

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013103763/10, 04.07.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

02.07.2010 US 61/361,305;

07.06.2011 US 61/494,368;

07.06.2011 US 61/494,277

(43) Дата публикации заявки: 10.08.2014 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.02.2013

(86) Заявка РСТ:

CA 2011/050408 (04.07.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2012/000118 (05.01.2012)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, этаж
3, "Гоулинз Интернэшнл Инк.", Кондаковой
Елене Владимировне

(71) Заявитель(и):

АНГИОХЕМ ИНК. (СА)

(72) Автор(ы):

КАСТЕНЬ Джин-Пауль (СА),

ДЕВИЛЬ Мишель (СА),

ЧЕ Кристиан (СА),

ТИОТ Карин (СА),

ПЕСЛХЕРБЕ Лоренс (СА)

(54) **КОРОТКИЕ И СОДЕРЖАЩИЕ D-АМИНОКИСЛОТЫ ПОЛИПЕПТИДЫ ДЛЯ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ КОНЬЮГАТОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(57) Формула изобретения

1. Очищенный полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие аминокислотную последовательность Lys-Arg-X3-X4-X5-Lys (формула Ia), в которой

X3 представляет собой Asn или Gln;

X4 представляет собой Asn или Gln; а

X5 представляет собой Phe, Tyr или Trp;

причем указанный полипептид характеризуется длиной менее 50 аминокислот; причем указанный полипептид необязательно содержит один или несколько D-изомеров аминокислоты, упомянутой в формуле Ia; и

причем указанный полипептид не является пептидом, приведенным в таблице 2.

2. Очищенный полипептид или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие аминокислотную последовательность Lys-Arg-X3-X4-X5-Lys (формула Ia),

в которой

X3 представляет собой Asn или Gln;

X4 представляет собой Asn или Gln; и

X5 представляет собой Phe, Tyr или Trp;

причем указанный полипептид характеризуется длиной менее 19 аминокислот, и причем указанный полипептид необязательно содержит один или несколько D-изомеров аминокислоты, упомянутой в формуле Ia.

3. Полипептид по любому из пп.1-2, в котором указанная аминокислотная последовательность представляет собой Z1-Lys-Arg-X3-X4-X5-Lys-Z2 (формула Ib), в которой

X3 представляет собой Asn или Gln;

X4 представляет собой Asn или Gln;

X5 представляет собой Phe, Tyr или Trp;

Z1 отсутствует или представляет собой Cys, Gly, Cys-Gly, Arg-Gly, Cys-Arg-Gly, Ser-Arg-Gly, Cys-Ser-Arg-Gly, Gly-Ser-Arg-Gly, Cys-Gly-Ser-Arg-Gly, Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Cys-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Cys-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Cys-Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Phe-Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Cys-Phe-Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Thr-Phe-Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly или Cys-Thr-Phe-Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly; и

Z2 отсутствует или представляет собой Cys, Tyr, Tyr-Cys, Cys-Tyr, Thr-Glu-Glu-Tyr или Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys; и

причем указанный полипептид необязательно содержит один или несколько D-изомеров аминокислоты, указанной в формуле Ib, Z1 или Z2.

4. Полипептид по любому из пп.1-2, в котором указанная аминокислотная последовательность представляет собой Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys.

5. Полипептид по любому из пп.1-2, в котором указанная аминокислотная последовательность представляет собой Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Tyr.

6. Полипептид по любому из пп.1-2, в котором указанная аминокислотная последовательность представляет собой X1-X2-Asn-Asn-X5-X6 (формула IIa), в которой

X1 представляет собой Lys или D-Lys;

X2 представляет собой Arg или D-Arg;

X5 представляет собой Phe или D-Phe; и

X6 представляет собой Lys или D-Lys; и

в которой по меньшей мере один из X1, X2, X5 или X6 представляет собой D-аминокислоту.

7. Полипептид по любому из пп.1-2, в котором указанная аминокислотная последовательность представляет собой X1-X2-Asn-Asn-X5-X6-X7 (формула IIb), в которой

X1 представляет собой Lys или D-Lys;

X2 представляет собой Arg или D-Arg;

X5 представляет собой Phe или D-Phe;

X6 представляет собой Lys или D-Lys; а

X7 представляет собой Tyr или D-Tyr; и

в которой по меньшей мере один из X1, X2, X5, X6 или X7 представляет собой D-аминокислоту.

8. Полипептид по любому из пп.1-2, в котором указанная аминокислотная последовательность представляет собой Z1-X1-X2-Asn-Asn-X5-X6-X7-Z2 (формула IIc), в которой

X1 представляет собой Lys или D-Lys;

X2 представляет собой Arg или D-Arg;

X5 представляет собой Phe или D-Phe;

X6 представляет собой Lys или D-Lys;

X7 представляет собой Tyr или D-Tyr;

Z1 отсутствует или представляет собой Cys, Gly, Cys-Gly, Arg-Gly, Cys-Arg-Gly, Ser-Arg-Gly, Cys-Ser-Arg-Gly, Gly-Ser-Arg-Gly, Cys-Gly-Ser-Arg-Gly, Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Cys-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Cys-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Cys-Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Phe-Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Cys-Phe-Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly, Thr-Phe-Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly или Cys-Thr-Phe-Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly; и

Z2 отсутствует или представляет собой Cys, Tyr, Tyr-Cys, Cys-Tyr, Thr-Glu-Glu-Tyr или Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys;

в котором по меньшей мере один из X1, X2, X5, X6 или X7 представляет собой D-аминокислоту; и

причем указанный полипептид необязательно содержит один или несколько D-изомеров аминокислоты, упомянутой в Z1 или Z2.

9. Полипептид по любому из пп.1-2, причем указанный полипептид характеризуется длиной менее 15 аминокислот.

10. Полипептид по любому из пп.1-2, причем указанный полипептид характеризуется длиной менее 10 аминокислот.

11. Полипептид по любому из пп.1-2, причем указанный полипептид выбран из группы, состоящей из Thr-Phe-Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-D-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr (3D-An2); Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P1); Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P1a); Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P1b); Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Thr-Glu-Glu-D-Tyr-Cys (P1e); D-Phe-D-Tyr-Gly-Gly-Ser-D-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Thr-Glu-D-Glu-D-Tyr-Cys (P1d); Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P2); Ser-Arg-Gly-Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P3); Gly-Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P4); Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P5); D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P5a); D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P5b); D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Thr-Glu-Glu-D-Tyr-Cys (P5c); Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Tyr-Cys (P6); D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-Lys-Tyr-Cys (P6a); D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Tyr-Cys (P6b) и D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-D-Tyr-Cys (P6c) или его фрагмент.

12. Полипептид по любому из пп.1-2, причем указанный полипептид содержит последовательность, имеющую от 0 до 5 замен, делеций или добавлений аминокислот, относящихся к одной или нескольким последовательностям, выбранным из группы, состоящей из Thr-Phe-Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-D-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr (3D-An2); Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P1); Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P1a); Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P1b); Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Thr-Glu-Glu-D-Tyr-Cys (P1e); D-Phe-D-Tyr-Gly-Gly-Ser-D-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Thr-Glu-D-Glu-D-Tyr-Cys (P1d); Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P2); Ser-Arg-Gly-Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P3); Gly-Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P4); Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P5); D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P5a); D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P5b); D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Thr-Glu-Glu-D-Tyr-Cys (P5c); Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Tyr-Cys (P6); D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-Lys-Tyr-Cys (P6a); D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Tyr-Cys (P6b) и D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-D-Tyr-Cys (P6c) или его фрагмент.

13. Полипептид по любому из пп.1-2, причем указанный полипептид выбран из группы, состоящей из Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu;

Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu; Ser-Arg-Gly-Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu; Gly-Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu; Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu и Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys или его фрагмент.

14. Полипептид по любому из пп.1-2, причем указанный полипептид представляет собой Thr-Phe-Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-D-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr (3D-An2); Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-Lys-Arg-Asn-Asn-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P1); Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P1a); Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Thr-Glu-Glu-Tyr-Cys (P1b); Phe-Tyr-Gly-Gly-Ser-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Thr-Glu-Glu-D-Tyr-Cys (P1e); D-Phe-D-Tyr-Gly-Gly-Ser-D-Arg-Gly-D-Lys-D-Arg-Asn-Asn-D-Phe-D-Lys-Thr-Glu-D-Glu-D-Tyr-Cys (P1d) или его фрагмент.

15. Полипептид по п.14, причем указанный фрагмент имеет делецию от 1 до 7 аминокислот от N-конца P1, P1a, P1b, P1c или P1d; делецию от 1 до 5 аминокислот от C-конца P1, P1a, P1b, P1c или P1d; или делеции от 1 до 7 аминокислот от N-конца P1, P1a, P1b, P1c или P1d и от 1 до 5 аминокислот от C-конца P1, P1a, P1b, P1c или P1d.

16. Полипептид по любому из пп.1-2, у которого C-конец амидирован.

17. Полипептид по любому из пп.1-2, причем указанный полипептид эффективно транспортируется сквозь гематоэнцефалический барьер.

18. Полипептид по п.17, причем указанный полипептид транспортируется сквозь гематоэнцефалический барьер более эффективно, чем Angioper-2.

19. Терапевтический полипептид, содержащий нацеливающую часть, состоящую из полипептида по любому из пп.1-18, и терапевтическое пептидное средство, причем указанная нацеливающая часть соединена с указанным терапевтическим пептидным средством.

20. Терапевтический полипептид по п.19, в котором указанная нацеливающая часть соединена с указанным терапевтическим средством ковалентной связью.

21. Терапевтический полипептид по п.20, в котором указанная ковалентная связь является пептидной связью.

22. Терапевтический полипептид по любому из пп.19-21, причем указанный терапевтический полипептид представляет собой слитый белок.

23. Терапевтический полипептид по любому из пп.19-21, в котором указанное терапевтическое пептидное средство выбрано из группы, состоящей из нейротензина или аналога нейротензина, агониста нейротензинового рецептора, нейротрофического фактора или аналога нейротрофического фактора, агониста GLP-1 и лептина или аналога лептина.

24. Терапевтический полипептид по п.23, в котором указанное терапевтическое пептидное средство представляет собой указанный аналог нейротензина, и указанный аналог нейротензина выбран из группы, состоящей из нейротензина(6-13), нейротензина(8-13), Lus(7)-D-Tyr(11)-нейротензина(7-13), p-Glu(1)-нейротензина, p-Glu(1)-нейротензина-ОН, D-Lus(6)-нейротензина(6-13), D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Lys(6)-D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-нейротензина(6-13), D-Arg(9)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-D-Arg(9)-нейротензина(6-13), D-Pro(10)-нейротензина(6-13), D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Trp(11)-нейротензина(6-13), D-Phe(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-D-Trp(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-нейротензина(8-13), D-Arg(9)-нейротензина(8-13), D-Arg(8)-D-Arg(9)-нейротензина(8-13), D-Pro(10)-нейротензина(8-13), D-Tyr(11)-нейротензина(8-13), D-Trp(11)-нейротензина(8-13), D-Phe(11)-нейротензина(8-13), D-Arg(8)-D-Tyr(11)-нейротензина(8-13) и D-Arg(8)-D-Trp(11)-нейротензина(8-13) или их ацетилированной формы.

25. Терапевтический полипептид по п.23, в котором указанное терапевтическое пептидное средство представляет собой указанный нейротрофический фактор или

указанный аналог нейротрофического фактора, и указанный нейротрофический фактор или указанный аналог нейротрофического фактора выбран из группы, состоящей из глиального нейротрофического фактора (GDNF), аналога GDNF, мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и аналога BDNF.

26. Конъюгат, имеющий формулу А-Х-В,
в которой

А представляет собой нацеливающую часть по любому из пп.1-18;

Х представляет собой линкер; и

В представляет собой терапевтическое средство или транспортный вектор.

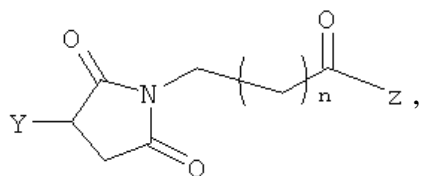
27. Конъюгат по п.26, в котором указанный Х представляет собой пептидную связь.

28. Конъюгат по п.26, в котором указанный Х представляет собой по меньшей мере одну аминокислоту; а каждый А и В ковалентно связан с Х пептидной связью.

29. Конъюгат по п.26, в котором указанный Х представляет собой сложноэфирный линкер.

30. Конъюгат по п.26, в котором указанный Х имеет формулу $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-C(O)O-}$, и в которой n является целым числом от 2 до 10.

31. Конъюгат по п.26, в котором указанный Х имеет формулу



в которой n является целым числом от 2 до 15; и либо Y является тиолом в А, а Z является первичным амином в В, либо Y является тиолом в В, а Z является первичным амином в А.

32. Конъюгат по любому из пп.26-31, в котором В представляет собой указанное терапевтическое средство, и указанное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из противоракового средства, терапевтического средства на основе нуклеиновой кислоты, низкомолекулярного лекарственного средства, метки или терапевтического пептидного средства.

33. Конъюгат по п.32, в котором указанным терапевтическим средством является указанное противораковое средство.

34. Конъюгат по п.33, в котором указанным противораковым средством является паклитаксел, доцетаксел, этопозид, доксорубицин или их аналог.

35. Конъюгат по п.32, в котором указанным терапевтическим средством является указанное терапевтическое средство на основе нуклеиновой кислоты.

36. Конъюгат по п.35, в котором указанным терапевтическим средством на основе нуклеиновой кислоты является средство RNAi.

37. Конъюгат по п.36, в котором указанным средством RNAi является siRNA.

38. Конъюгат по п.32, в котором указанным терапевтическим средством является указанное терапевтическое пептидное средство.

39. Конъюгат по п.38, причем указанным конъюгатом является слитый белок.

40. Конъюгат по любому из пп.38-39, в котором указанное терапевтическое пептидное средство выбрано из группы, состоящей из нейротензина или аналога нейротензина, агониста нейротензинового рецептора, нейротрофического фактора или аналога нейротрофического фактора, агониста GLP-1 и лептина или аналога лептина.

41. Конъюгат по п.40, в котором указанным терапевтическим пептидным средством является указанный аналог нейротензина, и указанный аналог нейротензина выбран из группы, состоящей из нейротензина(6-13), нейротензина(8-13), Lys(7)-D-Tyr(11)-нейротензина(7-13), p-Glu(1)-нейротензина, p-Glu(1)-нейротензина-OH, D-Ile(5)(6)-

нейротензина(6-13), D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Lys(6)-D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-нейротензина(6-13), D-Arg(9)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-D-Arg(9)-нейротензина(6-13), D-Pro(10)-нейротензина(6-13), D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Trp(11)-нейротензина(6-13), D-Phe(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-D-Trp(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-нейротензина(8-13), D-Arg(9)-нейротензина(8-13), D-Arg(8)-D-Arg(9)-нейротензина(8-13), D-Pro(10)-нейротензина(8-13), D-Tyr(11)-нейротензина(8-13), D-Trp(11)-нейротензина(8-13), D-Phe(11)-нейротензина(8-13), D-Arg(8)-D-Tyr(11)-нейротензина(8-13) и D-Arg(8)-D-Trp(11)-нейротензина(8-13) или их ацетилированной формы.

42. Конъюгат по п.41, в котором указанным терапевтическим пептидным средством является указанный нейротрофический фактор или указанный аналог нейротрофического фактора, и указанный нейротрофический фактор или указанный аналог нейротрофического фактора выбран из группы, состоящей из глиального нейротрофического фактора (GDNF), аналога GDNF, мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и аналога BDNF.

43. Конъюгат по любому из пп.26-31, в котором В представляет собой указанный транспортный вектор, и указанный транспортный вектор выбран из группы, состоящей из липидного вектора, полиплекса, дендримера или наночастицы.

44. Конъюгат по п.43, в котором указанный транспортный вектор связан с терапевтическим средством или содержит его.

45. Конъюгат по п.44, в котором указанное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из противоракового средства, терапевтического средства на основе нуклеиновой кислоты, низкомолекулярного лекарственного средства, метки или терапевтического пептидного средства.

46. Композиция, содержащая терапевтический полипептид по любому из пп.19-25 или конъюгат по любому из пп.26-45.

47. Композиция по п.46, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

48. Способ лечения или профилактического лечения субъекта со злокачественным заболеванием, предусматривающий введение указанному субъекту терапевтического полипептида по любому из пп.19-25 или конъюгата по любому из пп.26-45 в количестве, достаточном для лечения указанного злокачественного заболевания.

49. Способ по п.48, при котором указанным злокачественным заболеванием является злокачественное заболевание головного мозга.

50. Способ по п.49, при котором указанное злокачественное заболевание головного мозга выбрано из группы, состоящей из глиомы, смешанной глиомы, мультиформной глиобластомы, астроцитомы, пилоидной астроцитомы, дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, олигодендроглиомы, эпендимомы, олигоастроцитомы, медуллобластомы, ретинобластомы, нейробластомы, герминомы и тератомы.

51. Способ снижения температуры тела субъекта, предусматривающий введение терапевтического полипептида по любому из пп.19-25 или конъюгата по любому из пп.26-45 в достаточном количестве для снижения температуры тела.

52. Способ по п.51, в котором указанный субъект страдает или пострадал от инсульта, сердечного приступа, ишемии головного мозга, сердечной ишемии, повреждения нерва или нуждается в нейропротекции, или от злокачественной гипотермии.

53. Способ по любому из пп.51-52, в котором указанный терапевтический полипептид или указанный конъюгат содержит аналог нейротензина, выбранный из группы, состоящей из нейротензина(6-13), нейротензина(8-13), Lys(7)-D-Tyr(11)-нейротензина(7-13), p-Glu(1)-нейротензина, p-Glu(1)-нейротензина-OH, D-Lys(6)-нейротензина(6-13), D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Lys(6)-D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), 0-Arg(8)-

нейротензина(6-13), D-Arg(9)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-D-Arg(9)-нейротензина(6-13), D-Pro(10)-нейротензина(6-13), D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Trp(11)-нейротензина(6-13), D-Phe(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-D-Trp(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-нейротензина(8-13), D-Arg(9)-нейротензина(8-13), D-Arg(8)-D-Arg(9)-нейротензина(8-13), D-Pro(10)-нейротензина(8-13), D-Tyr(11)-нейротензина(8-13), D-Trp(11)-нейротензина(8-13), D-Phe(11)-нейротензина(8-13), D-Arg(8)-D-Tyr(11)-нейротензина(8-13) и D-Arg(8)-D-Trp(11)-нейротензина(8-13) или их ацетилированной формы.

54. Способ лечения гипертензии или профилактического лечения гипертензии у субъекта, предусматривающий введение терапевтического полипептида по любому из пп.19-25 или конъюгата по любому из пп.26-45 в количестве, достаточном для лечения указанной гипертензии.

55. Способ по п.54, при котором указанный терапевтический полипептид или указанный конъюгат содержит аналог нейротензина, выбранный из группы, состоящей из нейротензина(6-13), нейротензина(8-13), Lys(7)-D-Tyr(11)-нейротензина(7-13), p-Glu(1)-нейротензина, p-Glu(1)-нейротензина-ОН, D-Lys(6)-нейротензина(6-13), D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Lys(6)-D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-нейротензина(6-13), D-Arg(9)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-D-Arg(9)-нейротензина(6-13), D-Pro(10)-нейротензина(6-13), D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Trp(11)-нейротензина(6-13), D-Phe(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-D-Tyr(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-D-Trp(11)-нейротензина(6-13), D-Arg(8)-нейротензина(8-13), D-Arg(9)-нейротензина(8-13), D-Arg(8)-D-Arg(9)-нейротензина(8-13), D-Pr(10)-нейротензина(8-13), D-Tyr(11)-нейротензина(8-13), D-Trp(11)-нейротензина(8-13), B-Phe(11)-нейротензина(8-13), D-Arg(8)-D-Tyr(11)-нейротензина(8-13) и D-Arg(8)-D-Trp(11)-нейротензина(8-13) или их ацетилированной формы.

56. Способ лечения боли или профилактического лечения боли, или снижения чувствительности к боли у субъекта, предусматривающий введение терапевтического полипептида по любому из пп.19-25 или конъюгата по любому из пп.26-45 в количестве, достаточном для лечения указанной боли.

57. Способ по п.56, где указанной болью является острая боль, периферическая или центральная нейропатическая боль, воспалительная боль, боль, связанная с мигренью, боль, связанная с головной болью, боль, связанная с синдромом раздраженного кишечника, боль, связанная с фибромиалгией, артритная боль, скелетная боль, боль суставов, боль желудочно-кишечного тракта, мышечная боль, боль при ангине, боль лица, тазовая боль, хромота, послеоперационная боль, посттравматическая боль, головная боль напряжения, боль при родах, гинекологическая боль или вызванная химиотерапией боль.

58. Способ лечения субъекта с психотическим расстройством, предусматривающий введение терапевтического полипептида по любому из пп.19-25 или конъюгата по любому из пп.26-45 в количестве, достаточном для лечения указанного расстройства.

59. Способ лечения привыкания к чрезмерному употреблению лекарственных средств или злоупотребления лекарственным средством у субъекта, предусматривающий введение указанному субъекту терапевтического полипептида по любому из пп.19-25 или конъюгата по любому из пп.26-45 в количестве, достаточном для лечения указанного привыкания или злоупотребления.

60. Способ лечения субъекта с метаболическим нарушением, предусматривающий введение терапевтического полипептида по любому из пп.19-25 или конъюгата по любому из пп.26-45 в количестве, достаточном для лечения указанного нарушения.

61. Способ лечения или профилактического лечения неврологического нарушения у субъекта, предусматривающий введение терапевтического полипептида по любому

из пп.19-25 или конъюгата по любому из пп.26-45 указанному субъекту в количестве, достаточном для лечения или профилактики указанного нарушения.

62. Терапевтический полипептид по любому из пп.19-21, в котором указанным терапевтическим пептидным средством является полипептид, который специфично связывается с биологической молекулой.

63. Терапевтический полипептид по п.62, в котором указанным полипептидом, который специфично связывается с биологической молекулой, является иммуноглобулин или его фрагмент, сохраняющий способность специфично связываться с указанной биологической молекулой.

64. Терапевтический полипептид по п.63, в котором иммуноглобулином является тетрамерное антитело или одноцепочечное антитело.

65. Композиция, содержащая терапевтический полипептид по любому из пп.62-64.

66. Композиция по п.65, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

67. Конъюгат по п.32, в котором указанным терапевтическим пептидным средством является полипептид, который специфично связывается с биологической молекулой.

68. Конъюгат по п.67, в котором указанным полипептидом, который специфично связывается с биологической молекулой, является иммуноглобулин или его фрагмент, сохраняющий способность специфично связываться с указанной биологической молекулой.

69. Конъюгат по п.68, в котором иммуноглобулином является тетрамерное антитело или одноцепочечное антитело.

70. Композиция, содержащая конъюгат по любому из пп.67-69.

71. Композиция по п.70, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель.

72. Способ лечения или профилактического лечения субъекта, нуждающегося в лечении, предусматривающий введение указанному субъекту терапевтического полипептида по любому из пп.62-64 или конъюгата по любому из пп.67-69 в количестве, достаточном для лечения указанного субъекта.

73. Способ по п.72, при котором указанный субъект имеет злокачественное заболевание или подвержен высокому риску развития злокачественного заболевания.

74. Способ по п.73, при котором указанным злокачественным заболеванием является злокачественное заболевание головного мозга.

75. Способ по п.74, при котором указанное злокачественное заболевание головного мозга выбрано из группы, состоящей из глиомы, смешанной глиомы, мультиформной глиобластомы, астроцитомы, пилоидной астроцитомы, дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, олигодендроглиомы, эпендимомы, олигоастроцитомы, медуллобластомы, ретинобластомы, нейробластомы, герминомы и тератомы.