



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93121642.7

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/19

[43]公开日 1995年7月5日

[22]申请日 93.11.26

[30]优先权

[32]92.11.26[33]GB[31]9224809.5

[71]申请人 斯科舍集团有限公司

地址 英国英格兰

[72]发明人 D·F·霍罗宾

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 治疗精神分裂症的药物制剂

[57]摘要

采用花生四烯酸和二十二碳六烯酸结合可以治疗精神分裂症的阴性症状和/或低细胞膜 EFA 水平。

(BJ)第 1456 号

1、一种通过服用花生四烯酸 (AA) 和二十二碳六烯酸 (DHA) 治疗精神分裂症的阴性综合症和/或低细胞膜 C_{20} 或 C_{22} 必需脂肪酸 (EFA) 水平的方法。

2、根据权利要求1的方法，治疗被确定为细胞膜中，特别是血红细胞的细胞膜中的AA和DHA的低水平的病人的精神分裂症。

3、根据权利要求1或2的方法，其中的按照n-6与n-3酸的重量比为20:1至1:20，优选5:1至1:5，更优选3:1到1:3服用EFA。

4、在药物制剂中结合使用AA和DHA治疗精神分裂症的阴性综合症和/或低细胞膜 C_{20} 或 C_{22} EFA水平。

5、按照权利要求4的一种应用，其中的药剂用于治疗细胞膜，特别是血红细胞膜中的AA和DHA低水平而确认的病人的精神分裂症。

6、按照权利要求4或5的一种应用，其中药剂含有n-6和n-3，它们的重量比为20:1到1:20，优选5:1到1:5，更优选3:1到1:3。

治疗精神分裂症的药物制剂

必需脂肪酸(EFA)是所有细胞膜包括脑中的细胞膜的基本成份。有两系列EFA,从亚油酸衍生出的n-6和从 α -亚麻酸衍生出的n-3。它们的代谢途径如表1。

表 1

n-6		n-3
18: 2 δ - 9, 12 (亚油酸)	↓ ↓	18: 3 δ - 9, 12, 15 (α -亚麻酸)
	δ - 6去饱和酶	
18: 3 δ - 6, 9, 12 (γ -亚麻酸)	↓ ↓ ↓	18: 4 δ - 6, 9, 12, 15 硬脂艾杜糖酸(stearidonic acid)]
	伸长	
20: 3 δ - 8, 11, 14 (二高- γ -亚麻酸)	↓ ↓	20: 4 δ - 8, 11, 14, 17,
	δ - 5去饱和酶	
20: 4 δ - 5, 8, 11, 14 (花生四烯酸)	↓ 伸长	20: 5 δ - 5, 8, 11, 14, 17 (二十碳五烯酸)
22: 4 δ - 7, 10, 13, 16 (肾上腺酸)	↓	22: 5 δ - 7, 10, 13, 16, 19
	δ - 4去饱和酶	
22: 5 δ - 4, 7, 10, 13, 16	↓ ↓	22: 6 δ - 4, 7, 10, 13, 16, 19 (二十二碳六烯酸)

在大多数的细胞膜中，亚油酸是一种重要的成份，但对于大脑并不是这样。从浓度来说，大脑中最重要的两种EFA是花生四烯酸(AA)和二十二碳六烯酸(DHA)。二高- γ -亚麻酸(DGLA)和二十碳五烯酸(EPA)在大脑中也是重要的，但它的浓度远低于AA和DHA。n-3和n-6系列的其它脂肪酸是微量成份，尽管如此，它们却起着重要的功能性作用。

精神分裂症是影响总人口约1%的一种常见且是严重的精神紊乱。它是根据American Psychiatric Association制订的手册，Diagnostic Standard and Methods III—Revised(DSMIII R)中规定的标准进行诊断的，并且此标准已为大多数国家所接受。按照DSMIII R被确定为精神分裂症的病人可表现出很多不同的症状。有一种考虑就是能否把整个DSMIII R分类范围内的病人分成两或三个亚组。实际上这些亚组中的两个已经在讨论之中，它们是所谓“阴性的”和所谓“阳性的”。在阴性组中，无感情、回避社会的和低水平或不存在其它症状是主要的。使用标准精神病学的评分如Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) 中的阴性组成评分可以准确地确定阳性组，或者通过专为有精神分裂综合症(有时称缺陷综合症)病人诊断而设计的评分方法来判断。尽管其它评分法也是可用的，但应用最广的阴性评分是Andreasenetal设计，并登在Arch Gen. Psychiatry (1982) 39卷789—794页上。

近年来，我们一直对细胞膜反常特别是脑中的、也包括其它组织中的可能性感兴趣，这种反常对于精神分裂症可能发挥作用。因而我们对不同类型的精神分裂症病人进行了血浆中的EFA水平和红细胞磷脂分析，并把这些水平与正常人的进行比较。

在血浆中，(图1)无论是正常人，还是精神分裂症病人，所有的EFA都表现出宽单峰分布。精神分裂症病人的平均值不同于正常人，有时非常明显，并且散射值在精神分裂症病人中经常更大，但是还没有多于一个精神分裂症人群的证据。

在血红细胞中，(图2)对于大多数的脂肪酸比如亚油酸，确实是正确的。与正常人的常规曲线相比，精神分裂症人的再分布曲线常是不规则的，但是对于大多数脂肪酸，没有多于一个人群的确切证据。但是，这并不正确，即在大脑中有两种脂肪酸，AA (20: 4n-6) 和DHA (22: 6n-3) 特别重要。其它两种脂肪酸，EPA (20: 5n-3) 和DGLA (20: 3n-6) 重要性较低，在血红细胞膜中，这些脂肪酸的浓度在图1和2中显示出AA和DHA的清楚的两相分布。另外，一组病人的数值均聚集在正常区域，而另一组病人，其四种脂肪酸的水平大大低于正常人和其它的精神分裂症人，显示出清楚的不同分布。这些反常的数值好象与一般被认为是阴性型症状的发生有关。

对有着持续性阴性精神分裂症症状的13个病人和有着持续性阳性症状的12个病人以及8个非可疑的正常人进行研究，证实了这种情况。在血浆中，所有三组中的AA和DHA水平是相对接近的。相反在红细胞中，磷脂DHA和AA水平，阳性精神分裂症人接近正常，而阴性组却相当显著地低于正常人。(每种情况下 $P < 0.001$)，下表中的数值是平均值 \pm SD。所有的数值是以毫克/100毫克磷脂计。红细胞脂肪酸，正常的(n=8)，阳性分裂(n=12)，阴性分裂(n=13)。

AA	16.8 \pm 0.5	15.5 \pm 3.5	7.4 \pm 2.3
DHA	5.1 \pm 0.2	5.9 \pm 1.8	2.2 \pm 1.8

因而，好象是被归入精神分裂症的所有病人中的大约一半人，

其EFA代谢明显异常。这些病人是显示出疾病的阴性症状的那些人。由于血浆EFA水平与正常人相差不远，这组病人很明显不能把具有20和22个碳原子的四种主要EFA即AA、DHA、EPA和DGLA正常地结合到红细胞膜中。可以预计其它的少量20和22碳脂肪酸显示出同样的缺陷。也可以预计这种异常在整个人体中的细胞膜中将是明显的，特别是在脑细胞膜中。对于除亚油酸以外的其它脂肪酸，在红细胞水平和脑水平之间，有着很强的正相关性。对于DHA，这已被Connor列举地示于FASEB J (1993) 第7卷，A152上。因而，由于神经元膜对于正常的脑功能是至关重要的，很可能这些异常导致了这组病人的阴性精神分裂症症状。

在这组病人中，具有低含量20和22碳脂肪酸的红细胞膜毕竟含有一些有这些脂肪酸。因而比起没有来说结合的机理是缓慢的。由于这个原因，通过补充额外量的这些脂肪酸以增加精神分裂症病人细胞膜中的AA和DHA量是可能的。

因而，本发明的一方面是通过服用AA和DHA来治疗精神分裂症阴性综合症和/或低细胞膜C₂₀或C₂₂EFA水平。优选的是AA与DHA的比例在20:1到1:20的范围内，更优选的是5:1到1:5，最优选的是3:1到1:3。比如EPA和DGLA的其它EFA也可选择性的服用。EFA可以以任何适当形式服用，对于每一EFA，其日剂量为10mg—20g/天，优选的是100mg—10g/天，最优选的是200mg—3g/天。由于γ-亚麻酸(GLA)能迅速地转变为DGLA，其在制剂中也可全部或部分地取代DGLA。

在本文中精神分裂症阴性综合症指的是表现出至少一种阴性特征的病人，此特征用本文所描述的评分法来判定。

另一方面，本发明通过服用这种EFA的结合物来治疗低DHA和AA

水平的以上所述的所有细胞膜异常。

另一方面， 本发明利用药物制备中AA与DHA的结合来治疗精神分裂症的阴性综合症以及以上的所有细胞膜异常。

脂肪酸的存在形式包括允许脂肪酸吸收进体内和红细胞膜中去的任何形式， 同时通过这些红细胞膜中组成的变化来指导对这些脂肪酸的服用。恰当的形式可以是游离脂肪酸、生理上可以接受的任何类型的酯， 甘油单二、三酯酰胺， 盐(包括钠、钾、锂、钙、 锌和其它形式的盐)， 和磷脂(包括磷脂酰(P) -胆碱， P-丝氨酸， P-肌醇和P-乙醇胺)和任何其它合适的形式。用药途径可以包括口的， 肠的， 非肠道的(包括皮下， 肌内， 静脉内和腹膜内)， 局部的， 直肠的， 阴道的， 或其它任何恰当方式。

象以上所说的， 通过临床检查， 具有低红细胞20和22碳EFA水平的精神分裂症病人好象属于主要为阴性特征的那一组。一些精神分裂症病人表现为阴性和阳性双重特征， 并且根据临床判定这组病人也并不总是可能的。因此该治疗特别适用于具有任何阴性疾病特征的病人， 同时它也适用于所有精神分裂症病人， 据了解其中一些将产生应答， 同时不产生应答的其他那些人几乎不会被伤害， 脂肪酸与作为食谱的组份和身体成份有关。当然， 这是治疗大多数疾病的特征， 其中只有一些病人将对特殊的方法产生应答。

本发明用以下实施例进一步说明。

实施例

1, 甘油三酯或含有AA和DHA的甘油三酯的混合物， AA与DHA的比率在1: 3到3: 1的范围内， 配制成局部， 口， 非肠道， 直肠， 阴道剂量形式， 以便可以输送日剂量为20mg和10g之间的各种脂肪酸。这样的甘油三酯可以是带有2分子的DHA和一分子的AA， 带有2分子的AA和一分子的DHA或带有一分子的AA、一分子的DHA和一分子其它

合适的脂肪酸的甘油三酯，配制成500mg或1g软胶囊。

2，如1的一种甘油三酯混合物，只是一分子甘油三酯含有1—3分子的DHA和其它的1—3分子的AA，配制成500mg软胶囊。

3，如1的甘油三酯或甘油三酯混合物，但其中所含的脂肪酸是AA，DGLA，EPA和DHA。

4—6，如1—3，但其中的脂肪酸以游离酸形式存在，例如含有200mg AA，200mgDHA和200mg其它载体脂肪酸的胶囊。

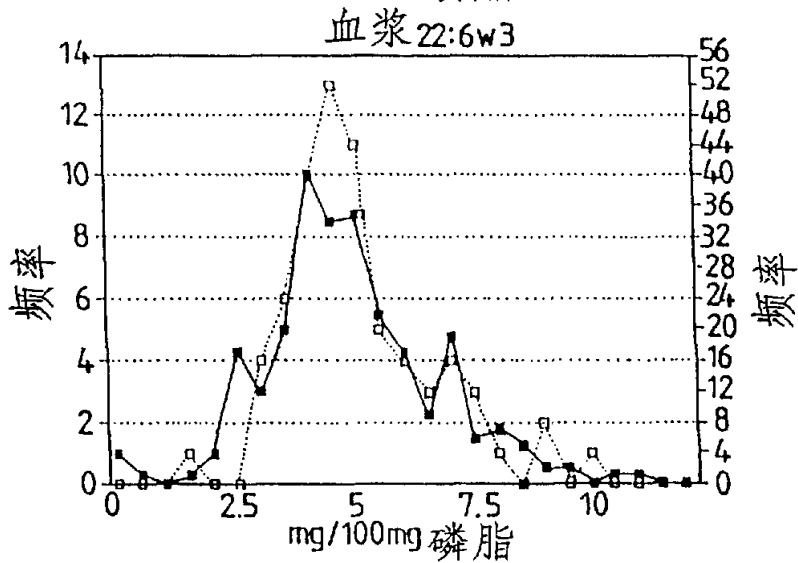
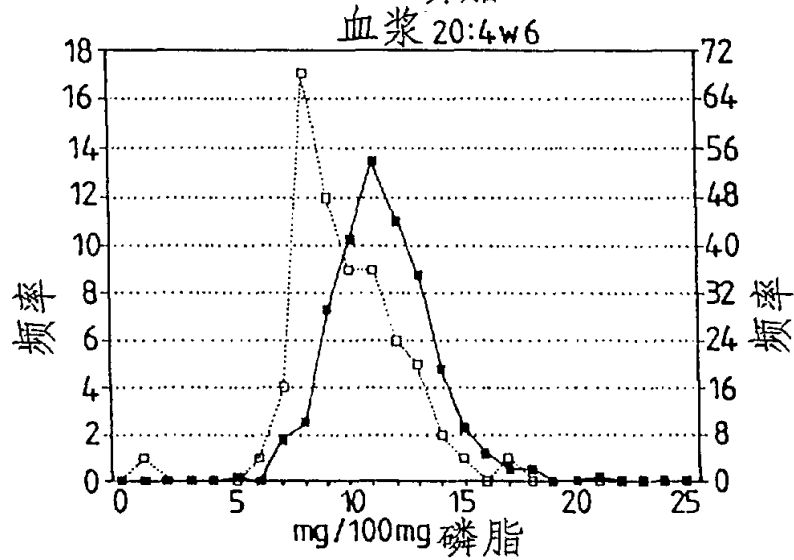
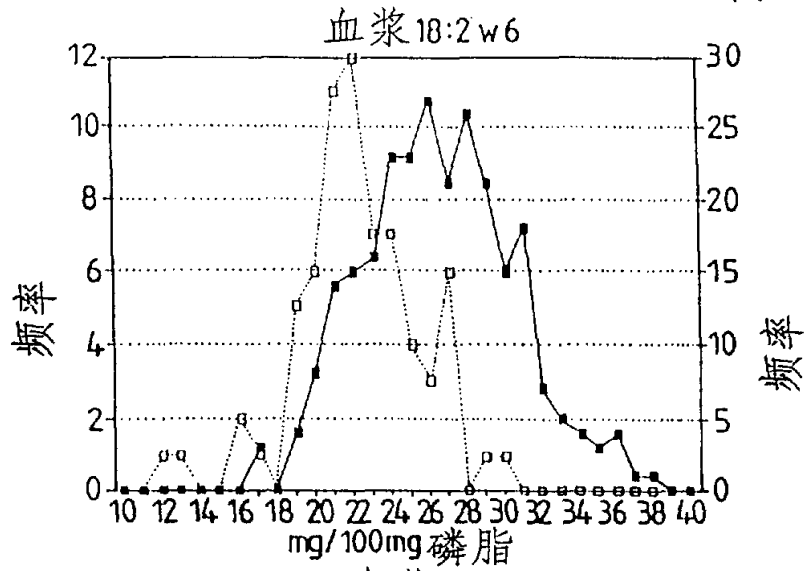
7—9，如1—3，但其中的脂肪酸以盐(如锂盐)的形式存在。锂盐(也适用于带有载体的胶囊或片的口服制剂)也适于非肠道或肠道制剂，例如在无菌安瓿瓶内LiAA和LiDHA的20%乙醇溶液，含有每一种脂肪酸500mg，用于静脉注射。

10—12，如1—3，但其中脂肪酸是酯如乙酯。

13—15，如1—3，但其中脂肪酸是酰胺。

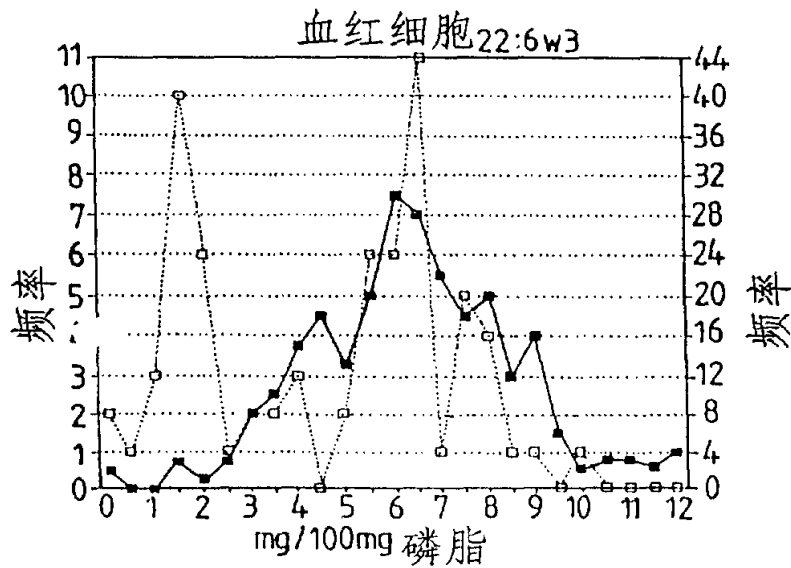
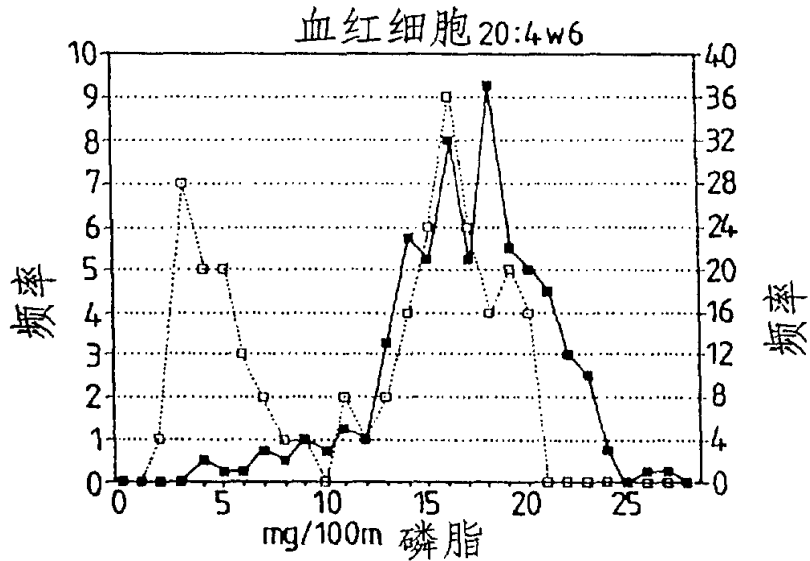
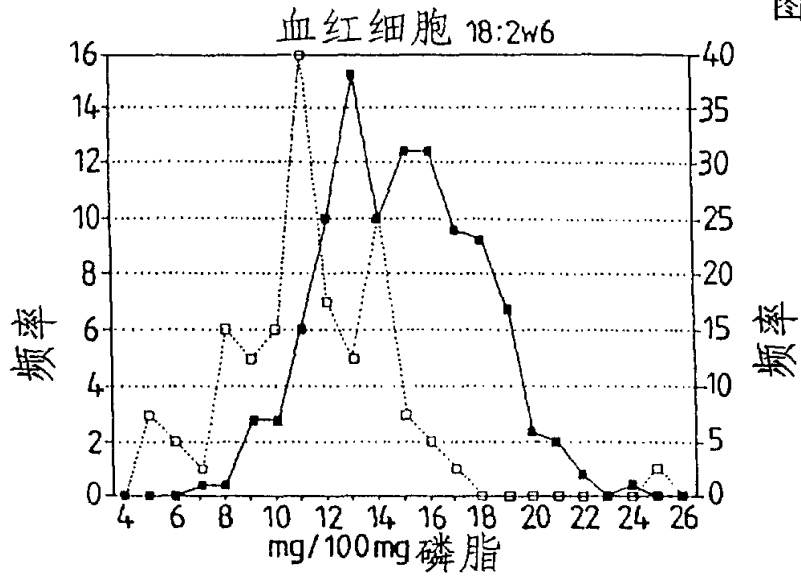
16—18，如1—3，但其中的脂肪酸是磷脂，如P—胆碱，P—丝氨酸，P—肌醇或P—乙醇胺或任何合适磷脂。

图 1



□ 精神分裂症
■ 正常

图 2



□ 精神分裂症
■ 正常