

抗精神病药依匹哌唑新型制剂的处方设计及体外释放研究

朱承莉^{1,2*}, 张 涛², 冯 涛^{1#}

¹重庆医科大学药学院, 重庆

²福安药业集团重庆礼邦药物开发有限公司, 重庆

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月26日

摘 要

目的: 制备抗精神病药依匹哌唑原位凝胶并考察其体外释放特征。方法: 以星点设计 - 响应面法考察载体基质的浓度、载药量、添加剂浓度对原位凝胶的固化效果、流动性、体外突释的影响; 考察依匹哌唑原位凝胶初步释放机制。结果: 最佳处方以NMP为有机溶剂, PLGA用量为33.781%, 依匹哌唑用量为2.92%, GMS用量为1.552% (w/v)。本制剂的体外累积释放度与一级释放模型相关性较好, 初步认为依匹哌唑从原位凝胶中释放主要以扩散为主。结论: 制备的依匹哌唑原位凝胶长效制剂具有1个月注射一次的潜力, 与依匹哌唑普通口服片剂相比可显著提高患者用药依从性, 可能会为新型精神病缓释制剂的开发提供一定的参考。

关键词

精神病, 依匹哌唑, 原位凝胶, 体外释放, 星点设计

Prescription Design and *in Vitro* Release Study of a Novel Formulation of the Antipsychotic Drug Brexpiprazole

Chengli Zhu^{1,2*}, Tao Zhang², Tao Feng^{1#}

¹School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Libang Drug Development Co., LTD., Fu'an Pharmaceutical Group, Chongqing

Received: December 21, 2025; accepted: January 16, 2026; published: January 26, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 朱承莉, 张涛, 冯涛. 抗精神病药依匹哌唑新型制剂的处方设计及体外释放研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 2636-2646. DOI: 10.12677/acm.2026.161324

Abstract

Objective: To prepare *in situ* gel of antipsychotic drug Brexpiprazole and investigate its *in vitro* release characteristics. **Methods:** The effects of carrier matrix concentration, drug loading, and additive concentration on the curing effect, fluidity, and *in vitro* burst release of *in situ* gel were investigated by star point design-response surface methodology. The preliminary release mechanism of Brexpiprazole *in situ* gel was also investigated. **Results:** The optimal prescription was as follows: NMP as the organic solvent, PLGA dosage of 33.781%, Brexpiprazole dosage of 2.92%, and GMS dosage of 1.552% (w/v). The *in vitro* cumulative release of this preparation was well correlated with the first-order release model. It was preliminarily considered that the release of Brexpiprazole from *in situ* gel was mainly by diffusion. **Conclusion:** The prepared Brexpiprazole *in situ* gel sustained-release formulation has the potential for once-monthly injection. Compared with the common oral tablets of Brexpiprazole, it can significantly improve the medication compliance of patients and may provide certain references for the development of new sustained-release formulations for mental disorders.

Keywords

Mental Illness, Brexpiprazole, *In Situ* Gel, Extracellular Release, Star Point Design

Copyright © 2026 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

精神病是一组由生物、心理及社会环境等多重因素共同作用所引发的临床综合征[1][2],其核心特征为大脑的结构性与功能性紊乱,具体表现为个体的认知、情绪、意志及行为等基本心理过程出现显著异常。由《柳叶刀》精神病学子刊近期刊载的中国精神卫生调查数据显示,我国精神病患率已高达 9.32% 左右,且全球患者数量也呈上升趋势[3][4]。精神病作为中枢神经系统疾病的主要类型之一,病程长,复发率高,需要长期服药[5],现有上市的抗精神病长效注射剂,其最长给药周期已达六个月[6],该方案目前已广泛应用于临床并得到了医生与患者的共同肯定。依匹哌唑最早由 Otsuka 和 Lundbeck 公司联合开发,对多巴胺受体、部分 5-HT_{1A} 受体发挥激动作用,并拮抗 5-HT_{2A} 受体,是一种新型多靶点抗精神病药物[7][8],目前仅有普通口服片剂在国内外上市。原位凝胶是一类新型的长效植入式给药系统。其特性在于,制剂在初始时以液态形式被施用,随后能在给药部位迅速发生相转化,形成一种半固体的凝胶结构[9]-[11]。本研究拟使用可生物降解聚合物聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)为主要载体材料,以依匹哌唑为模型药物,制成长效可注射原位凝胶,作为抗精神病药物的新型长效制剂,以替代普通口服片剂,同时也为抗精神病药物缓控释制剂的研究提供新的方向。

2. 仪器与试剂

Shimadzu LC-2010AT 高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司),MS603S 型电子分析天平(瑞士梅特勒公司),ZD-85 型气浴恒温振荡器(金坛区指前镇旭日实验仪器厂),ZNCL-S-10D 型智能数显多点磁力搅拌器(重庆东悦仪器有限公司),FE28-Standard 型 pH 计(瑞士梅特勒公司)。

依匹哌唑原料药(Brexiprazole, Bre, 纯度质量分数 99.7%, 山东安弘制药有限公司, 批号: 3001L41U);

依匹哌唑对照品(Brexipiprazole, Bre, 纯度质量分数 99.7%, 中国食品药品检定研究院, 批号: 430038-202301); PLGA [型号 5002A, 固有黏度(Inv) = 0.2 dL/g, 美国 Ashland 公司]; PLGA [型号 7502A, 固有黏度(Inv) = 0.12 dL/g, 美国 Ashland 公司]; N-甲基吡咯烷酮(NMP, 批号: K2126096, 上海阿拉丁试剂有限公司); 硬脂酸(SA); 单硬脂酸甘油酯(GMS); 十六烷基三甲基溴化铵(CTAB, 上海阿达玛斯试剂有限公司); 甲醇(色谱纯, 上海阿达玛斯试剂有限公司); 无水磷酸氢二钠(分析纯, 重庆川东化工集团有限公司); 磷酸(分析纯, 天津市科密欧化学试剂有限公司); 磷酸二氢钾(分析纯, 成都市科隆化学制品有限公司); 氢氧化钠; 水为纯化水。

3. 方法与结果

3.1. 原位凝胶的制备

精密称取处方量的 PLGA 及依匹哌唑原料药 Bre, 加入有机溶剂 NMP 中, 在磁力搅拌器上室温搅拌至全部溶解, 再加入适量的 GMS, 搅拌至形成澄清透明均一的原位凝胶溶液, 避光保存备用。

3.2. 原位凝胶处方初步考察

3.2.1. 评价方法

凝胶溶液澄清度: 凝胶前体溶液制备过程中, 观察所形成原位凝胶溶液是否澄清无析出。固化效果: 取约 0.2 ml 原位凝胶, 将其缓慢注入适量释放介质(pH7.4 PBS + 0.1% CTAB, 37°C)中, 并于恒温振荡器中培养(100 rpm), 对聚合物的表现特征(如固化状态、骨架完整性及水相澄清度)进行观察。流动性: 取约 0.3 ml 样品置于 5 ml 具塞离心管中, 在 30°C 斜坡上记录其流至管口刻度的时间。

3.2.2. 凝胶基质载体材料考察

固定药物用量(3%, w/v)及聚合物 PLGA 浓度(25%, w/v), 系统评估不同型号 PLGA 对所制备原位凝胶的澄清度、流动性及固化行为的影响。结果表明, 在此聚合物浓度下, 两种 PLGA 型号(5002A 与 7502A)均表现出良好的流动性。相比之下, 特性粘度较高(Inv = 0.2)的 PLGA 5002A 呈现出更优的固化效果。

3.2.3. PLGA 用量考察

固定药物量为(3%, w/v), 并依据含药凝胶的制备方法, 系统制备了 PLGA (5002A, Inv = 0.2)浓度分别为 20%、25%、30%、35%及 40% (w/v)的原位凝胶, 以评估聚合物含量对凝胶澄清度、固化效果及流动性的影响。结果表明, 所有配方的凝胶均呈现澄清透明状。随着 PLGA 浓度的提高, 凝胶的流动性呈现下降趋势, 而固化程度则随之增强。然而, 当浓度达到 40% (w/v)时, 凝胶流动性过差且推针阻力显著增大, 故该聚合物的适宜用量范围仍需进一步探究。

3.2.4. 添加剂用量考察

固定药物量为 3% (w/v)及 PLGA (5002A, Inv = 0.2)浓度为 25% (w/v), 系统制备了 GMS 含量为 1%、1.5%、2%及 2.5% (w/v)的原位凝胶, 以评估 GMS 浓度对凝胶澄清度、固化行为及流动性的影响。结果显示, 当 GMS 浓度在 1%至 2%范围内时, 所制备的凝胶均能形成澄清透明的溶液, 并表现出良好的流动性与固化特性。然而, 当 GMS 含量增至 2.5%时, 样品在常温避光条件下静置 24 小时后出现了少量颗粒析出。

3.3. 体外释放含量测定方法的建立

3.3.1. 色谱条件

采用 Shim-pac GIST C18 色谱柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm)进行分离, 流动相为甲醇-pH 6.74 磷酸盐缓

冲液(75:25, v/v), 流速设定为 1.0 mL/min, 检测波长为 214 nm, 柱温箱温度维持在 35℃, 进样量为 20 μ L。

3.3.2. 溶液配制

对照品溶液: 精密称定依匹哌唑对照品 50 mg 于 250 ml 容量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度线, 摇匀即得依匹哌唑对照品储备溶液(200 μ g/ml)。移取适量对照品储备溶液, 用释放介质作为稀释液, 稀释定容为对照品溶液(20 μ g/ml)。

供试品溶液: 精密称取依匹哌唑原位凝胶前体约 0.02 g, 置 25 ml 小烧杯中, 加入 1 ml 乙腈使原位凝胶完全溶解, 再加入 9 ml 无水乙醇沉淀 PLGA, 用超声波细胞粉碎机超声 5 min 形成均质溶液, 精密移取上清液 1 ml 至 10 ml 离心管中, 加入 9 ml 释放介质, 超声混合充分, 12,000 r/min 离心 5 min, 取上清液过 0.22 μ m 微孔滤膜过滤, 取续滤液作为供试品溶液。

空白辅料溶液: 精密称取空白原位凝胶前体约 0.02 g, 后续步骤参照上述供试溶液制备法。

3.3.3. 方法学验证

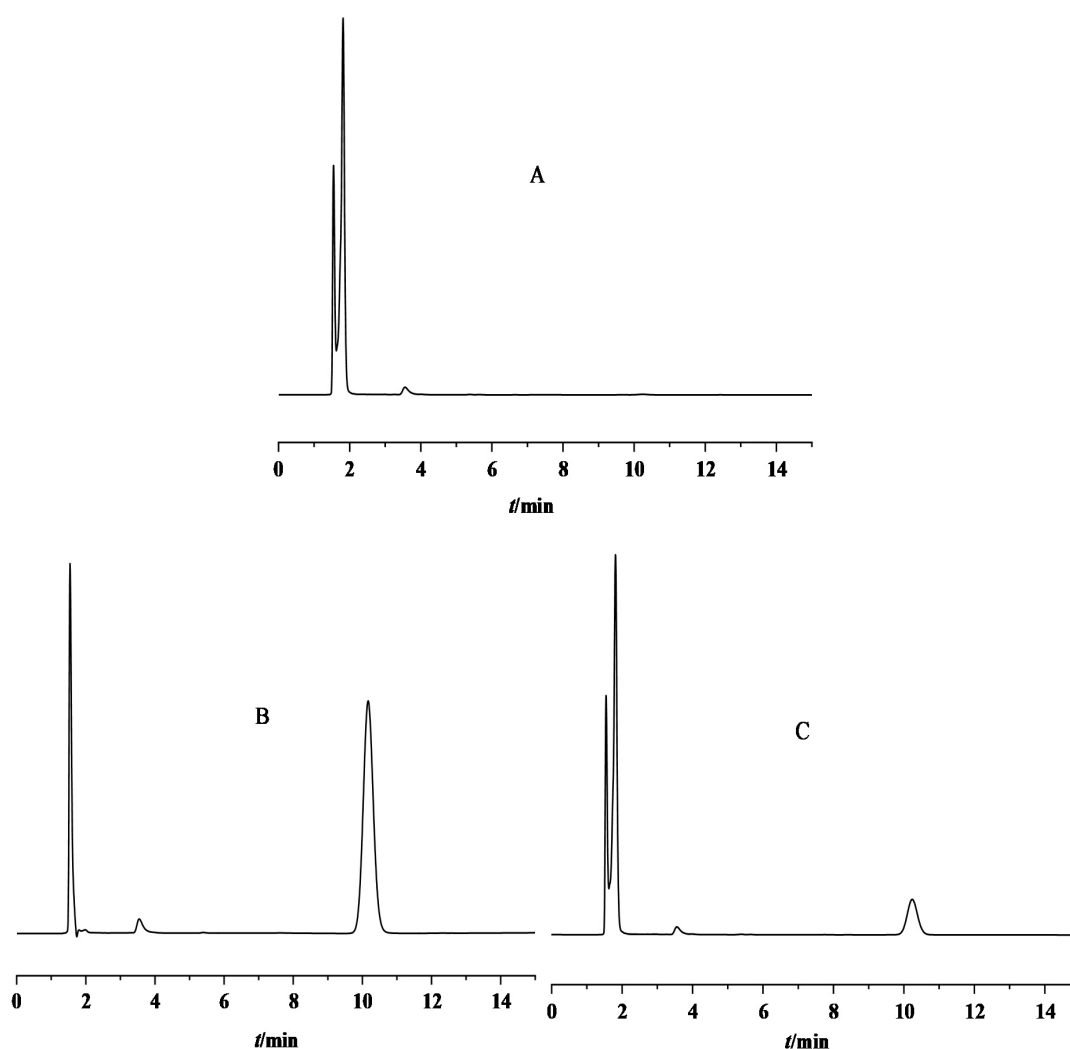


Figure 1. Chromatograms of blank excipient solution (A), reference substance solution (B), and test solution (C)

图 1. 空白辅料溶液(A)、对照品溶液(B)和供试品溶液(C)色谱图

如图 1 所示, 空白辅料(A)、对照品(B)及凝胶供试品(C)色谱图表明, 主成分依匹哌唑(保留时间约 10 分钟)的峰处无显著干扰, 证明该方法具有良好的专属性。在 0.1 至 20 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度范围内, 以依匹哌唑峰面积(y)对样品浓度(x)进行线性回归, 得到标准曲线方程 $y = 166841.266x - 6091.823$, 相关系数 $R^2 = 0.99992$, 证实了优异的线性关系。准确度验证结果显示, 在 0.4、2 与 10 $\mu\text{g/mL}$ 三个浓度水平下, 测得值与理论值的回收率介于 97.86%至 98.06%之间($n = 3$), 且所有 RSD 值均低于 2%, 符合测定要求。

3.4. 原位凝胶体外释放影响因素研究

3.4.1. 不同释放方法对释放的影响

目前, 还没有一种最优的体外释放方法来确保吸收条件、样品的重复性以及体内释放的真实预测, 通过文献调研, 原位凝胶常用体外释放方法有直接注入法、透析袋法、流通池法等, 由于释放介质中含有表面活性剂 CTAB, 采用流通池法可能会出现堵塞、压力高、不好取样等情况, 因此本研究拟在直接注入法(样品分离法)、透析袋法中筛选考察较为适宜的体外释放方法。

直接注入法: 精密吸取 0.1 ml 原位凝胶注入 80 ml PBS (pH = 7.4, 含 0.1%CTAB)中, 振荡温度: 37 $^{\circ}\text{C}$, 振荡速度: 100 rpm/min。于设定时间点取样 1 ml (取出后迅速补加等体积同温度新鲜释放介质), 经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后, 进样检测。

透析袋法: 精密吸取 0.1 ml 原位凝胶注入经处理好的透析袋(截留分子量为 3000 Da)中, 透析袋两端用透析夹夹紧, 防止漏液, 放入 200 ml PBS (pH = 7.4, 含 0.1%CTAB)中, 并保证透析袋完全浸泡于释放介质中, 振荡温度: 37 $^{\circ}\text{C}$, 振荡速度: 100 rpm/min。于设定时间点取样 1 ml (取出后迅速补加等体积同温度新鲜释放介质), 经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后, 进样检测。

暂以药量 3% (w/v), 25% (w/v) PLGA 5002A, 考察原位凝胶两种常用体外释放方法(直接注入法、透析袋法)的释放差异, 结果见图 2。

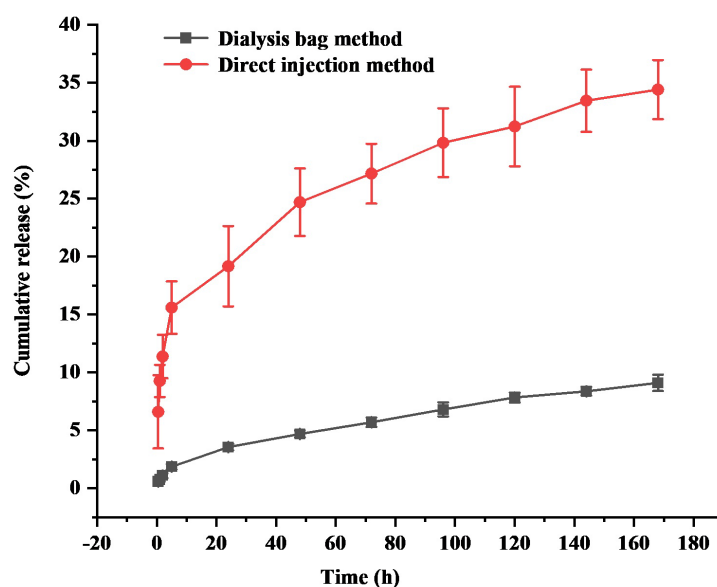


Figure 2. The effects of different release methods on the release process

图 2. 不同释放方法对释放的影响

从图 2 中可以看出, 两法的释放速度有所差异, 透析袋法释放速度非常缓慢, 7 d 内仅释放不到 10%, 这可能是由于依匹哌唑的溶解度较差, 透析袋对药物的扩散有限制, 导致释放延迟; 相比之下直接注入

法则显示出较为理想的体外释放趋势,且该法更能模拟原位凝胶皮下注射这一过程,但实验过程中发现,直接注入法在取样时可能会导致凝胶制剂受到破坏,从而导致样品的释放结果重复性差,综合考虑下本研究采用直接注入法为后续体外释放方法。

3.4.2. 不同型号 PLGA 及浓度对释放的影响

暂以药物量 3% (w/v), 尝试两种不同的载体材料[PLGA (7502A, Inv = 0.12); PLGA (5002A, Inv = 0.12)]以及不同浓度载体材料(20%~35%, w/v)对原位凝胶体外释放的影响, 结果见图 3(A)、图 3(B)。

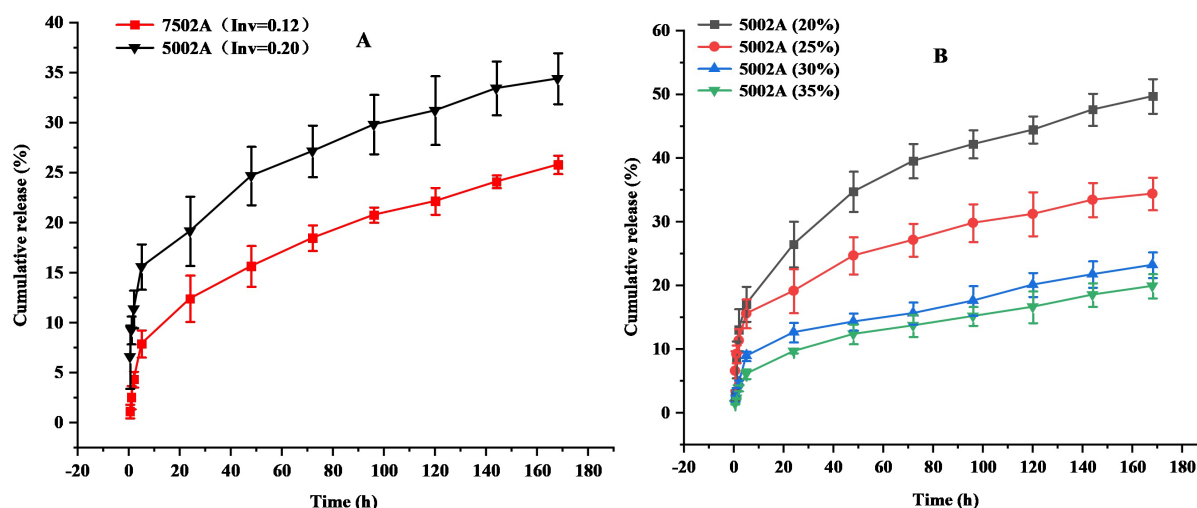


Figure 3. The effects of different types of PLGA (A) and different concentrations of PLGA (B) on the release process
图 3. 不同型号 PLGA (A) 及不同浓度 PLGA (B) 对释放的影响

从图 3(A)中可以看出, PLGA (7502A, Inv = 0.12)释放较 PLGA (5002A, Inv = 0.12)缓慢, 24 h 突释较小, 但是 PLGA (7502A, Inv = 0.12)组释放过程中凝胶骨架有破损、释放液有轻微浑浊现象。相比之下, PLGA (5002A, Inv = 0.12)释放过程中, 原位凝胶骨架较稳定, 释放液澄清, 综合考虑, 选择 PLGA (5002A, Inv = 0.12)作为载体材料。

从图 3(B)中可以看出, 当控制处方中载药量不变时, 随着 PLGA5002A 用量的增加, 原位凝胶的体外释放速率有所降低, 且 24 h 突释也有所降低, 当使用 20% (w/v) PLGA 时, 原位凝胶的流动性及通针性较好, 但同时 24 h 突释最大(可能导致体内实验的血药浓度突破安全阈值), 因此初步拟定将 PLGA 5002A 用量控制在 25%~35% (w/v)。

3.4.3. 载药量对释放的影响

暂以 PLGA (5002A, Inv = 0.20) 25% (w/v), 考察不同药物量 1%、2%、3% (w/v)对原位凝胶体外释放速率的影响, 结果见图 4。

从图 4 中可以看出, 随着载药量的增加, 原位凝胶的 24 h 突释率及平均释放率均有所降低, 并且从制剂的安全性方面考虑, 载药量越高制剂所需注射的体积越小, 辅料和有机溶剂的注射量越小, 制剂的安全性也随之提高, 因此综合考虑, 初步拟定药物量为 3%(w/v)。

3.4.4. 添加剂及浓度对释放的影响

根据前述得知的较优处方用量范围, 尝试向其中加入固体脂质(SA 或 GMS)以制备性能更好的原位凝胶溶液, 以凝胶溶液是否澄清无析出、24 h 突释率为指标, 筛选出较好的固体脂质, 结果见图 5(A)、图 5(B)。

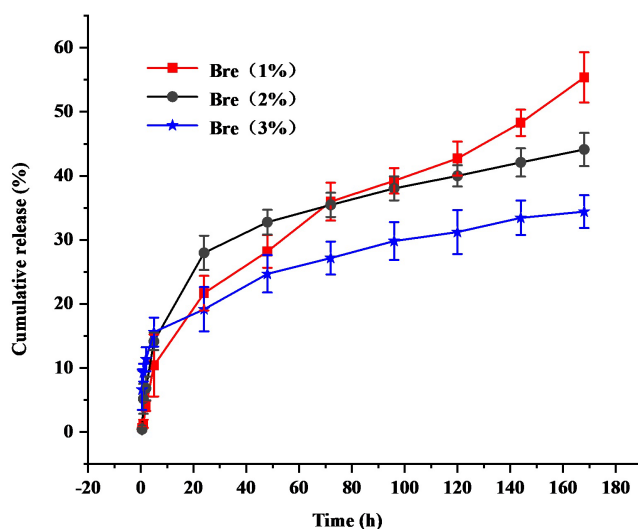


Figure 4. The influence of different drug loading amounts on release
图 4. 不同载药量对释放的影响

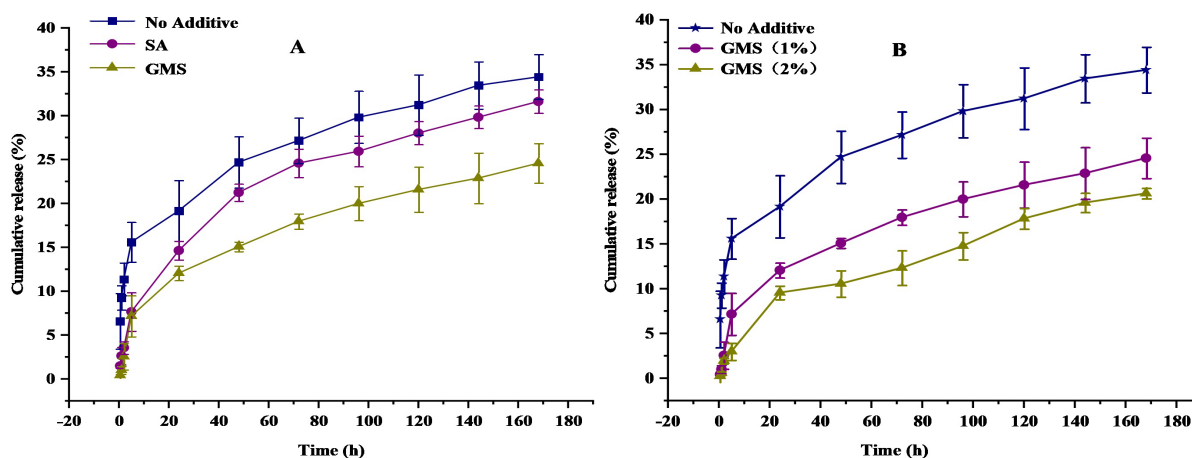


Figure 5. The influence of different additives (A) and their concentrations (B) on the release process
图 5. 不同添加剂(A)及添加剂浓度(B)对释放的影响

当向处方中加入适量固体脂质(SA 或 GMS)后, 均能形成澄清透明无析出的凝胶溶液。从图 5(A)中可以看出, 向其中加入固体脂质后, 原位凝胶的 24 h 突释及平均释放均有明显降低, 其中 GMS 调节释放速率较 SA 更好, 图 5(B)显示, 适当地增大 GMS 的质量浓度, 凝胶的 24 h 体外突释率会进一步降低, 从制剂的安全性方面考虑, 这可能会降低体内较高血药浓度风险, 综合考虑下, 初步拟定 GMS 的用量为 2% (w/v)。

3.5. 星点设计 - 响应面法优选最优处方

3.5.1. 星点设计方案

由前期试验结果得知, 载体材料 PLGA 浓度(A)、GMS 浓度(B)、载药量(C)对原位凝胶的体外释放度有较大的影响, 而体外释放度是原位凝胶质量评价的重要指标, 可用于预测和评价制剂的体内释放, 因此, 选择以上三种为响应面法设计的因素, 并以更低 24 h 爆发释放(Y)为评价指标, 运用 Design-expert 软件进行优化, 筛选出最优处方。因素及水平表见表 1、实验设计及结果见表 2。

Table 1. Factor level table**表 1.** 因素水平表

因素	水平(w/v%)		
	-1	0	1
PLGA 量(A)	25	30	35
GMS 量(B)	1	1.5	2
载药量(C)	1	2	3

Table 2. The results of optimizing the *in-situ* gel formulation using the response surface method**表 2.** 响应面法优化原位凝胶处方结果

序号	A (w/v%)	B (w/v%)	C (w/v%)	24 h 爆发释放-Y (%)
1	25	1	2	16.03
2	35	1	2	7.82
3	25	2	2	10.03
4	35	2	2	6.97
5	25	1.5	1	14.36
6	35	1.5	1	8.66
7	25	1.5	3	9.53
8	35	1.5	3	6.17
9	30	1	1	11.89
10	30	2	1	9.56
11	30	1	3	7.59
12	30	2	3	6.22
13	30	1.5	2	8.24
14	30	1.5	2	8.98
15	30	1.5	2	7.63
16	30	1.5	2	9.08
17	30	1.5	2	7.54

3.5.2. 模型拟合

运用 Design-Expert 13.0 对实验结果进行二次项回归拟合, 拟合结果如下: $Y = 8.29 - 2.54A - 1.32B - 1.87C + 1.29AB + 0.5850AC + 0.24BC + 1.39A^2 + 0.5267B^2 - 0.0057C^2$ ($R^2 = 0.9657 > 0.9$, $p < 0.05$)。由方差分析结果表 3 可知, 所建立的模型 $p < 0.001$, 结果显著; 失拟项 $p > 0.05$, 说明该二次项模型拟合较好, 可用来进行响应值预测。

3.5.3. 优选结果

根据拟合方程, 绘制 Y 随各因素(A/B/C)变化的效应面三维图, 见图 6。通过 Design-Expert 13.0 中的 Optimization 功能, 以更低的 24 h 初期释放指标, 筛选出依匹哌唑原位凝胶前体溶液的适宜配方为: PLGA 用量为 33.781%, API 用量为 2.92%, GMS 用量为 1.552% (w/v)。

Table 3. Analysis of variance results
表 3. 方差分析结果

来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	111.50	9	12.39	21.88	0.0003
A-PLGA 量	51.66	9	51.66	91.22	<0.0001
B-GMS 量	13.91	1	13.91	24.57	0.0016
C-载药量	27.98	1	27.98	49.40	0.0002
AB	6.63	1	6.63	11.71	0.0111
AC	1.37	1	1.37	2.42	0.1640
BC	0.2304	1	0.2304	0.4068	0.5439
A ²	8.16	1	8.16	14.40	0.0068
B ²	1.17	1	1.17	2.06	0.1941
C ²	0.0001	1	0.0001	0.0002	0.9879
残差	3.96	7	0.5663		
失拟项	1.86	3	0.6212	1.18	0.4215
纯误差	2.10	4	0.5252		
总离差	115.46	16			

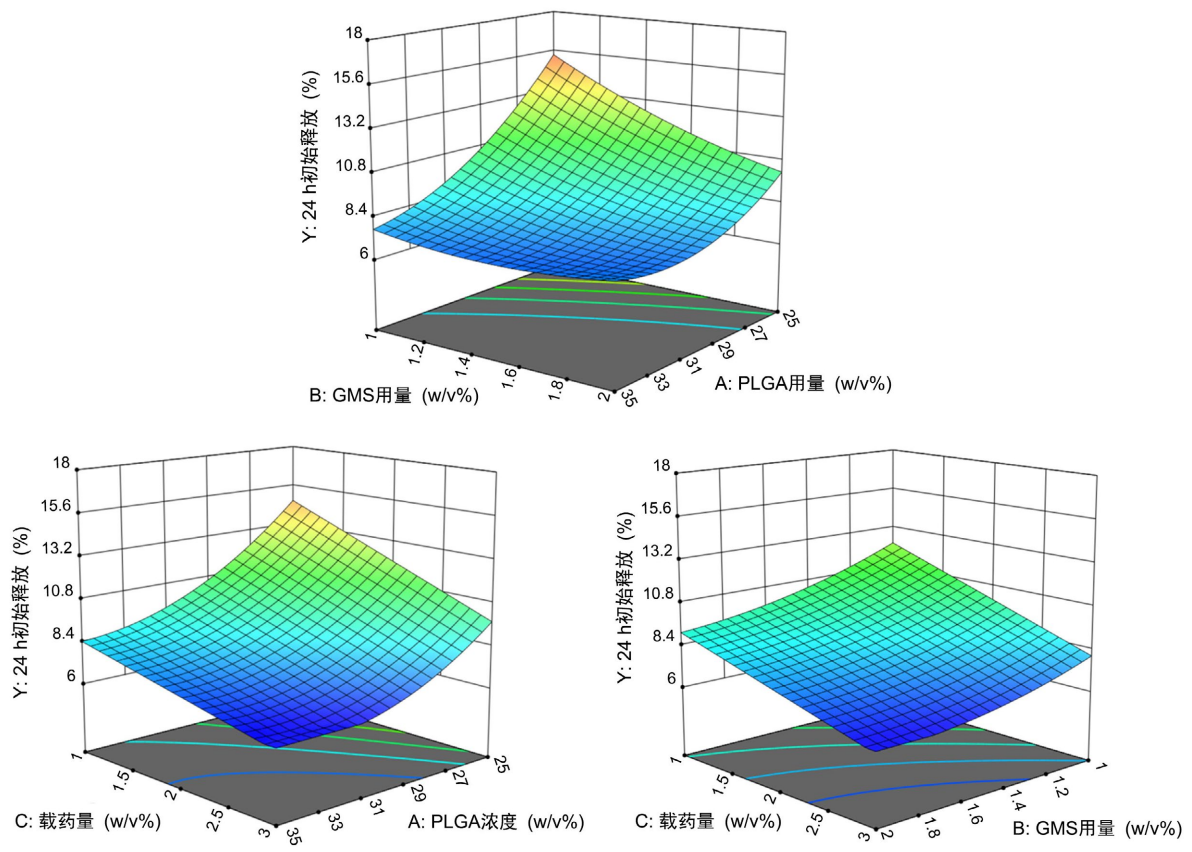


Figure 6. Three-dimensional graph of the effect of Y on various factors
图 6. Y 随各因素变化的效应面三维图

3.5.4. 处方验证

根据筛选出的最优处方，平行制备 3 批原位凝胶前体溶液，按体外释放度方法进行体外释放，并测定其 24 h 初期释放以及观察后续长期释放情况，3 批样品 30 d 平均累积释放度达 80%左右，后期释放较为平稳，且所测得的 24 h 初期释放实际值与模型预测值近似，进一步表明模型拟合较可靠，见表 4、图 7。

Table 4. Optimal prescription verification results
表 4. 优选处方验证结果

评价指标	预测值(%)	实际值(%，n = 3)	RSD (%)
24 h 初期释放(%)	6.147	6.283 ± 0.041	0.67

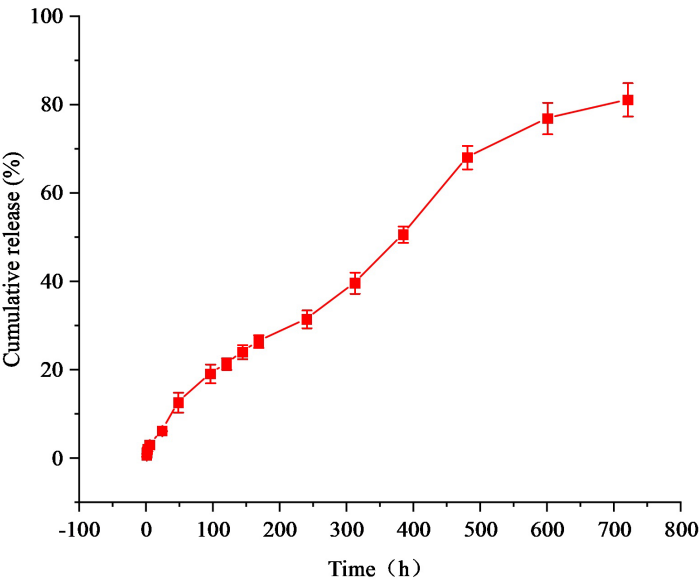


Figure 7. Optimal prescription *in situ* gel 30-day *in vitro* cumulative release curve (n = 3)
图 7. 优选处方原位凝胶 30 d 体外累计释放曲线(n = 3)

3.6. 依匹哌唑原位凝胶体外释放机制的初步研究

为探究优选处方的释药机理，本研究采用 Origin 2021 软件，将其体外释放度结果与以下几个释放动力学模型进行拟合。通过比较各模型的拟合优度(以相关系数 R^2 为判据)，初步阐明了该原位凝胶的体外释放规律。如表 5 所示，该制剂的累积释放曲线与一级释放模型和 Weibull 分布模型具有更好的相关性，这说明该制剂可能具有一种以扩散为主导，但可能伴随一定延迟或结构变化的释放机制。

Table 5. The fitting results of the optimal *in vitro* release model
表 5. 最佳处方体外释放模型拟合结果

模型	拟合结果	R^2
零级释放	$y = 5.596 + 0.11142x$	0.97213
一级释放	$y = 112.96 * (1 - e^{-0.00164x})$	0.98518
Higuchi 释放	$y = 2.948x^{1/2} - 5.922$	0.96284
Weibull 释放	$y = 292.446 * (1 - e^{-(0.0014(x-3.453))^{0.81101}})$	0.98789

4. 讨论

截至目前,全球超 10 亿人有精神健康问题,尽管已有除口服以外的其他剂型上市,但当下主要的治疗手段仍以口服药物治疗为主,存在依从性差的潜在问题。本文制备了以 PLGA 为基质材料的依匹哌唑原位凝胶植入剂,用于精神病患者的长期治疗,以期提高患者的用药依从性。本文考察了 PLGA 浓度、载药量、添加剂种类及浓度对体外释放的影响,并对其进行了星点设计-效应面优选处方研究。不同 PLGA 浓度、载药量、添加剂种类及浓度的药物释放行为存在差异,且后续长期体外释放行为表明其具有开发为长效制剂的潜力,与普通依匹哌唑口服片剂(目前仅有口服片剂上市)相比可显著提高患者用药依从性。但目前体外释放的方法尚不足以准确地给出制剂突释情况的信息,且该制剂的体内效果也有待进一步的动物实验验证,后续需要更加深入的研究以准确地指导处方开发。总之,本研究为依匹哌唑长效注射剂的研究提供了一定的参考价值,未来可在本研究的基础上进行优化,使依匹哌唑长效制剂的临床应用成为可能。

参考文献

- [1] Laranjeira, C., Carvalho, D., Valentim, O., Moutinho, L., Morgado, T., Tomás, C., *et al.* (2023) Therapeutic Adherence of People with Mental Disorders: An Evolutionary Concept Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **20**, Article No. 3869. <https://doi.org/10.3390/ijerph20053869>
- [2] Rincon-Hoyos, H.G., Figueroa-Paz, R., Cardozo-Rengifo, M.M., Gil-González, D., Zúñiga-Martínez, J.F., Arias-Valderrama, O., *et al.* (2025) Understanding the Burden of Mental Illness Induced by Workplace Mobbing: A Scoping Review. *Actas Españolas de Psiquiatría*, **53**, 1104-1121. <https://doi.org/10.62641/aep.v53i5.1930>
- [3] Hickey, C. (2022) Psychiatry in the Age of the Opioid Crisis. *Academic Psychiatry*, **47**, 321-322. <https://doi.org/10.1007/s40596-022-01713-1>
- [4] Pavarini, G., Yosifova, A., Wang, K., Wilcox, B., Tomat, N., Lorimer, J., *et al.* (2022) Data Sharing in the Age of Predictive Psychiatry: An Adolescent Perspective. *Evidence Based Mental Health*, **25**, 69-76. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2021-300329>
- [5] Rubio, J.M., Taipale, H., Tanskanen, A., Correll, C.U., Kane, J.M. and Tiihonen, J. (2021) Long-Term Continuity of Antipsychotic Treatment for Schizophrenia: A Nationwide Study. *Schizophrenia Bulletin*, **47**, 1611-1620. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab063>
- [6] Cirmigliaro, G., Battini, V., Castiglioni, M., Renne, M., Mosini, G., Cheli, S., *et al.* (2024) Evaluating the 6-Month Formulation of Paliperidone Palmitate: A Twice-Yearly Injectable Treatment for Schizophrenia in Adults. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **24**, 325-332. <https://doi.org/10.1080/14737175.2024.2325655>
- [7] Stahl, S.M. (2016) Mechanism of Action of Brexpiprazole: Comparison with Aripiprazole. *CNS Spectrums*, **21**, 1-6. <https://doi.org/10.1017/s1092852915000954>
- [8] Bliźniewska-Kowalska, K.M. and Gałecki, P. (2024) Dopamine D2 Receptor Partial Agonists in the Treatment of Schizophrenia-Example of Brexpiprazole. *Psychiatria Polska*, **58**, 581-593. <https://doi.org/10.12740/pp/174593>
- [9] Christian, R., Thakkar, V., Patel, T., Gohel, M., Baldaniya, L., Shah, P., *et al.* (2018) Development of Biodegradable Injectable *in Situ* Forming Implants for Sustained Release of Lornoxicam. *Current Drug Delivery*, **16**, 66-78. <https://doi.org/10.2174/1567201815666180927155710>
- [10] Abulateefeh, S.R. (2022) Long-Acting Injectable PLGA/PLA Depots for Leuprolide Acetate: Successful Translation from Bench to Clinic. *Drug Delivery and Translational Research*, **13**, 520-530. <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01228-0>
- [11] Ansari, Z., Kalantar, M., Kharaziha, M., Ambrosio, L. and Raucchi, M.G. (2020) Polycaprolactone/Fluoride Substituted-Hydroxyapatite (PCL/FHA) Nanocomposite Coatings Prepared by *In-Situ* Sol-Gel Process for Dental Implant Applications. *Progress in Organic Coatings*, **147**, Article ID: 105873. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2020.105873>