原位凝胶在多种给药途径中的应用

余紫依[1]，郝蕾蕾[2]，李培强[2]，翟光喜[3]，张 涛[1,2]*

（1. 中国海洋大学医药学院，山东青岛 266003；2. 山东齐都药业有限公司，山东淄博 255400；3. 山东大学药学院，山东济南 250012）

摘要：原位凝胶是一种以溶液状态给药，在用药部位迅速发生相变，成为半固体或固体凝胶的新型制剂；并且，能对温度、光照、pH 值、亲 / 疏水性、离子强度等外界因素的变化做出响应。原位凝胶具有良好的生物相容性、生物黏附能力以及缓控释特性，在眼部、鼻腔、口服、透皮、注射以及阴道等多种途径中均展现出独特的应用优势。该文结合各种给药途径的特性，对比了传统剂型与原位凝胶剂的优势和缺陷，介绍了原位凝胶剂在多种给药途径中应用的研究进展，并展示了一些已上市的原位凝胶产品，为原位凝胶制剂的研发提供参考。

关键词：原位凝胶；给药途径；应用；生物黏附性；缓控释；研究进展

中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)08-1061-08

引用：余紫依 , 郝蕾蕾 , 李培强 , 等. 原位凝胶在多种给药途径中的应用 [J]. 中国医药工业杂志 , 2024, 55(8): 1061-1068.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.08.003

Application of *in situ* Gel to Different Routes of Administration

YU Ziyi[1], HAO Leilei[2], LI Peiqiang[2], ZHAI Guangxi[3], ZHANG Tao[1,2]*

(*1. School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao 266003; 2. Shandong Qidu Pharmaceutical Co., Ltd., Zibo 255400; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012*)

ABSTRACT: *In situ* gel is a novel formulation which is administered in solution and can rapidly occur phase transformation at the site of application to become semi-solid or solid gel. In addition, it can respond to the changes in external factors such as temperature, light, pH value, hydrophily/hydrophobicity, ionic strength. *In situ* gel has shown unique advantages in a variety of applications, including ophthalmic, nasal, oral, transdermal, injectable and vaginal routes, due to its excellent biocompatibility, bioadhesion ability, sustained- and controlled-release properties. In this paper, the advantages and disadvantages of traditional dosage forms and *in situ* gel are compared according to the characteristics of various routes of administrations. The research progress of *in situ* gel in above routes is introduced, and some approval *in situ* gel products are presented.

Key Words: *in situ* gel; administration route; application; bioadhesion; sustained- and controlled-release; research progress

原位凝胶是一种以溶液状态给药，在用药部位能迅速相变，成为半固体或固体凝胶的新型制剂。原位凝胶的形成机制是利用高分子材料对外界刺激（如温度、光照、pH 值、亲 / 疏水性、离子强度等）的响应，使聚合物在生理条件下发生分散状态或构像的可逆转变[1]。与传统剂型相比，原位凝胶具有一定的优越性，主要体现在以下 6 个方面。

①提高药物的稳定性。药物被包裹于稳定的凝胶环境并在局部发挥作用。这在一定程度上可避免药物受酶或其他因素的影响，同时也实现了药物在治疗部位的富集[2]。②调控药物的释放速度。在原位凝胶体系中，凝胶形成是动态过程，相变后的凝胶网络结构是药物释放的物理屏障，能有效延缓药

收稿日期：2023-11-08

作者简介：余紫依（2000—），女，硕士研究生，专业方向：新型药物制剂。

通信作者：张 涛（1980—），男，博士，硕士生导师，正高级工程师，从事基于药效团及作用机制的创新药物研究，以及原料药和制剂产业化工艺路线的设计和开发研究。

E-mail：zhangtao226@163.com

物的扩散速度。基于此特性，通过调控聚合物的种类、用量和交联度等因素，可调整凝胶的孔隙结构和尺寸，进而有效调控药物的释放速度，达到缓释、控释、脉冲释放等目的[3]。③具有生物相容性及生物黏附性。原位凝胶的基质材料多为具有良好的生物相容性和生物黏附性的天然或合成高分子材料，这种特性在原位凝胶中得以保留[4]。④改善患者用药的依从性。原位凝胶具有长效特性，可有效减少给药次数，提高患者用药依从性。⑤适用性广泛。原位凝胶可依据不同的治疗需求和给药方式进行个性化定制，适用于眼部、鼻腔、口服、皮肤、注射、阴道等多种途径给药。⑥便于工业化生产。原位凝胶的制备工艺简单，在体外环境具有良好的流动性，易于灌装及运输。

本综述以原位凝胶应用于不同给药途径的优势为切入点，简要对比传统剂型与原位凝胶的特点，并介绍原位凝胶的应用进展及相关上市产品。

1　眼部给药

1.1　眼部给药的特点

眼部给药是治疗眼局部疾病的主要给药途径，治疗时药物经眼黏膜吸收而发挥药效，比全身给药更利于药物在靶部位富集，并可减轻全身性不良反应[5]。然而，由于眼部独特的解剖结构和生理特性，眼部给药面临着生物利用度低等诸多挑战[6]。眼部的生理学屏障（如泪液周转、鼻泪管引流和眨眼动作）以及解剖学屏障（如角膜上皮、基质、血 - 房水屏障等静态屏障，以及血液、淋巴循环等动态屏障），均直接或间接地降低了药物的生物利用度，并限制了药物的分布[7]。

目前，滴眼剂在眼用药物制剂中较为普遍，便于患者自主给药，但在体内会被迅速清除。眼膏和眼部凝胶可提供更长的药物滞留和释放时间，但涂布时分布不均匀，还会使患者视力变得模糊，产生明显的眼部不适感。侵入性的局部注射手段常被用于处理某些特定的眼部问题，但会增加发生眼内炎、玻璃体出血等不良反应的风险[5]。

原位凝胶拥有特殊的相变能力，以溶液态给药，从而使药物在眼部均匀分布；随即转变为凝胶状，延长药物在眼部的滞留时间。这种方式不仅能降低给药次数、提高药物的眼部生物利用度，同时可减轻患者用药时的不适感，增强依从性。

1.2　原位凝胶在眼部给药途径中应用的研究进展

在治疗眼部常见疾病（如干眼症、结膜炎、感染性眼病、青光眼）的过程中，由于无法准确获知给药剂量，患者往往会出超剂量、超次数用药。为了能精确给药并降低耐药性风险，研究人员聚焦于眼用原位凝胶领域，以需长期用药的适应证为导向进行研究。

天然高分子多糖壳聚糖（chitosan，CS）因具有抗菌、高渗透性、可加速角膜伤口愈合和生物可降解等特性[8]，成为眼用制剂的理想辅料。CS/β- 甘油磷酸钠（disodium β-glycerophosphate，β-GP）作为一种热敏性凝胶基质组合而被广泛应用。例如 ASFOUR 等[9] 以此为基础，研制出一种盐酸莫西沙星热敏性水凝胶。该制品具有良好的热敏性能以及长效抗菌性能，胶凝温度为 35 ℃，胶凝时间为 2 min，抗菌效果长达 8 d。

泊沙康唑、伊曲康唑具有治疗抗真菌性角膜炎的潜力，但其高疏水性对眼部递送造成巨大困难。KHARE 等[10] 开发了泊沙康唑原位凝胶眼用纳米混悬剂，有助于解决药物溶解性和生物利用度差的问题。该研究中以结冷胶（gellan gum，GG）为离子敏感性基质，制得的处方在含有一价、二价阳离子的泪液中会发生凝胶化，从而延长药物与眼部的接触时间，提高药物的可用性。PERMANA 等[11] 以泊洛沙姆 407（poloxamer 407，P407）为稳定剂制备伊曲康唑纳米晶，再引入泊洛沙姆 188（poloxamer 188，P188）和 HPMC 制成原位凝胶。P188 可调节凝胶体系的胶凝温度，而 HPMC 可增加凝胶的黏膜黏附性能。研究者通过中心复合设计对该热敏性眼用凝胶处方进行优化，并将所得优化制品用于受到感染的猪眼模型，48 h 后观察到白念珠菌减少了 93%。

1.3　已上市的眼用原位凝胶产品

1993 年 11 月，治疗青光眼的药物马来酸噻吗洛尔离子型眼用原位凝胶（Timoptic-XE）在美国获批上市。该产品利用 GG 作为离子敏感性基质，使

用时以低黏度的溶液形态滴入眼中，通过在内眼角发生相变，形成临时的鼻泪管栓塞，从而减缓主药的排出速率。2007 年，FDA 批准用于治疗细菌性结膜炎的阿奇霉素原位凝胶滴眼液（AzaSite）上市，这是世界上首款阿奇霉素眼用制剂[12]。此后，FDA 分别在 2009 和 2016 年批准 2 款眼用原位凝胶产品（Besivance 和 BromSite）上市，前者用于治疗细菌性结膜炎，后者用于白内障术后疼痛和肿胀的治疗。

2 鼻腔给药

2.1 鼻腔给药的特点

鼻腔给药常用于治疗各种鼻腔和鼻窦疾病，亦可作为治疗与鼻病有关的邻近器官疾病的辅助用药。鼻腔给药具有无创、无痛、吸收 / 起效快、生物利用度高及可绕开血脑屏障直接向脑内递送药物等多重优点[13]。尽管如此，在鼻腔给药的过程中，一些制约因素，如复杂的鼻腔内部环境，温度、湿度、pH 值和酶等，都可能对药物的稳定性和吸收效率产生影响[14—15]。此外，药物本身也可能对鼻黏膜产生刺激性，导致鼻纤毛运动和黏液排出的速度增加，缩短药物在鼻腔内的停留时间[16]。

滴鼻剂是目前最基础的鼻用药物制剂，但受自身特性与操作方式的影响，确保药物的剂量准确性和均匀分布变得尤为棘手。喷雾剂在某种程度上能提高滴鼻剂给药剂量的准确性，确保药物在鼻腔内的均匀分布[17]，但同样会受到鼻腔内部环境的影响，导致药物稳定性下降。固体制剂如鼻用粉雾剂和棒剂，可较好地适应鼻腔内的复杂环境条件，但长时间使用会损害鼻黏膜的生理功能，加剧患者不适。

原位凝胶具有出色的生物相容性，并且能维持湿润的环境，长时间使用时可显著减小黏膜损伤的风险。同时，药物从稳定的凝胶环境中逐渐释放，不仅提高了局部血药浓度，延长了药物的作用时间，还减少了外界因素对药物的不良影响。

2.2 原位凝胶在鼻腔给药途径中应用的研究进展

在鼻内用药是治疗局部感染的一种替代且有吸引力的递送方法，其优势是能将高浓度药物直接递送到感染部位。在尝试根除高耐药性细菌生物膜时，SOUSA 等[18] 采用 P407 为热敏性基质，以冷溶法（即在 4 ℃条件下溶解）制备了环丙沙星热可逆性原位凝胶。对大鼠进行鼻内给药后观察到，在 2 个研究区域的鼻黏膜中均能检出浓度水平稳定的环丙沙星。ALTUNTAŞ 等[19] 等同样采用热敏性基质 P407，并添加黏膜黏附性聚合物卡波姆（carbomer，CP），开发了具有适宜凝胶化温度［(30.1±0.24) ℃］、良好流变学和机械特性、较高黏膜黏附强度［(0.289±0.006 9) mJ/mm^2］的原位凝胶。相较于市售糠酸莫米他松混悬液［给药后会迅速（约 15 min）从鼻腔中清除］，该原位凝胶的体外释放时间能延长至 180 min。这被认为是能改善糠酸莫米他松鼻内治疗效果的一种潜在方法。

绕过血脑屏障向脑内直接递送药物是鼻用原位凝胶领域另一的研究热点，通过鼻腔给药能提高药物在脑部的有效利用率。为了治疗微波诱发的脑损伤，ZHANG 等[20] 利用 P407 和 P188 为基质、羟丙基 -β- 环糊精（hydroxypropyl-β-cyclodextrin，HP-β-CD）为黏膜渗透促进剂，制备了粉防己碱温度敏感性鼻用原位凝胶。高黏度的水凝胶能长时间滞留在雄性 SD 大鼠鼻腔中，并持续释放药物，从而减轻微波引起的脑损伤，显著改善大鼠的空间记忆和自发探索行为，并抑制脑中某些钙通道 mRNA 的表达。与口服粉防己碱相比，温度敏感性鼻用原位凝胶的脑靶向指数是口服的 2.26 倍。

3 口服给药

3.1 口服给药的特点

口服是药物疗法中最常用的给药方式。药物经口服到达胃肠道，由胃肠道黏膜吸收而作用于全身，或滞留于胃肠道作用于局部。口服给药在所有给药途径中最简便、经济，并且有多种剂型可供选择，适用于大多数人群[21]。然而，某些药物口服可能产生胃肠道刺激性，也有些药物在胃肠道中易被破坏而失活，这限制了口服给药的应用范围[22]。同时，对于存在吞咽困难或意识不清的患者，不宜口服给药。

相较于片剂、胶囊等传统剂型，原位凝胶更易被吞咽，有助于提高特定人群的用药依从性。设计能响应特定病变环境的载药原位凝胶，能有效减少

胃肠道内的物质干扰和药物对非病灶区域的损害，进一步拓宽药物的应用范围。

3.2 原位凝胶在口服给药途径中应用的研究进展

现阶段，口服原位凝胶的研究主要集中在胃肠道溃疡和肿瘤治疗方面。例如，HAN 等[23]将菊粉制成了具备“结肠滞留性”的口服凝胶。菊粉能通过调节肠道微生物群，实现全身抗肿瘤免疫。该试验中分别建立了预防性和治疗性的 BALB/c 小鼠结肠癌（CT26 细胞）皮下移植瘤模型，并证明经灌胃途径给药的菊粉口服凝胶能增强检查点抑制剂抗程序性细胞死亡蛋白 -1（anti-programmed cell death protein-1）的抗肿瘤效果。

来那替尼是一种不可逆的酪氨酸激酶抑制剂，常用于乳腺癌的辅助治疗。然而，来那替尼的水溶性差，且在高 pH 值下的生物利用度低。为了解决这一问题，HANI 等[24]制备了一种来那替尼的口服成筏原位凝胶系统（oral raft forming *in situ* gelling system），能可控地释放药物，并通过调整处方组成，使形成的“筏”在胃中长时间保持漂浮。在该研究中，首先制备以 PEG 为载体的固体分散体以提高来那替尼的溶解度，再通过调节 HPMC、海藻酸钠、碳酸氢钠、枸橼酸钠的组成，制备上述原位凝胶系统。所得的凝胶体系呈微碱性，在模拟胃环境中能表现出瞬时溶液 - 凝胶转变特性，这与处方中海藻酸钠的 pH 敏感性相关。此外，通过调节枸橼酸钠和碳酸氢钠的用量，利用模拟胃液环境下产生的二氧化碳，可使形成的“凝胶筏”持续漂浮 24 h，实现 12 h 的药物持续释放。

口服原位凝胶可拓展存在严重胃肠道不良反应或在胃肠道中易失活的药物的适用范围[25]。盐酸二甲双胍片是常用的口服降糖药，由于二甲双胍的自身特性，该药只能在胃部及小肠上段吸收[26]。传统的二甲双胍制剂口服后会快速通过有效吸收区域，导致实际药效不足，每日需多次服用才能起效。此外，二甲双胍对胃肠道有一定的刺激性，多次服用会加重反应[27]。为减少盐酸二甲双胍对胃肠道的刺激性、延长药物位于吸收部位的时间，KIM 等[28]基于海藻酸钠、碳酸钙和羟乙基纤维素（hydroxyethyl cellulose，HEC）制备了含有盐酸二甲双胍的胃滞留原位口服凝胶。利用 3^2 全因子设计优化海藻酸钠和碳酸钙的比例，并添加 HEC 作为增稠剂；最终确定由 1.88％海藻酸钠、0.63％ HEC、1.00％碳酸钙组成的优化处方，符合 USP 对于缓释制剂的要求。

4 经皮给药

4.1 经皮给药的特点

经皮给药（或称透皮给药），是指药物穿过角质层而发挥局部治疗作用，或再由毛细血管和淋巴管吸收进入体循环而产生全身治疗作用。经皮给药系统具备无痛、药物吸收稳定且持久的特点，有潜力成为胃肠外给药和口服给药的替代方案[29]。

然而，由于药物对于人体皮肤的渗透性和滞留性差，需大剂量给药才能实现药物的持续输送。采用经皮原位凝胶并结合微针等促渗技术，可实现小剂量、持续输送药物[30]。

4.2 原位凝胶剂在经皮给药途径中应用的研究进展

经皮用原位凝胶因能在恶劣外部环境下使用和保存的便利性脱颖而出。该剂型被用于治疗皮肤创伤时，能提供相对湿润的环境促进愈合，且特殊的相变能力使其能填补伤口的空隙，降低感染的风险。杜丽娜等[31]选用 P407 和 P188 的混合物作为聚维酮碘的原位凝胶基质。在类似战场的恶劣环境中，该制品使用便捷，并能持续吸收伤口的渗出物，几天内不必更换敷料。

额外添加促渗剂或结合微针等促渗技术可提高经皮给药系统的生物利用度。曾令军等[32]考察了 4 种常用促渗剂（月桂氮䓬酮、丙二醇、DMSO、油酸）对盐酸氨酮戊酸的促渗效果。结果显示：采用单一促渗剂时，1％丙二醇效果较好；采用二元促渗剂时，3％月桂氮䓬酮 +1％丙二醇的效果较好；含促渗剂的盐酸氨酮戊酸原位凝胶的体外透皮吸收显著高于未添加促渗剂的制品及市售制剂［盐酸氨酮戊酸散剂，使用前需要用 0.9％氯化钠溶液溶解，且每隔 0.5 h 给药 1 次（总共 4 h）］。另外，利用原位凝胶的缓控释特性和优越的黏附性能，可在皮肤表面形成凝胶储库并持续释放药物，解决市售剂型使用不便和药物易损失的问题。

5 注射给药

5.1 注射给药的特点

注射给药可在全身多部位应用，依据注射方式和位置的不同，药物的性质和治疗目的也会有所不同。注射给药的优势是起效快、给药剂量准确，劣势在于存在损伤组织、疼痛，不够经济和便捷。

原位凝胶兼顾了液体和半固体的优势，在注入体内前以黏度较低的溶液状态存在，便于注射器推动，注入后可填充于组织间隙，并在特定区域迅速转化为半固态或固态的药物储库[33]。同时，这也是局部长效治疗的一种新思路，通过提高局部血药浓度来提高药物的生物利用度，减少药物对正常组织的损害，并降低因反复注射带来的风险及不便。

5.2 原位凝胶在注射给药途径中应用的研究进展

开发用于恶性肿瘤局部治疗和用于组织再生、组织填充的注射用原位凝胶是这一领域的主流研究方向。詹颖等[34]将载紫杉醇微球的泊洛沙姆温敏性凝胶以术前瘤旁或术后瘤腔内局部注射的方式给药。动物试验结果显示，温敏性凝胶治疗组小鼠的肿瘤生长最缓慢，并且制品的体内安全性良好；同时，温敏性凝胶治疗组小鼠术后肿瘤复发时间最晚。GAO等[35]制备了基于苯基硼酸衍生物的可注射低分子凝胶（injectable low molecular weight gels，LMWG）。该体系中的苯硼酸衍生物可与生物分子（如糖蛋白、糖肽等）的二醇基团发生可逆性共价结合，实现对肿瘤的特异性识别和结合。再将抗肿瘤药盐酸多柔比星封装在凝胶中，以乳腺癌小鼠为模型进行体内抗肿瘤活性研究。结果表明，该凝胶可被限制在肿瘤组织周围，维持瘤内的有效药物浓度。

LEE等[36]提出利用生物材料将宿主干/祖细胞动员并募集到目标位置。具体是将胶原蛋白水凝胶注射到正常小鼠的肾脏和患有持续缺血/再灌注损伤的大鼠肾脏中，然后检查2种模型动物的肾脏在长达4周内的宿主组织反应。结果显示，注射区域内存在的浸润宿主细胞表达了肾干/祖细胞标志物PAX-2、CD24、CD133以及间充质干细胞标志物CD44。文献[37]报道了一种热驱动、可注射的壳聚糖-京尼平水凝胶于微创生物医学中的应用，该制品能在37 ℃条件下原位交联，具有机械稳定性、可生物降解性和高生物相容性。其中，京尼平被用作热驱动的天然、无毒交联剂。

5.3 已上市的注射原位凝胶产品

1998年，首款注射用原位凝胶产品Atridox上市。该产品使用Atrigel技术，由分别装载盐酸多西环素（50 mg）与PLA（450 mg）的2个针筒组成；使用前经“桥管”将二者混匀后，通过针头注入患者牙周袋内。同样使用Atrigel技术的原位凝胶产品还有Eligard、Sublocade、Perseris、Fensolvi。Eligard用于晚期前列腺癌的姑息治疗；以醋酸亮丙瑞林为活性成分，同样由2支独立的预充式注射器组成，在使用前配制成混悬液，再注入皮下发挥作用。Perseris是美国市场上首个仅需每月注射1次的利培酮长效注射液。Fensolvi的活性成分也是醋酸亮丙瑞林，可作为治疗2岁及以上中枢性早熟症小儿患者的长效6月制剂。

除了Atrigel技术以外，上市原位凝胶产品中还用到了FluidCrystal技术、Saber技术。Buvidal是一款可每周或每月使用1次的丁丙诺啡长效皮下注射剂，采用Camurus公司专有的FluidCrystal技术开发。相较于Sublocade（每月1次），Buvidal增加了每周1次的规格。Posimir是一款治疗术后急性疼痛的产品（含布比卡因碱660 mg），采用Saber平台技术，可对成人提供连续3 d的非阿片类镇痛药。Zynrelef采用Biochronome技术，含有布比卡因和美洛昔康2种活性成分，是目前唯一上市的双作用局麻药，术后能产生持续72 h的镇痛效果。

6 阴道给药

6.1 阴道给药的特点

阴道给药是治疗各种阴道炎、宫颈病变的常用途径。通过阴道给药，药物可经阴道壁黏膜吸收起效，或作用于宫颈达到治疗疾病的目的。阴道内含有丰富的毛细血管和淋巴管，且无明确的神经末梢，给药时对患者的疼痛刺激小，对于特定疾病是高效的药物释放部位[38]。

常用的阴道药物剂型有栓剂、喷雾剂、凝胶、软膏等。阴道给药多在睡前，给药时需特定的给药

器辅助，在用药后需平躺或侧卧，否则会因体位改变而造成药液流出，导致用药剂量不准确。原位凝胶系统应用于阴道后，因黏附性好、生物相容度高等，能克服传统阴道药物剂型对于用药方式、用药时间的限制，提高用药剂量的准确性[39]。

6.2 原位凝胶剂在阴道给药途径中应用的研究进展

受阴道生理条件的限制，相关研究多采用温敏性凝胶基质，且研究方向多围绕治疗阴道炎症、维持阴道内健康的微生态等。CHANG 等[40] 开发了克霉唑黏膜黏附原位凝胶制剂，用于治疗阴道念珠菌病。研究者制备了由 P407、P188 和聚卡波非（polycarbophil，PC）组成的几种制剂，观察到 P407 和 PC 可增加黏膜黏附性，但会降低可注射性。基于黏膜黏附性和可注射性之间的平衡，最终获得了由 P407 / P188 / PC（15/15/0.2 或 15/20/0.2）组成的克霉唑凝胶。

ZHAO 等[41] 制备了一种热敏性原位凝胶，用于格氏乳杆菌的阴道内递送。由 P407 和 P188 组成的混合物被阴道液稀释后，在 37 ℃下的凝胶化时间会增加；而加入低浓度透明质酸能改善制品的黏膜黏附特性和在 37 ℃下的凝胶化能力。此外，用藻酸盐或通过与低聚果糖共挤出技术将格氏乳杆菌封装入该凝胶，制品中的菌活力在 4 ℃下能保持 8 周。

6.3 已上市的阴道原位凝胶产品

雪诺同（Crinone）是一款黄体酮阴道缓释凝胶，由英国 Fleet Laboratories Ltd. 生产，用于辅助生育技术中黄体酮的补充治疗。雪诺同能连续释药，使黄体酮的吸收时间延长[42]。

7　原位凝胶上市产品及相关技术

通过查阅相关资料及上市产品数据可知，目前已上市的原位凝胶产品集中于注射途径，眼部及阴道给药途径仅有少量上市产品，而鼻腔、口服、皮肤途径尚未见相关报道。本项对相关产品及其使用的技术做简要介绍，汇总结果如表 1 和表 2 所示。

表 1 原位凝胶上市产品采用的制剂技术

Tab.1　Preparation Technologies for the *in situ* Gel Marketed Products

技术名称	凝胶基质	作用机制
Atrigel	PLGA，PLA	以 PLGA、PLA 等为载体材料，*N*- 甲基吡咯烷酮（NMP）为有机溶剂；该混合体系经注射后，NMP 迅速向体液中扩散，同时在原位沉淀形成凝胶
FluidCrystal	磷脂酰胆碱，甘油二酯	以脂质基质为载体材料；当该体系被注射入皮下、与皮肤组织中的液体接触后，脂质基质转变为液晶凝胶，形成凝胶储库
Saber	蔗糖乙酸异丁酸酯（sucrose acetate isobutyrate，SAIB）	以 SAIB 作为载体材料，苯甲醇作为有机溶剂；该混合体系经注射后，苯甲醇可迅速向体液中扩散，同时在原位沉淀形成凝胶
Biochronome	聚原酸酯	当皮下注射后，多聚体经过可控的水解反应，使被包封的药物在组织中缓慢释放

8　结语

本文着重探讨了原位凝胶在不同给药途径中的应用特点，强调了该创新制剂的巨大潜力、经济价值以及广泛的市场前景。尽管已存在一些上市产品，但该剂型的商业化程度仍有不足。当前，关于高分子材料在原位凝胶技术中应用的可行性探究尚不全

表 2　已上市的原位凝胶产品信息

Tab.2　Information on the Marketed *in situ* Gel Products

适应证	活性成分	商品名	给药途径	凝胶基质
青光眼	马来酸噻吗洛尔	Timoptic-XE	眼部	GG
细菌性结膜炎	阿奇霉素	Azasite	眼部	PC，P407
细菌性结膜炎	贝西沙星	Besivance	眼部	PC，P407
白内障术后肿胀及疼痛	溴酚酸钠	Bromsite	眼部	PC，P407
慢性牙周炎	盐酸多西环素	Atridox	注射	PLGA
晚期前列腺癌	醋酸亮丙瑞林	Eligard	注射	PLGA
阿片类药物依赖	丁丙诺啡	Sublocade	注射	PLGA
阿片类药物依赖	丁丙诺啡	Buvidal	注射	磷脂酰胆碱，甘油二酯
关节镜下肩峰减压术后镇痛	布比卡因	Posimir	注射	SAIB
术后疼痛与炎症	布比卡因，美洛昔康	Zynrelef	注射	聚原酸酯
生育技术中黄体酮的补充治疗	黄体酮	Crinone	阴道	PC

面、系统（例如缺少潜在的长期生物相容性、可降解特性、降解产物的毒性、代谢路径，以及降解过程对药物稳定性的潜在影响等相关研究），因此实际可供工业转化的材料种类有限。此外，将有机溶剂纳入配方时，其安全性需深入研究，如注射部位的局部耐受性、对周边组织潜在的刺激效应，以及可能引发的其他不良反应等。

在产业化层面，产业化设备、工艺等方面的研究还颇为薄弱。由于可生物降解聚合物一般熔点较低，无法进行湿热灭菌，而高黏度聚合物溶液使得过滤除菌的方法同样难以应用。这些无疑增加了产品无菌化过程的复杂性和成本。因此，寻求一种简单、有效的灭菌或灌装方式也是原位凝胶制剂产业化需要面对的挑战和研究的方向。

参考文献：

[1] GARG A, AGRAWAL R, SINGH CHAUHAN C, *et al*. *In-situ* gel: a smart carrier for drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2024, **652**: 123819.

[2] YANG X, SHI F, SU X, *et al*. *In-situ* encapsulation and construction of Lac@HOFs/hydrogel composite for enhancing laccase stability and azo dyes decolorization efficiency [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, **320**: 121157.

[3] SHIVAM U U, SIDDHI K C, DEVARSHI U G, *et al*. Nanoparticles laden *in situ* gel for sustained drug release after topical ocular administration [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, **57**: 101736.

[4] 张 翼, 李鹏跃, 徐 冰, 等. 原位凝胶的研究及应用进展 [J]. 聊城大学学报（自然科学版）, 2020, **33**(5): 88-96.

[5] 李秀敏, 汤 湛, 王 俏. 眼部给药系统的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2021, **38**(18): 2296-2304.

[6] CHANDRA N S, GORANTLA S, PRIYA S, *et al*. Insight on updates in polysaccharides for ocular drug delivery [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, **297**: 120014.

[7] 宋 硕, 王若男, 钱仪敏, 等. 眼科药物的药动学研究策略 [J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(18): 1668-1674.

[8] 林 洁, 李 维, 李 敏, 等. 天然多糖在眼部药物递送中的研究进展 [J]. 中国中医眼科杂志, 2023, **33**(3): 264-268.

[9] ASFOUR M H, ABD EL-ALIM S H, AWAD G E A, *et al*. Chitosan/β-glycerophosphate *in situ* forming thermo-sensitive hydrogel for improved ocular delivery of moxifloxacin hydrochloride [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **167**: 106041.

[10] KHARE P, CHOGALE M M, KAKADE P, *et al*. Gellan gum-based *in situ* gelling ophthalmic nanosuspension of posaconazole [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, **12**(12): 2920-2935.

[11] PERMANA A D, UTAMI R N, LAYADI P, *et al*. Thermosensitive and mucoadhesive *in situ* ocular gel for effective local delivery and antifungal activity of itraconazole nanocrystal in the treatment of fungal keratitis [J]. *Int J Pharm*, 2021, **602**: 120623.

[12] 刘 洋, 李 志, 郭新红, 等. 阿奇霉素滴眼剂的制备及质量控制 [J]. 中国药房, 2014, **25**(33): 3131-3133.

[13] 廖 萍, 曹 萌, 张景辰, 等. 经鼻给药的机遇与挑战 [J]. 中国现代应用药学, 2023, **40**(20): 2761-2765.

[14] SUDHAKAR Y, KUOTSU K, BANDYOPADHYAY A K. Buccal bioadhesive drug delivery-a promising option for orally less efficient drugs [J]. *J Control Release*, 2006, **114**(1): 15-40.

[15] 范冉冉, 刘原兵, 张 婷, 等. 基于临床需求的温敏凝胶在不同给药部位的应用研究进展 [J]. 药学学报, 2022, **57**(5): 1235-1244.

[16] 解嘉慧, 宋 薇, 孙祎昕, 等. 不同黏膜给药途径与载体优化的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2020, **37**(12): 1517-1521.

[17] 胡筱芸, 岳 霄, 吴传斌, 等. 鼻腔药物递送的影响因素和提高递送效率的设计策略 [J]. 浙江大学学报：医学版, 2023, **52**(3): 328-337.

[18] SOUSA J, ALVES G, OLIVEIRA P, *et al*. Intranasal delivery of ciprofloxacin to rats: a topical approach using a thermoreversible *in situ* gel [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **97**: 30-37.

[19] ALTUNTAŞ E, YENER G. Formulation and Evaluation of thermoreversible *in situ* nasal gels containing mometasone furoate for allergic rhinitis [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(7): 2673-2682.

[20] ZHANG L, PANG L, ZHU S, *et al*. Intranasal tetrandrine temperature-sensitive *in situ* hydrogels for the treatment of microwave-induced brain injury [J]. *Int J Pharm*, 2020, **583**: 119384.

[21] 朱春柳, 俞淼荣, 甘 勇. 新型口服给药技术的研发进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(4): 429-439.

[22] LOU J, DUAN H, QIN Q, *et al*. Advances in oral drug delivery systems: challenges and opportunities [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(2): 484.

［23］ HAN K, NAM J, XU J, *et al*. Generation of systemic antitumour immunity via the *in situ* modulation of the gut microbiome by an orally administered inulin gel［J］. *Nat Biomed Eng*, 2021, **5**(11): 1377-1388.

［24］ HANI U, RAHAMATHULLA M, OSMANI R A M, *et al*. Development and characterization of oral raft forming *in situ* gelling system of neratinib anticancer drug using 3^2 factorial design［J］. *Polymers*（Basel）, 2022, **14**(13): 2520.

［25］ JIN X, WEI C, WU C, *et al*. Gastroretentive core-shell hydrogel assembly for sustained release of metformin hydrochloride［J］. *Eur Polym J*, 2022, **170**: 111155.

［26］ 谢英花 , 刘朝霞 , 张梅梅 , 等. 盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球的制备 ［J］. 河北科技大学学报 , 2021, **42**(1): 60-66.

［27］ BAILEY C J. Metformin: historical overview［J］. *Diabetologia*, 2017, **60**(9): 1566-1576.

［28］ KIM J H, SONG S H, JOO S H, *et al*. Formulation of a gastroretentive *in situ* oral gel containing metformin HCl based on DoE［J］. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(9): 1777.

［29］ 丁嘉信 , 李荣荣 , 王艳莉 , 等. 经皮给药系统及技术研究进展［J］. 中国医药科学 , 2023, **13**(15): 39-42.

［30］ AICH K, SINGH T, DANG S. Advances in microneedle-based transdermal delivery for drugs and peptides［J］. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, **12**(7): 1556-1568.

［31］ 杜丽娜 , 苏　畅 , 施沅坤 , 等. 用于战伤急救的聚维酮碘原位凝胶的制备与评价［J］. 解放军药学学报 , 2010, **26**(6): 471-474.

［32］ 曾令军 , 庄珊珊 , 黄爱文 , 等. 盐酸氨酮戊酸温敏型原位凝胶的设计与优化［J］. 中国新药杂志 , 2017, **26**(20): 2485-2490.

［33］ DIMATTEO R, DARLING N J, SEGURA T. *In situ* forming injectable hydrogels for drug delivery and wound repair［J］. *Adv Drug Deliver Rev*, 2018, **127**: 167-184.

［34］ 詹　颖 , 杜祎甜 , 仰浈臻 , 等. 紫杉醇微球 - 原位凝胶的制备及其局部注射的抗肿瘤药效［J］. 北京大学学报（医学版）, 2019, **51**(3): 477-486.

［35］ GAO W, LIANG Y, PENG X, *et al*. *In situ* injection of phenylboronic acid based low molecular weight gels for efficient chemotherapy［J］. *Biomaterials*, 2016, **105**: 1-11.

［36］ LEE S J, WANG H J, KIM T H, *et al*. *In situ* tissue regeneration of renal tissue induced by collagen hydrogel injection［J］. *Stem Cells Transl Med*, 2018, **7**(2): 241-250.

［37］ PRIDDY-ARRINGTON T R, EDWARDS R E, COLLEY C E, *et al*. Characterization and optimization of injectable *in situ* crosslinked chitosan-genipin hydrogels［J］. *Macromol Biosci*, 2023, **23**(6): e2200505.

［38］ 王艳宏 , 李洪晶 , 杨　柳 , 等. 阴道黏膜给药系统的研究进展［J］. 中国实验方剂学杂志 , 2019, **25**(17): 219-225.

［39］ COOK M T, BROWN M B. Polymeric gels for intravaginal drug delivery［J］. *J Control Release*, 2018, **270**: 145-157.

［40］ CHANG J Y, OH Y K, KONG H S, *et al*. Prolonged antifungal effects of clotrimazole-containing mucoadhesive thermosensitive gels on vaginitis［J］. *J Control Release*, 2002, **82**(1): 39-50.

［41］ ZHAO Y, WANG T, CHEN Z, *et al*. Development and evaluation of a thermosensitive *in situ* gel formulation for intravaginal delivery of *Lactobacillus gasseri*［J］. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(9): 1934.

［42］ 宋　歌 , 梅兴国 , 陈振雄. HPLC 法考察不同影响因素下雪诺同黄体酮阴道缓释凝胶的体外药物释放度［J］. 湖北科技学院学报 : 医学版 , 2023, **37**(6): 470-474.