

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 38/22

A61P 25/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00809295.8

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1189211C

[22] 申请日 2000.6.22 [21] 申请号 00809295.8

[30] 优先权

[32] 1999.6.23 [33] US [31] US/140,563

[86] 国际申请 PCT/EP2000/006259 2000.6.22

[87] 国际公布 WO2001/000221 英 2001.1.4

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.21

[71] 专利权人 巴斯德研究所

地址 法国巴黎

共同专利权人 国家科研中心

[72] 发明人 T·马塞尔 F·鲁吉恩

C·鲁吉奥特

审查员 周 洋

[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 唐伟杰

权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图 8 页

[54] 发明名称 用于治疗人际关系异常和行为障碍
的治疗方法和组合物

[57] 摘要

本发明涉及精神药理学领域。更具体地说，
本发明涉及诸如人际关系异常和行为障碍这样的
DSM - III 型疾病的治疗方法，所述的 DSM - III 型
疾病包括诸如 M. E. D. 和 H. S. D. D. 这样的性功能
障碍。本发明提供了用于治疗包括 M. E. D. 和 H.
S. D. D. 在内的 DSM - III 型疾病的新型治疗用组
合物和方法。本发明的组合物和方法使得对环境的
意识和警觉得到改善、对环境的适应性提高并提
供了持久集中注意力的能力以及对环境的兴趣和
警觉的能力提高，但不会增加攻击性行为。

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

1.含有选自 SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.3 和 SEQ ID NO.4 所示氨基酸序列的氨基酸序列的肽在制备用于缓解或消除患有 DSM-III 型疾病的哺乳动物中 DSM-III 型疾病症状的药物中的用途，其中所述 DSM-III 型疾病选自：回避性疾病、注意力缺乏疾病、意识形为下降疾病、警觉障碍、人际关系行为和与外部世界的关系异常、与性相关的社交活动异常和性行为异常。

2.根据权利要求 1 的用途，其中所述意识形为下降疾病包括孤独性疾病。

3.根据权利要求 1 的用途，其中所述肽用于制备治疗注意力缺乏疾病的药物。

4.根据权利要求 1 的用途，其中警觉障碍是入院就医癖或是对环境的兴趣降低。

5.根据权利要求 1 的用途，其中所述人际关系行为和与外部世界的关系异常是精神分裂样人格疾病、精神分裂症或抑郁症。

6.根据权利要求 1 的用途，其中所述性行为异常是不适时射精或性需求活动减退性疾病。

7.根据权利要求 1-6 中任一项的用途，其中所述肽具有选自 SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.3 和 SEQ ID NO.4 的氨基酸序列。

8.根据权利要求 7 的用途，其中所述肽具有 SEQ ID NO.2 所示氨基酸序列。

9.根据权利要求 8 的用途，其中所述肽用于制备治疗警觉障碍的药物。

10.根据权利要求 9 的用途，其中所述肽用于制备治疗对环境的兴趣降低的药物。

11.根据权利要求 8 的用途，其中所述肽用于制备治疗与性相关的社交活动异常的药物。

12.根据权利要求 8 的用途,其中所述肽用于制备治疗回避性疾病的药物。

13.根据权利要求 8 的用途,其中所述肽用于制备治疗性行为异常的药物。

14.根据权利要求 8 的用途,其中所述肽用于制备治疗意识行为下降疾病的药物。

15.根据权利要求 8 的用途,其中所述肽用于制备治疗注意力缺乏疾病的药物。

16.根据权利要求 8 的用途,其中所述肽用于制备治疗人际关系行为和与外部世界的关系异常的药物。

17.根据权利要求 1 的用途,其中所述肽用于制备治疗一种以上的 DSM-III 型疾病症状的药物。

18.根据权利要求 1-8 中任一项的用途,其中所述肽用于制备固体、液体、凝胶、气雾剂或缓释制剂形式的药物。

用于治疗人际关系异常和行为障碍 的治疗方法和组合物

本发明涉及精神药理学领域。更具体地说，本发明涉及诸如人际关系异常和行为障碍 (impaired interpersonal and behavioral disorder) 这样的 DSM-III 型疾病的治疗方法。

相关领域的概括

自从二十世纪五十年代以来，精神药理学领域已经在改变行为方面取得了大量突破，此时首先引入了吩噻嗪类。令人遗憾的是，已经证实某些类型的精神紊乱难以用药物治疗。将精神紊乱中这些难以治疗的疾病称作 DSM-III 型（参见“精神紊乱的诊断和统计指南” (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)，美国精神病学协会 (American Psychiatric Assoc.)，1992），它们的特征在于人际相互关系异常和其它行为缺陷。这些缺陷包括交流障碍、人际关系活动异常、restricted repertoire of interest、畏惧伴侣、类似于在孤独症中观察到的对伴侣的意识下降、注意力缺乏疾病、社交活动异常、孤独性行为疾病 (solitary conduct disorders)、与他人联系的能力下降、回避性疾病、害羞状态 (unassertive states)、反应性接触疾病、缺乏社交兴趣、人际关系活动和与外部世界的关系异常、自我关爱异常、对环境的兴趣下降、睡眠过多和伴有职业性活动异常的调节紊乱。

在这些疾病中还包括性缺陷，包括警觉障碍、缺乏情感关注形式的性行为异常和与性相关的社交活动异常。这些后面所述的疾病可以部分表现为称作男性勃起功能障碍 (male erectile dysfunction, M.E.D.) 的状况，认为它是一种影响全世界大约 8% 男性的疾病。此外，性需求功能低下 (hypoactive sexual desire

disorder, H. S. D. D.) 被认为影响了 20% 的全世界人口, 对此没有可使用的疗法。大部分治疗 M. E. D. 的努力是使用血管舒张剂诱发勃起而不是使用行为改变剂。例如, 已经使用了诸如 sildenafil 这样的 PDE5 抑制剂、诸如 moxysylate 或酚妥拉明 (phentolamine) 这样的 α 阻断剂和前列腺素。令人遗憾的是, 这些治疗方法存在某些缺陷。例如, PDE5 抑制剂通过细胞色素 P450 降解途径而降解。前列腺素需要使人不愉快的腔内或输尿管内给药。此外, 这些治疗方法中没有一种可以直接对性关系中的情绪情感方面起作用。

因此, 存在对用于治疗包括 M. E. D. 和 H. S. D. D. 在内的 DSM-III 型疾病的新型治疗用组合物和方法的需求。实际上, 这类组合物和方法应使得对环境的意识和警觉得到改善、对环境的适应性和持续集中注意力的能力得到改善和对环境的兴趣和警觉能力增加而不会增加攻击性。

称作神经肽类的许多中枢肽类对行为具有作用。例如, Mondal 等在 B. B. R. C. 256: 495-499 (1999) 中教导了可以将神经肽 orexin 用于治疗饮食障碍。Insel 等在《生殖综述》(Reviews of Reproduction) 2: 28-37 (1997) 中公开了一种神经垂体肽即催产素可以影响生殖行为。令人遗憾的是, 催产素在男性对象中会产生不需要的副作用。例如, Uvnaes-Moberg 等在《药理学、生物化学与行为》(Pharmacology, Biochemistry and Behavior) 49: 101-106 (1994) 中教导了高剂量的催产素可以减少雄性大鼠的活动, 而低剂量的催产素可在雄性大鼠体内产生焦虑样作用。因此, 已经证实神经肽类作为 DSM-III 型疾病、特别是性功能障碍的治疗剂受到限制。

Rosinski-Chupin 等在美国专利号 5,859,189 (1999) 中公开了在大鼠颌下腺中表达的纯化的五肽或四肽, 并提示它可以完成对大鼠具有特异性的功能。然而, Rougeot 等在《美国生理学杂志》(Amer. J. Physiol.) 273: R1309-R1320 (1997) 中使用放射自显影图公开了这种肽的生物分布, 提示这种肽不能通过血脑屏障。因此, 没有预计到这种肽是有希望改变行为的候选者。

本发明的简要概括

本发明提供了用于治疗包括 M. E. D. 在内的 DSM-III 型疾病的新治疗用组合物和方法。本发明的组合物和方法使得对环境的意识和警觉得到改善、对环境的适应性和持续集中注意力的能力得到改善且对环境的兴趣和警觉能力得到提高，而不会增加攻击性。

本发明者已经令人意外地发现美国专利号 5,859,189 中所公开类型的肽类可有效地作为包括但不限于性功能障碍的 DSM-III 型疾病的治疗剂。

在第一个方面中，本发明提供了用于治疗 DSM-III 型疾病的方法。本发明的方法包括对患有 DSM-III 型疾病的哺乳动物给予本发明的肽或肽模拟物 (peptidomimetic) 的步骤，其给予量足以缓解或消除 DSM-III 型疾病的症状。

在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病是回避性疾病 (avoidance disorder)。在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病是意识行为下降疾病 (decreased awareness disorder)。在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病是注意力缺乏疾病 (attention deficit disorder)。在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病是警觉障碍 (arousal disorder)。在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病是人际关系行为和与外部世界的关系异常 (impaired interpersonal functioning and relationship to the external world)。在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病是与性相关的社交活动异常 (impaired social activity linked to sexuality)。在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病是性行为异常 (impaired sexual behavior)。在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病包括一种以上这些疾病的症状。

在某些优选的实施方案中，将本发明的肽或肽模拟物与第二种药物一起共同给药，其中所述的第二种药物的使用量不足以缓解或消除 DSM-III 型疾病的症状，且其中本发明所述的肽或肽模拟物与第二种

药物以协同方式起作用以便缓解或消除 DSM-III 型疾病的症状。

在第二个方面中，本发明提供了一种治疗用组合物，它包括一定量的本发明的肽或肽模拟物且进一步包括药物上可接受的稀释剂和/或缓冲剂和/或赋形剂，所述的肽或肽模拟物的量足以缓解或消除患有 DSM-III 型疾病的哺乳动物的 DSM-III 型疾病的症状。

在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗回避性疾病的药物。在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗意识行为下降疾病的药物。在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗注意力缺乏疾病的药物。在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗警觉障碍的药物。在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗人际关系行为和与外部世界的关系异常的药物。在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗与性相关的社交活动异常的药物。在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗性行为异常的药物。在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗一种以上的这些疾病症状的药物。

在某些优选的实施方案中，在所述的治疗用组合物中包含本发明所述的肽或肽模拟物以及第二种药物，其中所述的第二种药物的含量不足以缓解或消除 DSM-III 型疾病的症状，且其中本发明所述的肽或肽模拟物与第二种药物以协同方式起作用以便缓解或消除 DSM-III 型疾病的症状。

附图简述

附图 1 表示对给予逐步增加剂量的本发明优选实施方案的肽的大鼠进行 Irwin 试验的睡眠结果。

附图 2 表示对给予逐步增加剂量的本发明优选实施方案的肽的大鼠进行吃惊反应试验 (startle response test) 的结果。

附图 3 表示对给予逐步增加剂量的本发明优选实施方案的肽的大鼠进行腹部张力试验 (abdominal tone test) 的结果。

附图 4 表示对给予逐步增加剂量的本发明优选实施方案的肽的大鼠进行尾挤压试验 (tail pinch test) 在 15 分钟时的结果。

附图 5 表示对给予逐步增加剂量的本发明优选实施方案的肽的大鼠进行尾挤压试验在 30 分钟时的结果。

附图 6 表示对给予逐步增加剂量的本发明优选实施方案的肽的大鼠进行尾挤压试验在 60 分钟时的结果。

附图 7 表示对给予逐步增加剂量的本发明优选实施方案的肽的大鼠进行尾挤压试验在 120 分钟时的结果。

附图 8 表示对给予逐步增加剂量的本发明优选实施方案的肽的大鼠进行第一次发动攻势潜伏期试验的结果。

附图 9 表示对给予逐步增加剂量的本发明优选实施方案的肽的大鼠进行大量射精试验的结果。

附图 10 表示对给予逐步增加剂量的本发明优选实施方案的肽的大鼠进行的第二次射精与下一次发动攻势之间不应期的试验结果。

附图 11 是逐步增加浓度的 FG-005 肽 (QHNPk) 对发动攻势次数的影响的图解表示。

附图 12 是逐步增加浓度的 FG-005 肽 (QHNPk) 对带有插入的发动攻势次数的影响的图解表示。

附图 13 是逐步增加浓度的 FG-005 肽 (QHNPk) 对第一次射精前发动攻势次数的影响的图解表示。

附图 14 是逐步增加浓度的 FG-005 肽 (QHNPk) 对第三次射精前发动攻势次数的影响的图解表示。

附图 15 是逐步增加浓度的 FG-005 肽对第四次射精前发动攻势次数的影响的图解表示。

附图 16 是逐步增加浓度的 FG-005 肽对每次射精的平均发动攻势次数的影响的图解表示。

优选实施方案的详细描述

本发明涉及精神药理学领域。更具体地说, 本发明涉及诸如人际

关系异常和行为错乱这样的 DSM-III 型疾病的治疗方法，所述的 DSM-III 型疾病包括诸如 M. E. D. 这样的性功能障碍。本说明书中引用的专利和公开出版物证明了本领域中的知识并将它们完整地引入本文作为参考。如果本说明书中引用的参考文献中的任何教导与本说明书中特别公开的任何教导之间发生抵触，那么以本说明书中特别公开的教导为准。

本发明提供了用于治疗包括 M. E. D. 在内的 DSM-III 型疾病的新型治疗用组合物和方法。本发明的组合物和方法使得对环境的意识和警觉得到改善、对环境的适应性和持续集中注意力的能力得到改善且对环境的兴趣和警觉能力得到提高而不会增加攻击性。本发明者已经令人意外地发现美国专利号 5, 859, 189 中所公开类型的肽类可有效地作为包括但不限于性功能障碍的 DSM-III 型疾病的治疗剂。

在第一个方面中，本发明提供了用于治疗 DSM-III 型疾病的方法。本发明的方法包括对患有 DSM-III 型疾病的哺乳动物给予一定量的本发明的肽或肽模拟物的步骤，所述的肽或肽模拟物的给予量足以缓解或消除 DSM-III 型疾病的症状。

就本发明的目的而言，术语“哺乳动物”以其通常的分类学含义使用，且特别包括人。

就本发明的目的而言，“肽”是一种由以线性排列方式通过肽键彼此连接的一系列线性氨基酸残基组成的分子。这类线性排列可以是环状的，即线性肽的末端或该肽内的氨基酸侧链可以通过例如化学键连接。本发明的这类肽可以包括约 3 - 约 500 个氨基酸且可以进一步包括二级、三级或四级结构以及与其它肽类或其它非肽分子的分子间连接。这类分子间连接可以通过但不限于共价结合（例如通过二硫键）或通过螯合、静电相互作用、疏水相互作用、氢键、离子-偶极相互作用、偶极-偶极相互作用或上述的任意组合来进行。

本发明的优选肽类包括选自下列氨基酸序列组成的组的氨基酸序列：

Glp-His-Asn-Pro-Arg	[SEQ ID NO. 1]
Gln-His-Asn-Pro-Arg	[SEQ ID NO. 2]
Glp-His-Asn-Pro	[SEQ ID NO. 3]
Gln-His-Asn-Pro	[SEQ ID NO. 4],

其中所述序列以由 N 末端到 C 末端的构象表示；且其中 Glp 是焦谷氨酸、Gln 是谷氨酰胺、His 是组氨酸、Asn 是天冬酰胺而 Pro 是脯氨酸。

本发明的某些特别优选的肽类主要由选自下列氨基酸序列组成的组的氨基酸序列组成：

Glp-His-Asn-Pro-Arg	[SEQ ID NO. 1]
Gln-His-Asn-Pro-Arg	[SEQ ID NO. 2]
Glp-His-Asn-Pro	[SEQ ID NO. 3]
Gln-His-Asn-Pro	[SEQ ID NO. 4],

其中所述序列以由 N 末端到 C 末端的构象表示；且其中 Glp 是焦谷氨酸、Gln 是谷氨酰胺、His 是组氨酸、Asn 是天冬酰胺而 Pro 是脯氨酸。

本发明的某些最优选的肽类由选自下列氨基酸序列组成的组的氨基酸序列组成：

Glp-His-Asn-Pro-Arg	[SEQ ID NO. 1]
Gln-His-Asn-Pro-Arg	[SEQ ID NO. 2]
Glp-His-Asn-Pro	[SEQ ID NO. 3]
Gln-His-Asn-Pro	[SEQ ID NO. 4],

其中所述序列以由 N 末端到 C 末端的构象表示；且其中 Glp 是焦谷氨酸、Gln 是谷氨酰胺、His 是组氨酸、Asn 是天冬酰胺而 Pro 是脯氨酸。在这些肽中，Glp 与 Gln 通过环化/解环发生相互转换。

此外，本发明的某些优选的实施方案包括以 SEQ ID NO. 1-4 中任意一种表示的肽的等位基因变体、主要由以 SEQ ID NO. 1-4 中任意一种表示的肽的等位基因变体组成或由以 SEQ ID NO. 1-4 中任意一种表示的肽的等位基因变体组成。本文所用的“等位基因变体”是指与亲

本肽相比有 1-2 个氨基酸替代、但保留了亲本肽的结合特异性和/或生理学活性的肽。本文所用的“保留了亲本肽的结合特异性”指的是能够与以 SEQ ID NO. 1-4 表示的肽类之一结合的单克隆抗体结合，其结合亲和力是以 SEQ ID NO. 1-4 表示的实际肽类之一的至少十分之一，更优选至少是其二分之一，且最优选至少与之一一样大。优选在标准竞争性结合免疫测定条件下测定这类亲和力。“保留了亲本肽的生理学活性”指的是保留了以 SEQ ID NO. 1-4 表示的肽类中任意一种缓解或消除 DSM-III 型疾病症状的能力。本说明书将在下面进一步描述确定这类症状是否得到缓解或消除的方法。术语“等位基因变体”特别用来包括 SEQ ID NO. 1-4 描述的肽不具有其相同氨基酸序列的任意人类类似物。

可以使用现有技术便利地合成本发明的肽类（例如参见 Merrifield 《美国化学协会杂志》（J. Am. Chem. Soc.）85: 2149-2154）。

优选的肽模拟物如上所述保留了亲本肽的结合特异性和/或生理学活性。在本文中，“肽模拟物”是一种模拟肽类的某些特性、优选其结合特异性和生理学活性的有机分子。通过对本发明的肽类进行结构修饰、优选使用非天然氨基酸、构象限制、同位替代、环化或其它修饰来获得优选的肽模拟物。其它优选的修饰包括但不限于：其中一个或多个酰胺键被非酰胺键取代的修饰；和/或一个或多个氨基酸侧链被不同的化学部分取代的修饰，或 N-末端、C-末端或一个或多个侧链中的任意一个或多个被保护基保护的修饰；和/或双键和/或环化和/或立体特异性被引入氨基酸侧链以便增加刚性和/或结合亲和性的修饰。所有这些变化形式在本领域中均是众所周知的。因此，由于本文公开了肽的序列，所以本领域技术人员能够设计并生产具有类似于或优于这类肽的结合特性的肽模拟物（例如参见 Horwell 等《生物有机化学和药物化学》（Bioorg. Med. Chem.）4: 1573（1996）；Liskamp 等 Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1: 113（1994）；Gante 等 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 33: 1699（1994）；Seebach 等 Helv. Chim. Acta 79:

913 (1996))

本文所用的“患有 DSM-III 型疾病”指的是表现出至少一种临床上可观察到的一般被认定为 DSM-III 型疾病症状的行为或身体特征。术语“缓解或消除 DSM-III 型疾病的症状”指的是在一般被认定为 DSM-III 型疾病症状的一种或多种行为或身体特征方面获得了临床上可观察到的有益改变。DSM-III 型疾病是诊断分类，其标准由精神病学家工作组撰写的手册所提供。该手册由美国精神病学协会(American Psychiatric Assoc.) 1992 年的“精神紊乱的诊断和统计指南”(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 公布，将该文献引入本文作为参考。下面讨论的疾病中的每一种是众所周知的，正如该手册中对这些疾病的治疗方法所证实的。因此，就下面讨论的疾病而言，仅在本文中提供出简单的定义。

在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病是回避性疾病，本文所用的“回避性疾病”指的是具有普遍性的群体不适应、畏惧消极评价和胆怯作为主要特征的疾病。它包括因接触不熟悉的人而导致的过度畏缩。

在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病是一种意识行为下降疾病。本文所用的“意识行为下降疾病”指的是以缺乏对他人的存在或感觉的意识为标志的疾病(例如待人就象他或她是一件家具；不注意他人的痛苦)。这些疾病可能是孤独性疾病的要素。

在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病是注意力缺乏性疾病。本文所用的“注意力缺乏性疾病”指的是一种主要特征为持续地逐步发展不适当和明显粗心的紊乱。

在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病是警觉障碍。本文所用的“警觉障碍”指的是诸如引发大部分群体相互影响或对大部分群体相互影响的反应持续衰退这样的反应性接触异常。这种情况可以在儿童中导致已经称作“生长能力衰竭(failure to thrive)”或“入院就医癖(hospitalism)”的严重形式。对环境的兴趣下降是另一种反应性接触异常的因素，通常表现为眼、面或声音的不充分视踪、

没有触及目标。

在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病是人际关系行为和与外部世界的关系异常。本文所用的“人际关系行为和与外部世界的关系异常”指的是其它人际关系问题，其实例是难有合作者或难有浪漫的伴侣。这些疾病包括精神分裂样人格疾病并且还包括精神分裂症或抑郁症，其中所述的精神分裂样人格疾病是一种普遍形式的对社会关系的漠不关心和情感经历和表达受限制。

在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病是与性相关的社会活动异常。本文所用的“与性相关的社交活动异常”指的是与性伴侣的社交关系异常，它可以导致职业性功能异常。

在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病是性行为异常。本文所用的“性行为异常”包括性需求过少性疾病（H. S. D. D.）且进一步包括诸如不适时射精这样涉及性能力的不适感，其中将所述的性需求过少性疾病定义为持续或可再现地缺乏或没有性幻想和对性活动的需求。

在某些优选的实施方案中，所述的 DSM-III 型疾病包括一种以上的这些疾病的症状。

在本发明的方法中，可以通过任意不同的方式给予本发明的肽类或肽模拟物。在某些优选的实施方案中，可以通过非肠道给药、最优选通过静脉内给药。在其它优选的实施方案中，可以通过鼻内、口腔、舌下、跨粘膜、呼吸道内或者通过情性或离子电渗药贴给药。

所给予的肽或肽模拟物的剂量将取决于特定的患者、疾病和给药途径，可以通过观察就升高剂量方案而言 DSM-III 型疾病症状的缓解或消除情况、根据经验来决定。优选的剂量约为 $0.1\mu\text{g}$ - 约 1mg/kg 、更优选约 $1\mu\text{g}$ - 约 $100\mu\text{g/kg}$ 且最优选约 $1\mu\text{g}$ - 约 $50\mu\text{g/kg}$ 。

在某些优选的实施方案中，将本发明的肽或肽模拟物与第二种药物共同给药，其中所述的第二种药物的使用量不足以缓解或消除 DSM-III 型疾病的症状，且其中本发明所述的肽或肽模拟物与该第二种药物以协同方式起作用以便缓解或消除 DSM-III 型疾病的症状。本

发明肽或肽模拟物与第二种药物的给药可以同时、依次或轮换地进行。本文所用的“药物”是一种非食品、水或空气的物质，将它在亚致死浓度下给予哺乳动物时可介导有利的生理学反应。优选的第二种药物包括那些目前用于治疗包括 M.E.D. 在内的 DSM-III 型疾病的药物。“以协同方式”指的是所述的肽或肽模拟物与第二种药物一起使用时比它们单独在相同浓度下使用时更为有效地缓解或消除 DSM-III 型疾病的症状。

本发明的方法可用于 DSM-III 型疾病的动物模型研究。本发明的方法还可用于治疗哺乳动物、包括人的性疾病和其它 DSM-III 型疾病。

在第二个方面中，本发明提供了治疗用组合物，它包括本发明的肽或肽模拟物且进一步包括药物上可接受的稀释剂和/或缓冲剂和/或赋形剂，所述的肽或肽模拟物的存在量足以缓解或消除患有 DSM-III 型疾病的哺乳动物的 DSM-III 型疾病的症状。

根据本发明的这一方面，如对本发明第一个方面所述使用术语“肽”、“肽模拟物”和“缓解或消除 DSM-III 型疾病的症状”。使用术语“药物上可接受的”、“稀释剂”、“缓冲剂”和“赋形剂”工业范围内的。所述的治疗用组合物可以优选固体、液体、凝胶、气雾剂或缓释制剂的剂型。

在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗回避性疾病的药物。在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗意识衰退疾病的药物。在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗注意力缺乏疾病的药物。在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗警觉障碍的药物。在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗人际关系行为和与外部世界的关系异常的药物。在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗与性相关的社交活动异常的药物。在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备治疗性行为异常的药物。这些疾病中的每一种如本发明第一个方面中所定义。在某些优选的实施方案中，所述的治疗用组合物可用于制备

治疗一种以上的这些疾病症状的药物。

在某些优选的实施方案中，在所述的治疗用组合物中包含本发明所述的肽或肽模拟物以及第二种药物，其中所述的第二种药物的含有量不足以缓解或消除 DSM-III 型疾病的症状，且其中本发明所述的肽或肽模拟物与该第二种药物以协同方式起作用以便缓解或消除 DSM-III 型疾病的症状。

本发明的治疗用组合物可用于制备药物且可用于本发明的方法中。

下列实施例用来进一步解释本发明的某些优选实施方案且不以任何方式来限定本发明的范围。

实施例 1: FG-005 的合成

由 Bachem AG. 合成用于 FGene 的 FG-005 肽 (QHNP_R)。该五肽在其 N-末端带有在水相中时趋于转化(环化)成焦谷氨酸的谷氨酰胺，而转化后该肽仍保留其生物特性。该合成的肽具有 91% 以上的其非环状结构和 5% 的其环状结构的纯度。在各次实验前将其置于开口的 500 μ g 小瓶内的中性气体(氩气)环境条件中。通过 HPLC 和质谱分析来检测纯度和结构。在注射前，将 FG-005 重新悬浮于 0.01N 乙酸与 PBS 的溶液中。测试的三种浓度为 0、3、15 和 30 μ g /kg。

实施例 2: Irwin 试验

对 12 只称重为 260-280g 的雄性 Wistar 大鼠 (Iffa, Credo, L'Arbresles, France) 进行 Irwin 试验。将它们 4 只一组置于 12 小时亮暗循环 (光照 8: 00PM - 8: 00AM) 的空调室中并使它们能够随意进食与饮水。在 7 天的顺应期后，给所述大鼠称重、鉴别并随机分入 4 个治疗组之一。按照各组的剂量将药物注入大鼠的尾静脉。

在给药后 15、30、60 和 120 分钟时进行观察。最值得注意的结果是与大鼠意识状态相关的结果。正如附图 1 中所示，当注射了 FG-005 时，在 2 小时的试验后大鼠对环境的意识和警觉程度明显提高且更不

可能入睡。对金属线操作试验的显著反应表明对环境的适应性和持续注意力的能力得到改善。通过手指接触试验 (finger approach test) 中的兴趣增加证实了它们对环境的兴趣增加和警觉能力增加, 而当实施第三种手段时, 动物的发声增加。这种警觉性和警醒症的增加不伴有进攻性的增加。正如通过吃惊反应试验 (附图 2) 和通过腹部张力 (附图 3) 所证实的, 注射了 FG-005 的大鼠的应激反应较低。正如尾挤压试验 (附图 4、5、6、7) 所证实的, 它们对伤害性刺激的反应性更低。

实施例 3: 在有雌性大鼠存在的情况下雄性大鼠的行为

对 12 只称重为 260-280g 的雄性 Wistar 大鼠 (Iffa, Credo, L'Arbresles, France) 进行行为试验。将它们 4 只一组置于 12 小时亮暗循环的空调室中并使它们能够随意进食与饮水。在 7 天的顺应期后, 给所述大鼠称重、鉴别并随机分入 4 个治疗组之一。使雄性大鼠与已经通过注射雌二醇苯甲酸酯 4 天 ($5\mu\text{g}/0.5\text{ml}$ 油, 每日皮下注射一次) 而接受性感受的雌性大鼠接触一次。在亮/暗循环的黑暗期开始后 2 小时的昏暗 (dimlight) 环境中, 在封闭条件下进行行为测试。通过在受精雌性大鼠出现前 5 分钟将雄性大鼠置于有机玻璃笼 ($50 \times 30 \times 20\text{cm}$) 内来评价行为。将对大鼠的所有试验记录在 VHS-录像带上。所记录的参数有: 射精的次数、第一次发动攻势的潜伏期、第一次射精的潜伏期、发动攻势的次数、射精后的间隔期、回避行为模、对其它大鼠存在的意识、群居相互影响的引发或对其的反应、对其它大鼠的兴趣、自我保护、对发生相互关系的意愿。使用 Kruskal-Wallis 试验、随后通过 Mann-Whitney U-检验分析所有的定量结果以便将治疗组与对照组进行比较。使用 Statview 4.1 统计包进行统计学分析。

实施例 4: 第一次发动攻势的潜伏期

对大鼠行为的 VHS-录像研究表明, 大鼠在 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量下表现出第一次发动攻势的潜伏期显著增加 (参见表 I 和附图 8)。经治疗

的大鼠更能意识到其伴侣的存在且它们对其它大鼠的兴趣征兆明显增加。在性交前群居相互影响和个体间活动明显得到增加。

表 I

	数量	平均值(sec.)	标准偏差	标准误差	P
对照组	3	8.333	2.887	1.667	
3 μ g/kg	3	93.333	73.711	42.557	0.0238
15 μ g/kg	3	23.000	10.440	6.028	0.6439
30 μ g/kg	3	13.667	6.658	3.844	0.8657

实施例 5: 射精、自我保护和对其它大鼠的兴趣

性交的次数(由 45 分钟内射精的数量确定)得到显著增加(参见表 II 和附图 9)。每次受精后,大鼠的自我保护和个体修整(toilet)的注意力均得到增加。在射精后,未治疗的大鼠失去了对另一大鼠的兴趣且停留在自我失败状态的水平上(挖掘废物)。在经治疗的大鼠中,兴趣得到维持,其中正如通过亲近感与注意力(鼻口对鼻口接近、舔)的征兆所证实的,动物的亲近感得到提高、对伴侣的畏惧减轻且相互联系能力得到改善,在未经治疗的大鼠中完全没有这些现象。

表 II

	数量	平均值	标准偏差	标准误差	P
对照组	3	3.000	1.000	0.577	
3 μ g/kg	3	5.333	0.577	0.333	0.0175
15 μ g/kg	3	4.000	1.000	0.577	0.2367
30 μ g/kg	3	4.667	1.155	0.677	0.0656

实施例 6: 不应期过程中的行为

在不应期过程中存在回避性症状的消失和发生相互关系的意愿的增加,不应期的持续时间得到缩短(参见表 III 和附图 10)。经治疗的大鼠表现出与另一只大鼠发生相互关系的意愿得到明确的改善、对社会性相互影响的尝试反应逐步增加、完全失去了在对照大鼠中观察到的回避型行为。

表 III

	数量	平均值(sec.)	标准偏差	标准误差	P
对照组	3	467.333	87.763	50.670	
3 $\mu\text{g/kg}$	3	311.555	66.516	38.403	0.0476
15 $\mu\text{g/kg}$	3	412.000	87.430	50.478	0.4311
30 $\mu\text{g/kg}$	3	373.667	83.393	48.147	0.1981

实施例 7: FG-005 肽对雄性大鼠性行为的剂量反应关系

评价静脉内给予逐渐增加浓度的 FG-005 肽 (QHNPR) 对雄性大鼠与性感受雌性大鼠性交次数的影响。使用单后方差分析 (ANOVA) 分析治疗组之间所有定性参数的差异, 随后用 Fisher 多重比较检验 (PLSD Fisher) 分析这些参数以便将 FG-005 注射大鼠的各组与对照组 (注射载体的大鼠) 进行比较。每组使用 9-10 只大鼠并将 P 值小于 0.005 看作两种检验具有显著性差异。

在 0.03 μg - 1 μg 和 3 $\mu\text{g/Kg}$ 的剂量下, FG-005 肽在 45 分钟观察期中诱发了对雄性大鼠性行为的改善。这种情况可以通过性交期中 (第一次射精的潜伏期和射精间隔的潜伏期) 性交 (发动攻势、通过插入发动攻势和每次射精发动的攻势) 的显著剂量依赖性增加而得到理解。

FG-005-治疗大鼠表现出: 带有或不带有插入的总攻势数量显著增加, 并呈现剂量依赖性关系, 通过对 9-10 只大鼠/剂量的 ANOVA 获得 $p = 0.0003$ (附图 11 和表 IV); 带有插入的攻势数量显著增加, 并呈现剂量依赖性关系通过对 9-10 只大鼠/剂量的 ANOVA 获得 $p = 0.0006$ (附图 12 和表 V); 第一次射精前发动攻势数量显著增加, 并呈现剂量依赖性关系, 通过对 9-10 只大鼠/剂量的 ANOVA 获得 $p = 0.019$ (附图 13 和表 VI); 以射精间隔过程中发动攻势数量显著增加, 并呈现剂量依赖性关系, 通过对 9-10 只大鼠/剂量的 ANOVA 获得 $p = 0.017$ (附图 14 和表 VII), 通过对 6-10 只大鼠/剂量的 ANOVA 获得 $p = 0.025$ (附图 15 和表 VIII); 每次射精中发动攻势的数量显著增加, 并呈现剂量依赖性关系, 通过对 9-10 只大鼠/剂量的 ANOVA 获得 $p = 0.011$ (附图 16 和表 IX)。

因射精间隔前和过程中性交（发动攻势）的数量增加，经 FG-005 治疗的大鼠的第一次射精潜伏期在 $3\mu\text{g}/\text{Kg}$ 剂量下比注射载体的大鼠的第一次射精潜伏期类似地显著增加（ $p=0.036$ ， $n=10$ 只大鼠与注射载体的大鼠、 $n=10$ 比较）。且这种情况特别可以通过第二次射精潜伏期的显著剂量依赖性延长而得到理解，其中通过对 9-10 只大鼠/剂量的 ANOVA 获得 P 值为 0.048 且在 1 和 $3\mu\text{g}/\text{Kg}$ 下具有显著作用。第三次射精潜伏期也以相同方式显示以剂量依赖性方式增加。

在该组实验中，在 45 分钟的观察期内，由雄性对雌性大鼠表现出的群交征兆（鼻嗅、修整、肛殖探索和发动攻势）和雄性大鼠表现出的个体修整的注意征兆均得到延长；且经 FG-005 治疗的大鼠射精的总次数趋向于减少；且在 $3\mu\text{g}/\text{Kg}$ 剂量下低于经载体处理的大鼠的射精总次数（ $p=0.04$ ， $n=10$ 只大鼠/组）。

一般来说，在经 FG-005 治疗的大鼠中存在在对照组大鼠中观察到的攻击性冲动行为的消失。

表 IV

	数量	平均值	偏差	误差
对照组	10	61.100	15.892	5.025
FG-0.3	9	81.778	26.729	8.910
Fg-1	9	96.667	24.027	8.910
FG-3	10	110.100	25.265	7.990

表 V

	数量	平均值	偏差	误差
对照组	10	54.100	14.955	4.729
FG-0.3	9	77.111	23.945	7.982
Fg-1	9	90.556	26.735	8.912
FG-3	10	97.700	22.226	7.029

表 VI

	数量	平均值	偏差	误差
对照组	10	13.800	8.080	2.555
FG-0.3	9	31.111	20.368	6.789
Fg-1	9	33.444	16.356	5.452
FG-3	10	37.500	20.195	6.386

表 VII

	数量	平均值	偏差	误差
对照组	10	10.000	5.578	1.764
FG-0.3	9	13.444	5.918	1.973
Fg-1	9	18.333	9.849	3.283
FG-3	9	22.889	12.057	4.019

表 VIII

	数量	平均值	偏差	误差
对照组	10	11.100	4.483	1.418
FG-0.3	8	11.500	3.338	1.180
Fg-1	7	19.143	6.256	2.365
FG-3	6	24.167	18.060	7.373

表 IX

	数量	平均值	偏差	误差
对照组	10	11.733	3.413	1.079
FG-0.3	9	20.220	12.976	4.325
Fg-1	9	26.911	18.092	6.031
FG-3	10	36.013	21.462	6.787

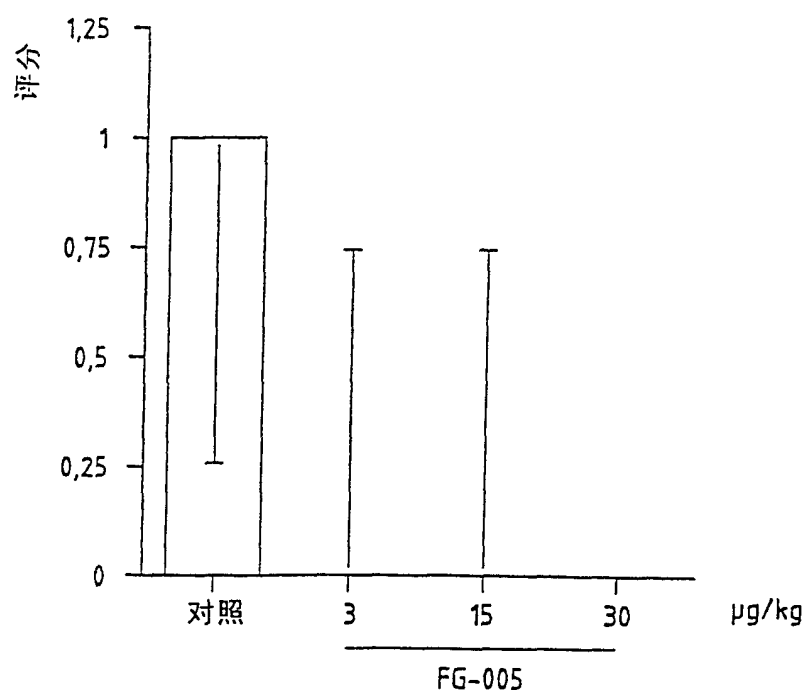


图 1

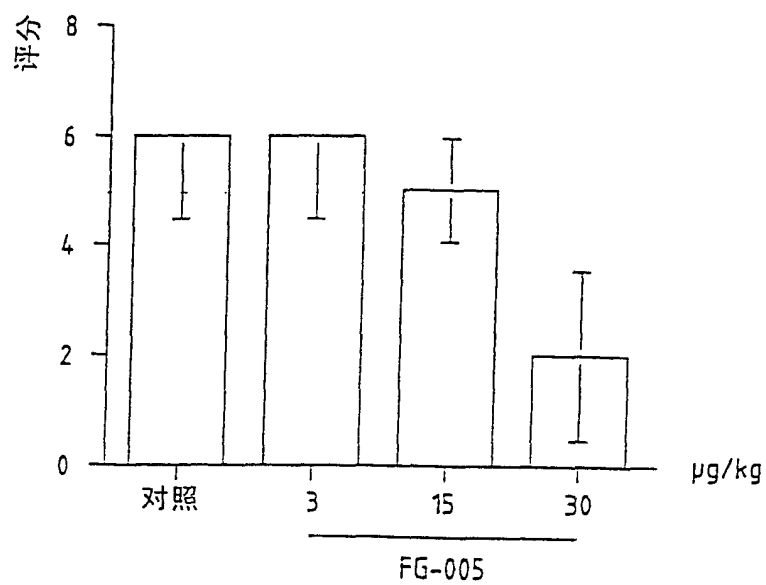


图 2

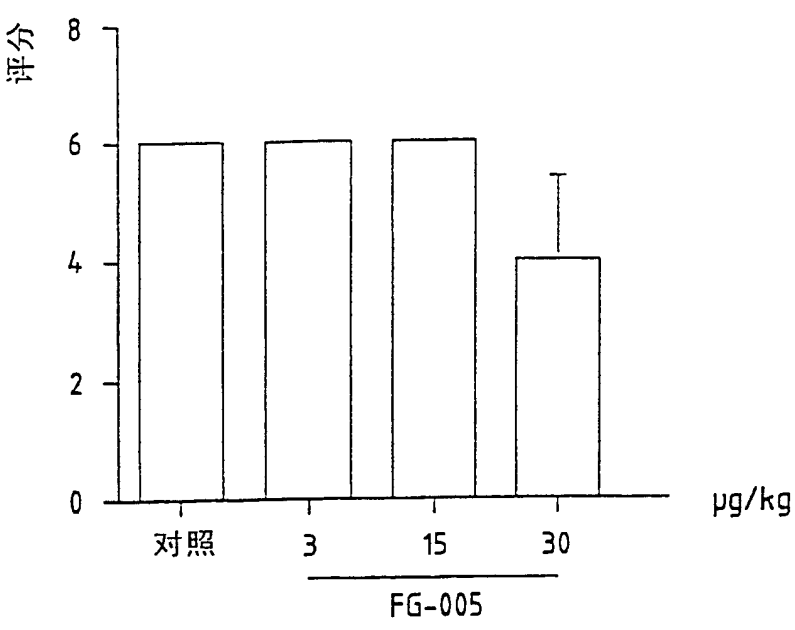


图 3

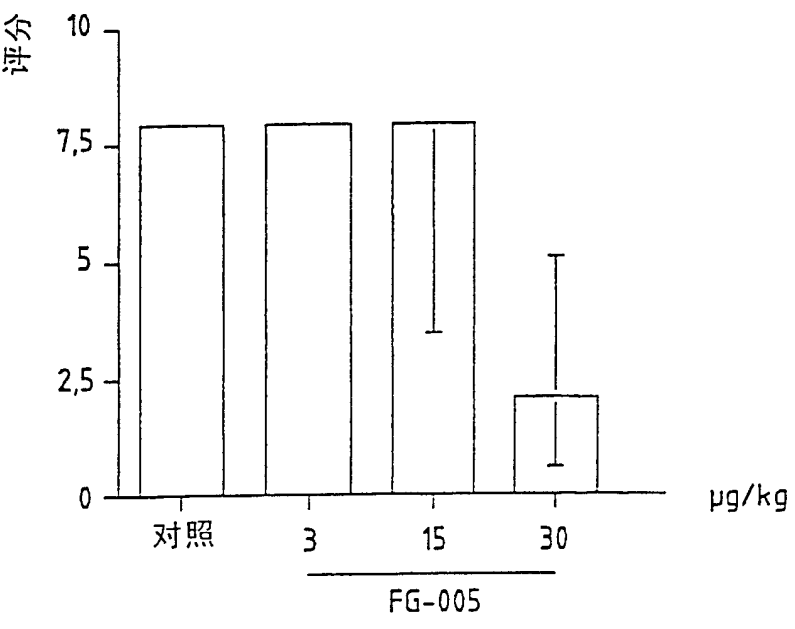


图 4

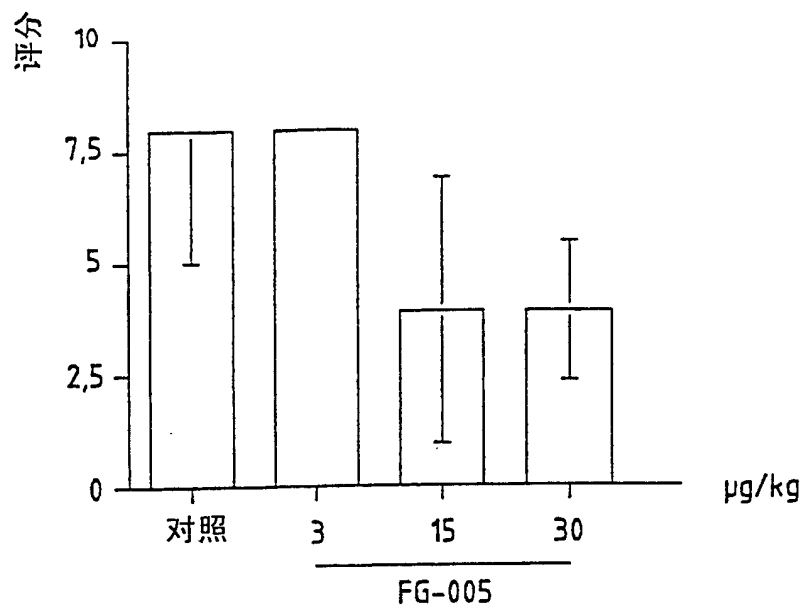


图 5

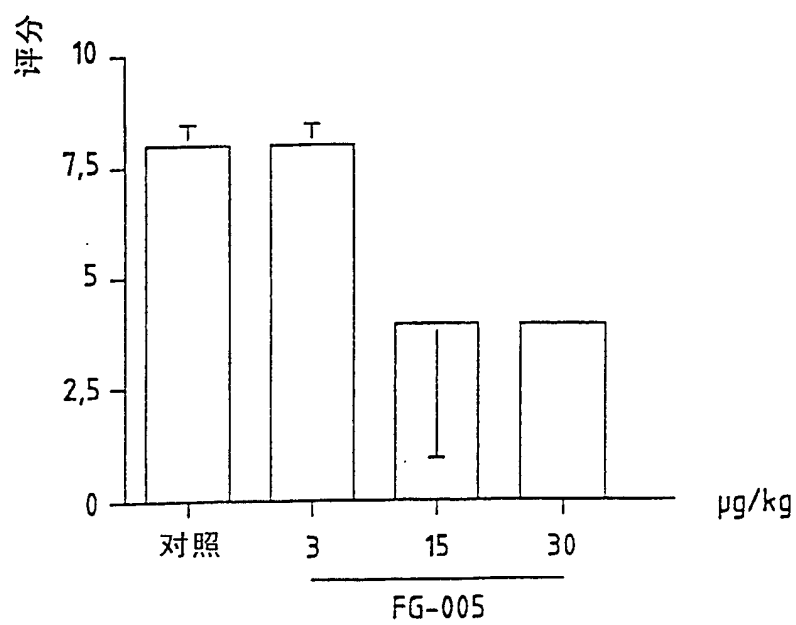


图 6

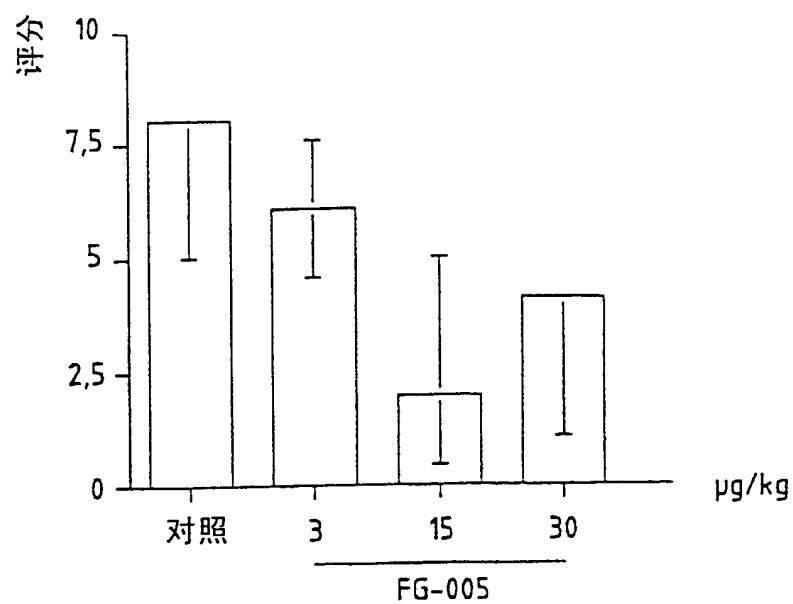


图 7

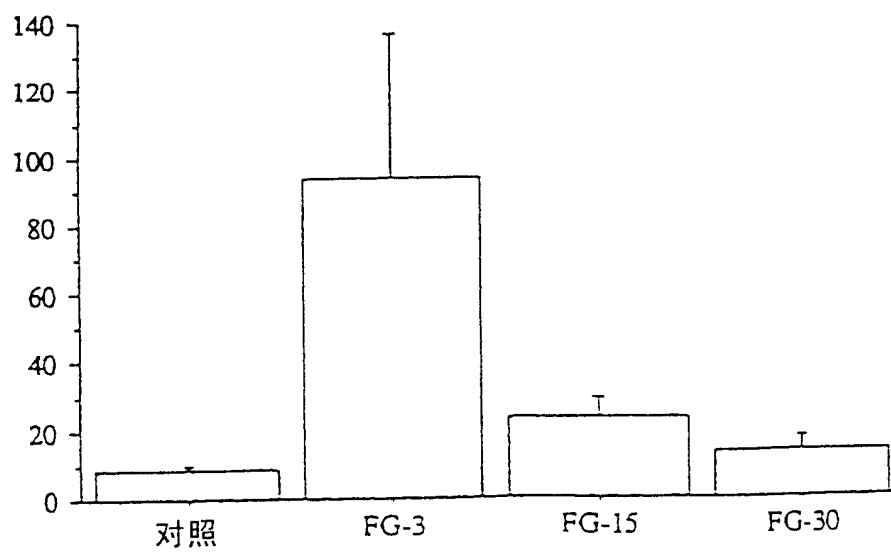


图 8

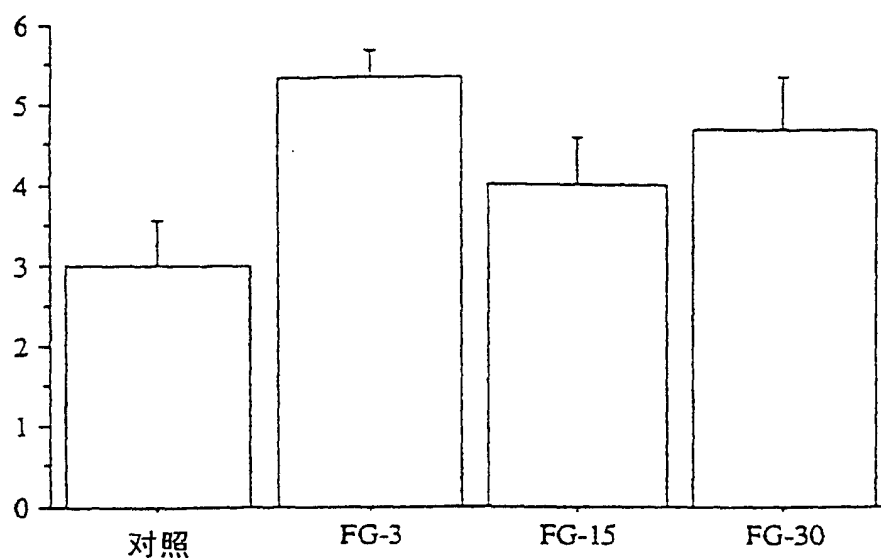


图 9

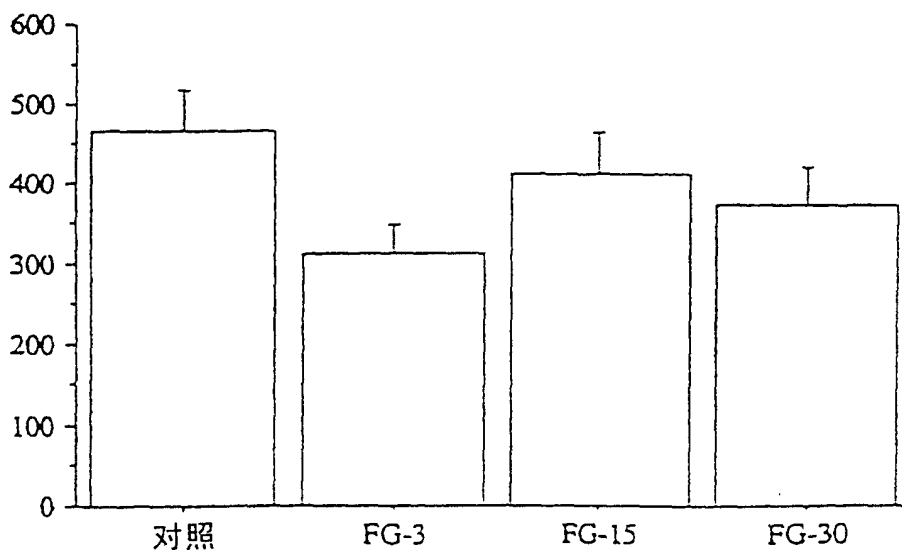


图 10

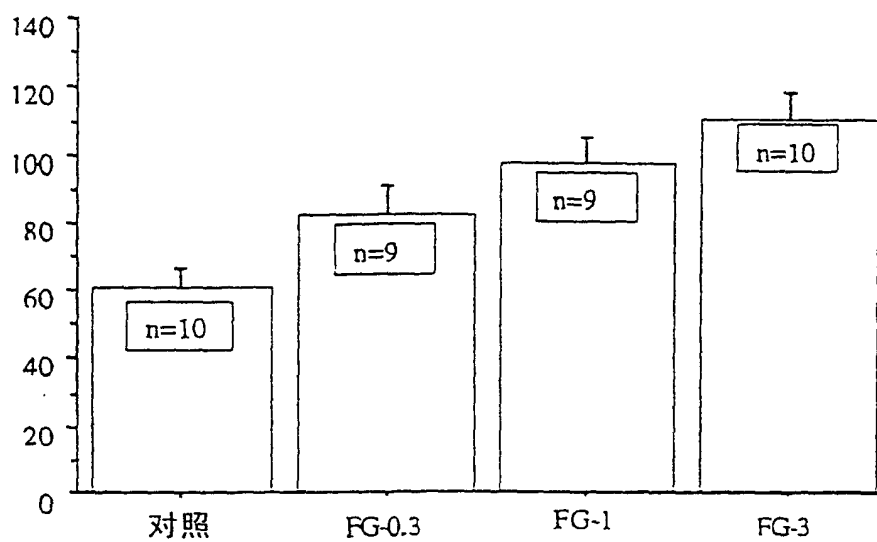


图 11

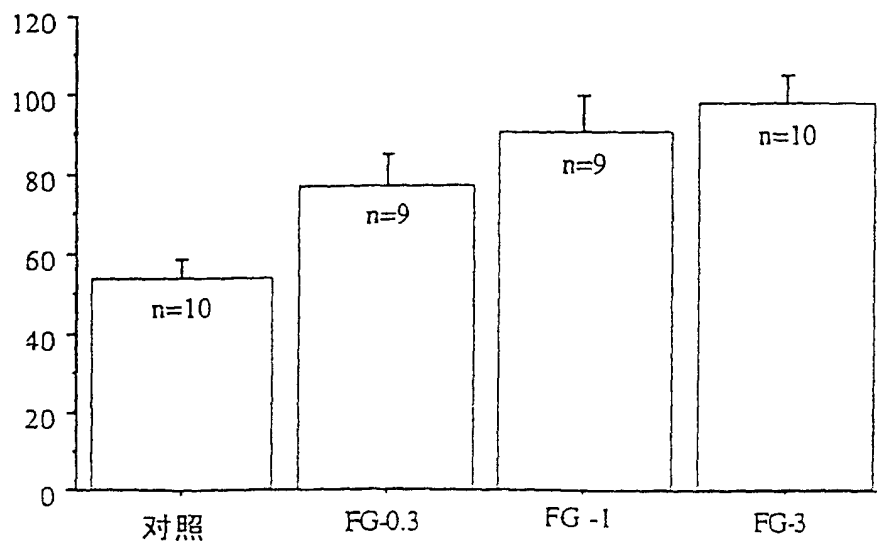


图 12

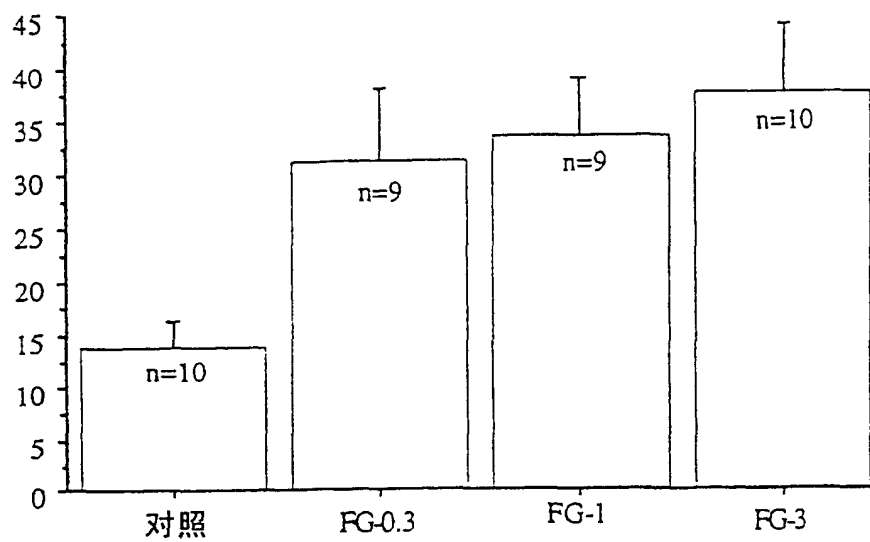


图 13

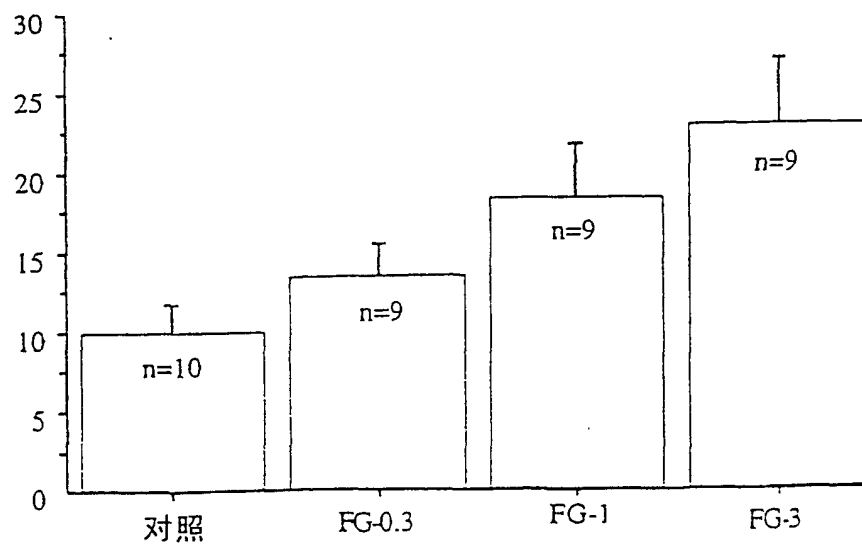


图 14

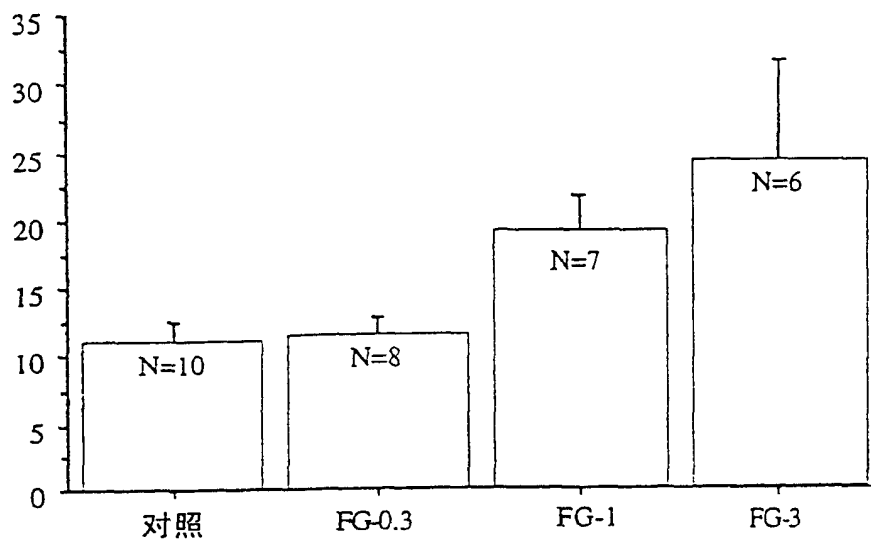


图 15

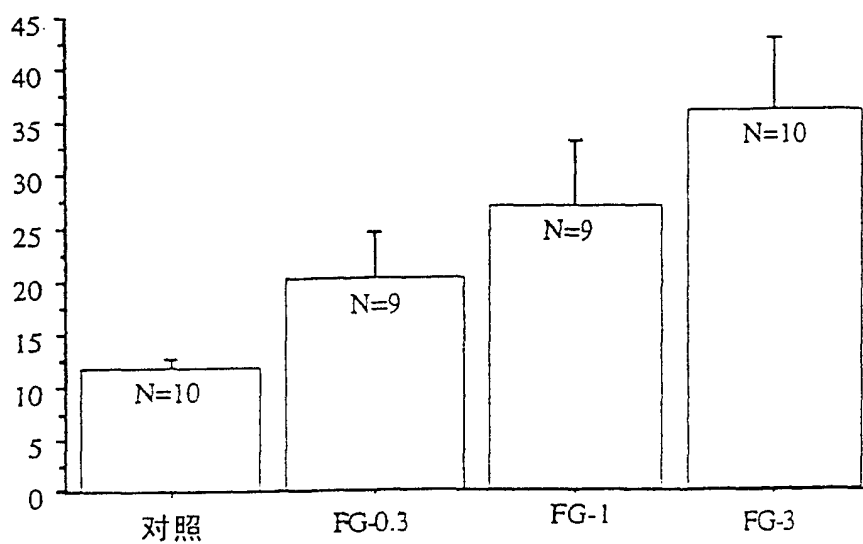


图 16