

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490718** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.06.05

(22) Дата подачи заявки
2022.09.14

(51) Int. Cl. *A61K 38/47* (2006.01)
A61M 5/44 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
C07K 16/06 (2006.01)

(54) **ОБЛЕГЧЕННАЯ ДОСТАВКА КОНЦЕНТРИРОВАННЫХ СОСТАВОВ АНТИТЕЛ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГИАЛУРОНИДАЗЫ**

(31) **63/243,832**

(32) **2021.09.14**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2022/058670**

(87) **WO 2023/042096 2023.03.23**

(71) Заявитель:
**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**

(72) Изобретатель:
**Хеффингхофф Йорис, Лейденмюлер
Петер, Гангадхаран Багиратх, Хайдер
Норберт, Наги Андрас (AT), Ли
Чжаоян (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложена концентрированная фармацевтическая композиция иммуноглобулина (IG) и удобные способы подкожного введения этой фармацевтической композиции в нагретом состоянии. Такие продукты можно применять в способах лечения заболеваний или патологических состояний, поддающихся лечению с применением IG. Также предложены комбинации, композиции и наборы, содержащие композицию иммуноглобулина (IG) и композицию растворимой гиалуронидазы, составленную для подкожного введения.

202490718
A1

202490718

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580809EA/061

ОБЛЕГЧЕННАЯ ДОСТАВКА КОНЦЕНТРИРОВАННЫХ СОСТАВОВ АНТИТЕЛ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГИАЛУРОНИДАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 63/243,832, поданной 14 сентября 2021 г., содержание которой в полном объеме и во всех целях включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к области терапии антителами и к подкожной доставке вязких составов терапевтических антител, облегченной посредством гиалуронидазы.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Продукты иммуноглобулина из плазмы человека были впервые применены в 1952 году для лечения иммунодефицита. Изначально в качестве методов выбора использовалось внутримышечное или подкожное (SC) введение IgG. Однако для введения больших количеств IgG, необходимых для эффективного лечения различных заболеваний, были разработаны препараты для внутривенного введения с более низкой концентрацией IgG (50 мг/мл). Обычно внутривенный иммуноглобулин (IVIg) содержит объединенные иммуноглобулины G (IgG) из плазмы более тысячи доноров крови. Обычно содержащие более 95% немодифицированного IgG, который имеет интактные Fc-зависимые эффекторные функции, и лишь следовые количества иммуноглобулина A (IgA) или иммуноглобулина M (IgM), IVIg являются стерильными, при этом очищенные продукты IgG в основном применяются для лечения трех основных категорий патологических состояний: 1. иммунные дефициты, такие как X-сцепленная агаммаглобулинемия, гипогаммаглобулинемия (первичные иммунные дефициты) и приобретенные нарушения иммунитета (вторичные иммунные дефициты), характеризующиеся низким уровнем антител; 2. воспалительные и аутоиммунные заболевания; и 3. острые инфекции.

[0004] Ряд коммерческих поставщиков IVIg поставляют различные продукты IVIg. В Северной Америке и Европе доступно более десятка продуктов IgG, которые различаются по концентрации IG, частоте инфузии, пути введения и другим параметрам. Perez, et al., J Allergy Clin Immunol. (2017), 139: S1-S46. По сравнению с более ранними лиофилизированными препаратами IVIg, содержащими в растворе только 50 мг/мл белка после повторного растворения, современные составы обеспечивают готовый к применению стерильный жидкий препарат высокоочищенного и концентрированного человеческого белка с концентрацией 100 мг/мл и 200 мг/мл антител IgG.

[0005] Совсем недавно на рынок терапевтических препаратов IgG поступили составы IgG, предназначенные для подкожного введения. Эти составы представляют собой значительный прогресс в общей практике лечения пациентов составами IgG.

Например, пациент или лицо, осуществляющее уход, обученное подкожному введению состава IgG, может вводить этот состав практически в любых условиях. Это нововведение освобождает пациента от посещения инфузионного центра, позволяет ему проводить инфузию, например, самостоятельно, не выходя из собственного дома или в любом месте по своему выбору. Типовые составы IgG для подкожного введения включают HyQvia® [Иммуноглобулин (человеческий), 10% инфузионный раствор, с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой], Hizentra® [Иммуноглобулин человеческий для подкожного введения, 20% жидкий раствор].

[0006] Европейский опыт быстрой инфузии SCIG продемонстрировал, что скорости до 40 мл/час с использованием двух-четырёх мест для введения 40 мл (6,4 г) на инфузию хорошо переносятся пациентами с первичным иммунодефицитом («PIDD»). В США в клинических испытаниях первого продукта SCIG, одобренного FDA (16%), использовали максимум 15 мл на место инфузии при максимальной скорости 20 мл/место/час. В последующих исследованиях увеличили дозу на место инфузии до 30 мл и скорость инфузии до 30 мл/час на место инфузии. Во вкладышах к продуктам SCIG 10% и 20% рекомендуется ограничить объем IgG до 20 мл на место для пациентов с PIDD с массой тела менее 40 кг и 30 мл на место для пациентов с массой тела более 40 кг. Рекомендуемая начальная скорость инфузии составляет 15 мл/место/час (<40 кг) или 20 мл/место/час (>40 кг), увеличиваясь до 20 мл/место/час и 30 мл/место/час соответственно. Инфузию можно проводить одновременно в несколько мест, используя участки на животе, бедрах, плечах или пояснице, при этом большинство инфузий можно завершить менее чем за 90 минут. Пациенты могут выбрать использование большего количества мест для инфузии, тем самым сокращая общее время введения, поскольку в одно место вводится меньший объем, или они могут предпочесть вводить продукт более медленно, чтобы переносить большие объемы в одно место и использовать меньшее количество мест. Хотя рекомендуемый интервал введения составляет неделю, более частое введение (ежедневно или 2-3 раза в неделю) может еще больше повысить уровень IgG в сыворотке крови и привести к уменьшению количества инфекций. Shapiro сообщил о ретроспективном анализе 104 пациентов с PIDD, получавших SCIG с использованием либо быстрого введения, либо инфузионного насоса. 71% пациентов выбрали способ быстрого введения и получали среднюю дозу 32,11 г/месяц, вводимую примерно три раза в неделю. Объем SCIG на одно место составлял от 3 до 20 мл и вводился в течение 5-20 минут (1 мл/мин) с помощью иглы-бабочки 25-го калибра и шприца объемом 12 мл. Уровни IgG в сыворотке крови и частота системных нежелательных явлений при обоих способах были одинаковыми. Kobrynski L, Biologics (2012), 6: 277-287.

[0007] Концентрированные составы IgG (например, 20% IgG) представляют интерес как средство для введения меньших объемов дозы при достижении полной заранее определенной дозы, а также потенциально сокращенного времени инфузии для полной заранее определенной дозы, что привлекательно для пациентов и повышает соблюдение предписанной схемы введения. Разработка таких составов и схем введения,

включающих их, не является тривиальной задачей, и перспективы создания широко переносимых концентрированных составов IgG в быстро вводимом формате пока не оправдались.

[0008] Например, недавнее клиническое исследование с 20% составом IgG демонстрирует трудности с включением составов IgG с концентрацией IgG более 10% в схемы введения с высокой скоростью инфузии (например, >200 мл/час). Anderson et al., *J. Clin. Immunol.* (2021) 41:458-469. Когда исследователи увеличили скорость введения состава с 20% IgG с 25 мл/час/место до 75 мл/час/место, примерно для 30% пациентов прекратили инфузию или снизили ее скорость, поскольку введение состава с выбранной скоростью плохо переносилось (например, боль, дискомфорт). Кроме того, когда скорость введения была увеличена до 100 мл/мин/место, примерно для 40% пациентов прервали инфузию. Таким образом, хотя указанный 20% состав IgG обеспечивает повышенную доставку IgG на единицу объема, он, по-видимому, не так хорошо переносится, как аналогичный 10% состав IgG, при введении с более высокими скоростями, например, 100 мл/час/место.

[0009] Несмотря на существующие на сегодняшний день трудности в разработке схемы введения IgG, включающей концентрированный фармацевтический состав IgG, вводимый с высокой скоростью путем подкожной инфузии, такая схема введения обеспечит субъектам, получающим данную терапию, значительные преимущества в виде сокращения продолжительности введения, что приведет к большему удобству и хорошей переносимости при более высокой скорости инфузии, обеспечивающей это повышенное удобство. Ожидается, что такая схема и комбинация компонентов введения, обеспечивающих эту схему, приведут к улучшению соблюдения пациентом режима лечения благодаря повышенному удобству, сокращению продолжительности введения и в целом более удовлетворительному для пациента опыту инфузии. В настоящем изобретении предлагается такая схема, включающая комбинацию компонентов введения, набор, содержащий комбинацию компонентов введения, а также способы и системы для применения комбинации компонентов введения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается схема введения для подкожной инфузии фармацевтического состава IgG, включающей концентрированный состав IgG, и способы введения этих составов, которые решают проблемы обычных режимов дозирования для подкожной инфузии IgG. В отдельных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор для подкожной инфузии фармацевтического состава IgG с высокой скоростью введения. Типовой набор включает стабильную фармацевтический состав 20% IgG (мас./об.), фармацевтический состав гиалуронидазы и инструкции по применению этих составов для введения IgG в высоком соотношении доза/объем в первое место инфузии с неожиданно высокой скоростью и отличной переносимостью пациентом. В уровне техники не описаны и не предложены способы введения концентрированного (например, 20%) состава IgG в

первое место инфузии субъекта с высокой скоростью.

[0011] Ограничения при подкожной инфузии составов IgG включают частоту и продолжительность введения. Можно применять два подхода (1) увеличить концентрацию IgG в составе или (2) увеличить объем, вводимый в одно место. Сохраняются опасения относительно дискомфорта и неудобств, связанных с инфузиями большого объема в одно место, их потенциальным воздействием на организм, местной переносимостью и местными реакциями. Увеличение концентрации IgG в составе с 10% до 20% снижает вводимый объем на около 50%. Однако основной проблемой увеличения концентрации является более высокая вязкость концентрированного раствора, что ограничивает возможную скорость инфузии и приводит к увеличению времени введения, частично нивелируя преимущество более концентрированного состава.

[0012] Один из подходов к облегчению подкожной инфузии включает введение фармацевтического состава гиалуронидазы (например, гHuPH20) в первое место инфузии до введения состава IgG. Несмотря на перспективность этого подхода, исследования, направленные на оценку возможности введения состава IgG с высокой скоростью потока (например, 3-5 мл/мин) с гHuPH20, показали, исходя из величины противодействия тканей на инфузию IgG, что самого гHuPH20 недостаточно для поддержания скорости потока IgG 3 мл/мин или выше, что желательно для сокращения времени инфузии стандартной дозы IgG. **Фиг. 12.** Таким образом, до разработки настоящего изобретения было не понятно, как получить высокую скорость введения, например, 3-5 мл/мин, подкожной инфузии IgG при сохранении текущего качества и переносимости аналогичного состава 10% IgG после введения гиалуронидазы в место инфузии.

[0013] В недавнем клиническом исследовании с подкожным введением состава 20% IgG продемонстрированы трудности подкожного введения концентрированного состава IgG при высокой скорости инфузии. Anderson et al., *J. Clin. Immunol.* (2021) 41:458-469. Авторы этого исследования сообщили, что когда скорость инфузии состава 20% IgG составляла 100 мл/час/место, примерно для 40% пациентов прекращали инфузию. Таким образом, можно сделать вывод, что схема введения для подкожной инфузии концентрированного (например, 20%) состава IgG, обеспечивающая широкую переносимость инфузии даже при высокой скорости потока (например, 120, 150, ... даже до около 300 мл/час/место), не является ни простой, ни тривиальной.

[0014] Хотя введение концентрированного состава IgG является привлекательным вариантом по ряду причин, необходимо решить проблему, заключающуюся в том, что конечный состав предпочтительно легко загружается в инфузионное устройство пациентом (или лицом, осуществляющим уход), и так же легко выводится из этого устройства через иглу для подкожных инъекций, как только игла будет помещена в место инфузии. Сложную динамику концентрированных растворов IgG необходимо учитывать во время изготовления таких составов, а также во время обработки и наполнения флаконов, содержащих такой состав. Учитывая сложность системы концентрированного раствора IgG, получение состава с жидкими характеристиками, обеспечивающими

быструю инфузию (например, приемлемую вязкость и переносимость), не является ни заранее определенным, ни очевидным результатом какого-либо конкретного курса исследований.

[0015] Свойства антител, такие как самоассоциация и агрегация, растворимость и вязкость, создают серьезные проблемы для разработки составов антител с высокой концентрацией, которые легко вводятся и хорошо переносятся пациентами и являются как фармацевтически, так и экономически приемлемыми. Свойства антител в высоких концентрациях могут отрицательно влиять на стабильность раствора, вязкость таких составов затрудняет их введение пациенту, изготовления состава в больших масштабах и отрицательно влияет на выходы этих двух процессов. Исследователь должен учитывать эти свойства при разработке новой схемы введения IgG с использованием концентрированного состава IgG и комбинаций компонентов введения, и, учитывая опыт в данной области техники, не должен начинать такое исследование, ожидая, что процесс будет простым и/или тривиальным.

[0016] Настоящее изобретение решает эти и другие проблемы путем предоставления фармацевтического состава, содержащего по меньшей мере около 20% (мас./об.) IgG в фармацевтически приемлемом носителе, способов облегчения введения состава при неожиданно высоких скоростях инфузии, набора компонентов, облегчающих введение с высокой скоростью, и систему, пригодную для инфузии состава с такой скоростью.

[0017] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав с 20% (мас./об.) IgG предназначен для подкожной инфузии и является компонентом набора. В набор также входит фармацевтический состав гиалуронидазы. Набор дополнительно включает инструкции по инфузии состава IgG в первое место инфузии после введения состава гиалуронидазы в это место. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения инструкции указывают человеку, проводящему инфузию IgG, как вводить IgG с высокой скоростью в первое место инфузии. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения 20% (мас./об.) IgG вводят в первое место инфузии при температуре окружающей среды (около 25 °C).

[0018] Недавнее клиническое исследование, включающее подкожную инфузию 20% (мас./об.) состава IgG в первое место инфузии после введения гиалуронидазы в это место, сопровождалось неожиданными результатами. Исследователи обнаружили, что инфузия 80 ед/г IgG гиалуронидазы в первое место инфузии перед инфузией состава с 20% (мас./об.) IgG позволяет вводить IgG в первое место инфузии со скоростью, аналогичной той, которая обычно достигается при введении аналогичного 10% состава IgG с применением той же дозы гиалуронидазы. Этот результат был неожиданным, учитывая тот факт, что 20% (мас./об.) состав IgG имеет примерно в 4 раза большую вязкость, чем соответствующий 10% (мас./об.) состав IgG. См. Пример 5. Инфузия состава 20% IgG неожиданно хорошо и широко переносилась в группе при скорости инфузии до 300 мл/час. При доклиническом введении 20% (мас./об.) IgG свиньям, которое облегчали

гиалуронидазой, было обнаружено, что даже 5-10-кратное увеличение введенной гиалуронидазы не приводило к значительному снижению противодавления тканей до уровней, эквивалентных наблюдаемым при введении состава 10% (мас./об.) IgG, облегченном гиалуронидазой. Учитывая количество субъектов, прервавших инфузию со скоростью 75 мл/час/место и 100 мл/час/место в исследовании Anderson et al., см. выше, специалист в данной области техники, не осведомленный о результатах доклинических исследований, мог бы сделать вывод, что трудности, связанные с 4-кратным увеличением вязкости 20% (мас./об.) IgG, могут потребовать по меньшей мере частичной компенсации путем введения соответственно увеличенной дозы гиалуронидазы на грамм IgG по сравнению с дозой, используемой в HyQvia® [инфузия 10% иммуноглобулина (человеческого) с рекомбинантной гиалуронидазой человека], однако, это не подтвердилось. Человек, осведомленный о результатах доклинических исследований, мог бы сделать вывод, что высокая скорость инфузии 120-300 мл/час/место при введении вязкого состава 20% (мас./об.) IgG либо невозможна, либо плохо переносится испытуемыми, либо и то, и другое; однако, к удивлению, ни одно из этих предположений не подтвердилось в ходе клинического исследования. Следует отметить, что сами авторы изобретения изначально полагали, что состав 20% (мас./об.) IgG необходимо будет нагреть, чтобы преодолеть его вязкость и достичь скорости инфузии по меньшей мере около 300 мл/час, если эта скорость вообще достижима у людей, и такие высокие скорости инфузии не могли быть достигнуты с 20% (мас./об.) IgG при комнатной температуре.

[0019] В соответствии с различными вариантами осуществления настоящего изобретения облегченный и нагретый или ненагретый 20% (мас./об.) IgG позволяет вводить стандартную дозу IgG в 50% от стандартного объема для введения такой дозы при применении 10% состава IgG с уменьшенным временем инфузии, при этом скорость инфузии и переносимость неожиданно не ухудшались из-за повышенной вязкости ненагретого состава 20% (мас./об.) IgG.

[0020] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ подкожной инфузии состава 20% (мас./об.) IgG в нагретом состоянии в первое место инфузии после подкожной инфузии гиалуронидазы в это место. В этих вариантах осуществления настоящего изобретения состав 20% (мас./об.) IgG нагревают до температуры, необходимой для снижения вязкости состава до желаемого значения перед его введением, во время введения или в обоих случаях, что приводит к приемлемой переносимости пациентом. Удивительно, но незначительное повышение температуры выше комнатной приводило к значительному снижению вязкости. **Фиг. 1.** Хотя широко известно, что нагревание растворов антител и других белков может разрушать белки и вызывать их агрегацию, на состав 20% (мас./об.) IgG по настоящему изобретению не оказывалось негативного воздействия при нагревании до температуры около 40 °С.

[0021] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ быстрой инфузии нагретого состава 20% (мас./об.) IgG по меньшей мере в первое место инфузии после введения фармацевтического состава гиалуронидазы в

место инфузии.

[0022] Доклинические исследования инфузии состава 20% (мас./об.) IgG продемонстрировали, что скорость инфузии до 7,5 мл/мин может быть достигнута с использованием встроенного устройства для нагревания, чтобы преодолеть проблемы, присущие инфузии высоковязкого белкового раствора. Фармакокинетические результаты этих доклинических исследований показывают, что нагретый и облегченный состав 20% (мас./об.) IgG, введенный со скоростью 5 мл/мин, легко высвобождается из подкожного пространства и всасывается в системный кровоток. Настоящее изобретение обеспечивает значительное преимущество перед известными из уровня техники составами, способами и системами инфузии IgG без необходимости существенного изменения состава, за исключением увеличения концентрации содержащегося в нем IgG.

[0023] Наборы, способы и составы по настоящему изобретению неожиданно и значительно улучшают состояние пациентов, нуждающихся в подкожной инфузии состава IgG: концентрация IgG в составе обеспечивает субъекту более короткую инфузию по сравнению с предыдущими 10% (мас./об.) составами IgG и 20% (мас./об.) составами. Кроме того, в варианте осуществления настоящего изобретения, в котором состав нагревают, инфузия состава 20% (мас./об.) IgG сопровождается меньшим противодавлением, обусловленным снижением вязкости раствора антитела, и обеспечивается большая легкость инфузии, совместимость инфузии с большим количеством комбинаций инфузионного насоса и инфузионного набора, а также меньшим дискомфортом для пациента. Простые, быстрые и хорошо переносимые процедуры инфузии способствуют соблюдению пациентом рекомендованного режима лечения, что приносит пользу пациенту и экономике здравоохранения в целом.

[0024] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтический состав, содержащийся в системе для доставки фармацевтического состава путем инфузии субъекту, нуждающемуся в этом. Фармацевтический состав содержит по меньшей мере около 20% (мас./об.) иммуноглобулина в водном фармацевтически приемлемом носителе, в котором растворен иммуноглобулин. Система включает первый сосуд, содержащий фармацевтический состав; первую иглу для подкожных инъекций, содержащую первый конец, выполненный с возможностью проникновения в первое место инфузии субъекта, и расположенное в нем концевое отверстие, через которое фармацевтический состав доставляется к первому месту инфузии; первый соединительный элемент, находящийся в жидкостном соединении с первым сосудом и иглой для подкожных инъекций; и первое устройство для нагревания, находящееся в термическом контакте с компонентом системы, выбранным из первого сосуда, первого соединительного элемента и их комбинации, причем первое устройство для нагревания выполнено с возможностью нагревания фармацевтического состава до по меньшей мере около 30 °C, поддержания фармацевтического состава при температуре по меньшей мере около 30°C и их комбинации.

[0025] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения

фармацевтический состав имеет температуру по меньшей мере около 30 °С, предпочтительно от около 30°C до около 40 °С, например, от около 35°C до около 40 °С.

[0026] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтический состав иммуноглобулина (например, IgG). Состав содержит по меньшей мере около 20% (мас./об.) иммуноглобулина и водный фармацевтически приемлемый носитель, растворяющий иммуноглобулин. Фармацевтический состав имеет вязкость, позволяющую вводить фармацевтический состав в первое место подкожной инфузии субъекта, нуждающегося в такой инфузии, со скоростью более около 3 мл/мин, причем фармацевтический состав находится под первым давлением от около 7000 Па до около 47000 Па. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения давление в ткани вблизи места инфузии составляет от около 25 до около 200 мм рт. ст., например, от около 25 до около 150 мм рт. ст. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения давление в ткани вблизи первого места инфузии имеет величину при желаемой скорости введения, недостаточную для того, чтобы вызвать у субъекта дискомфорт, достаточный для того, чтобы субъект прекратил инфузию.

[0027] Типовой состав не включает низкомолекулярный агент, введенный специально для снижения вязкости состава. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения состав не представляет собой суспензию антитела в смеси воды и органического растворителя, например, спирта, например, этанола.

[0028] Терапевтические средства на основе IgG обычно вводят отдельно в ежемесячных дозах в диапазоне от около 100 мг до около 2 г белкового агента на кг/пациента/дозу, например, около 1 г белкового агента на кг/пациента/дозу. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения терапевтическое средство по настоящему изобретению вводят для лечения нейроиммунологических состояний, и доза составляет от около 1 до около 2 граммов белкового агента на кг/пациента/дозу. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения состояние выбирают из первичного иммунодефицита (PID) и вторичного иммунодефицита (SID). В типовом варианте осуществления настоящего изобретения при применении для лечения PID или SID терапевтическое средство по настоящему изобретению вводят в количестве от около 400 до около 800 мг/кг/пациента/дозу.

[0029] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения, помимо введения полной дозы за один период инфузии, дозу также можно разделить и вводить поэтапно в течение выбранного периода времени. Таким образом, например, дозу можно разделить на дозы, принимаемые раз в две недели (1/2 дозы) или раз в неделю (1/4 дозы).

[0030] В настоящем изобретении определен источник проблемы, связанной с высококонцентрированными терапевтическими составами IgG, которые могут создавать трудности с введением (например, трудности введения, дискомфорт пациента), что снижает уровень соблюдения пациентом режима лечения из-за высокой вязкости терапевтического состава и/или из-за агрегации IgG в составе. Среди прочего, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические составы IgG, содержащие по

меньшей мере около 20% IgG, которые временно имеют низкую вязкость, т.е. более низкую вязкость, чем такие составы при комнатной температуре («эталонный состав»). Соответственно, в различных вариантах осуществления настоящего изобретения составы обеспечивают субъекту, получающему терапевтическое средство, более приятное и более переносимое введение инфузии, чем при применении современных аналогичных продуктов. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения это применение контрастирует с существующими схемами, например, за счет более короткого времени инфузии необходимой дозы и повышенного или аналогичного уровня переносимости, несмотря на введение стандартной дозы за сокращенное время.

[0031] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения терапевтический состав по настоящему изобретению обеспечивает инфузию стандартной дозы IgG по данному показанию в течение периода времени, который является по меньшей мере в около 1,2, по меньшей мере в около 1,4, по меньшей мере в около 1,6, по меньшей мере в около 1,8 раза или по меньшей мере в около 2 раза или больше, чем время, необходимое для введения аналогичного состава 10%(мас./об.) IgG.

[0032] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, несмотря на концентрацию IgG в составе 20% (мас./об.), настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические составы IgG с низкой агрегацией. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, без привязки к конкретной теории, в настоящее изобретение включено признание того, что снижение поверхностной адсорбции и/или межфазного взаимодействия может оказывать благоприятное воздействие на определенные белковые составы. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются составы терапевтических белковых агентов с относительно низкой на поверхностной адсорбцией и/или межфазным взаимодействием (по сравнению с тем, что наблюдается для соответствующего эталонного состава, например, 20% состава другого белка, например, другого антитела, или состава 10% IgG). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаемые составы можно вводить либо подкожно (п/к), либо внутримышечно (в/м). В настоящем изобретении также предлагаются способы получения и/или применения таких составов.

[0033] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ инфузии фармацевтического состава иммуноглобулина в первое место инфузии субъекта, нуждающегося в этом. Состав, вводимый в соответствии с указанным способом, содержит по меньшей мере около 20% (мас./об.) фракции иммуноглобулина в около 80% (мас./об.) водного фармацевтически приемлемого носителя, растворяющего фракцию иммуноглобулина. Указанный способ включает доставку фармацевтического состава из первого сосуда через первую иглу для подкожных инъекций в первое место инфузии, при этом первый сосуд и первая игла для подкожных инъекций поддерживаются в жидкостном сообщении через первый соединительный элемент, и при этом фармацевтический состав вводят при температуре инфузии от около 30°C до около 40°C

при входе в первое место инфузии. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения температура инфузии составляет около 30 °С, около 31, около 32, около 33, около 34, около 35, около 36, около 37, около 38, около 39 или около 40 °С.

[0034] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ введения концентрированного состава IgG, при котором введение фармацевтического состава при температуре инфузии не сопровождается большим дискомфортом для субъекта, чем тот, который испытывает субъект при введении при идентичных параметрах инфузии в остальном идентичного фармацевтического состава, содержащего около 10% (мас./об.) иммуноглобулина в водном фармацевтическом носителе. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения инфузия сопровождается меньшим дискомфортом для пациента, чем введение состава 10% (мас./об.) IgG, см. выше.

[0035] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ введения концентрированного состава IgG (например, более 20% (мас./об.)), при котором введение фармацевтического состава при температуре инфузии не сопровождается большим дискомфортом для субъекта, чем тот, который испытывает субъект при введении при идентичных параметрах инфузии в остальном идентичного фармацевтического состава, содержащего около 20% (мас./об.) иммуноглобулина в водном фармацевтическом носителе. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения инфузия сопровождается меньшим дискомфортом для пациента, чем инфузия аналогичного или того же состава 20% (мас./об.) IgG при температуре менее 30 °С.

[0036] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения любой из составов и способов, изложенных выше, усиливается (облегчается) путем инфузии в место введения IgG заранее определенной дозы фармацевтического состава гиалуронидазы до или в сочетании с инфузией в место введения состава IgG по настоящему изобретению. Гиалуронидазу вводят при той же температуре, что и IgG, или при другой температуре.

[0037] Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения, цели и преимущества изобретения станут очевидными из следующего подробного описания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0038] **ФИГ. 1А** и **ФИГ. 1В** представляют собой графики динамической вязкости, изменяющейся в зависимости от температуры, типового состава 20% (мас./об.) IgG по настоящему изобретению.

[0039] **На ФИГ. 2** представлена типовая экспериментальная установка для исследования подогревателя инфузии, направленного на определение влияния подогрева на 20% (мас./об.) IgG.

[0040] **На ФИГ. 3** изображено исследование *in vivo* для проверки концепции на свиньях, в котором предусмотрена экспериментальная установка с целью сравнения давления инфузии и местной реакции 20% (мас./об.) IgG по сравнению с нагретым 20% (мас./об.) IgG по сравнению с нагретым и облегченным 20% (мас./об.) IgG, при этом экспериментальная установка основана на опыте с HyQvia® [инфузия 10%

иммуноглобулина (человеческого) с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой] и использует свиней из-за высокой релевантности для людей на основе сходства анатомии кожи между свиньями и людьми, при этом в экспериментальной установке использовалась первая установка из 5 мл гHuPH20 (рекомбинантная человеческая гиалуронидаза) или буфер со скоростью потока 2 мл/мин и вторая установка из 50 мл 20% (мас./об.) раствора IgG со скоростью потока 3 и 5 мл/мин. В экспериментальной установке внутриживотный контроль обеспечивается на боковой стороне при сравнении двух подходов к лечению у отдельного животного. В экспериментальной установке обеспечивается контроль давления и температуры на линии (около 34-35°C незадолго до достижения иглой физиологической температуры).

[0041] **На ФИГ. 4** представлены графики зависимости среднего давления на линии от времени в объединенных наборах данных при скорости потока 5 мл/мин. Красный: буфер+нагретый IGSC, 20% (n=8); Зеленый: PH20 (гиалуронидаза) + нагретый IGSC, 20% (n=6); Буфер+IGSC, 20% (n=8).

[0042] **На ФИГ. 5** представлены графики зависимости среднего давления на линии от времени, сравнение подходов к лечению при скорости потока 5 мл/мин и объединенные наборы данных для пар условий инфузии.

[0043] **ФИГ. 6** представляет собой таблицу, содержащую обобщенные данные с **ФИГ. 4** и **ФИГ. 5**.

[0044] **На ФИГ. 7** представлены графики зависимости среднего давления на линии от времени в объединенных наборах данных из нескольких экспериментов по инфузии свиньям, вводимой со скоростью потока 3 мл/мин.

[0045] **На ФИГ. 8** представлены графики зависимости среднего давления на линии от времени, сравнение подходов к лечению при скорости потока 3 мл/мин.

[0046] **ФИГ. 9** представляет собой таблицу, в которой представлены отдельные наборы данных и статистические сравнения для скорости потока 3 мл/мин.

[0047] **ФИГ. 10** представляет собой график зависимости среднего давления на линии от времени для различных режимов инфузии 20% IgG с различным количеством гHuPH20.

[0048] **На ФИГ. 11** представлены результаты экспериментов по инфузии с использованием иглы 19G при скорости инфузии от 3 до 7,5 мл/мин.

[0049] **ФИГ. 12** содержит графики зависимости давления на линии от времени для составов IgG в буфере, с гHuPH20, с гHuPH20 и нагреванием, демонстрирующие, что облегчение без нагревания привело к незначительному снижению давления инфузии. Напротив, облегчение с помощью нагревания обеспечивает отчетливое снижение давления подкожной инфузии. Зеленый - состав А (гHuPH20+нагретый IG, 20%); красный - буфер+IG (20%). Дозировка, 50 мл IG (20%), 3 свиньи на группу.

[0050] **ФИГ. 13** представляет собой таблицу с фармакокинетическими параметрами, полученными в ходе исследования инфузии у свиньи. Линия лечения 1: нагретый на линии и облегченный IGSC 20% (n=3); 5 мл гHuPH20 со скоростью 2 мл/мин

и 50 мл* (400 мг/кг) нагретого 20% IgG со скоростью 5 мл/мин (□ время инфузии около 10 минут). Линия лечения 2: IGSC 20% п/к (n=3); 5 мл буфера при 2 мл/мин и 50 мл* (400 мг/кг) 20% Ig при 1 мл/мин (□ время инфузии приблизительно 50 минут). Время отбора проб: до введения дозы, от 5 минут до 28 дней после введения. Биоаналитика: ELISA для определения человеческого IgG в сыворотке свиньи.

[0051] **ФИГ. 14** представляет собой схему общего дизайна одноцентрового, однократного, открытого исследования фазы I с тремя линиями для оценки переносимости и безопасности иммуноглобулина (человеческого) для подкожного введения, 20% раствора с рекомбинантной гиалуронидазой человека (ТАК-881) при различных скоростях инфузии у здоровых взрослых субъектов. Все субъекты были госпитализированы в Центр клинических исследований (CRC) в День -1 перед введением дозы и выписаны в День 4. Сокращения: ADA=антилекарственное антитело; EOS=окончание исследования; ET=досрочное прекращение; IgG=иммуноглобулин G.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Введение

[0052] Хотя первоначальные составы IG были предназначены для внутривенного введения, подкожное введение IgG стало широко распространенным с разработкой составов, позволяющих проводить подкожную инфузию амбулаторных условиях, например, реципиентом IgG, лицом, осуществляющим уход, или медицинским работником на дому в приемлемой дозировке IgG. Удобство самостоятельного введения делает подкожную терапию IgG предпочтительным вариантом для многих пациентов. Еженедельное подкожное введение обеспечивает относительно стабильные уровни IgG в сыворотке крови между введениями и снижает несопоставимые пиковые и минимальные уровни, ассоциированные с внутривенным введением каждые 3-4 недели.

[0053] С тех пор как в 2006 году в США был представлен первый препарат IgG для подкожного введения (SCIG) (VIVAGLOBIN[®] [Иммуноглобулин для подкожного введения (человеческий)], 16%), единственным существенным изменением стала концентрация IgG. По меньшей мере два препарата 10% IgG, ранее лицензированные для в/в введения, получили одобрение FDA для п/к введения (GAMMAGARD LIQUID[®] [иммуноглобулин (человеческий) для инфузий], 10%), (GAMUNEX[®]-C [иммуноглобулин (человеческий) для инъекций, 10%]), и еще один продукт 10% IgG (GAMMAKED[™] [иммуноглобулин (человеческий) для инъекций, 10% каприлата, очищенного хроматографией) был одобрен как для IV, так и для SC введения. Продукты с содержанием 20% IgG (CUVITRU[®] [иммуноглобулин (человеческий) для подкожного введения, 20% раствор]), (HIZENTRA[®] [иммуноглобулин (человеческий) для подкожного введения, 20% жидкость]) исключительно для п/к введения также теперь доступны в США. Преимущество продуктов 20% IgG заключается в том, что объем инфузии является меньшим, что потенциально уменьшает количество мест, необходимых для введения SCIG. Сообщалось также об альтернативных способах введения, таких как быстрое п/к введение, введение SCIG ежедневно, раз в две недели и раз в два месяца.

[0054] Подход, позволяющий сократить время инфузии и тем самым повысить общую удовлетворенность пациента инфузией и, следовательно, соблюдение пациентом режима инфузии, основан на более быстрой подкожной инфузии заранее определенной дозы IgG. Эта цель может быть достигнута путем введения концентрированного состава IgG для подкожного введения с высокой скоростью инфузии. Однако этот подход не является тривиальным. Среди трудностей, возникающих при применении концентрированных составов антител, является увеличение вязкости раствора, что значительно усложняет обращение с препаратом (например, наполнения шприца) и его введение. Вязкость белковых растворов очень чувствительна к аминокислотной последовательности белка, к составу буфера, а также наличию белковых агрегатов. Nicoud et al., *Soft Matter*, 11 (2015): 5513. Контроль агрегации и вязкости растворов антител с высокой концентрацией является непростой задачей (EP 2538973). Об этом свидетельствуют те немногие продукты антител, которые в настоящее время имеются на рынке в виде препаратов с высокой концентрацией (>100 мг/мл) (EP 2538973).

[0055] Концентрированные составы IgG имеют высокую вязкость, что может затруднить их загрузку в инфузионное устройство и выведение из него, их трудно вводить путем инфузии, особенно при подкожной доставке, когда требуется доставка необходимой дозы раствора высокой вязкости в разумные сроки, использование игл большего диаметра, что может привести к более болезненным подкожным инфузиям.

[0056] FDA США не разрешает подкожное введение объемов более 1,5 мл состава с вязкостью, превышающей примерно 50 сантипуаз (сП). Shire et al., *J Pharm Sci* (2004), 93:1390-1402. Вязкие концентрированные составы антител, обладающие сильным сопротивлением потоку, являются сложными для обработки и введения пациентам. Считается, что снижение вязкости концентрированных составов антител имеет решающее значение для полного использования их преимуществ для пациентов.

[0057] Концентрационная зависимость вязкости водных растворов гамма-глобулина является экспоненциальной, а не линейной. Таким образом, небольшое увеличение концентрации антитела в водном растворе приводит к значительному увеличению вязкости и недостаткам, ассоциированным с высоковязкими водными растворами антител. Srinivasan et al., *Pharm Res* (2013) 30: 1749-1757.

[0058] Учитывая экспоненциальную зависимость между вязкостью и концентрацией, контроль вязкости раствора антител требует балансировки сложной сети компонентов и характеристик раствора. Вязкость растворов антител также зависит от скорости сдвига. Соли разного состава и pH также влияют на вязкость раствора антител. Вязкость растворов антител сильно зависит от концентрации белка и нелинейно возрастает с увеличением концентрации антител. В условиях высокой концентрации антитело может подвергаться самоассоциации, степень которой зависит от концентрации. Обратимая самоассоциация оказывает значительное влияние на физические свойства белкового состава. Фактически, эти многовалентные взаимодействия с низкой аффинностью могут привести к необычно высокой вязкости концентрированного состава

антитела. Уменьшение обратимых белок-белковых взаимодействий приводит к снижению вязкости. Liu et al., *J Pharm Sci*, 94:9 (2005): 1928-1940; Shire et al., *J Pharm Sci*, 93:6 (2004): 1390-1402.

[0059] В данной области техники не существует однозначного мнения о том, какую роль агрегаты антител играют в вязкости растворов антител. В противоположность результатам, приведенным выше, другие исследователи обнаружили, что вязкость раствора, включающего агрегат белка, такого как антитело, ниже, чем вязкость мономерного образца с аналогичной долей занимаемого объема из-за полидисперсности распределения агрегата. См. публикацию Nicoud et al., *выше*, где отмечается, что в данной области техники общепризнано, что образование агрегатов и обратимая самоассоциация белков *увеличивают* вязкость раствора. Соответственно, остается неопределенность относительно влияния образования агрегатов на вязкость раствора.

[0060] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения устраняют недостатки существующих фармацевтических составов с концентрированными IgG, возникающие из-за вязкости таких составов. В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтический состав, имеющий вязкость, пониженную по сравнению с вязкостью при комнатной температуре, т.е. нагретый состав. Также предлагается система, в которой содержится фармацевтический состав и с помощью которой вязкость может быть снижена по сравнению с ее значением при комнатной температуре и, фактически, может быть «настроена» на желаемое значение для минимизации времени инфузии при максимальном комфорте пациента, которому вводится состав. Также предлагается способ введения концентрированного препарата IgG по настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом. Типовой состав IgG по настоящему изобретению включает по меньшей мере около 20% IgG (мас./об.) в фармацевтически приемлемом носителе. Различные способы доставки дополняются инфузией заранее определенной дозы состава гиалуронидазы в место инфузии IgG или рядом с ним до и примерно одновременно с инфузией IgG в это место.

[0061] Далее будет подробно описана реализация типовых вариантов осуществления настоящего изобретения, как показано в сопроводительных графических материалах. На всех графических материалах и в последующем подробном описании для обозначения одинаковых или подобных частей будут использоваться одинаковые ссылочные обозначения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что следующее подробное описание является только иллюстративным и ни в коей мере не является ограничивающим. Квалифицированным специалистам, извлекающим пользу из настоящего изобретения, будут легко предложены другие варианты осуществления настоящего изобретения.

[0062] В интересах ясности, не все обычные признаки описанных в данном документе вариантов осуществления показаны и описаны. Следует понимать, что при разработке любого такого фактического варианта осуществления принимаются многочисленные специфические решения для достижения конкретных целей

разработчика, таких как соблюдение ограничений, связанных с применением и бизнесом, и что эти конкретные цели будут отличаться от одного варианта осуществления к другому и от одного разработчика к другому. Более того, следует понимать, что такие усилия по разработке могут быть сложными и длительными, но, тем не менее, будут в пределах возможностей специалистов в данной области техники, пользующихся преимуществами настоящего изобретения.

[0063] Множество модификаций и вариаций типовых вариантов осуществления настоящего изобретения, изложенных в этом документе, могут быть выполнены без отклонения от сущности и объема типовых вариантов осуществления, как будет очевидно специалистам в данной области техники. Конкретные типовые варианты осуществления, описанные в данном документе, предлагаются только в качестве примера, и настоящее изобретение должно быть ограничено только условиями прилагаемой формулы изобретения вместе с полным объемом эквивалентов, на которые распространяется такая формула изобретения.

[0064] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, как обычно понимаемые специалистом в данной области техники (например, в культуре клеток, молекулярной генетике, химии нуклеиновых кислот, методах гибридизации и биохимии). Для молекулярных, генетических и биохимических способов применяются стандартные методы (см. в целом Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2d ed. (1989), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. и Ausubel et al., *Short Protocols in Molecular Biology* (1999) 4-е издание, John Wiley & Sons, Inc., которые включены в данный документ посредством ссылки) и химические методы. Кроме того, стандартные иммунологические методы описаны в книге Harlow & Lane, *A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor, N.Y..

II. Определения

[0065] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Как правило, номенклатура, используемая в настоящем документе, и лабораторные процедуры в области органической химии, фармацевтических препаратов и медицинской визуализации хорошо известны и широко применяются в данной области техники.

[0066] В контексте данного документа форма единственного числа используется для обозначения одного или более чем одного (т. е. для по меньшей мере одного) грамматического объекта описания. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0067] «Заболевание» представляет собой состояние здоровья животного, при котором животное не может поддерживать гомеостаз, и если заболевание не устраняется, то здоровье животного продолжает ухудшаться.

[0068] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый

носитель» включает любой материал, который при объединении с конъюгатом сохраняет активность конъюгата и не реагирует с иммунной системой субъекта. Примеры включают, помимо прочего, любые стандартные фармацевтические носители, такие как солевой раствор с фосфатным буфером, воду, эмульсии, такие как эмульсия масло/вода, и различные типы смачивающих агентов. Другие носители также могут включать стерильные растворы. Обычно такие носители содержат вспомогательные вещества.

[0069] Вспомогательные вещества могут применяться в настоящем изобретении для самых разных целей, таких как корректировка физических, химических или биологических свойств составов, например, регулирование вязкости, и/или способов изобретения для дальнейшего повышения эффективности и/или для дальнейшей стабилизации таких составов, и процессы против деградации и порчи, например, из-за стрессов, возникающих во время изготовления, транспортировки, хранения, подготовке к применению, введения и после этого. Термин «вспомогательное вещество» обычно включает наполнители, связующие вещества, разрыхлители, покрытия, сорбенты, антиадгезивы, скользящие вещества, консерванты, антиоксиданты, растворители, соразтворители, буферные агенты, хелатирующие агенты, агенты, придающие вязкость, поверхностно-активные агенты, разбавители, увлажнители, носители, разбавители, консерванты, эмульгаторы, стабилизаторы и модификаторы тоничности.

[0070] Приемлемые вспомогательные вещества предпочтительно являются фармацевтически приемлемыми, т.е. нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях.

[0071] Типовые вспомогательные вещества включают, помимо прочего: аминокислоты, такие как глицин, аланин, глутамин, аспарагин, треонин, пролин, 2-фенилаланин, включая заряженные аминокислоты, предпочтительно лизин, ацетат лизина, аргинин, глутамат и/или гистидин; консерванты, включая противомикробные средства, такие как антибактериальные и противогрибковые средства; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, метионин, сульфит натрия или гидросульфит натрия; буферы, буферные системы и буферные агенты, которые применяются для поддержания композиции при физиологическом pH или при несколько более низком pH, обычно в диапазоне pH от около 5 до около 8 или 9; примерами буферов являются борат, бикарбонат, трис-HCl, цитраты, фосфаты или другие органические кислоты, сукцинат, фосфат, гистидин и ацетат; например, Трис-буфер с pH около 7,0-8,5 или ацетатный буфер с pH около 4,0-5,5; неводные растворители, такие как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат; водные носители, включая воду, спиртовые/водные растворы, эмульсии или суспензии, включая физиологический раствор и буферные среды; биоразлагаемые полимеры, такие как полиэферы; наполнители, такие как маннит или глицин; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA); изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию; комплексообразователи, такие как кофеин, поливинилпирролидон, бета-циклодекстрин

или гидроксипропил-бета-циклодекстрин) наполнители; моносахариды; дисахариды; и другие углеводы (такие как глюкоза, манноза или декстрины); углеводы могут представлять собой невосстанавливающие сахара, предпочтительно трегалозу, сахарозу, октасульфат, сорбит или ксилит; (низкомолекулярные) белки, полипептиды или белковые носители, такие как человеческий или бычий сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины, предпочтительно человеческого происхождения; красители и ароматизаторы; серосодержащие восстановители, такие как глутатион, тиоктовая кислота, тиогликолят натрия, тиоглицерин, альфа-монотиоглицерин и разбавители тиосульфата натрия; эмульгаторы; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон), солеобразующие противоионы, такие как натрий; консерванты, такие как противомикробные препараты, антиоксиданты, хелатирующие агенты, инертные газы и т.п.; примерами являются: хлорид бензалкония, бензойная кислота, салициловая кислота, тимеросал, фенэтиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновая кислота или перекись водорода); металлокомплексы, такие как комплексы Zn-белок; растворители и соразтворители (такие как глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль); сахара и сахарные спирты, включая полиолы, трегалозу, сахарозу, октасульфат, маннит, сорбит или ксилитстахиозу, маннозу, сорбозу, ксилозу, рибозу, миоинизитозу, галактозу, лактит, рибит, мионизитол, галактит, глицерин, циклиты (например, инозитол), полиэтиленгликоль; и многоатомные сахарные спирты; суспендирующие агенты; поверхностно-активные вещества или смачивающие агенты, такие как плуроники, PEG, сложные эфиры сорбитана, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат, тритон, трометамин, лецитин, холестерин, тилоксапал; поверхностно-активными веществами могут быть детергенты, предпочтительно с молекулярной массой >1,2 кД, и/или простой полиэфир, предпочтительно с молекулярной массой >3 кД; неограничивающими примерами предпочтительных детергенов являются Твин 20, Твин 40, Твин 60, Твин 80 и Твин 85; неограничивающими примерами предпочтительных полиэфиров являются PEG 3000, PEG 3350, PEG 4000 и PEG 5000; агенты, повышающие стабильность, такие как сахароза или сорбит; агенты, повышающие тоничность, такие как галогениды щелочных металлов, предпочтительно хлорид натрия или калия, маннит-сорбит; средства для парентеральной доставки, включая раствор хлорида натрия, декстрозу Рингера, декстрозу и хлорид натрия, лактат Рингера или нелетучие масла; средства для внутривенной доставки, включая наполнители жидкости и питательных веществ, наполнители электролитов (например, на основе декстрозы Рингера).

[0072] Специалистам в данной области очевидно, что различные вспомогательные вещества фармацевтической композиции (например, перечисленные выше) могут оказывать различные эффекты, например, аминокислота может действовать как буфер, стабилизатор и/или антиоксидант; маннитол может действовать как разрыхлитель и/или агент, повышающий тоничность; хлорид натрия может действовать как несущая среда и/или агент, повышающий тоничность; и т.д.

[0073] Полиолы являются полезными стабилизирующими агентами как в жидких, так и в лиофилизированных составах для защиты белков от физических и химических процессов деградации, а также полезны для регулирования тоничности составов. Полиолы включают сахара, например, маннит, сахарозу и сорбит, и полигидрические спирты, такие как, например, глицерин и пропиленгликоль, а также, для целей обсуждения в настоящем документе, полиэтиленгликоль (PEG) и родственные вещества. Маннитол обычно используется для обеспечения структурной стабильности «пирога» в лиофилизированных составах. Маннитол обеспечивает структурную стабильность «пирога». В основном его используют с лиопротектором, например, сахарозой. Сорбит и сахарозу обычно используют для регуляции тоничности и в качестве стабилизаторов для защиты от стресса вследствие замораживания-размораживания во время транспортировки или приготовления объемного продукта в процессе производства. PEG является полезным для стабилизации белков и в качестве криопротектора.

[0074] Поверхностно-активные вещества обычно используют для предотвращения, минимизации или уменьшения поверхностной адсорбции. Молекулы белка могут быть подвержены адсорбции на поверхностях, а также денатурации и последующей агрегации на границах раздела воздух-жидкость, твердое тело-жидкость и жидкость-жидкость. Эти эффекты обычно обратно пропорциональны концентрации белка. Эти вредные взаимодействия обычно обратно пропорциональны концентрации белка и, как правило, усиливаются при физическом перемешивании, например, во время транспортировки и обработки продукта. Обычно используемые поверхностно-активные вещества включают полисорбат 20, полисорбат 80, эфиры других жирных кислот и полиэтоксилатов сорбитана и полоксамер 188. Поверхностно-активные вещества также обычно используются для контроля конформационной стабильности белка. Использование поверхностно-активных веществ в этом отношении специфично для белков, поскольку любое конкретное поверхностно-активное вещество обычно стабилизирует одни белки и дестабилизирует другие.

[0075] Антиоксиданты могут в некоторой степени предотвращать вредное окисление белков в фармацевтических составах, поддерживая надлежащие уровни окружающего кислорода и температуры и избегая воздействия света. Для предотвращения окислительной деградации белков также можно использовать антиоксидантные вспомогательные вещества. К числу пригодных антиоксидантов в этом отношении относятся восстановители, поглотители кислорода/свободных радикалов и хелатирующие агенты. Антиоксиданты для использования в терапевтических белковых составах предпочтительно являются водорастворимыми и сохраняют свою активность на протяжении всего срока годности продукта. В качестве пригодного примера можно привести EDTA.

[0076] Ионы металлов могут выступать в качестве кофакторов белка и способствовать образованию белковых координационных комплексов. Ионы металлов также могут ингибировать некоторые процессы, которые разрушают белки.

[0077] Соли можно использовать в соответствии с изобретением, например, для регулирования ионной силы и/или изотоничности фармацевтического состава и/или для дальнейшего улучшения растворимости и/или физической стабильности конструкции антитела или другого ингредиента. Как известно, ионы способны стабилизировать нативное состояние белков, связываясь с заряженными остатками на поверхности белка, экранируя заряженные и полярные группы в белке и снижая силу их электростатических взаимодействий, притягивающих и отталкивающих взаимодействий. Более того, ионное взаимодействие с заряженными и полярными группами в белке также может уменьшить межмолекулярные электростатические взаимодействия и, тем самым, предотвратить или уменьшить агрегацию и нерастворимость белка. Ионные виды различаются по своему воздействию на белки. Разработан ряд категориальных рангов ионов и их воздействия на белки, которые можно использовать при составлении фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением. Одним из примеров является ряд Хофмейстера, который ранжирует ионные и полярные неионные растворенные вещества по их влиянию на конформационную стабильность белков в растворе. Стабилизирующие растворенные вещества называются «космотропными». Дестабилизирующие растворенные вещества называются «хаотропными». Космотропы обычно используются в высоких концентрациях (например, >1 молярного сульфата аммония) для осаждения белков из раствора («высаливание»). Хаотропы обычно используются для денатурализации и/или солюбилизации белков («всаливание»). Относительная эффективность ионов при «всаливании» и «высаливании» определяет их положение в ряду Хофмейстера.

[0078] Свободные аминокислоты могут использоваться в фармацевтических композициях в качестве стабилизаторов и антиоксидантов, а также в других стандартных целях. Для стабилизации белков в составе можно использовать лизин, пролин, серин и аланин. Глицин используют при лиофилизации, чтобы гарантировать правильные структуру и свойства «пирога». Аргинин можно использовать для ингибирования агрегации белка как в жидких, так и в лиофилизированных составах. Метионин используют как антиоксидант.

[0079] Типовые пригодные вспомогательные вещества для создания фармацевтической композиции включают сахарозу, трегалозу, маннит, сорбит, аргинин, лизин, полисорбат 20, полисорбат 80, поллоксамер 188, плуроник и их комбинации. Указанные вспомогательные вещества могут присутствовать в фармацевтической композиции в различных концентрациях, при условии, что композиция проявляет желательные свойства, как показано в данном документе, и, в частности, способствует стабилизации содержащихся биспецифических одноцепочечных конструкций антител. Например, сахароза может присутствовать в фармацевтической композиции в концентрации от 2% (мас./об.) до 12% (мас./об.), т.е. в концентрации 12% (мас./об.), 11% (мас./об.), 10% (мас./об.), 9% (мас./об.), 8% (мас./об.), 7% (мас./об.), 6% (мас./об.), 5% (мас./об.), 4% (мас./об.), 3% (мас./об.) или 2% (мас./об.). Предпочтительные концентрации сахарозы находятся в диапазоне от 4% (мас./об.) до 10% (мас./об.) и более

предпочтительно от 6% (мас./об.) до 10% (мас./об.). Полисорбат 80 может присутствовать в фармацевтической композиции в концентрации от 0,001% (мас./об.) до 0,5% (мас./об.), т.е. в концентрации 0,5% (мас./об.), 0,2% (мас./об.), 0,1% (мас./об.), 0,08% (мас./об.), 0,05% (мас./об.), 0,02% (мас./об.), 0,01% (мас./об.), 0,008% (мас./об.), 0,005% (мас./об.), 0,002% (мас./об.) или 0,001% (мас./об.). Предпочтительные концентрации Полисорбата 80 находятся в диапазоне от 0,002% (мас./об.) до 0,5% (мас./об.), а предпочтительно - от 0,005% (мас./об.) до 0,02% (мас./об.).

[0080] Фармацевтическая композиция, представленная в данном документе, может, в частности, содержать один или большее количество консервантов. Консерванты, пригодные для составления фармацевтических композиций, обычно включают противомикробные средства (например, антибактериальные или противогрибковые агенты), антиоксиданты, хелатирующие агенты, инертные газы и т.п.; примерами являются: хлорид бензалкония, бензойная кислота, салициловая кислота, тимеросал, фенэтиловый спирт, метилпарабен, пропилпарабен, хлоргексидин, сорбиновая кислота или перекись водорода). Противомикробные консерванты представляют собой вещества, которые используются для продления срока годности лекарственных средств за счет уменьшения размножения микроорганизмов. Консерванты, которые особенно пригодны для составления фармацевтической композиции по настоящему изобретению, включают бензиловый спирт, хлорбутанол, фенол, метакрезол, метилпарабен, феноксиэтанол, пропилпарабентиомерсал. Структура и типовая концентрация этих консервантов описаны в Таблице 1 публикации Meyer et al. J Pharm Sci. 96(12), 3155. Композиции, содержащие такие носители, составляют хорошо известными традиционными способами.

[0081] В контексте данного документа «инфузионная система» относится к системе, включающей один или большее количество компонентов, которые позволяют индивидууму (также называемому в данном документе пользователем или пациентом) самостоятельно вводить дозу лекарственного средства. Типовая инфузионная система включает резервуар для хранения и применения IgGSC. Типовое устройство включает один или большее количество надевающихся компонентов для повышения удобства субъекта. Типовая инфузионная система включает в себя устройство для нагревания, способное доводить фармацевтический состав до желаемой температуры инфузии, например, от около 30°C до около 40 °C. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения система включает нагреватель шприцев. В типовой системе устройство для нагревания представляет собой встроенный нагреватель. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения система включает компонент, предназначенный для компенсации вязкости фармацевтического состава и уменьшения силы инъекции, необходимой для введения дозы фармацевтического состава (например, патентная публикация США 2020/0268987). В различных вариантах осуществления настоящего изобретения инфузионная система включает структурный элемент для направления потока фармацевтического состава в два или большее количество мест. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения инфузионная система включает по

меньшей мере одну иглу (например, иглу для подкожных инъекций). Типовые иглы отформатированы для одного или большего количества мест введения (например, раздвоенные и т. д.).

[0082] Термин «устройство для нагревания», в контексте данного документа, относится к любому устройству или конфигурации устройств, способных нагревать объем фармацевтического состава, способных нагревать дозу (или две или большее количество доз, если их вводят одновременно) до желаемой температуры введения, например, от около 30°C до около 40°C перед введением. Устройство для нагревания может нагревать фармацевтический состав в его статическом состоянии, пока он течет, или в обоих случаях. Примеры устройств включают нагреватели шприцев и встроенные нагреватели. См., например, публикацию патента США. 2014/0207063; 20110166517; 2008/0262409; 2008/0119782; 2008/0269663; 20060153549; 2005/0008354; Патент США. № 7 316 666; 5 250 032; 4 680 445 и 4 532 414. Типовое устройство для нагревания представляет собой компонент инфузионной системы, используемой для введения IgGSC.

[0083] При использовании нагретого шприца, подогретый шприц может быть стандартным шприцем, который предварительно нагревается с помощью нагревателя шприцев. Нагреватель шприцев, как правило, имеет одно или большее количество отверстий, в каждое из которых помещается шприц с фармацевтическим составом, и средства для нагрева и поддержания шприца при определенной температуре перед использованием. В данном документе он будет называться предварительно нагретым шприцем. Подходящие нагреватели шприцев включают те, которые доступны от Vista Dental Products и Inter-Med. В нагревателях можно размещать шприцы различного размера и нагревать их, обычно с точностью до 1 °C, до любой температуры от около 25°C до около 40 °C. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения шприц предварительно нагревают в нагревательной бане, такой как водяная баня, и поддерживают желаемую температуру.

[0084] Нагретый шприц может представлять собой самонагревающийся шприц, т.е. способный подогреть и поддерживать жидкий состав внутри шприца при определенной температуре. Самонагревающийся шприц также может представлять собой стандартный медицинский шприц с прикрепленным к нему нагревательным устройством. Подходящие нагревательные устройства, которые можно прикрепить к шприцу, включают нагреватели шприца или ленту нагревателя шприца, поставляемые компанией Watlow Electric Manufacturing Co., Сент-Луис, штат Миссури, а также блоки нагревателей шприцев, ступенчатые нагреватели и встроенные перфузионные нагреватели, доступные от Warner Instruments, Хамден, штат Коннектикут, например, нагреватель шприцев модели SW-61. Нагревателем можно управлять с помощью центрального контроллера, например, контроллеры нагревателей модели TC-324В или TC-344В, доступные в компании Warner Instruments.

[0085] Нагретый шприц поддерживает жидкий белковый состав при заданной температуре от около 30°C до около 40 °C. Поддерживая фармацевтические составы при

повышенной температуре во время инфузии, вязкость жидкого состава снижается, растворимость антитела в составе увеличивается или и то, и другое.

[0086] Тепло к фармацевтическому составу также можно подавать с помощью встроенного нагревателя. См., например, патент США № 10 933 200; публикацию патента США 2014/0091083; 2011/0184501.

[0087] Инфузионные системы, применяемые в настоящем изобретении, включают системы, оснащенные насосом для подачи фармацевтического состава из резервуара системы в иглу для подкожных инъекций или через соединительное средство, промежуточное между резервуаром и иглой для подкожных инъекций. См., например, публикацию патента США 2004/0073161; Патент США № 6 554 791; 5 782 805.

[0088] В контексте данного документа термин «инфузия» обычно относится к введению композиции субъекту или системе для достижения доставки агента, который является композицией или включен в нее. Специалистам в данной области известно множество путей, которые, при соответствующих обстоятельствах, могут быть использованы для введения субъекту, например, человеку. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения введение может быть глазным, пероральным, парентеральным, местным и т. д. В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения введение может быть бронхиальным (например, путем бронхиальной инстилляции), буккальным, дермальным (которое может быть или включать, например, один или большее количество из следующих путей введения: местное нанесение на кожу, внутрикожное, интердермальное, чрескожное и т.д.), энтеральным, внутриартериальным, внутрикожным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, внутрибрюшинным, интратекальным, внутривенным, внутрижелудочковым, введением в пределы конкретного органа (например, внутripеченочным), слизистым, назальным, оральным, ректальным, подкожным, подъязычным, местным, трахеальным (например, путем интратрахеальной инстилляции), вагинальным, витреальным и др. Подкожная инфузия представляет собой типовой способ введения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения инфузия может включать только однократную дозу. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения инфузия может включать введение фиксированного количества доз. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения инфузия может включать дробное введение (например, множество доз, разделенных во времени) и/или периодическое введение (например, индивидуальные дозы, разделенные общим периодом времени). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения инфузия может включать непрерывное введение (например, перфузию) в течение по меньшей мере выбранного периода времени. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения инфузия включает введение более чем одной дозы более чем в одно место. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения инфузия осуществляется в заранее определенной дозе в одно, два или большее количество мест, при этом заранее определенная доза распределяется по

множеству мест. Использование одного, двух или большего количества мест для инфузии подходит для подкожных инфузий.

[0089] Возможность инъекции или возможность введения шприцем: как правило, термин «возможность инъекции» или «возможность введения шприцем» относится к характеристикам инъекции (инфузии) фармацевтического состава с помощью шприца, оснащенного иглой выбранного калибра, например, иглой калибра 18-32, необязательно тонкостенной иглой, причем игла представляет собой иглу для подкожных инъекций. Возможность инъекции обычно зависит от таких факторов, как давление или сила, необходимая для инфузии, равномерность потока, качество аспирации и отсутствие засорения иглы. Возможность инъекции жидких фармацевтических составов может быть оценена путем сравнения силы вливания состава с пониженной вязкостью со стандартным составом без добавления агентов, снижающих вязкость. Снижение силы инфузии состава по настоящему изобретению отражает улучшение возможности инъекции этого состава. Составы по настоящему изобретению обладают улучшенной возможностью инъекции. Для различных составов сила инфузии снижается на около 10%, 20%, 30%, 50%, 75% или более по сравнению с составом с такой же концентрацией белка в других идентичных условиях при обеспечении одинаковой возможности инъекции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения величина уменьшения силы инфузии находится в диапазоне, ограниченном нижним пределом и верхним пределом, причем верхний предел превышает нижний предел. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения нижний предел может составлять около 5%, около 10% или около 15%. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения верхний предел может составлять около 50% или около 75%. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения диапазон может составлять от около 10% до около 30%. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения диапазон может составлять от около 10% до около 50%. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения диапазон может составлять от около 10% до около 75%. В альтернативном варианте, возможность инъекции жидких фармацевтических составов можно оценить путем сравнения времени, необходимого для инъекции одного и того же объема, например, от 0,5 мл до около 1 мл, жидких белковых составов, когда на шприц нажимают с одинаковой силой.

[0090] Как обычно используется в контексте данного документа, термин «сила инфузии» относится к силе, необходимой для проталкивания данного жидкого состава через данный шприц, оснащенный иглой заданного калибра, при заданной скорости инфузии. Сила инфузии обычно выражается в Ньютонах. Например, сила инфузии может быть измерена как сила, необходимая для проталкивания жидкого состава через пластиковый шприц емкостью 1 мл (например, пластиковый, стеклянный, металлический) с внутренним диаметром 0,25 дюйма, оснащенный иглой диаметром 0,50 дюйма и калибра 27 при скорости инфузии 250 мм/мин. Для измерения силы инфузии можно использовать испытательное оборудование. При измерении в тех же условиях состав с более низкой

вязкостью, такой как состав по настоящему изобретению, обычно требует более низкой общей силы инфузии.

[0091] Типовое определение термина «противодавление ткани», в данном контексте, относится к силе, оказываемой тканью подкожного компартмента, противодействующей силе, оказываемой IgGSC, когда он входит в подкожный компартмент, инъецируемый инфузионной системой, оказывая сопротивление инфузии и распределению IgGSC в подкожном компартменте. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения способы инфузии по настоящему изобретению не сопровождаются противодавлением тканей, достаточным для того, чтобы субъект, которому вводится состав IgG, прекратил инфузию или снизил ее скорость из-за ощущения дискомфорта или боли.

[0092] Лекарственные средства на основе IgG обычно вводят отдельно в дозах в диапазоне от около 100 мг до около 2 г/кг/пациента/дозу белкового агента на инфузию. В настоящем изобретении определен источник проблемы, связанной с высококонцентрированными терапевтическими составами IgG, которые могут создавать трудности при введении из-за высокой вязкости и/или из-за агрегации. Среди прочего, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические составы IgG, содержащие по меньшей мере около 20% IgG, которые временно имеют низкую вязкость, т.е. более низкую вязкость, чем такие составы при комнатной температуре («эталонный состав»). В настоящем изобретении также предлагаются «облегченные» составы, «облегченная» инфузия этих составов и системы, содержащие и используемые для инфузии «облегченных» составов. В контексте данного документа термин «облегченный» относится к совместному или одновременному введению состава гиалуронидазы (например, гHuPH20) и состава 20% IgG.

[0093] «Облегченный IGSC (20%)» относится к введению IGSC (20%) и гиалуронидазы, что облегчает инфузию состава антитела. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения облегченный IGSC (20%) вводят в первое место инфузии со скоростью по меньшей мере около 100 мл/час, по меньшей мере около 120 мл/час, по меньшей мере около 140 мл/час, по меньшей мере около 160 мл/час, по меньшей мере около 180 мл/час, по меньшей мере примерно 200 мл/час, по меньшей мере примерно 220 мл/час, по меньшей мере примерно 240 мл/час, по меньшей мере примерно 260 мл/час, по меньшей мере примерно 280 мл /час или по меньшей мере около 300 мл/час.

[0094] Кинематическая вязкость. В контексте данного документа термин «кинематическая вязкость» относится к мере скорости, с которой импульс передается через жидкость. Измеряется в Стоксах (Ст). Кинематическая вязкость представляет собой меру сопротивления потока жидкости под действием силы тяжести. Когда две жидкости одинакового объема и разной вязкости помещаются в одинаковые капиллярные вискозиметры и пропускаются под действием силы тяжести, более вязкой жидкости обычно требуется больше времени, чем менее вязкой жидкости, чтобы течь через

капилляр. Размерность кинематической вязкости - длина/время. Обычно кинематическая вязкость выражается в сантистоксах (сСт). Единица измерения кинематической вязкости в системе СИ - $\text{мм}^2/\text{с}$, что эквивалентно 1 сСт.

[0095] В контексте данного документа термины «улучшать», «увеличивать», «ингибировать», «снижать», «уменьшать» или их грамматические эквиваленты указывают на значения, которые относятся к измерению на исходном уровне или другому эталонному измерению. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соответствующее эталонное измерение может представлять собой или включать в себя измерение в конкретной системе (например, у одного индивидуума) в других сопоставимых условиях при отсутствии (например, до и/или после) конкретного агента или лечения, или в присутствии соответствующего сопоставимого эталонного агента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения подходящее эталонное измерение может представлять собой или включать в себя измерение в сопоставимой системе, о которой известно или ожидается, что она будет реагировать определенным образом в присутствии соответствующего агента или лечения.

[0096] В контексте данного документа термин «состав с пониженной вязкостью» обычно относится к жидкому составу с высокой концентрацией высокомолекулярного белка, такого как IgG, который модифицируется путем его инфузии с использованием описанной в данном документе системы, тем самым снижая вязкость вводимого состава по сравнению с соответствующим составом, вводимым при более низкой температуре.

[0097] В контексте данного документа термин «мембранозакрепленный HASEGP» относится к семейству мембраносвязанных гиалуронидаз, которые имеют общие структурные особенности, описанные в данном документе. Как описано и проиллюстрировано в данном документе, гиалуронидазы (т.е. гликозаминогликаны, способные расщеплять гиалуронан, предпочтительно те, которые проявляют по меньшей мере некоторую активность в диапазонах нейтрального pH), которые обычно закреплены на мембране, могут быть преобразованы в растворимые HASEGP или sHASEGP путем удаления или иной модификации одной или большего количества областей, которые ассоциированы с закреплением гиалуронидазы в мембране.

[0098] В контексте данного документа термин «растворимая гиалуронидаза» относится к полипептиду, характеризующемуся растворимостью в физиологических условиях. Растворимый HASEGP можно отличить, например, по его разделению в водной фазе раствора Triton X-114, нагретого до 37 °C (Bordier et al J Biol Chem. 1981 Feb. 25; 256(4): 1604-7). С другой стороны, HASEGP, закрепленный липидами, разделяется на фазу, богатую детергентом, но после обработки фосфолипазой-C разделяется на фазу, бедную детергентом, или водную фазу.

[0099] В контексте данного документа термин «sHASEGP», когда бы он ни упоминался в данном документе, относится к растворимым полипептидам PH20, указанным в патенте США № 10 588 983, содержание которого полностью включено в данный документ посредством ссылки для всех целей. В частности, предлагается

полипептид HASEGP. Указанный полипептид представляет собой одноцепочечный или двухцепочечный полипептид. Также предлагаются его меньшие части, которые сохраняют активность гиалуронидазы. Домены гиалуронидазы из sHASEGP различаются по размеру и составу, включая вставки и делеции в поверхностных петлях. Таким образом, для целей настоящего изобретения, каталитический домен представляет собой часть sHASEGP, как определено в данном документе, и гомологичен домену других гиалуронидазоподобных последовательностей, таких как HYAL1, HYAL2, HYAL3, которые были идентифицированы ранее; однако не было определено, что выделенная одноцепочечная форма домена гиалуронидазы человека может быть функциональной в анализах *in vitro*. Остатки аспартата и глутамата, необходимые для активности, присутствуют в консервативных мотивах.

[00100] В частности, предлагается полипептид sHASEGP. Указанный полипептид представляет собой одноцепочечный или двухцепочечный полипептид. Также предлагаются его меньшие части, которые сохраняют активность гиалуронидазы. Домены гиалуронидазы из sHASEGP различаются по размеру и составу, включая вставки и делеции в поверхностных петлях. Таким образом, для целей настоящего изобретения, каталитический домен представляет собой часть sHASEGP, как определено в данном документе, и гомологичен домену других гиалуронидазоподобных последовательностей, таких как HYAL1, HYAL2, HYAL3, которые были идентифицированы ранее; однако не было определено, что выделенная одноцепочечная форма домена гиалуронидазы человека может быть функциональной в анализах *in vitro*. Остатки аспартата и глутамата, необходимые для активности, присутствуют в консервативных мотивах.

[00101] В контексте данного документа термин «нейтральный гиалуронидазный домен растворимого sHASEGP» относится к бета-1,4-эндогликозаминидазному домену sHASEGP, который проявляет гиалуронидазную активность при нейтральном pH, растворим в описанных условиях и имеет гомологию и структурные особенности с гликозил-гидролазными доменами семейства гиалуронидаз, но содержит дополнительные последовательности в карбокси-концевой части, которые необходимы для нейтральной активности. Следовательно, по меньшей мере минимальная часть домена проявляет гиалуронидазную активность, что оценивают стандартными анализами *in vitro*, и остается растворимой. В данном документе рассматриваются такие домены гиалуронидазы и их каталитически активные части. Также предлагаются укороченные формы домена гиалуронидазы, которые включают его наименьший фрагмент, который действует каталитически как одноцепочечная форма. В настоящем документе и в данной области техники термин «нейтральный» или «нейтрально-активный» относится к белку, проявляющему активность при нейтральном pH (например, проявляющему активность при около pH 7) и, следовательно, активному в диапазоне pH, характерном для многих физиологических тканей. Специалистам в данной области также будет понятно, что белок обычно проявляет диапазон активности, близкий к оптимальному значению pH. Оптимальное значение pH нейтрально-активного белка обычно находится в пределах от

одной до нескольких единиц pH выше или ниже pH 7, но диапазон его активности может распространяться на многие единицы pH.

[00102] Таким образом, в качестве примера в данном документе домен гиалуронидазы является частью sHASEGP, как определено в данном документе, и гомологичен домену других sHASEGP. Как и в случае с более крупным классом ферментов семейства гиалуронидаз, каталитические домены sHASEGP имеют высокую степень идентичности аминокислотных последовательностей. Остатки Asp и Glu, необходимые для активности, присутствуют в консервативных мотивах.

[00103] В контексте данного документа «каталитически активный домен sHASEGP» относится к нейтральному активному домену эндогликозаминидазы, как определено активностью *in vitro* по отношению к гликозаминогликановому субстрату.

[00104] Представляющие интерес sHASEGP включают те, которые активны против хондроитинсульфатов и хондроитинсульфатных протеогликанов (CSPG) *in vivo* и *in vitro*; и те, которые активны против гиалуронана. В контексте данного документа sHASEGP человека представляет собой ген, кодируемый нуклеиновой кислотой, такой как ДНК, присутствующей в геноме человека, включая все аллельные варианты и консервативные вариации, при условии, что они не являются вариантами, обнаруженными у других млекопитающих.

[00105] В контексте данного документа термин «нуклеиновая кислота, кодирующая домен гиалуронидазы или каталитически активную часть sHASEGP» следует истолковывать как относящуюся к нуклеиновой кислоте, кодирующей только указанный одноцепочечный домен гиалуронидазы или его активную часть, а не другие смежные части sHASEGP в виде непрерывной последовательности.

[00106] В контексте данного документа, указание на то, что гликопротеин состоит в основном из «домена гиалуронидазы», означает, что единственной sHASEGP-частью полипептида является домен гиалуронидазы или его каталитически активная часть. Полипептид может по желанию и, как правило, будет включать дополнительные аминокислотные последовательности, не относящиеся к sHASEGP.

[00107] В контексте данного документа термин «домен» относится к части молекулы, например, гликопротеинам или кодирующим нуклеиновым кислотам, которая структурно и/или функционально отличается от других частей молекулы.

[00108] В контексте данного документа термин «Гиалуронидаза» относится к ферменту, катализирующему гидролиз гликозаминогликанов, включая гиалуронаны. В это определение включены гиалуронидазы природного происхождения, а также рекомбинантные гиалуронидазы, как человеческие, так и полученные из других источников.

[00109] Для ясности ссылка на гиалуронидазу относится ко всем формам, и конкретные формы будут отдельно обозначены. Для целей данного документа домен гиалуронидазы включает мембраносвязанные и растворимые формы белка sHASEGP.

[00110] «HuPH20» относится к гиалуронидазе человека, например, к

рекомбинантной гиалуронидазе человека (гHuPH20).

[00111] В контексте данного документа «обычная скорость инфузии» составляет менее или равна около 60 мл/час/место, значения, указанные на этикетке, типовые для одобренных в настоящее время подкожных составов IgG.

[00112] В контексте данного документа «более высокая скорость инфузии» составляет от около 60 до около 100 мл/час/место.

[00113] В контексте данного документа «высокая скорость инфузии» составляет от около 100 до около 300 мл/час/место, например, по меньшей мере около 120, по меньшей мере около 140, по меньшей мере около 160, по меньшей мере около 180, по меньшей мере около 200, по меньшей мере около 220, по меньшей мере около 240, по меньшей мере около 260, по меньшей мере около 280, по меньшей мере около 300 мл/час/место или выше.

III. Варианты осуществления

A. Наборы

[00114] В качестве средства улучшения и облегчения общего состояния пациента, получающего инфузию концентрированного состава IgG, в различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор, включающий первый контейнер, содержащий фармацевтический состав гиалуронидазы, например, гиалуронидазы человека, например, рекомбинантной гиалуронидазы человека в фармацевтически приемлемом носителе, второй контейнер, содержащий фармацевтический состав, содержащий 20% (мас./об.) IgG в фармацевтически приемлемом носителе, и инструкции, содержащие рекомендации по последовательному подкожному введению в первое место инфузии, (i), первой аликвоты заранее определенной дозы фармацевтического состава рекомбинантной гиалуронидазы человека и (ii), после (i), первой аликвоты заранее определенной дозы фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG.

[00115] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав рекомбинантной гиалуронидазы человека содержит 160 Ед/мл гиалуронидазы, например, рекомбинантной гиалуронидазы человека. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения рекомбинантная гиалуронидаза человека представляет собой гHuPH20.

[00116] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения набор дополнительно включает инфузионный аппарат для последовательного или одновременного подкожного введения (i) фармацевтического состава рекомбинантной гиалуронидазы человека и (ii), после (i), фармацевтического состава 20% (мас./об.) IgG. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения набор дополнительно включает набор игл для подкожного введения.

[00117] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения инструкции являются компонентом раздела «Дозы и введение» полной информации о назначении. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения инструкции

содержат рекомендации по подкожной инфузии фармацевтического состава rHuPH20 в первое место инфузии. В одном варианте осуществления настоящего изобретения инструкции содержат рекомендации по подкожному введению от около 50 ЕД/г до около 100 ЕД/г IgG rHuPH20 в первое место инфузии.

[00118] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения инструкции содержат рекомендации по подкожному введению по меньшей мере около до 100 мл, по меньшей мере до около 150 мл, по меньшей мере до около 200 мл, по меньшей мере до около 250 мл или по меньшей мере до около 300 мл фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения инструкции содержат рекомендации по подкожному введению первой заранее определенной дозы фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии со скоростью по меньшей мере около 120 мл/час, по меньшей мере около 150 мл/час, по меньшей мере около 200 мл/час, по меньшей мере около 250 мл/час или по меньшей мере около 300 мл/час. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения инструкции содержат рекомендации по подкожной инфузии по меньшей мере 120 мл фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии со скоростью по меньшей мере около 120 мл/час, по меньшей мере около 150 мл/час, по меньшей мере около 200 мл/час, по меньшей мере около 250 мл/час или по меньшей мере около 300 мл/час. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения инструкции содержат (b) рекомендации по подкожному введению по меньшей мере около 300 мл фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения инструкции содержат (a) рекомендации по подкожному введению по меньшей мере около 300 мл фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии со скоростью по меньшей мере около 300 мл/час.

[00119] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения инструкции содержат рекомендации по подкожному введению фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, нагретого до температуры от около 30°C до около 41 °C, при этом указанный фармацевтический состав подогревается до указанной температуры перед инфузией, во время инфузии и их комбинации.

[00120] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения инструкции дополнительно содержат рекомендации по одновременному или последовательному подкожному введению во второе место инфузии, (i), второй аликвоты заранее определенной дозы фармацевтического состава рекомбинантной гиалуронидазы человека и (ii), после (i), подкожному введению второй аликвоты заранее определенной дозы фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, во второе место инфузии.

[00121] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения инструкции содержат рекомендации по подкожному введению фармацевтического

состава гHuPН20 в первое место инфузии с последующим введением фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии с применением компонента, выбранного из следующего: (i) набор игл для подкожных инъекций; (ii) мешок для сбора жидкости; (iii) комплект гравитационного наполнения с вентилируемым штырем; (iv) шприц; (v) насос; (vi) устройство для нагревания; (vii) трубка; и их комбинации.

В. Составы

[00122] Высококонцентрированные составы макромолекул, таких как терапевтические белковые агенты, включающие целые антитела или их фрагменты, обладающие низкой вязкостью, представляют большую ценность благодаря простоте хранения и доставки *in vivo*. Однако существует очень мало методов приготовления составов белкового агента с высокой концентрацией и низкой вязкостью, превышающих 200 мг белкового агента на мл раствора, которые также стабильны и не образуют агрегатов в сколько-нибудь заметном или интерферирующем количестве. Настоящее изобретение, помимо прочего, определяет источник проблемы, связанной с композициями белковых агентов с высокой концентрацией. Помимо прочего, согласно настоящему изобретению понимается, что такие композиции могут создавать ряд проблем, таких как высокая вязкость, более низкая стабильность и трудности в обращении и изготовлении. Кроме того, в настоящем изобретении учитывается, что некоторые агенты, снижающие вязкость, иногда предлагаемые для применения в данной области техники, могут потребоваться в больших количествах для достаточного снижения вязкости, и иногда эти агенты могут быть токсичными или фармацевтически неприемлемыми.

[00123] В настоящем изобретении учитывается, что с высокими концентрациями белковых агентов часто необходимо обращаться с особой осторожностью, поскольку они могут быть чрезвычайно склонны к агрегации и высокой степени белок-белковых взаимодействий. Растворы с высокими концентрациями белковых агентов имеют тенденцию агрегировать и образовывать частицы во время обработки и/или хранения, что затрудняет манипуляции во время дальнейшей обработки и/или доставки. Зависимая от концентрации деградация и/или агрегация могут представлять собой серьезные проблемы при разработке составов белковых агентов с высокой концентрацией.

[00124] В настоящем изобретении предлагаются, помимо прочего, составы с высокой концентрацией (например, более 200 мг/мл) белковых агентов с пониженной вязкостью, включая терапевтические агенты. В общем, представленные составы подходят для парентерального введения (например, путем инфузии) и во многих вариантах осуществления настоящего изобретения для парентерального введения, которое не включает инфузию и/или иное, чем внутривенное введение. В частности, во многих вариантах осуществления в настоящем изобретении предлагаются составы, подходящие для введения путем подкожной (SC) и/или внутримышечной (IM) инфузии. Во многих вариантах осуществления настоящего изобретения предложенные составы подходят для введения через иглы калибра 18-32.

[00125] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтический состав, содержащийся в системе для доставки фармацевтического состава путем инфузии субъекту, нуждающемуся в этом. Фармацевтический состав содержит по меньшей мере около 20% (мас./об.) иммуноглобулина в водном фармацевтически приемлемом носителе, в котором растворен иммуноглобулин. Система включает первый сосуд, содержащий фармацевтический состав; первую иглу для подкожных инъекций, содержащую первый конец, выполненный с возможностью проникновения в первое место инфузии субъекта, и расположенное в нем концевое отверстие, через которое фармацевтический состав доставляется к первому месту инфузии; первый соединительный элемент, находящийся в жидкостном соединении с первым сосудом и иглой для подкожных инъекций; и первое устройство для нагревания, находящееся в термическом контакте с компонентом системы, выбранным из первого сосуда, первого соединительного элемента и их комбинации, причем первое устройство для нагревания выполнено с возможностью нагревания фармацевтического состава до по меньшей мере около 30 °С, поддержания фармацевтического состава при температуре по меньшей мере около 30°С и их комбинации.

[00126] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав при введении имеет температуру по меньшей мере около 30 °С, по меньшей мере около 32, по меньшей мере около 34, по меньшей мере около 36, по меньшей мере около 38 или по меньшей мере около 40 °С. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения состав имеет по меньшей мере одну из этих температур до, после или во время поступления в место инфузии.

[00127] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первое место инфузии представляет собой первое место подкожного введения.

[00128] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается фармацевтический состав иммуноглобулина. Указанный состав содержит по меньшей мере около 20% (мас./об.) иммуноглобулина; и водный фармацевтически приемлемый носитель, растворяющий иммуноглобулин. Фармацевтический состав имеет вязкость, позволяющую проводить инфузию фармацевтического состава в первое место подкожной инфузии субъекта, нуждающегося в таком вливании, со скоростью более около 3 мл/мин (например, от около 3 до около 7,5 мл/мин, например, от около 3 до около 45 мл/мин), а также проводить инфузию фармацевтического состава при первом давлении от около 7000 Па до около 47000 Па. Типовой состав не включает низкомолекулярный агент, введенный специально для снижения вязкости состава. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения состав не представляет собой суспензию антитела в смеси воды и органического растворителя, например, спирта, например, этанола. Типовой состав имеет вязкость менее или около 10 мПа/сек при температуре от около 30 до около 40 °С.

[00129] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтическим составам антитела с низкой агрегацией. В некоторых вариантах

осуществления настоящего изобретения, включает признание того, что снижение поверхностной адсорбции и/или межфазного взаимодействия может оказывать благоприятное воздействие на определенные белковые составы. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагаются составы терапевтических белковых агентов с относительно низкой поверхностной адсорбцией и/или межфазным взаимодействием (по сравнению с тем, что наблюдается для соответствующего эталонного состава). Предлагаемые составы можно вводить подкожно (SC) или внутримышечно (IM).

[00130] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается инфузионная система, в которой первый сосуд выбран из инфузионного мешка и шприца.

[00131] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения первый соединительный элемент системы представляет собой отрезок полый трубки, прикрепленной как к первому сосуду, так и к игле для подкожных инъекций.

[00132] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения система дополнительно содержит средство для создания достаточного давления в первом сосуде для подачи фармацевтического состава из первого сосуда через первый соединительный элемент в первую иглу для подкожных инъекций, из которой фармацевтический состав выходит из системы через ее концевое отверстие. Когда давление не подается в ходе ручного управления шприцем, примером средства повышения давления является насос.

[00133] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения средство нагревания системы выполнено с возможностью нагревания состава IgG во время его нахождения в первом сосуде, во время его прохождения через систему, например, пока он находится в первом соединительном элементе или в обоих случаях. Типовая система выполнена для обеспечения выхода фармацевтического состава из концевого отверстия первой иглы для подкожных инъекций с первой скоростью потока, причем первая скорость потока выбирается так, чтобы позволить фармацевтическому составу нагреваться или поддерживаться при температуре по меньшей мере около 30°C во время его прохождения через первый соединительный элемент при первой скорости потока. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения состав нагревают или поддерживают при температуре от около 30°C до около 40 °C.

[00134] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения система выполнена для обеспечения прохождения фармацевтического состава через первый соединительный элемент и/или выхода из конечного отверстия первой иглы для подкожных инъекций с первой скоростью потока, при этом первая скорость потока выбирается так, чтобы обеспечить возможность нагревания фармацевтического состава или поддержания при температуре от около 28°C до по меньшей мере около 40 °C, например, около 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40°C во время прохождения через первый соединительный элемент при первой скорости потока.

[00135] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения соединительный элемент представляет собой отрезок трубки. В некоторых вариантах

осуществления настоящего изобретения отрезок трубки находится внутри средства нагрева, и состав IgG нагревается при прохождении через соединительное средство.

[00136] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав, содержащийся в первом сосуде, имеет формат препарата с единичной дозой.

[00137] В рамках настоящего изобретения субъект может вводить более одной, например, 2, 3, 4, 5 или большее количество единичных доз в 2, 3, 4 или большее количество мест для достижения желаемой дозы. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения единичную дозу вводят в 2 или большее количество мест, а разветвленный соединительный элемент, в котором каждая ветвь заканчивается иглой для подкожных инъекций, и каждая игла для подкожных инъекций вставлена в уникальное место введения. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения препарат с единичной дозой предназначен для доставки фармацевтического состава к первому месту инфузии. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения препарат с единичной дозой предназначен для доставки фармацевтического состава к первому месту инфузии и второму месту инфузии.

[00138] Фармацевтический состав может включать в себя компоненты, отличные от IgG и фармацевтически приемлемого носителя или в дополнение к ним, или он может состоять по существу из этих двух элементов, тем самым обеспечивая фармацевтический состав, по сути, свободный от белка, отличного от иммуноглобулина. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав включает альбумин.

[00139] Согласно настоящему изобретению фармацевтический состав достигает вязкости и возможности введения шприцем, пригодности для подкожного введения, без необходимости добавления в состав какой-либо небольшой органической молекулы, включенной в состав специально для снижения его вязкости. В настоящем изобретении рассматриваются типовые составы, в которые включены небольшие органические или неорганические молекулы, однако эти добавки будут вводиться для целей, отличных от снижения вязкости состава.

[00140] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения вязкость состава IgG при температуре около 30 °C, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40°C составляет от около 7 мПа·с до около 10 мПа·с.

[00141] В настоящем изобретении предлагаются фармацевтические составы с заранее определенной и контролируемой вязкостью и, следовательно, с заранее определенной и контролируемой скоростью потока через систему, содержащую фармацевтический состав. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения система, содержащая фармацевтический состав, выполнена таким образом, что фармацевтический состав при температуре около 30°C имеет скорость потока от около 3 мл/мин до около 7,5 мл/мин на выходе из конечного отверстия иглы первого шприца для подкожных инъекций размером 21-24 калибра.

[00142] В различных вариантах осуществления настоящего изобретение

обеспечивает фармацевтический состав согласно любому предыдущему варианту осуществления и дополнительно включает систему, при этом типовая система содержит насос, выполненный для облегчения дозирования фармацевтического состава иммуноглобулина под давлением из первого сосуда в первое место инфузии у субъекта.

[00143] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает фармацевтический состав, в котором введение фармацевтического состава в первое место инфузии при температуре инфузии не сопровождается большим дискомфортом, испытываемым субъектом, чем тот, который испытывает субъект при введении в первое место инфузии идентичного в остальном фармацевтического состава, содержащего около 10% (мас./об.) иммуноглобулина и около 90% (мас./об.) водного фармацевтического носителя при идентичных параметрах инфузии. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения субъект испытывает еще меньший дискомфорт в таком случае.

[00144] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения состав не включает агент, снижающий вязкость, например, агент, добавленный в состав с конкретной целью снижения вязкости состава и не имеющий никакой другой существенной цели в составе, кроме снижения вязкости. Типовые агенты, снижающие вязкость, отсутствующие в составе, включают, помимо прочего, следующие агенты: никотиновая кислота (кислотная форма) и/или кофеин, никотиновая кислота и/или цитрат кофеина, никотиновая кислота и/или никотинат кофеина, или никотиновая кислота и/или аспирин; в дополнительной комбинации с одним или большим количеством из следующих агентов: никотинамид (ниацинамид), натриевая соль никотиновой кислоты, бензилникотинат, инозитолгексаникотинат, никотиниловый спирт (бета-пиридилкарбинол), ксантинникотинат, метилникотинат, этилникотинат, пропилникотинат, изопропилникотинат, бутилникотинат, изоамилникотинат, гексилникотинат, фенил никотинат, гауиацилникотинат, ксантинолникотинат, никаметатцитрат, никотинуровая кислота, никотинилгидроксамат, токоферилникотинат, тригонеллин, никотиноил-dl-альфа-аланин, никотиноил-L-аланин, никотиноил-dl-валин, никотиноил-L-лейцин и никотиноил -dl-фенилаланин, этионамид, ницеритрол, никофураноза, пиперокаин, N-этилпиперидин, кофеин гематин, этокси кофеин, метокси кофеин, 7-бензилтеофиллин, теофиллин, параксантин, теобромин, 7-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дион, 1,3-диметил-7-[(4-метилфенил)метил]-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дион, 7-[(4-хлорфенил)метил]-1,3-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дион, 7-[(3,5-диметилфенил)метил]-1,3-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дион, 7-бензил-1,3-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дион, 1,3-диметил-7-{[4-(пропан-2-ил)фенил]метил}-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пури-2,6-дион, 1,3-диметил-7-[(2-метилфенил)метил]-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дион, 4-[(1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-7-ил)метил] бензонитрил, 7-[(4-бромфенил)метил]-1,3-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-е-2,6-дион, Метил 4-[(1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-7-ил)метил]бензоат, 1,3-диметил-7-

{[4-(трифторметил)фенил]метил}-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дион, 1,3-диметил-7-
 {[4-(метилтио)фенил]метил}-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дион, 7-[(3-
 бромфенил)метил]-1,3-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дион, 7-
 (циклогексилметил)-1,3-диметил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дион; 1,3-диметил-7-
 [(4-нитрофенил)метил]-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-- 2,6-дион, 1,3-диметил-7-[(3-
 нитрофенил)метил]-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дион, 1,3-диметил-7-(1-фенилэтил)-
 2,3,6,9-тетрагидро-1H-пурин-2,6-дион, 8-[(пирролидин-1-
 илкарбонотиоил)сульфанил]кофеин, 8-гидразиноккофеин, 8-хлоркофеин и 8-(3-бутил-4-
 фенил-2,3-дигидро-1,2,4-триазол-5-илиден)гидразино-3,7-дигидро-1,3,7-триметил-1H-пурин-2,6-
 дион, ацетилсалициловая кислота, салициловая кислота, фенилуксусная кислота, 2-
 аминоциклогексанкарбонвая кислота, гентизиновая кислота, фталевая кислота,
 антраловая кислота, тетракаин, проксиметакаин, метоклопрамид, прокаин, хлорпрокаин,
 бензокаин, октисалат, пропилпарабен, тимеросал, ванилин, циклометилкаин, миндальная
 кислота, метоклопрамид, гемикальциевая соль L-пантотеновой кислоты, L-аскорбиновая
 кислота, тиамин.HCl, гидрат рутина, рибофлавин, фолиевая кислота, пиридоксин, биотин,
 пантотеновая кислота, S-бензоилтиамин, пиридоксаль, пиридоксамин, L-гистидин, L-лизин,
 L-аргинин, гидрохлорид L-2-амино-3-гуанидинопропиононой кислоты, 4-
 гуанидиномасляная кислота, L-гомоаргинин.HCl, аспартам, глицин, L-аланин, пролин,
 транс-4-гидрокси-L-пролин, L-валин, L-лейцин, L-изолейцин, L-метионин, L-серин,
 тирамин HCl, гистамин, имидазол, L-фенил аланин, тирозин, триптофан, треонин, L-
 глутаминовая кислота, L-аспарагиновая кислота, L-валин, 5-фтор-L-триптофан, 5-фтор-
 DL-триптофан, 5-гидрокси-L-триптофан, 5-метокси- DL-триптофан, триптамин, аргирин
 А и В, гранисетрон, селенометионин, карнитин, аспарагин, глютамин, аргинин-HCl,
 сукцинат аргинина, дипептид аргинина, трипептид аргинина, полиаргинин, 2-амино-3-
 гуанидинопропиононая кислота, гуанидин, орнитин, агматин, гуанидомасляная кислота,
 цитруллин, N-гидрокси-L-нор-аргинин, метиловый эфир нитроаргинина, аргининамид,
 метиловый эфир аргинина, этиловый эфир аргинина, лизинамид, метиловый эфир лизина,
 метиловый эфир гистидина, аланинамид, метиловый эфир аланина, путресцин, кадаверин,
 спермидин, спермин, аденин, гуанин, цитозин, урацил, тимин, аденозин, гуанозин,
 цитидин, уридин, инозин, тимидин, ксантин, гипоксантин, 2'-дезоксцитидин, 2'-
 дезоксиуридин, оротовая кислота, риботимидин, 1-метилксантин, 7-метилксантин и 3-
 метилксантин, D-сахароза, дегидрат D-(+)-трегалозы, D-(-)-фруктоза, D-маннит, L-(+)-
 арабиноза, D-сорбит, лактоза, мальтоза, D-рибоза, D-галактоза, глюкозамин,
 гидроксиалкилкрахмал, гиалуроновая кислота, пуллулан, хитозан, декстран,
 декстрансульфат, крахмал, хондроитин сульфат, карбоксиметилдекстран и
 гидроксиэтилкрахмал, 2-аминопиримидин, ацетат натрия, натриевая соль пирувата, ацетат
 калия, альфа-кетоглутарат, щавелевоуксусная кислота, фумаровая кислота, DL-яблочная
 кислота, метилацетоацетат, тринатриевая соль DL-изолимонной кислоты, янтарная
 кислота, прокаин.HCl, креатинин, тиазол, лимонная кислота, 3-пиридинсульфоновая
 кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), этаноламин, диэтанолламин,

триэтаноламин, диметилциклогексилламин HCl, п-гидроксибензойная кислота, бензоат натрия, малоновая кислота, малеиновая кислота, оксалосукцинат, пиридин-5-карбоновая кислота, этанол, DMSO, бензиловый спирт и 1,5-пентандиол, хлорид натрия, хлорид аммония, ацетат аммония, сульфат аммония, хлорид кальция, тиоцианат натрия, полисорбат 80, полисорбат 20, н-додецил бета-D-мальтозид, октил бета-D-глюкопиранозид, аспирин, каррагинан кальция, цикламат кальция, калькобутрол, калоксетовая кислота, камфорсульфоновая кислота, креатинин, далфампридин, дегидроуксусная кислота, диазолидинилмочевина, дихлорбензиловый спирт, диметилизосорбид, эпитетрациклин, этилмальтол, этилванилин, орнидазол, этаноламид, HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), йодоксамовая кислота, ментол, медроновая кислота, м-крезол, глутатион, лактобионовая кислота, мальтитол, оксихинолин, пентетовая кислота, пиперазин, пропенилгветол, пропиленкарбонат, протамина сульфат, QUATERNIUM-15, QUATERNIUM-52, сатиалгин 11, 1,2-этандисульфонат натрия, кокоилсаркозинат натрия, лауроилсаркозинат натрия, полиметафосфат натрия, пирофосфат натрия, пироглутаминовая кислота, триметафосфат натрия, триполифосфат натрия, сорбитан, винная кислота, молочная кислота, иофетамин, сукралоза, хлорид 1-(4-пиридил)пиридиния, аминоксалициловая кислота, сульфацил натрия, нафталин-2-сульфоновая кислота, трет-бутилгидрохинон, троламин, тромантадин, версетамид, ниоксим, метилизотиазолинон, манноза, лидофенин, лактитол, изомальт, имидуреа, глюконолактон, метансульфоновая кислота, ксилосульфоновая кислота, сульфобутиловый эфир-бета-циклодекстрин, кофейная кислота, фенэтиловый эфир кофейной кислоты, зилеутон, ингибитор лейкотриены, тропан N-гетероциклы, атропин, гиосеамин, скополамин, тиотропий, соли ипротропия, аллителиамин, просултиамин, фурсултиамин, бенфотиамин, сульбутиамин, 1-(3-аминопропил)-2-метил-1H-имидазол дигидрохлорид, циметидин, пиперокаин, циклометилкаин, моксифлоксацин, хлорохин, мепивакаин, леветриацетам, бупивакаин, цинхокаин, клиндамицин, колистин, артикан, тетракаин, этидокаин, циклометилкаин, пиперокаин, фенилэфрин и бупивакаин, полиэтиленгликоль, разветвленный PEG, и PolyPEG®, лактобионовая кислота, глюкуроновая кислота, биотин, брокринат, циклопентан-пропионовая кислота, гидроксинафтойная кислота, фенилпропионовая кислота, камфорная кислота, миндальная кислота, сульфосалициловая кислота, гидроксibenзоилбензойная кислота, коричная кислота, т-бутилуксусная кислота, фталевая кислота, триметилуксусная кислота. кислота, N-метилглюкамин, морфолин, пиперидин, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, 2-диэтиламиноэтанол, триметамин, дициклогексилламин, лидокаин, гидрабагин, холины, бетаины, этилендиамин, пурины, пиперазин, N-метилпиперидинполиамин, 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диол (TRIS), 4-аминопиридин, аминоксалициланкарбоновая кислота, 1-о-толибигуанид, мочевины, хлорид бензетония, 5-амино-1-пентанол, 2-(2-аминоэтокси)этанол, транс-циклогексан-1,4-диамин, транс-циклогексан-1R,2R-диамин, пропан-1,3-диамин, бутан-1,4-диамин, пентан-1,5-диамин, гексан-1,6-диамин, октан-1,8-диамин, 2-(2-аминоэтокси)этанамины, 2-(2-(2-

аминоэтокси)-этокси)этанамин, 3-(4-(3-аминопропокси)-бутоксипропан-1-амин, 3-(2-(2-(3-аминопропокси)-этокси)-этокси)пропан-1-амин, N-(2-(2-аминоэтиламино)этил)этан-1,2-диамин, N-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин, N-1-(2-(2-(2-аминоэтиламино)этиламино)этил)этан-1,2-диамин, N, N-диметилгексан-1,6-диамин, N, N,N, N-тетраметилбутан-1,4-диамин, соли фенилтриметиламмония, холин, 1-(3-аминопропил)-2-метил-1H-имидазол, 1-(2-аминоэтил)пиперазин, 1-[3-(диметиламино)пропил]пиперазин, 1-(2-аминоэтил)пиперидин, 2-(2-аминоэтил-1-метилпирролидин и их комбинации.

В. Способы

[00145] Часто терапевтические средства на основе белковых агентов вводятся посредством внутривенных инфузий, что является дорогостоящим и может потребовать высокого уровня соблюдения пациентом режима лечения. Некоторые терапевтические средства на основе белковых агентов можно вводить посредством подкожной или внутримышечной инъекции. И хотя эти пути введения могут иметь явные преимущества в простоте введения и стоимости по сравнению с внутривенными инфузиями, они также могут создавать проблемы, которые могут возникнуть, например, из-за ограниченной переносимости объема инфузии. Обычно предпочтительно, чтобы объемы инфузии составляли менее 2 мл для подкожных инфузий и менее 5 мл для внутримышечных инъекций. Кроме того, часто предпочтительно, чтобы препараты для подкожных или внутримышечных инъекций имели вязкость около 20 сантипуаз (сП) или ниже.

[00146] Если желательно ввести сопоставимую (или идентичную дозу) другим путем, например, путем подкожной (SC) инфузии, тогда полезен высококонцентрированный препарат, учитывая, что разрешенный объем для такого пути намного меньше, чем для IV инъекции. Такие составы с высокой концентрацией, в контексте данного документа, могут представлять собой значительные проблемы при применении, среди прочего, из-за высокой вязкости. Кроме того, попытки концентрировать белковые агенты для достижения меньших объемов для инфузии могут привести к повреждению белковых агентов, например, в результате химической и/или физической нестабильности. Кроме того, субъекты иногда сообщают о боли в местах введения при высокой вязкости. Сообщаемые концентрации антител, приготовленных для SC инфузий, могут достигать около 100 мг/мл (Wang et al., J. Pharm. Sci. 96:1-26, 2007), а в некоторых случаях даже от 150 до 200 мг/мл.

[00147] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ подкожного введения в первое место инфузии фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, субъекту, нуждающемуся в этом, при этом способ включает: (а) введение в первое место инфузии, первую аликвоту заранее определенной дозы гиалуронидазы путем введения заранее определенного объема фармацевтического состава гиалуронидазы в первое место инфузии; и (b) после (а), введение в первое место инфузии первой аликвоты заранее определенной дозы IgG путем введения первого заранее определенного объема фармацевтического состава,

содержащего 20% (мас./об.) IgG в первое место инфузии. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения способ дополнительно включает: (с) введение во второе место инфузии второй аликвоты заранее определенной дозы гиалуронидазы путем введения второго заранее определенного объема фармацевтического состава гиалуронидазы во второе место инфузии; и (d) после (с), введение в первое место инфузии второй аликвоты заранее определенной дозы IgG путем введения второго заранее определенного объема фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, во второе место инфузии.

[00148] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения первый заранее определенный объем фармацевтического состава 20% (мас./об.) IgG составляет по меньшей мере около 120 мл, по меньшей мере около 150 мл, по меньшей мере около 180 мл, по меньшей мере около 200 мл, по меньшей мере около 220 мл, по меньшей мере около 250 мл, по меньшей мере около 280 мл или по меньшей мере около 300 мл.

[00149] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения первая конечная заранее определенная скорость составляет по меньшей мере около 120 мл/час, по меньшей мере около 150 мл/час, по меньшей мере около 180 мл/час, по меньшей мере около 200 мл/час, по меньшей мере около 220 мл/час, по меньшей мере около 250 мл/час, по меньшей мере около 280 мл/час или по меньшей мере около 300 мл/час.

[00150] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения первый заранее определенный объем фармацевтического состава 20% (мас./об.) IgG составляет от около 100 мл до около 300 мл, например, от около 150 мл до около 200 мл, от около 200 мл до около 250 мл, от около 250 мл до около 300 мл, и его вводят в первое место инфузии с первой конечной скоростью от около 100 мл/час до около 300 мл/час, например, от около 150 мл/час до около 200 мл/час, от около 200 мл/час до около 250 мл/час или от около 250 мл/час до около 300 мл/час.

[00151] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения перед достижением первой конечной скорости 300 мл/час первую промежуточную скорость инфузии менее 300 мл/час поддерживают в течение выбранного периода времени и увеличивают до первой конечной заранее определенной скорости.

[00152] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первый заранее определенный объем фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, вводят в первое место инфузии со скоростью по меньшей мере около 300 мл/час без снижения скорости или прекращения инфузии из-за дискомфорта, боли или их комбинации.

[00153] В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения первый заранее определенный объем фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, вводят в первое место инфузии со скоростью, охватывающей фазу нарастания скорости, за которой следует конечная фаза, при этом скорость конечной фазы составляет от около 200 до около 300 мл/час, например, около 220 мл/час, около 240 мл/час, около 260 мл/час, около 280 мл/час, конечная фаза заканчивается после введения последнего из

первого заранее определенного объема в первое место инфузии, при этом конечная фаза протекает без снижения скорости или прекращения инфузии из-за дискомфорта субъекта, боли или их комбинации.

[00154] Пример графиков увеличения скорости инфузии в зависимости от массы тела представлен в **Таблице 1**.

Таблица. ТАК 881-3001- Иммуноглобулин для подкожного введения 20% (человеческий). Скорость инфузии.				
	Первые 2 инфузии		Последующие инфузии	
	Субъекты < 40 кг (<i>< 88 фунтов</i>)	Субъекты \geq 40 кг (<i>\geq 88 фунтов</i>)	Субъекты < 40 кг (<i>< 88 фунтов</i>)	Субъекты \geq 40 кг (<i>\geq 88 фунтов</i>)
Интервалы	Скорость на место	Скорость на место	Скорость на место	Скорость на место
<i>Минуты</i>	<i>мл в час</i>	<i>мл в час</i>	<i>мл в час</i>	<i>мл в час</i>
5-15	10	30	20	60
5-15	20	60	40	120
5-15	40	120	80	180
5-15	80	180		
Остаток инфузии	160	300	160	300

[00155] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения по меньшей мере около 60% первого заранее определенного объема фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, вводят в первое место инфузии во время конечной фазы с первой конечной скоростью, составляющей по меньшей мере от около 200 мл/час до около 300 мл/час, например, около 220 мл/час, около 240 мл/час, около 260 мл/час, около 280 мл/час без снижения скорости или прекращения инфузии из-за дискомфорта субъекта, боли или их комбинации.

[00156] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения первый заранее определенный объем составляет от около 200 мл до около 300 мл, например, около 220 мл, около 240 мл, около 260 мл, около 280 мл, а первая конечная скорость составляет от около 200 мл/час до около 300 мл/час, например, около 220 мл/час, около 240 мл/час, около 260 мл/час, около 280 мл/час.

[00157] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения вторая конечная заранее определенная скорость составляет около 300 мл/час, и до достижения второй конечной заранее определенной скорости вторую промежуточную скорость

инфузии поддерживают в течение выбранного периода времени и увеличивают до второй конечной заранее определенной скорости.

[00158] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения заранее определенная доза фармацевтического состава гиалуронидазы по существу аналогична для способа инфузии фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, и способа инфузии идентичного в остальном фармацевтического состава, содержащего 10% (мас./об.) IgG.

[00159] В типовых вариантах осуществления настоящего изобретения первую заранее определенную дозу фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, вводят в первое место инфузии со скоростью около от 2 до 3 раз большей, чем скорость инфузии фармацевтического состава 20% (мас./об.) IgG при отсутствии введения в первое место инфузии заранее определенной дозы гиалуронидазы перед введением фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG в первое место инфузии.

[00160] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ реализуется с помощью системы, выполненной для применения данного способа. Типовая система включает: (а) первый контейнер, содержащий фармацевтический состав рекомбинантной гиалуронидазы человека в фармацевтически приемлемом носителе; (b) второй контейнер, содержащий фармацевтический состав, содержащий 20% мас./об. IgG в фармацевтически приемлемом носителе; и (с) средства для последовательной подкожной инфузии в первое место инфузии, (i), первой аликвоты заранее определенной дозы фармацевтического состава рекомбинантной гиалуронидазы человека и (ii), после (i), первой аликвоты заранее определенной дозы фармацевтического состава, содержащего 20% IgG.

[00161] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения средства для последовательной подкожной инфузии в первое место инфузии включают: (i) набор игл для подкожного введения; (ii) мешок для сбора жидкости; (iii) комплект гравитационного наполнения с вентилируемым штырем; (iv) шприц; (v) насос; (vi) устройство для нагревания; (vii) трубки; и их комбинацию.

[00162] Способ по любому из предыдущих абзацев можно применять на практике с набором по любому из предыдущих абзацев в любой комбинации. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что каждый из элементов, изложенных выше, можно комбинировать в любой пригодной комбинации.

[00163] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ инфузии фармацевтического состава иммуноглобулина в первое место инфузии субъекта, нуждающегося в этом. Состав, вводимый в соответствии с указанным способом, содержит по меньшей мере около 20% (мас./об.) фракции иммуноглобулина в водном фармацевтически приемлемом носителе, растворяющем фракцию иммуноглобулина. Указанный способ включает доставку фармацевтического состава из первого сосуда через первую иглу для подкожных инъекций в первое место инфузии, при этом первый сосуд и первая игла для подкожных инъекций поддерживаются в жидкостном сообщении через

первый соединительный элемент, и при этом фармацевтический состав вводят при температуре инфузии от около 30°C до около 40 °С, от около 30°C до около 37 °С, от около 30°C до около 35 °С, или от около 33°C до около 35°C при входе в первое место инфузии.

[00164] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ введения концентрированного состава IgG, при котором введение фармацевтического состава при температуре инфузии не сопровождается большим дискомфортом для субъекта, чем тот, который испытывает субъект при введении при идентичных параметрах инфузии в остальном идентичного фармацевтического состава, содержащего около 10% (мас./об.) иммуноглобулина в водном фармацевтическом носителе. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения введение сопровождается меньшим дискомфортом для пациента, чем введение состава 10% (мас./об.).

[00165] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ введения концентрированного состава IgG, при котором введение фармацевтического состава при температуре инфузии не сопровождается большим дискомфортом для субъекта, чем тот, который испытывает субъект при введении при идентичных параметрах инфузии в остальном идентичного фармацевтического состава, содержащего около 20% (мас./об.) иммуноглобулина в водном фармацевтическом носителе. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения введение сопровождается меньшим дискомфортом для пациента, чем введение аналогичного или того же состава 20% (мас./об.) при температуре менее 30 °С.

[00166] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ введения концентрированного состава IgG, при котором введение фармацевтического состава при температуре инфузии не сопровождается большим дискомфортом для субъекта, чем тот, который испытывает субъект при введении при идентичных параметрах инфузии в остальном идентичного фармацевтического состава, содержащего около 20% (мас./об.) иммуноглобулина в водном фармацевтическом носителе при 25 °С. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения введение сопровождается меньшим дискомфортом для пациента, чем введение 20% (мас./об.) состава при 25 °С.

[00167] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения пузырьки, образующиеся в результате инфузии, имеют правильную форму, что указывает на повышенную дисперсность введенного состава, и по существу полностью растворяются между около 8 и около 24 часами после инфузии.

[00168] Следует признать, что в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения скорость потока состава IgG будет замедляться по мере того, как состав вступает в контакт с тканью в месте введения. Согласно этому варианту осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав вводят субъекту в первом месте введения при второй скорости потока, которая отличается от скорости потока, с которой

он выходит из дистального конца иглы, и эта скорость потока может изменяться по мере того, как состав занимает подкожное пространство.

[00169] В типовом варианте осуществления настоящего изобретения вторая скорость потока составляет по меньшей мере около 3 мл/мин, например, по меньшей мере около 5 мл/мин, а скорости потока до около 7,5 мл/мин достижимы с применением состава, способа и системы по настоящему изобретению.

С. Системы

[00170] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается система для подкожной инфузии фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG. Система предназначена для подкожной инфузии фармацевтического состава в первое место инфузии субъекта, нуждающегося в этом. Фармацевтический состав содержит по меньшей мере около 20% (мас./об.) IgG и водный фармацевтически приемлемый носитель, в котором растворен IgG. Типовая система включает в себя: первый сосуд, содержащий фармацевтический состав с 20% (мас./об.) IgG; второй сосуд, содержащий фармацевтический состав гиалуронидазы; первую иглу для подкожных инъекций, содержащую первый конец, выполненный с возможностью проникновения в первое место инфузии субъекта, и расположенное в нем концевое отверстие, через которое фармацевтический состав, содержащий 20% (мас./об.) IgG, доставляется к первому месту введения; необязательный первый соединительный элемент, выполненный с возможностью жидкостного соединения с первым сосудом и иглой для подкожных инъекций; и первое устройство для нагревания, выполненное с возможностью термического контакта с компонентом системы, выбранным из первого сосуда, первого соединительного элемента и их комбинации, причем первое устройство для нагревания выполнено с возможностью нагревания фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, до температуры по меньшей мере около 30 °С, поддержания фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, при температуре по меньшей мере около 30 ° и их комбинации.

[00171] В типовых вариантах осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один компонент системы выполнен с возможностью нагревания фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, до температуры от около 30°C до около 41 °С, для поддержания фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG при температуре от около 30°C до около 41 °С, и их комбинации. Типовое устройство для нагревания выполнено с возможностью поддержания фармацевтического состава с 20% (мас./об.) IgG по существу постоянным на протяжении всего времени инфузии в первое место инфузии.

В одном из типовых вариантов осуществления настоящего изобретения предлагается инфузионная система, причем указанная система выполнена таким образом, что фармацевтическая композиция при температуре около 30°C поступает в первое место инфузии через первую подкожную иглу со скоростью потока от около 3 до около 7,5 мл/мин при противодействии ткани не более около 47000 Па (350 мм рт. ст.).

[00172] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения система дополнительно включает средство для подачи фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, из первого сосуда через первый соединительный элемент в первую иглу для подкожных инъекций, из которой фармацевтический состав выходит из системы через ее концевое отверстие. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения система дополнительно включает насос для подачи фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, из первого сосуда через первый соединительный элемент в первую иглу для подкожных инъекций, из которой фармацевтический состав выходит из системы через ее концевое отверстие.

[00173] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения систему используют для инфузии фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии при первой конечной скорости потока, которая составляет по меньшей мере около 2 мл/мин, по меньшей мере около 3 мл/мин или по меньшей мере около 5 мл/мин.

[00174] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения фармацевтический состав, содержащий 20% (мас./об.) IgG в системе, по существу не содержит малых органических молекул, включенных в состав специально для снижения его вязкости.

[00175] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения первый сосуд выбирают из инфузионного мешка и шприца.

[00176] Как отмечалось выше, фармацевтический состав связан с системой его введения в место инфузии. Типовая система включает в себя первый сосуд, служащий резервуаром для фармацевтического состава, средство для вытеснения состава из резервуара, иглу для подкожных инъекций, прямо или косвенно сообщающуюся по текучей среде с первым сосудом, и средство для нагревания фармацевтического состава до температуры инфузии (от около 30°C до около 40 °C). Система необязательно дополнительно содержит другие компоненты известного инъекторного устройства. В одном варианте осуществления настоящего изобретения система включает насос, соединенный с резервуаром и выполненный с возможностью приложения давления к составу IgG, достаточного для его вытеснения из резервуара через компоненты, расположенные ниже резервуара, в место инфузии. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения насос представляет собой перистальтический насос. В альтернативных вариантах осуществления настоящего изобретения насос представляет собой насос управления потоком с приводом от давления или инфузионный насос.

[00177] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения устройство для нагревания представляет собой нагретый шприц. Нагретый шприц может быть стандартным шприцем, который предварительно нагревается с помощью нагревателя шприцев. Нагреватель шприцев, как правило, имеет одно или большее количество отверстий, в каждое из которых помещается шприц с белковым составом, и средства для нагрева и поддержания шприца при определенной температуре (обычно выше

температуры окружающей среды) перед использованием. В данном документе он будет называться предварительно нагретым шприцем. Подходящие нагреватели шприцев включают те, которые доступны от компаний Vista Dental Products и Inter-Med. В нагревателях можно размещать шприцы различного размера и нагревать их, обычно с точностью до около 1 °С, до любой температуры до около 130 °С. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения шприц предварительно нагревают в нагревательной бане, такой как водяная баня, и поддерживают желаемую температуру.

[00178] Нагретый шприц может представлять собой самонагревающийся шприц, т.е. способный подогреть и поддерживать жидкий состав внутри шприца при определенной температуре. Самонагревающийся шприц также может представлять собой стандартный медицинский шприц с прикрепленным к нему нагревательным устройством. Подходящие нагревательные устройства, которые можно прикрепить к шприцу, включают нагреватели шприца или ленту нагревателя шприца, поставляемые компанией Watlow Electric Manufacturing Co., Сент-Луис, штат Миссури, а также блоки нагревателей шприцев, ступенчатые нагреватели и встроенные перфузионные нагреватели, доступные от Warner Instruments, Хамден, штат Коннектикут, например, нагреватель шприцев модели SW-61. Нагревателем можно управлять с помощью центрального контроллера, например, контроллеры нагревателей модели TC-324В или TC-344В, доступные в компании Warner Instruments.

[00179] Нагретый шприц поддерживает жидкий белковый состав при заданной температуре от комнатной до около 60°C до тех пор, пока состав IgG достаточно стабилен при этой температуре. При нагревании составов IgG до повышенной температуры до и/или во время инфузии, вязкость жидкого состава снижается, растворимость IgG в составе увеличивается или и то, и другое.

[00180] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения состав IgG вводят с использованием набора игл, предназначенного для подкожных инфузий. Типовые иглы крепятся под углом 90° к пластиковым крыльям или прозрачному пластиковому диску, чтобы облегчить правильное введение иглы в подкожно-жировую клетчатку и помочь удерживать иглы на месте во время инфузии. Доступны многочисленные инфузионные наборы с размерами игл 19-27 и длиной 6, 9, 12, 14, 16 и 19 мм. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения система по настоящему изобретению включает иглу 19G.

[00181] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения первый сосуд и игла для подкожных инъекций прикреплены посредством жидкостного сообщения через первый соединительный элемент. Типовой соединительный элемент представляет собой отрезок трубки или комплект трубок. Тип выбранного набора трубок будет зависеть от количества мест и используемых инфузионных насосов. Доступны наборы трубок с одной, двумя, тремя, четырьмя и пятью ветвями, прикрепленными к одному стволу, который можно подключить к шприцу или инфузионному насосу.

[00182] Состав IgG нагревают до температуры от около 30°C до около 40°C до

и/или во время инфузии. Продукт набирают в один или большее количество шприцов в зависимости от количества, подлежащего инфузии, а также количества и типа используемых инфузионных насосов. Трубка набора инфузионной иглы подсоединяется к шприцу, и указанная трубка заполняется перед введением иглы. В некоторых инфузионных насосах используется пакет для IV вливания или «кассета», наполненная составом IgG и подсоединенная к насосу. Для введения состава IgG использовали ряд различных инфузионных насосов. Большинство из них представляют собой шприцевые насосы, в которые можно использовать шприц объемом 50 мл, а некоторые можно запрограммировать на установку различных скоростей инфузии. Пригодный насос будет иметь достаточную мощность для вливания в SC пространство, что создает гораздо более высокое сопротивление потоку по сравнению с IV инфузией. Фармацевтический состав может нагреваться, находясь в любом из компонентов инфузионной системы.

[00183] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения система включает один или большее количество компонентов системы, представленных в WO2016/205687 и/или WO2020/072230.

D. Составы гиалуронидазы и способы

1. Гиалуронидазы

[00184] Гиалруонидазы включены в составы, способы и комбинации, представленные в данном документе. Растворимые гиалурондазы включают любые, которые при экспрессии и секреции из клетки существуют в растворимой форме. Такие растворимые гиалуронидазы включают, помимо прочего, растворимые гиалуронидазы нечеловеческого происхождения, включая те, которые называются sHASEPG), бактериальные растворимые гиалуронидазы, бычий RH20, овечий RH20 и их варианты. К растворимым гиалуронидазам относятся полипептиды человека RH20, которые были модифицированы, как правило, путем усечения С-конца, так что они секретируются при экспрессии и являются растворимыми. Например, гиалуронидазы, такие как человеческие RH20, которые содержат гликофосфатидилинозитол (GPI) якорь, можно сделать растворимыми путем усечения и удаления всего или части якоря GPI. В одном примере человеческая гиалуронидаза RH20, которая обычно закрепляется на мембране посредством якоря GPI, становится растворимой путем усечения и удаления всего или части якоря GPI на С-конце.

(a) Растворимый человеческий RH20

[00185] Примером растворимой гиалуронидазы является растворимый человеческий RH20. Были получены растворимые формы рекомбинантного человеческого RH20, которые можно применять в композициях, комбинациях и способах, описанных в данном документе. Описание и получение таких растворимых форм RH20 описано, например, в патентах США № 7 767 429, 8 202 517, 8 431 380, 8 431 124, 8 450 470, 8 765 685, 8 772 246, 7 871 607, 7 846 431, 7 829 081, 8 105 586, 8 187 855, 8 257 699, 8 580 252, 9 677 061, и 9 677 062, которые включены в данный документ посредством ссылки.

[00186] Растворимые гиалуронидазы включают нейтральные активные

гиалуронидазы, такие как растворимые полипептиды человека PH20. В конкретном примере гиалуронидаза для применения в композициях, комбинациях и способах, описанных в данном документе, представляет собой растворимую нейтральную активную гиалуронидазу.

[00187] Примеры гиалуронидаз включают растворимую форму PH20 любого вида, такую как растворимая форма PH20 из любой из SEQ ID NO: 3 и 32-66 [первый набор последовательностей прилагается], и такую как набор растворимых полипептидов PH20, представленных в SEQ ID NO: 3 и 44-49. Такие растворимые формы включают их укороченные формы, полностью или частично лишённые С-концевого якоря GPI, при условии, что гиалуронидаза растворима (секретируется при экспрессии) и сохраняет гиалуронидазную активность. Такие формы также обычно представляют собой зрелые формы, которые при экспрессии в клетке лишены сигнального пептида. К растворимым гиалуронидазам также относятся растворимые формы вариантов любого из PH20 любого вида, представленного в SEQ ID NO: 3 и 32-66, которые проявляют гиалуронидазную активность. Варианты включают полипептиды, имеющие по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 3 и 32-66. Варианты аминокислот включают консервативные и неконсервативные мутации. Понятно, что остатки, которые важны или иным образом необходимы для активности гиалуронидазы, такие как остатки, описанные выше или известные специалисту в данной области техники, обычно являются инвариантными и не могут быть изменены. К ним относятся, например, остатки активного центра. Так, например, аминокислотные остатки 111, 113 и 176 (соответствующие остаткам в зрелом полипептиде PH20, представленном в SEQ ID NO: 3) человеческого полипептида PH20 или его растворимой формы, как правило, инвариантны и не изменяются. Другие остатки, которые обеспечивают гликозилирование и образование дисульфидных связей, необходимых для правильного сворачивания, также могут быть инвариантными.

[00188] В некоторых случаях растворимая гиалуронидаза обычно заякорена с GPI (например, человеческим PH20) и становится растворимой за счет усечения на С-конце. Такое усечение может удалить всю сигнальную последовательность прикрепления якоря GPI или может удалить только часть сигнальной последовательности прикрепления якоря GPI. Однако полученный полипептид является растворимым. В тех случаях, когда растворимая гиалуронидаза сохраняет часть сигнальной последовательности прикрепления якоря GPI, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или более аминокислотных остатков в сигнальной последовательности прикрепления якоря GPI могут быть сохранены при условии, что полипептид растворимый. Полипептиды, содержащие одну или большее количество аминокислот якоря GPI, называются расширенными растворимыми гиалуронидазами. Специалист в данной области техники может определить, заякорен ли полипептид с GPI, используя способы, хорошо известные в данной области техники. Такие способы включают, помимо прочего, использование известных алгоритмов для

прогнозирования присутствия и местоположения сигнальной последовательности прикрепления якоря GPI и ω -сайта, а также выполнение анализов растворимости до и после расщепления фосфатидилинозитол-специфической фосфолипазой C (PI-PLC) или D (PI-PLD).

[00189] Расширенные растворимые гиалуронидазы, такие как представленные в SEQ ID NO: 61-66, могут быть получены путем усечения С-конца любой природной GPI-заякоренной гиалуронидазы, таким образом, чтобы полученный полипептид был растворимым и содержал один или большее количество аминокислотных остатков из сигнальной последовательности прикрепления якоря GPI (см., *например*, патент США № 8 927 249). К ним относятся гиалуронидазы, которые нейтрально активны, растворимы, содержат аминокислотные замены и имеют по меньшей мере 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% или более идентичности последовательности с любой из SEQ ID NO: 61-66.

[00190] Обычно для композиций, комбинаций и способов, описанных в данном документе, применяют растворимую человеческую гиалуронидазу, такую как растворимый человеческий PH20, такой как полипептид PH20 с любой из SEQ ID NO: 3 и 45-49, и варианты, имеющие, например, по меньшей мере 98% идентичности последовательности. Гиалуронидазы, применяемые в способах по настоящему изобретению, могут быть получены рекомбинантным путем или могут быть очищены или частично очищены из природных источников, таких как, например, экстракты семенников. Способы получения рекомбинантных белков, включая рекомбинантные гиалуронидазы, хорошо известны в данной области техники.

[00191] Были созданы рекомбинантные растворимые формы человеческого PH20, которые можно применять в композициях, комбинациях и способах, описанных в данном документе. Например, что касается SEQ ID NO: 1, которая представляет последовательность полноразмерного предшественника PH20, которая включает сигнальную последовательность (остатки 1-35), растворимые формы включают, помимо прочего, С-концевые усеченные полипептиды человека PH20, указанные в SEQ ID NO: 1, имеющего С-концевой аминокислотный остаток 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499 или 500 последовательности аминокислот, представленной в SEQ ID NO: 1 или полипептиды, которые проявляют по меньшей мере 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более идентичности последовательности, обладают активностью при нейтральном pH и являются растворимыми (секретируются в среду при экспрессии в клетках млекопитающих). Растворимые формы человеческого PH20 обычно включают те, которые содержат аминокислоты 36-464, представленные в SEQ ID NO: 1. Например, при экспрессии в клетках млекопитающих 35-аминокислотная N-концевая сигнальная последовательность из аминокислот расщепляется во время процессинга и секретируется зрелая форма белка. Таким образом, зрелые растворимые полипептиды включают те, которые содержат аминокислоты с 36 по 467, 468, 469, 470,

471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482 и 483 из SEQ ID NO: 1. Примером растворимых гиалуронидаз являются растворимые человеческие полипептиды PH20 длиной 442, 443, 444, 445, 446 или 447 аминокислот, такие как представленные в любой из SEQ ID NO: 3 и 44-49, и их варианты, которые имеют, например, по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичности последовательности с последовательностью аминокислот, представленной в любой из SEQ ID NO: 3 и 44-49, и сохраняют гиалуронидазную активность. Получение таких растворимых форм рекомбинантного человеческого PH20 описано, например, в патентах США № 7 767 429, 8 202 517, 8 431 380, 8 431 124, 8 450 470, 8 765 685, 8 772 246, 7 871 607, 7 846 431, 7 829 081, 8 105 586, 8 187 855, 8 257 699, 8 580 252, 9 677 061 и 9 677 062.

[00192] Обычно растворимые формы PH20 продуцируются с использованием систем экспрессии белков, которые способствуют правильному N-гликозилированию, чтобы гарантировать сохранение активности полипептида, поскольку гликозилирование важно для каталитической активности и стабильности гиалуронидаз. Такие клетки включают, например, клетки яичника китайского хомячка (CHO) (*например*, клетки DG44 CHO).

(b) rHuPH20

[00193] rHuPH20 относится к композиции, полученной при экспрессии в клетке, такой как клетка CHO, нуклеиновой кислоты, кодирующей остатки 36-482 из SEQ ID NO: 1, обычно связанные с нативной или гетерологичной сигнальной последовательностью (остатки 1-35 из SEQ ID NO: 1). rHuPH20 продуцируется путем экспрессии молекулы нуклеиновой кислоты, например, кодирующей аминокислоты 1-482 (представленные в SEQ ID NO: 1). Посттрансляционный процессинг удаляет сигнальную последовательность из 35 аминокислот, оставляя полипептид или смесь полипептидов, включая полипептиды, представленные в SEQ ID NO: 3 и 44-49. В культуральной среде наблюдается гетерогенность на C-конце, так что продукт, обозначенный rHuPH20, включает смесь видов, которые могут включать любую одну или несколько из SEQ ID NO: 3 и 44-49 в различном количестве. Обычно rHuPH20 продуцируется в клетках, которые способствуют правильному N-гликозилированию для сохранения активности, например, в клетках CHO (*например*, клетки DG44 CHO). Обычно наиболее распространенным видом является полипептид из 446 аминокислот, соответствующий остаткам 36-481 из SEQ ID NO: 1.

(c) Гликозилирование гиалуронидаз

[00194] Гликозилирование, включая N- и O-связанное гликозилирование, некоторых гиалуронидаз, включая растворимые гиалуронидазы PH20, может иметь важное значение для их каталитической активности и стабильности. Для некоторых гиалуронидаз блокирование N-связанного гликозилирования может привести к почти полной инактивации активности гиалуронидазы. Таким образом, для таких гиалуронидаз наличие N-связанных гликанов может быть важным для генерации активного фермента.

[00195] N-связанные олигосахариды делятся на несколько первичных типов

(олигоманнозные, комплексные, гибридные, сульфатированные), все из которых имеют (Man) 3-GlcNAc-GlcNAc-ядра, присоединенные через амидный азот остатков Asn, входящих в состав последовательностей -Asn-Xaa-Thr/Ser (где Xaa не является Pro). Сообщалось о гликозилировании по сайту -Asn-Xaa-Cys для коагуляционного белка С. В некоторых случаях гиалуронидаза, такая как гиалуронидаза PH20, может содержать N-гликозидные и O-гликозидные связи. Например, PH20 содержит O-связанные олигосахариды, а также N-связанные олигосахариды. Существует шесть потенциальных сайтов N-связанного гликозилирования в N82, N166, N235, N254, N368, N393 человеческого PH20, представленных в SEQ ID NO: 1.

(d) Варианты

[00196] Были получены варианты растворимых полипептидов PH20, которые имеют измененные свойства, такие как повышенная стабильность и/или активность. Патенты США №№ 9 447 401 и 10 865 400, а также разрешенная заявка 16/824 572, которые включены в данный документ посредством ссылки, описывают и предоставляют карту структуры/функции человеческого PH20 с подробным описанием эффектов замен аминокислот в каждом остатке в каталитическом домене PH20. В этих патентах содержится около 7000 примеров, в которых были идентифицированы и описаны эффекты замены каждой аминокислоты 15 другими аминокислотами на активность и стабильность. Благодаря этой публикации и более ранним публикациям/патентам в данной области техники известны практически все варианты растворимых полипептидов PH20, включая варианты с аминокислотными заменами, делециями и вставками. Специалист в данной области техники легко может приготовить растворимые гиалуронидазы и их варианты и знать свойства полученной гиалуронидазы.

[00197] Другие варианты известны специалистам в данной области техники. См. международные заявки PCT № WO2020/022791 и WO2020197230A, которые включены посредством ссылки и которые описывают модифицированные полипептиды PH20. Эти полипептиды, которые являются вариантами полипептидов PH20 из SEQ ID NO: 1, 3 и 32-66, включают замены, вставки и делеции, включая один или большее количество аминокислотных остатков S343E, M345T, K349E, L353A, L354I, N356E и I361T. Варианты, которые содержат такие и другие модификации, представлены в SEQ ID NO: 60-115 из международной заявки PCT № WO2020/022791. В международной заявке PCT № WO2021/150079 также представлены варианты полипептидов PH20, описанные как обладающие повышенной стабильностью.

2. Введение IgG и гиалуронидаз

[00198] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения любой состав или способ, изложенные выше, усиливаются путем инфузии в место введения IgG заранее определенной дозы гиалуронидазы до или в сочетании с введением в место введения состава IgG по настоящему изобретению. Гиалуронидазу вводят при той же температуре, что и IgG, или при другой температуре.

[00199] Диффузию и конвективный перенос IgG можно усилить за счет открытия

интерстициальных каналов и увеличения потока жидкости. Размер IgG и присутствие интерстициальных компонентов, таких как гликозаминогликаны, существенно ухудшают диффузию и/или конвекцию агентов. Это может привести к нескольким последствиям, потенциально ограничивающим пригодность IgG. Например, фармакокинетика IgG может быть эффективно нарушена за счет замедления абсорбции и, следовательно, распределения IgG. Кроме того, улавливание части IgG в месте введения или вблизи него ограничивает его биодоступность, а также может вызвать токсичность в результате потенциально длительной и высокой местной дозы. В последнем случае местная токсичность, которая может быть связана с болезненными или другими побочными эффектами, является проблемой для многих крупных биомолекул, которые вводятся посредством подкожной инфузии. В результате фармакокинетический (PK) и/или фармакодинамический (PD) профиль IgG улучшается при совместном составлении IgG с sHASEGP (или другой гликозаминогликаназой) и/или совместном введении IgG с sHASEGP (или другой гликозаминогликаназой), которые могут быть применены до, одновременно с или после введения IgG и введены в том же или другом месте, причем эти параметры будут предметом оптимизации в стандартных моделях (таких как модели на животных, обычно используемые для оценки фармакокинетики и фармакодинамики IgG).

[00200] В качестве дополнительной иллюстрации и без ограничения конкретным типом применения можно ввести объем (V) жидкости (L), содержащей sHASEGP или другую гликозаминогликаназу (фермент GAG), в место введения пациенту. С помощью средств, описанных и проиллюстрированных в данном документе, состав IgG можно доставить в место введения и в некоторой степени через него. Не ограничиваясь конкретным механизмом действия, состав IgG можно эффективно переносить в ткани, прилегающие к месту введения, путем конвективного переноса объемом жидкости (L). Конвективному переносу, в свою очередь, может частично способствовать гидростатическое давление, связанное с L (которое может обеспечивать движущее давление). Таким образом, может быть создан перепад давления, приводящий в движение жидкость.

[00201] Как будет понятно специалистам в данной области техники, V может варьироваться от объемов менее чем около 0,1 мл до объемов более чем около 100 мл, причем для многих применений объем находится в диапазоне от около 0,5 мл до около 20 мл, и для многих находится в диапазоне от около 1 мл до около 10 мл, часто от около 2 до около 5 мл; но может варьироваться для конкретных ситуаций, как представлено в данном документе. V также может быть специально оптимизирован в таких диапазонах для конкретного применения, если это желательно; например путем сравнения стандартных фармакокинетических и/или фармакодинамических профилей в диапазоне тестовых объемов.

[00202] Было продемонстрировано, что подкожная инфузия рекомбинантной гиалуронидазы человека способствует дисперсии IgG, вводимого подкожно, что позволяет пациентам ежемесячно вводить большие объемы IG в одно место. Knight et al., (2010),

63(9): 846-7. Клинические испытания продемонстрировали безопасность и эффективность инфузии препарата с 10% содержанием IgG после инфузии рекомбинантной гиалуронидазы человека в дозах и со скоростями, эквивалентными ежемесячному лечению IVIG. Введение 10% IgG каждые 3-4 недели в дозах, сопоставимых с ежемесячным введением IVIG (320-1000 мг/кг/месяц) в одно SC место и со скоростью до 300 мл/час, хорошо переносится. Schiff et al., Clin Exp Immunol (2008), 154 (Suppl 1): 121. Частота местных реакций была немного выше, чем при традиционном SCIG, а частота системных реакций была сопоставима с SCIG, но определялась значительно ниже, чем при IVIG. Stein et al., J Allergy Clin Immunol (2012), AB14. Кроме того, фармакокинетика IgG, введенного SC с гиалуронидазой, сопоставима с IVIG, с терапевтическими минимальными уровнями IgG и хорошей биодоступностью, а годовая частота инфекций у пациентов в исследовании была ниже, чем у пациентов, получающих SCIG или IVIG. Stein, *выше*.

[00203] В настоящем изобретении предлагается применение фармацевтического состава гиалуронидазы в сочетании с фармацевтическим составом IgG. Состав гиалуронидазы можно применять для оптимизации подкожной доставки IgG. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения состав IgG (по меньшей мере около 20% мас./мас.) вводят в место введения при температуре от около 22°C до около 40 °C. В типовом варианте осуществления настоящего изобретения состав вводят примерно при комнатной температуре, например, от около 22°C до около 26 °C. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения состав вводят при температуре, приблизительно равной температуре тела субъекта, например, от около 30°C до около 40 °C.

[00204] Многие молекулы, введенные чрескожно (например, с помощью иглы или другого устройства, которое проникает в кожу и используется для помещения молекул в подкожный слой), достигают кровотока медленно или с очень низкой эффективностью. Несколько факторов регулируют фармакокинетику и фармакодинамику молекул, вводимых подкожно (SC) или внутримышечно (IM). Как правило, более крупные молекулы достигают кровотока медленнее и менее эффективно без активного транспорта в кровотоки. Подкожная биодоступность определяется путем расчета соотношения площадей под кривыми для SC и внутривенного введения ($AUC_{SC}/AUC_{intravenous}$). Вторым фактором является заряд и аффинность к молекулам матрикса, которые могут играть роль в секвестрации молекул подкожно. Если эти материалы разлагаются локально, они могут никогда не достичь желаемых целей и, таким образом, не смогут демонстрировать снижение общей системной биодоступности для органов-мишеней.

[00205] Дополнительная выгода изобретения заключается в способности доставлять эквивалентные или большие объемы растворов ID, SC или IM без боли и болезненности, связанных с давлением и объемом раствора в месте инфузии.

[00206] Особый интерес представляет применение растворимых нейтрально-активных гиалуронидаз или sHASEGP млекопитающих, в том числе человеческого происхождения. Специалисты в данной области техники понимают, что, как правило,

одиночные аминокислотные замены в несущественных областях полипептида существенно не изменяют биологическую активность (см., например, Watson et al., (1987) *Molecular Biology of the Gene*, 4th Edition, The Benjamin/Cummings Pub. co., p. 224).

[00207] В данном документе также рассматривается парентеральное введение sHASEGP или его растворимого домена гиалуронидазы человека, как правило, характеризующееся введением подкожно (инфузия), внутримышечно или внутривенно. Инъекционные препараты могут быть приготовлены в обычных формах: в виде жидких растворов или суспензий; твердых форм, пригодных для приготовления раствора или суспензии в жидкости перед инфузией или в виде эмульсий. Подходящими вспомогательными веществами являются, например, вода, физиологический солевой раствор, декстроза, глицерин или этанол. Кроме того, если желательно, фармацевтические композиции, которые должны вводиться, могут также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные агенты pH, стабилизаторы, усилители растворимости и другие такие агенты, такие как, например, натрий ацетат, монолаурат сорбитана, олеат триэтаноламина и циклодекстрины. В данном документе также рассматривается имплантация системы медленного или пролонгированного высвобождения, так что поддерживается постоянный уровень дозирования (см., например, патент США № 3 710 795). Процентное содержание sHASEGP или его растворимого домена гиалуронидазы человека, содержащихся в таких парентеральных композициях, зависит от их конкретной природы, а также от активности соединения и потребностей субъекта.

[00208] Парентеральное введение композиций включает внутривенное, подкожное и внутримышечное введения. Препараты для парентерального введения включают стерильные растворы, готовые для инфузии, стерильные сухие растворимые продукты, такие как лиофилизированные порошки, готовые к смешиванию с растворителем или стерильным раствором непосредственно перед применением, включая таблетки для подкожного введения, стерильные суспензии, готовые для инфузии, стерильные сухие нерастворимые продукты, готовые к соединению с несущей средой непосредственно перед применением, и стерильные эмульсии. Растворы могут быть либо водными, либо неводными.

[00209] При внутривенном введении подходящие носители включают физиологический солевой раствор или забуференный фосфатом физиологический солевой раствор (PBS) и растворы, содержащие загустители и солюбилизующие агенты, такие как глюкоза, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль, а также их смеси.

[00210] Фармацевтически приемлемые носители, применяемые в парентеральных препаратах, включают водные носители, неводные несущие среды, противомикробные агенты, изотонические агенты, буферы, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие агенты, эмульгаторы, секвестрирующие или хелатирующие агенты, и другие фармацевтически приемлемые вещества.

[00211] Примеры водных несущих сред включают инъекционный раствор хлорида

натрия, инъекционный раствор Рингера, инъекционный изотонический раствор декстрозы, инъекционную стерильную воду, инъекционный раствор декстрозы и инъекционный раствор Рингера с лактатом. Неводные парентеральные несущие среды включают нелетучие масла растительного происхождения, хлопковое масло, кукурузное масло, кунжутное масло и арахисовое масло. Антимикробные агенты в бактериостатических или фунгистатических концентрациях должны быть добавлены к парентеральным препаратам, упакованным в контейнеры с множеством доз, которые включают фенолы или крезолы, ртутные вещества, бензиловый спирт, хлорбутанол, метиловый и пропиловый эфиры п-гидроксibenзойной кислоты, тиомерсал, бензалкония хлорид и бензетония хлорид. Изотонические агенты включают хлорид натрия и декстрозу. Буферы включают фосфат и цитрат. Антиоксиданты включают бисульфат натрия. Местные анестетики включают прокаин гидрохлорид. Суспендирующие и диспергирующие агенты включают карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Эмульгирующие агенты включают Полисорбат 80 (TWEEN™80). Секвестрирующий или хелатирующий агент ионов металлов включает EDTA. Фармацевтические носители также включают этиловый спирт, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль для смешиваемых с водой несущих сред, и гидроксид натрия, соляная кислота, лимонную кислоту, или молочную кислоту для регулирования pH.

[00212] Концентрацию фармацевтически активного соединения подбирают таким образом, чтобы при инфузии обеспечивалось эффективное количество, для получения желаемого фармакологического эффекта. Точная доза зависит от возраста, веса и состояния пациента или животного, как известно в данной области техники.

[00213] Парентеральные препараты с единичной дозой упаковываются в ампулу, флакон или шприц с иглой. Все препараты для парентерального введения должны быть стерильными, как известно и практикуется в данной области техники.

[00214] Инъекционные препараты предназначены для местного введения. Как правило, терапевтически эффективную дозу составляют так, чтобы она содержала концентрацию по меньшей мере от около 0,1% мас./мас. до около 90% мас./мас. или более, предпочтительно более 1% мас./мас. активного соединения в ткани(ях), подлежащей лечению. Активный ингредиент, такой как sHASEGP или его растворимый домен гиалуронидазы человека, можно вводить сразу или можно разделить на несколько меньших доз для введения через определенные промежутки времени. Следует понимать, что точная доза и продолжительность лечения определяются функцией ткани, подлежащей лечению, и могут быть определены эмпирически с использованием известных протоколов тестирования или путем экстраполяции на основе данных испытаний *in vivo* или *in vitro*. Следует отметить, что концентрации и дозы могут также варьировать в зависимости от возраста индивидуума, подлежащего лечению. Следует также понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные схемы введения должны корректироваться со временем в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением лица, осуществляющего или контролирующего введение

лекарственных препаратов, и что диапазоны концентрации, указанные в данном документе, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практики заявленных составов.

[00215] Соединения, представленные в данном документе, могут быть приготовлены для парентерального введения путем инфузии, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инфузий могут быть представлены в виде стандартной лекарственной формы, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавлением консерванта. Композиции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных несущих средах, и могут содержать составные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В качестве альтернативы, активный ингредиент может быть в виде порошка, который перед использованием восстанавливается подходящей несущей средой, например, стерильной водой без апирогенов или другими растворителями. Например, в настоящем изобретении предлагаются парентеральные составы, содержащие эффективное количество sHASEGP или его растворимого домена гиалуронидазы человека, например, от 500 до 500 000 единиц, в стабилизированном растворе или лиофилизированном виде.

[00216] Соединение может быть суспендировано в тонкоизмельченной или другой подходящей форме, или может быть дериватизировано для получения более растворимого активного продукта или для получения пролекарства. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, включая предполагаемый способ введения и растворимость соединения в выбранном носителе или несущей среде. Эффективная концентрация достаточна для ослабления симптомов патологического состояния и может быть определена эмпирически.

[00217] Полипептиды sHASEGP или их растворимые домены гиалуронидазы человека или композиции, содержащие любой из предшествующих агентов, могут быть упакованы в виде промышленных изделий, содержащих упаковочный материал, соединение или его подходящее производное, представленное в данном документе, которое эффективно для лечения заболеваний или нарушений, рассматриваемых в данном документе, внутри упаковочного материала, а также этикетку, указывающую, что соединение или его подходящее производное предназначено для лечения заболеваний или нарушений, рассматриваемых в данном документе. Этикетка может необязательно содержать информацию о нарушениях, для лечения которых рекомендована данная терапия.

[00218] Промышленные изделия, представленные в данном описании, содержат упаковочные материалы. Упаковочные материалы для использования в упаковке фармацевтических продуктов хорошо известны специалистам в данной области техники (см., например, патенты США №№ 5 323 907, 5 052 558 и 5 033 352). Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, помимо прочего, блистерные упаковки, бутылки, трубки, ингаляторы, насосы, мешки, флаконы, контейнеры, шприцы,

бутылки и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения. Рассматривается широкий спектр составов соединений и композиций, представленных в данном документе, а также различные методы лечения любого нарушения, при котором инфекция HCV является медиатором или фактором, способствующим развитию симптомов или причин.

[00219] В настоящем изобретении также предлагаются наборы, содержащие композиции и/или комбинации с инструкциями по их применению. Набор может дополнительно включать иглу или шприц, обычно упакованные в стерильной форме, для инъекции композиции и/или упакованную спиртовую салфетку. Необязательно включены инструкции по введению активного агента врачом или пациентом. Например, в настоящем изобретении предлагается набор, содержащий шприц небольшого объема с эффективным количеством sHASEGP или его растворимого домена гиалуронидазы человека, например, от 1 до 5000 единиц растворимого гликопротеина, в объеме от 5 до 50 мкл, необязательно содержащий второй шприц, содержащий вискоэластик. Также в настоящем изобретении предлагается набор, содержащий шприц небольшого объема, содержащий эффективное количество sHASEGP или его растворимого домена гиалуронидазы человека, например, от 1 до 500 единиц растворимого гликопротеина, и терапевтическое количество второго активного ингредиента, такого как лекарственное средство, малая молекула, белок или нуклеиновая кислота.

Е. Типовые варианты осуществления настоящего изобретения

[00220] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор, содержащий:

(а) первый контейнер, содержащий фармацевтический состав рекомбинантной гиалуронидазы человека в фармацевтически приемлемом носителе;

(b) второй контейнер, содержащий фармацевтический состав, содержащий 20% (мас./об.) IgG в фармацевтически приемлемом носителе; и

(с) инструкции, содержащие рекомендации по последовательной подкожной инфузии в первое место инфузии (i) первой аликвоты предварительно определенной дозы фармацевтического состава рекомбинантной гиалуронидазы человека и (ii), после (i), первой аликвоту предварительно определенной дозы фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG.

[00221] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор согласно параграфу выше, отличающийся тем, что фармацевтический состав рекомбинантной гиалуронидазы человека содержит 160 Ед/мл рекомбинантной гиалуронидазы человека.

[00222] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов выше, отличающийся тем, что рекомбинантная гиалуронидаза человека представляет собой rHuPH20.

[00223] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов выше, дополнительно содержащий

инфузионный аппарат для последовательного или одновременного подкожного введения (i) фармацевтического состава рекомбинантной гиалуронидазы человека и (ii), после (i), фармацевтического состава 20% (мас./об.) IgG.

[00224] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов выше, дополнительно содержащий набор игл для подкожного введения.

[00225] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов выше, отличающийся тем, что инструкции являются компонентом раздела «Дозы и введение» полной информации о назначении.

[00226] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов выше, отличающийся тем, что инструкции содержат рекомендации по подкожному введению фармацевтического состава rHuPH20 в первое место инфузии.

[00227] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов выше, отличающийся тем, что в инструкциях приведены рекомендации по подкожному введению от около 50 ЕД/г до около 100 ЕД/г IgG rHuPH20 в первое место инфузии.

[00228] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов выше, отличающийся тем, что инструкции содержат рекомендации по подкожному введению по меньшей мере около до 100 мл, по меньшей мере до около 150 мл, по меньшей мере до около 200 мл, по меньшей мере до около 250 мл или по меньшей мере до около 300 мл фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии.

[00229] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов выше, отличающийся тем, что инструкции содержат рекомендации по подкожному введению первой заранее определенной дозы фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии со скоростью по меньшей мере около 120 мл/час, по меньшей мере около 150 мл/час, по меньшей мере около 200 мл/час, по меньшей мере около 250 мл/час или по меньшей мере около 300 мл/час.

[00230] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов выше, отличающийся тем, что инструкции содержат рекомендации по подкожному введению по меньшей мере около 120 мл фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии со скоростью по меньшей мере около 120 мл/час, по меньшей мере около 150 мл/час, по меньшей мере около 200 мл/час, по меньшей мере около 250 мл/час или по меньшей мере около 300 мл/час.

[00231] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов выше, отличающийся тем, что инструкции содержат (b) рекомендации по подкожному введению по меньшей мере около 300 мл

фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии.

[00232] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов выше, отличающийся тем, что инструкции содержат (а) рекомендации по подкожному введению по меньшей мере около 300 мл фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии, со скоростью по меньшей мере около 300 мл/час.

[00233] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов выше, отличающийся тем, что инструкции содержат рекомендации по подкожному введению фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, нагретого до температуры от около 30°C до около 41 °C, при этом указанный фармацевтический состав подогревается до указанной температуры перед инфузией, во время инфузии и их комбинации.

[00234] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов выше, отличающийся тем, что инструкции дополнительно содержат рекомендации по одновременному или последовательному подкожному введению во второе место инфузии, (i) второй аликвоты заранее определенной дозы фармацевтического состава рекомбинантной гиалуронидазы человека и (ii), после (i), подкожному введению второй аликвоты заранее определенной дозы фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, во второе место инфузии.

[00235] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов выше, отличающийся тем, что инструкции содержат рекомендации по подкожной инфузии фармацевтического состава гHuPH20 в первое место инфузии с последующим введением фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG в первое место инфузии с использованием элемента, выбранного из следующего:

- (i) набор игл для подкожных инъекций;
- (ii) мешок для сбора жидкости;
- (iii) комплект гравитационного наполнения с вентилируемым штырем;
- (iv) шприц;
- (v) насос;
- (vi) устройство для нагревания;
- (vii) трубки; и их комбинации.

[00236] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ подкожной инфузии в первое место инфузии фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, субъекту, нуждающемуся в этом, причем указанный способ включает:

- (а) инфузию в первое место инфузии первой аликвоты предварительно определенной дозы гиалуронидазы путем инфузии предварительно определенного объема фармацевтического состава гиалуронидазы в первое место инфузии; и
- (b) после (а), инфузию в первое место инфузии первой аликвоты предварительно

определенной дозы IgG путем инфузии первого предварительно определенного объема фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии.

[00237] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ по параграфу [00235] выше, дополнительно включающий:

(с) инфузию во второе место инфузии второй аликвоты предварительно определенной дозы гиалуронидазы путем инфузии второго предварительно определенного объема фармацевтического состава гиалуронидазы во второе место инфузии; и

(d) после (с), инфузию во второе место инфузии второй аликвоты предварительно определенной дозы IgG путем инфузии второго предварительно определенного объема фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG во второе место инфузии.

[00238] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов [00235]-[00236] выше, отличающийся тем, что первый заранее определенный объем фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, вводят подкожно в первое место инфузии с первой конечной заранее определенной скоростью.

[00239] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ по любому из параграфов [00235]-[00236] выше, отличающийся тем, что первый заранее определенный объем фармацевтического состава с 20% (мас./об.) IgG составляет по меньшей мере около 120 мл, по меньшей мере около 150 мл, по меньшей мере около 180 мл, по меньшей мере около 200 мл, по меньшей мере около 220 мл, по меньшей мере около 250 мл, по меньшей мере около 280 мл или по меньшей мере около 300 мл.

[00240] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ по любому из параграфов [00235]-[00238] выше, отличающийся тем, что первая конечная заранее определенная скорость составляет по меньшей мере около 120 мл/час, по меньшей мере около 150 мл/час, по меньшей мере около 180 мл/час, по меньшей мере около 200 мл/час, по меньшей мере около 220 мл/час, по меньшей мере около 250 мл/час, по меньшей мере около 280 мл/час или по меньшей мере около 300 мл/час.

[00241] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ по любому из параграфов [00235]-[00239] выше, отличающийся тем, что первый заранее определенный объем фармацевтического состава с 20% (мас./об.) IgG составляет от около 100 мл до около 300 мл, например, от около 150 мл до около 200 мл, от около 200 мл до около 250 мл, от около 250 мл до около 300 мл, и вводят в первое место инфузии с первой конечной скоростью около от 100 мл/час до около 300 мл/час, например, от около 150 мл/час до около 200 мл/час, от около 200 мл/час до около 250 мл/час или от около 250 мл/час до около 300 мл/час.

[00242] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ по любому из параграфов [00235]-[00240] выше, отличающийся тем,

что до достижения первой конечной скорости 300 мл/час поддерживают первую промежуточную скорость инфузии менее 300 мл/час в течение выбранного периода времени и увеличивают до первой конечной заранее определенной скорости.

[00243] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ по любому из параграфов [00235]-[00241] выше, отличающийся тем, что первый заранее определенный объем фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, вводят в первое место инфузии со скоростью по меньшей мере около 300 мл/час без снижения скорости или прекращения инфузии из-за дискомфорта субъекта, боли или их комбинации.

[00244] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ по любому из параграфов [00235]-[00242] выше, отличающийся тем, что первый заранее определенный объем фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, вводят в первое место инфузии со скоростью, охватывающей фазу нарастания скорости, за которой следует конечная фаза, при этом скорость конечной фазы составляет от около 200 до около 300 мл/час, например, около 220 мл/час, около 240 мл/час, около 260 мл/час, около 280 мл/час, конечная фаза заканчивается после введения последнего из первого заранее определенного объема в первое место инфузии, при этом конечная фаза протекает без снижения скорости или прекращения инфузии из-за дискомфорта субъекта, боли или их комбинации.

[00245] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ по любому из параграфов [00235]-[00243] выше, отличающийся тем, что по меньшей мере около 60% первого заранее определенного объема фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, вводят в первое место инфузии во время конечной фазы с первой конечной скоростью, составляющей по меньшей мере от около 200 мл/час до около 300 мл/час, например, около 220 мл/час, около 240 мл/час, около 260 мл/час, около 280 мл/час без снижения скорости или прекращения инфузии из-за дискомфорта субъекта, боли или их комбинации.

[00246] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ по любому из параграфов [00235]-[00244] выше, отличающийся тем, что первый заранее определенный объем составляет от около 200 мл до около 300 мл, например, около 220 мл, около 240 мл, около 260 мл, около 280 мл, а первая конечная скорость составляет от около 200 мл/час до около 300 мл/час, например, около 220 мл/час, около 240 мл/час, около 260 мл/час, около 280 мл/час.

[00247] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ по любому из параграфов [00235]-[00245] выше, отличающийся тем, что вторая конечная заранее определенная скорость составляет около 300 мл/час, и до достижения второй конечной заранее определенной скорости вторую промежуточную скорость инфузии поддерживают в течение выбранного периода времени и увеличивают до второй конечной заранее определенной скорости.

[00248] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения

предлагается способ по любому из параграфов [00235]-[00246] выше, отличающийся тем, что заранее определенная доза фармацевтического состава гиалуронидазы по существу аналогична для способа инфузии фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, и способа инфузии идентичного в остальном фармацевтического состава, содержащего 10% (мас./об.) IgG.

[00249] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ по любому из параграфов [00235]-[00247] выше, отличающийся тем, что первую заранее определенную дозу фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, вводят в первое место инфузии со скоростью около от 2 до 3 раз большей, чем скорость инфузии фармацевтического состава 20% (мас./об.) IgG при отсутствии введения в первое место инфузии заранее определенной дозы гиалуронидазы перед введением фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG в первое место инфузии.

[00250] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ по любому из параграфов [00235]-[00248] выше, отличающийся тем, что указанный способ реализуется с помощью системы, выполненной для применения способа, при этом указанная система содержит:

(a) первый контейнер, содержащий фармацевтический состав рекомбинантной гиалуронидазы человека в фармацевтически приемлемом носителе;

(b) второй контейнер, содержащий фармацевтический состав, содержащий 20%мас./об. IgG в фармацевтически приемлемом носителе; и

(c) средства для последовательной подкожной инфузии в первое место инфузии, (i) первую аликвоту предварительно определенной дозы фармацевтического состава рекомбинантной гиалуронидазы человека и (ii), после (i), первую аликвоту предварительно определенной дозы фармацевтического состава, содержащую 20% IgG.

[00251] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ по любому из параграфов [00235]-[00249] выше, при этом средства для последовательной подкожной инфузии в первое место инфузии содержит:

(i) набор игл для подкожных инъекций;

(ii) мешок для сбора жидкости;

(iii) комплект гравитационного наполнения с вентилируемым штырем;

(iv) шприц;

(v) насос;

(vi) устройство для нагревания;

(vii) трубки; и их комбинации.

[00252] Способ по любому из параграфов [00235]-[00250] можно реализовать на практике с набором по любому из параграфов [00219]-[00234] в любой комбинации. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что каждый из элементов, изложенных выше, можно комбинировать в любой пригодной комбинации.

[00253] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения

предлагается система для подкожной инфузии фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, при этом указанная система выполнена для подкожного введения фармацевтического состава в первое место инфузии субъекта, нуждающегося в этом, а фармацевтический состав содержит:

по меньшей мере около 20% (мас./об.) IgG и водный фармацевтически приемлемый носитель, в котором растворен IgG;

система содержит:

первый сосуд, содержащий фармацевтический состав с 20% (мас./об.) IgG;

второй сосуд, содержащий фармацевтический состав гиалуронидазы;

первую иглу для подкожных инъекций, содержащую первый конец, выполненный с возможностью проникновения в первое место инфузии субъекту, и расположенное в нем концевое отверстие, через которое фармацевтический состав, содержащий 20% (мас./об.) IgG, доставляется к первому месту инфузии;

необязательный первый соединительный элемент, выполненный с возможностью жидкостного соединения с первым сосудом и иглой для подкожных инъекций; и

первое устройство для нагревания, выполненное с возможностью термического контакта с компонентом системы, выбранным из первого сосуда, первого соединительного элемента и их комбинации, первое устройство для нагревания, выполненное с возможностью нагрева фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, по меньшей мере, до около 30 °С, поддерживать фармацевтический состав, содержащий 20% (мас./об.) IgG, при температуре по меньшей мере около 30°С и их комбинации.

[00254] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается система согласно параграфу выше, отличающаяся тем, что по меньшей мере один компонент системы выполнен с возможностью нагревания фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, до температуры от около 30°С до около 41 °С, для поддержания фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG при температуре от около 30°С до около 41 °С, и их комбинации.

[00255] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается система по любому из параграфов [00252]-[00253] выше, отличающаяся тем, что устройство для нагревания выполнено с возможностью поддержания фармацевтического состава с 20% (мас./об.) IgG по существу постоянным в течение всего периода инфузии в первое место инфузии.

[00256] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается система по любому из параграфов [00252]-[00254] выше, отличающаяся тем, что указанная система дополнительно включает средства для пропускания фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, из первого сосуда через первый соединительный элемент и в первую иглу для подкожных инъекций, из которой фармацевтический состав выходит из системы через ее концевое отверстие.

[00257] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения

предлагается система по любому из параграфов [00252]-[00255] выше, отличающаяся тем, что указанная система дополнительно включает насос для перекачивания фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, из первого сосуда через первый соединительный элемент и в первую иглу для подкожных инъекций, из которой фармацевтический состав выходит из системы через ее концевое отверстие.

[00258] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается набор по любому из параграфов [00252]-[00197] выше, отличающийся тем, что фармацевтический состав, содержащий 20% (мас./об.) IgG, вводят в первое место инфузии с первой конечной скоростью потока, которая составляет по меньшей мере около 2 мл/мин, по меньшей мере около 3 мл/мин, по меньшей мере около 4 мл/мин или по меньшей мере около 5 мл/мин.

[00259] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается система по любому из параграфов [00252]-[00257] выше, отличающаяся тем, что фармацевтический состав, содержащий 20% (мас./об.) IgG, по существу не содержит малой органической молекулы, включенной в состав специально для того, чтобы уменьшить его вязкость.

[00260] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается система по любому из параграфов [00252]-[00258] выше, отличающаяся тем, что первый сосуд выбирают из инфузионного мешка и шприца.

[00261] Система по любому из параграфов [00252]-[00259] может быть реализована на практике с помощью способа по любому из параграфов [00235]-[00250] и/или может быть реализована на практике с помощью набора по любому из параграфов [00219]-[00234] в любой комбинации. Специалисту в данной области техники будет очевидно, что любой из элементов, изложенных выше, можно использовать в любой комбинации.

[00262] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения по любому из предыдущих параграфов фармацевтический состав IgG включает от около 15% до около 30% (мас./об.) IgG, например, от около 15% до около 20% или от около 20% до около 30%, например, около 22%, около 24%, около 26% или около 28% (мас./об.) IgG. Типовой состав включает около 25% (мас./об.) IgG. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения доза гиалуронидазы, необходимая для облегчения введения IgG при высоких скоростях инфузии, как этот термин определен в данном документе, примерно такая же для этих составов IgG, как и для 10% (мас./об.) состава IgG или 20% (мас./об.) состава IgG, приведенного в качестве примера в данном документе.

[00263] Следующие примеры предложены для иллюстрации типовых вариантов осуществления изобретения и не определяют и не ограничивают его объем.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

Таблица 2 Перечень сокращений

Сокращение	Описание
------------	----------

AD	Аналитическая разработка
DDQC	Квалификация и совместимость лекарств для устройств
DLS	Динамическое рассеяние света
IGG	Иммуноглобулин G
IGSC	Иммуноглобулин G для подкожного введения
IR	Запись исследования
MFI	Визуализация микропотоков
MSV/FFF/BPS	Наука о производстве в Вене/Разработка составов и наполнение/Конечная обработка/Биофизические науки
MSV/PL&Q/FFF Lab	Наука о производстве в Вене/Лаборатории технологических процессов и квалификации/Лаборатория составов, наполнения и конечной обработки
н.п.	Не применимо
NMT	Не более чем
PDT	Терапия с использованием плазмы крови
PH20	Рекомбинантная гиалуронидаза
SEC-HPLC	Эксклюзионная высокоэффективная жидкостная хроматография
SP	План исследования?
UV	Ультрафиолетовый

Международно признанные единицы измерения (Système International или SI), стандартные и широко распространенные сокращения (например, ч для часа, л для литра, мин для минуты и °C для градусов Цельсия) не включены в приведенный выше список.

Таблица 3. Одноразовые материалы, использованные в данном исследовании.

Описание	Номер заказа	Производитель
Комплект трубок 350 см	FP1002001	Biegler
Intravia Контейнер; 500 мл	2J8003	Baxter
Инфузомат Space Line	8700036SP	Braun
Набор игл для трубок	EU1M2012	Baxalta

24G игла; 12 мм	EU1M2012	Baxalta
Стерильный квадратный флакон для среды; PETG; 250 мл	H28600201902503	Nalgene
Пробирки Eppendorf; 1,5 мл	0030 120.086	Eppendorf
Пластиковый шприц 60 мл	309653	BD
Игла для подкожных инъекций 19G	4665317	B. Braun
Игла для аэрации 19G x 1 1/4 ", бактерионепроницаемая	Артикул 3400167	B. Braun

Таблица 4. Оборудование, использованное для этого исследования.

Оборудование	Описание (необязательно)
Подогреватель инфузий BW 685 S	Система подогрева инфузионных растворов
TubeFlow (AF365F)	Расширение системы подогрева инфузии для трубки между Подогревателем и пациентом
Перистальтический насос	Инфузомат Space; Braun; Тип 8713050
Термометр	Testo 112; CEMM86594

1. Введение и основная информация

[00264] В рамках проекта с применением 20% IGSC исследовалась потенциальная комбинация RN20 с Cuvitru, которая могла бы принести значительную пользу пациентам за счет уменьшения объема инфузии и времени инфузии по сравнению с инфузией иммуноглобулина 10% (человеческого) с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой (HyQvia[®]). Основным клиническим аспектом в этом контексте является достижимая скорость потока во время инфузии. Первые доклинические исследования показали, что из-за более высокой вязкости 20%-ного IGG-продукта только поток 2,0 мл/мин был признан возможным без создания неприемлемо высокого противодавления. Такая низкая скорость потока в конечном итоге нивелировала бы эффект от уменьшения объема инфузии, поэтому были изучены способы снижения вязкости раствора IgG. Одним из возможных подходов было повышение температуры инфузионной жидкости, поскольку при более высокой температуре вязкость 20% IgG, как было показано, снижается.

[00265] На **Фиг. 2**, показано, что трубка между мешком для сбора жидкости и балансом состоит из набора трубок с шипом (серый), соединенных с трубкой длиной 3,5 м (красная, тонкая), и набора трубок с иглой 24G (красная, толстая), последняя соединена с устройством FlowTube для поддержания температуры после прохождения IGG-раствора через подогреватель инфузий.

[00266] После сборки установки для подогрева инфузии были проведены эксперименты, представленные в **Таблице 5**. Для приготовления необходимого количества 20%-го раствора IGG для каждого из этих экспериментов четыре флакона емкостью 50 мл с 20%-ным IGG-контейнерами плюс 10 мл из пятого флакона переносили пластиковым шприцем емкостью 60 мл из стеклянных флаконов в мешок для сбора жидкости. Для этого сначала в контейнер емкостью 50 мл вводили вентиляционную иглу, затем пластиковым шприцем объемом 60 мл набирали необходимый объем (50 мл и 10 мл) из флакона и, наконец, вводили в порт перегородки мешка для сбора жидкости. После завершения сбора пакет осторожно встряхивали в течение короткого времени для гомогенизации. Затем исходный образец объемом 10 мл отбирали непосредственно через порт перегородки пластиковым шприцем. Необходимые настройки перистальтического насоса и подогревателя для инфузий были установлены, и эксперимент был начат с помощью насоса. Когда примерно 200 мл раствора IGG прошли через систему подогрева инфузии и были собраны в соответствующий контейнер, цикл останавливали; из этого материала отбирали 10 мл, распределяли аликвоты в соответствии с аналитическим разделом **Таблицы 6** и немедленно анализировали на предмет MFI, DLS, внешнего вида и мутности; аликвоты для SEC замораживали при температуре $\leq -60^{\circ}\text{C}$.

Таблица 5. Экспериментальные параметры для исследования использования подогревателя инфузии с 20% IGG

Эксперимент	Порядок выполнения	Скорость потока [мл/мин]	Температура [°C]	Объем [мл] ¹	Точки отбора образцов	
					Мешок для сбора жидкости перед началом [мл]	Стакан после иглы [мл]
1	1	2,5	38	210	10	10
2	6	3,5	38	210	10	10
3	3	4,5	38	210	10	10
4	5	5,5	38	210	10	10
5	4	6,5	38	210	10	10
6	2	7,5	38	210	10	10

Таблица 6. Аналитические тесты и общий объем выборки для исследования использования подогревателя инфузии с 20% IGG

Параметр тестирования	Объем образца [мл]	Матрица или эквивалент	Требования к тестированию	Ожидаемый диапазон	Транспортировка/ Температура [°C]

Внешний вид	н.п.	н.п.	Только информация	Соответствует (по существу не содержит видимых частиц)	н.п.
MFI (Субвидимые частицы)	4,0	н.п.	Только информация	Отчетный результат	От +2 до 8 °С
SEC-HPLC	0,4	н.п.	Только информация	IgG мономер+димер: NLT 95% IgG полимер: NMT 2% IgG фрагменты: NMT 3%	≤ -60 °С
Мутность (UV при 350 нм)	0,4	н.п.	Только информация	н.п.	От +2 до 8 °С
DLS	0,4	н.п.	Только информация	н.п.	От +2 до 8 °С

[00267] Результаты тестирования согласно **Таблице 6** для образцов с 20% IgG из экспериментов, представленных в **Таблице 5**, находились в ожидаемых пределах, повышенной мутности или невидимых частиц обнаружено не было.

ПРИМЕР 2

[00268] В примере 2 описан эксперимент по измерению вязкости состава IgGSC (20%) в различных условиях.

[00269] Около 1 мл 20% раствора IGG переносили с помощью шприца в шариковый вискозиметр Lovis 2000, используя измерительный капилляр диаметром 1,59 мм. В капилляр добавляли стальной шарик диаметром 1,5 мм и нагревали инструмент до необходимой температуры. После этого начинали измерения. **Фиг. 1А и 1В**, а также **Таблица 7**.

Таблица 7. Динамическая вязкость 20% IGSC при различных температурах.

Температура [°С]	Динамическая вязкость [мПа.с]
15	21,89
20	15,58

25	12,59
30	10,37
35	8,661
37	8,077

ПРИМЕР 3

[00270] Исследование проводили на свиньях с целью оценки возможности и местной переносимости подкожного введения нагретого и облегченного IGSC, 20%. Конкретной целью было сравнить давление в линии, размер пузырьков и местные реакции в местах введения после SC введения облегченного и нагретого IGSC, 20%, по сравнению с обычным IGSC, 20%.

[00271] Раствор IG подключали к трехходовому крану с помощью трубки, проходящей через устройство для нагревания (Biegler GmbH, модель BW685) для экспериментальных условий, требующих нагревания. Заданное значение для устройства для нагревания составляло 41 °С, что соответствовало физиологической температуре на игле. К одной стороне трехходового крана подсоединяли шприцы с гНuPH20 или буфером. На другой стороне трехходового крана перед установкой иглы располагался датчик давления для регистрации давления на линии. Для условий с нагреванием между датчиком давления и иглой располагался датчик температуры.

[00272] гНuPH20/буфером заполняли систему, проходя мимо открытого бокового трехходового крана до иглы перед пункцией животного, поскольку это было первое введение. гНuPH20 разбавляли буфером 1:1 в случае 10% IGI, в условиях поддержания постоянного объема и надлежащего соотношения фермента и IG (80 ед. гНuPH20/г IG). После окончания введения гНuPH20/буфера трехходовой кран открывали на другую сторону для введения раствора IG. Схема исследования представлена на **Фиг. 3**.

[00273] По три животным в группе одновременно получали две подкожные инфузии в брюшную область со скоростью потока 3, 4 или 5 мл/мин. Каждой отдельной свинье в один бок последовательно вводили 5 мл гНuPH20, а затем 50 мл нагретого IGSC, 20% (до максимальной температуры от 32°C до 36 °С, измеренной непосредственно перед иглой), и в контралатеральный бок вводили 5 мл буфера, а затем 50 мл ненагретого IGSC, 20%.

[00274] Различные подходы к лечению представлены в **Таблице 8**.

Таблица 8. Обзор подходов к лечению и их сравнение.

Сравнение	Подход к лечению (Продукт IG)	Количество свиней	Облегчение		IG			
			Элемент	Доза (Ед) / Объем (мл) ^a	[С]	V (мл)	Нагрев	Скорость потока (мл/мин)

1: T11 по сравнению с T12	T11 (CUVITRU)	9 (3/ скорость потока)	Буфер	0/5	20%	50	Нет	3, 4, 5
	T12 (нагретый и облегченный IGSC, 20%)		rHuP H20	800/5	20%	50	Да	
	Условие В (нагретый и облегченный IGSC, 20%)		rHuP H20	800/5	20%	50	Да	

IG=иммуноглобулин; rHuPH20=рекомбинантная гиалуронидаза человека; vs=по сравнению

Соотношение rHuPH20 было сохранено таким же, как и для лицензионного препарата HyQVIA, которое составляет примерно 80 ед. rHuPH20 на грамм иммуноглобулина. rHuPH20/буфер вводили со скоростью потока 2 мл/мин.

[00275] Давление в линии оценивалось в течение всего периода инфузии, и кривые давления в линии отображались на диаграмме PowerLab. Для каждого способа лечения были построены средние кривые давления в линии во время инфузии с использованием GraphPad Prism, версия 8.02. Среднее и максимальное давление в линии во время инфузии IG (начиная с начала инфузии IG и до конца инфузии) определяли и сравнивали между способами лечения с помощью непарного Т-теста.

[00276] В процессе также измеряли температуру IGSC, 20% в нагретых и облегченных препаратах IGSC, 20%.

[00277] Подкожное введение 50 мл IGSC, 20%, при скорости потока 3, 4 или 5 мл/мин показало отчетливое снижение давления в линии с нагретым и облегченным IGSC, 20%, по сравнению с обычным IGSC, 20%. На **Фиг. 10** приведены результаты измерения давления в линии во время инфузии. Сводные данные и описательная статистика представлены в **Таблице 9**, **Таблице 10** и **Таблице 11**, а статистическое сравнение - в **Таблице 12**.

Таблица 9. Описательная статистика давления в линии во время инфузии иммуноглобулина при скорости потока 3 мл/мин

Скорость потока	3 мл/мин (инфузия иммуноглобулина)					
Лечение	IGSC, 20%			нагретый и облегченный IGSC, 20%		
ID животного	S1717	S1725	S1728	S1717	S1725	S1728
Температурный диапазон (°C)	н.п.	н.п.	н.п.	27,56-35,95	26,66-35,62	27,90-35,53

Максимальное давление в линии (мм рт.ст.)	101,0	313,0	70,4	119,0	136,0	119,2
Давление в линии (мм рт.ст.)\pmSD	89,5 \pm 16,8	151,5 \pm 62,0	64,8 \pm 9,7	110,9 \pm 18,7	61,2 \pm 23,2	106,3 \pm 15,2
Среднее максимальное давление в линии (мм рт.ст.)\pmSEM	161,5 \pm 76,3			124,7 \pm 5,6		
Среднее давление в линии (мм рт.ст.)\pmSEM	101,9 \pm 25,8			92,8 \pm 15,9		

ID=идентификация; IGSC, 20%=инфузия иммуноглобулина, 20% (человека) подкожно; н.п.=неприменимо; SD=стандартное отклонение; SEM=стандартная ошибка среднего

Таблица 10. Описательная статистика давления в линии во время инфузии иммуноглобулина при скорости потока 4 мл/мин.

Скорость потока	4 мл/мин (инфузия иммуноглобулина)					
Лечение	IGSC, 20%			нагретый и облегченный IGSC, 20%		
ID животного	S1732	S1741	S1749	S1732	S1741	S1749
Температурный диапазон (°C)	н.п.	н.п.	н.п.	22,08-31,66	23,35-31,91	22,21-32,00
Максимальное давление в линии (мм рт.ст.)	301,7	179,7	339,5	95,84	101,2	241,3
Давление в линии (мм рт.ст.)\pmSD	255,9 \pm 50,2	152,3 \pm 23,2	295,6 \pm 45,4	87,5 \pm 13,8	94,2 \pm 13,1	186,1 \pm 29,4
Среднее максимальное давление в линии (мм рт.ст.)\pmSEM	273,6 \pm 48,2			146,1 \pm 47,6		
Среднее	234,6 \pm 42,7			122,6 \pm 31,8		

давление в линии (мм рт.ст.)±SEM		
--	--	--

ID=идентификация; IGSC, 20%=инфузия иммуноглобулина, 20% (человека) подкожно; н.п.=неприменимо; SD=стандартное отклонение; SEM=стандартная ошибка среднего

Таблица 11. Описательная статистика давления в линии во время инфузии иммуноглобулина при скорости потока 5 мл/мин.

Скорость потока	5 мл/мин (инфузия иммуноглобулина)					
Лечение	IGSC, 20%			нагретый и облегченный IGSC, 20%		
ID животного	S1719	S1722	S1723	S1719	S1722	S1723
Температурный диапазон (°C)	н.п.	н.п.	н.п.	24,65-34,53	25,06-34,86	25,10-35,24
Максимальное давление в линии (мм рт.ст.)	304,7	264,2	472,5	152,7	115,0	149,4
Давление в линии (мм рт.ст.)±SD	264,1±53,6	219,6±30,8	413,1±62,1	135,4±20,4	107,1±15,2	139,5±18,2
Среднее максимальное давление в линии (мм рт.ст.)±SEM	347,1±63,8			139,0±12,1		
Среднее давление в линии (мм рт.ст.)±SEM	298,9±58,5			127,3±10,2		

ID=идентификация; IGSC, 20%=инфузия иммуноглобулина, 20% (человека) подкожно; н.п.=неприменимо; SD=стандартное отклонение; SEM=стандартная ошибка среднего

Таблица 12. Сравнение среднего и максимального давления в линии между способами лечения для скорости потока 3, 4 и 5 мл/мин.

IGSC, 20% по сравнению с нагретым и облегченным	Значимость	p-значение
---	------------	------------

IGSC, 20%		
Среднее максимальное давление в линии		
3 мл/мин	Нет	0,656
4 мл/мин	Нет	0,133
5 мл/мин	Да	0,033
Среднее давление в линии		
3 мл/мин	Нет	0,778
4 мл/мин	Нет	0,103
5 мл/мин	Да	0,045

IGSC, 20%=инфузия иммуноглобулина, 20% (человека) подкожно; vs=по сравнению

[00278] Статистический анализ показывает, что эти различия значимы для скоростей потока 5 мл/мин. В целом, при применении обычного IGSC наблюдалось увеличение среднего и максимального давления в линии в зависимости от скорости потока 20%, тогда как при применении нагретого и облегченного IGSC 20% давление в линии оставалось на низком уровне вплоть до самой высокой протестированной скорости потока.

[00279] Дополнительные эксперименты с использованием установки, описанной выше, были проведены для сравнения обычного IGSC, 20%, и нагретого IGSC, 20%, без облегчения. По три животных в группе одновременно получали две подкожные инфузии в брюшную область со скоростью потока 3 или 5 мл/мин. Каждой отдельной свинье в один бок последовательно вводили 5 мл буфера, а затем 50 мл нагретого IGSC, 20% (до максимальной температуры от 32°C до 36 °C, измеренной непосредственно перед иглой), и в контралатеральный бок вводили 5 мл буфера, а затем 50 мл ненагретого IGSC, 20%. Давление в линии во время инфузии было сопоставимым при 3 мл/мин, однако при 5 мл/мин оно снижалось при нагревании по сравнению с отсутствием нагревания.

ПРИМЕР 4

[00280] РК исследование проводили на свиньях для сравнения РК свойств человеческого IG после применения трех различных подходов с одиночной подкожной инфузией IGSC, 20%. Свиньи в соответствующих группах (n=3/группа) получали IGSC, 20%, следующим образом:

- 1) Группа 1: IGSC с нагреванием на линии, 20% облегченный, с rHuPH20
- 2) Группа 2: IGSC, 20% без rHuPH20 (IGSC, 20%)
- 3) Группа 3: IGSC с нагреванием на линии, 20% без rHuPH20 (нагретый IGSC, 20%)

[00281] После подкожного введения rHuPH20 (группа 1: 79,5 ед. rHuPH20 на грамм IG; скорость инфузии: 2 мл/мин) или буфера для rHuPH20 (группа 2, группа 3), свиньи получали 400 мг/кг IGSC, 20% путем однократной подкожной инфузии IGSC, 20% с

подогревом на линии (скорость инфузии: 5 мл/мин) (группа 1, группа 3) или при комнатной температуре (скорость инфузии: 1 мл/мин) (группа 2).

[00282] Образцы цельной крови у всех животных собирали в течение 28 дней через 0,5, 1, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 168, 216, 288, 336, 408, 480, 576 и 672 часа после инфузии. Сыворотку готовили из образцов цельной крови для анализа человеческого IgG с использованием ELISA для определения общих концентраций человеческого IgG. Фармакокинетические параметры определяли на основе индивидуальных фармакокинетических профилей с использованием некомпартментной модели с WinNonlin® (Certara, Принстон, штат Нью-Джерси).

[00283] После подкожной инфузии без подогрева на линии 20% раствора IGSC и без предварительного введения гHuPH20 (группа 2) получали среднее \pm стандартное отклонение C_{\max} $3,8 \pm 0,7$ мг/мл, что достигалось через $40 \pm 13,9$ часов. В результате инфузии среднее время $t_{1/2}$ составило $192,3 \pm 5,6$ часа, а средняя площадь под кривой концентрация-время от момента времени 0 до последней поддающейся количественному определению концентрации (AUC_{0-t}) составила $775,1 \pm 266,5$ час·мг/мл. После SC введения TAK-881 (группа 1) и без гHuPH20 (нагретый IGSC, 20%; группа 3) среднее значение C_{\max} составило $4,9 \pm 1,5$ мг/мл для группы 1 и $3,6 \pm 1,5$ мг/мл для группы 3 и достигалось через 48 ± 24 часа и $40 \pm 13,9$ часа соответственно. Введение нагретого на линии IGSC, 20% (группа 3) приводило к кажущемуся значению $t_{1/2}$ $218,4 \pm 57,2$ часа и AUC_{0-t} $759,7 \pm 239,0$ ч·мг/мл, тогда как присутствие гHuPH20 приводило к $t_{1/2}$ $183,7 \pm 19,1$ ч и AUC_{0-t} $813,8 \pm 109,1$ ч·мг/мл (Таблица 13).

[00284] Объединенные РК-профили представлены в Таблице 13, что подтверждает тенденцию к увеличению C_{\max} при применении нагретого и облегченного IGSC, 20%.

Таблица 13. Фармакокинетика у свиней после подкожного введения.

Параметр	Среднее (\pm стандартное отклонение)		
	Группа 1 (Т11) Нагретый и облегченный IGSC, 20%	Группа 2 (Т12) IGSC, 20%	Группа 3 (Т13) Нагретый IGSC, 20%
Скорость потока (мл/мин)	5	1	5
Количество животных	3	3	3
C_{\max} (мг/мл)	$4,9 \pm 1,5$	$3,8 \pm 0,7$	$3,6 \pm 1,5$
T_{\max} (ч)	$48 \pm 24,0$	$40 \pm 13,9$	$40 \pm 13,9$
$t_{1/2}$ (ч)	$183,7 \pm 19,1$	$192,3 \pm 5,6$	$218,4 \pm 57,2$
AUC_{0-t} (мг·ч/мл)	$813,8 \pm 109,1$	$775,1 \pm 266,5$	$759,7 \pm 239,0$

AUC_{0-t} =площадь под кривой «концентрация-время» от момента времени 0 до последней

поддающейся количественному измерению концентрации; C_{\max} =максимальная концентрация; IGSC, 20%= инфузия иммуноглобулина, 20% (человеческий), подкожно; $t_{1/2}$ =период полураспада; T_{\max} =время достижения максимальной концентрации

ПРИМЕР 5

[00285] Было разработано, проведено и оценено клиническое исследование фазы I на людях.

1. Основная информация

[00286] TAK-881, иммуноглобулин для подкожного введения (человеческий), 20% раствор (IGSC, 20%) с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой (гHuPH20) представляет собой облегченный иммуноглобулин (IG) для подкожного введения.

[00287] HyQvia[®], Иммуноглобулин (человеческий), 10% инфузионный раствор, с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой и CUVITRU[®], Иммуноглобулин для подкожного введения (человеческий), 20% раствор. TAK-881 отличается от HyQvia[®] только использованием нагретого или ненагретого (комнатной температуры) IGSC, 20% (CUVITRU[®], Иммуноглобулин для подкожного введения (человеческий), 20% раствор) вместо инфузии иммуноглобулина (IGI), 10%, при комнатной температуре.

[00288] TAK-881 вводят путем последовательной подкожной (SC) инфузии сначала с гHuPH20, а затем сразу (в течение 10 минут) нагретого или комнатной температуры IGSC, 20%. Соотношение гHuPH20 и IG такое же, как и для HyQvia[®], Иммуноглобулин (человеческий), 10% инфузионный раствор, с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой, и составляет 80 единиц гHuPH20 на грамм IG.

[00289] Учитывая удвоенную концентрацию IG, доставляемую с помощью TAK-881, необходимый объем инфузии будет уменьшен на 50% при эквивалентном уровне дозы по сравнению с HYQVIA. Уменьшение объемов потенциально приводит к улучшению переносимости из-за меньшего количества местных реакций и лучших результатов для пациентов.

[00290] Однако более высокая концентрация IG, как и в случае с CUVITRU[®] (Иммуноглобулин для подкожного введения (человеческий), 20% раствор), связана с более высокой вязкостью, увеличением давления в линии, что позволяет снизить скорость инфузии только при обычном подкожном введении IgG, 20% .

[00291] Динамическая вязкость обратно пропорциональна температуре. В жидкостях силы вязкости возникают из-за того, что молекулы оказывают друг на друга силы притяжения, а повышение температуры приводит к уменьшению вязкости, поскольку частицы получают большую тепловую энергию и могут преодолевать силы притяжения, связывающие их вместе.

[00292] Поэтому, чтобы уменьшить вязкость, для TAK-881 используется коммерчески доступное устройство для нагревания на линии (только для линий лечения 1 и 2 в этом исследовании) для нагрева инфузионной трубки, используемой для введения 20%-ного компонента IGSC. В линии лечения 3 для TAK-881 не использовалось

устройство для нагревания на линии, а 20%-ный компонент IGSC вводился при комнатной температуре.

[00293] Используя либо 20% IGSC пониженной вязкости с нагреванием и гиалуронидазой, либо 20% IGSC стандартной вязкости при комнатной температуре с гиалуронидазой, TAK-881 может обеспечить более быстрое время инфузии по сравнению с CUVITRU® [Иммуноглобулин для подкожного введения (человеческий), 20% раствор] (применяемая в настоящее время скорость инфузии - до 1 мл/мин) и меньший объем подкожной инфузии с соответствующим более коротким временем инфузии по сравнению с HYQVIA.

[00294] IGSC, 20%-ный компонент TAK-881, представляет собой жидкий продукт иммуноглобулина G (IgG), очищенный из плазмы человека, доступный на рынке как CUVITRU® [Иммуноглобулин для подкожного введения (человеческий), 20% раствор]. Распределение подклассов IgG в конечном продукте находится в пределах нормы для сыворотки человека и содержит антитела к специфическим бактериальным и вирусным патогенам. Препарат сохраняет все Fab- и Fc-опосредованные функции молекулы IgG.

[00295] Компонент гHuPH20 TAK-881 представляет собой высокоочищенную рекомбинантную гиалуронидазу человека, которая деполимеризует гелеобразный гиалуронан в местной подкожной ткани, куда она вводится. Этот локализованный эффект приводит к временному увеличению проницаемости, позволяя IGI диспергироваться и достигать системного кровообращения с большей готовностью, чем без гHuPH20.

[00296] Для отдельных компонентов TAK-881, гHuPH20 и IGSC, 20%, доступны обширные данные о безопасности, основанные на профилях безопасности одобренных продуктов: HyQvia®, Иммуноглобулин (человеческий), 10% инфузионный раствор, с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой и CUVITRU® [Иммуноглобулин для подкожного введения (человеческий), 20% раствор]. Кроме того, посредством аналитических и доклинических исследований было продемонстрировано, что нагревание IGSC, 20%, не влияет на критические параметры качества и местную переносимость, а также, что нагревание и облегчение IGSC, 20% позволяют добиться более высоких скоростей потока, чем применяемые в настоящее время для CUVITRU® [Иммуноглобулин для подкожного введения (человеческий), 20% раствор]. Наконец, комбинация гHuPH20 и нагретого IGSC, 20% хорошо переносилась в доклинических исследованиях, что подтверждает эффективность клинических испытаний концепции.

2. Краткое описание протокола

[00297] **Номер протокола:** TAK-881-1001.

[00298] **Препарат:** TAK-881 - Иммуноглобулин для подкожного введения (человеческий), 20% раствор (сокращенно IGSC, 20%) с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой (сокращенно гHuPH20).

[00299] **Название исследования:** Одноцентровое, однократное, открытое, исследование фазы I с тремя линиями для оценки переносимости и безопасности иммуноглобулина (человеческого) для подкожного введения, 20% раствора с

рекомбинантной гиалуронидазой человека (ТАК-881) при различных скоростях инфузии у здоровых взрослых субъектов

[00300] **Количество субъектов (всего и для каждой линии лечения):** Общий размер выборки для этого исследования составил 24 субъекта, из которых 8 субъектов были включены/пролечены в каждой из 3 линий лечения.

[00301] **Центр(ы) и регион(ы):** Один центр, США.

[00302] **Популяция субъектов исследования:** Здоровые субъекты мужского и женского пола в возрасте от 19 до 50 лет (включительно) на момент согласия и индексом массы тела (ИМТ) от 18,0 до 30,0 кг/м² (включительно) при скрининге. В этом исследовании приняли участие 8 субъектов в каждой из 3 линий лечения и минимум 3 субъекта в каждой из 2 групп ИМТ (от 18,0 до <25,0 кг/м², от ≥25,0 до 30,0 кг/м²) в каждой линии лечения.

[00303] **Критерии включения:** Субъекты должны считаться «здоровыми». Состояние «здоровый» определяется исследователем на основании скрининговых оценок. Состояние «здоровый» определяется отсутствием признаков какого-либо активного или хронического заболевания после подробного сбора медицинского и хирургического анамнеза, полного физического обследования, включающего жизненно важные показатели, ЭКГ в 12 отведениях, гематологический, биохимический анализ крови и анализ мочи. ИМТ - от 18,0 до 30,0 кг/м² включительно.

[00304] **Цели:**

1) **Первичная:** Оценить переносимость ТАК-881 при различных скоростях подкожной инфузии (SC) у здоровых взрослых субъектов.

2) **Вторичная:** Оценить безопасность ТАК-881 при различных скоростях SC инфузии и иммуногенность ТАК-881 у здоровых взрослых субъектов.

3) **Поисковая:** Оценить уровень общего иммуноглобулина G (IgG) в сыворотке крови.

[00305] **Рациональное обоснование:** ТАК-881 (IGSC, 20% раствор с rHuPH20) представляет собой облегченный иммуноглобулин для подкожных инфузий (IGSC), созданный на основе HyQvia[®], Иммуноглобулин (человеческий), 10% инфузионный раствор, с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой, и CUVITRU[®] [Иммуноглобулин для подкожного введения (человеческий), 20% раствор]. Как HyQvia[®], Иммуноглобулин (человеческий), 10% инфузионный раствор, с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой, так и CUVITRU[®] [Иммуноглобулин для подкожного введения (человеческий), 20% раствор] имеют очень хорошо зарекомендовавшие себя данные по эффективности и безопасности. Более высокая концентрация ТАК-881 (IGSC 20%) по сравнению с HyQvia[®], Иммуноглобулин (человеческий), 10% инфузионный раствор, с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой потенциально может привести к уменьшению объемов инфузии на 50%, уменьшению времени инфузии и потенциально привести к улучшению переносимости. Это исследование фазы I было проведено для оценки переносимости, безопасности и иммуногенности ТАК-881 при различных

скоростях подкожной инфузии у здоровых взрослых субъектов с акцентом на оценку ключевых параметров дозирования и введения для поддержки дальнейших клинических разработок.

3. Конечные точки исследования

[00306] *Первичные конечные точки:* Первичной конечной точкой, соответствующей первичной цели исследования, было возникновение переносимости, связанной с инфузией TAK-881 в одно место инфузии. Считается, что событие переносимости произошло, если инфузия была переносимой. Инфузию считают переносимой, если скорость инфузии не была снижена или инфузия не была прервана или остановлена из-за любого нежелательного явления, возникшего во время лечения (TEAE), связанного с TAK-881.

[00307] *Вторичные конечные точки:*

1) Конечные точки безопасности и иммуногенности (т. е. возникновение TEAE, включая, помимо прочего, TEAE, связанные и не связанные с TAK-881; клинические лабораторные параметры; жизненно важные показатели; иммуногенность, например, возникновение связывающих и нейтрализующих антител к гHuPH20).

2) Конечные точки SC введения (т. е. поддерживающая переносимость и меры безопасности: максимально переносимая скорость инфузии, достигнутая на одно место инфузии; общий объем, введенный на одно место инфузии; время доставки общего объема инфузии на одно место инфузии).

[00308] *Поисковые конечные точки:* Уровни общего IgG в сыворотке перед и после SC введения TAK-881.

4. Дизайн исследования

4.1 Дизайн исследования

[00309] Это исследование представляло собой одноцентровое, однодозовое, открытое, исследование фазы I с тремя линиями для оценки переносимости, безопасности и иммуногенности TAK-881 при различных скоростях инфузии у здоровых взрослых субъектов.

[00310] Общий дизайн исследования представлен на **Фиг. 14**.

[00311] Это исследование включало 3 линии лечения:

1) Линия лечения 1 - Субъекты получили однократную дозу TAK-881, состоящую из 0,4 г/кг (с нагреванием на линии) IGSC, 20%, при постепенно увеличивающейся скорости инфузии и дозу гHuPH20 80 ед/г IgG в День 1 периода исследуемого лечения.

2) Линия лечения 2 - Субъекты получили однократную дозу TAK-881, состоящую из 1,0 г/кг (с нагреванием на линии) IGSC, 20%, при постепенно увеличивающейся скорости инфузии и дозу гHuPH20 80 ед/г IgG в День 1 периода исследуемого лечения.

3) Линия лечения 3 - Субъекты получили однократную дозу TAK-881, состоящую из 1,0 г/кг (ненагретый) IGSC, 20%, при постепенно увеличивающейся скорости инфузии и дозу гHuPH20 80 ед/г IgG в День 1 периода исследуемого лечения.

[00312] В ходе исследования соблюдались дозы и скорости инфузии,

представленные в разделе 5.1.4.

[00313] Всего было 24 субъекта, из них 8 субъектов были включены/пролечены в каждой из 3 линий лечения.

4.2. Периоды исследования

[00314] Исследование состояло из 3 периодов:

- 1) Период скрининга: до 21 дня до введения дозы.
- 2) Период исследуемого лечения: 4 дня.
- 3) Период последующего наблюдения: до 12 (± 1) недель после инфузии TAK-881.

[00315] Переносимость и безопасность, включая иммуногенность TAK-881, оценивали во время лечения и в период последующего наблюдения для всех трех линий лечения.

[00316] У всех субъектов контролировали образование связывающих антител анти-gHuPH20 (связывающих антител против лекарственного средства [ADA]) перед введением дозы (исходный уровень), после введения дозы (День 30 ± 3 дня) и в конце исследования [EOS] (Неделя 12 ± 1 неделя). Образцы после введения дозы с титрами антител $\geq 1:160$ (ADA-положительные) анализировали на наличие нейтрализующих антител. В этом клиническом исследовании ни у одного субъекта не было образцов после введения дозы с титрами антител $\geq 1:160$ (ADA-положительный).

[00317] После завершения визита EOS дальнейшие визиты не планируются, если только исследователь не сочтет это необходимым. Положительные титры связывающих антител, ассоциированные с серьезными или тяжелыми АЕ, требовали дополнительных последующих оценок - в этом клиническом исследовании ничего не наблюдалось.

4.3 График исследования

[00318] *Введение исследуемого лечения:* Уровни доз составляют 0,4 г/кг (с нагреванием на линии), 1,0 г/кг (с нагреванием на линии) и 1,0 г/кг (без нагревания) с gHuPH20 80 ед/г IgG для линий лечения 1, 2, и 3 соответственно. Субъекты получали однократную дозу IP с постепенно увеличивающейся скоростью инфузии в соответствии с графиком, представленным в разделе 5.3.2.

[00319] *Биохимия сыворотки, гематология и анализ мочи:*

[00320] Гематология включала общий анализ крови. Биологический анализ сыворотки включал ALT, AST, ALP, K^+ , Na^+ , Cl, Ca^{2+} , Mg^{2+} , билирубин (общий и прямой), LDH, BUN, креатинин, мочевую кислоту, глюкозу, альбумин и липидный профиль. Также проводили стандартный анализ мочи и исследовали гемолитическую панель.

[00321] Коагуляционные тесты на включали оценку aPTT и INR, выполняемую при скрининге и в День -1 по клиническим показаниям.

[00322] Ни в одном из вышеперечисленных тестов не было замечено никаких потенциальных сигналов безопасности, а результаты исследований в основном находились в ожидаемых пределах.

[00323] *Панель иммуногенности:* Кровь для исследования панели иммуногенности

собирали на исходном уровне (День -1) и в любое время, которое считалось необходимым в ходе исследования. Субъектов, у которых были (а) 2 последовательных титра антител анти-rHuPH20 $\geq 1:160$, которые были повышены по сравнению с исходными титрами у субъекта, и (б) умеренное или тяжелое АЕ (степень 2 или выше по СТСАЕ v5.0), которое могло быть результатом иммуноопосредованного ответа на иммуноглобулин, rHuPH20 или другие сопутствующие лекарства, попросили как можно скорее вернуться в CRC для исследования дополнительной панели тестов на иммуногенность. Ни у одного субъекта не было титров антител анти-rHuPH20 $\geq 1:160$, которые были повышены по сравнению с исходными титрами субъекта в этом клиническом исследовании.

[00324] *Общие уровни IgG в сыворотке*: Образцы сыворотки для анализа на общий IgG собирали в День -1, День 4 (при выписке), День 30 (± 3 дня) и на Неделе 12 (± 1 неделя)/EOS или ET.

5. Исследуемый продукт

5.1 Идентичность исследуемого продукта(ов)

[00325] Иммуноглобулин для подкожного введения (человеческий), 20% раствор (IGSC, 20%) с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой (rHuPH20) (также называемый IGSC, 20%, с rHuPH20, или TAK-881). IGSC, 20% (человеческий) поставлялся во флаконах по 8 г/40 мл с rHuPH20 160 единиц/мл, поставляемых отдельно во флаконах по 15 мл.

5.1.1 Иммуноглобулин для подкожного введения (человеческий), 20% раствор - IGSC, 20%

[00326] IGSC, 20% (человеческий) представляет собой готовый к использованию стерильный жидкий препарат высокоочищенных и концентрированных антител IgG. Распределение подклассов IgG аналогично распределению в нормальной плазме. Функции Fc и Fab сохраняются в основном компоненте. Активность прекалликреинового активатора не обнаруживается. IGSC, 20% (человеческий) содержит 200 мг/мл (20%) белка. По меньшей мере $\geq 98\%$ белка представляет собой IgG, препарат содержит следовые количества IgA (средняя концентрация 80 мкг/мл). IGSC, 20% (человеческий) содержит широкий спектр антител IgG против бактериальных и вирусных агентов. Глицин (0,25 М) служит стабилизирующим и буферным агентом. В составе нет сахара, натрия и консервантов. pH составляет от 4,6 до 5,1. Осмоляльность составляет от 280 до 292 миллиосмоль/кг. IGSC, 20% (человеческий) производится из больших пулов человеческой плазмы. Препараты IgG очищают из пулов плазмы с помощью модифицированного процесса фракционирования в холодном этаноле по методу Кон-Онли, а также катионо- и анионообменной хроматографии.

[00327] Для дальнейшего повышения уровня безопасности в процессы производства и составления рецептов были интегрированы валидированные этапы инактивации/удаления вируса, а именно обработка растворителем/детергентом (S/D), нанофильтрация 35 нм и инкубация при низком pH при повышенной температуре (от 30 °C до 32 °C). Процесс обработки растворителем/детергентом включает обработку

органической смесью три-н-бутилфосфата, октоксинола 9 и полисорбата 80 при температуре от 18°C до 25°C в течение как минимум 60 минут. Обработка растворителем/детергентом инактивирует вирусы с липидной оболочкой, исследованные до уровня ниже предела обнаружения, в течение нескольких минут. Процесс фракционирования этанола обеспечивает дополнительную эффективность очистки от вирусов.

5.1.2 Рекombинатная человеческая гиалуронидаза - rHuPH20

[00328] Компонент rHuPH20 TAK-881 получают из генно-инженерных клеток яичника китайского хомячка, содержащих ДНК-плазмиду, кодирующую растворимый фрагмент гиалуронидазы человека PH20. rHuPH20 используется в HyQvia®, Иммуноглобулин (человеческий), 10% инфузионный раствор, с рекомбинантной человеческой гиалуронидазой. Очищенный гликопротеин гиалуронидазы содержит 447 аминокислот с приблизительной молекулярной массой 61 000 дальтон. Этот компонент поставляется в виде стерильного, прозрачного, бесцветного, готового к использованию раствора, имеет рН примерно 7,4 и осмоляльность от 290 до 350 миллиосмолей. Каждый флакон содержит 160 ЕД/мл рекомбинантной гиалуронидазы человека. Она не содержит консервантов.

[00329] Благодаря всестороннему тестированию вирусов в главном банке клеток, рабочем банке клеток и на этапах массового сбора, эффективному снижению количества вирусов в процессе очистки и использованию человеческого альбумина фармацевтической степени качества в качестве вспомогательного вещества без каких-либо других материалов человеческого или животного происхождения, задействованных в производстве. rHuPH20 обеспечивает высокий уровень безопасности в контексте вирусов.

5.1.3 Дозирование

[00330] Это исследование включало 3 линии лечения:

1) Линия лечения 1 - Субъекты получили однократную дозу TAK-881, состоящую из 0,4 г/кг (с нагреванием на линии) IGSC, 20%, при постепенно увеличивающейся скорости инфузии и дозу rHuPH20 80 ед/г IgG в День 1 периода исследуемого лечения.

2) Линия лечения 2 - Субъекты получили однократную дозу TAK-881, состоящую из 1,0 г/кг (с нагреванием на линии) IGSC, 20%, при постепенно увеличивающейся скорости инфузии и дозу rHuPH20 80 ед/г IgG в День 1 периода исследуемого лечения.

3) Линия лечения 3 - Субъекты получили однократную дозу TAK-881, состоящую из 1,0 г/кг (ненагретый) IGSC, 20%, при постепенно увеличивающейся скорости инфузии и дозу rHuPH20 80 ед/г IgG в День 1 периода исследуемого лечения.

[00331] Доза rHuPH20 составляет 80 Ед/г IgG. Единицы rHuPH20 рассчитывали следующим образом:

1) Доза rHuPH20 составляет 80 единиц × запланированная доза IGSC 20% в граммах=общее количество единиц для инфузии (например, 80 единиц × 40 г=3200 единиц).

2) Затем, чтобы рассчитать необходимый объем, разделите полученные единицы на

160, поскольку концентрация в каждом флаконе составляет 160 Ед/мл (например, 3200 Ед ÷ 160 Ед/мл=20 мл).

[00332] Дозирование сначала начинали с более низкого уровня дозы (линия лечения 1, 0,4 г/кг, с нагреванием на линии), за которым следовал более высокий уровень дозы (линия лечения 2, 1,0 г/кг, с нагреванием на линии), а затем линия лечения без нагревания (линия лечения 3, 1,0 г/кг, без нагревания). Субъекты во всех трех линиях лечения получали дозы в соответствии с дозорной схемой введения с постоянным контролем безопасности со стороны исследователя для обеспечения оптимальной переносимости и безопасности. Субъекты в каждой линии лечения были сгруппированы в 4 подгруппы по 1, 1, 2 и 4 субъекта соответственно. Подгруппам вводили дозы последовательно, чтобы можно было оценить безопасность и переносимость до начала введения доз следующей подгруппе.

[00333] Субъекты были хорошо гидратированы перед введением препарата.

5.1.4 Способ введения

[00334] Исследуемый продукт TAK-881-1001 (IP) вводили подкожно с использованием набора игл для подкожного введения от 22 до 24 калибра. Сначала вводили раствор гHuPH20, а затем 20% IGSC с использованием того же набора игл.

[00335] Раствор гHuPH20 вводили подкожно с помощью перистальтического инфузионного насоса со скоростью 120 мл/час/место и объемами инфузии до 30 мл/место.

[00336] Местом(ами) инфузии был либо живот (от середины до верхней части живота), либо бедра (левое или правое).

[00337] Подкожную инфузию 20% раствора IGSC начинали в течение 10 минут после завершения подкожной инфузии раствора гHuPH20 с помощью перистальтического инфузионного насоса с программируемой скоростью инфузии и объемом инфузии до 300 мл/место и могла потребовать 1 или 2 места для инфузии. Если требовалось 2 места инфузии, дозы вводили последовательно; сначала проводили инфузию объемом до 300 мл. Для обеспечения введения полной дозы требовался этап промывки физиологическим солевым раствором из-за больших объемов заполнения двух систем введения. Физиологический солевой раствор субъекту не вводили. Для каждого места инфузии соблюдался график увеличения скорости инфузии, как показано в **Таблице 14**, **Таблице 15** и **Таблице 16**.

[00338] Если скорость инфузии не была снижена или инфузия не была прервана из-за явления непереносимости, скорость инфузии оставалась на уровне максимально переносимой скорости инфузии (например, если максимальная скорость инфузии составляла 300 мл и она была непереносимой, скорость инфузии снижали до уровня предыдущей скорости инфузии 180 мл при условии хорошей переносимости). В этом клиническом исследовании не наблюдалось случаев непереносимости, поэтому последняя скорость инфузии, использованная для каждого места инфузии, была зарегистрирована как максимально переносимая скорость инфузии для этого места инфузии (например, если общий объем во втором месте инфузии составлял 20 мл, максимально переносимая

скорость инфузии скорость, зарегистрированная для этого места, составит 120 мл/час).

[00339] В исследовании применялся режим поэтапного увеличения скорости инфузии, как показано ниже, в зависимости от переносимости каждого последующего уровня постепенного увеличения скорости инфузии (Таблица 14, Таблица 15, Таблица 16).

Таблица 14. Скорость инфузии для линии лечения 1 (0,4 г/кг, с нагреванием на линии) с использованием 1 насоса и 1 набора одиночных игл.

Введение		Скорость на место инфузии (мл/час) Набор одиночных игл	Доставленный объем	Накопительный объем для IG на место
гHuPH20	Вводят первой	120	TBD	н.п.
IGSC 20% (с нагреванием на линии)	Первые 10 мин	30	5 мл	5 мл
	Следующие 10 мин	60	10 мл	15 мл
	Следующие 10 мин	120	20 мл	35 мл
	Следующие 10 мин	180	30 мл	65 мл
	Остаток инфузии	300	TBD	TBD (до 300 мл)*

Сокращения: IG=иммуноглобулин; н.п.=неприменимо; TBD=подлежит определению

*Общий объем до 300 мл не включал объем введенной первой гHuPH20.

Таблица 15. Скорость инфузии для линии лечения 2 (1,0 г/кг, с нагреванием на линии) с использованием 2 насосов и 1 набора одиночных игл для каждого насоса.

Введение		Скорость на место инфузии (мл/час) для каждого насоса	Объем, подаваемый каждым насосом	Накопленный объем, Место 1 [#] (Насос А)	Накопленный объем, Место 2 [#] (Насос В)
гHuPH20	Вводят первой	120	TBD	TBD	TBD
IGSC 20% (с нагреванием на линии)	Первые 10 мин	30	5 мл	5 мл	5 мл
	Следующие 10 мин	60	10 мл	15 мл	15 мл
	Следующие 10 мин	120	20 мл	35 мл	35 мл
	Следующие 10 мин	180	30 мл	65 мл	65 мл
	Остаток инфузии	300	TBD	TBD (до 300 мл)*	TBD (остаток)

Сокращения: TBD=подлежит определению

Каждое место оценивали отдельно.

*Общий объем до 300 мл не включал объем введенной первой гHuPH20.

Таблица 16. Скорость инфузии для линии лечения 3 (1,0 г/кг, без нагревания) с использованием 2 насосов и 1 набора одиночных игл для каждого насоса.

Введение		Скорость на место инфузии (мл/час) для каждого насоса	Объем, подаваемый каждым насосом	Накопленный объем, Место 1 [#] (Насос А)	Накопленный объем, Место 2 [#] (Насос В)
гHuPH20	Вводят первой	120	TBD	TBD	TBD
IGSC 20% (без нагревания)	Первые 10 мин	30	5 мл	5 мл	5 мл
	Следующие 10 мин	60	10 мл	15 мл	15 мл
	Следующие 10 мин	120	20 мл	35 мл	35 мл
	Следующие 10 мин	180	30 мл	65 мл	65 мл
	Остаток инфузии	300	TBD	TBD (до 300 мл)*	TBD (остаток)

Сокращения: TBD=подлежит определению

Каждое место оценивали отдельно.

*Общий объем до 300 мл не включал объем введенной первой гHuPH20.

6. Результаты клинического исследования

[00340] Результаты клинического исследования фазы I представлены в Таблице 17, Таблице 18, Таблице 19, Таблице 20 и Таблице 21.

Таблица 17. Фактические и скорректированные на исходный уровень значения общего IgG в зависимости от линии лечения (фармакокинетический набор).

Параметр Визит Статистика	ТАК-881 0,4 г/кг нагретый (N=8)		ТАК-881 1,0 г/кг нагретый (N=8)		ТАК-881 1,0 г/кг ненагретый (N=8)	
	Фактическое значение	Скорректированное на исходный	Фактическое значение	Скорректированное на исходный	Фактическое значение	Скорректированное на исходный

		ый уровен ь значен ие		ый уровен ь значен ие		значение
Иммуноглобулин G (г/л)						
Исходный уровень [а]						
п	8		8		8	
Среднее значение (SD)	11,48 (2,303)		11,72 (3,566)		13,29 (3,076)	
Медиана	11,97		11,01		12,82	
Мин, Макс	7,9, 14,7		7,7, 18,9		9,1, 17,2	
Геом. Среднее значение	11,26		11,29		12,97	
95% CI от Геом. среднего значения	9,44, 13,43		8,87, 14,35		10,65, 15,81	
День 4						
п	8	8	8	8	8	8
Среднее значение (SD)	14,67 (2,141)	3,19 (1,662)	19,84 (3,089)	8,12 (2,130)	18,49 (3,808)	5,20 (1,981)
Медиана	14,97	3,28	18,78	8,17	18,57	5,50
Мин, Макс	11,5, 17,3	0,3, 6,0	16,6, 24,9	5,4, 12,1	13,8, 23,0	2,5, 8,5
Геом. среднее значение	14,53	2,51	19,64	7,89	18,14	4,83
95% CI от Геом. среднего значения	12,81, 16,46	1,15, 5,50	17,35, 22,24	6,35, 9,80	15,21, 21,63	3,37, 6,92
День 30						
п	7	7	8	8	8	8

Среднее значение (SD)	11,76 (3,042)	0,81 (0,908)	14,90 (3,102)	3,19 (0,870)	15,19 (2,806)	1,91 (0,929)
Медиана	12,55	0,44	13,81	3,32	14,81	2,09
Мин, Макс	6,4, 15,1	0,0, 2,4	11,8, 21,2	1,8, 4,4	11,6, 19,6	0,0, 3,1
Геом. среднее значение	11,35	0,79	14,65	3,08	14,97	2,12
95% CI от Геом. среднего значения	8,60, 15,00	0,21, 2,93	12,45, 17,23	2,40, 3,93	12,83, 17,45	1,65, 2,71
Неделя 12/EOS [b]						
n	6	6	8	8	7	7
Среднее значение (SD)	11,53 (2,047)	0,82 (0,468)	12,11 (3,624)	0,47 (0,383)	12,42 (2,559)	0,05 (0,136)
Медиана	11,82	1,05	11,74	0,50	11,95	0,00
Мин, Макс	9,0, 13,7	0,2, 1,3	7,4, 19,3	0,0, 1,2	9,5, 16,2	0,0, 0,4
Геом. среднее значение	11,38	0,65	11,67	0,59	12,20	0,36
95% CI от Геом. среднего значения	9,39, 13,79	0,27, 1,57	9,15, 14,88	0,39, 0,88	10,10, 14,72	NE, NE

Уровни общего IgG ниже нижнего предела количественного определения считались нулевыми для расчета сводной статистики.

Скорректированные на исходный уровень показатели общего IgG рассчитывали как (значения общего IgG на визите после исходного уровня) - (значения общего IgG на визите исходного уровня). Отрицательные Скорректированные на исходный уровень показатели общего IgG считались нулевыми для расчета сводной статистики.

В таблицу включены только запланированные оценки в пределах определенных окон визитов.

[a] Исходный уровень определяется как последнее непропущенное значение перед введением исследуемого продукта.

[b] EOS=окончание исследования.

NE=не подлежит оценке.

Таблица 18. Возникновение событий переносимости по группам ИМТ, месту инфузии и линии лечения (набор данных по безопасности).

Группа ИМТ	ТАК-881 0,4		ТАК-881 1,0		ТАК-881 1,0		Всего
	г/кг		г/кг		г/кг		
Место для инфузии	нагретый		нагретый		ненагретый		(N=24)
События переносимости	(N=8)		(N=8)		(N=8)		(N=24)
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)
В целом							
Место для инфузии 1	8		8		8		24
Возникновение событий переносимости	8 (100)		8 (100)		8 (100)		24 (100)
Место для инфузии 2	0		4		7		11
Возникновение событий переносимости	0		4 (100)		7 (100)		11 (100)
ИМТ от 18 до <25 кг/м ²							
Место для инфузии 1	3		5		4		12
Возникновение событий переносимости	3 (100)		5 (100)		4 (100)		12 (100)
Место для инфузии 2	0		1		3		4
Возникновение событий переносимости	0		1 (100)		3 (100)		4 (100)
ИМТ от ≥ 25 до 30 кг/м ²							
Место для инфузии 1	5		3		4		12
Возникновение событий переносимости	5 (100)		3 (100)		4 (100)		12 (100)
Место для инфузии 2	0		3		4		7
Возникновение событий переносимости	0		3 (100)		4 (100)		7 (100)

N=количество субъектов в каждой линии лечения, n=количество субъектов в каждой категории.

Проценты основаны на количестве субъектов в каждой группе ИМТ с непропущенными значениями в данном месте инфузии.

Считается, что событие переносимости произошло, если инфузия была переносимой. Инфузию считают переносимой, если скорость инфузии не была снижена или инфузия не была прервана или остановлена из-за любого ТЕАЕ, связанного с ТАК 881.

Таблица 19 Нежелательные явления, возникшие во время лечения (ТЕАЕ), по классу системы органов, предпочтительному термину и линии лечения (набор данных по безопасности).

Класс систем органов	ТАК-881 0,4 г/кг		ТАК-881 1,0 г/кг		ТАК-881 1,0 г/кг		Всего					
	нагретый		нагретый		ненагретый		(N=24)					
	(N=8)		(N=8)		(N=8)							
Предпочтительный термин	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m	n	(%)	m
Любое ТЕАЕ	8	(100)	27	8	(100)	34	8	(100)	46	2	(100)	10
										4		7
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта												
Диарея	1	(12,5)	1	0		0	0		0	1	(4,2)	1
Тошнота	1	(12,5)	1	0		0	0		0	1	(4,2)	1
Общие расстройства и нарушения в месте введения												
Эритема в месте инфузии	8	(100)	24	8	(100)	34	8	(100)	44	2	(100)	10
										4		2
Отек в месте инфузии	7	(87,5)	7	8	(100)	12	8	(100)	15	2	(95,8)	34
										3		

Зуд в месте инфузии	3	(37,5)	3	5	(62,5)	6	5	(62,5)	8	1	(54,2)	17
Боль в месте инфузии	4	(50,0)	4	5	(62,5)	5	4	(50,0)	4	1	(54,2)	13
Экстравазация в месте инфузии	1	(12,5)	1	0		0	0		0	1	(4,2)	1
Нарушения со стороны нервной системы	1	(12,5)	1	0		0	2	(25,0)	2	3	(12,5)	3
Головная боль	1	(12,5)	1	0		0	1	(12,5)	1	2	(8,3)	2
Головокружение	0		0	0		0	1	(12,5)	1	1	(4,2)	1

N=количество субъектов в каждой линии лечения, n=количество субъектов, переживших событие, m=количество событий.

Проценты основаны на количестве субъектов в каждой линии лечения.

Нежелательные явления классифицируются по классам систем и органов и предпочтительному термину с использованием версии 24.1 MedDRA.

Нежелательное явление, возникшее во время лечения (TEAE), определяется как любое нежелательное явление, которое началось во время или после начала лечения препаратом ТАК-881.

Субъекты учитываются только один раз за предпочтительный термин.

Таблица 20 Нежелательные явления, возникшие во время лечения (TEAE), по группе ИМТ, категории и линии лечения (набор данных по безопасности).

Группа ИМТ	ТАК-881 0,4 г/кг			ТАК-881 1,0 г/кг			ТАК-881 1,0 г/кг			Всего		
	нагретый		m	нагретый		m	ненагретый		m	n	(%)	m
Категория	n	(%)		n	(%)		n	(%)				
В целом												N=2 4
Любое TEAE	8	(100)	27	8	(100)	34	8	(100)	46	2	(100)	10

Серьезное ТЕАЕ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
ТЕАЕ, связанные с ТАК-881 в пределах 72 часов	8	(100)	25	8	(100)	34	8	(100)	46	2	(100)	10
Местные ТЕАЕ	8	(100)	24	8	(100)	34	8	(100)	44	2	(100)	10
Системные ТЕАЕ	2	(25,0)	3	0	0	2	(25,0)	2	4	(16,7)	5	
Временно ассоциированны е ТЕАЕ в пределах 72 часов	8	(100)	27	8	(100)	34	8	(100)	46	2	(100)	10
ТЕАЕ по максимальной степени тяжести												
Степень 1	8	(100)	27	8	(100)	34	8	(100)	46	2	(100)	10
Степень 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Степень 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Степень 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Степень 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
ТЕАЕ, приводящие к прекращению участия в исследовании	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
ТЕАЕ, представляющие	1	(12,5)	1	0	0	0	0	0	1	(4,2)	1	

особый интерес									
Аллергия	0		0	0	0	0	0	0	0
Протекание катетера	1	(12,5)	1	0	0	0	0	1	(4,2) 1
Тромбоэмболические явления	0		0	0	0	0	0	0	0

N=количество субъектов в каждой линии лечения, n=количество субъектов, переживших событие, m=количество событий.

Проценты основаны на количестве субъектов в каждой линии лечения.

Нежелательные явления классифицируются по классам систем и органов и предпочтительному термину с использованием версии 24.1 MedDRA.

Нежелательное явление, возникшее во время лечения (TEAE), определяется как любое нежелательное явление, которое началось во время или после начала лечения препаратом TAK-881.

Субъекты учитываются только один раз за предпочтительный термин.

Таблица 21 Параметры введения по группе ИМТ, месту инфузии и линии лечения (набор данных по безопасности).

Группа ИМТ			
Место для инфузии	TAK-881 0,4 г/кг	TAK-881 1,0 г/кг	TAK-881 1,0 г/кг
Параметр	нагретый	нагретый	ненагретый
Статистика/Категория	(N=8)	(N=8)	(N=8)
В целом			
Место для инфузии 1			
Максимально переносимая скорость инфузии для IGSC 20% (мл/час) [n (%)] [a]			
30	8	8	8
60	0	0	0

120	0	0	0
180	0	0	0
300	8 (100)	8 (100)	8 (100)
Общий объем инфузии гHuPH20 (мл)			
n	8	8	8
Среднее значение (SD)	14,3 (1,28)	29,3 (1,39)	29,4 (1,77)
Медиана	14,0	30,0	30,0
Мин, Макс	13, 16	26, 30	25, 30
Общий объем инфузии IGSC 20% (мл)			
n	8	8	8
Среднее значение (SD)	141,3 (13,30)	291,3 (14,33)	293,8 (17,68)
Медиана	140,0	300,0	300,0
Мин, Макс	125, 160	260, 300	250, 300
Время доставки всего объема инфузии (мин) [b]			
n	8	8	8
Среднее значение (SD)	65,0 (5,24)	98,8 (3,45)	102,3 (5,87)
Медиана	63,5	99,5	102,0
Мин, Макс	59, 74	92, 103	91, 112
Место для инфузии 2			
Максимально переносимая скорость инфузии			
для IGSC 20% (мл/час) [n (%)] [a]	0	4	7
30	0	0	0
60	0	0	2 (28,6)
120	0	0	1 (14,3)
180	0	1 (25,0)	1 (14,3)
300	0	3 (75,0)	3 (42,9)

Общий объем инфузии гHuPH20 (мл)			
п	0	4	7
Среднее значение (SD)		10,0 (5,16)	7,3 (6,16)
Медиана		10,0	5,0
Мин, Макс		4, 16	2, 16
Общий объем инфузии IGSC 20% (мл)			
п	0	4	4
Среднее значение (SD)		97,5 (51,72)	70,0 (61,64)
Медиана		95,0	50,0
Мин, Макс		40, 160	15, 155
Время доставки всего объема инфузии (мин) [b]			
п	0	4	7
Среднее значение (SD)		52,3 (14,36)	42,3 (20,30)
Медиана		53,0	41,0
Мин, Макс		35, 68	22, 69
Место инфузии 1 и 2, объединенные			
Общий объем инфузии гHuPH20 (мл)			
п	8	8	8
Среднее значение (SD)	14,3 (1,28)	34,3 (7,11)	35,8 (7,17)
Медиана	14,0	32,0	33,5
Мин, Макс	13, 16	26, 46	25, 46
Общий объем инфузии IGSC 20% (мл)			
п	8	8	8
Среднее значение (SD)	141,3 (13,30)	340,0 (71,01)	355,0 (71,11)
Медиана	140,0	320,0	335,0
Мин, Макс	125, 160	260, 460	250, 455
Время доставки	всего	объема	

инфузии (мин) [с]			
n	8	8	8
Среднее значение (SD)	65,0 (5,24)	124,9 (31,99)	139,3 (26,52)
Медиана	63,5	117,5	139,0
Мин, Макс	59, 74	92, 171	91, 175

N=количество субъектов в каждой линии лечения, n=количество субъектов с непропущенными значениями для непрерывных параметров, n=количество субъектов в каждой категории для категориальных параметров.

Проценты основаны на количестве субъектов в каждой группе ИМТ с непропущенными значениями в данном месте инфузии.

[a] относится к введению IGSC 20%.

[b] Относится к времени от начала введения гHuPH20 до окончания введения IGSC 20%.

[c] Время между окончанием введения IGSC 20% в место инфузии 1 и началом введения гHuPH20 в место инфузии 2 не учитывается.

Н/Д=нет данных.

[00341] Настоящее изобретение было проиллюстрировано ссылкой на различные типовые варианты его осуществления и примеры. Как будет очевидно специалистам в данной области техники, другие варианты осуществления и вариации этого изобретения могут быть разработаны другими специалистами в данной области техники без отклонения от истинной сущности и объема изобретения. Приложенная формула изобретения должна рассматриваться как включающая все такие варианты осуществления и эквивалентные варианты.

[00342] Описание каждого патента, патентной заявки и публикации, цитируемых в данном документе, настоящим полностью включено в этот документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Набор, включающий:

(a) первый контейнер, содержащий фармацевтический состав рекомбинантной гиалуронидазы человека в фармацевтически приемлемом носителе;

(b) второй контейнер, содержащий фармацевтический состав, содержащий 20% (мас./об.) IgG в фармацевтически приемлемом носителе; и

(c) инструкции, содержащие рекомендации по последовательной подкожной инфузии в первое место инфузии (i) первой аликвоты предварительно определенной дозы фармацевтического состава рекомбинантной гиалуронидазы человека и (ii), после (i), первой аликвоту предварительно определенной дозы фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG.

2. Набор по п. 1, отличающийся тем, что фармацевтический состав рекомбинантной гиалуронидазы человека содержит 20% (мас./об.) рекомбинантной гиалуронидазы человека.

3. Набор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что рекомбинантная гиалуронидаза человека представляет собой гHuPH20.

4. Набор по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащий инфузионный аппарат для последовательного или одновременного подкожного введения (i) фармацевтического состава рекомбинантной гиалуронидазы человека и (ii), после (i), фармацевтического состава 20% (мас./об.) IgG.

5. Набор по любому из предшествующих пунктов, дополнительно содержащий набор игл для подкожного введения.

6. Набор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что инструкции являются компонентом раздела «Способ применения и дозы» полной Инструкции по медицинскому применению.

7. Набор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что инструкции содержат рекомендации по подкожному введению фармацевтического состава гHuPH20 в первое место инфузии.

8. Набор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что инструкции содержат рекомендации по подкожному введению от около 50 Ед/г до около 100 Ед/г IgG гHuPH20 в первое место инфузии.

9. Набор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что инструкции содержат рекомендации по подкожному введению по меньшей мере около до 100 мл, по меньшей мере до около 150 мл, по меньшей мере до около 200 мл, по меньшей мере до около 250 мл или по меньшей мере до около 300 мл фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии.

10. Набор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что инструкции содержат рекомендации по подкожному введению первой предварительно определенной дозы фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии со скоростью по меньшей мере около 120 мл/час, по меньшей мере около

150 мл/час, по меньшей мере около 200 мл/час, по меньшей мере около 250 мл/час или по меньшей мере около 300 мл/час.

11. Набор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что инструкции содержат рекомендации по подкожному введению по меньшей мере около 120 мл фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии со скоростью по меньшей мере около 120 мл/час, по меньшей мере около 150 мл/час, по меньшей мере около 200 мл/час, по меньшей мере около 250 мл/час или по меньшей мере около 300 мл/час.

12. Набор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что инструкции содержат (b) рекомендации по подкожному введению по меньшей мере около 300 мл фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии.

13. Набор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что инструкции содержат (a) рекомендации по подкожному введению по меньшей мере около 300 мл фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии со скоростью по меньшей мере около 300 мл/час.

14. Набор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что инструкции содержат рекомендации по подкожному введению фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, нагретого до температуры от около 30°C до около 41 °C, при этом указанный фармацевтический состав нагревают до указанной температуры перед инфузией, во время инфузии и их комбинации.

15. Набор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что инструкции дополнительно содержат рекомендации по одновременному или последовательному подкожному введению во второе место инфузии, (i), второй аликвоты предварительно определенной дозы фармацевтического состава рекомбинантной гиалуронидазы человека и (ii), после (i), подкожному введению второй аликвоты предварительно определенной дозы фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, во второе место инфузии.

16. Набор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что инструкции содержат рекомендации по подкожной инфузии фармацевтического состава гHuRH20 в первое место инфузии с последующей инфузией фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG в первое место инфузии с использованием элемента, выбранного из следующего:

- (i) набор игл для подкожных инъекций;
- (ii) мешок для сбора жидкости;
- (iii) комплект гравитационного наполнения с вентилируемым штырем;
- (iv) шприц;
- (v) насос;
- (vi) устройство для нагревания;
- (vii) трубки; и их комбинации.

17. Способ подкожной инфузии в первое место инфузии фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, субъекту, нуждающемуся в этом, при этом указанный способ включает:

(а) инфузию в первое место инфузии первой аликвоты предварительно определенной дозы гиалуронидазы путем инфузии предварительно определенного объема фармацевтического состава гиалуронидазы в первое место инфузии; и

(b) после (а), инфузию в первое место инфузии первой аликвоты предварительно определенной дозы IgG путем инфузии первого предварительно определенного объема фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, в первое место инфузии.

18. Способ по п. 17, дополнительно включающий:

(с) инфузию во второе место инфузии второй аликвоты предварительно определенной дозы гиалуронидазы путем инфузии второго предварительно определенного объема фармацевтического состава гиалуронидазы во второе место инфузии; и

(d) после (с), инфузию во второе место инфузии второй аликвоты предварительно определенной дозы IgG путем инфузии второго предварительно определенного объема фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG во второе место инфузии.

19. Способ по любому из пп. 17-18, отличающийся тем, что первый предварительно определенный объем фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, вводят подкожно в первое место инфузии с первой конечной предварительно определенной скоростью.

20. Способ по любому из пп. 17-18, отличающийся тем, что первый предварительно определенный объем фармацевтического состава с 20% (мас./об.) IgG составляет по меньшей мере около 120 мл, по меньшей мере около 150 мл, по меньшей мере около 180 мл, по меньшей мере около 200 мл, по меньшей мере около 220 мл, по меньшей мере около 250 мл, по меньшей мере около 280 мл или по меньшей мере около 300 мл.

21. Способ по любому из пп. 17-20, отличающийся тем, что первая конечная предварительно определенная скорость составляет по меньшей мере около 120 мл/час, по меньшей мере около 150 мл/час, по меньшей мере около 180 мл/час, по меньшей мере около 200 мл/час, по меньшей мере около 220 мл/час, по меньшей мере около 250 мл/час, по меньшей мере около 280 мл/час или по меньшей мере около 300 мл/час.

22. Способ по любому из пп. 17-21, отличающийся тем, что первый заранее определенный объем фармацевтического состава 20% (мас./об.) IgG составляет от около 100 мл до около 300 мл, например, от около 150 мл до около 200 мл, от около 200 мл до около 250 мл, от около 250 мл до около 300 мл, и его вводят в первое место инфузии с первой конечной скоростью от около 100 мл/час до около 300 мл/час, например, от около 150 мл/час до около 200 мл/час, от около 200 мл/час до около 250 мл/час или от около 250 мл/час до около 300 мл/час.

23. Способ по любому из пп. 17-22, отличающийся тем, что до достижения первой

конечной скорости 300 мл/час первую промежуточную скорость инфузии менее чем 300 мл/час поддерживают в течение выбранного периода времени и увеличивают до первой конечной предварительно определенной скорости.

24. Способ по любому из пп. 17-23, отличающийся тем, что первый предварительно определенный объем фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, вводят в первое место инфузии со скоростью по меньшей мере около 300 мл/час без снижения скорости или прекращения инфузии из-за дискомфорта субъекта, боли или их комбинации.

25. Способ по любому из пп. 17-24, отличающийся тем, что первый предварительно определенный объем фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, вводят в первое место инфузии со скоростью, охватывающей фазу нарастания скорости, за которой следует терминальная фаза, при этом скорость терминальной фазы составляет от около 200 до около 300 мл/час, например, около 220 мл/час, около 240 мл/час, около 260 мл/час, около 280 мл/час, при этом терминальная фаза заканчивается после инфузии последнего из первого предварительно определенного объема в первое место инфузии, терминальная фаза протекает без снижения скорости или прекращения инфузии из-за дискомфорта субъекта, боли или их комбинации.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что по меньшей мере около 60% первого предварительно определенного объема фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, вводят в первое место инфузии во время терминальной фазы с первой конечной скоростью, составляющей по меньшей мере от около 200 мл/час до около 300 мл/час, например, около 220 мл/час, около 240 мл/час, около 260 мл/час, около 280 мл/час без снижения скорости или прекращения инфузии из-за дискомфорта субъекта, боли или их комбинации.

27. Способ по любому из пп. 17-26, отличающийся тем, что первый заранее определенный объем составляет от около 200 мл до около 300 мл, например, около 220 мл, около 240 мл, около 260 мл, около 280 мл, а первая конечная скорость составляет от около 200 мл/час до около 300 мл/час, например, около 220 мл/час, около 240 мл/час, около 260 мл/час, около 280 мл/час.

28. Способ по п. 18, отличающийся тем, что вторая конечная предварительно определенная скорость составляет около 300 мл/час, и до достижения второй конечной предварительно определенной скорости вторую промежуточную скорость инфузии поддерживают в течение выбранного периода времени и увеличивают до второй конечной предварительно определенной скорости.

29. Способ по любому из пп. 17-28, отличающийся тем, что предварительно определенная доза фармацевтического состава гиалуронидазы по существу аналогична для способа инфузии фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, и способа инфузии идентичного в остальном фармацевтического состава, содержащего 10% (мас./об.) IgG.

30. Способ по любому из пп. 17-29, отличающийся тем, что первую

предварительно определенную дозу фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, вводят в первое место инфузии со скоростью около от 2 до 3 раз большей, чем скорость инфузии фармацевтического состава 20% (мас./об.) IgG при отсутствии введения в первое место инфузии предварительно определенной дозы гиалуронидазы перед введением фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG в первое место инфузии.

31. Способ по любому из пп. 17-30, отличающийся тем, что указанный способ реализуется с помощью системы, выполненной для применения способа, при этом указанная система содержит:

(a) первый контейнер, содержащий фармацевтический состав рекомбинантной гиалуронидазы человека в фармацевтически приемлемом носителе;

(b) второй контейнер, содержащий фармацевтический состав, содержащий 20% мас./об. IgG в фармацевтически приемлемом носителе; и

(c) средства для последовательной подкожной инфузии в первое место инфузии, (i) первую аликвоту предварительно определенной дозы фармацевтического состава рекомбинантной гиалуронидазы человека и (ii), после (i), первую аликвоту предварительно определенной дозы фармацевтического состава, содержащую 20% IgG.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанные средства для последовательной подкожной инфузии в первое место инфузии содержат:

(i) набор игл для подкожных инъекций;

(ii) мешок для сбора жидкости;

(iii) комплект гравитационного наполнения с вентилируемым штырем;

(iv) шприц;

(v) насос;

(vi) устройство для нагревания;

(vii) трубки; и их комбинации.

33. Система для подкожной инфузии фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, при этом указанная система выполнена для подкожной инфузии фармацевтического состава в первое место инфузии субъекта, нуждающегося в этом, и при этом фармацевтический состав содержит:

по меньшей мере около 20% (мас./об.) IgG и водный фармацевтически приемлемый носитель, в котором растворен IgG;

система содержит:

первый сосуд, содержащий фармацевтический состав с 20% (мас./об.) IgG;

второй сосуд, содержащий фармацевтический состав гиалуронидазы;

первую иглу для подкожных инъекций, содержащую первый конец, выполненный с возможностью проникновения в первое место инфузии субъекту, и расположенное в нем концевое отверстие, через которое фармацевтический состав, содержащий 20% (мас./об.) IgG, доставляется к первому месту инфузии;

необязательный первый соединительный элемент, выполненный с возможностью жидкостного соединения с первым сосудом и иглой для подкожных инъекций; и

первое устройство для нагревания, выполненное с возможностью термического контакта с компонентом системы, выбранным из первого сосуда, первого соединительного элемента и их комбинации, первое устройство для нагревания, выполненное с возможностью нагрева фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, по меньшей мере, до около 30 °С, поддерживать фармацевтический состав, содержащий 20% (мас./об.) IgG, при температуре по меньшей мере около 30°С и их комбинации.

34. Система по п. 33, отличающаяся тем, что по меньшей мере один компонент системы выполнен с возможностью нагрева фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, до температуры от около 30°С до около 41 °С, для поддержания фармацевтического состава с содержанием 20% (мас./об.) IgG при температуре от около 30°С до около 41°С и их комбинации.

35. Система по любому из пп. 33-34, отличающаяся тем, что устройство для нагревания выполнено с возможностью поддержания фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, по существу постоянным на протяжении всего времени инфузии в первое место инфузии.

36. Система по любому из пп. 33-35, дополнительно содержащая средство для подачи фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, из первого сосуда через первый соединительный элемент в первую иглу для подкожных инъекций, из которой фармацевтический состав выходит из системы через ее конечное отверстие.

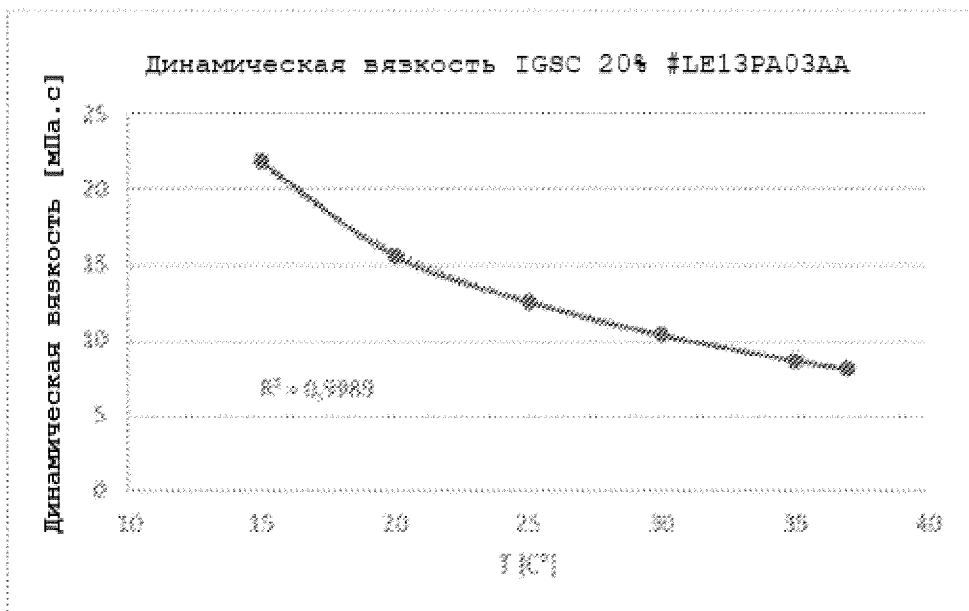
37. Система по любому из пп. 33-36, дополнительно содержащая насос для подачи фармацевтического состава, содержащего 20% (мас./об.) IgG, из первого сосуда через первый соединительный элемент в первую иглу для подкожных инъекций, из которой фармацевтический состав выходит из системы через ее конечное отверстие.

38. Система по любому из пп. 33-37, отличающаяся тем, что фармацевтический состав, содержащий 20% (мас./об.) IgG, вводят в первое место инфузии с первой конечной скоростью потока, которая составляет по меньшей мере около 2 мл/мин, по меньшей мере около 3 мл/мин или по меньшей мере около 5 мл/мин.

39. Система по любому из пп. 33-38, отличающаяся тем, что фармацевтический состав, содержащий 20% (мас./об.) IgG, по существу не содержит малой органической молекулы, включенной в состав специально для того, чтобы уменьшить его вязкость.

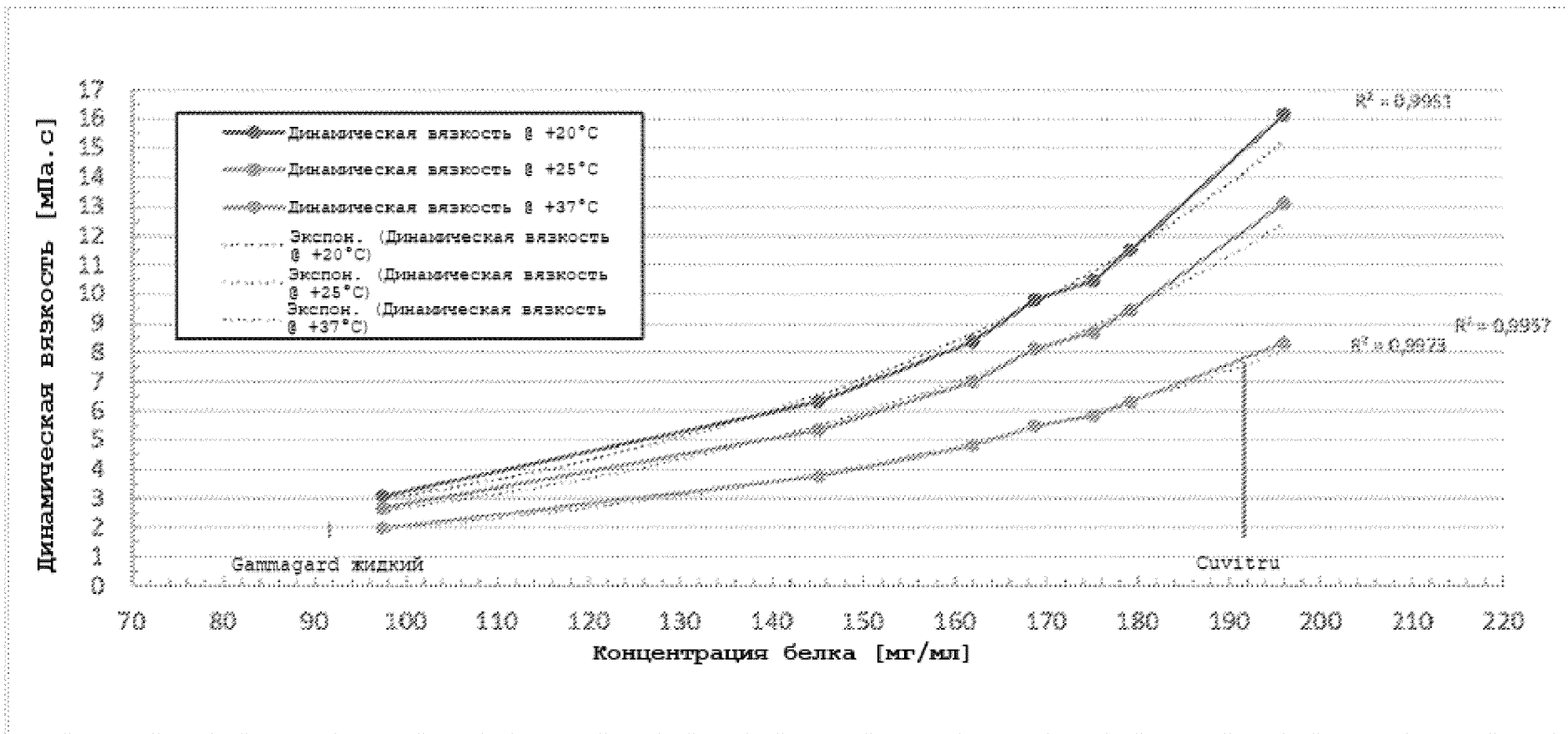
40. Система по любому из пп. 33-39, отличающаяся тем, что первый сосуд выбран из инфузионного мешка и шприца.

По доверенности



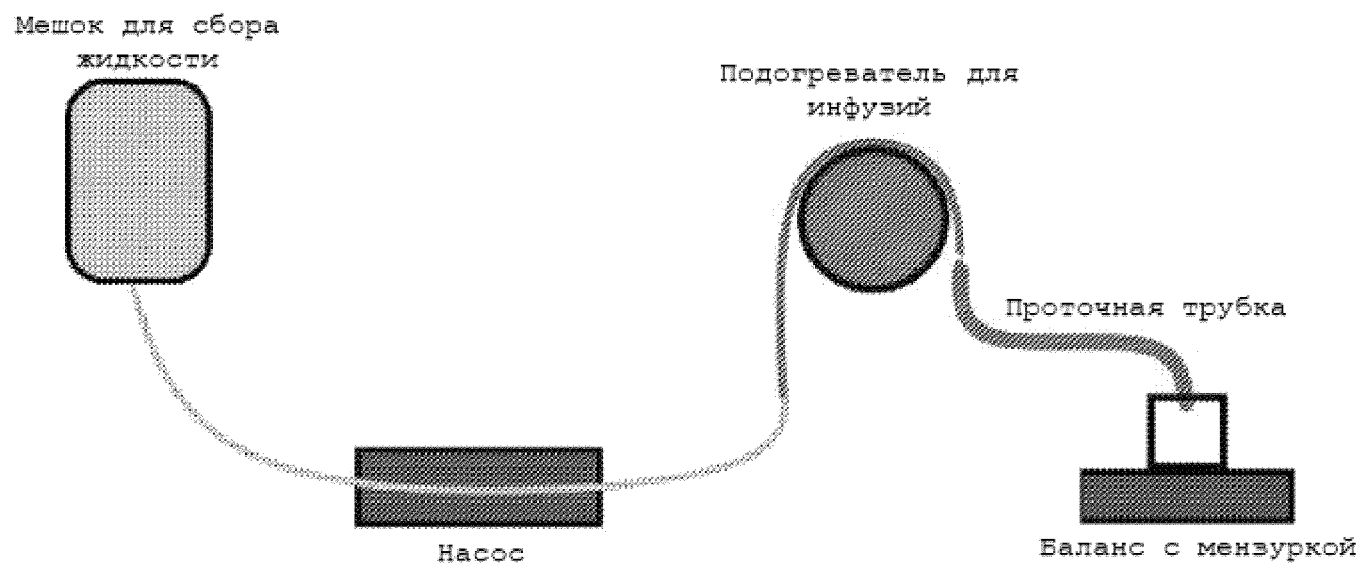
Температура [°C]	Динамическая вязкость [мПа·с]	Плотность [г/см³]
15	21,89	1,0593
20	15,58	1,0589
25	12,59	1,0575
30	10,37	1,0558
35	8,661	1,0540
37	8,077	1,0532

Фиг. 1А



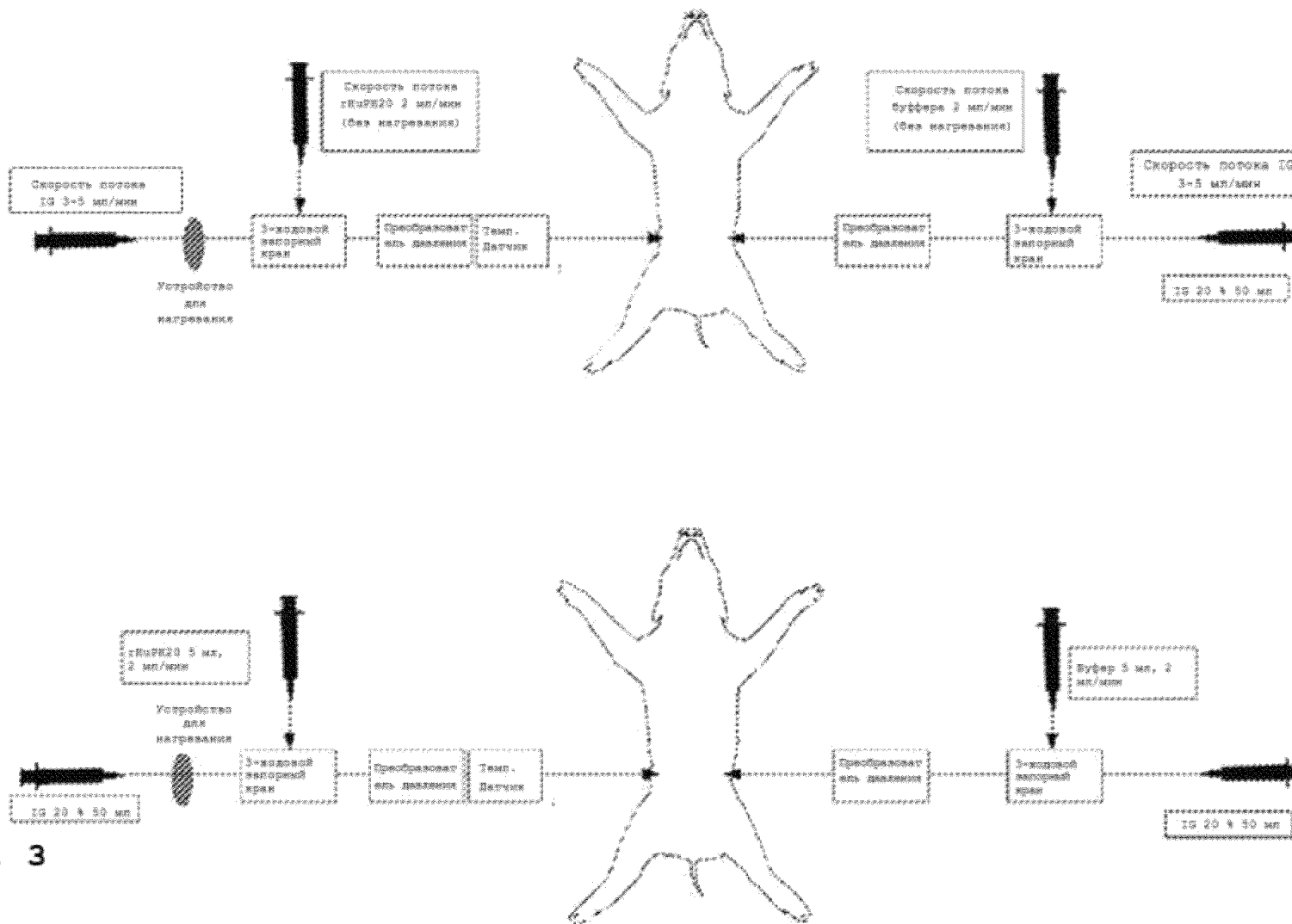
2/145

Фиг. 1В



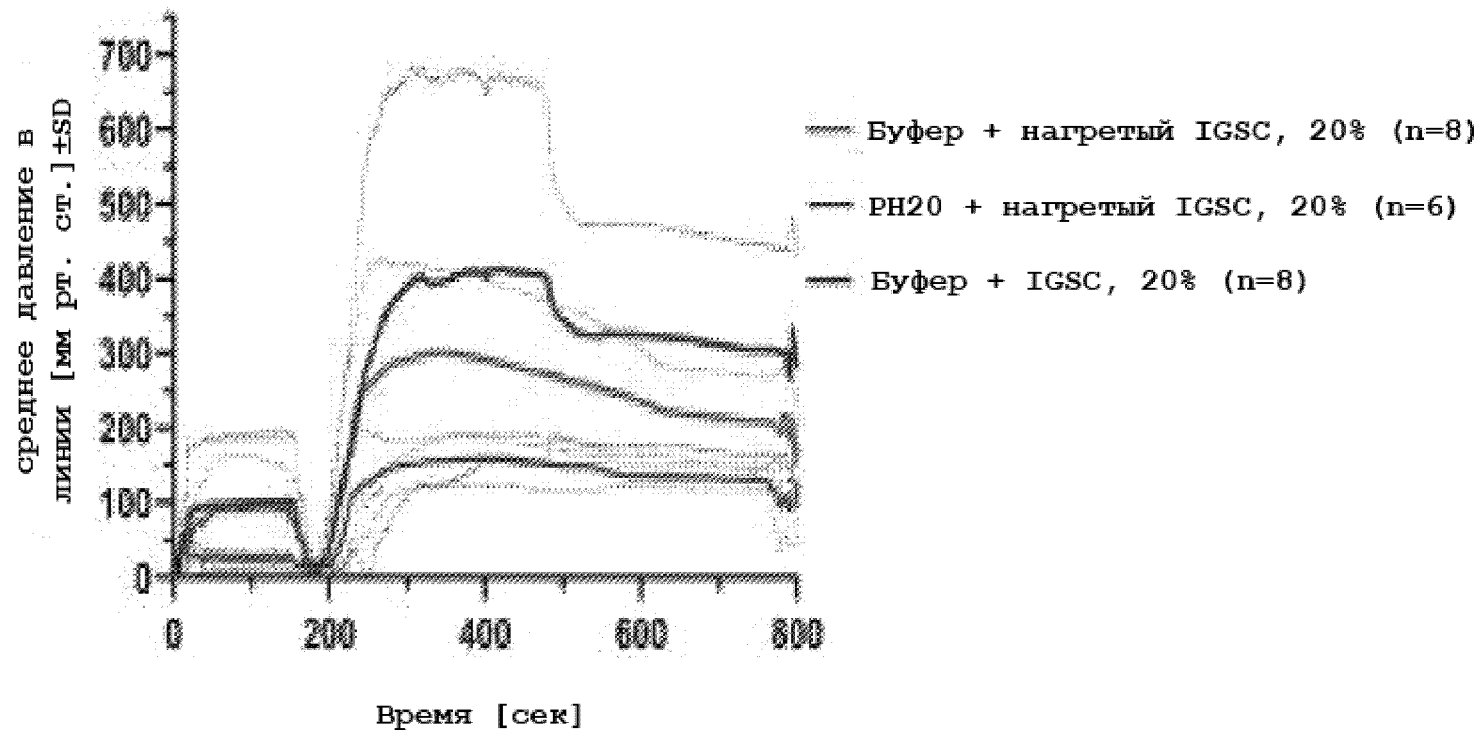
ФИГ. 2

IG=иммуноглобулин; гHuRH20=рекомбинантная гиалуронидаза человека



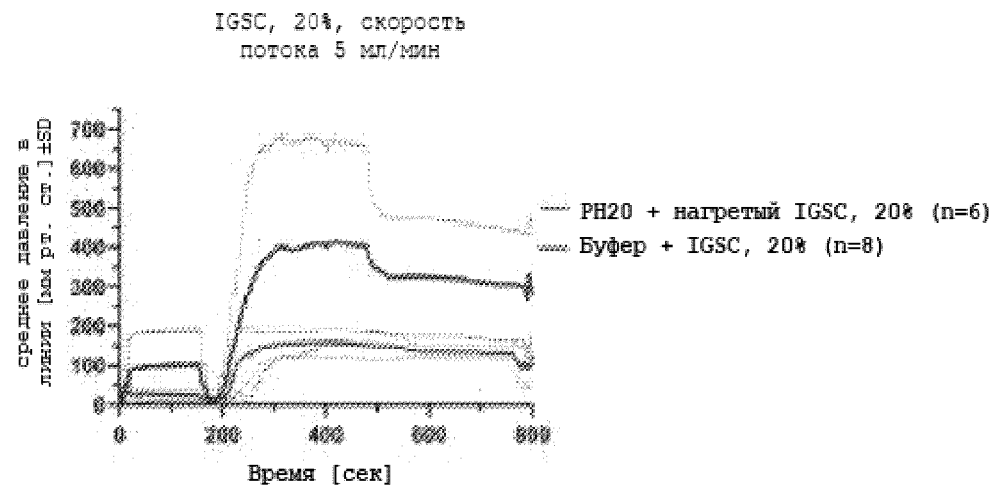
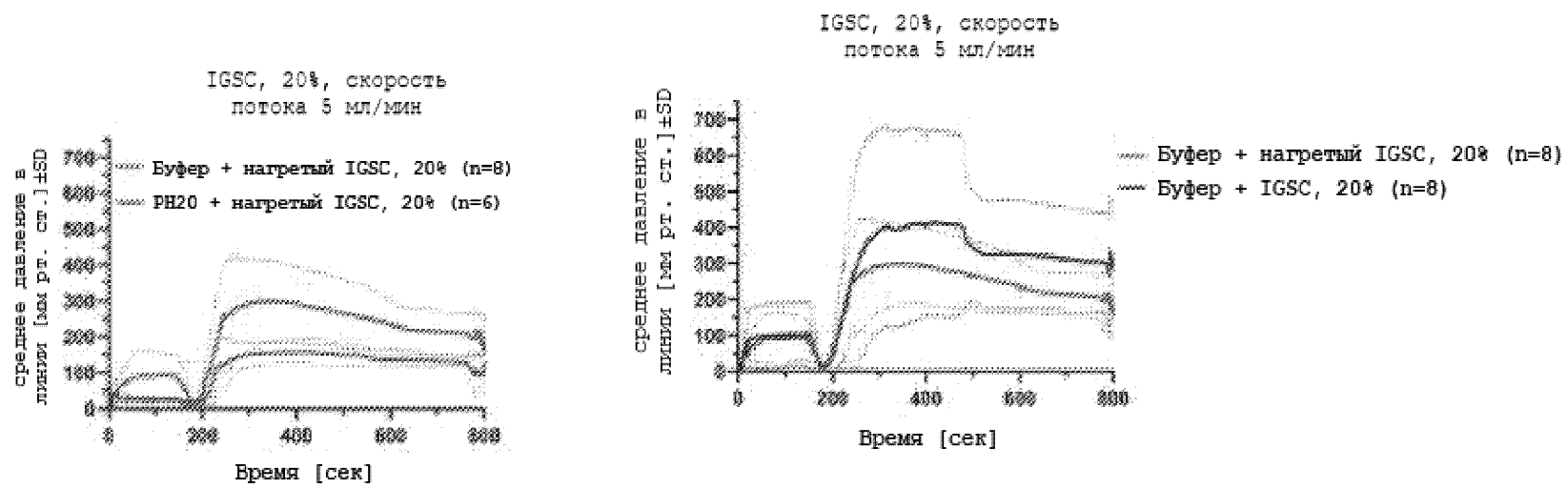
ФИГ. 3

IGSC, 20%,
скорость потока 5
мл/мин



5/145

Фиг. 4

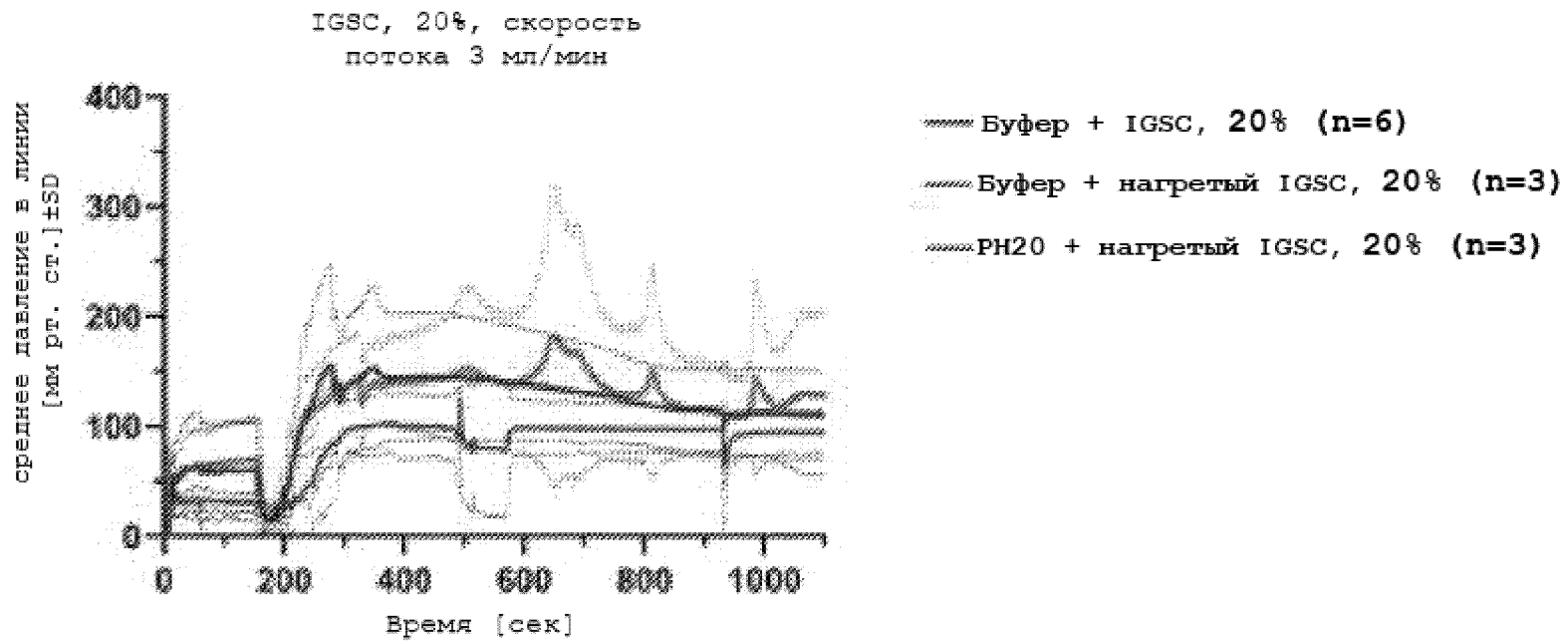


ФИГ. 5

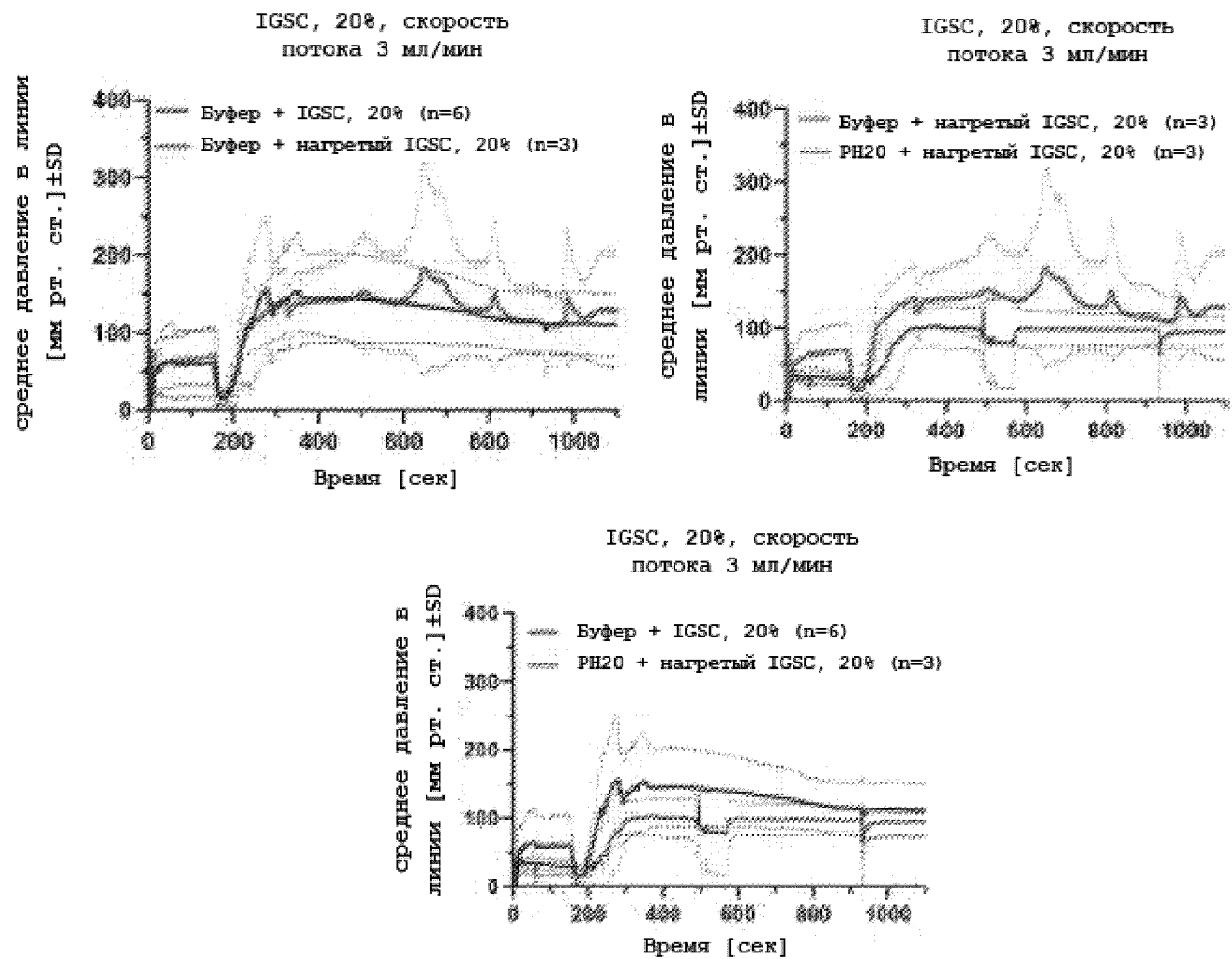
	Буфер + нагретый IGSC, 20% (n=8)	PH20 + нагретый IGSC, 20% (n=6)	Буфер + IGSC, 20% (n=8)
Числовые значения	8191	8538	8538
Минимум	2,029	3,789	2,095
25%-ный перцентиль	93,67	40,81	112,9
Медиана	220,5	134,6	317,8
75%-ный перцентиль	273,4	149,5	373,8
Максимум	300,1	159,2	413,7
Диапазон	298,1	155,4	411,8
Среднее	201,5	109,4	270,6
Стандарт. отклонение	85,71	52,02	124,6
Стандарт. Ошибка среднего	0,9471	0,5630	1,348
Кoeffициент вариации	42,53%	47,55%	46,02%
Среднее геометрическое	171,7	87,26	216,8
Геометрическое SD	1,965	2,237	2,348

7/145

Фиг. 6



фиг. 7



9/145

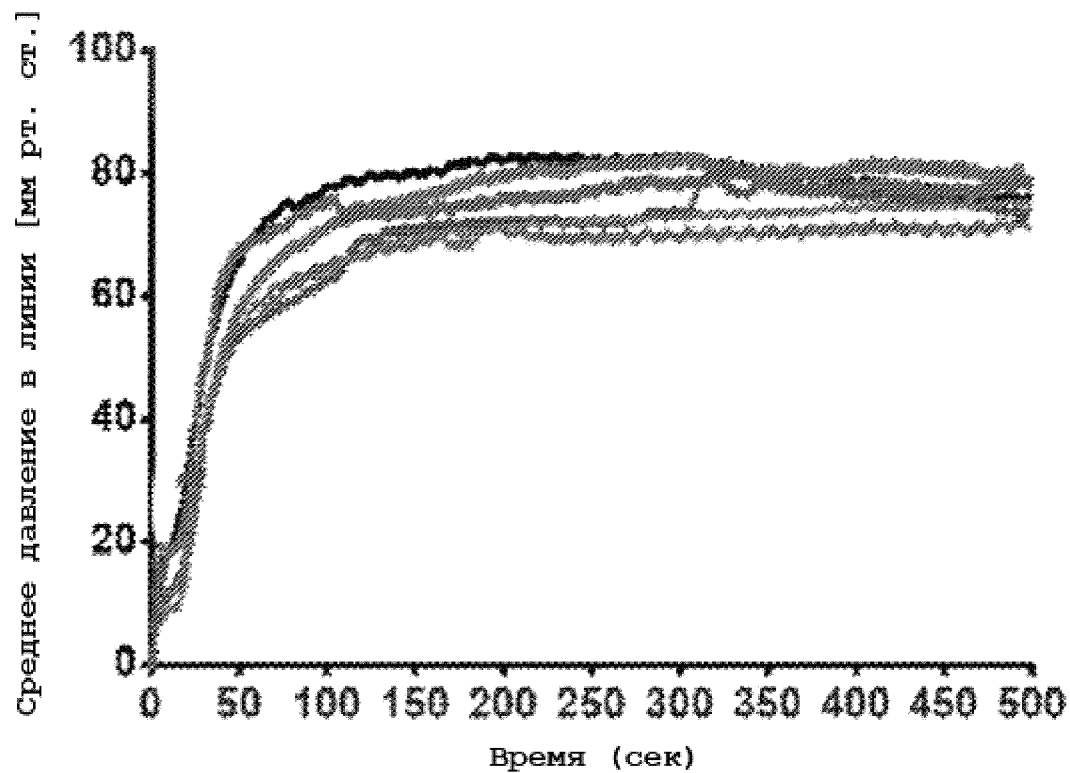
ФИГ. 8

3 мл/мин – Обобщение данных

	Буфер + IGSC, 20% (n=6)	PH20 + нагретый IGSC, 20% (n=3)	Буфер + нагретый IGSC, 20% (3)
Количество значений	13140	13140	12040
Минимум	5,816	2,424	1,697
Максимум	156,0	123,0	227,9
Диапазон	150,1	120,5	226,2
Среднее	103,7	78,60	120,8
Стандарт. отклонение	42,14	27,56	37,39
Стандарт. ошибка среднего	0,3676	0,2404	0,3408
Кoeffициент вариации	40,84%	35,07%	30,96%
Среднее геометрическое	87,35	70,95	110,7
Геометрическое SD	2,054	1,694	1,689

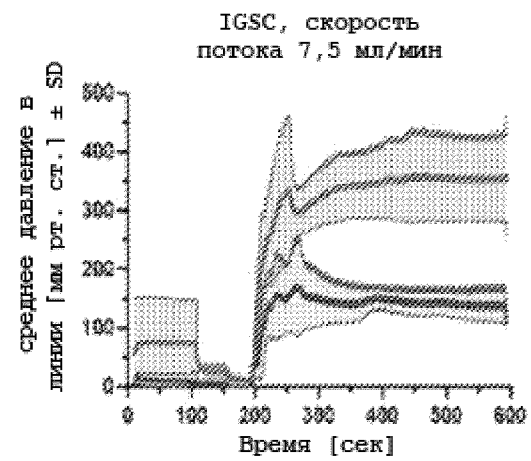
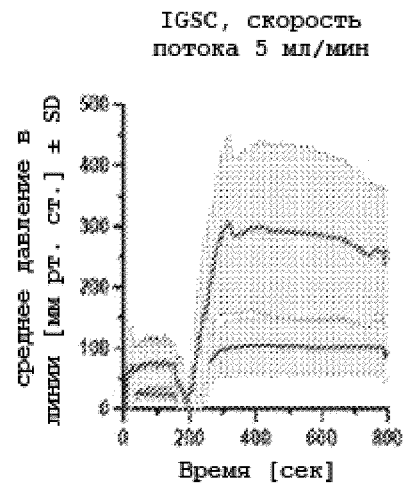
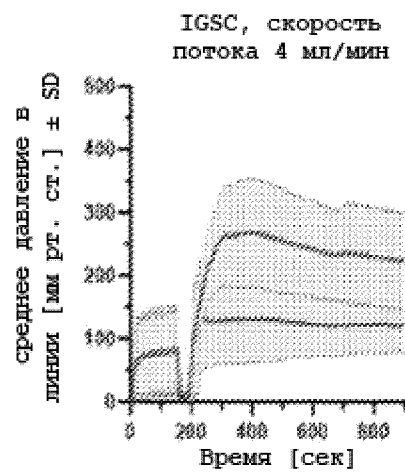
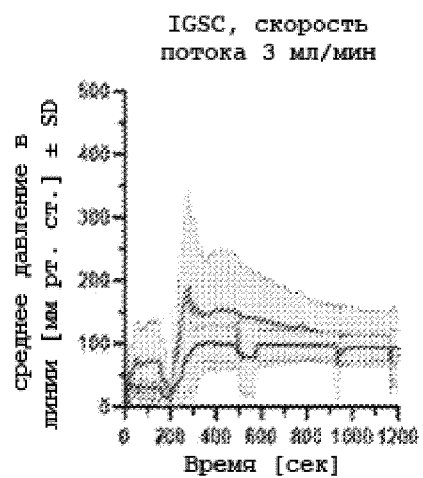
10/145

Фиг. 9



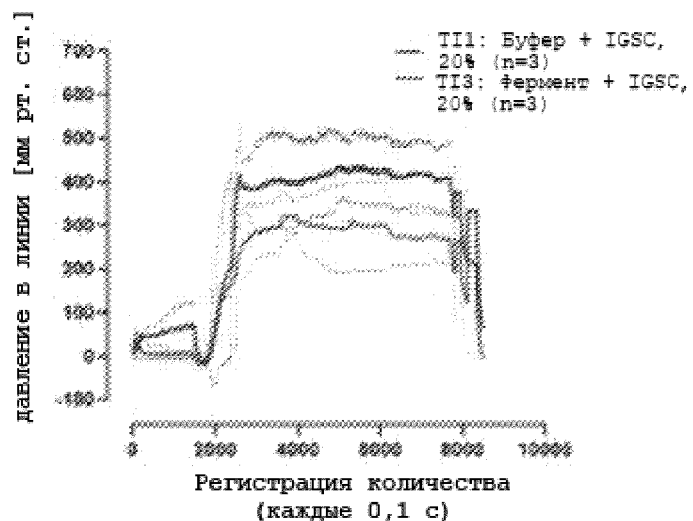
Фиг. 10

- 20% IgG Контроль
- rHuPH20 (100 Ед/мл) + 20% IgG
- rHuPH20 (300 Ед/мл) + 20% IgG
- rHuPH20 (1000 Ед/мл) + 20% IgG
- rHuPH20 (3000 Ед/мл) + 20% IgG
- rHuPH20 (30000 Ед/мл) + 20% IgG

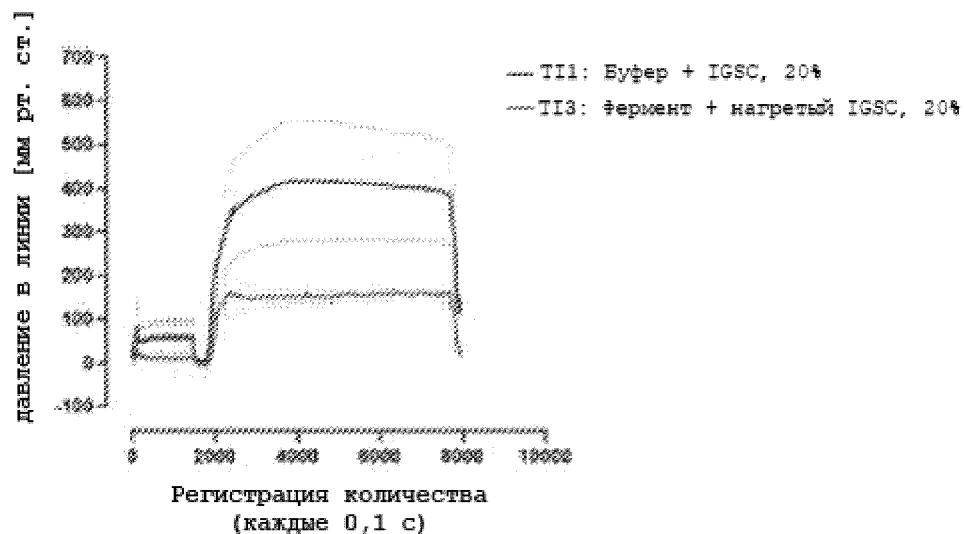


ФИГ. 11

Глобальные данные (5 мл/мин, Saf T Intima)



Глобальные данные (5 мл/мин, Saf T Intima)



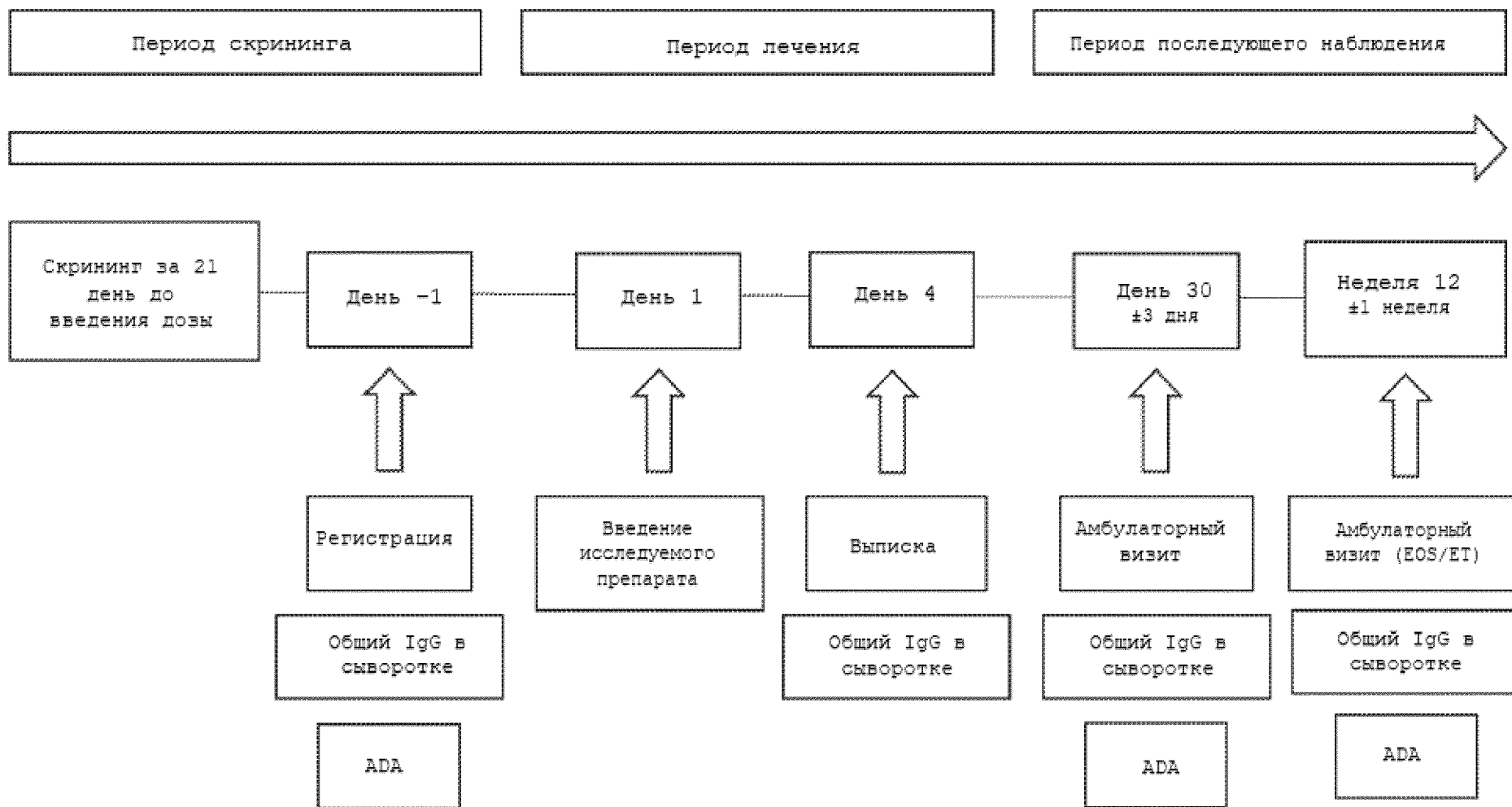
Соответствует предыдущим результатам с иглой 19 G:

- * Облегчение без нагревания показало лишь незначительное снижение инфузионного давления, что соответствует предыдущим данным.
- * Облегчение и нагревание показали отчетливое снижение инфузионного давления.

Фиг. 12

	$T_{1/2}$ (Ч)	T_{max} (Ч)	C_{max} (МГ/МЛ)	C_{max_D} (КГ*МГ/МЛ/МГ)	AUC_{0-24} (Ч*МГ/МЛ)	AUC_{0-24_D} (Ч*КГ*МГ/МЛ/МГ)	AUC_{0-24} (Ч*МГ/МЛ)	AUC_{0-24_D} (Ч*КГ*МГ/МЛ/МГ)	V_z (МЛ/КГ)
Т11 fLGSC20% (n=3)	220,0	24	4,3 ± 0,91	0,011	892,2 ± 66,9	2,23	1016,2	2,54	124,9
Т12 Cuvitru (n=3)	235,6	24	3,1 ± 0,5	0,008	905,3 ± 171,9	2,26	1056,5	2,64	128,7

Фиг. 13



15/145

фиг. 14

Фиг. 15А.3

```

Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225                230                235                240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
                245                250                255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
                260                265                270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
                275                280                285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
                290                295                300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305                310                315                320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
                325                330                335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
                340                345                350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
                355                360                365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
                370                375                380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385                390                395                400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
                405                410                415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
                420                425                430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr
                435                440                445

```

<210> 32

<211> 430

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-465

<400> 32

```

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1                5                10                15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
                20                25                30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
                35                40                45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50                55                60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65                70                75                80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
                85                90                95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
                100                105                110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
                115                120                125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
                130                135                140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145                150                155                160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
                165                170                175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His

```

Фиг. 15А.4

```

His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
180 185 190
195 200 205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210 215 220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225 230 235 240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
245 250 255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260 265 270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275 280 285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290 295 300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305 310 315 320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325 330 335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340 345 350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355 360 365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370 375 380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385 390 395 400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
405 410 415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile
420 425 430

```

<210> 33
 <211> 431
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <223> Зрелая человеческая PH20 36-466

```

<400> 33
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1 5 10 15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
20 25 30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35 40 45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50 55 60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65 70 75 80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85 90 95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100 105 110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115 120 125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130 135 140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala

```

Фиг. 15А.5

```

145          150          155          160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
165          170          175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
180          185          190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195          200          205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210          215          220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225          230          235
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
245          250          255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260          265          270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275          280          285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290          295          300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305          310          315          320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325          330          335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340          345          350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355          360          365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370          375          380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385          390          395          400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
405          410          415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp
420          425          430

```

<210> 34

<211> 432

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-467

<400> 34

```

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1          5          10          15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
20          25          30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35          40          45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50          55          60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65          70          75          80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85          90          95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100          105          110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val

```

Фиг. 15А.6

```

      115              120              125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
      130              135              140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145              150              155              160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
      165              170              175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
180              185              190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195              200              205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210              215              220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225              230              235              240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
      245              250              255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260              265              270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275              280              285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290              295              300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305              310              315              320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
      325              330              335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340              345              350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355              360              365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370              375              380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385              390              395              400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
      405              410              415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
420              425              430

```

<210> 35

<211> 433

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-468

<400> 35

```

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1              5              10              15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20              25              30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35              40              45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50              55              60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65              70              75              80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile

```


Фиг. 15А.8

	35					40						45			
Thr	Gly	Gln	Gly	Val	Thr	Ile	Phe	Tyr	Val	Asp	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr
	50					55					60				
Pro	Tyr	Ile	Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Gly	Ile	Pro
65					70					75					80
Gln	Lys	Ile	Ser	Leu	Gln	Asp	His	Leu	Asp	Lys	Ala	Lys	Lys	Asp	Ile
				85					90					95	
Thr	Phe	Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp
			100					105						110	
Glu	Glu	Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val
		115					120						125		
Tyr	Lys	Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu
	130					135						140			
Ser	Leu	Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala
145					150					155					160
Gly	Lys	Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg
				165					170						175
Pro	Asn	His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His
			180					185						190	
His	Tyr	Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile
		195					200					205			
Lys	Arg	Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu
	210					215					220				
Tyr	Pro	Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr
225					230					235					240
Leu	Tyr	Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile
			245					250						255	
Pro	Asp	Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val
			260					265						270	
Phe	Thr	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr
		275					280					285			
Thr	Phe	Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp
	290					295						300			
Gly	Thr	Leu	Ser	Ile	Met	Arg	Ser	Met	Lys	Ser	Cys	Leu	Leu	Leu	Asp
305					310					315					320
Asn	Tyr	Met	Glu	Thr	Ile	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu
				325						330				335	
Ala	Ala	Lys	Met	Cys	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys
			340					345					350		
Ile	Arg	Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asp	Tyr	Leu	His	Leu	Asn	Pro	Asp
			355				360						365		
Asn	Phe	Ala	Ile	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Gly	Lys	Phe	Thr	Val	Arg	Gly
	370					375					380				
Lys	Pro	Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Phe	Ser	Glu	Lys	Phe	Tyr	Cys
385					390					395					400
Ser	Cys	Tyr	Ser	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Glu	Lys	Ala	Asp	Val	Lys	Asp
				405					410					415	
Thr	Asp	Ala	Val	Asp	Val	Cys	Ile	Ala	Asp	Gly	Val	Cys	Ile	Asp	Ala
			420					425						430	
Phe	Leu														

<210> 37
 <211> 435
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <223> Зрелая человеческая PH20 36-470

Фиг. 15А.9

<400> 37

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
 305 310 315 320
 Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys
 435

<210> 38

<211> 436

Фиг. 15A.10

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-471

<400> 38

```

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1                    5                      10                15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20                    25                    30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35                    40                    45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50                    55                    60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65                    70                    75                    80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85                    90                    95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100                   105                   110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115                   120                   125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130                   135                   140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145                   150                   155                   160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165                   170                   175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180                   185                   190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195                   200                   205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210                   215                   220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225                   230                   235                   240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245                   250                   255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260                   265                   270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275                   280                   285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290                   295                   300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
 305                   310                   315                   320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325                   330                   335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340                   345                   350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355                   360                   365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370                   375                   380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385                   390                   395                   400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405                   410                   415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420                   425                   430

```

Фиг. 15А.11

Phe Leu Lys Pro
435

<210> 39

<211> 437

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-472

<400> 39

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1 5 10 15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
20 25 30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35 40 45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50 55 60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65 70 75 80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85 90 95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100 105 110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115 120 125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130 135 140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145 150 155 160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
165 170 175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
180 185 190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195 200 205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210 215 220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225 230 235 240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
245 250 255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260 265 270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275 280 285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290 295 300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305 310 315 320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325 330 335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340 345 350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355 360 365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370 375 380

Фиг. 15А.12

Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro
 435

<210> 40
 <211> 438
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <223> Зрелая человеческая PH20 36-473

<400> 40
 Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
 305 310 315 320
 Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335

Фиг. 15А.13

Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met
 435

<210> 41

<211> 439

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-474

<400> 41

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285

Фиг. 15А.17

```

Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145          150          155          160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
          165          170
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
          180          185          190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
          195          200          205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
          210          215          220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225          230          235          240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
          245          250          255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
          260          265          270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
          275          280          285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
          290          295          300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305          310          315          320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
          325          330          335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
          340          345          350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
          355          360          365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
          370          375          380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385          390          395          400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
          405          410          415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
          420          425          430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu
          435          440

```

```

<210> 45
<211> 443
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<223> Зрелая человеческая PH20 36-478

```

```

<400> 45
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1          5          10          15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
          20          25          30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
          35          40          45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
          50          55          60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65          70          75          80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
          85          90          95

```

Фиг. 15А.18

Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
 305 310 315 320
 Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro
 435 440

<210> 46

<211> 444

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-479

<400> 46

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45

Фиг. 15A.19

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
 305 310 315 320
 Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln
 435 440

<210> 47

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-480

<400> 47

Фиг. 15А.20

```

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1      5      10      15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20      25      30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35      40      45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50      55      60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65      70      75      80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85      90      95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100     105     110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115     120     125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130     135     140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145     150     155     160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165     170     175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180     185     190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195     200     205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210     215     220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225     230     235     240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245     250     255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260     265     270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275     280     285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290     295     300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
 305     310     315     320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325     330     335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340     345     350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355     360     365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370     375     380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385     390     395     400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405     410     415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420     425     430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile
 435     440     445

```

<210> 48

<211> 446

<212> PRT

Фиг. 15A.21

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-481

<400> 48

```

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1          5          10          15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20          25          30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35          40          45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50          55          60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65          70          75          80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85          90          95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100          105          110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115          120          125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130          135          140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145          150          155          160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165          170          175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180          185          190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195          200          205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210          215          220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225          230          235          240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245          250          255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260          265          270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275          280          285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290          295          300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
 305          310          315          320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325          330          335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340          345          350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355          360          365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370          375          380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385          390          395          400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405          410          415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420          425          430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe

```


Фиг. 15А.23

```

385              390              395              400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
              405              410              415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
              420              425              430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
              435              440              445

```

```

<210> 50
<211> 449
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<220>
<223> Зрелая человеческая PH20 36-484

```

```

<400> 50
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1              5              10              15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
              20              25              30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
              35              40              45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50              55              60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65              70              75              80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
              85              90              95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
              100              105              110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115              120              125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130              135              140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145              150              155              160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
              165              170              175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
180              185              190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195              200              205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210              215              220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225              230              235              240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
245              250              255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260              265              270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275              280              285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290              295              300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305              310              315              320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
              325              330              335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys

```

Фиг. 15А.24

```

          340                345                350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
          355                360                365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
          370                375                380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385                390                395                400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
          405                410                415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
          420                425                430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
          435                440                445
Ala

```

<210> 51

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-485

<400> 51

```

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1                5                10                15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
          20                25                30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
          35                40                45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
          50                55                60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65                70                75                80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
          85                90                95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
          100                105                110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
          115                120                125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
          130                135                140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145                150                155                160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
          165                170                175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
          180                185                190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
          195                200                205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210                215                220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225                230                235                240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
          245                250                255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
          260                265                270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr

```

Фиг. 15А.25

```

                275                280                285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
      290                295                300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305                310                315                320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
      325                330                335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
      340                345                350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
      355                360                365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
      370                375                380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385                390                395                400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
      405                410                415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
      420                425                430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
      435                440                445
Ala Ser
      450

```

<210> 52

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-486

<400> 52

```

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1                5                10                15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
      20                25                30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
      35                40                45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
      50                55                60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
      65                70                75                80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
      85                90                95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
      100                105                110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
      115                120                125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
      130                135                140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
      145                150                155                160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
      165                170                175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
      180                185                190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
      195                200                205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu

```

ФИГ. 15А.26

```

      210              215              220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225              230              235              240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
      245              250              255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
      260              265              270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
      275              280              285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
      290              295              300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305              310              315              320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
      325              330              335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
      340              345              350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
      355              360              365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
      370              375              380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385              390              395              400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
      405              410              415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
      420              425              430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
      435              440              445
Ala Ser Pro
      450

```

<210> 53
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <223> Зрелая человеческая PH20 36-487

```

<400> 53
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1          5          10
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
      20          25          30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
      35          40          45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
      50          55          60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65          70          75          80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
      85          90          95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
      100         105         110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
      115         120         125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
      130         135         140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala

```

Фиг. 15А.27

```

145              150              155              160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
              165              170              175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
              180              185              190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
              195              200              205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
              210              215              220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225              230              235              240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
              245              250              255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
              260              265              270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
              275              280              285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290              295              300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305              310              315              320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
              325              330              335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
              340              345              350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
              355              360              365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370              375              380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385              390              395              400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
              405              410              415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
420              425              430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
435              440              445
Ala Ser Pro Ser
450

```

```

<210> 54
<211> 453
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

```

```

<220>
<223> Зрелая человеческая PH20 36-488

```

```

<400> 54
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1          5          10          15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
20          25          30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35          40          45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50          55          60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65          70          75          80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile

```

ФИГ. 15А.28

				85					90				95				
Thr	Phe	Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp		
			100					105					110				
Glu	Glu	Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val		
		115					120					125					
Tyr	Lys	Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu		
	130					135					140						
Ser	Leu	Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala		
145					150					155					160		
Gly	Lys	Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg		
			165						170						175		
Pro	Asn	His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His		
		180						185					190				
His	Tyr	Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile		
	195						200					205					
Lys	Arg	Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu		
	210				215						220						
Tyr	Pro	Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr		
225					230					235					240		
Leu	Tyr	Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile		
			245					250							255		
Pro	Asp	Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val		
		260						265					270				
Phe	Thr	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr		
	275						280				285						
Thr	Phe	Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp		
	290					295					300						
Gly	Thr	Leu	Ser	Ile	Met	Arg	Ser	Met	Lys	Ser	Cys	Leu	Leu	Leu	Asp		
305					310					315					320		
Asn	Tyr	Met	Glu	Thr	Ile	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu		
			325						330						335		
Ala	Ala	Lys	Met	Cys	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys		
		340						345					350				
Ile	Arg	Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asp	Tyr	Leu	His	Leu	Asn	Pro	Asp		
	355					360						365					
Asn	Phe	Ala	Ile	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Gly	Lys	Phe	Thr	Val	Arg	Gly		
	370					375					380						
Lys	Pro	Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Phe	Ser	Glu	Lys	Phe	Tyr	Cys		
385					390					395					400		
Ser	Cys	Tyr	Ser	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Glu	Lys	Ala	Asp	Val	Lys	Asp		
			405					410							415		
Thr	Asp	Ala	Val	Asp	Val	Cys	Ile	Ala	Asp	Gly	Val	Cys	Ile	Asp	Ala		
		420						425					430				
Phe	Leu	Lys	Pro	Pro	Met	Glu	Thr	Glu	Glu	Pro	Gln	Ile	Phe	Tyr	Asn		
		435					440					445					
Ala	Ser	Pro	Ser	Thr													
	450																

<210> 55

<211> 454

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-489

<400> 55

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp

1

5

10

15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro

ФИГ. 15А.29

Leu	Asp	Met	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Ile	Gly	Ser	Pro	Arg	Ile	Asn	Ala	20	25	30
		35					40					45						
Thr	Gly	Gln	Gly	Val	Thr	Ile	Phe	Tyr	Val	Asp	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr			
	50					55					60							
Pro	Tyr	Ile	Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Gly	Ile	Pro			
65					70					75					80			
Gln	Lys	Ile	Ser	Leu	Gln	Asp	His	Leu	Asp	Lys	Ala	Lys	Lys	Asp	Ile			
				85					90						95			
Thr	Phe	Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp			
			100						105						110			
Glu	Glu	Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val			
		115					120					125						
Tyr	Lys	Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu			
		130				135						140						
Ser	Leu	Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala			
145					150					155					160			
Gly	Lys	Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg			
				165					170						175			
Pro	Asn	His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His			
			180					185						190				
His	Tyr	Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile			
		195					200						205					
Lys	Arg	Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu			
		210				215					220							
Tyr	Pro	Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr			
225					230						235				240			
Leu	Tyr	Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile			
				245					250						255			
Pro	Asp	Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val			
			260					265							270			
Phe	Thr	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr			
		275					280						285					
Thr	Phe	Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp			
		290				295						300						
Gly	Thr	Leu	Ser	Ile	Met	Arg	Ser	Met	Lys	Ser	Cys	Leu	Leu	Leu	Asp			
305					310					315					320			
Asn	Tyr	Met	Glu	Thr	Ile	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu			
				325					330						335			
Ala	Ala	Lys	Met	Cys	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys			
			340					345						350				
Ile	Arg	Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asp	Tyr	Leu	His	Leu	Asn	Pro	Asp			
		355					360						365					
Asn	Phe	Ala	Ile	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Gly	Lys	Phe	Thr	Val	Arg	Gly			
		370				375					380							
Lys	Pro	Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Phe	Ser	Glu	Lys	Phe	Tyr	Cys			
385					390					395					400			
Ser	Cys	Tyr	Ser	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Glu	Lys	Ala	Asp	Val	Lys	Asp			
				405					410						415			
Thr	Asp	Ala	Val	Asp	Val	Cys	Ile	Ala	Asp	Gly	Val	Cys	Ile	Asp	Ala			
			420					425						430				
Phe	Leu	Lys	Pro	Pro	Met	Glu	Thr	Glu	Glu	Pro	Gln	Ile	Phe	Tyr	Asn			
			435				440						445					
Ala	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu													
																450		

<210> 56

<211> 455

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

Фиг. 15А.30

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-490

<400> 56

```

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1          5          10          15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20          25          30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35          40          45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50          55          60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65          70          75          80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85          90          95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100          105          110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115          120          125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130          135          140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145          150          155          160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165          170          175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180          185          190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195          200          205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210          215          220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225          230          235          240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245          250          255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260          265          270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275          280          285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290          295          300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
 305          310          315          320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325          330          335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340          345          350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355          360          365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370          375          380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385          390          395          400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405          410          415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420          425          430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
 435          440          445

```


ФИГ. 15А.31

Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser
450 455

<210> 57
<211> 456
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<220>
<223> Зрелая человеческая PH20 36-491

<400> 57
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1 5 10 15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
20 25 30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35 40 45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50 55 60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65 70 75 80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85 90 95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100 105 110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115 120 125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130 135 140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145 150 155 160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
165 170 175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
180 185 190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195 200 205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210 215 220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225 230 235 240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
245 250 255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260 265 270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275 280 285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290 295 300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305 310 315 320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325 330 335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340 345 350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355 360 365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370 375 380

ФИГ. 15А.32

Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
 435 440 445
 Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala
 450 455

<210> 58
 <211> 457
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <223> Зрелая человеческая PH20 36-492

<400> 58
 Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
 305 310 315 320

ФИГ. 15А.33

Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
 435 440 445
 Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Thr
 450 455

<210> 59

<211> 458

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-493

<400> 59

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255

ФИГ. 15А.34

```

Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
                260                265                270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
                275                280                285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
                290                295                300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305                310                315                320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
                325                330                335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
                340                345                350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
                355                360                365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370                375                380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385                390                395                400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
                405                410                415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
                420                425                430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
                435                440                445
Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Thr Met
                450                455

```

<210> 60
<211> 459
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<220>
<223> Зрелая человеческая PH20 36-494

```

<400> 60
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1           5           10           15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
                20           25           30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35           40           45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50           55           60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65           70           75           80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
                85           90           95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
                100          105          110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115          120          125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130          135          140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145          150          155          160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
                165          170          175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
                180          185          190

```

ФИГ. 15А.35

His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
 305 310 315 320
 Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
 435 440 445
 Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Thr Met Phe
 450 455

<210> 61

<211> 460

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-495

<400> 61

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125

ФИГ. 15А.36

Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
 305 310 315 320
 Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
 435 440 445
 Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Thr Met Phe Ile
 450 455 460

<210> 62

<211> 461

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-496

<400> 62

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60

ФИГ. 15А.37

```

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65          70          75          80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85          90          95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100        105        110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115        120        125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130        135        140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145        150        155        160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
165        170        175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
180        185        190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195        200        205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210        215        220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225        230        235        240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
245        250        255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260        265        270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275        280        285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290        295        300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305        310        315        320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325        330        335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340        345        350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355        360        365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370        375        380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385        390        395        400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
405        410        415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
420        425        430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
435        440        445
Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Thr Met Phe Ile Val
450        455        460

```

```

<210> 63
<211> 462
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

```

```

<220>
<223> Зрелая человеческая PH30 36-497

```

```

<400> 63

```

ФИГ. 15А.38

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
 305 310 315 320
 Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
 435 440 445
 Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Thr Met Phe Ile Val Ser
 450 455 460

Фиг. 15А.39

<211> 463
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <223> Зрелая человеческая РН20 36-498

<400> 64

```

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1          5          10          15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
          20          25          30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
          35          40          45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
          50          55          60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65          70          75          80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
          85          90          95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
          100          105          110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
          115          120          125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
          130          135          140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145          150          155          160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
          165          170          175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
          180          185          190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
          195          200          205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
          210          215          220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225          230          235          240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
          245          250          255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
          260          265          270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
          275          280          285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
          290          295          300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305          310          315          320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
          325          330          335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
          340          345          350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
          355          360          365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
          370          375          380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385          390          395          400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
          405          410          415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala

```

ФИГ. 15А.40

```

          420                      425                      430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
          435                      440                      445
Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Thr Met Phe Ile Val Ser Ile
          450                      455                      460

```

```

<210> 65
<211> 464
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

```

```

<220>
<223> Зрелая человеческая PH20 36-499

```

```

<400> 65
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1          5          10          15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20          25          30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35          40          45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50          55          60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65          70          75          80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85          90          95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100         105         110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115         120         125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130         135         140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145         150         155         160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165         170         175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180         185         190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195         200         205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210         215         220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225         230         235         240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245         250         255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260         265         270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275         280         285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290         295         300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
 305         310         315         320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325         330         335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340         345         350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp

```

Фиг. 15А.41

		355						360						365						
Asn	Phe	Ala	Ile	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Gly	Lys	Phe	Thr	Val	Arg	Gly					
	370						375							380						
Lys	Pro	Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Phe	Ser	Glu	Lys	Phe	Tyr	Cys					
385					390					395					400					
Ser	Cys	Tyr	Ser	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Glu	Lys	Ala	Asp	Val	Lys	Asp					
				405					410						415					
Thr	Asp	Ala	Val	Asp	Val	Cys	Ile	Ala	Asp	Gly	Val	Cys	Ile	Asp	Ala					
			420						425					430						
Phe	Leu	Lys	Pro	Pro	Met	Glu	Thr	Glu	Glu	Pro	Gln	Ile	Phe	Tyr	Asn					
		435					440						445							
Ala	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Thr	Met	Phe	Ile	Val	Ser	Ile	Leu					
	450					455						460								

<210> 66

<211> 465

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> Зрелая человеческая PH20 36-500

<400> 66

Leu	Asn	Phe	Arg	Ala	Pro	Pro	Val	Ile	Pro	Asn	Val	Pro	Phe	Leu	Trp					
1				5					10					15						
Ala	Trp	Asn	Ala	Pro	Ser	Glu	Phe	Cys	Leu	Gly	Lys	Phe	Asp	Glu	Pro					
			20					25					30							
Leu	Asp	Met	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Ile	Gly	Ser	Pro	Arg	Ile	Asn	Ala					
		35					40					45								
Thr	Gly	Gln	Gly	Val	Thr	Ile	Phe	Tyr	Val	Asp	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr					
	50					55					60									
Pro	Tyr	Ile	Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Gly	Ile	Pro					
65					70					75				80						
Gln	Lys	Ile	Ser	Leu	Gln	Asp	His	Leu	Asp	Lys	Ala	Lys	Lys	Asp	Ile					
				85					90					95						
Thr	Phe	Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp					
			100					105						110						
Glu	Glu	Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val					
		115					120						125							
Tyr	Lys	Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu					
	130					135						140								
Ser	Leu	Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala					
145					150					155				160						
Gly	Lys	Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg					
				165					170					175						
Pro	Asn	His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His					
			180					185						190						
His	Tyr	Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile					
		195					200						205							
Lys	Arg	Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu					
	210					215							220							
Tyr	Pro	Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr					
225					230					235				240						
Leu	Tyr	Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile					
				245					250					255						
Pro	Asp	Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val					
		260							265					270						
Phe	Thr	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr					
		275					280						285							
Thr	Phe	Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp					

Фиг. 15А.42

```

      290              295              300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305              310              315              320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
              325              330              335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
              340              345              350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
              355              360              365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370              375              380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385              390              395              400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
              405              410              415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
              420              425              430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
              435              440              445
Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Thr Met Phe Ile Val Ser Ile Leu
450              455              460
Phe
465

```

Варианты из Alteogen (SEQ ID NO. 60-115)

```

<210>    60
<211>    455
<212>    PRT
<213>    Искусственная последовательность
<220>
<223>    Синтетическая последовательность

<400>    60
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
  1              5              10              15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
              20              25              30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
              35              40              45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
              50              55              60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
              65              70              75              80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
              85              90              95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
              100              105              110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
              115              120              125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu

```


ФИГ. 15А.44

```

<210>      61
<211>      455
<212>      PRT
<213>      Искусственная последовательность

<220>
<223>      Синтетическая последовательность

<400>      61
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1              5              10              15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
              20              25              30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
              35              40              45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
              50              55              60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
              65              70              75              80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
              85              90              95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
              100             105             110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
              115             120             125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
              130             135             140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
              145             150             155             160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
              165             170             175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
              180             185             190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
              195             200             205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
              210             215             220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
              225             230             235             240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
              245             250             255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val

```

Фиг. 15А.45

260				265				270							
Phe	Thr	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr
		275					280					285			
Thr	Phe	Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp
	290					295					300				
Gly	Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Arg	Thr	Lys	Glu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ile	Lys
305					310					315					320
Glu	Tyr	Met	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn	Pro	Phe	Ile	Leu	Asn	Val	Thr	Ser
				325					330					335	
Gly	Ala	Leu	Leu	Cys	Ser	Gln	Ala	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys
			340					345					350		
Ile	Arg	Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asp	Tyr	Leu	His	Leu	Asn	Pro	Asp
		355					360					365			
Asn	Phe	Ala	Ile	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Gly	Lys	Phe	Thr	Val	Arg	Gly
	370					375					380				
Lys	Pro	Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Phe	Ser	Glu	Lys	Phe	Tyr	Cys
385					390					395					400
Ser	Cys	Tyr	Ser	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Glu	Lys	Ala	Asp	Val	Lys	Asp
				405					410					415	
Thr	Asp	Ala	Val	Asp	Val	Cys	Ile	Ala	Asp	Gly	Val	Cys	Ile	Asp	Ala
			420					425					430		
Phe	Leu	Lys	Pro	Pro	Met	Glu	Thr	Glu	Glu	Pro	Gln	Ile	Phe	Tyr	Asn
		435				440						445			
Ala	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser									
	450					455									
<210>	62														
<211>	455														
<212>	PRT														
<213>	Искусственная последовательность														
<220>															
<223>	Синтетическая последовательность														
<400>	62														
Leu	Asn	Phe	Arg	Ala	Pro	Pro	Val	Ile	Pro	Asn	Val	Pro	Phe	Leu	Trp
1				5				10					15		
Ala	Trp	Asn	Ala	Pro	Ser	Glu	Phe	Cys	Leu	Gly	Lys	Phe	Asp	Glu	Pro
			20					25					30		
Leu	Asp	Met	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Ile	Gly	Ser	Pro	Arg	Ile	Asn	Ala
		35					40					45			
Thr	Gly	Gln	Gly	Val	Thr	Ile	Phe	Tyr	Val	Asp	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr
	50					55					60				

Фиг. 15А.46

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Leu Ser Ile Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Gly Pro Phe Ile Leu Asn Val Thr Ser
 325 330 335
 Gly Ala Leu Leu Cys Ser Gln Ala Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys

ФИГ. 15А.48

His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Val Ser Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Gly Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
 435 440 445
 Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser
 450 455

<210> 64
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая последовательность

ФИГ. 15А.49

<400> 64
 Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Leu Ser Ile Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys
 305 310 315 320

ФИГ. 15А.50

Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
 435 440 445
 Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser
 450 455
 <210> 65
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая последовательность
 <400> 65
 Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125

Фиг. 15А.51

Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Val Ser Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
 435 440 445

ФИГ. 15А.52

Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser
450 455

<210> 66
<211> 455
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 66
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1 5 10 15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
20 25 30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35 40 45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50 55 60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65 70 75 80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85 90 95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100 105 110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115 120 125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130 135 140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145 150 155 160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
165 170 175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
180 185 190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195 200 205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210 215 220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225 230 235 240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
245 250 255

ФИГ. 15А.53

Pro	Asp	Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val
			260					265						270	
Phe	Thr	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr
		275					280					285			
Thr	Phe	Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp
	290					295					300				
Gly	Thr	Leu	Ser	Asn	Thr	Arg	Thr	Lys	Glu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ile	Lys
305					310					315					320
Glu	Tyr	Met	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu
				325					330					335	
Ala	Ala	Lys	Met	Cys	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys
			340					345					350		
Ile	Arg	Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asp	Tyr	Leu	His	Leu	Asn	Pro	Asp
		355					360					365			
Asn	Phe	Ala	Ile	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Gly	Lys	Phe	Thr	Val	Arg	Gly
	370					375					380				
Lys	Pro	Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Phe	Ser	Glu	Lys	Phe	Tyr	Cys
385					390					395					400
Ser	Cys	Tyr	Ser	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Glu	Lys	Ala	Asp	Val	Lys	Asp
				405					410					415	
Thr	Asp	Ala	Val	Asp	Val	Cys	Ile	Ala	Asp	Gly	Val	Cys	Ile	Asp	Ala
			420					425					430		
Phe	Leu	Lys	Pro	Pro	Met	Glu	Thr	Glu	Glu	Pro	Gln	Ile	Phe	Tyr	Asn
		435					440						445		
Ala	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser									
	450					455									
<210>	67														
<211>	455														
<212>	PRT														
<213>	Искусственная последовательность														
<220>															
<223>	Синтетическая последовательность														
<400>	67														
Leu	Asn	Phe	Arg	Ala	Pro	Pro	Val	Ile	Pro	Asn	Val	Pro	Phe	Leu	Trp
1				5					10					15	
Ala	Trp	Asn	Ala	Pro	Ser	Glu	Phe	Cys	Leu	Gly	Lys	Phe	Asp	Glu	Pro
			20					25					30		
Leu	Asp	Met	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Ile	Gly	Ser	Pro	Arg	Ile	Asn	Ala
		35					40					45			
Thr	Gly	Gln	Gly	Val	Thr	Ile	Phe	Tyr	Val	Asp	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr

Фиг. 15A.54

50						55										60
Pro	Tyr	Ile	Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Gly	Ile	Pro	
65					70					75					80	
Gln	Lys	Ile	Ser	Leu	Gln	Asp	His	Leu	Asp	Lys	Ala	Lys	Lys	Asp	Ile	
				85					90					95		
Thr	Phe	Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp	
			100					105					110			
Glu	Glu	Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	
		115					120					125				
Tyr	Lys	Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu	
	130					135					140					
Ser	Leu	Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala	
145					150					155					160	
Gly	Lys	Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg	
				165					170					175		
Pro	Asn	His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His	
			180					185					190			
His	Tyr	Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile	
		195					200					205				
Lys	Arg	Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu	
	210					215					220					
Tyr	Pro	Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr	
225					230					235					240	
Leu	Tyr	Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile	
				245					250					255		
Pro	Asp	Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val	
			260					265					270			
Phe	Thr	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr	
		275					280					285				
Thr	Phe	Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp	
	290					295					300					
Gly	Thr	Leu	Glu	Asn	Thr	Arg	Thr	Lys	Glu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ile	Lys	
305				310						315					320	
Glu	Tyr	Met	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu	
				325					330					335		
Ala	Ala	Lys	Met	Cys	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys	
			340					345					350			
Ile	Arg	Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asp	Tyr	Leu	His	Leu	Asn	Pro	Asp	
		355					360					365				
Asn	Phe	Ala	Ile	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Gly	Lys	Phe	Thr	Val	Arg	Gly	
	370					375					380					

Фиг. 15А.55

Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
 435 440 445
 Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser
 450 455

 <210> 68
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетическая последовательность

 <400> 68
 Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His

Фиг. 15А.56

	180		185		190												
His	Tyr	Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile		
		195					200					205					
Lys	Arg	Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu		
	210					215					220						
Tyr	Pro	Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr		
225					230					235					240		
Leu	Tyr	Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile		
				245				250						255			
Pro	Asp	Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val		
			260					265					270				
Phe	Thr	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr		
		275					280					285					
Thr	Phe	Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp		
	290					295					300						
Gly	Thr	Trp	Glu	Asn	Thr	Arg	Thr	Lys	Glu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ile	Lys		
305					310					315					320		
Glu	Tyr	Met	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu		
				325					330					335			
Ala	Ala	Lys	Met	Cys	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys		
			340					345					350				
Ile	Arg	Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asp	Tyr	Leu	His	Leu	Asn	Pro	Asp		
		355					360					365					
Asn	Phe	Ala	Ile	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Gly	Lys	Phe	Thr	Val	Arg	Gly		
	370					375					380						
Lys	Pro	Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Phe	Ser	Glu	Lys	Phe	Tyr	Cys		
385					390					395					400		
Ser	Cys	Tyr	Ser	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Glu	Lys	Ala	Asp	Val	Lys	Asp		
				405					410					415			
Thr	Asp	Ala	Val	Asp	Val	Cys	Ile	Ala	Asp	Gly	Val	Cys	Ile	Asp	Ala		
			420					425					430				
Phe	Leu	Lys	Pro	Pro	Met	Glu	Thr	Glu	Glu	Pro	Gln	Ile	Phe	Tyr	Asn		
		435				440						445					
Ala	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser											
	450					455											

<210> 69
 <211> 455
 <212> FRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая последовательность

Фиг. 15А.57

```

<400>      69
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
  1                    5                10                15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
                20                    25                30

Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
          35                    40                45

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
      50                    55                60

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
  65                    70                75                80

Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
                85                    90                95

Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
          100                    105                110

Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
      115                    120                125

Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
  130                    135                140

Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
  145                    150                155                160

Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
          165                    170                175

Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
          180                    185                190

His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
      195                    200                205

Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
  210                    215                220

Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
  225                    230                235                240

Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
          245                    250                255

Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
          260                    265                270

Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
      275                    280                285

Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
  290                    295                300

Gly Thr Leu Ser Ile Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys

```

73/145

ФИГ. 15A.58

```
305                310                315                320
Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Phe Ile Leu Asn Val Thr Leu
                  325                330                335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
                  340                345                350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
                  355                360                365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
                  370                375                380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385                390                395                400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
                  405                410                415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
                  420                425                430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
                  435                440                445
Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser
                  450                455
<210> 70
<211> 455
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность
<220>
<223> Синтетическая последовательность
<400> 70
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
  1              5              10              15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
                20                25                30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
                  35                40                45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
                  50                55                60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
                  65                70                75                80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
                  85                90                95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
                  100                105                110
```

Фиг. 15А.59

Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Leu Ser Ile Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Phe Ile Leu Asn Val Thr Ser
 325 330 335
 Gly Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn

ФИГ. 15А.60

435 440 445
 Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser
 450 455

 <210> 71
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетическая последовательность

 <400> 71
 Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
 1 5 10 15
 Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
 20 25 30
 Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
 35 40 45
 Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr
 50 55 60
 Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys
 65 70 75 80
 Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe
 85 90 95
 Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu
 100 105 110
 Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
 115 120 125
 Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
 130 135 140
 Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys
 145 150 155 160
 Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn
 165 170 175
 His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr
 180 185 190
 Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg
 195 200 205
 Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro
 210 215 220
 Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr
 225 230 235 240

Фиг. 15А.61

Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp
 245 250 255

Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr
 260 265 270

Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe
 275 280 285

Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Thr
 290 295 300

Leu Ser Ile Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala
 325 330 335

Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
 340 345 350

Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
 355 360 365

Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
 370 375 380

Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
 385 390 395 400

Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
 405 410 415

Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu
 420 425 430

Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn Ala Ser
 435 440 445

Pro Ser Thr Leu Ser
 450

<210> 72
 <211> 430
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая последовательность

<400> 72
 Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30

Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45

ФИГ. 15А.62

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80

Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95

Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110

Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140

Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160

Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175

Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190

His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205

Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220

Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240

Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255

Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270

Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285

Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300

Gly Thr Leu Ser Ile Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335

Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350

Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365

Фиг. 15А.63

Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380

Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400

Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415

Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile
 420 425 430

<210> 73
 <211> 433
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая последовательность

<400> 73

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30

Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80

Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95

Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110

Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140

Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160

Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175

Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190

His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205

Фиг. 15А.64

Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Leu Ser Ile Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430

Phe

<210> 74
 <211> 436
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая последовательность

<400> 74
 Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro

Фиг. 15А.65

			20					25				30			
Leu	Asp	Met	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Ile	Gly	Ser	Pro	Arg	Ile	Asn	Ala
		35						40				45			
Thr	Gly	Gln	Gly	Val	Thr	Ile	Phe	Tyr	Val	Asp	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr
	50					55				60					
Pro	Tyr	Ile	Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Gly	Ile	Pro
65					70					75					80
Gln	Lys	Ile	Ser	Leu	Gln	Asp	His	Leu	Asp	Lys	Ala	Lys	Lys	Asp	Ile
				85					90					95	
Thr	Phe	Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp
			100					105					110		
Glu	Glu	Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val
		115					120					125			
Tyr	Lys	Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu
	130					135					140				
Ser	Leu	Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala
145					150					155					160
Gly	Lys	Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg
				165					170					175	
Pro	Asn	His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His
			180					185					190		
His	Tyr	Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile
	195						200					205			
Lys	Arg	Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu
	210					215					220				
Tyr	Pro	Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr
225					230					235					240
Leu	Tyr	Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile
				245					250					255	
Pro	Asp	Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val
			260					265					270		
Phe	Thr	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr
		275					280					285			
Thr	Phe	Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp
	290					295					300				
Gly	Thr	Leu	Ser	Ile	Thr	Arg	Thr	Lys	Glu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ile	Lys
305					310					315					320
Glu	Tyr	Met	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu
				325					330					335	
Ala	Ala	Lys	Met	Cys	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys
			340					345					350		

Фиг. 15А.68

<220>

<223> Синтетическая последовательность

<400> 76

Phe Arg Gly Pro Leu Leu Pro Asn Arg Pro Phe Thr Thr Val Trp Asn
 1 5 10 15
 Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp Met
 20 25 30
 Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly Gln
 35 40 45
 Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ile
 50 55 60
 Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe Tyr
 85 90 95
 Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu Trp
 100 105 110
 Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys Asn
 115 120 125
 Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu Thr
 130 135 140
 Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys Asp
 145 150 155 160
 Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn His
 165 170 175
 Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr Lys
 180 185 190
 Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg Asn
 195 200 205
 Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro Ser
 210 215 220
 Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr Val
 225 230 235 240
 Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp Ala
 245 250 255
 Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr Asp
 260 265 270
 Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe Gly
 275 280 285
 Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Thr Leu

Фиг. 15А.70

Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu
 100 105 110
 Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
 115 120 125
 Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
 130 135 140
 Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys
 145 150 155 160
 Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn
 165 170 175
 His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr
 180 185 190
 Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg
 195 200 205
 Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro
 210 215 220
 Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr
 225 230 235 240
 Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp
 245 250 255
 Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr
 260 265 270
 Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe
 275 280 285
 Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Thr
 290 295 300
 Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala
 325 330 335
 Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
 340 345 350
 Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
 355 360 365
 Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
 370 375 380
 Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
 385 390 395 400
 Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
 405 410 415
 Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu

Фиг. 15А.71

	420	425	430
Lys			
<210>	78		
<211>	431		
<212>	PRT		
<213>	Искусственная последовательность		
<220>			
<223>	Синтетическая последовательность		
<400>	78		
Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp			
1	5	10	15
Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp			
	20	25	30
Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly			
	35	40	45
Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr			
	50	55	60
Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys			
	65	70	75
Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe			
	85	90	95
Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu			
	100	105	110
Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys			
	115	120	125
Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu			
	130	135	140
Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys			
	145	150	155
Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn			
	165	170	175
His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr			
	180	185	190
Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg			
	195	200	205
Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro			
	210	215	220
Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr			
	225	230	235
			240

Фиг. 15А.72

Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp
 245 250 255

Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr
 260 265 270

Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe
 275 280 285

Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Thr
 290 295 300

Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala
 325 330 335

Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
 340 345 350

Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
 355 360 365

Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
 370 375 380

Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
 385 390 395 400

Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
 405 410 415

Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe
 420 425 430

<210> 79
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая последовательность

<400> 79
 Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30

Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60

Фиг. 15А.73

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Ser Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys

Фиг. 15А.74

```

385                390                395                400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
405                410                415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
420                425                430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
435                440                445
Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser
450                455

<210>      80
<211>      451
<212>      PRT
<213>      Искусственная последовательность

<220>
<223>      Синтетическая последовательность

<400>      80
Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp Asn Ala
  1                5                10                15
Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp Met Ser
  20                25                30
Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly Gln Gly
  35                40                45
Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ile Asp
  50                55                60
Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys Ile Ser
  65                70                75                80
Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe Tyr Met
  85                90                95
Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu Trp Arg
  100               105               110
Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys Asn Arg
  115               120               125
Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu Thr Glu
  130               135               140
Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys Asp Phe
  145               150               155               160
Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn His Leu
  165               170               175
Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr Lys Lys
  180               185               190

```

Фиг. 15А.75

Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg Asn Asp
 195 200 205
 Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro Ser Ile
 210 215 220
 Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr Val Arg
 225 230 235 240
 Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp Ala Lys
 245 250 255
 Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr Asp Gln
 260 265 270
 Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe Gly Glu
 275 280 285
 Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Thr Leu Ser
 290 295 300
 Ile Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr Met Asp
 305 310 315 320
 Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala Lys Met
 325 330 335
 Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg Lys Asn
 340 345 350
 Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe Ala Ile
 355 360 365
 Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro Thr Leu
 370 375 380
 Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys Tyr Ser
 385 390 395 400
 Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp Ala Val
 405 410 415
 Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu Lys Pro
 420 425 430
 Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn Ala Ser Pro Ser
 435 440 445
 Thr Leu Ser
 450

<210> 81
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая последовательность

ФИГ. 15А.76

<400> 81
 Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp Asn Ala Pro Ser
 1 5 10 15
 Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp Met Ser Leu Phe
 20 25 30
 Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly Gln Gly Val Thr
 35 40 45
 Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ile Asp Ser Ile
 50 55 60
 Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys Ile Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe Tyr Met Pro Val
 85 90 95
 Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu Trp Arg Pro Thr
 100 105 110
 Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys Asn Arg Ser Ile
 115 120 125
 Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu Thr Glu Ala Thr
 130 135 140
 Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys Asp Phe Leu Val
 145 150 155 160
 Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn His Leu Trp Gly
 165 170 175
 Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr Lys Lys Pro Gly
 180 185 190
 Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg Asn Asp Asp Leu
 195 200 205
 Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu
 210 215 220
 Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr Val Arg Asn Arg
 225 230 235 240
 Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp Ala Lys Ser Pro
 245 250 255
 Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr Asp Gln Val Leu
 260 265 270
 Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe Gly Glu Thr Val
 275 280 285
 Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Thr Leu Ser Ile Thr
 290 295 300
 Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr Met Asp Thr Thr
 305 310 315 320

Фиг. 15А.77

```

Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala Lys Met Cys Ser
                 325                     330                 335

Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg Lys Asn Trp Asn
                 340                     345                 350

Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe Ala Ile Gln Leu
                 355                     360                 365

Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro Thr Leu Glu Asp
                 370                     375                 380

Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys Tyr Ser Thr Leu
                 385                     390                 395                 400

Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp Ala Val Asp Val
                 405                     410                 415

Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu Lys Pro Pro Met
                 420                     425                 430

Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn Ala Ser Pro Ser Thr Leu
                 435                     440                 445

Ser

<210>      82
<211>      432
<212>      PRT
<213>      Искусственная последовательность

<220>
<223>      Синтетическая последовательность

<400>      82
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
   1         5         10                15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
                20                25                30

Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
                 35                 40                 45

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
   50                55                60

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
   65                70                75                80

Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
                 85                 90                 95

Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
   100                105                110

Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
   115                120                125

```

Фиг. 15А.78

Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430

Фиг. 15А.79

<210> 83
 <211> 429
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетическая последовательность

 <400> 83
 Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270

Фиг. 15А.80

Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys
 420 425

 <210> 84
 <211> 426
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетическая последовательность

 <400> 84
 Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110

Фиг. 15А.81

Glu	Glu	Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val
		115					120					125			
Tyr	Lys	Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu
	130					135					140				
Ser	Leu	Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala
145					150					155					160
Gly	Lys	Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg
				165					170						175
Pro	Asn	His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His
			180					185					190		
His	Tyr	Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile
		195					200					205			
Lys	Arg	Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu
	210					215					220				
Tyr	Pro	Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr
225					230					235					240
Leu	Tyr	Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile
				245					250						255
Pro	Asp	Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val
			260					265						270	
Phe	Thr	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr
		275					280					285			
Thr	Phe	Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp
	290					295					300				
Gly	Thr	Trp	Glu	Asn	Thr	Arg	Thr	Lys	Glu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ile	Lys
305					310					315					320
Glu	Tyr	Met	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu
				325					330					335	
Ala	Ala	Lys	Met	Cys	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys
			340					345					350		
Ile	Arg	Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asp	Tyr	Leu	His	Leu	Asn	Pro	Asp
		355					360						365		
Asn	Phe	Ala	Ile	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Gly	Lys	Phe	Thr	Val	Arg	Gly
	370					375					380				
Lys	Pro	Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Phe	Ser	Glu	Lys	Phe	Tyr	Cys
385					390					395					400
Ser	Cys	Tyr	Ser	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Glu	Lys	Ala	Asp	Val	Lys	Asp
				405					410					415	
Thr	Asp	Ala	Val	Asp	Val	Cys	Ile	Ala	Asp						
			420					425							

ФИГ. 15А.82

```

<210>      85
<211>      423
<212>      PRT
<213>      Искусственная последовательность

<220>
<223>      Синтетическая последовательность

<400>      85
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1              5              10              15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
              20              25              30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35              40              45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50              55              60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65              70              75              80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
              85              90              95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
              100              105              110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
              115              120              125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
              130              135              140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
              145              150              155              160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
              165              170              175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
              180              185              190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
              195              200              205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
              210              215              220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
              225              230              235              240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
              245              250              255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
              260              265              270

```

ФИГ. 15А.83

Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Thr Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys
 420
 <210> 86
 <211> 420
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая последовательность
 <400> 86
 Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp

Фиг. 15А.85

```

<210>      87
<211>      433
<212>      PRT
<213>      Искусственная последовательность

<220>
<223>      Синтетическая последовательность

<400>      87
Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
 1                               5                               10                               15
Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
                               20                               25                               30
Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
 35                               40                               45
Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr
 50                               55                               60
Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys
 65                               70                               75
Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe
                               85                               90                               95
Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu
                               100                              105                              110
Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
                               115                              120                              125
Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
                               130                              135                              140
Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys
145                               150                              155                              160
Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn
                               165                              170                              175
His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr
                               180                              185                              190
Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg
195                               200                              205
Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro
210                               215                              220
Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr
225                               230                              235                              240
Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp
                               245                              250                              255
Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr

```

101/145

ФИГ. 15А.86

260 265 270
Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe
275 280 285
Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Ser
290 295 300
Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala
325 330 335
Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
340 345 350
Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
355 360 365
Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
370 375 380
Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
385 390 395 400
Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
405 410 415
Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu
420 425 430

Lys

<210> 88
<211> 435
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 88
Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
1 5 10 15
Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
20 25 30
Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
35 40 45
Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr
50 55 60
Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys
65 70 75 80

Фиг. 15А.87

Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe
 85 90 95
 Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu
 100 105 110
 Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
 115 120 125
 Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
 130 135 140
 Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys
 145 150 155 160
 Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn
 165 170 175
 His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr
 180 185 190
 Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg
 195 200 205
 Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro
 210 215 220
 Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr
 225 230 235 240
 Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp
 245 250 255
 Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr
 260 265 270
 Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe
 275 280 285
 Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Thr
 290 295 300
 Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala
 325 330 335
 Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
 340 345 350
 Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
 355 360 365
 Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
 370 375 380
 Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
 385 390 395 400
 Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp

Фиг. 15А.88

```

                405                410                415
Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu
                420                425                430

Lys Pro Pro
                435

<210>      89
<211>      436
<212>      PRT
<213>      Искусственная последовательность

<220>
<223>      Синтетическая последовательность

<400>      89
Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
  1                5                10                15

Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
                20                25                30

Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
                35                40                45

Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr
  50                55                60

Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys
  65                70                75                80

Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe
                85                90                95

Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu
                100                105                110

Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
                115                120                125

Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
                130                135                140

Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys
                145                150                155                160

Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn
                165                170                175

His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr
                180                185                190

Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg
                195                200                205

Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro
                210                215                220

```

ФИГ. 15А.89

Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr
 225 230 235 240

Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp
 245 250 255

Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr
 260 265 270

Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe
 275 280 285

Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Thr
 290 295 300

Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala
 325 330 335

Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
 340 345 350

Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
 355 360 365

Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
 370 375 380

Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
 385 390 395 400

Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
 405 410 415

Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu
 420 425 430

Lys Pro Pro Met
 435

<210> 90
 <211> 437
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая последовательность

<400> 90
 Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
 1 5 10 15

Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
 20 25 30

Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
 35 40 45

ФИГ. 15А.91

Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
 370 375 380
 Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
 385 390 395 400
 Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
 405 410 415
 Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu
 420 425 430
 Lys Pro Pro Met Glu
 435
 <210> 91
 <211> 438
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая последовательность
 <400> 91
 Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
 1 5 10 15
 Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
 20 25 30
 Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
 35 40 45
 Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr
 50 55 60
 Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys
 65 70 75 80
 Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe
 85 90 95
 Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu
 100 105 110
 Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
 115 120 125
 Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
 130 135 140
 Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys
 145 150 155 160
 Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn
 165 170 175
 His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr
 180 185 190

107/145

Фиг. 15А.92

Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg
195 200 205

Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro
210 215 220

Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr
225 230 235 240

Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp
245 250 255

Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr
260 265 270

Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe
275 280 285

Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Thr
290 295 300

Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala
325 330 335

Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
340 345 350

Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
355 360 365

Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
370 375 380

Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
385 390 395 400

Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
405 410 415

Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu
420 425 430

Lys Pro Pro Met Glu Thr
435

<210> 92
<211> 439
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 92
Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp

Фиг. 15А.93

1				5						10					15
Asn	Ala	Pro	Ser	Glu	Phe	Cys	Leu	Gly	Lys	Phe	Asp	Glu	Pro	Leu	Asp
			20					25					30		
Met	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Ile	Gly	Ser	Pro	Arg	Ile	Asn	Ala	Thr	Gly
		35					40					45			
Gln	Gly	Val	Thr	Ile	Phe	Tyr	Val	Asp	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr	Pro	Tyr
	50					55					60				
Ile	Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Gly	Ile	Pro	Gln	Lys
65					70					75					80
Ile	Ser	Leu	Gln	Asp	His	Leu	Asp	Lys	Ala	Lys	Lys	Asp	Ile	Thr	Phe
				85					90					95	
Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp	Glu	Glu
			100					105						110	
Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Tyr	Lys
		115					120					125			
Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu	Ser	Leu
130						135					140				
Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala	Gly	Lys
145					150					155					160
Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg	Pro	Asn
				165					170					175	
His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His	His	Tyr
			180					185					190		
Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile	Lys	Arg
		195				200						205			
Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu	Tyr	Pro
210						215					220				
Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr	Leu	Tyr
225				230						235					240
Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile	Pro	Asp
			245						250					255	
Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val	Phe	Thr
			260				265						270		
Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr	Thr	Phe
		275				280						285			
Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp	Gly	Thr
	290					295					300				
Trp	Glu	Asn	Thr	Arg	Thr	Lys	Glu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ile	Lys	Glu	Tyr
305					310					315					320
Met	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu	Ala	Ala
				325					330					335	

Фиг. 15А.94

Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
 340 345 350
 Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
 355 360
 Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
 370 375 380
 Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
 385 390 395 400
 Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
 405 410 415
 Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu
 420 425 430
 Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu
 435
 <210> 93
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая последовательность
 <400> 93
 Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala
 1 5 10 15
 Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu
 20 25 30
 Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr
 35 40 45
 Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro
 50 55 60
 Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln
 65 70 75 80
 Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr
 85 90 95
 Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu
 100 105 110
 Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr
 115 120 125
 Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser
 130 135 140
 Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly

111/145

Фиг. 15А.96

<211> 452
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 94
Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp Asn
1 5 10 15
Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp Met
20 25 30
Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly Gln
35 40 45
Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ile
50 55 60
Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys Ile
65 70 75 80
Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe Tyr
85 90 95
Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu Trp
100 105 110
Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys Asn
115 120 125
Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu Thr
130 135 140
Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys Asp
145 150 155 160
Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn His
165 170 175
Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr Lys
180 185 190
Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg Asn
195 200 205
Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro Ser
210 215 220
Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr Val
225 230 235 240
Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp Ala
245 250 255
Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr Asp
260 265 270
Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe Gly

112/145

Фиг. 15А.97

```

                275                280                285
Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Thr Leu
  290                295                300
Ser Ile Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr Met
  305                310                315
Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala Lys
  325                330                335
Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg Lys
  340                345                350
Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe Ala
  355                360                365
Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro Thr
  370                375                380
Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys Tyr
  385                390                395
Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp Ala
  405                410                415
Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu Lys
  420                425                430
Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn Ala Ser Pro
  435                440                445
Ser Thr Leu Ser
  450

<210>      95
<211>      450
<212>      PRT
<213>      Искусственная последовательность

<220>
<223>      Синтетическая последовательность

<400>      95
Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp Asn Ala Pro
  1                5                10                15
Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp Met Ser Leu
  20                25
Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly Gln Gly Val
  35                40                45
Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ile Asp Ser
  50                55                60
Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys Ile Ser Leu
  65                70                75                80
```

Фиг. 15А.98

Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe Tyr Met Pro
 85 90 95
 Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu Trp Arg Pro
 100 105 110
 Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys Asn Arg Ser
 115 120 125
 Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu Thr Glu Ala
 130 135 140
 Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys Asp Phe Leu
 145 150 155 160
 Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn His Leu Trp
 165 170 175
 Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr Lys Lys Pro
 180 185 190
 Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg Asn Asp Asp
 195 200 205
 Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro Ser Ile Tyr
 210 215 220
 Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr Val Arg Asn
 225 230 235 240
 Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp Ala Lys Ser
 245 250 255
 Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr Asp Gln Val
 260 265 270
 Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe Gly Glu Thr
 275 280 285
 Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Thr Leu Ser Ile
 290 295 300
 Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr Met Asp Thr
 305 310 315 320
 Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala Lys Met Cys
 325 330 335
 Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg Lys Asn Trp
 340 345 350
 Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe Ala Ile Gln
 355 360 365
 Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro Thr Leu Glu
 370 375 380
 Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys Tyr Ser Thr
 385 390 395 400
 Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp Ala Val Asp

Фиг. 15А.99

405 410 415
 Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu Lys Pro Pro
 420 425 430
 Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn Ala Ser Pro Ser Thr
 435 440 445
 Leu Ser
 450

 <210> 96
 <211> 428
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетическая последовательность

 <400> 96
 Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
 1 5 10 15
 Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
 20 25 30
 Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
 35 40 45
 Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr
 50 55 60
 Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys
 65 70 75 80
 Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe
 85 90 95
 Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu
 100 105 110
 Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
 115 120 125
 Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
 130 135 140
 Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys
 145 150 155 160
 Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn
 165 170 175
 His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr
 180 185 190
 Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg
 195 200 205

115/145

Фиг. 15А.100

Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro
210 215 220

Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr
225 230 235 240

Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp
245 250 255

Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr
260 265 270

Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe
275 280 285

Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Ser
290 295 300

Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala
325 330 335

Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
340 345 350

Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
355 360 365

Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
370 375 380

Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
385 390 395 400

Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
405 410 415

Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile
420 425

<210> 97
<211> 429
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 97
Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
1 5 10 15

Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
20 25 30

Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
35 40 45

Фиг. 15А.101

Gln	Gly	Val	Thr	Ile	Phe	Tyr	Val	Asp	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr	Pro	Tyr
	50					55					60				
Ile	Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Gly	Ile	Pro	Gln	Lys
65					70					75					80
Ile	Ser	Leu	Gln	Asp	His	Leu	Asp	Lys	Ala	Lys	Lys	Asp	Ile	Thr	Phe
				85					90					95	
Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp	Glu	Glu
			100					105					110		
Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Tyr	Lys
		115					120					125			
Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu	Ser	Leu
130						135					140				
Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala	Gly	Lys
145					150					155					160
Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg	Pro	Asn
				165					170					175	
His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His	His	Tyr
			180					185					190		
Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile	Lys	Arg
		195					200					205			
Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu	Tyr	Pro
210						215					220				
Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr	Leu	Tyr
225					230					235					240
Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile	Pro	Asp
				245					250					255	
Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val	Phe	Thr
			260					265					270		
Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr	Thr	Phe
		275					280					285			
Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp	Gly	Ser
	290					295					300				
Trp	Glu	Asn	Thr	Arg	Thr	Lys	Glu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ile	Lys	Glu	Tyr
305					310					315					320
Met	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu	Ala	Ala
				325						330				335	
Lys	Met	Cys	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys	Ile	Arg
			340					345					350		
Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asp	Tyr	Leu	His	Leu	Asn	Pro	Asp	Asn	Phe
		355					360					365			

117/145

Фиг. 15A.102

Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
370 375 380

Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
385 390 395 400

Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
405 410 415

Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp
420 425

<210> 98
<211> 430
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая последовательность

<400> 98
Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
1 5 10 15
Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
20 25 30
Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
35 40 45
Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr
50 55 60
Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys
65 70 75 80
Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe
85 90 95
Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu
100 105 110
Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
115 120 125
Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
130 135 140
Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys
145 150 155 160
Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn
165 170 175
His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr
180 185 190
Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg
195 200 205

ФИГ. 15А.103

Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro
 210 215 220
 Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr
 225 230 235 240
 Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp
 245 250 255
 Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr
 260 265 270
 Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe
 275 280 285
 Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Ser
 290 295 300
 Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala
 325 330 335
 Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
 340 345 350
 Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
 355 360 365
 Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
 370 375 380
 Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
 385 390 395 400
 Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
 405 410 415
 Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430

<210> 99
 <211> 431
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая последовательность

<400> 99
 Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
 1 5 10 15

Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
 20 25 30

Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly

ФИГ. 15А.104

	35						40							45			
Gln	Gly	Val	Thr	Ile	Phe	Tyr	Val	Asp	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr	Pro	Tyr		
	50					55					60						
Ile	Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Gly	Ile	Pro	Gln	Lys		
65					70					75					80		
Ile	Ser	Leu	Gln	Asp	His	Leu	Asp	Lys	Ala	Lys	Lys	Asp	Ile	Thr	Phe		
				85					90					95			
Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp	Glu	Glu		
			100					105						110			
Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Tyr	Lys		
		115					120						125				
Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu	Ser	Leu		
130						135					140						
Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala	Gly	Lys		
145					150					155					160		
Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg	Pro	Asn		
				165					170						175		
His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His	His	Tyr		
			180					185					190				
Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile	Lys	Arg		
		195					200					205					
Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu	Tyr	Pro		
210						215					220						
Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr	Leu	Tyr		
225					230					235					240		
Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile	Pro	Asp		
				245					250						255		
Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val	Phe	Thr		
			260					265					270				
Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr	Thr	Phe		
		275					280					285					
Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp	Gly	Ser		
290						295						300					
Trp	Glu	Asn	Thr	Arg	Thr	Lys	Glu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ile	Lys	Glu	Tyr		
305					310					315					320		
Met	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu	Ala	Ala		
				325					330						335		
Lys	Met	Cys	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys	Ile	Arg		
			340					345					350				
Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asp	Tyr	Leu	His	Leu	Asn	Pro	Asp	Asn	Phe		
		355					360					365					

Фиг. 15A.105

Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
 370 375 380

Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
 385 390 395 400

Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
 405 410 415

Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe
 420 425 430

<210> 100
 <211> 441
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая последовательность

<400> 100
 Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
 1 5 10 15

Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
 20 25 30

Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
 35 40 45

Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr
 50 55 60

Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys
 65 70 75 80

Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe
 85 90 95

Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu
 100 105 110

Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
 115 120 125

Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
 130 135 140

Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys
 145 150 155 160

Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn
 165 170 175

His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr
 180 185 190

ФИГ. 15А.106

Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg
 195 200 205
 Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro
 210 215 220
 Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr
 225 230 235 240
 Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp
 245 250 255
 Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr
 260 265 270
 Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe
 275 280 285
 Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Thr
 290 295 300
 Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala
 325 330 335
 Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
 340 345 350
 Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
 355 360 365
 Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
 370 375 380
 Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
 385 390 395 400
 Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
 405 410 415
 Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu
 420 425 430
 Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro
 435 440

<210> 101
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая последовательность

<400> 101
 Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp

Фиг. 15А.107

1				5						10					15
Asn	Ala	Pro	Ser	Glu	Phe	Cys	Leu	Gly	Lys	Phe	Asp	Glu	Pro	Leu	Asp
			20					25					30		
Met	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Ile	Gly	Ser	Pro	Arg	Ile	Asn	Ala	Thr	Gly
		35					40					45			
Gln	Gly	Val	Thr	Ile	Phe	Tyr	Val	Asp	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr	Pro	Tyr
		50				55					60				
Ile	Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Gly	Ile	Pro	Gln	Lys
65					70					75					80
Ile	Ser	Leu	Gln	Asp	His	Leu	Asp	Lys	Ala	Lys	Lys	Asp	Ile	Thr	Phe
				85					90					95	
Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp	Glu	Glu
			100					105					110		
Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Tyr	Lys
			115				120					125			
Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu	Ser	Leu
130						135					140				
Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala	Gly	Lys
145					150					155					160
Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg	Pro	Asn
				165					170					175	
His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His	His	Tyr
			180					185					190		
Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile	Lys	Arg
		195				200						205			
Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu	Tyr	Pro
210						215					220				
Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr	Leu	Tyr
225					230					235					240
Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile	Pro	Asp
				245					250					255	
Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val	Phe	Thr
			260					265					270		
Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr	Thr	Phe
		275				280						285			
Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp	Gly	Thr
	290					295					300				
Trp	Glu	Asn	Thr	Arg	Thr	Lys	Glu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ile	Lys	Glu	Tyr
305					310					315					320
Met	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu	Ala	Ala
				325					330					335	

ФИГ. 15А.108

Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
 340 345 350
 Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
 355 360 365
 Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
 370 375 380
 Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
 385 390 395 400
 Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
 405 410 415
 Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu
 420 425 430
 Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile
 435 440

<210> 102
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая последовательность

<400> 102
 Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
 1 5 10 15
 Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
 20 25 30
 Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
 35 40 45
 Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr
 50 55 60
 Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys
 65 70 75 80
 Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe
 85 90 95
 Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu
 100 105 110
 Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
 115 120 125
 Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
 130 135 140
 Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys

ФИГ. 15А.110

<220>

<223> Синтетическая последовательность

<400> 103

Phe	Arg	Ala	Pro	Pro	Val	Ile	Pro	Asn	Val	Pro	Phe	Leu	Trp	Ala	Trp
1				5					10					15	
Asn	Ala	Pro	Ser	Glu	Phe	Cys	Leu	Gly	Lys	Phe	Asp	Glu	Pro	Leu	Asp
			20					25					30		
Met	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Ile	Gly	Ser	Pro	Arg	Ile	Asn	Ala	Thr	Gly
		35					40					45			
Gln	Gly	Val	Thr	Ile	Phe	Tyr	Val	Asp	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr	Pro	Tyr
	50					55					60				
Ile	Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Gly	Ile	Pro	Gln	Lys
65					70					75					80
Ile	Ser	Leu	Gln	Asp	His	Leu	Asp	Lys	Ala	Lys	Lys	Asp	Ile	Thr	Phe
				85					90						95
Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp	Glu	Glu
			100					105						110	
Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Tyr	Lys
		115					120					125			
Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu	Ser	Leu
130						135					140				
Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala	Gly	Lys
145					150					155					160
Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg	Pro	Asn
			165						170					175	
His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His	His	Tyr
			180					185					190		
Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile	Lys	Arg
		195				200						205			
Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu	Tyr	Pro
210						215					220				
Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr	Leu	Tyr
225					230					235					240
Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile	Pro	Asp
			245						250					255	
Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val	Phe	Thr
			260					265					270		
Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr	Thr	Phe
		275					280					285			
Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp	Gly	Thr

Фиг. 15А.112

Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
 115 120 125
 Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
 130 135 140
 Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys
 145 150 155 160
 Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn
 165 170 175
 His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr
 180 185 190
 Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg
 195 200 205
 Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro
 210 215 220
 Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr
 225 230 235 240
 Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp
 245 250 255
 Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr
 260 265 270
 Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe
 275 280 285
 Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Thr
 290 295 300
 Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala
 325 330 335
 Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
 340 345 350
 Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
 355 360 365
 Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
 370 375 380
 Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
 385 390 395 400
 Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
 405 410 415
 Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu
 420 425 430
 Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn Ala Ser

Фиг. 15А.113

	435		440		445
Pro					
<210>	105				
<211>	451				
<212>	PRT				
<213>	Искусственная последовательность				
<220>					
<223>	Синтетическая последовательность				
<400>	105				
Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp					
1		5		10	15
Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp					
	20		25		30
Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly					
	35		40		45
Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr					
	50		55		60
Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys					
	65		70		75
Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe					
		85		90	95
Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu					
	100		105		110
Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys					
	115		120		125
Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu					
	130		135		140
Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys					
	145		150		155
Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn					
		165		170	175
His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr					
	180		185		190
Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg					
	195		200		205
Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro					
	210		215		220
Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr					
	225		230		235
					240

ФИГ. 15А.114

Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp
 245 250 255
 Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr
 260 265 270
 Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe
 275 280 285
 Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Thr
 290 295 300
 Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala
 325 330 335
 Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
 340 345 350
 Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
 355 360 365
 Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
 370 375 380
 Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
 385 390 395 400
 Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
 405 410 415
 Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu
 420 425 430
 Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn Ala Ser
 435 440 445
 Pro Ser Thr
 450

<210> 106
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая последовательность

<400> 106
 Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45

Фиг. 15А.115

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175
 Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Gly Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365

Фиг. 15А.116

Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
 435 440 445
 Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser
 450 455

 <210> 107
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетическая последовательность

 <400> 107
 Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
 100 105 110
 Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
 115 120 125
 Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
 130 135 140
 Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
 145 150 155 160
 Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
 165 170 175

ФИГ. 15А.117

Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
 180 185 190
 His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
 195 200 205
 Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
 210 215 220
 Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
 245 250 255
 Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
 260 265 270
 Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
 275 280 285
 Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
 290 295 300
 Gly Ala Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
 435 440 445
 Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser
 450 455

<210> 108
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

Фиг. 15А.118

<220>

<223> Синтетическая последовательность

<400> 108

Leu	Asn	Phe	Arg	Ala	Pro	Pro	Val	Ile	Pro	Asn	Val	Pro	Phe	Leu	Trp	1	5	10	15
Ala	Trp	Asn	Ala	Pro	Ser	Glu	Phe	Cys	Leu	Gly	Lys	Phe	Asp	Glu	Pro	20	25	30	
Leu	Asp	Met	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Ile	Gly	Ser	Pro	Arg	Ile	Asn	Ala	35	40	45	
Thr	Gly	Gln	Gly	Val	Thr	Ile	Phe	Tyr	Val	Asp	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr	50	55	60	
Pro	Tyr	Ile	Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Gly	Ile	Pro	65	70	75	80
Gln	Lys	Ile	Ser	Leu	Gln	Asp	His	Leu	Asp	Lys	Ala	Lys	Lys	Asp	Ile	85	90	95	
Thr	Phe	Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp	100	105	110	
Glu	Glu	Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	115	120	125	
Tyr	Lys	Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu	130	135	140	
Ser	Leu	Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala	145	150	155	160
Gly	Lys	Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg	165	170	175	
Pro	Asn	His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His	180	185	190	
His	Tyr	Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile	195	200	205	
Lys	Arg	Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu	210	215	220	
Tyr	Pro	Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr	225	230	235	240
Leu	Tyr	Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile	245	250	255	
Pro	Asp	Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val	260	265	270	
Phe	Thr	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr	275	280	285	
Thr	Phe	Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp	290	295	300	

Фиг. 15А.119

Gly Cys Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
 325 330 335
 Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
 340 345 350
 Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
 355 360 365
 Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
 370 375 380
 Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
 385 390 395 400
 Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
 405 410 415
 Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
 420 425 430
 Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
 435 440 445
 Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser
 450 455

 <210> 109
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

 <220>
 <223> Синтетическая последовательность

 <400> 109
 Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
 1 5 10 15
 Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
 20 25 30
 Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
 35 40 45
 Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
 50 55 60
 Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
 65 70 75 80
 Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
 85 90 95
 Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp

ФИГ. 15А.120

				100						105						110			
Glu	Glu	Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val				
		115					120					125							
Tyr	Lys	Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu				
	130					135					140								
Ser	Leu	Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala				
145					150					155					160				
Gly	Lys	Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg				
			165						170					175					
Pro	Asn	His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His				
			180					185					190						
His	Tyr	Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile				
		195					200					205							
Lys	Arg	Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu				
	210					215					220								
Tyr	Pro	Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr				
225					230					235					240				
Leu	Tyr	Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile				
				245					250					255					
Pro	Asp	Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val				
		260						265					270						
Phe	Thr	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr				
		275					280					285							
Thr	Phe	Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp				
	290					295					300								
Gly	Asp	Trp	Glu	Asn	Thr	Arg	Thr	Lys	Glu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ile	Lys				
305					310					315				320					
Glu	Tyr	Met	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu				
				325					330					335					
Ala	Ala	Lys	Met	Cys	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys				
			340					345					350						
Ile	Arg	Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asp	Tyr	Leu	His	Leu	Asn	Pro	Asp				
		355					360					365							
Asn	Phe	Ala	Ile	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Gly	Lys	Phe	Thr	Val	Arg	Gly				
	370					375					380								
Lys	Pro	Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Phe	Ser	Glu	Lys	Phe	Tyr	Cys				
385					390					395				400					
Ser	Cys	Tyr	Ser	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Glu	Lys	Ala	Asp	Val	Lys	Asp				
				405					410					415					
Thr	Asp	Ala	Val	Asp	Val	Cys	Ile	Ala	Asp	Gly	Val	Cys	Ile	Asp	Ala				
			420					425					430						

Фиг. 15A.121

Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
 435 440 445

Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser
 450 455

<210> 110
 <211> 431
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность
 <220>
 <223> Синтетическая последовательность

<400> 110
 Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
 1 5 10 15
 Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
 20 25 30
 Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
 35 40 45
 Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr
 50 55 60
 Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys
 65 70 75 80
 Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe
 85 90 95
 Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu
 100 105 110
 Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
 115 120 125
 Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
 130 135 140
 Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys
 145 150 155 160
 Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn
 165 170 175
 His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr
 180 185 190
 Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg
 195 200 205
 Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro
 210 215 220
 Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr

Фиг. 15А.123

	50					55						60							
Ile	Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Gly	Ile	Pro	Gln	Lys				
65					70					75					80				
Ile	Ser	Leu	Gln	Asp	His	Leu	Asp	Lys	Ala	Lys	Lys	Asp	Ile	Thr	Phe				
				85					90					95					
Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp	Glu	Glu				
			100					105					110						
Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Tyr	Lys				
		115					120					125							
Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu	Ser	Leu				
130						135					140								
Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala	Gly	Lys				
145					150					155					160				
Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg	Pro	Asn				
				165					170						175				
His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His	His	Tyr				
			180					185					190						
Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile	Lys	Arg				
		195				200						205							
Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu	Tyr	Pro				
210						215					220								
Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr	Leu	Tyr				
225					230				235						240				
Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile	Pro	Asp				
				245					250					255					
Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val	Phe	Thr				
			260					265					270						
Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr	Thr	Phe				
		275					280					285							
Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp	Gly	Thr				
	290					295						300							
Leu	Glu	Asn	Thr	Arg	Thr	Lys	Glu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ile	Lys	Glu	Tyr				
305					310					315					320				
Met	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu	Ala	Ala				
				325						330				335					
Lys	Met	Cys	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys	Ile	Arg				
			340					345					350						
Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asp	Tyr	Leu	His	Leu	Asn	Pro	Asp	Asn	Phe				
		355					360					365							
Ala	Ile	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Gly	Lys	Phe	Thr	Val	Arg	Gly	Lys	Pro				
370						375						380							

ФИГ. 15А.124

Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
385 390 395 400

Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
405 410 415

Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe
420 425 430

<210> 112

<211> 431

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая последовательность

<400> 112

Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
1 5 10 15

Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
20 25 30

Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
35 40 45

Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr
50 55 60

Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys
65 70 75 80

Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe
85 90 95

Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu
100 105 110

Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
115 120 125

Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
130 135 140

Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys
145 150 155 160

Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn
165 170 175

His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr
180 185 190

Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg
195 200 205

Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro
210 215 220

Фиг. 15А.125

Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr
 225 230 235 240
 Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp
 245 250 255
 Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr
 260 265 270
 Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe
 275 280 285
 Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Ala
 290 295 300
 Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala
 325 330 335
 Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
 340 345 350
 Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
 355 360 365
 Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
 370 375 380
 Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
 385 390 395 400
 Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
 405 410 415
 Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe
 420 425 430

<210> 113
 <211> 431
 <212> PRT
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая последовательность

<400> 113
 Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
 1 5 10 15
 Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
 20 25 30
 Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
 35 40 45

ФИГ. 15А.126

Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr
 50 55 60

Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys
 65 70 75 80

Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe
 85 90 95

Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu
 100 105 110

Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
 115 120 125

Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
 130 135 140

Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys
 145 150 155 160

Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn
 165 170 175

His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr
 180 185 190

Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg
 195 200 205

Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu Tyr Pro
 210 215 220

Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr Leu Tyr
 225 230 235 240

Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp
 245 250 255

Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val Phe Thr
 260 265 270

Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr Thr Phe
 275 280 285

Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp Gly Gly
 290 295 300

Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Glu Tyr
 305 310 315 320

Met Asp Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala
 325 330 335

Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Ile Arg
 340 345 350

Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp Asn Phe
 355 360 365

Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro

ФИГ. 15А.127

```

          370                375                380
Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
385                390                395                400

Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
                405                410                415

Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe
                420                425                430

<210>      114
<211>      431
<212>      PRT
<213>      Искусственная последовательность

<220>
<223>      Синтетическая последовательность

<400>      114
Phe Arg Gly Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp Ala Trp
 1                5                10                15

Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro Leu Asp
                20                25                30

Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala Thr Gly
                35                40                45

Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro Tyr
                50                55                60

Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro Gln Lys
 65                70                75                80

Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile Thr Phe
                85                90                95

Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu
                100                105                110

Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr Lys
                115                120                125

Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu Ser Leu
                130                135                140

Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala Gly Lys
 145                150                155                160

Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro Asn
                165                170                175

His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His His Tyr
                180                185                190

Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile Lys Arg

```

ФИГ. 15А.128

	195		200		205														
Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu	Tyr	Pro				
	210					215					220								
Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr	Leu	Tyr				
225					230					235				240					
Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile	Pro	Asp				
				245					250					255					
Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val	Phe	Thr				
			260					265					270						
Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr	Thr	Phe				
		275					280					285							
Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp	Gly	Ser				
	290					295					300								
Trp	Glu	Asn	Thr	Arg	Thr	Lys	Glu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ile	Lys	Glu	Tyr				
305					310					315									
Met	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu	Ala	Ala				
				325					330					335					
Lys	Met	Cys	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys	Ile	Arg				
			340					345					350						
Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asp	Tyr	Leu	His	Leu	Asn	Pro	Asp	Asn	Phe				
		355					360					365							
Ala	Ile	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Gly	Lys	Phe	Thr	Val	Arg	Gly	Lys	Pro				
	370					375					380								
Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Phe	Ser	Glu	Lys	Phe	Tyr	Cys	Ser	Cys				
385					390					395									
Tyr	Ser	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Glu	Lys	Ala	Asp	Val	Lys	Asp	Thr	Asp				
				405					410					415					
Ala	Val	Asp	Val	Cys	Ile	Ala	Asp	Gly	Val	Cys	Ile	Asp	Ala	Phe					
			420					425					430						
<210>	115																		
<211>	431																		
<212>	PRT																		
<213>	Искусственная последовательность																		
<220>																			
<223>	Синтетическая последовательность																		
<400>	115																		
Phe	Arg	Gly	Pro	Pro	Val	Ile	Pro	Asn	Val	Pro	Phe	Leu	Trp	Ala	Trp				
1				5				10						15					
Asn	Ala	Pro	Ser	Glu	Phe	Cys	Leu	Gly	Lys	Phe	Asp	Glu	Pro	Leu	Asp				
			20					25					30						
Met	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Ile	Gly	Ser	Pro	Arg	Ile	Asn	Ala	Thr	Gly				

Фиг. 15А.129

			35					40						45			
Gln	Gly	Val	Thr	Ile	Phe	Tyr	Val	Asp	Arg	Leu	Gly	Tyr	Tyr	Pro	Tyr		
	50					55					60						
Ile	Asp	Ser	Ile	Thr	Gly	Val	Thr	Val	Asn	Gly	Gly	Ile	Pro	Gln	Lys		
65					70					75					80		
Ile	Ser	Leu	Gln	Asp	His	Leu	Asp	Lys	Ala	Lys	Lys	Asp	Ile	Thr	Phe		
				85					90					95			
Tyr	Met	Pro	Val	Asp	Asn	Leu	Gly	Met	Ala	Val	Ile	Asp	Trp	Glu	Glu		
			100					105					110				
Trp	Arg	Pro	Thr	Trp	Ala	Arg	Asn	Trp	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Tyr	Lys		
		115					120					125					
Asn	Arg	Ser	Ile	Glu	Leu	Val	Gln	Gln	Gln	Asn	Val	Gln	Leu	Ser	Leu		
	130						135				140						
Thr	Glu	Ala	Thr	Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Phe	Glu	Lys	Ala	Gly	Lys		
145					150					155					160		
Asp	Phe	Leu	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Leu	Gly	Lys	Leu	Leu	Arg	Pro	Asn		
				165					170					175			
His	Leu	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asp	Cys	Tyr	Asn	His	His	Tyr		
			180					185					190				
Lys	Lys	Pro	Gly	Tyr	Asn	Gly	Ser	Cys	Phe	Asn	Val	Glu	Ile	Lys	Arg		
		195					200					205					
Asn	Asp	Asp	Leu	Ser	Trp	Leu	Trp	Asn	Glu	Ser	Thr	Ala	Leu	Tyr	Pro		
	210						215				220						
Ser	Ile	Tyr	Leu	Asn	Thr	Gln	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Ala	Thr	Leu	Tyr		
225					230					235					240		
Val	Arg	Asn	Arg	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Arg	Val	Ser	Lys	Ile	Pro	Asp		
				245					250					255			
Ala	Lys	Ser	Pro	Leu	Pro	Val	Phe	Ala	Tyr	Thr	Arg	Ile	Val	Phe	Thr		
			260					265					270				
Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Leu	Ser	Gln	Asp	Glu	Leu	Val	Tyr	Thr	Phe		
		275						280					285				
Gly	Glu	Thr	Val	Ala	Leu	Gly	Ala	Ser	Gly	Ile	Val	Ile	Trp	Gly	Ser		
	290					295					300						
Trp	Glu	Asn	Thr	Arg	Thr	Lys	Glu	Ser	Cys	Gln	Ala	Ile	Lys	Glu	Tyr		
305					310					315					320		
Met	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn	Pro	Tyr	Ile	Ile	Asn	Val	Thr	Leu	Ala	Ala		
				325					330					335			
Lys	Met	Cys	Ser	Gln	Val	Leu	Cys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Cys	Ile	Arg		
			340					345					350				
Lys	Asn	Trp	Asn	Ser	Ser	Asp	Tyr	Leu	His	Leu	Asn	Pro	Asp	Asn	Phe		
		355					360						365				

ФИГ. 15А.130

Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly Lys Pro
370 375 380

Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys Ser Cys
385 390 395 400

Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp Thr Asp
405 410 415

Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala Phe
420 425 430