的注射用醋酸亮丙瑞林混悬液获得FDA批准上市。该产品获批的首个醋酸亮丙瑞林规格为7.5 mg, 采用每月一次皮下注射给药, 后续扩展至22.5 mg (3个月)、30 mg (4个月)及45 mg (6个月) 3种规格, 用于晚期前列腺癌的姑息治疗。其制剂采用双室预充式注射器设计, 分别装载醋酸亮丙瑞林微粉化原料药及Atrigel递送系统, 使用前需在30 min内混合形成均一混悬液[6], 它的剂量规格及制剂组成详见表2。该药物的优势在于可通过调整PLGA中乳酸、羟基乙酸的摩尔比实现1、3、4、6个月不同的药物释放周期, 从而显著提高患者依从性并维持稳定的睾酮抑制水平[7]。醋酸亮丙瑞林混悬液采用皮下注射 (腹部或上臂), 针头更短, 而亮丙瑞林微球需深部肌内注射 (如臀部), 注射疼痛感更明显。同时皮下注射操作更简便, 患者可自行完成。

Table 2　Dosage specifications and product formulations of leuprorelin acetate SR for injection. LA: Lactic acid; GA: Glycolic acid; NMP: *N*-Methyl-2-pyrrolidone

Eligard formulation/mg	LA∶GA	Polymer quantity/mg	NMP quantity/mg
7.5	50∶50	82.5	160.0
22.5	75∶25	158.6	193.9
30.0	75∶25	211.5	258.5
45.0	85∶15	165	165

2021年05月, 甲磺酸亮丙瑞林长效注射乳剂获得FDA批准, 用于晚期前列腺癌的治疗。该制剂采用每6个月一次皮下注射的给药方案, 预充式注射器中包含42 mg亮丙瑞林 (甲磺酸盐)、184 mg PLA及136 mg NMP, 形成灰白色至淡黄色的均质乳剂体系。作为Eligard技术的升级产品, 通过使用甲磺酸亮丙瑞林作为活性药物成分, 显著降低了多肽与有机溶剂中聚合物的分子间作用力, 从而实现了单室预充式注射器的稳定性设计。这一改进不仅简化了临床操作流程, 还提升了产品的储存稳定性和使用便捷性, 同时保持了药物的可控释放特性[8]。目前, 以化学药品注册分类5.1类 (适应症: 晚期前列腺癌) 和2.4类 (适应症: 儿童中枢性性早熟) 将甲磺酸亮丙瑞林长效注射乳剂引入中国市场, 该产品是国内首个获批临床研究的6个月长效原位凝胶制剂, 标志着我国在长效缓释制剂领域实现了重要突破。

2017年11月, FDA批准了丁丙诺啡缓释注射剂 (Sublocade), 这是全球首个每月给药一次的丁丙诺啡制剂, 用于治疗阿片类药物依赖, 适用于已接受至少7天口腔或舌下含服丁丙诺啡治疗并调整至合适剂量的患者。该药物核心成分为可生物降解的PLGA (50∶50)及生物相容性溶剂NMP, 剂量规格和产品配方见表3。该制剂采用预充式注射器设计, 药物与Atrigel递送系统结合, 通过19G针头皮下注射给药[9]。相较于每日口服舌下片或每周透皮贴剂, 大幅减少给药频率, 每月给药一次即可维持持续稳定的血药浓度, 显著降低用药波动及滥用风险。在临床开发策略差异化竞争中, 相较于竞品纳曲酮微球 (仅用于复发预防) 和丁丙诺啡植入剂 (需手术), 该产品兼具无创给药 (无需植入/取出手术) 和快速起效 (首剂后即达治疗浓度) 优势。

Table 3　Dosage specifications and product formulations of Sublocade and Perseris

Formulation/mg		Polymer quantity/mg	NMP quantity/mg	Formulation volume/mL
Sublocade	100	178	278	0.5
	300	533	833	1.1
Perseris	90	228	282	0.6
	120	304	376	0.1

2018年07月, FDA批准了利培酮长效注射剂 (Perseris), 该产品为首个每月一次的利培酮皮下注射制剂, 用于治疗成年患者的精神分裂症[10], 其剂量规格和产品配方见表3。该产品采用无菌双注射器混合系统, 包含一支预充NMP溶解PLGA的液体注射器和一支预充利培酮粉末 (白色至黄色) 的注射器。使用前, 通过专用连接器将两支注射器连接并混合, 形成稳定的混悬液。混合后的制剂经腹部皮下注射给药, 药物释放通过扩散–降解双重机制实现, 确保利培酮在28天内维持治疗窗内的血药浓度, 为患者提供持续稳定的治疗效果。相较于传统利培酮微球, 该产品具有显著的临床优势, 在首次注射后4～6 h即可达到治疗血药浓度, 无需像利培酮微球联用3周口服利培酮补充。这一特性显著简化了治疗方案, 避免了因漏服口服药导致的疗效波动。利培酮长效注射剂为每月一次皮下

注射 (腹部或上臂), 而微球需每 2 周肌注一次。更长的给药间隔减少了患者就医频率, 尤其适用于依从性差的精神分裂症患者。

1.2 Biochronomer 技术: pH 响应型聚原酸酯创新

1.2.1 技术原理 Biochronomer 技术核心为聚原酸酯 (poly orthoester, POE), 这是一类具有 pH 敏感原酸酯键的生物可降解聚合物, 可以实现药物的缓释递送。Biochronomer 是第 4 代 POE 技术, 其关键成分包括二亚乙基四氧杂螺十一烷、三甘醇和三甘醇聚乙交酯 (图 2)。当聚合物暴露于水环境时, 酯键断裂生成可快速清除的聚合物碎片。单体二醇中的短链乙醇酸酯 (潜在酸源) 通过水解精确控制材料的侵蚀速率。通过优化单体选择, Biochronomer 技术可制备出多种物理形态, 从硬质玻璃状材料到半固体, 从而支持多种剂型的开发。其半固态技术的显著优势在于, 药物可通过简单混合过程制备成室温可注射的配方, 极大提升了制剂的可操作性和临床应用便利性。聚原酸酯溶液注入体内特定部位后, 体内复杂的生理环境成为触发凝胶化的关键因素。一方面, 体内充足的水分促使有机溶剂逐渐扩散并被稀释, 致使聚原酸酯的溶解性降低; 另一方面, 体内存在的多种生物活性物质, 如酶等, 可能与聚原酸酯发生相互作用。在这些因素共同作用下, 聚原酸酯分子链间相互作用增强, 开始彼此缠绕、聚集, 完成原位凝胶化过程。药物的释放主要依赖凝胶的溶蚀以及自身的扩散。故溶剂种类、用量、聚原酸酯材料种类、用量均影响药物释放速度[11]。

1.2.2 产品管线 格拉司琼注射液是基于此技术的首款原位成型制剂, 其制剂特性为无菌、透明且色泽范围从无色至微黄色的黏性溶液, 规格为 10 mg, 配方中的聚合物成分包括三乙二醇聚原酸酯 (triethylene glycol polyorthoester, TEG-POE)、甲氧基聚乙二醇, 它们的成分含量分别为 228 和 98 mg, 整个配方体积为 0.4 mL。该制剂采用预充式注射器包装, 通过创新的缓释技术, 单次注射即可预防化疗后急性 (24 h 内) 和迟发性 (2～5 天) 恶心呕吐, 显著降低了给药频率, 优化了治疗依从性, 在改善 CINV 控制效果的同时, 提升了患者生活质量。格拉司琼注射液是首个获批的基于 Biochronomer 技术的药物, 验证了该递送平台的可行性, 为长效注射剂型的研发提供了新的技术路径[12]。

Zynrelef (HTX-011) 是全球首个长效布比卡因美洛昔康复方制剂, 先后于 2020 年 09 月和 2021 年 12 月获得 EMA 和 FDA 的正式批准, 产品配方包含药物成分布比卡因 29.25 mg·mL^{-1}、美洛昔康 0.88 mg·mL^{-1}, 辅料成分 TEG-POE 730 mg·mL^{-1}、三醋精 293 mg·mL^{-1}、二甲基亚砜 117 mg·mL^{-1} 及马来酸 0.59 mg·mL^{-1}。布比卡因、美洛昔康通过双重机制协同镇痛, 布比卡因阻断钠离子通道, 抑制痛觉神经传导; 美洛昔康抑制 COX-2 酶, 减少炎症因子释放, 缓解术后炎性疼痛。相比单一局麻药 (如 Exparel), Zynrelef 通过双重靶点覆盖急性疼痛与炎性疼痛, 满足减少阿片类药物使用需求[13], 其给药方式简便, 采用涂布式给药, 在手术部位涂布药物后缝合伤口即可。单次注射后, 药物在手术部位持续释放 72 h 以上, 覆盖术后疼痛高峰期。同时局部靶向, 高浓度药物局限于给药部位, 降低全身毒性风险。Zynrelef 成功验证了多靶点联合加载体创新的开发逻辑, 为术后非阿片镇痛提供了新选择。

1.3 FluidCrystal 技术: 液晶凝胶的精准调控

1.3.1 技术原理 FluidCrystal 是长效注射制剂平台。FluidCrystal 技术原理图如图 3 所示, 该技术基于药物在脂质溶液中的溶解特性, 其脂质分子具双亲性结构, 包括亲水极性头和疏水非极性尾。初始状态下, 脂质分子分散于特定有机溶剂, 通过疏水作用自发组装成胶束、囊泡等有序聚集体, 形成均相溶液体系。该体系中, 脂质聚集体通过范德华力及弱氢键维持动态平衡, 确保体系稳定性。注入体内特定部位后, 体内环境变化迅速触发液致结晶与凝胶化。脂质分子间相互作用增强, 使原本稳定的聚集体结构改变。同时体温也会影响脂质分子热运动。综合作用下, 脂质分子开始有序排列, 先生成微小晶核。这些晶核成为结晶生长起始点, 周围脂质分子依特定晶格结构向其聚集, 晶体逐渐长大。大量晶体相互交织、连接, 构建三维网络结构。此过程中, 溶剂分子被包于晶体网络间隙, 体系流动性显著下降, 最终原位凝胶化。亲水性药物可包于脂质聚集体亲水内核, 如胶束中心或囊泡内水相; 疏水性药物则插入脂质分子疏水尾间。药物释放动力学由液晶基质的逐步降解控制, 释放周期可根据制剂组成

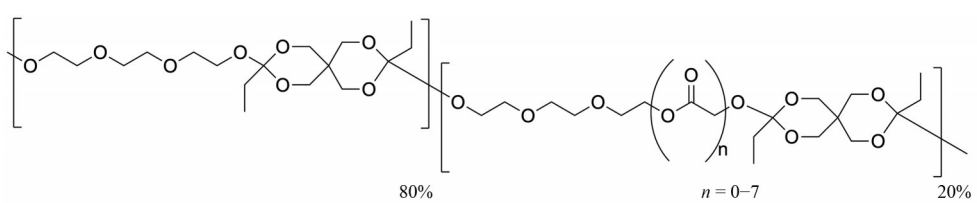


Figure 2 The specific structural formula of polyacid ester

调节, 范围从数天至数月。该技术平台的核心组分包括中性二酰基甘油、生育酚、磷脂及生物相容性的有机溶剂。所形成的液晶凝胶具有优异的生物黏附性和可降解性, 同时保持注射时的良好流动性, 可通过标准细针进行皮下给药。其制剂设计具有高度灵活性, 可适配不同极性、分子质量范围 (从小分子到多肽类药物) 及载药量的药物, 在长效缓释制剂领域展现出显著的技术优势和应用潜力[14]。

1.3.2　产品管线　2023年05月, 基于FluidCrystal技术开发的丁丙诺啡缓释注射剂 (Brixadi) 获FDA批准上市, 分为周制剂和月制剂, 剂量规格和产品配方见表4。该药物采用皮下注射方式, 用于治疗阿片类药物成瘾[15], 它是一种无菌、淡黄色至黄色透明的长效注射液, 单剂量装载于预填充注射器中, 脂基液体中溶解有丁丙诺啡。该产品提供灵活的剂量选择 (如每周小剂量调整), 适合治疗初期或需逐步减量的患者。同时采用23G细针头, 可在臀部、大腿、腹部或上臂注射, 稳定性优良, 无需冷藏, 降低了运输和储存成本。此外, 在确定患者的耐受度后, 可直接用于启动治疗, 无需预先使用每日一次经黏膜吸收的丁丙诺啡产品。

Table 4　Dosage specifications and product formulations of Brixadi. GDO: Glyceryldioleate

Dosage form	Formulation composition (*v*/*v*)
Weekly formulation (8/16/24/32 mg)	EtOH 12%, GDO 43%, SPC
50 mg·mL^{-1} bupivacaine	41%
Monthly formulation (64/96/128 mg)	NMP 31%, GDO 24%, SPC
356 mg·mL^{-1} bupivacaine	15%

基于FluidCrystal技术平台的长效制剂研发进展已覆盖多肽、小分子及生物大分子药物领域。奥曲肽月制剂 (CAM2029) 在针对肢端肥大症患者的III期临床研究中展现出显著的临床获益, 目前已完成新药上市申请提交。与现有市场主导产品奥曲肽微球相比, 该制剂具有更优的药代动力学特征, 可显著提高奥曲肽的生物利用度和血药浓度–时间曲线下面积, 从而有望实现更佳的治疗效果。相较于传统长效微球制剂, CAM2029采用创新的给药系统, 通过预充式笔型注射器实现便捷的患者自我给药, 显著提升了用药依从性和治疗便利性[16]。同时, 包括醋酸亮丙瑞林 (促性腺激素释放激素类似物)、曲前列尼尔 (前列环素类似物)、格拉司琼 (5-HT3受体拮抗剂)、帕瑞肽 (生长抑素类似物) 及司美格鲁肽 (GLP-1受体激动剂) 在内的多个品种已分别推进至临床II/III期研究阶段。FluidCrystal技术通过其特有的液晶相变调控机制, 可实现对不同分子质量、Log*P*值药物的精准控释, 平台普适性在同类技术中具有显著优势。

1.4　SABER技术

1.4.1　技术原理　蔗糖乙酸异丁酸酯 (sucrose acetate isobutyrate, SAIB) 是一种可生物降解的原位凝胶基质材料, 具有良好安全性和应用潜力。SAIB是蔗糖分子中8个羟基被乙酸基和异丁酸基取代生成的短链酯。SABER技术原理图如图4所示, SABER技术基于原位凝胶技术, 其释药机制依赖于溶剂扩散。与PLGA不同, SAIB是一种小分子物质, 以高黏度和疏水性液体形式存在。水不溶性的SAIB被良溶剂溶解后黏度降低, 便于注射; 注入体内后, 良溶剂迅速散失, SAIB分子间的相互作用增强, 亲脂性部分开始相互靠拢聚集, 形成微小的聚集体。同时, 由于水分的渗入, SAIB分子中的酯基可能发生一定程度的水解, 这一过程可能改变分子的局部结构和相互作用方式。随着聚集体的不断增大和相互连接, 逐渐构建起三维网络结构。在此过程中, 溶剂分子被包裹在网络间隙中, 体系的流动性急剧下降, 最终形成药物储库。SAIB在体内广泛代谢为蔗糖和部分酰化的蔗糖, 这些代谢产物易于吸收并迅速从体内清除。对于此类原位凝胶, 溶剂种类与浓度的选择直接影响注射溶液的黏度, 而溶剂的扩散时间决定了药物的突释程度[17]。

1.4.2　产品管线　基于本技术的产品布比卡因缓释注射液, 于2021年02月获得FDA批准上市, 适用于关节镜下肩峰下减压手术后72 h内的镇痛治疗, 通过直接注射至肩峰下间隙实现[18]。剂量规格和产品配方涉及布比卡因、辅料苯甲醇以及SAIB, 含量分别为132、220和725 mg·mL^{-1}, 配方总体积为5 mL。SAIB可精确控制药物的降解和释放, 与Atrigel等聚合物系统相比, SABER技术的主要优势在于溶液黏度和溶剂浓度

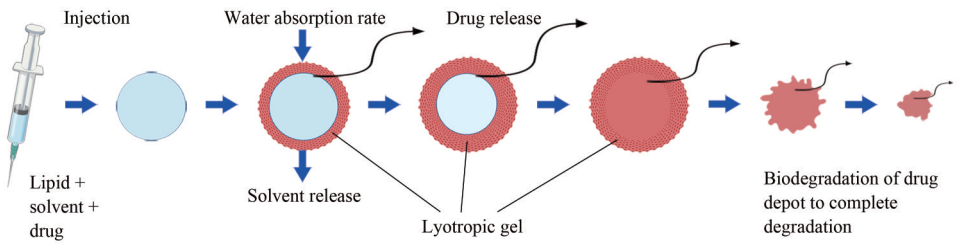


Figure 3　Technical schematic diagram of FluidCrystal

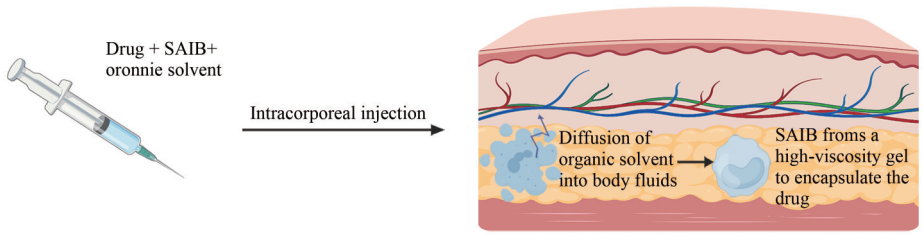


Figure 4 Technical schematic diagram of SABER. SAIB: Sucrose acetate isobutyrate

较低, 注射更便捷, 同时具有超高载药量, 单剂量达660 mg布比卡因 (5 mL), 为同类产品最高。然而, 其安全性和有效性尚未在其他外科手术中得到充分验证, 国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 基于有限的数据和获益−风险评估, 未将其列为化学仿制药参比制剂。

1.5 BEPO技术

1.5.1 技术原理 BEPO技术平台的制剂体系由二嵌段和三嵌段共聚物、有机溶剂及活性药物成分 (active pharmaceutical ingredient, API) 构成。BEPO体系组成如图5所示, 该技术采用具有两亲性特征的嵌段共聚物, 其中亲水性嵌段为聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG), 疏水性嵌段为聚*DL*-乳酸 (poly *D*,*L*-lactide, PDLLA), 分别形成甲氧基聚乙二醇−聚*D*,*L*-乳酸 (methoxy poly-ethylene glycol-b-poly *D*, *L*-lactide, mPEG-PDLLA) 和聚*D*,*L*-乳酸−聚乙二醇−聚*D*,*L*-乳酸 (poly *D*,*L*-lactide-b-polyethylene glycol-b-poly *D*,*L*-lactide, PDLLA-PEG-PDLLA) 结构。在初始溶液中, 聚合物分子间通过范德华力、氢键等弱相互作用维持相对稳定的分散状态, 经皮下注射后, 体温升高使分子热运动加剧, 增强了分子活性。同时有机溶剂扩散被稀释, 改变了共聚物分子周围的溶剂环境, mPEG-PDLLA和PDLLA-PEG-PDLLA分子的PEG段与水分子相互作用增强, PDLLA段间的疏水性相互作用也因溶剂极性改变而调整, 这促使聚合物开始聚集、融合, 随着聚集程度加深, 逐渐形成药物储库系统, API被包载于聚合物基质中。通过精确调控共聚物的亲疏水平衡及其组成比例, 可实现药物储库吸湿性能的优化及API释放动力学的精准调控[19]。

1.5.2 产品管线 2023年04月, FDA批准利培酮缓释注射混悬液用于治疗成人精神分裂症, 该药物是一种无菌, 白色到灰白色不透明的黏性混悬液, 用于腹部或上臂后部皮下给药。其处方组成为利培酮 (30%, *w*/*w*)、二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO, 45%, *w*/*w*)、mPEG-PDLLA (15%, *w*/*w*)、PDLLA-PEG-PDLLA (10%, *w*/*w*)。针对精神分裂症治疗需求, 设计了7种剂量规格 (50～250 mg) 及双频次方案 (每月或每两月一次), 实现高度个体化治疗。相较同类产品利培酮长效注射剂及利培酮微球 (需联用3周口服药), 利培酮缓释注射混悬液无需补充给药, 单次给药后6～24 h内可达到治疗血药浓度, 显著提升患者依从性[20]。

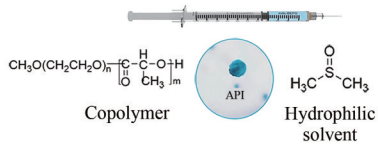


Figure 5 Composition of BEPO technical components

奥氮平是一种用于治疗精神分裂症和双相情感障碍的非典型抗精神病药物, 其优势在于对阳性和阴性症状均有显著疗效, 且锥体外系不良反应较少。现有奥氮平缓释注射混悬液存在注射后谵妄/镇静综合征 (postoperative delirium/sedation syndrome, PDSS) 的黑框警告, 主要与肌注后药物突释导致的血药浓度快速升高有关。为解决这一安全性问题, 研究者采用BEPO共聚物技术平台, 构建药物递送系统, 实现对奥氮平的缓控释给药 (项目代号TEV-749)。该创新制剂目前已顺利完成III期临床试验, 达到主要研究终点, 并证明可避免药物突释导致的PDSS风险[21]。

研究人员利用BEPO长效技术平台共同开发6种化药小分子以及多肽大分子药物 (目前尚未公开), 充分体现了BEPO技术平台在长效药物递送领域的巨大潜力。

1.6 PG-Depot技术

1.6.1 技术原理 PG-Depot平台是一种基于单相磷脂凝胶的创新递送系统, 具体原理如图6所示, 由磷脂酰胆碱、中链甘油三酯、胆汁盐和水组成均质可过滤体系。该技术的优异注射性能源于均质化工艺形成的亚微米级磷脂颗粒。在制备过程中, 纳米级磷脂颗粒通过自组装形成类“气球”状的可变形有序结构, 其间隙由水分子填充。脱水过程中, 间隙体积最小化导致“气球”结构发生形变并相互压缩, 形成刚性凝胶网络, 同时保持颗粒间的独立性。在外力作用下 (如注射器活塞推力), 凝胶因微小独立磷脂颗粒的存在而易于形变, 其流变特性与针孔直径高度适配, 从而展现出卓越的注射性能[22]。

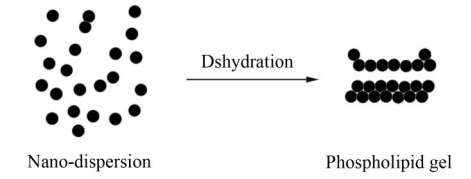


Figure 6　PG-Depot technology schematic diagram

1.6.2　产品管线　基于PG-Depot技术平台开发的罗哌卡因长效制剂 (CPL-01) 可有效满足围手术期长效局部镇痛的临床需求。CPL-01针对疝气修补术和拇囊炎切除术后镇痛临床试验正处于国际多中心III期阶段。该制剂通过单次局部给药即可实现72 h的持续镇痛效果, 显著降低术后阿片类药物使用量。其独特的制剂特性无需依赖镇痛泵等辅助设备, 极大提升了临床使用的便捷性并降低了医疗成本。临床II期研究数据表明, 与安慰剂组相比, CPL-01治疗组在术后疼痛强度评分和阿片类药物使用量等关键疗效终点上均显示出统计学显著优势, 且安全性与耐受性良好。目前全球范围内尚无已获批上市的罗哌卡因长效制剂, 加立生科的CPL-01是全球处于临床试验阶段的五款罗哌卡因长效镇痛注射液候选药物之一, 且是唯一一款在中国和美国同时进行临床试验并处于临床III期的产品, 若成功上市, 将具备先发优势。

1.7　油凝胶技术

1.7.1　技术原理　油凝胶技术 (XisGel专利缓释系统) 由亲脂性液体基质 (如蓖麻油)、功能性凝胶因子及有机溶剂构成。该技术通过引入特定分子结构的凝胶因子, 形成热可逆性半固体分散体系。凝胶因子分子兼具亲脂性基团、分子间作用位点及表面活性特性, 结构式如图7所示。在常温下, 体系呈现半固体或溶液态; 与生物体液接触后, 发生相转变形成药物储库。其独特之处在于其温度响应特性: 在较低温度下呈溶胶态, 随着温度升高, 通过分子自组装或结晶构建三维网络结构, 从而实现对亲脂性液体的固化和流动性控制[23]。

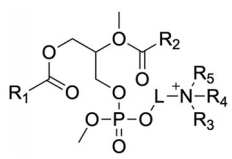


Figure 7　The specific structural formula

1.7.2　产品管线　QP002是基于XisGel长效缓释注射剂平台技术开发的布比卡因缓释制剂, 已完成I/II期临床试验, 正在为开展III期临床试验作准备。QP002是国内首款开发的可灌注给药的长效术后镇痛新药, 可适用于多种手术场景, 为临床医生提供了新的便捷术后镇痛选择。相较于同类产品, 其在技术性能上具有显著优势: 可实现精准局部定位给药, 具有更高的载药密度 (给药体积更小), 且载体材料表现出优异的局部组织相容性, 显著提升了临床应用的便利性。

1.8　半固体凝胶技术

1.8.1　技术原理　以蓖麻油酸甘油三酯为基础成分, 混合熔点在37～100 ℃甘油酯作为胶凝剂。蓖麻油酸甘油三酯具有良好的溶解性和生物相容性, 而特定熔点的胶凝剂可与蓖麻油酸甘油三酯相互作用, 形成半固体凝胶的稳定结构[24]。该体系通过载体的生物蚀解特性和药物在载体中的扩散实现药物的持续释放。在生理环境中, 载体成分会逐渐被酶分解或侵蚀, 使包裹的药物逐步释放。同时, 药物因浓度差从高浓度凝胶内部向周围环境扩散。通过合理选择载体成分及控制比例, 可调节药物释放速度, 实现长时间持续释放, 避免突释现象。该半固体制剂具有优异的缓释特性, 载药量可达20% (*w*/*w*), 同时维持极低黏度, 可通过27G以下细针头完成注射。

1.8.2　产品管线　基于该技术平台开发的H889A是布比卡因和塞来昔布的复方制剂, 布比卡因作为局麻药, 通过阻断神经冲动传导发挥局部麻醉作用, 塞来昔布是非甾体类抗炎药, 具有抗炎、镇痛作用, 二者结合可从不同机制协同作用, 增强镇痛效果并减轻炎症反应。目前已开展涉及拇囊炎、胸外科、妇科、肝胆外科、骨科和腹部疝修补的5项I期临床, 并正在进行拇囊炎/拇外翻矫形手术患者术后镇痛的II期临床研究。初步研究数据表明, 该制剂具有良好的安全性和患者耐受性, 为其后续临床开发提供了重要的循证医学依据。

1.9　改良的液致结晶凝胶技术

FluidCrystal技术存在一定局限性, 主要是关键辅料二酰基酯和磷脂易降解, 且与多肽药物相容性较差; 同时, 制剂黏度高, 导致难以过滤除菌。研究人员针对上述问题对FluidCrystal技术进行了优化, 在开发亮丙瑞林缓释制剂时, 首先通过添加极性溶剂 (水、乙醇等) 降低制剂黏度, 使其可通过27G针头顺利注射, 从而减轻注射疼痛感并提高患者的依从性; 然后再与磷脂酰胆碱、二酰基甘油酯混合均匀后, 加入脂溶性酸调节pH至适宜的范围, 以保证亮丙瑞林的稳定性。目前, 该制剂已获批临床[25]。推测基于该技术平台同步开发的创新制剂还包括奥曲肽长效注射液和司美格鲁肽长效注射液。其中奥曲肽长效注射液与传统短效注射剂和长效微球制剂相比, 具有即用型特点, 无需复溶操作, 且采用更小规格注射针头 (27G以下), 显著降低了注射部位反应, 提高了患者用药依从性。临床前研究显示, 该长效制剂的生物利用度显著优于注射用奥

曲肽微球, 表明药物能更高效地被人体吸收和利用, 从而提升治疗效果。目前正在开展2项II期临床研究, 包括与注射用奥曲肽微球的阳性对照研究。司美格鲁肽长效注射液作为国内首个获批临床的月制剂GLP-1受体激动剂, 与已上市的每周一次司美格鲁肽注射液相比, 该制剂大幅减少注射频率, 显著提高了患者用药便利性和依从性, 为2型糖尿病治疗提供了新的选择。

2 长效原位成型制剂开发面临的挑战

尽管长效原位成型制剂在减少给药频次和提升患者依从性方面展现出独特优势, 但开发仍面临药物释放控制、安全性、稳定性及生产工艺等多方面的挑战, 这些因素在一定程度上制约了其产业化进程[26,27]。

2.1 药物释放控制

长效原位成型制剂的药物释放动力学调控面临显著挑战, 其释放行为受多重关键参数影响: 包括制剂组成中聚合物与药物的相容性、注射后凝胶网络的三维拓扑结构、药物在基质中的梯度分布特性、药物-基质间分子间作用力 (如范德华力、氢键等), 以及局部组织渗透压和血管化程度等生物环境因素[28]。这些复杂性导致突释效应的精确控制成为技术难点。因此, 亟需建立系统化的研究框架: 通过分子动力学模拟结合体内外相关性研究, 深入解析原位凝胶基质的相转变动力学 (如溶胶−凝胶转变活化能)、降解动力学 (酶解/水解速率常数) 与药物扩散系数的耦合机制, 从而构建基于质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念的释药行为预测模型[29,30]。

基于QbD原则的处方优化策略, 筛选具有特定性质的载体材料, 并运用响应面法优化药物−载体配比。以Atrigel系统为例, 通过调节PLGA共聚物的*DL*-丙交酯/乙交酯比例及重均分子质量, 可实现药物释放曲线从速释型到缓释型的精准调控[31]。Bakhrushina团队[32]发展的“12因素系统分析方法”, 创新性地将影响突释效应的变量划分为: ① 固有参数 (基质孔隙率、PLGA端基电离度); ② 结构参数 (乳酸/羟基乙酸摩尔比、分子质量分布); ③ 工艺参数 (助溶剂介电常数、溶解动力学); ④ 负载参数 (API晶型、载药量阈值)。该多维分析模型为突破传统制剂的突释控制瓶颈提供了量化指导。

基于脂质的溶致液晶凝胶是由极性脂质与水性溶剂相互作用形成的, 其中两亲性脂质自发与溶剂作用, 并自组装成不同的溶致液晶结构[33]。Yuan等[34]通过不同比例的单油酸甘油酯与大豆磷脂酰胆碱组合, 制备了层状、立方相、六角相氢溴酸高乌甲素溶致液晶注射剂。研究结果显示, 不同形态液晶制剂的释药速率为层状液晶 > 立方相液晶 > 六角相液晶; 氢溴酸高乌甲素溶致液晶注射剂的镇痛效果可持续3天。Saklani等[35]开发了基于表面活性剂的脂质液晶凝胶, 通过引入维生素E衍生物作为相态调节剂, 构建了pH敏感的六方相−层状相转变系统。由于其两亲性特性, 该配方能够同时包载疏水性和亲水性化疗药物。载药的液致结晶制剂是一种具有层状相的低黏度可注射流体, 在肿瘤内注射后会转变为六方中间相储库系统。该储库系统能够在长达1个月的时间内, 以精确同步的比例在肿瘤局部持续递送联合化疗药物。

2.2 安全性

诸多原位凝胶制剂采用的有机溶剂, 如NMP、DMSO等, 虽能有效溶解聚合物, 但存在引发注射部位炎症的风险。例如, 已上市产品说明书中注射部位疼痛反应发生率: 甲磺酸亮丙瑞林为11%、格拉司琼注射液为37%。为降低有机溶剂的安全性风险, 可从多方面着手: 一方面通过制剂处方优化, 精准调整聚合物与溶剂比例, 在保证制剂性能的前提下, 充分降低有机溶剂的处方量, 以显著提高安全性; 另一方面需加强临床研究及风险评估体系构建, 强化临床前安全性研究, 为长效原位成型制剂的临床应用提供科学、精准的指导。

2.3 稳定性

原位成型制剂的物理稳定性主要包括: 制剂在储存过程中可能出现相分离、沉淀、聚集等现象, 影响制剂的均一性和药物释放性能。化学稳定性主要包括: 药物可能与载体材料或其他辅料发生化学反应, 导致药物降解、活性降低等[36]。因此, 在处方开发过程中, 需对辅料进行严格筛选和相容性研究, 选择与药物相容性好、能提高制剂稳定性的辅料。同时, 根据制剂特性, 确定合适的储存温度、湿度和光照条件, 如采用遮光包装、低温储存等措施, 以延长制剂有效期。例如, FluidCrystal凝胶的关键辅料为二酰基酯和磷脂, 其特点是安全性高但易降解, 且与多肽药物相容性较差, 因此目前尚无使用该剂型递送的多肽药物上市。为减少脂质氧化降解并提高FluidCrystal制剂的稳定性, 加入了抗氧剂乙二胺四乙酸 (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) 和烷基胺。然而, EDTA入血后会螯合钙离子, 导致血钙下降, 可能危害健康。通过加入脂溶性酸调节pH至适宜范围, 以保证亮丙瑞林的稳定性。针对醋酸亮丙瑞林在Atrigel体系中的物理、化学不稳定性, 开发的原位凝胶采用双支装包装, 需使用前混合, 增加了临床操作的不便。甲磺酸亮丙瑞林长效注射乳剂将甲磺酸亮丙瑞林作为活性成分, 有效降低了多肽类药物与聚合物的分子间相互作用, 实现了单室预充式注射器的稳定性设计, 显著提升了产品的储存稳定性和使用便利性, 同时保持了药物在预定时间内的可控释放特性。

2.4　生产工艺

长效原位成型制剂属于特殊制剂, 存在“批量放大效应”。从实验室研究到规模化生产时, 需解决设备放大过程中的诸多问题, 如设备的生产能力、一致性和可重复性等。设备设计与选型不合理或生产工艺参数在放大过程中的变化, 均可能导致规模化生产出现问题。此外, 不同批次的关键辅料质量差异也可能影响产品一致性。因此, 在设备选型时, 需充分考虑生产规模与产品特性, 选择合适的设备; 进行工艺放大研究, 优化生产工艺参数, 确保规模化生产条件下产品质量的一致性与稳定性; 并建立严格的原辅料质量控制体系。

长效原位成型制剂多为注射剂, 对无菌要求极高。然而, 可应用于该类制剂的生物可降解聚合物通常熔点较低, 无法耐受湿热灭菌, 且聚合物溶液黏度较大, 增加了过滤除菌难度, 全程无菌操作显著提高了产业化难度和生产成本[37], 因此, 寻求简单有效的灭菌和灌装方式是原位成型制剂产业化面临的重要挑战[38]。针对二酰基酯和磷脂黏度过高难以过滤除菌的问题, 在FluidCrystal制剂中使用了极性溶剂 (如水、丙二醇) 以降低黏度, 实现过滤除菌。在开发以POE为核心的Biochronomer技术时, 采用三乙酸甘油酯降低组合物黏度, 实现过滤除菌, 且不显著改变药物释放动力学。

3　总结与展望

近年来, 在生物医药技术迭代升级与临床转化需求的双重驱动下, 全球长效递送系统研发已进入创新爆发期。基于对化学药物、多肽及基因治疗药物的递送特性分析, 原位成型注射剂技术凭借其独特的空间控释优势, 在药物递送系统创新领域展现出显著进展。从全球监管审批格局来看, FDA和EMA已批准包括丁丙诺啡缓释注射剂、长效布比卡因美洛昔康复方制剂在内的10余个商业化产品, 而NMPA与日本药品医疗器械管理局管辖区域内获批产品仍相对有限, 这一差异映射出我国在该领域仍存在技术转化窗口期。值得关注的是, 2016年NMPA发布的《化学药品注册分类改革工作方案》首次将“临床优势”确立为改良型新药的核心审评标准, 政策红利为具有显著患者依从性优势的长效原位制剂提供了战略性发展机遇。国内企业基于自主创新的PG-Depot、油凝胶、半固体凝胶等技术平台, 已完成多项改良型新药临床试验申请申报, 实现创新转型升级。

随着胶凝作用分子机制的深入解析、制剂评价体系的系统化构建, 以及连续化生产设备和智能化工艺控制技术的突破性进展, 原位成型制剂的研发已奠定坚实的技术基础。这些技术突破不仅有力推动了新型药物递送系统的创新发展, 更为创新制剂技术的临床转化提供了关键性技术支撑[39]。值得关注的是, 基于其独特的药物释放动力学调控能力——可精准控制药物释放速率并延长治疗窗持续时间, 长效原位成型制剂展现出显著的个性化医疗适配性。该技术通过智能化调控溶蚀动力学和药物扩散速率, 可支持基于患者个体病理特征和代谢差异的精准给药方案设计, 为推进个体化精准医疗的临床应用提供了创新性技术平台[40]。展望未来, 随着技术的迭代升级和功能化生物可降解材料的创新发展, 原位成型制剂作为新一代智能给药系统, 其临床应用前景备受瞩目。预计将有更多具有靶向释放、刺激响应等智能特性的长效制剂产品进入产业化阶段。这种兼具精准给药与便捷性优势的新型递送系统, 正在重构现代药物治疗模式, 其临床价值已获得学界和产业界的双重认可。

作者贡献: 张鑫、郝贵周负责撰写及修改论文; 尚萍萍和王兴华指导论文撰写、修改论文并定稿。

利益冲突: 本文所有作者声明不存在利益冲突关系。

References

[1] Pandya AK, Vora LK, Umeyor C, et al. Polymeric *in situ* forming depots for long-acting drug delivery systems [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2023, 200: 115003.

[2] Burgess DJ, Wright JC. An introduction to long acting injections and implants [M]// Long Acting Injections and Implants. Boston: Springer US, 2001: 1-9.

[3] Xiao CC, Liu CF, Feng J, et al. Research progress of anti-tumor *in situ* gel delivery system [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2023, 58: 3004-3015.

[4] Dunn RL, English JP, Cowsar DR, et al. Biodegradable *in-situ* forming implants and methods of producing the same: US, US4938763 [P]. 1990-07-03.

[5] Johnson LR, Stoller NH. Rationale for the use of Atridox therapy for managing periodontal patients [J]. Compend Contin Educ Dent, 1999, 20: 19-25.

[6] Sartor O. Eligard: leuprolide acetate in a novel sustained-release delivery system [J]. Urology, 2003, 61: 25-31.

[7] Sartor O. Eligard® 6: a new form of treatment for prostate cancer [J]. Eur Urol Suppl, 2006, 5: 905-910.

[8] Gonella A, Grizot S, Liu F, et al. Long-acting injectable formulation technologies: challenges and opportunities for the delivery of fragile molecules [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2022, 19: 927-944.

[9] Kamali H, Khodaverdi E, Hadizadeh F, et al. *In-vitro*, *ex-vivo*, and *in-vivo* evaluation of buprenorphine HCl release from an *in situ* forming gel of PLGA-PEG-PLGA using *N*-methyl-2-pyrrolidone as solvent [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 96: 561-575.

[10] Rezaeian Shiadeh SN, Hadizadeh F, Khodaverdi E, et al. Injectable *in-situ* forming depot based on PLGA and PLGA-PEG-PLGA for sustained-release of risperidone: *in vitro* evaluation and pharmacokinetics in rabbits [J]. Pharmaceutics, 2023, 15: 1229.

[11] Heller J, Barr J. Biochronomer technology [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2005, 2: 169-183.

[12] Ottoboni T, Gelder MS, O'Boyle E. Biochronomer technology and the development of APF530, a sustained release formulation of granisetron [J]. J Exp Pharmacol, 2014, 6: 15-21.

[13] Viscusi E, Minkowitz H, Winkle P, et al. HTX-011 reduced pain intensity and opioid consumption *versus* bupivacaine HCl in herniorrhaphy: results from the phase 3 EPOCH 2 study [J]. Hernia, 2019, 23: 1071-1080.

[14] Duvnjak M, Villois A, Ramazani F. Biodegradable long-acting injectables: platform technology and industrial challenges [J]. Handb Exp Pharmacol, 2024, 284: 133-150.

[15] Albayaty M, Linden M, Olsson H, et al. Pharmacokinetic evaluation of once-weekly and once-monthly buprenorphine subcutaneous injection depots (CAM2038) *versus* intravenous and sublingual buprenorphine in healthy volunteers under naltrexone blockade: an open-label phase 1 study [J]. Adv Ther, 2017, 34: 560-575.

[16] Ferone D, Freda P, Katznelson L, et al. Octreotide subcutaneous depot for acromegaly: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial, ACROINNOVA 1 [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109: dgae707.

[17] Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, et al. Modified-release drug delivery technology [M] // Wright JC, Verity NA, Okumu FW. The SABERTM Delivery System for Parenteral Administration. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2008: 151-158.

[18] Abdeltawab H, Bolam SM, Jaiswal JK, et al. *In situ* gelling system for sustained intraarticular delivery of bupivacaine and ketorolac in sheep [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2022, 174: 35-46.

[19] Roberge C, Cros JM, Serindoux J, et al. BEPO: bioresorbable diblock mPEG-PDLLA and triblock PDLLA-PEG-PDLLA based *in situ* forming depots with flexible drug delivery kinetics modulation [J]. J Control Release, 2020, 319: 416-427.

[20] Bibi D, Bilgraer R, Steiner L, et al. Physiologically-based pharmacokinetic modeling and *in vitro-in vivo* correlation of TV-46000 (risperidone LAI): prediction from dog to human [J]. Pharmaceutics, 2024, 16: 896.

[21] Bushe CJ, Falk D, Anand E, et al. Olanzapine long-acting injection: a review of first experiences of post-injection delirium/sedation syndrome in routine clinical practice [J]. BMC Psychiatry, 2015, 15: 65.

[22] Chen X, Chen HL. Monophasic gel composition containing phospholipids: CN, 201080063362.5 [P]. 2015-11-25.

[23] Li L, Wu Q, Ji YX, et al. A controlled-release formulation composition: CN, 202410345219.9 [P]. 2024-07-09.

[24] Shen HR. Injectable long-acting semi-solid gel formulation: CN, 202010506479.1 [P]. 2022-12-09.

[25] Zhang XJ, Liang X, Meng XY, et al. A sustained-release formulation of leuprolide acetate: CN, 202410371777. 2 [P]. 2024-10-01.

[26] Huang YM, Gui SY. Factors affecting the structure of lyotropic liquid crystals and the correlation between structure and drug diffusion [J]. RSC Adv, 2018, 8: 6978-6987.

[27] Omidian H, Wilson RL. Long-acting gel formulations: advancing drug delivery across diverse therapeutic areas [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17: 493.

[28] Wang XY, Wang RF, Roy M, et al. Long-acting injectable *in situ* forming implants: impact of polymer attributes and API [J]. Int J Pharm, 2025, 670: 125080.

[29] Kempe S, Mäder K. *In situ* forming implants- an attractive formulation principle for parenteral depot formulations [J]. J Control Release, 2012, 161: 668-679.

[30] Jiang Y, Yan Z, Yang L, et al. Classification and matrix materials of injectable *in situ* gels [J]. J Pharm Res (药学研究), 2024, 43: 806-814.

[31] Ibrahim TM, El-Megrab NA, El-Nahas HM. An overview of PLGA *in-situ* forming implants based on solvent exchange technique: effect of formulation components and characterization [J]. Pharm Dev Technol, 2021, 26: 709-728.

[32] Bakhrushina EO, Sakharova PS, Konogorova PD, et al. Burst release from *in situ* forming PLGA-based implants: 12 effectors and ways of correction [J]. Pharmaceutics, 2024, 16: 115.

[33] Chavda VP, Dawre S, Pandya A, et al. Lyotropic liquid crystals for parenteral drug delivery [J]. J Control Release, 2022, 349: 533-549.

[34] Yuan WX, Xiao ZC, Sun YY, et al. Study on long-acting anagestic lappaconitine hydrobromide lyotropic liquid crystal injection [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2023, 58: 1685-1692.

[35] Saklani R, Yadav PK, Tiwari AK, et al. Synchronized codelivery of combination chemotherapies intratumorally using a lipidic lyotropic liquid crystal system [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2024, 16: 29098-29111.

[36] Li W, Tang J, Lee D, et al. Clinical translation of long-acting drug delivery formulations [J]. Nat Rev Mater, 2022, 7: 406-420.

[37] Alidori S, Subramanian R, Holm R. Patient-centric long-acting injectable and implantable platforms: an industrial perspective [J]. Mol Pharm, 2024, 21: 4238-4258.

[38] Nkanga CI, Fisch A, Rad-Malekshahi M, et al. Clinically established biodegradable long acting injectables: an industry perspective [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2020, 167: 19-46.

[39] Bauer A, Berben P, Chakravarthi SS, et al. Current state and opportunities with long-acting injectables: industry perspectives from the innovation and quality consortium "long-acting injectables" working group [J]. Pharm Res, 2023, 40: 1601-1631.

[40] Abdelkader H, Fathalla Z, Seyfoddin A, et al. Polymeric long-acting drug delivery systems (LADDS) for treatment of chronic diseases: inserts, patches, wafers, and implants [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 177: 113957.