

长效注射剂药学研究案例分析及释放特性研究

莫宝霞, 汤佳

国家药品监督管理局药品审评检查大湾区分中心, 广东 深圳

收稿日期: 2025年7月26日; 录用日期: 2025年8月26日; 发布日期: 2025年9月3日

摘要

长效注射剂属于复杂注射剂, 因其药物释放周期可达几天甚至数月, 具有可减少用药频次等优势, 在精神分裂等领域得到研究及应用。本文简要总结长效注射剂分类及在中美欧的上市情况, 通过调研欧美审评报告, 选取注射用双羟萘酸奥氮平作为案例, 分析质量研究主要关注点; 同时通过调研相关文献, 对该类产品的释放特性(如体外释放、突释效应)及与其相关的质量属性(如粒度分布、晶型)进行讨论, 以期国内长效注射剂的研发提供参考。

关键词

长效注射剂, 药学研究, 体外释放, 突释效应, 粒度, 晶型

Case Analysis on Chemical Manufacturing and Control of Long-Acting Injections and Study of Drug Release Characteristics

Baoxia Mo, Jia Tang

Guangdong-Hong Kong-Macao Greater Bay Area Center for Drug Evaluation and Inspection of NMPA, Shenzhen Guangdong

Received: Jul. 26th, 2025; accepted: Aug. 26th, 2025; published: Sep. 3rd, 2025

Abstract

Long-acting injections are a type of complex injection that can release drugs for days or months. Due

to the advantages such as reducing medication frequency, long-acting injections have been researched and applied in the treatment of diseases such as schizophrenia. Based on analysis of literatures and review reports of FDA and EMA, this article will introduce the classification of long-acting injections and their approvals in China, US and EU, and analysis the main chemical manufacturing and control research by selecting the olanzapine long-acting injection suspension as a case, and discuss the release characteristic, such as *in vitro* release and burst release, of long-acting injections and its related critical quality attributes, such as particle size and crystal form, in order to provide references for the research and development of long-acting injections.

Keywords

Long-Acting Injection, Chemical Manufacturing and Control, *In Vitro* Release, Burst Release, Particle Size, Crystal Form

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

长效注射剂(Long-acting injection, LAI)是一种通过注射给药的新型制剂,其采用特殊的制剂技术或辅料,能够在注射部位形成药物储库,实现药物的持续释放,使药效维持数天甚至数月之久。长效注射剂具有多重优势:能显著减少用药频次,实现药物的平稳释放;可精准靶向给药,有效保护蛋白多肽类药物免遭降解;能防止精神类药物滥用的风险等。但作为复杂制剂,长效注射剂的研发存在明显的技术壁垒,仿制难度较大。在质量研究方面,由于药物的释放周期从数天到数月不等,常规口服固体制剂的释放检测方法难以评估其实时释放特性。为缩短研发周期、提升研发效率,通常需开发加速释放方法对产品的释放行为进行评价,但如何建立加速释放与实时释放的可靠关联成为关键挑战。此外,这类制剂复杂的释放制剂还使得体外释放与体内释放的关联性研究成为另一大技术难点。

本文通过综述美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,以下简称FDA)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency,以下简称EMA)已批准长效注射剂审评报告及相关文献报道,介绍该类型长效注射剂国内外上市情况,并对典型案例进行分析,就长效注射剂质量研究中的释放特性进行探讨。文章仅代表个人观点,如与我国监管机构后续发布的指导原则或技术要求相悖,请以官方要求为准。

2. 长效注射剂的类型及国内外上市情况

常见的长效注射剂类型包括注射用混悬液(纳米晶或微晶)、微球、脂质体、原位凝胶等。注射用混悬液是通过微纳米化技术将原料药粒径降低到微米或纳米级的无菌混悬型注射剂;微球是通过将药物分散在聚合物基质中形成的基质骨架型球形或类球形实体;脂质体是基于胆固醇和天然磷脂的球形囊泡,能包裹药物并实现长效释放和定向递送;原位凝胶是通过在注射部位自发形成凝胶状药物贮库的可生物降解聚合物基液体或可注射半固体剂[1]。高溶性药物通常制备成聚合物植入剂、微球和原位聚合剂,而低溶性药物通常制成微米或纳米混悬剂,以便控制药物在体内的释放[2]。本文对已在国内外批准上市的这几类典型长效注射剂进行汇总如表1。

Table 1. The approved long-acting injections
表 1. 已批准的长效注射剂

类型	活性成分	适应症	首家批准时间/国家
注射用混悬液	奥氮平双羟萘酸盐	抗精神病	2008.11 (欧盟)、2009.12 (美国)
	阿立哌唑	抗精神病	2013.02 (美国)、2013.11 (欧盟)、2023.12 (中国)
	月桂酰阿立哌唑	抗精神病	2015.10 (美国)
	棕榈酸帕利哌酮酯	抗精神病	2007.06 (欧盟)、2009.07 (美国)、2011.12 (中国)
	癸酸氟哌啶醇	抗精神病	1986.01 (美国)、2004.06 (中国)
	卡替拉韦/利匹韦林	HIV	2021.01 (美国)、2023.07 (中国)
微球	利培酮	抗精神病	2003.10 (美国)、2005.12 (中国)、2022.02 (欧盟)
	醋酸曲安奈德	激素类	2017.10 (美国)
	醋酸亮丙瑞林	激素类	1989.01 (美国)、2000.03 (中国)、2022.05 (欧盟)
	醋酸奥曲肽	激素类	1998.11 (美国)、2003.08 (中国)
	双羟萘酸曲普瑞林	激素类	2000.06 (美国)、2000.11 (中国)
	盐酸米诺环素	抗菌	1982.01 (美国)
	纳曲酮	戒毒	2006.04 (美国)
	双羟萘酸帕瑞肽	激素类	2012.04 (欧盟)、2014.12 (美国)、2025.04 (中国)
脂质体	艾塞那肽	血糖控制	2011.06 (欧盟)、2012.01 (美国)、2017.12 (中国)
	盐酸多柔比星	HIV	1995.11 (美国)、1996.06 (欧盟)、2002.06 (中国)
原位凝胶	硫酸阿米卡星	抗菌	2018.09 (美国)、2020.10 (欧盟)
	盐酸多西环素	抗菌	1998.09 (美国)
	丁丙诺啡	戒毒	2018.11 (欧盟)、2023.05 (美国)
	阿法诺肽	血液病	2014.12 (欧盟)、2019.10 (美国)
	醋酸戈舍瑞林	激素类	1989.12 (美国)

3. 案例分析：注射用双羟萘酸奥氮平

注射用双羟萘酸奥氮平(美国商品名 Zyprexa Relprevv, 欧盟商品名为 Zypadhera)为混悬型的注射剂, 其活性成分为奥氮平双羟萘酸盐化合物, 规格为 210 mg、300 mg、405 mg (以奥氮平计), 包括含黄色固体物质的药物小瓶(仅含原料药, 不含辅料)和含单次使用的澄清无色至浅黄色无菌粘稠液体的配伍溶液小瓶, 使用前将药物小瓶和配伍溶液小瓶进行混合, 混合后呈混悬状。该产品于 2008 年 11 月获得欧盟批准, 2009 年 12 月获得美国 FDA 批准, 用于治疗精神分裂症, 至今尚无仿制药获批, 该产品目前尚未在国内上市。

在处方开发方面, 根据 FDA、EMA 审评报告[3] [4], 注射用双羟萘酸奥氮平采用独特的处方设计实现缓释效果, 其主要辅料包括羧甲基纤维素钠(作为助悬剂)、甘露醇(作为填充剂)、聚山梨酯 80 (作为表面活性剂)、注射用水以及 pH 调节剂(10%氢氧化钠溶液/10%盐酸溶液)。制剂研发的关键在于将奥氮平转化为低溶性的双羟萘酸盐, 并通过精确控制盐的粒径分布来实现药物的缓慢释放, 其制备工艺包含四个主要步骤: 首先进行奥氮平与双羟萘酸的成盐反应, 随后通过结晶过程获得目标产物, 接着进行研磨以

控制粒径, 最后与其他辅料混合。在整个制备过程中, 需要重点考察原料药三个关键质量属性: 晶型特征、粒径分布以及纯度/杂质谱。值得注意的是, 该制剂最终以混悬液形式给药, 因此在临床应用时需特别关注其物理稳定性。混悬颗粒可能因沉降作用在注射器中沉积, 这不仅可能导致注射器堵塞, 还可能造成给药剂量不准确, 影响治疗效果。这些特性需要在产品研发和临床使用过程中予以充分重视。

在处方开发过程中, 可抽提量的控制是确保临床给药准确性的关键质量属性。根据 EMA 报告[4], 该制剂采用了两项重要措施: 一是原料药过量投料(overage), 以补偿可能的损失并确保达到目标剂量; 二是配伍溶剂过量灌装, 以保证能抽取足量的药液。然而, FDA 审评报告[3]指出, 在实际操作中仍存在挑战——医学审评员按照 300 mg 产品的配制说明操作后, 实际仅能抽取 1.7 mL 混悬液(低于标示量 2.0 mL)。这一差异主要源于三个关键因素: 首先, 制剂的多步配制流程增加了操作变异性; 其次, 混悬液的高黏度特性影响了可抽提量; 再者, 不同操作人员的技术差异也会导致结果波动。为此, 需要采取系统性解决方案: 一方面要通过研究验证可抽提有效剂量的稳健性, 另一方面需加强医护人员培训, 并在说明书中明确操作要点和注意事项。特别需要强调的是, 在进行可抽提量研究时, 必须充分考虑混悬液黏度对抽取体积的影响, 以确保临床给药剂量的准确性。

在质量研究方面, EMA 审评报告显示[4], 药物小瓶的放行和货架期标准包括以下检查项目: 性状、剂量均匀度、鉴别(红外光谱)、含量、有关物质、体外释放、可注射性(注射力)、不溶性微粒、无菌和细菌内毒素; 配伍液小瓶的放行和货架期标准包括以下检查项目: 性状、颜色、澄清度、鉴别(红外光谱和高效液相)、不溶性微粒、黏度、无菌和细菌内毒素。对于体外释放, FDA 溶出数据库[5]公布的释放度研究方法为流通池法, 流速为 3 mL/min, 介质为含 1% SLS 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液, 取样时间点为 10、20、30、45、60、75、90、105、120、150、180、240、360、480、600 及 720 分钟。根据 FDA 审评报告[3]的要求, 药品持有人需要就不同规格的制剂分别设定差异化释放标准的合理性进行说明。具体而言, FDA 重点关注以下三个方面的技术要求: 首先, 体外释放方法的建立必须与体内释放行为具有明确的相关性; 其次, 该方法应具备区分原料药关键理化特性的能力, 包括但不限于晶型特征、粒度分布及比表面积等参数; 最后, 对于不同规格的产品, 需要科学论证其释放标准差异化的依据, 确保质量控制标准的合理性。这些要求旨在保证体外释放试验能够准确预测产品的体内行为, 并为产品质量控制提供可靠依据。

包装系统方面, 注射用双羟萘酸奥氮平含药物小瓶和配伍液小瓶, 在进行包材选择时需要评估所选包材与配伍液、药物之间的相容性, 比如进行充分的包材提取实验和浸出物实验研究[3]。

稳定性研究方面, 药物和配伍液均需提供稳定性数据。产品的有效期应该根据组分(药物或配伍液)的稳定性制定, 以有效期最短的组分来拟定[3]。同时也应根据临床使用的实际情况, 提供研究数据证明药物小瓶与配伍液小瓶混合后所得的混悬液的稳定性[4]。

4. 长效注射剂释放特性质量研究关注点

长效注射剂除需满足常规注射剂的质量要求(如外观、含量、含量均匀度、有关物质、可见异物、无菌检查及细菌内毒素等)外, 还需特别关注其缓释特性带来的特殊质量控制要点。

4.1. 体外释放

目前用于研究长效注射剂体外药物释放的方法有浆法、篮法、往复筒法、流通池法、取样分离法(包括摇床法、恒温水浴法)、透析法、扩散池法, 如 FDA 溶出数据库和或美国药典中收录了浆法用于检查阿立哌唑长效肌内注射剂、篮法用于检查醋酸亮丙瑞林注射用液态晶体系统、流通池法用于检查地塞米松等[6]。

4.1.1. 建立加速释放试验与实时释放试验的关联

由于长效注射剂的释放时间持续较长, 为缩短处方工艺的筛选周期, 通常需要在处方开发阶段尽早开发加速释放实验方法。加速释放方法可提供更快的体外释放评价, 减少实验时间与经济成本, 是产品临床研究和商业化开发的一个良好质量控制手段。

加速实验应尽可能模拟注射部位的生理条件。在方法开发时, 需要考虑释放介质组分和药物的稳定性, 以及在极端条件下检测仪器的耐用性。可进行调整而使能达到加速释放的条件包括: 温度、溶剂、离子强度、pH、酶、表面活性剂和转速等[7]。

不同处方的加速释放曲线和对应的实时释放曲线应具有良好的相关性[8][9], 但并不是所有的情况都如此, 还需要考虑实验的目的。比如, 若加速实验的目的是用于质量控制, 其释放机制可与实时不同, 只要加速方法能区分超标批次(即加速方法要有足够的区分力), 且能符合其他方面的标准即可[7]。若加速释放实验的目的是建立体内-体外相关性(*in vitro-in vivo correlation*, IVIVC, 其为采用数学模型描述药物体外溶出速率或程度与体内血药浓度或药物吸收量的关系), 加速实验的释放曲线应与体内释放相关联; 当无法建立关联时(比如一些缓释制剂, 具有多相释放特性, 加速条件是无法区分这些不同阶段的), 就需要额外开发实时方法来达到预测体内情况的目的[7]-[9]。

美国药科学家协会/国际制药联合会(AAPS/FIP)举办的研讨会推荐使用 Weibull 函数对缓释剂型的加速和实时释放进行建模, 评估加速检测数据是否具有预测性[10]。通过分析在加速和实时条件下的模型参数 α 和 β 的拟合度(R^2), 找出可优化的加速条件以使其能与实时释放关联。当参数确定之后, 应通过检测重复性(批内和批间)和超出生产标准批次来评估加速方法的耐用性, 然后进行线性或非线性回归来定性和定量描述释放差异[11]。但是 Weibull 只是个经验模型, 不能通过动力学进行推导, 因此不能充分地描述药物释放动力学[7]。

Weibull 函数假设药物的释放是由聚合物的侵蚀主导, 并伴随最少的初始突释效应和最少的扩散释放。考虑到存在初始突释效应阶段, Weibull 公式经过修正以包括初始的突释阶段, 修正后的公式如下所示[7][11]:

$$X/X_{inf} = X_{burst}/X_{inf} + \{1 - \exp[-\alpha(t^\beta)]\}$$

式中,

X	在时间 t 时, 药物的释放百分比
X_{inf}	当 X_{inf} 为 100% 时, 药物释放完全; 即用接近 100% 溶出平台的时间点的释放量
X_{burst}	在突释阶段的药物释放百分比
α	为与表观反应速率常数相对应的比例系数, 是定义过程的时间尺度, 反映的是速率常数
β	为形状因子, 模拟曲线的形状可用通过以下形式表征: <ul style="list-style-type: none"> ○ $\beta = 1$, 为指数曲线; ○ $\beta > 1$, s 型或向上的 s 型(有转折点); ○ $\beta < 1$, 抛物线, 初始斜率较高, 之后变为指数曲线

Jabar A Faraj 等[11]采用上述 Weibull 模型评估加速和实时释放的相关性, 具体过程为: 首先在 37°C 下对药物的实时释放曲线进行测定, 同时改变温度(50°C、55°C、60°C)在其余实时释放测定条件下对药物的释放曲线进行测定。通过 GraphPad Prism 软件(GraphPad Software Inc, San Diego, CA)及采用修正后的 Weibull 函数将实时体外释放数据(37°C)与升温条件下的数据进行建模, 并计算出模型的拟合度、标准误差以及模型参数的 95% 置信区间, 结果显示, 55°C 时的曲线的拟合度与 37°C 是最契合的(即 β 值最相近,

55°C时 β 的95%置信区间落在37°C的范围内),因此选择55°C为加速实验的条件。最后对37°C和55°C的释放时间的关系作图,当释放量在15%~85%之间时,两者相关性最高,拟合度 $R^2 > 0.98$,说明拟合度良好。而通过曲线的斜率可知,55°C下1天的释放量等于37°C下7.5天的释放量。

上述方法是采用释放时间来评估实时和加速释放的相关性,也有文献[12]报道采用释放量来进行评估,即对在实时释放(37°C)和加速释放(45°C)下的释放量的关系作图,实时释放的时间经过换算后,实时和加速两条曲线呈现良好的相关性($R^2 = 0.9929$),表明在两个温度下,药物的释放机制相同。

4.1.2. 建立体外释放与体内释放的关联

从科学的角度来看,所有的实验设计都应能以能生物相关为最终的目的。理想情况下,用于建立IVIVC的释放方法应与用于常规质量控制的释放方法一致[13][14]。若体外释放方法与体内释放相关,体外方法既可作为质量控制的手段,又可用于预测体内的情况。选择处方变量时应谨慎,不能改变释放机制;如果释放机制改变的话,这些处方就不能用于建立IVIVC了[9]。要想建立IVIVC,首先要了解清楚释放机制是什么;而要了解释放机制,则需要开发实时方法。

目前,国内外暂无关于非口服固体制剂(如经皮、皮下、肌肉注射)的IVIVC指南。建立此类型制剂的IVIVC时,可参考FDA的Extended Release Oral Dosage Forms-development, evaluation, and application of IVIVC correlation指南和USP <1088>的原则。在FDA指南中,依据体外释放曲线与体内吸收曲线的映射精度及预测能力由强到弱,将IVIVC分为4类:即level A、B、C及多重level C。level A的相关性通常是线性的,代表的是体外释放与体内吸收速率点与点的关系,可利用反卷积法对比被吸收的药物与释放出来的药物,也可用卷积法一步模拟体外溶出和血浆浓度的关系。Level B是采用统计矩分析法,对体外平均溶出时间与平均滞留时间或平均体内释放时间进行对比,此类型虽然像level A一样使用了所有的体外和体内数据,但不是点对点的关系。Level C是建立不同溶出参数之间的单点关系,单点level C相关性可用于建立特定时间点的溶出标准,此类型不能反映整个血药浓度曲线。多重level C涉及单个或多个药代动力学参数与溶出曲线中多个时间点的药物释放量的关系。

在申报FDA的药品中,level A是最常见的类型,level B和多重level C在NDA中比较罕见[14]。在FDA已批准的长效注射剂产品中,只有棕榈酸帕利哌酮长效注射剂(Invega Sustenna)提供了针对不同粒径的临床Level A的IVIVC [15][16]。

那么如何建立IVIVC呢?上述FDA指导原则对建立level A的流程进行了介绍,首先应开发具有不同释放速率的处方,并测定这些处方的体外溶出或释放曲线和体内血药浓度曲线,然后针对每一个处方和试验对象采用反卷积法技术等评估体内吸收或释放时间过程(如Wagner-Nelson),再将体外释放曲线与体内吸收曲线进行对比从而建立IVIVC,最后采用内部可预测性和外部可预测性对IVIVC模型进行验证。对于内部可预测性,即采用所建立的IVIVC模型从每个相关处方的溶出或释放数据预测这些处方的血药浓度曲线(或对于多重level C来说, C_{max} 和或AUC),然后将预测的生物利用度与实际观察到的生物利用度进行比较,计算预测错误率。 C_{max} 和AUC的平均绝对预测误差百分比(%PE)应为 $\leq 10\%$;每个处方的PE%不能超过15%。如果不能符合以上标准,即内部预测性不确定,这需进行外部预测。外部预测即用IVIVC模型预测已知生物利用度的处方的体内释放,但该处方不是用于建立IVIVC模型的处方。 C_{max} 和AUC的平均绝对预测误差百分比(%PE)应为 $\leq 10\%$;若PE%在10%~20%之间,说明可预测性不确定,需要进行额外的研究,并用这些额外研究数据的PE值来评估可预测能力的确定性;若PE% > 20%,表明预测能力不充分,除非有其他论证[17]。

4.2. 突释效应

长效注射剂通常含有高载药量,以确保药物能在注射部位持续缓慢释放。然而,若产品的缓慢释放

特性不能维持而导致发生突释效应(如微球的高分子聚合物基质遭到破坏, 导致分散在基质中的药物释放), 药物会快速释放, 导致体内药物浓度骤升, 进而改变系统暴露水平, 最终影响用药安全性。FDA 关于 Abilify Maintena 的审评报告[18]对发生突释效应之后的情况进行模拟分析, 模拟突释浓度在峰值时达到治疗窗浓度的 9 倍, 不过药物浓度也在短时间内迅速下降, 最终通过安全性数据及关键性临床试验数据证明无突释效应。

在产品开发过程中, 需要从多方面评估药物处方是否存在突释效应, 如收集药物释放曲线的前几个时间点的释放量、提交群体 PK 模型数据[18][19]、开展临床研究(如注射后在 5、15、30、45 分钟, 以及 1、2、4、6、8 小时收集血浆样品测定血浆浓度)[3]等。

4.3. 粒度分布

混悬型长效注射剂通过原料药固有的难溶性实现缓释, 相比膜控型等具有物理控释屏障的制剂, 其突释风险更高。这类制剂的释放速率与原料药粒度密切相关: 根据 Noyes-Whitney 方程, 药物颗粒越大, 比表面积越小, 可能导致释放过缓而无法达到有效的血药浓度; 反之, 颗粒过小则可能因释放过快而难以维持长效。因此, 原料药粒径的精确控制对确保预期释放行为、避免突释效应至关重要。混悬型长效注射剂的原料药粒度向来是监管机构重点关注的质量属性之一, 比如上文分析的注射用双羟萘酸奥氮平[3]的药品持有人采用临床试验批次的检测数据向 FDA 证明了该产品不存在含大量小颗粒的批次, 同时证明了粒径分布在药物生产及贮藏期间不发生显著变化, 小瓶与小瓶之间药物粒度分布是均一的; FDA 要求对 Abilify Maintena [18]中影响混悬液释放速率的因素之一粒度进行研究, 另外, 需要对原料药随着时间而聚集的情况进行研究, 并评估原料药的聚集程度对药物释放及体内作用的影响。

Invega Trinza 的 FDA 审评报告[15]显示, 药品持有人通过制备 3 种不同粒度分布(对应慢、中、快释放速率)的原料药来建立 IVIVC 模型, 当包含释放速率额外慢的批次时, 不存在 IVIVC。故可通过体内外相关性(IVIVC)模型来拟定合理的原料药粒度控制范围, 为产品质量控制提供科学依据。

4.4. 晶型

原料药的不同晶型可能具有不同的物理和化学性质, 可能影响原料药及制剂的稳定性、制剂的生产工艺、制剂的溶出度及生物利用度/生物等效性, 继而可能影响药物的安全性、有效性和质量可控性。本文重点讨论晶型对长效注射剂药物释放速率的影响及相关控制策略。有研究[20]将美金刚长效注射剂的晶型 I 和晶型 II 肌肉注射至小鼠体内, 结果显示, 上述两种晶型的缓释时长不同, 其中晶型 II 明显长于晶型 I。故在产品研发过程中, 需采用合适的技术手段对原料药的晶型进行研究, 根据研究结果拟定合理控制策略。

注射用双羟萘酸奥氮平的 EMA 审评报告[4]显示, 奥氮平双羟萘酸盐化合物存在一水合物晶型(商业化所用晶型)和两种不同的非化学计量学水合物。药品持有人采用热重分析和固态核磁(NMR)技术确证奥氮平双羟萘酸盐化合物为水合物还是溶剂化合物, 并计算水合物或溶剂化合物的化学剂量学; 采用 X 射线分析技术确证奥氮平双羟萘酸盐化合物中仅存在一水合物晶型; 热重分析结果显示, 奥氮平双羟萘酸盐化合物在高于 100°C 时才失水, 表明晶型中的结合水结合程度强。在原料药内控标准中制定了晶型鉴别项(X-Ray), 并在制剂工艺过程和制剂稳定性研究过程中均对晶型进行了研究。

5. 结语

长效注射剂在精神分裂症、HIV 感染、阿尔茨海默病和帕金森病等重大疾病治疗领域展现出显著的临床价值和庞大的市场潜力。然而, 这类制剂存在较高的技术门槛, 其研发过程面临诸多挑战, 特别是目前全球范围内尚未建立标准化的体外释放评价体系, 这给国内企业开发复杂仿制型长效注射剂带来了

实质性困难。本文以注射用双羟萘酸奥氮平为典型案例, 系统总结了 FDA 和 EMA 的审评要点, 探讨了长效注射剂质量研究中的关键问题, 包括体外释放行为、突释效应控制及粒度分布、晶型等核心参数。通过整合监管机构审评报告与相关文献资料, 旨在为国内长效注射剂的研发提供技术参考, 同时为监管部门制定科学评价标准提供参考。

参考文献

- [1] 张汶彦, 胡鑫蕾, 刘莉莎, 等. 长效注射剂的改良与创新: 现状与未来[J]. 药学进展, 2025, 49(3): 187-197.
- [2] Forrest, W.P., Reuter, K.G., Shah, V., Kazakevich, I., Heslinga, M., Dudhat, S., *et al.* (2017) USP Apparatus 4: A Valuable *in Vitro* Tool to Enable Formulation Development of Long-Acting Parenteral (LAP) Nanosuspension Formulations of Poorly Water-Soluble Compounds. *AAPS PharmSciTech*, **19**, 413-424. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0842-x>
- [3] FDA (2009) Chemistry Review of Zyprexa Relprevv. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022173s000ChemR.pdf
- [4] EMA (2009) Zypadhera: EPAR-Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zypadhera-epar-summary-public_en.pdf
- [5] FDA (2015) Dissolution Methods. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults.cfm
- [6] 王静文, 文强, 彭玉帅, 等. 长效注射剂体外释放检查方法研究进展[J]. 药物分析杂志, 2024, 44(11): 1842-1851.
- [7] Shen, J. and Burgess, D.J. (2012) Accelerated *In-Vitro* Release Testing Methods for Extended-Release Parenteral Dosage Forms. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **64**, 986-996. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01482.x>
- [8] Burgess, D.J., Crommelin, D.J.A., Hussain, A.S. and Chen, M. (2004) Assuring Quality and Performance of Sustained and Controlled Release Parenterals: EUFEPS Workshop Report. *AAPS PharmSci*, **6**, 100-111. <https://doi.org/10.1208/ps060111>
- [9] Martinez, M., Rathbone, M., Burgess, D. and Huynh, M. (2008) *In Vitro* and *in Vivo* Considerations Associated with Parenteral Sustained Release Products: A Review Based Upon Information Presented and Points Expressed at the 2007 Controlled Release Society Annual Meeting. *Journal of Controlled Release*, **129**, 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.04.004>
- [10] Siewert, M., Dressman, J., Brown, C. and Shah, V. (2003) FIP/AAPS Guidelines for Dissolution/*in Vitro* Release Testing of Novel/Special Dosage Forms. *Dissolution Technologies*, **10**, 6-15. <https://doi.org/10.14227/dt100103p6>
- [11] D'Souza, S.S., Faraj, J.A. and DeLuca, P.P. (2005) A Model-Dependent Approach to Correlate Accelerated with Real-Time Release from Biodegradable Microspheres. *AAPS PharmSciTech*, **6**, E553-E564. <https://doi.org/10.1208/pt060470>
- [12] Rawat, A., Bhardwaj, U. and Burgess, D.J. (2012) Comparison of *in Vitro*—*in Vivo* Release of Risperdal® Consta® Microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*, **434**, 115-121. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.05.006>
- [13] FDA.USP <1088> (2021) *In Vitro* and *in Vivo* Evaluation of Oral Dosage Forms. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-0818140F-BBE0-4124-96DB-4A37CBF25659_4_en-US?source=Search%20Results&highlight=1088
- [14] Li, M. (2017) Biorelevant Dissolution Testing for *in Vitro in Vivo* Correlation/Relationship (IVIVC-R) Development: Regulatory Perspective. Division of Biopharmaceutics U.S. FDA/CDER/OPQ/ONDP.
- [15] FDA (2005) Chemistry Review of Invega Trinza (3 Months). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207946Orig1s000ChemR.pdf
- [16] FDA (2009) Chemistry Review of Invega Sustenna (1 Months). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022264s000chemr.pdf
- [17] FDA (1997) Extended Release Oral Dosage Forms-Development, Evaluation, and Application of IVIVC Correlation. <https://www.fda.gov/media/70939/download>
- [18] FDA (2013) Chemistry Review of Abilify Maintena KIT. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/202971Orig1s000ChemR.pdf
- [19] FDA (2015) Chemistry Review of Aristada. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207533Orig1s000ChemR.pdf
- [20] 张聪. 美金刚长效注射剂的研究[D]: [硕士学位论文]. 无锡: 江南大学, 2021.