

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/51
A61P 25/16
A61P 25/18

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 97122552.4

[45] 授权公告日 2002 年 9 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1091370C

[22] 申请日 1997.9.29
[21] 申请号 97122552.4
[30] 优先权
[32] 1996.10.4 [33] FR [31] 9612112
[73] 专利权人 瑟维尔实验室
地址 法国库伯瓦
[72] 发明人 H·奥拉特 A·莱里丹特
L·普里特
[56] 参考文献
当代药物结构全集,第1版 1993.7.1 王泽民,北京科学技术出版社
CHEMICAL ABSTRACTS 第 89 卷 1978.1.1 AMERICAN
CHEMICAL SOCIETY
CHEMICAL ABSTRACTS 第 88 卷 1978.1.1 AMERICAN
CHEMICAL SOCIETY

CHEMICAL ABSTRACTS 第 89 卷 1978.1.1 AMERICAN
CHEMICAL SOCIETY
审查员 李人久
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所
代理人 陈文平

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 舒布硫胺在制备用于治疗某些精神运动性和心理智力性疾病的药物组合物中的用途

[57] 摘要
舒布硫胺在制备用于治疗某些精神运动性和心理智力性的疾病的药物 组合物中的用途,这类症状在帕金森氏病人中、功能减退型精神分裂症患者中、酗酒者中、严重抑郁症患者和精神抑郁者中能观察到。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



权 利 要 求 书

1. 舒布硫胺在制备用于治疗某些精神运动性和心理智力性的疾病的药物组合物中的用途，这类疾病见于帕金森氏病人中和功能减退型精神分裂症患者中。

2. 如权利要求 1 所述的舒布硫胺制备药物组合物的用途，所述组合物用于治疗精神运动性和心理智力性的疾病，这些疾病的特点是对需要感觉和精神概念总动员的行为和智力的响应延迟、迟缓和阻抑。

3. 如权利要求 2 所述的舒布硫胺制备药物组合物的用途，所述组合物可以单独含有该活性成分或将其与一种或几种惰性、无毒中的药物可接受载体结合使用。

说明书

舒布硫胺在制备用于治疗某些精神运动性 和心理智力性疾病的药物组合物中的用途

本发明涉及舒布硫胺在制备用于治疗某些精神运动性和心理智力性疾病的药物组合物中的用途，这类疾病的特征是对需要感觉和精神概念总动员的行为和智力的响应延迟、迟缓和阻抑。在帕金森氏病人中、功能减退型精神分裂症患者中、酗酒者中、严重抑郁症患者中和精神抑郁者中尤其能观察到这些病症。

舒布硫胺是一种在文献中已知的并且作过描述的有效成分。特殊药物专利 5921M 记述这种产品是一种有维生素 B1 活性的制剂，能够升高维生素 B1 在血中的含量，并且能够对于所有维生素 B1 缺乏症起治疗作用。

特殊药物专利 5921M 也提到为了这类治疗目的，将这种产品以片剂的形式使用，每单位剂量含 5 - 50mg 的这种产品。

最后，比利时专利 BE845 260 描述了舒布硫胺促精神兴奋的性质，这种性质能够拮抗镇静药或精神安定药的精神抑制作用。

对于这一点，Vidal 推荐使用舒布硫胺来治疗活力衰退和感情淡漠的某些生理上或心理上的抑制状态。

本申请人现在已经证明，使用舒布硫胺药物能够治愈第一段所述的帕金森氏病人中的、功能减退型精神分裂症患者中的、酒精戒断后住院治疗的酗酒者中的、精神抑郁者或其他严重抑郁症的病人中的精神运动性和心理智力性的病症。

在针对这些病人的不同研究中，舒布硫胺已经在各种情形中使精神运动迟缓、运动受抑制、智力谋划障碍以及执行功能障碍的患者得到恢复。

根据本发明的这种药物组合物含有舒布硫胺，可以单独地或与一种或几种惰性、无毒的药物可接受载体结合使用。用于治疗这些患者中精神运动性和心理智力性疾病的药物使用本发明的舒布硫胺制备，其可以呈在药

物学上适于给药的形式，采用口服，非肠道给药，透皮给药、鼻内、直肠内或舌下的途径给药，尤其可以呈片剂、舌下含片、glossettes、明胶胶囊、胶囊、栓剂、皮肤贴剂、颊部贴剂，等等。

用药量按照病人的年龄和体重、给药途径、治疗适应症的性质和相关治疗而变化，范围为每天口服 400 ~ 800mg。

临床研究

实施例 1：舒布硫胺对于酒精依赖且戒断酒精的病入的心理认知演变的效果

这个研究是对在进行酒精戒断治疗之后的所有住院的酒精依赖病人实施的。

这些病人分成平行的二组并且在双盲的条件下，或者使用舒布硫胺，或者使用安慰剂治疗 6 个星期，治疗按照随机的规则分派。

借助下述实验评价治疗的效果：

1-认知和执行功能和注意力，

- 被唤起的认知潜力，
- Stroop 试验
- 画轨迹测验(trail making test)
- MADRS 表（注意力集中困难）。

2-记忆功能：

- Benton 试验，
- Rey 图形
- Wechsler 表。

3-情绪和焦虑

- MADRS 表（感情迟钝，活力衰退），
- HARS 表（退缩），
- Beck 表（活力衰退）。

对于这些依赖酒精戒断酒精的病人用舒布硫胺治疗之后，观察到在认知和记忆功能和注意力方面有显著的改善。

实施例 2：舒布硫胺对帕金森氏病人客观和主观的认知迟缓以及疲劳

感的效果

这个研究是对大量患先天性帕金森氏病人进行的，采用 L-多巴和/或多巴胺能激动剂治疗，进入研究时是稳定的，运动状态没有严重的起伏并且没有痴呆的迹象。

这些病人分成平行的二组并且在双盲的条件下，或者使用舒布硫胺，或者使用安慰剂治疗 8 个星期，治疗按照随机的规则分派。

通过以下的实验评价治疗的效果：

1- 认知功能、注意力、语言、思维能力和运动迟缓：

- 15 目标试验，
- Stroop 试验，
- MADRS 语言表（注意力集中困难），
- 语言流畅的试验
- 画轨迹试验，

2- 执行功能：

- OMO(odd man out)试验，
- Wais-R。

3- 记忆功能：

- Grober 和 Buschke 试验。

4- 疲劳的感觉：

- 疲劳的自我评价。

5- 情绪：

- MADRS 表（感情迟钝，活力衰退）。

对于帕金森氏病人，使用舒布硫胺治疗，观察到认知、执行和记忆功能改善、疲劳感觉减少。

实施例 3：舒布硫胺对于精神抑郁病人的抑制症状的效果

这个研究对不住院的有运动、思维能力和认知抑制和迟缓症状的精神抑郁病人进行。

这些病人分成平行的二组并且在双盲的条件下，或者使用舒布硫胺，或者使用安慰剂治疗 8 个星期，治疗按照随机的规则分派。

治疗的效果用以下各项评价：

1- 运动、语言、思维能力和认知迟缓：

- 迟缓的 Widlocher 表
- 语言计时法，
- 语言的声音分析。

2-情绪和焦虑：

- MADRS 表（感情迟钝，活力衰退），
- Abrams - Taylor 表，
- Widlocher 表。

使用舒布硫胺治疗精神抑郁病人，观察到其运动、语言和认知迟缓有根本性的改善。

实施例 4：舒布硫胺对已经使用三环抗抑郁剂治疗的严重抑郁症病人的抑制症状的效果

这个研究是对因严重抑郁状态而住院并且用可变剂量的氯丙咪嗪治疗的病人实施的。

这些病人分成平行的二组并且在双盲的条件下，或者使用舒布硫胺，或者使用安慰剂治疗 8 个星期，治疗按照随机的规则分派。

治疗的效果用以下各项评价：

1- 运动、思维能力和认知迟缓：

- Sheehan 无能力标准，
- HARS 表（缺乏兴趣，记忆障碍），
- MADRS 表（注意力集中困难，活力衰退），
- Widlocher 表，
- Norris 视觉类似物表
- 疲劳的自我评价。

2- 情绪和焦虑。

- MADRS 表（感情迟钝），
- HARS 表，
- Widlocher 表。

在使用舒布硫胺治疗的病人组中，观察到抑制症状、特别是认知功能得到改善。

实施例 5：舒布硫胺对已经使用精神安定药治疗的功能减退型精神分裂症病人的抑制症状的改善

这个研究是对已经使用精神安定药在门诊治疗的功能减退型精神分裂症病人实施的。

这些病人分成平行的二组并且在双盲的条件下，或者使用舒布硫胺，或者使用安慰剂治疗 12 个星期，治疗按照随机的规则分派。

这个治疗用以下各项进行评价：

1- 认知功能：

- PSNSS 表，
- 划规迹试验，
- Stroop 试验，
- Norris 视觉类似物表
- MADRS 表（注意力集中困难，活力衰退）。

2- 执行功能：

- Wisconsin 卡片分类试验，

3- 记忆功能：

- Grober 和 Buschke 试验，

4- 精神分裂症抗拒体征：

- PANBSS 表。

5- 生活的质量：

- Heinrichs' 生活质量标准。

在使用舒布硫胺治疗的病人组中观察到精神分裂症体征消失，同时生活质量有所改善。