棕榈酸帕利哌酮酯长效注射剂的制备及体内外评价

王　丹[1,2]，师军凤[2]，张　慧[2]，郑爱萍[2]，王　汀[1*]
（1. 安徽医科大学药学院，安徽合肥 230032；2. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所，北京 100850）

摘要：长效混悬注射剂中药物颗粒的大小和体外释放是关键质量属性。测得棕榈酸帕利哌酮酯长效缓释注射剂（Invega Trinza®，参比制剂）的 $d(0.1)$、$d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 分别为 2 ～ 3、6 ～ 8 和 16 ～ 19 μm，并确定为自制长效注射剂粒度分布的质控标准。采用湿磨法制备棕榈酸帕利哌酮酯长效注射剂，测得自制长效注射剂的 $d(0.1)$、$d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 分别为 (2.43±0.14)、(6.74±0.29) 和 (17.34±0.90) μm。以含 0.489% Tween-20 的 0.001 mol/L 盐酸为释放介质进行体外释放试验。自制长效注射剂在 5 min 及 2、6、23 h 时的累积释放率分别为 (5.25±0.73)%、(47.30±1.17)%、(70.84±0.74)% 及 (91.24±0.55)%。并且，根据相似因子计算结果，自制制剂与参比制剂体外释放曲线具有相似性。体外表征结果表明，自制及参比制剂的外部形貌和晶型均相同。大鼠体内药动学研究表明，自制及参比制剂的 $t_{1/2}$、t_{max}、c_{max}、AUC 及 MRT 均无显著性差异。

关键词：棕榈酸帕利哌酮酯；长效注射剂；粒度分布；体外释放；药动学
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)06-0902-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.06.011

Preparation, *in vitro* and *in vivo* Evaluation of Paliperidone Palmitate Long-acting Injection

WANG Dan[1,2], SHI Junfeng[2], ZHANG Hui[2], ZHENG Aiping[2], WANG Ting[1*]
(*1. School. of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032; 2. China Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850*)

ABSTRACT: The particle size and *in vitro* release are key quality attributes of long-acting injectable suspension. The values of $d(0.1)$, $d(0.5)$ and $d(0.9)$ of paliperidone palmitate injection (Invega Trinza®, the Reference Listed Drug) were determined as 2 – 3、6 – 8 and 16 – 19 μm, respectively. So, the quality control standard of particle size distribution of the self-made long-acting injection was confirmed. Paliperidone palmitate injection was prepared by wet milling method. And the values of $d(0.1)$, $d(0.5)$ and $d(0.9)$ of the self-made long-acting injection were (2.43±0.14), (6.74±0.29) and (17.34±0.90) μm, respectively. The *in vitro* release test was carried out with 0.001 mol/L hydrochloric acid containing 0.489% of Tween-20 as the release medium. The cumulative release rates at 5 min, 2 h, 6 h and 23 h of the self-made long-acting injection were (5.25±0.73)%, (47.30±1.17)%, (70.84±0.74)% and (91.24±0.55)%, respectively. According to the calculated results of similarity factor, the release curves between the self-made and reference preparations were similar. The *in vitro* characterization results showed that the morphology and crystal form of the self-made and the reference preparations were the same. *In vivo* pharmacokinetic study in rats showed that there were no significant differences in $t_{1/2}$, t_{max}, c_{max}, AUC and MRT between self-made and reference preparations.

Key Words: paliperidone palmitate; long-acting injection; particle size distribution; *in vitro* release; pharmacokinetics

精神分裂症是一种病因尚不明确的常见精神疾病，由于治疗周期长、患者依从性差，难以达到理想治疗效果[1—2]。目前精神分裂症的治疗主要以非典型抗精神病药物为主，代表药物有氯氮平、奥氮

收稿日期：2022-10-09
基金项目：国家自然科学基金资助项目(81573357)
作者简介：王　丹(1996—)，女，硕士研究生，专业方向：药物纳米晶及微晶。
通信作者：王　汀(1972—)，男，硕士生导师，从事靶向药物传递系统研究。
E-mail：twangcn@163.com

平、齐拉西酮、利培酮、帕利哌酮等，相较于典型抗精神病药物椎体外系不良反应更少[3]。为降低给药频率、改善患者依从性、降低复发率，美国强生公司先后上市了棕榈酸帕利哌酮酯（paliperidone palmitate，**1**）的长效缓释注射剂善思达（Invega Sustenna®）和善妥达（Invega Trinza®）[4—5]。善思达于2009年被美国FDA批准用于精神分裂症和分裂情感障碍的急性和维持治疗，1个月给药1次[6]。善妥达于2015年被FDA批准用于预防精神分裂症患者的复发，每3个月注射1次[1]。

1长效缓释注射剂的制备采用纳米晶技术，通过控制颗粒粒径而达到长效的目的[7]。肌内注射后，等渗缓冲液很容易渗入肌肉组织，而未溶解的药物以颗粒形式在注射部位形成储库，随时间延长而缓慢地被酯酶水解为棕榈酸和活性化合物帕利哌酮，之后进入体循环而发挥作用[8]，因此药代动力学试验测得的血浆浓度指的是活性化合物帕利哌酮的浓度。目前我国治疗精神分裂症的药物多为非长效制剂，长效制剂有芮达、善思达和善妥达。其中，芮达为帕利哌酮缓释片，口服给药，日服1次；善思达及善妥达为进口制剂，给药间隔明显延长，但价格昂贵，国内尚无仿制药上市。基于临床需求，迫切需要研发该类长效注射剂，填补国内市场空白，为患者减轻经济负担。

与普通注射剂相比，长效混悬注射剂中药物颗粒的大小和体外释放是关键质量属性。因此，粒度分布以及释放率是仿制药研发中的重要评价指标，在粒度分布及释放率达到基本一致的基础上再评价其体内药代动力学特征，有利于提高成功率。本研究对市售进口制剂Invega Trinza®的关键质量属性进行解析，确定目标制剂质控范围并采用湿法研磨工艺制备了**1**长效（3个月）注射剂，对参比及自制制剂进行了系列表征，并研究了**1**长效注射剂在大鼠体内的药代动力学行为。

1 仪器与试药

ECM-AP 05型研磨机（华尔宝机械有限公司）；Mastersizer 2000型激光粒度分析仪（英国Malvern公司）；JSM-7900F型场发射扫描电镜（SEM，日本电子株式会社）；D2 Phaser型X射线粉末衍射（PXRD）仪（布鲁克Bruker公司）；DSC Q2000型差示扫描量热（DSC）仪（美国TA公司）；RC806D型溶出试验仪（天津市天大天发科技有限公司）；UltiMate 3000型高效液相色谱仪（美国Thermo公司）；Agilent 6460型三重四极杆串联液质联用仪（美国Aglient公司）；3K15型高速冷冻离心机（德国Sigma公司）；BT-25S型电子天平（德国Sartorius公司）。

1长效注射剂［参比制剂，西安杨森制药有限公司，商品名：善妥达（Invega Trinza®），规格2.625 mL ∶ 819 mg，批号JKB4S00、KEB1000、KKB4L00］；**1**原料药（北京凯恩梅格医药科技有限公司，含量>99.6%，批号20210520）；地西泮（山东信谊制药有限公司，含量99.98%，批号140708）；帕利哌酮（广东隽沐生物科技股份有限公司，含量99.77%，批号DM20070837）；聚乙二醇4000（PEG 4000）、Tween-20（注射级）（南京威尔药业股份有限公司）；一水枸橼酸、一水磷酸二氢钠（成都华邑药用辅料制造有限责任公司）；氢氧化钠（四川金山制药有限公司）；甲醇、乙腈、四氢呋喃、*N*,*N*-二甲基甲酰胺为色谱纯（赛默飞世尔科技有限公司）；其他试剂均为市售分析纯。

SD大鼠（SPF级），雄性，200～220 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，动物许可证编号：SCXK（京）2016-0011。本次动物试验伦理审查号：IACUC-DWZX-2020-639。

2 方法与结果

2.1 参比制剂关键质量属性解析

2.1.1 粒度分布

将参比制剂摇匀，取0.2 mL，加纯化水稀释至10 mL。设置激光粒度分析仪参数如下：介质折射率1.33，颗粒折射率1.56，颗粒吸收率0.01，转速2 000 r/min，加入样品至遮光度为9.8%～10.2%，稳定1 min测试，测试时间30 s。测试3次，取平均值，结果如表1所示。可见，参比制剂的$d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$分别为（2.51±0.06）、（6.92±0.06）和（16.79±0.03）μm；跨距（span）均为2.0～2.1。上述结果表明参比制剂批次间粒径差异小、粒径稳定。根据参比制剂的粒度分布确定自制长效注射剂大小$d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$的质控范围分别是2～3、6～8、16～19 μm。

表 1　参比制剂的粒度分布测定结果

Tab.1　Determination Results of Particle Size Distribution of the Reference Preparations

批次	$d(0.1)$/μm	$d(0.5)$/μm	$d(0.9)$/μm	跨距
JKB4S00	2.434	6.839	16.741	2.092
KEB1000	2.515	6.953	16.806	2.055
KKB4L00	2.572	6.981	16.820	2.041

2.1.2　释放率测定

照《中华人民共和国药典》（ChP）2020 年版四部通则 0931 第二法对参比制剂的体外释放率进行考察。以含 0.489% Tween-20 的 0.001 mol/L 盐酸为释放介质[9]，介质温度（25±0.5）℃，介质体积 900 mL，转速 50 r/min。精密称取 **1** 长效注射剂约 250 mg（相当于 **1** 78 mg），将混悬液注入溶出杯中，开始计时，在 5 min 和 1、2、6、12 及 23 h 时，分别吸取释放介质 4 mL（无需补液），使用 0.22 μm 尼龙滤膜过滤，弃去初滤液 3 mL，取续滤液 1 mL 作为供试品溶液进行 HPLC 测定。

色谱条件：色谱柱 Aglient Eclipse Plus C_{18} 柱（3.0 mm×150 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.01 mol/L 乙酸铵溶液，B 为乙腈和甲醇（体积比 80∶20）的混合溶液，等度洗脱，A 和 B 体积比为 5∶95；检测波长 280 nm；流速 1 mL/min；柱温 35 ℃；进样器温度 10 ℃；进样量 20 μL。

参比制剂的体外释放曲线如图 1 所示。测得 3 批次参比制剂 5 min 时的平均累积释放率为（4.22±0.26）%，即初期只有少量药物释放，2 h 时为（46.27±1.14）%，6 h 时为（73.15±0.93）%，23 h 时释放达（95.60±1.87）%；根据 3 批次参比制剂的试验结果确定释放率的质控范围为：5 min 时不超过 7%，2 h 时 40%～50%，6 h 时 65%～75%，23 h 时达 85%以上。

2.2　**1** 长效注射剂的制备

分别称取 Tween-20（5 g）、3PEG 4000（7.5 g）、一水枸橼酸（3.75 g）、一水磷酸二氢钠（3 g）及氢氧化钠（2.7 g），加至适量水中，搅拌至完全溶解，加入 **1** 原料药（156 g），边加边搅拌，得到初混悬液 500 mL。将上述初混悬液转移至研磨腔中，再加入腔体体积 65%的氧化锆珠（直径 1.0 mm）作为研磨介质，设置研磨机转速为 1 600～1 800 r/min，进行研磨操作。每研磨 3 min 取样测定，至粒径分布达到质控范围时停止研磨，得到 **1** 长效注射剂。

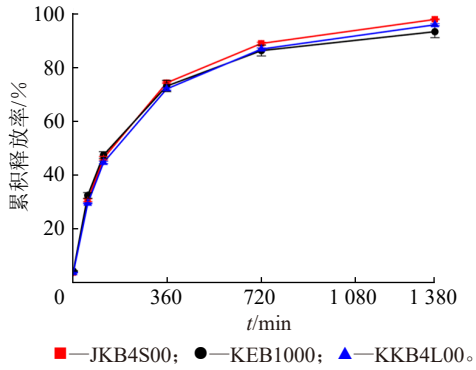


图 1　3 批次参比制剂释放曲线（n=3）

Fig.1　Release Profiles of Three Batches of the Reference Preparations（n=3）

2.3　**1** 长效注射剂的表征

2.3.1　粒度分布

将自制 **1** 长效注射剂摇匀，取 0.2 mL，加纯化水稀释至 10 mL；另取 **1** 原料药粉末少量，均匀分散于 0.5% Tween-20 溶液中。照“**2.1.1**”项下方法测粒度分布。结果显示，**1** 原料药的 $d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$ 分别为 19.97、77.61 和 196.98 μm；自制 **1** 长效注射剂的 $d(0.1)$、$d(0.5)$、$d(0.9)$ 分别为（2.43±0.14）、（6.74±0.29）、（17.34±0.90）μm，与参比制剂的粒径较接近，均在质控范围内。各批自制及参比制剂粒度分布曲线如图 2 所示，可见，自制 **1** 长效注射剂的粒度分布与参比制剂拟合效果较好。

2.3.2　SEM 观察

分别将参比及自制制剂摇匀，吸取适量，加纯化水稀释 50 倍，各取 1 滴；另取少量原料药粉末置 SEM 载物台上，均匀摊开，自然挥干后喷金，使用 SEM 观察药物颗粒形态。

图 3 为 **1** 原料药、参比制剂及自制制剂的显微照片，结果显示原料药呈不规则片状，粒度分布范围广，为 1～120 μm；参比及自制制剂中药物晶体呈大小不一的不规则块状，粒度范围为 0.1～20 μm。

2.3.3　PXRD 分析

取参比及自制制剂适量，冷冻干燥；分别称取

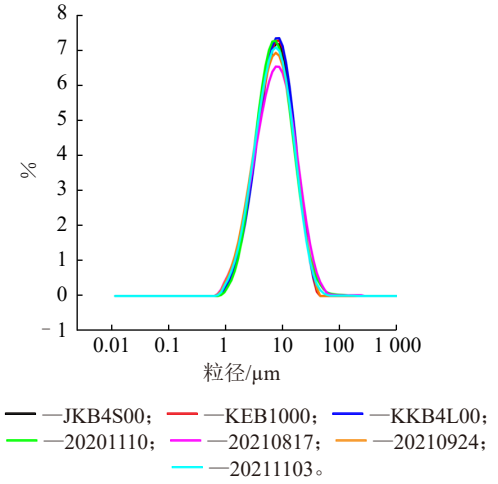
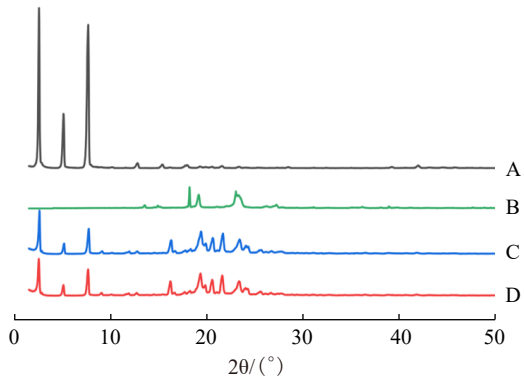


图 2　自制及参比制剂的粒度分布

Fig.2　Particle Size Distribution Curves of the Self-made and Reference Preparations



A—**1** 原料药；B—空白辅料；C—自制制剂；D—参比制剂。

图 4　原料药、空白辅料、自制及参比制剂的 PXRD 图

Fig.4　PXRD Patterns of the Bulk Drug, Blank Excipients, Self-made and Reference Preparations

适量原料药、空白辅料混合物及 2 种冻干粉末置单晶硅盘上进行测试。测试条件：阳极 Cu 靶；管压强度 30 kV；管流 10 mA；扫描范围 4° ～ 50°；步长 0.02°。

由 XRD 图谱（图 4）可见，**1** 的特征衍射峰集中在 2° ～ 10°，为结晶态；参比和自制制剂在相同位置均有衍射峰，表明制备过程不会改变药物的晶型，衍射峰强度的不同则可能与颗粒大小有关；空白辅料在 15° ～ 25° 存在衍射峰，参比制剂及自制制剂在该范围内也具有相同的衍射峰。上述结果表明，**1** 在制备过程中没有发生晶型转变。

2.3.4　DSC 分析

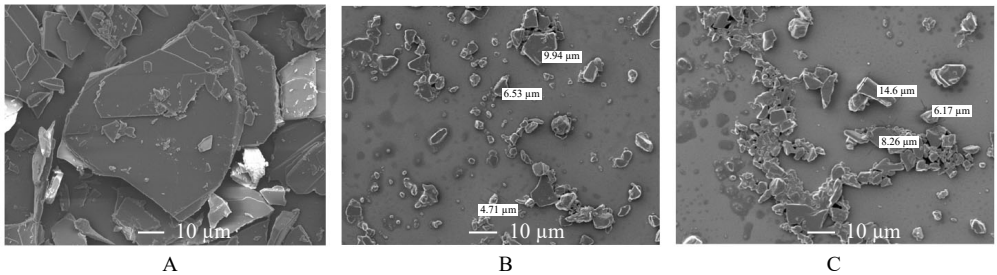
分别称取参比及自制制剂冻干粉末、空白辅料混合物及原料药约 2 mg 于铝坩埚中进行分析。试验条件：气氛 氮气；流速 50 mL/min；温度 20 ～ 180 ℃；升温速率 10 ℃ /min。

由 DSC 曲线（图 5）可见，**1** 仅有 1 个熔点，吸热峰在 117 ℃左右，空白辅料物理混合物在 55 ～ 60 ℃出现吸热峰；参比制剂及自制制剂分别在 55 ～ 60 和 116 ℃左右也呈现吸热峰。上述结果表明，药物在制剂中以结晶状态存在。由此可见，药物的结晶状态在湿法研磨过程中没有发生转化。

2.4　自制长效注射剂的体外释放度

2.4.1　释放度测定

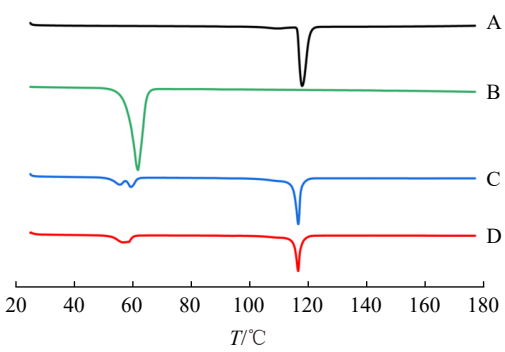
照“**2.1.2**”项下方法对自制制剂的体外释放行为进行考察；照前述色谱条件对供试品溶液进样分析，记录色谱图，采用外标法以峰面积计算药物浓



A—**1** 原料药；B—自制制剂；C—参比制剂。

图 3　原料药、自制及参比制剂的 SEM 照片（×1 000）

Fig.3　SEM Images of the Bulk Drug, Self-made and Reference Preparations（×1 000）



A—**1** 原料药；B—空白辅料；C—自制制剂；D—参比制剂。

图 5　原料药、空白辅料、自制及参比制剂的 DSC 曲线

Fig.5　DSC Curves of the Bulk Drug, Blank Excipients, Self-made and Reference Preparations

度和累积释放率，并绘制释放曲线，结果如图 6 所示。自制制剂在 5 min 及 2、6、23 h 时的累积释放率分别为 (5.25±0.73) %、(47.30±1.17) %、(70.84±0.74) % 及 (91.24±0.55) %，23 h 时累积释放率均能达到 85% 以上，表明在该释放条件下药物可以释放完全。

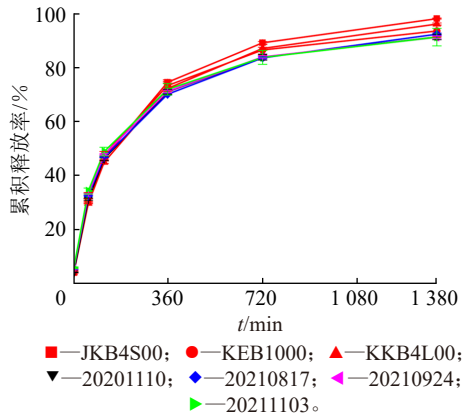


图 6　不同批次自制及参比制剂的释放曲线 (*n*=3)

Fig.6　Release Profiles of Different Batches of Self-made and Reference Preparations (*n*=3)

2.4.2　相似因子评价

采用相似因子 (f_2) 法 [10] 评价自制及参比制剂释放曲线的相似性。结果如表 2 所示。可见，各批次自制及参比制剂释放曲线的 f_2 值均大于 50，表明二者体外释药行为相似。

表 2　自制及参比制剂释放曲线的相似因子值

Tab.2　Similarity Factor Values between the Release Curves of the Self-made and Reference Preparations

参比制剂批号	自制制剂批号			
	20201110	20210817	20210924	20211103
JKB4S00	69	71	73	73
KEB1000	72	83	88	86
KKB4L00	85	79	79	74

2.5　药代动力学研究

2.5.1　试验方案

将 12 只健康的雄性 SD 大鼠随机分为 2 组，每组 6 只。给药前禁食 12 h，自由饮水。给药时于后腿肌内注射参比制剂（批号 KKB4L00）或自制制剂（批号 20210817），给药剂量为 156 mg/kg。分别在给药后 1、2、3、4、6、8 h 和 1、2、3、4、5、7、8、9、10、12、14、17、21、24、28、35、42、49、56、63、70、77、84、91 d 时于大鼠眼眶静脉丛采血 0.5 mL，置经肝素处理过的离心管中，离心 (1 844×*g*) 10 min，取血浆转移至空白 EP 管中，于 −20 ℃条件冷冻保存；采用液相色谱 - 质谱联用法测定血浆中帕利哌酮浓度。

2.5.2　样品预处理

取血浆 40 μL 置 1.5 mL 离心管内，加入地西泮（内标）的甲醇溶液 (500 ng/mL) 10 μL，涡旋 1 min，混匀后加入乙醚 0.5 mL，涡旋 3 min，再离心 (12 470×*g*) 10 min，取全部乙醚液，置干净离心管内，挥干。挥干后使用溶剂 (80% 甲醇溶液) 100 μL 复溶，并涡旋 1 min。再次离心 (12 470×*g*) 10 min，取上清液进样分析。

2.5.3　液相色谱 - 质谱条件

色谱条件：色谱柱 CAPCELL PAK C_{18} AQ (S-5) 柱 (2.1 mm×50 mm，5 μm)；流动相 乙腈和 0.1% 氨水（体积比 80 ∶ 20）的混合溶液；柱温 30 ℃；流速 0.2 mL/min；进样量 5 μL；检测时间 4 min。

质谱条件：离子源 电喷雾离子源 (ESI)；检测方式 正离子模式；监测离子对质荷比 *m/z* 427.10→*m/z* 207.00（帕利哌酮）和 *m/z* 285.10→*m/z* 193.10（内标）；扫描方式 多反应监测 (MRM)；毛

细管电压 4 000 V；离子源温度 250 ℃；去溶剂温度 300 ℃；去溶剂气流 12 L/min。

2.5.4 方法学验证

所建立的方法按照《生物样品定量分析方法验证指导原则》进行验证，结果表明本法专属性强，空白血浆对帕利哌酮测定无影响；帕利哌酮浓度在 2.5 ～ 2 500 ng/mL 范围线性关系（R^2=0.999 3）良好；低、中、高浓度样品的日内 RSD 分别为 4.86%、3.96%及 5.93%，日间 RSD 分别为 7.32%、3.94%及 5.81%（n=3）；不同浓度水平帕利哌酮的回收率分别为 97.72%～ 99.31%（n=3），因此该方法适用于大鼠血浆中帕利哌酮的测定。

2.5.5 数据分析

照“**2.5.2**”项下方法处理血浆样品并进行分析。采用标准曲线法计算帕利哌酮在大鼠体内的血药浓度。以取样时间为横坐标、帕利哌酮的血浆浓度为纵坐标，绘制血浆浓度 - 时间曲线图。使用 WinNolin 8.1 软件中的非房室模型计算 **1** 在大鼠体内的药代动力学（PK）参数。两组间数据比较采用独立样本 t 检验，P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2.5.6 药代动力学研究结果

大鼠分别肌内注射 156 mg/kg 参比及自制制剂后的药 - 时曲线如图 7 所示，主要药代动力学参数如表 3 所示。结果表明，大鼠肌内注射参比制剂及自制制剂后，0 ～ 4 h 均出现首次吸收过程，推测是小颗粒中的 **1** 快速溶解，被酯酶水解为帕利哌酮后的吸收过程；6 ～ 48 h 为线性消除过程，同时伴随大颗粒的缓慢水解，但以消除为主；给药 48 h 后主要是大颗粒的水解和吸收过程，并均在 8 ～ 12 d 出现第二次达峰。自制制剂给药后，其 $t_{1/2}$、t_{max}、c_{max}、AUC 及 MRT 与参比制剂均无显著差异（P>0.05），参比制剂与自制制剂在体内表现为线性消除动力学和一房室分布模型，消除半衰期均约为 14 d，半衰期较长。

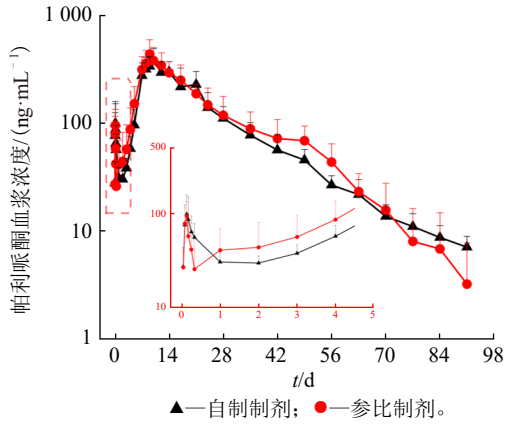


图 7 大鼠肌内注射给予自制及参比制剂后 1 的药 - 时曲线（n=6）

Fig.7 Drug Concentration-time Curves of **1** in Rats after the Self-made and Reference Preparation Intramuscular Injection (n=6)

表 3 肌内注射自制及参比制剂在大鼠体内的药代动力学参数（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Tab.3 Pharmacokinetic Parameters of the Self-made and Reference Preparation in Rats by Intramuscular Injection ($\bar{x}\pm s$, n=6)

参数	参比制剂	自制制剂
$t_{1/2}$/d	14.70±3.17	14.51±2.92
t_{max}/d	9.33±1.25	10.33±0.94
c_{max}/(ng·mL⁻¹)	457.90±122.72	419.77±61.70
$AUC_{0\to t}$/(ng·mL⁻¹·d)	8 620.93±2 795.96	7 696.34±2 075.73
$AUC_{0\to\infty}$/(ng·mL⁻¹·d)	8 707.87±2 813.91	7 850.68±2 067.99
$MRT_{0\to t}$/d	23.42±2.79	23.54±1.01
$MRT_{0\to\infty}$/d	24.30±3.45	25.44±1.91

3 讨论

仿制药一致性评价中将与参比制剂“药学等效及生物等效”的仿制药视为治疗等效[11]。药学等效是一致性评价的首要环节，口服制剂药学等效主要采用释放曲线对比的形式进行评价，而特殊注射剂除了体外释放，还需对制剂的粒径、形状、药物晶型等关键质量属性进行考察[12—13]。**1** 长效注射剂的质量控制不同于普通纳米晶制剂（只需控制平均粒径），需同时对粒度分布［d(0.1)、d(0.5) 和 d(0.9)］进行精确控制，才能保证在体外与参比制剂的一致。

本研究通过测定不同批次参比制剂的粒度分布，确定了目标参数的质控范围。药物粒径对释放特性具有直接影响。参比制剂 d(0.1) 与 d(0.9) 相差较大，但体外释放试验中发现 d(0.1) 和 d(0.5) 的变化主要影响制剂 6 h 前的释放行为。根据不同

批次参比制剂的释放特性制定了相应的范围，并且为了保证相应时间点的体外累积释放率不超出范围，对制品的粒度分布进行了规范，最终确定 $d(0.1)$、$d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 分别为 2 ～ 3、6 ～ 8 和 16 ～ 19 μm。依据文献[9]资料，选择含 0.489% Tween-20 的 0.001 mol/L 盐酸为释放介质，本试验表明该释放介质的区分力较强。

对于精神分裂症治疗，无论是从成本方面还是从患者依从性考虑，长效制剂将是重要的发展方向。本研究所制备的 **1** 长效缓释注射剂的关键质量属性（粒度分布和释放度）和在大鼠体内的药动学行为均与参比制剂基本一致，为后续该制剂的进一步开发提供了有利的数据支持。

参考文献：

[1] BRASSO C, BELLINO S, BOZZATELLO P, *et al*. Role of 3-monthly long-acting injectable paliperidone in the maintenance of schizophrenia [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, **13**: 2767-2779.

[2] MORRIS M T, TARPADA S P. Long-acting injectable paliperidone palmitate: a review of efficacy and safety [J]. *Psychopharmacol Bull*, 2017, **47**(2): 42-52.

[3] ANDRADE C. Antipsychotic drugs in schizophrenia: relative effects in patients with and without treatment resistance [J]. *J Clin Psychiatry*, 2016, **77**(12): e1656-e1660.

[4] EL KHOURY A C, PATEL C, MAVROS P, *et al*. Transitioning from once-monthly to once-every-3-months paliperidone palmitate among veterans with schizophrenia [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, **17**: 3159-3170.

[5] LAMB Y N, KEATING G M. Paliperidone palmitate intramuscular 3-monthly formulation: a review in schizophrenia [J]. *Drugs*, 2016, **76**(16): 1559-1566.

[6] PROCYSHYN R M, LAMOURE J W, KATZMAN M A, *et al*. Need for bioequivalence standards that reflect the clinical importance of the complex pharmacokinetics of paliperidone palmitate long-acting injectable suspension [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2019, **22**(1): 548-566.

[7] KERN SLIWA J, SAVITZ A, NUAMAH I, *et al*. An assessment of injection site reaction and injection site pain of 1-month and 3-month long-acting injectable formulations of paliperidone palmitate [J]. *Perspect Psychiatr Care*, 2018, **54**(4): 530-538.

[8] GOPAL S, GASSMANN-MAYER C, PALUMBO J, *et al*. Practical guidance for dosing and switching paliperidone palmitate treatment in patients with schizophrenia [J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, **26**(2): 377-387.

[9] 蒋　鸿, 林华庆, 岳占国, 等. 棕榈酸帕利哌酮微晶的制备与质量评价[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(3): 364-371.

[10] 舒歆彤, 姚晓敏, 罗　艳, 等. 来曲唑片溶出曲线测定方法开发[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(7): 955-959.

[11] 苏　华, 郭瑞臣. 仿制药一致性评价的背景、实施及结局[J]. 中国医院药学杂志, 2022, **42**(14): 1502-1505.

[12] 董双涛, 尹　囡, 马　郑. 药学评价、生物等效性评价、医院药事评价三位一体的仿制药一致性评价方法[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(12): 1722-1725.

[13] 张璟璇, 孙丙军, 孙　进. 纳米注射剂仿制药的药学技术要求[J]. 中南药学, 2021, **19**(1): 73-77.