抗精神障碍经皮递药系统的研究进展

侯志远，程晓晓，文　强，张海龙，丁劲松*
（中南大学湘雅药学院，湖南长沙 410083）

摘要：精神障碍类疾病发病率高且逐年增长，而抗精神病药物仍是目前治疗精神障碍的主要手段。然而，传统给药途径（口服、注射等）因用药频率高、血药浓度波动大、不良反应多、患者依从性差等局限性而不能完全满足临床需求。经皮递药系统是一种可持续递送药物、长时间维持血药浓度稳定、可随时中止给药的无创型给药方法，可避免口服给药的肝脏首过效应和胃肠道刺激性，并减少与剂量相关的不良反应，具有更好的用药依从性。该研究综述了经皮递送药物治疗精神障碍的最新研究成果及临床试验开展情况，阐述了此类产品临床研究中的考虑要点，期望为抗精神障碍药的药学及临床研究提供参考。

关键词：经皮递药系统；抗精神病药；精神障碍；患者依从性
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)02-0191-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.02.004

Research Progress of Transdermal Drug Delivery Systems in Treatment of Mental Disorders

HOU Zhiyuan, CHENG Xiaoxiao, WEN Qiang, ZHANG Hailong, DING Jinsong*
(*Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410083*)

ABSTRACT: The incidence of mental disorders is high and has been increased year by year, and antipsychotics are still the main effective methods for treatment of mental disorders at present. However, traditional routes of administration (oral, injection, etc.) cannot fully meet clinical needs due to the limitations of high frequency of medication, large fluctuation in blood drug concentrations, more adverse reactions, and poor patient compliance. Transdermal drug delivery system (TDDS) is a non-invasive drug delivery method that can continuously deliver drugs, maintain stable blood drug concentrations for a long time, and discontinue the drug administration at any time. TDDS can avoid the liver first-pass effect and gastrointestinal irritation, reduce dose-related side effects of oral administration, and with better medication compliance. This paper reviews the latest research results and clinical trials of TDDS in the treatment of mental disorders, and addresses key points to consider in clinical studies of this kind of products, hoping to provide a reference for the pharmaceutical and clinical research of antipsychotics.

Key Words: transdermal drug delivery system; antipsychotics; mental disorder; patient compliance

精神障碍是指在生物学、遗传学、心理学或社会环境等多因素影响下，患者大脑功能紊乱所导致的以情感、思维与行为等精神活动出现不同程度障碍为特征的一类疾病，其典型代表包括精神分类症、抑郁症、双相情感障碍（bipolar disorder，BD）、注意缺陷多动障碍（attention deficit and hyperactivity disorder，ADHD，俗称多动症）、孤独症谱系障碍（autistic spectrum disorder，ASD，俗称自闭症）等[1]。流行病学数据显示，近年精神障碍的整体发病率呈上升、高发趋势，如阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）2005 年全球发病人数约 2 400 万，至 2021 年全球发病人数已超过 5 000 万[2—3]；抑郁症 2019 年全球发病人数高达约 2.8 亿，2019 新型冠状

收稿日期：2022-07-12
作者简介：侯志远（1996—），男，博士研究生，专业方向：经皮递药系统。
通信作者：丁劲松（1972—），男，教授，博士生导师，从事经皮递药系统的研究与开发。
E-mail：dingjs0221@163.com

病毒肺炎疫情全球暴发期间，患抑郁症人数更是持续激增[4—5]。多数精神障碍疾病（如精神分裂症）易影响患者的情绪与认知，为患者及其家庭带来沉重精神压力及心理负担，且随着疾病进展，患者可能出现幻觉、妄想症状，最终导致患者自卑、厌世，甚至自杀。该类疾病（如 BD）易复发并迁延不愈，已成为世界各国医疗保障体系的沉重经济负担[6—7]。

精神障碍治疗常推荐个体化、多样化的治疗方案，患者依从性对疗效影响较大。传统给药途径（口服、注射等）的诸多局限性（如不良反应多、患者依从性差、给药剂量不灵活）已不能完全满足精神障碍患者的临床需求，如口服 6 ～ 12 mg/d 重酒石酸卡巴拉汀胶囊时约 47％患者出现呕吐等胃肠道不良反应[8]，司来吉兰与富含酪胺的食物共同服用时通常出现高血压危象，严重时甚至危及生命[9]。1979 年，东莨菪碱贴剂成为首个获美国 FDA 批准上市的透皮贴剂，用于治疗晕车[10]。如今，在心脑血管、生殖、神经及精神系统疾病等领域均已涌现出多种经皮递药系统（TDDS）产品。经皮给药可避免药物口服后因肝脏首过效应导致的药物降解、减轻胃肠道刺激及与剂量相关的不良反应，血药浓度平稳且可随时中止给药，是一种无创无痛、不良反应少且患者依从性良好的给药途径，如一项临床研究[11]表明，将布南色林片或散剂切换为贴片给药后，患者椎体外系不良反应的发生率明显降低，FDA 审评资料[12]显示，司来吉兰贴片（20 mg）的生物利用度约为司来吉兰胶囊（10 mg）的 4 倍。

然而，由于皮肤屏障的存在，经皮递送药物面临透皮吸收差、递送效率低等挑战，同时外用制剂本身存在较高的技术壁垒与独特之处，该类制剂剂型多样且辅料的成分及型号复杂，可能涉及几十种功能性辅料（如压敏胶、增塑剂、控释膜等），因此寻求能有效克服皮肤屏障的 TDDS 新技术与新产品已成为目前临床的迫切需求。

本研究阐述了精神障碍疾病的基本情况与治疗现状，重点讨论了具体外用制剂上市产品治疗此类疾病的优势与局限性，总结归纳了抗精神障碍外用制剂的临床试验开展情况，阐述了此类产品临床研究中的考虑要点，期望对抗精神障碍及其他类型疾病外用制剂的开发提供参考。

1　精神障碍疾病及其治疗现状

精神障碍疾病中以抑郁症、BD 的发病率较高。此类疾病的发病机制目前尚未完全阐明，多缺乏神经生物学诊断标志物，且与遗传及环境因素有关[13]。5- 羟色胺（5-HT）选择性再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitors，SSRIs）、5-HT 及去甲肾上腺素（NE）选择性再摄取抑制剂（serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors，SNRIs）、NE 及特异性 5-HT 能抗抑郁药（noradrenergic and specific serotonergic antidepressant，NaSSA）均为抑郁症一线治疗药物，其中舍曲林与艾司西酞普兰的治疗效果较好[14]。BD 的发病特征表现为躁狂、抑郁及二者混合发作，一线治疗药物为心境稳定剂与非典型抗精神病药[6]。对于轻中度 AD 患者，推荐使用胆碱酯酶（ChEI）抑制剂进行治疗，对于重度 AD 患者，推荐美金刚与 ChEI 抑制剂联合治疗[15]。精神分裂症的一线治疗药物为多巴胺 D_2 与 5-HT_2（D_2-5-HT_2）受体双重拮抗药，D_2 受体拮抗药常会引发锥体外系反应，目前已被逐渐取代[16]。ADHD 的一线治疗药物为中枢神经兴奋药，该类药物治疗效果较好，但有滥用风险且不良反应较严重，当患者对其不耐受时，推荐使用非中枢神经兴奋药[17]。由于缺乏有效治疗药物，ASD 不推荐使用药物治疗，以教育康复为主[4]。常见精神障碍疾病的基本情况及治疗药物如表 1 所示。

精神障碍患者的发病特征较为特殊，如抑郁症与 BD 患者情绪易不稳定，对口服给药具有抵触心理。口服及注射给药的不良反应较多，如西酞普兰片、盐酸氟西汀片临床应用时常见恶心、呕吐、腹痛、便秘等胃肠道不良反应[23]；盐酸胍法辛缓释片具有食物效应，与高脂餐共同服用时 c_{max} 与 AUC 分别增加约 75％与 40％，而不良反应发生率与其血药浓度呈正相关[24]；已上市的利培酮注射剂 Risperdal Consta® 的一项临床研究报告[25]显示，25.7％患者出现皮肤发红、肿胀现象，45.7％患者出现轻至中度疼痛。多数精神障碍疾病推荐个体化、

表 1 常见精神障碍疾病的基本情况与治疗药物

Tab.1 Basic Conditions and Therapeutic Agents of Common Mental Disorders

疾病	发病率/%	主要发病特征	治疗药物	
			类别	药物名称
抑郁症[14]	约4.4[5]	情绪低沉、焦虑、自卑、痛苦、厌世、思维迟缓、活动减少	SSRIs	氟西汀、舍曲林、氟伏沙明、西酞普兰
			SNRIs	文拉法辛、度洛西汀
			NaSSA	米氮平
BD[6]	2.4[18]	躁狂、抑郁及二者混合发作	心境稳定剂	碳酸锂、丙戊酸盐、卡马西平
			非典型抗精神病药	奥氮平、利培酮、喹硫平
AD[15]	约0.64[2—3]	记忆逐渐减退至失忆、认知能力下降、失语、行为能力下降直至生活无法自理	ChEI抑制剂	多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀
			N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗药	美金刚
精神分裂症[19]	约1[19]	妄想、幻觉、思维混乱、言语不清、情感淡漠与意志减退、认知障碍	D_2受体拮抗药(典型抗精神病药)	氯丙嗪、舒必利、奋乃静
			D_2-5-HT_2受体双重拮抗药(非典型抗精神病药物)	奥氮平、利培酮、阿立哌唑、布南色林、鲁拉西酮
ADHD[17,20]	2～7(6～17 岁)[21]	注意缺陷、活动过度、冲动、认知障碍、情绪障碍	中枢神经兴奋药	哌甲酯、苯丙胺
			非中枢神经兴奋药	托莫西汀、胍法辛
ASD[1]	约1[22]	交流障碍、自闭、兴趣狭窄、行为方式重复刻板	非典型抗精神病药	利培酮、阿立哌唑、奥氮平
			SSRIs	氟西汀
			中枢神经兴奋药	哌甲酯

精准化治疗，如临床治疗指南推荐 ADHD 的治疗剂量应根据患者体质量、年龄、病程等因素进行调整[17]。以传统给药途径治疗精神障碍的方式显然已不能满足患者的用药需求，亟需新技术及新给药途径解决上述问题。

2 已上市的抗精神障碍外用制剂

与上述传统给药途径不同，TDDS 通过控制药物的皮肤渗透量与渗透速率发挥治疗作用，可根据患者或病程灵活调整治疗剂量，使用安全且患者依从性好，临床优势明显。

如表 2 所示，目前通过国家药品监督管理局(NMPA)、美国 FDA、欧洲药品监督管理局 (EMA)、日本医药品医疗器械管理局 (PMDA) 批准上市的抗精神障碍外用制剂仅有 7 种，均为透皮贴剂，暂无其他剂型产品获批上市，适应证人群亦有待拓宽。透皮贴剂是目前抗精神障碍外用制剂领域中研究较热门、开展临床试验较多、较接近产品转化的剂型，然而透皮贴剂仍具有较高技术壁垒，研发企业均为国外制药巨头，其中多数产品未在中国上市。为实现有效的皮肤渗透，一般认为 log*P* 应为 1 ～ 3、相对分子质量小于 500、每日剂量低于 20 mg、氢键供体少于 5 个、氢键受体少于 10 个的药物适合开发成 TDDS[37—38]。表 2 所列药物的理化性质基本满足开发为 TDDS 的条件，然而多奈哌齐、布南色林、阿塞那平的 log*P* 虽然大于 3，但仍被开发成功，说明药物脂溶性并非是限制经皮递送的必要条件。

2.1 司来吉兰透皮贴剂

司来吉兰是一种不可逆单胺氧化酶 B(monoamine oxidase B，MAO-B) 选择性抑制剂，该药仅在同时抑制脑内的 MAO-B 与单胺氧化酶 A(monoamine oxidase A，MAO-A) 活性时才能发挥抗抑郁作用；低剂量时，司来吉兰优先作用于 MAO-B，高剂量时则同时抑制 MAO-B 与 MAO-A。然而，口服高剂量司来吉兰也能抑制分布于肝脏及肠道的 MAO-A 活性。正常情况下，富含酪胺的食物（奶酪、葡萄酒等）经 MAO-A 代谢脱氨，若与司来吉兰同服，酪胺将在血液循环中大量积聚，诱发酪胺反应，通常导致高血压危象、头痛及肝脏损伤，故司来吉兰给药时严禁同服此类食物[9]。理论上，经皮递送司来吉兰能避免口服途径给药导致的首过效应与食物影响，在提高患者顺应性的同时降低潜在的安全性风险。

2006 年，司来吉兰贴剂 Emsam® 成为首个获得 FDA 批准用于抗精神障碍的外用制剂，也是目前

表 2　已上市的抗精神障碍外用制剂的理化性质、口服生物利用度与上市信息

Tab.2　Physicochemical Properties, Oral Bioavailability and Marketing Information of the Approved Topical Antipsychotic Preparations

药物通用名	基本性质			外用制剂信息					
	相对分子质量	log*P*[1)]	口服生物利用度/%	商品名	每日给药剂量/mg	适应证	企业	批准机构	首次上市时间
司来吉兰[12,26]	187.30	2.7	4.4	Emsam®	30～60	抑郁症	Somerset	FDA	2006年2月
哌甲酯[27]	233.31	2.25	11～52	Daytrana®	10～85	ADHD	久光	FDA	2006年4月
右旋苯丙胺[28]	135.21	1.76	>75	Xelstrym®	2～30	ADHD	久光	FDA	2022年3月
卡巴拉汀[29—32]	250.34	2.3	36～40	Exelon®	3～12	AD	诺华	FDA、EMA、NMPA、PMDA	2007年7月
多奈哌齐[33]	379.49	4.7	100	Adlarity®	5～23	AD	Corium	FDA	2022年3月
布南色林[34]	367.50	6.03	84	Lonasen®	2～24	精神分裂症	住友	PMDA	2019年6月
阿塞那平[16,35—36]	285.79	3.88	<2	Secuado®	2.5～10	精神分裂症	久光	FDA	2019年10月

注：[1)]log*P*为正辛醇/水分配系数。

唯一用于治疗成人抑郁症的透皮贴剂。Emsam® 中药物的含量为 1 mg/cm^2，贴剂面积规格设计为 20、30、40 cm^2，每天只需给药 1 次，且基本无需控制饮食。根据 Emsam® 药品说明书与 FDA 审评资料[12]，与安慰剂相比，肝脏中度损伤及肾脏重度损伤的患者使用 Emsam® 时未显示出药代动力学差异，故无需降低给药剂量；与口服给药相比，其安全性及患者依从性得到改善，适用人群范围得以拓宽。一项在健康男性志愿者中开展的单剂量、随机、开放、三交叉药代动力学临床研究表明，司来吉兰胶囊（10 mg）与 Emsam®（20 mg）的绝对生物利用度为分别为 4.4%与 18%，可见后者生物利用度明显提高；司来吉兰经皮肤给药后的代谢产物与经口服途径给药时的类型一致且含量更低，活性成分在血液中的循环量得到有效提高。美国 Somerset 公司开展了 2 项验证性药效学临床试验，研究对象为 18 ～ 70 岁的抑郁症患者，根据汉密尔顿抑郁量表（HAMD）评分结果，与安慰剂相比，这 2 项研究中 Emsam® 的抗抑郁效果均显示出统计学差异。然而，Emsam® 同样面临皮肤局部刺激性问题，24%受试者的皮肤应用部位出现轻至中度发红[12]。

2.2　哌甲酯、右旋苯丙胺透皮贴剂

哌甲酯及右旋苯丙胺为 NMPA、FDA 及 EMA 推荐的 ADHD 一线治疗用药，均属于中枢神经兴奋药，不良反应较严重，具有成瘾及滥用风险。ADHD 的发病人群多为儿童及青少年，口服给药的依从性较差[17]。2006 年，日本久光制药株式会社的哌甲酯透皮贴剂 Daytrana® 以“新剂型与新活性成分”向 FDA 递交新药上市申请，并获批成为全球首个用于治疗 ADHD 的非口服制剂。2022 年，久光另一款产品右旋苯丙胺透皮贴剂 Xelstrym® 也获 FDA 批准上市，为存在吞咽困难的 ADHD 患儿提供了治疗新选择。从压敏胶中提取哌甲酯、苯丙胺的难度相对较大，故滥用风险降低。Daytrana® 规格以哌甲酯透皮速率表示：1.1、1.6、2.2、3.4 mg/h，1 天给药 1 次，给药部位为髋部且需两侧交替使用；该透皮系统具有时滞效应，应用 2 h 后开始发挥效果，约在 8 h 时血药浓度达峰，每天使用时间不得超过 9 h，若出现不良反应可随时移除贴剂。Daytrana® 的疗效已在 6 ～ 17 岁青少年中得到证实[29]。然而，其长期应用亦存在皮肤不可逆脱色的风险，2015 年 FDA 发布安全警告称共发现 51 例肤色变浅或消失病例，鉴于此，该产品说明书中已添加黑框警告[39]。Xelstrym® 规格以苯丙胺透过量表示：每 9 h 分别为 4.5、9.0、13.5、18 mg，使用时间亦不可超过 9 h，适用于 6 岁以上儿童及成人，与 Daytrana® 相比，适应证人群更广泛，疗效优于 Daytrana®[30]。

2.3　卡巴拉汀、盐酸多奈哌齐透皮贴剂

卡巴拉汀是目前唯一的脑内乙酰胆碱酯酶与丁酰胆碱酯酶抑制剂，用于轻至重度 AD 治疗。中至重度 AD 患者因认知功能急剧减退，口服卡巴拉汀的依从性极差，根据 FDA 审评资料，口服 6 ～ 12 mg/d 重酒石酸卡巴拉汀胶囊时约 47%患者出现呕吐等胃肠道不良反应，而血药浓度波动较小时患者的耐受性相对较好[8]。2007 年 FDA 批准卡巴拉汀贴剂 Exelon® 上市，成为首个用于治疗 AD 的外

用制剂。Exelon® 规格也以药物透皮速率表示：4.6、9.5、13.3 mg/h，根据病情程度可选择不同规格，1 天需给药 1 次 [34]。WINBLAD 等 [40] 开展的药效学临床研究表明，经 24 周治疗后，Exelon® 试验组（9.5 mg/h，1 天 1 次）与卡巴拉汀胶囊试验组（6 mg，1 天 2 次）组阿尔茨海默病认知评估量表（ADAS-cog）评分相当；与安慰剂相比，Exelon® 各剂量试验组评分均更优，且具有统计学差异。PMDA 审查报告书 [33] 佐证了该研究结论，其中提到给予 9.5 mg/h Exelon® 24 h 后的药物体内暴露量与口服卡巴拉汀胶囊（6 mg，1 天 2 次）基本相当，而 Exelon® 试验组内受试者的变异系数（43%～ 49%）远低于口服试验组（73%～ 103%），胃肠道不良反应的发生率降低至约 7%，安全性明显改善。Exelon® 的一项安全性与耐受性临床试验（n=1 195）[41] 结果表明，24 周内受试药物试验组未报告严重不良反应，但有 2.4%的患者因皮肤刺激性退出临床试验。与其他透皮贴剂相似，局部红斑和瘙痒是较常见的不良反应。根据 EMA 审评资料 [31]，结束治疗后约 50%卡巴拉汀残留在 Exelon® 中，药物的浪费无疑使患者经济负担加重，然而为缩短卡巴拉汀的透皮时滞时间而快速起效，增大载药量亦是无奈之举。

盐酸多奈哌齐片作为目前治疗 AD 中使用较多的药物，同样面临胃肠道不良反应与患者依从性问题。2022 年，多奈哌齐贴剂 Adlarity® 获得 FDA 批准上市，1 周只需给药 1 次，与盐酸多奈哌齐片相比（1 天给药 1 次），Adlarity® 给药频率明显降低，血药浓度更加平稳，胃肠道不良反应发生率也更低 [35]。值得注意的是，Adlarity® 中同时含多奈哌齐与盐酸多奈哌齐 2 种活性成分，推测其目的是通过调整二者比例来控制药物透皮速率。该 TDDS 采用控释膜控制药物的释放与透皮速率，使用后每日体内多奈哌齐的暴露量与片剂相当，且二者可互换使用。与 Exelon® 类似，7 d 给药结束后约 60%多奈哌齐残留在贴剂中 [35]。

2.4 布南色林、阿塞那平透皮贴剂

精神分裂症患者病程常伴随吞咽困难，有报道 [42] 表明口服抗精神分裂症药物是患者发生窒息的危险因素，同时布南色林的片剂与散剂具有食物效应，故以口服途径递送布南色林时患者依从性较差。2019 年布南色林贴剂 Lonasen® 成为全球首个获批上市的抗精神分裂症外用制剂，规格为每贴 20、30、40 mg，1 天给药 1 次，用药部位为胸部、腹部或背部。根据 PMDA 审查报告书 [36]，每日使用贴剂（40、60、80 mg）的药效与布南色林片（8、12、16 mg）相当，二者可互换使用。一项在日本国内患者中开展的Ⅲ期临床试验 [36] 结果显示，经 6 周治疗后，Lonasen® 试验组（40 mg，1 天 1 次）与安慰剂试验组患者的阳性与阴性症状量表（PANSS）评分分别下降 16.4±1.43 与 10.8±1.47，二者显示出统计学差异（P=0.007）。另一项临床研究 [11] 表明，分别有 11.7%与 7.9%患者的应用部位出现红斑及瘙痒情况，未报告严重不良反应。Lonasen® 的安全性与耐受性相对较好，为存在吞咽障碍的患者提供了用药新选择。

阿塞那平是一种非典型抗精神病药，2009 年被 FDA 批准用于治疗精神分裂症与Ⅰ型双相情感障碍，因直接口服的生物利用度极低（<2%），个体间药物暴露量变异系数大，故此前全球上市的阿塞那平剂型仅有舌下片，1 天需给药 2 次。但精神分裂症患者发病时难以按照舌下片要求服药，且阿塞那平舌下片可能引发口腔溃疡及味觉障碍 [43]，故该剂型的安全性与患者依从性亟待提高 [16]。2019 年阿塞那平贴剂 Secuado® 以“新剂型”形式获得 FDA 批准上市，1 天只需给药 1 次；无时滞效应，这与阿塞那平脂溶性较强有关。Secuado® 治疗成人精神分裂症的有效性和安全性在一项双盲、安慰剂对照的Ⅲ期研究 [37] 中得到了证实，经 6 周治疗后，与空白贴剂（PANSS 评分值为 －15.5±1.2）相比，Secuado® 的 3.8 mg 剂量试验组（－22.1±1.2）与 7.6 mg 剂量试验组（－20.4±1.2）的 PANSS 评分值下降更多，且具有统计学差异；相对于空白贴剂（4%），3.8 mg 剂量试验组（15%）与 7.6 mg 剂量试验组（14%）患者的应用部位不良反应发生率有所升高，其他严重不良反应发生率与阿塞那平舌下片相似。

3 抗精神障碍 TDDS 临床试验开展情况及临床研究的考虑要点

表 3 总结了近 5 年在 ClinicalTrials 平台登记备

案的精神障碍外用制剂代表性临床试验开展情况（查询截至时间为2022年10月），其中大部分为透皮贴剂。中国药物临床试验登记与信息公示平台中未查询到此类新外用产品的相关临床试验。总体来说，抗精神障碍TDDS的全球临床研究整体较少。

与其他药物相似，抗精神障碍外用制剂的临床研究也应本着“以说明书为目标导向”的研究模式，整个临床研究计划要设定明确的终极目标与清晰的研究路径，每个具体临床试验应有明确的研究目的。精神障碍的发病机制尚未完全阐明，病理机制复杂，其临床治疗也主要定位为缓解症状，因此该类疾病确证性临床试验研究的目的主要是证明药物对整体症状的治疗作用[44—45]。

该类疾病的确证性临床试验需包括短程试验与长程试验。短程试验的主要目的是证明药物缓解发作相急性期症状的作用，观察期至少需要4～8周；长程试验的主要目的是证明药物维持疗效的作用，通常有平行对照试验与随机撤药试验2种设计方法。平行对照试验可以是短程试验的延续，即扩展期试验，主要疗效指标与短程试验相同，可将脱落率或复发率作为次要药效指标。随机撤药试验分为2个试验阶段，第1阶段所有受试者均使用试验药物，采用开放、非对照设计，持续治疗一段时间后进入第2阶段，将治疗有效的患者随机分到药物试验组或安慰剂试验组，观察2组患者病情的复发情况。如表4所示，主要疗效评价指标建议选择FDA、NMPA等推荐的量表工具[20,45—48]。

老年、儿科患者的药代动力学及药效学特性可能与成人患者存在差异，因此对于特殊人群，建议根据药物特点、治疗定位和人群特征等，考虑在临床试验中纳入部分特殊人群患者或单独开展特殊人群患者临床试验的可能性[44]。但ADHD及AD治疗药物的研发与其他类别抗精神障碍药物有所不同。对于ADHD治疗药物，应在获得充分健康成人药代动力学和耐受性研究结果后，尽早进入儿童患者直接参与的研究阶段，在儿童患者中完成药代动力学研究、全面的剂量探索与疗效确证研究，安全性证据也应从儿童患者中直接获得[20]。同样，对于AD患者，应尽早针对老年人群开展临床研究[45]。

考虑到应用部位的特殊性，需考察皮肤应用部位对药物吸收的影响，如久光制药的Secuado®透皮贴剂通过开展临床试验证明应用部位为臀部、腹部、上臂及背部时药-时曲线几乎无差异，从而确定了贴剂应用部位，并在说明书中阐明[37]。此外，

表3　抗精神障碍透皮制剂的临床试验[1)]

Tab.3　Clinical Trials of Transdermal Formulations Containing Antipsychotics

适应证	药物名称	剂型	NCT识别号	临床试验阶段	试验状态	研究时间
抑郁症	尼古丁	贴剂	NCT04433767	Ⅱ期	激活	开始：2020-12 完成：2022-10
	氯胺酮	贴剂	NCT03721900	Ⅰ期	未知	开始：2018-12 完成：2019-06
	雌二醇	贴剂	NCT04685148	Ⅱ期	招募中	开始：2021-02 预计完成：2030-12
	睾酮[2)]	乳膏	NCT01783574	Ⅱ期	完成	开始：2013-08 完成：2017-01
AD	尼古丁	贴剂	NCT02720445	Ⅱ期	招募中	开始：2017 -01 预计完成：2023-06
	多奈哌齐	贴剂	NCT03197740	Ⅲ期	完成	开始：2017-10 完成：2020-07
精神分裂症	阿塞那平	贴剂	NCT02876900	Ⅲ期	完成	开始：2016-08 完成：2018 -06
	布南色林	贴剂	NCT02287584	Ⅲ期	完成	开始：2014-12 完成：2018-12
ASD	尼古丁	贴剂	NCT02552147	Ⅰ期	完成	开始：2015-09 完成：2017-11

注：1) 数据来源：clinicaltrials.gov，查询截至时间为2022年10月；2) 该项临床试验已失败（受试药物与安慰剂的药效无明显差异）。

表 4 常见抗精神病药临床试验的疗效评价工具与判定标准

Tab.4 Evaluation Tools and Criteria for Clinical Trials of Common Antipsychotics

疾病名称	疗效评价工具	疗效判定标准
抑郁症	HAMD 蒙哥马利抑郁评定量表（MADRS）	有效：HAMD 或 MARDS 的评分变化率≥ 50%； 缓解：HAMD 评分≤ 7 分或 MARDS 评分≤ 12 分
精神分裂症	PANSS	有效：PANSS 评分变化率≥ 50%
BD	杨氏躁狂状态评定量表 HAMD MADRS	有效：杨氏躁狂状态评定量表、HAMD 或 MARDS 的评分变化率≥ 50%； 缓解：杨氏躁狂状态评定量表评分≤ 5 分、HAMD 评分≤ 7 分或 MARDS 评分≤ 12 分
AD	ADAS-cog	需结合临床表现综合判定药物疗效
ADHD	ADHD 评定量表（ADHD-RS） ADHD 筛查量表（SNAP）	有效：治疗结束时 ADHD-RS 或 SNAP 与基线值相比有统计学差异

需考察临床使用时皮肤局部的耐受性情况。

4 总结与展望

精神障碍是人类社会面临的共同医学难题。基于精神障碍患者吞咽困难、情绪易失控等发病特征，与传统给药途径相比，TDDS 治疗精神障碍具有独特的临床优势。本综述归纳了精神障碍治疗药物经皮递送系统的最新研究成果，发现 TDDS 已在精神障碍治疗中发挥重要作用且具有广阔发展空间，然而其发展与应用也面临严峻挑战，主要表现为以下几点。

①应用范围具有一定局限性。由于角质层屏障的存在，多数抗精神障碍药物不适合开发成 TDDS。

②存在起效慢与皮肤刺激性问题。相比于口服及注射途径，药物透皮进入血循环具有时滞效应；目前所有市售透皮制剂都报告有皮肤刺激性，某些药物和辅料（如透皮促进剂）本身就具有刺激性。

③产品上市道阻且长。TDDS 的基础研究与临床应用之间差距很大，如何精准、稳定地控制药物透皮速率是药物研发企业面临的重要难题，全球对于外用制剂辅料及工业化生产设备的研究仍不够充分，微针等复杂剂型产品重现性与稳定性差的问题未得到根本解决。

尽管困难重重，TDDS 仍具备巨大的发展潜力，相信随着药剂学、材料学与制药工程学的不断发展，必将迎来突破经皮递送精神障碍治疗药物困境的曙光。

参考文献：

[1] SOLMI M, RADUA J, OLIVOLA M, *et al*. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, **27**(1): 281-295.

[2] HENDRIKS S, PEETOOM K, BAKKER C, *et al*. Global prevalence of young-onset dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2021, **78**(9): 1080-1090.

[3] Alzheimer's Disease International, McGill University. World Alzheimer report 2021 [EB/OL]. (2021-09-21) [2022-06-30]. https://www. alzint. org/resource/world-alzheimer-report-2021/.

[4] KOJOK L, BODENSTEIN K, RIVEST-BEAUREGARD M, *et al*. Anxiety and depression among Chinese adolescents during the COVID-19: an overestimation of the problem [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, **11**(1): 624.

[5] Anon. Depression [EB/OL]. (2021-09-13) [2022-06-30]. https://www. who. int/news-room/fact-sheets/detail/depression.

[6] MCINTYRE R S, BERK M, BRIETZKE E, *et al*. Bipolar disorders [J]. *Lancet*, 2020, **396**(10265): 1841-1856.

[7] JARDRI R, DUVERNE S, LITVINOVA A S, *et al*. Experimental evidence for circular inference in schizophrenia [J]. *Nat Commun*, 2017, **8**: 14218.

[8] FDA. Exelon (rivastigmine tartrate) capsules [EB/OL]. (2000-04-21) [2022-06-30]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/nda/2000/20823_Exelon. cfm.

[9] YOUDIM M B, EDMONDSON D, TIPTON K F. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, **7**(4): 295-309.

[10] FDA. New drug application (NDA): 017874 [EB/OL]. (1979-12-31) [2022-06-30]. https://www. accessdata. fda. gov/scripts/cder/daf/index. cfm?event=overview. process&ApplNo=017874.

[11] OHI K, TAKAI K, KURAMITSU A, *et al*. Switching from blonanserin oral tablets/powders to transdermal

patches alleviates extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: a 52-week open-label study [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, **113**: 110470.

[12] FDA. New drug application (NDA): 021336 [EB/OL]. (2006-02-27) [2022-06-30]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021336.

[13] BIRMAHER B, HAFEMAN D, MERRANKO J, *et al*. Role of polygenic risk score in the familial transmission of bipolar disorder in youth [J]. *JAMA Psychiatry*, 2022, **79**(2): 160-168.

[14] BRAUND T A, TILLMAN G, PALMER D M, *et al*. Antidepressant side effects and their impact on treatment outcome in people with major depressive disorder: an iSPOT-D report [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, **11**(1): 417.

[15] ISMAIL Z, BLACK S E, CAMICIOLI R, *et al*. Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, **16**(8): 1182-1195.

[16] EL-TOKHY F S, ABDEL-MOTTALEB M M A, EL-GHANY E A, *et al*. Design of long acting invasomal nanovesicles for improved transdermal permeation and bioavailability of asenapine maleate for the chronic treatment of schizophrenia [J]. *Int J Pharm*, 2021, **608**: 121080.

[17] MECHLER K, BANASCHEWSKI T, HOHMANN S, *et al*. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, **230**: 107940.

[18] HASHIMOTO Y, KOTAKE K, WATANABE N, *et al*. Lamotrigine in the maintenance treatment of bipolar disorder [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, **9**(9): CD013575.

[19] MCCUTCHEON R A, REIS MARQUES T, HOWES O D. Schizophrenia - an overview [J]. *JAMA Psychiatry*, 2020, **77**(2): 201-210.

[20] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《注意缺陷多动障碍(ADHD)药物临床试验技术指导原则(试行)》的通告(2021年第37号) [EB/OL]. (2021-09-13) [2022-06-30]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2b0f84e0627bf8d61470246373c36c70.

[21] SAYAL K, PRASAD V, DALEY D, *et al*. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision [J]. *Lancet Psychiatry*, 2018, **5**(2): 175-186.

[22] LORD C, BRUGHA T S, CHARMAN T, *et al*. Autism spectrum disorder [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, **6**(1): 5.

[23] OLIVA V, LIPPI M, PACI R, *et al*. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, **109**: 110266.

[24] EMA. Assessment report - Intuniv [EB/OL]. (2022-04-10) [2022-06-30]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/intuniv.

[25] FDA. Application number 21346. Clinical pharmacology and biopharmaceutics reviews [EB/OL]. (2003-04-28) [2022-06-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21346_Risperdal%20Consta%20Long-Acting%20Injection_biopharmr.PDF.

[26] QAMAR Z, ASHHAR M U, ANNU, *et al*. Lipid nanocarrier of selegiline augmented anti-Parkinson's effect via P-gp modulation using quercetin [J]. *Int J Pharm*, 2021, **609**: 121131.

[27] FDA. Daytrana (methylphenidate) transdermal system. New drug application (NDA): 021514 [EB/OL]. (2006-04-06) [2022-06-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021514_daytrana_toc.cfm.

[28] FDA. Drug approval package: XELSTRYM [EB/OL]. (2021-03-22) [2022-06-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/215401Orig1s000TOC.cfm.

[29] EMA. Exelon: EPAR - product information [EB/OL]. (2021-01-01) [2022-06-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exelon-epar-product-information_en.pdf.

[30] ROMPICHERLA S K L, ARUMUGAM K, BOJJA S L, *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of nasal liposome and nanoparticle based rivastigmine formulations in acute and chronic models of Alzheimer's disease [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, **394**(8): 1737-1755.

[31] Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Rivastigmine [EB/OL]. (2021-04-13) [2022-06-30].

https://www. pmda. go. jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/1190700.

[32] FDA. New drug application (NDA): 022083 [EB/OL]. (2007-07-06) [2022-06-30]. https://www. accessdata. fda. gov/scripts/cder/daf/index. cfm?event=overview. process&ApplNo=022083.

[33] FDA. Drug approval package: ADLARITY® (donepezil transdermal system) [EB/OL]. (2022-03-11) [2022-06-30]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2022/212304s000lbl. pdf.

[34] Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Blonanserin [EB/OL]. (2022-04-01) [2022-06-30]. https://www. pmda. go. jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/1179700.

[35] FDA. Drug approval package: Secuado [EB/OL]. (2019-10-11) [2022-06-30]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212268Orig1s000TOC. cfm.

[36] KAMINSKY B M, BOSTWICK J R, GUTHRIE S K. Alternate routes of administration of antidepressant and antipsychotic medications [J]. *Ann Pharmacother*, 2015, **49**(7): 808-817.

[37] CHEN X. Current and future technological advances in transdermal gene delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, **127**: 85-105.

[38] EL MOUSSAOUI S, FERNÁNDEZ-CAMPOS F, ALONSO C, *et al*. Topical mucoadhesive alginate-based hydrogel loading ketorolac for pain management after pharmacotherapy, ablation, or surgical removal in condyloma acuminata [J]. *Gels*, 2021, **7**(1): 8.

[39] FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA reporting permanent skin color changes associated with use of Daytrana patch (methylphenidate transdermal system) for treating ADHD [EB/OL]. (2016-01-15) [2022-06-30]. https://www. fda. gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-reporting-permanent-skin-color-changes-associated-use-daytrana.

[40] WINBLAD B, GROSSBERG G, FRÖLICH L, *et al*. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2007, **69**(4 Suppl 1): S14-S22.

[41] CUMMINGS J L, FARLOW M R, MENG X, *et al*. Rivastigmine transdermal patch skin tolerability: results of a 1-year clinical trial in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease [J]. *Clin Drug Investig*, 2010, **30**(1): 41-49.

[42] OWEN M J, SAWA A, MORTENSEN P B. Schizophrenia [J]. *Lancet*, 2016, **388**(10039): 86-97.

[43] FINDLING R L, LANDBLOOM R P, MACKLE M, *et al*. Safety and efficacy from an 8 week double-blind trial and a 26 week open-label extension of asenapine in adolescents with schizophrenia [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2015, **25**(5): 384-396.

[44] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验的一般考虑指导原则[EB/OL]. (2017-01-18) [2022-06-30]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=b32eaabf2c4cc56570c23c19f9608076.

[45] EMA. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease [EB/OL]. (2018-02-22) [2022-06-30]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en. pdf.

[46] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药审中心关于征求《抗精神病药的药物临床试验技术指导原则》意见的通知[EB/OL]. (2018-06-28) [2022-06-30]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/8af17d1af2f89cbc88aedf2d59c1392f.

[47] 国家药品监督管理局. 关于发布双相障碍治疗药物的临床试验技术指导原则的通告(2018年第115号) [EB/OL]. (2018-11-06) [2022-06-30]. https://www. nmpa. gov. cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20181108112401469. html.

[48] 食品药品监督管理总局. 总局关于发布抗抑郁药的药物临床试验技术指导原则的通告(2018年第39号) [EB/OL]. (2018-02-27) [2022-06-30]. https://www. nmpa. gov. cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20180227164701847. html.