



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21)(22) Заявка: **2011125366/10, 07.12.2009**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
05.12.2008 US 61/200,947(43) Дата публикации заявки: **10.01.2013** Бюл. № 1(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **05.07.2011**(86) Заявка РСТ:
СА 2009/001781 (07.12.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/063124 (10.06.2010)Адрес для переписки:
**119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, 3-й
этаж, "Гоулингз Интернэшнл Инк."**

(71) Заявитель(и):

АНГИОЧЕМ ИНК. (СА)

(72) Автор(ы):

**КАСТЕНЬ Жан-Поль (СА),
ДЕМЁЛЬ Мишель (СА),
ГАНЬОН Катерин (СА),
ЛОУРЕНС Бетти (СА)****(54) КОНЬЮГАТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ****(57) Формула изобретения**

1. Соединение, имеющее формулу

A-X-B,

в которой

A обозначает пептидный вектор, содержащий аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1-105 и 107-114, или ее фрагмент;

X обозначает линкер; и

B обозначает терапевтический пептид.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что терапевтический пептид выбирают из группы, состоящей из антимикробных пептидов или пептидных антибиотиков, гастроинтестинальных пептидов, панкреатических пептидов, пептидных гормонов, гормонов гипоталамуса, гормонов гипофиза и нейропептидов.

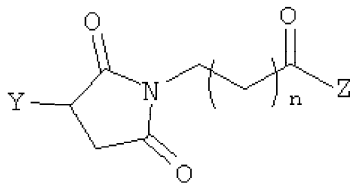
3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что A обозначает полипептид, который имеет аминокислотную последовательность, по меньшей мере на 70% идентичную последовательности, выбранной из группы, состоящей из Angiorep-1 (SEQ ID NO: 67), Angiorep-2 (SEQ ID NO: 97), cys-Angiorep-2 (SEQ ID NO: 113) и Angiorep-2-cys (SEQ ID NO: 114).

4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что указанная идентичность последовательностей составляет по меньшей мере 90%.

5. Соединение по п.4, отличающееся тем, что полипептид содержит аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из Angioperp-1 (SEQ ID NO: 67), Angioperp-2 (SEQ ID NO: 97), cys-Angioperp-2 (SEQ ID NO: 113) и Angioperp-2-cys (SEQ ID NO: 114).

6. Соединение по п.5, отличающееся тем, что указанный полипептид состоит из аминокислотной последовательности, выбранной из группы, состоящей из Angioperp-1 (SEQ ID NO: 67), Angioperp-2 (SEQ ID NO: 97), cys-Angioperp-2 (SEQ ID NO: 113) и Angioperp-2-cys (SEQ ID NO: 114).

7. Соединение по любому из п.п.1-6, отличающееся тем, что X имеет формулу:



где n обозначает целое число между 2 и 15; и либо Y обозначает тиольную группу в А, а Z обозначает первичную аминогруппу в В, либо Y обозначает тиольную группу в В, а Z обозначает первичную аминогруппу в А.

8. Соединение по п.7, отличающееся тем, что n обозначает 3, 6 или 11.

9. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X обозначает пептидную связь.

10. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X обозначает по меньшей мере одну аминокислоту; а А и В, каждый, ковалентной, пептидной, связью связаны с X.

11. Нуклеиновая кислота, кодирующая соединение по п.9 или 10.

12. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п.11, отличающийся тем, что нуклеиновая кислота функционально связана с промотором.

13. Способ получения соединения по п.9 или 10, отличающийся тем, что указанный способ включает экспрессию полипептида, кодируемого вектором по п.0, в клетке и очистку указанного полипептида.

14. Способ получения соединения по п.9 или 10, отличающийся тем, что указанный способ включает синтез указанного соединения на твердой подложке (твердофазный).

15. Способ лечения субъекта, страдающего метаболическим расстройством, отличающийся тем, что указанный способ включает введение соединения по любому из пп.1-10 в количестве, достаточном для лечения указанного расстройства.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанное достаточное количество составляет менее 50% от количества, требующегося для эквивалентной дозы терапевтического пептида, не конъюгированного с пептидным вектором.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что указанное количество составляет менее 15%.

18. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанное метаболическое расстройство представляет собой диабет, ожирение, диабет как следствие ожирения, гипергликемию, дислипидемию, гиперглицеридемию, синдром X, инсулинорезистентность, нарушенную толерантность к глюкозе (IGT), диабетическую дислипидемию, гиперлипидемию, сердечно-сосудистое заболевание или гипертонию (гипертензию).

19. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанное расстройство представляет собой диабет.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что указанное расстройство представляет собой диабет типа II.

21. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанное расстройство представляет собой ожирение.

22. Способ снижения потребления пищи субъектом или уменьшения веса тела субъекта, заключающийся в том, что указанный способ включает введение субъекту

соединения по любому из пп.1-10 в количестве, достаточном для снижения потребления пищи или уменьшения веса тела.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что указанный субъект страдает избыточным весом или ожирением.

24. Способ по п.22, отличающийся тем, что указанный субъект страдает булимией.

25. Способ лечения или предупреждения расстройства, выбранного из группы, состоящей из тревоги, нарушения движений, агрессивности, психоза, эпилептических припадков, приступов паники, истерии, расстройства сна, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, отличающийся тем, что указанный способ включает введение субъекту соединения по любому из пп.1-10 в количестве, достаточном для лечения или предупреждения указанного расстройства.

26. Способ повышения нейрогенеза у субъекта, отличающийся тем, что указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-10.

27. Способ по п.26, отличающийся тем, что указанный субъект страдает болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, болезнью Хантингтона, БАС (ALS, боковым амиотрофическим склерозом, болезнью Шарко, болезнью Лу Герига), инсультом, ADD (синдромом дефицита внимания) или нейропсихиатрическим синдромом.

28. Способ по п.26, отличающийся тем, что указанное повышение нейрогенеза улучшает обучаемость или повышает нейропротекцию у указанного субъекта.

29. Способ превращения стволовых клеток/клеток-предшественников гепатоцитов в функциональные клетки поджелудочной железы; предупреждения разрушения β (бета)-клеток и стимуляции пролиферации β (бета)-клеток; лечения ожирения; подавления аппетита и индукции чувства насыщения; лечения синдрома раздраженного кишечника; снижения заболеваемости и/или смертности, обусловленной инфарктом миокарда и инсультом; лечения острого коронарного синдрома, характеризующегося инфарктом миокарда без зубца Q; смягчения постхирургических изменений катаболизма; лечения “спящего” (гибернирующего) миокарда или диабетической кардиомиопатии; снижения плазматических уровней норэпинефрина; повышения выделения натрия с мочой, снижения концентрации калия в моче; лечения состояний или расстройств, ассоциированных с токсической гиперводемией, почечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности, нефротического синдрома, цирроза, отека легких и гипертензии; индукции инотропной реакции и повышения сократительной способности миокарда; лечения синдрома поликистозных яичников; лечения респираторного дистресс-синдрома; улучшения усвоения питательных веществ при не-алиментарном пути их введения, а именно с помощью внутривенной, подкожной, внутримышечной, внутрибрюшинной или другой инъекции или инфузии; лечения нефропатии; лечения систолической дисфункции левого желудочка, необязательно, сопровождающейся не соответствующей норме фракцией выброса левого желудочка; ингибирования антродуоденальной подвижности, необязательно, для лечения или предупреждения желудочно-кишечных расстройств, таких как диарея, послеоперационный демпинг-синдром и синдром раздраженного кишечника, и для премедикации при эндоскопических процедурах; лечения тяжелой полинейропатии (CIPN) и синдрома системной воспалительной реакции (CBP, SIRS); модуляции уровней триглицеридов и лечения дислипидемии; лечения поражения тканей, вызванного реперфузией после ишемии; или лечения коронарного синдрома фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (CHDFR) у субъекта, отличающийся тем, что указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения по любому из пп.1-10.

30. Способ лечения ракового заболевания, неврологического заболевания или лизосомной болезни накопления у субъекта, отличающийся тем, что указанный способ включает введение указанному субъекту соединения по любому из пп.1-10 в количестве, достаточном для лечения указанных ракового заболевания, неврологического заболевания или лизосомной болезни накопления.

31. Способ по п.30, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой рак головного мозга или другое раковое заболевание, защищаемое гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ, ВВВ), и указанный пептидный вектор эффективно переносится через ГЭБ.

32. Способ по п.31, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из астроцитомы, пилоидной (волосовидной) астроцитомы, дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, олигодендроглиомы, эпендимомы, глиомы, мультиформной глиобластомы, смешанных глиом, олигоастроцитомы, медуллобластомы, ретинобластомы, нейробластомы, герминомы и тератомы.

33. Способ по п.30, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из печеночноклеточного рака, рака молочной железы, раковых заболеваний головы и шеи, включая различные лимфомы, такие как мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома, аденомы, плоскоклеточного рака, карциномы гортани, раковых заболеваний сетчатки, раковых заболеваний пищевода, множественной миеломы, рака яичника, рака матки, меланомы, колоректального рака, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого), рака поджелудочной железы, рака шейки матки, рака головы и шеи, раковых заболеваний кожи, назофарингеальной карциномы, липосаркомы, эпителиальной карциномы, почечноклеточной карциномы, аденокарциномы желчного пузыря, аденокарциномы околоушной железы, эндометриальной саркомы и раковых заболеваний с мультилекарственной резистентностью.

34. Способ по п.30, отличающийся тем, что указанное неврологическое заболевание выбирают из группы, состоящей из болезни Александера, болезни Альпера, болезни Альцгеймера, латерального амиотрофического склероза (ALS), атаксии-телеангиэктазии, болезни Баттена (болезни Шпильмайера-Фогта-Шегрена-Баттена), губкообразной энцефалопатии крупного рогатого скота (BSE), болезни Канавана, синдрома Кокейна, кортико-базальной дегенерации, болезни Кройтцфельдта-Якоба, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированной деменции, болезни Кеннеди, болезни Краббе, деменции с тельцами Леви, болезни Мачадо-Джозефа (Спиноцеребеллярной атаксии типа 3), рассеянного склероза, множественной системной атрофии, нарколепсии, нейроборрелиоза, болезни Паркинсона, болезни Пелицеуса-Мерцбахера, болезни Пика, первичного латерального склероза, прионных заболеваний, болезни Рефсума, болезни Шильдера (т.е. адренолейкодистрофии), шизофрении, спиоцеребеллярной атаксии, спинальной мышечной атрофии, болезни Стила-Ричардсона-Ольшевского и сухотки спинного мозга.