



УКРАЇНА

(19) **UA**
(51) МПК

(11) **129265**

(13) **C2**

C07K 16/26 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2021 04194**

(22) Дата подання заявки: **08.01.2020**

(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **06.03.2025**

(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **62/789,828,
62/840,967,
62/841,585,
62/872,983**

(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **08.01.2019,
30.04.2019,
01.05.2019,
11.07.2019**

(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **US,
US,
US,
US**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **05.10.2021, Бюл.№ 40**

(46) Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **05.03.2025, Бюл.№ 10**

(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/US2020/012790,
08.01.2020**

(72) Винахідник(и):

**Кеді Роджер Кей. (DK),
Сміт Джеффрі Ті.Л. (DK),
Гірман Джозеф (DK),
Шеффлер Барбара (DK),
Мехта Лахар (DK)**

(73) Володілець (володільці):

**Х. ЛУННБЕК А/С,
Ottiliavej 9, 2500 Valby, Denmark (DK)**

(74) Представник:

**Кістерський Кирило Арсенійович,
реєстр. №207**

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

**US 2012/0294797 A1, 22.11.2012
KOPRUSZINSKI et al. Prevention of stress- or
nitric oxide donor-induced medication overuse
headache by a calcitonin gene-related peptide
antibody in rodents. Cephalalgia. 2017. Vol.
37. No. 6. P. 560 - 570
US 2012/0114741 A1, 10.05.2012
STEPHEN D. SILBERSTEIN et al.
Fremanezumab for the Preventive Treatment
of Chronic Migraine. THE NEW ENGLAND
JOURNAL OF MEDICINE. 30.11.2017. Vol.
377. No. 22. P. 2113-2122
SILBERSTEIN S. The impact of
fremanezumab on medication overuse in
patients with chronic migraine2018. Embase.
01.01.2018. Database accession no. EMB-
624431011**

(54) ЛІКУВАННЯ ГОЛОВНОГО БОЛЮ ПРИ НАДМІРНОМУ ЗАСТОСУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ АНТИТІЛАМИ ДО CGRP АБО CGRP-R

(57) Реферат:

Винахід стосується застосування антитіла до CGRP у лікуванні або профілактиці головного болю, спричиненого надмірним застосуванням ліків, де зазначене антитіло до CGRP містить варіабельний поліпептид легкого ланцюга SEQ ID NO: 222 та варіабельний поліпептид важкого ланцюга SEQ ID NO: 202.

UA 129265 C2

Для цієї заявки заявляється пріоритет за попередньою заявкою на патент США № 62/840967, поданою 30 квітня 2019 року (номер справи патентного повіреного 1143257.008800), за попередньою заявкою на патент США № 62/841585, поданою 1 травня 2019 року (номер справи патентного повіреного 1143257.008801), і за попередньою заявкою на патент США № 62/872983, поданою 11 липня 2019 року (номер справи патентного повіреного 1143257.008802), всі з яких включені в даний документ у повному обсязі шляхом посилання.

РОЗКРИТТЯ ПЕРЕЛІКУ ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

Ця заявка містить перелік послідовностей, який був поданий в форматі ASCII за допомогою EFS-Web і цим включений шляхом посилання у повному обсязі. Зазначена ASCII-копія, створена 11 грудня 2019 року, має назву "1143257o008803.txt" і розмір 357503 байт.

Рівень техніки

Галузь техніки

Цей винахід стосується антитіл і їх фрагментів (включаючи Fab-фрагменти), які специфічно зв'язуються з кальцитонін-ген-зв'язаним пептидом людини (надалі "CGRP"), або антитіл і їх фрагментів (включаючи Fab-фрагменти), які специфічно зв'язуються з рецептором кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду людини (надалі "CGRP-R"), і способів попередження або лікування захворювань і порушень, асоційованих з CGRP, таких як головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, шляхом введення зазначених антитіл або їх фрагментів.

Опис попереднього рівня техніки

Кальцитонін-ген-зв'язаний пептид (CGRP) продукується у вигляді багатофункціонального нейропептиду довжиною 37 амінокислот. У людини зустрічаються дві форми CGRP, CGRP-альфа і CGRP-бета, і вони володіють аналогічною активністю. У людини CGRP-альфа і CGRP-бета відрізняються трьома амінокислотами і походять від різних генів. CGRP вивільняється з безлічі тканин, як наприклад, трійчастого нерва, які при активації вивільняють нейропептиди в межах оболонок головного мозку, опосередковуючи нейрогенне запалення, яке характеризується розширенням судин, проникністю судин і руйнуванням стовбурових клітин. Durham, P.L., New Eng. J. Med., 350 (11):1073-75 (2004). Біологічні ефекти CGRP опосередковуються рецептором CGRP (CGRP-R), який складається з семипрохідного трансмембранного компонента в поєднанні з рецептор-асоційованим мембранним білком (RAMP). CGRP-R додатково вимагає активності рецепторного білка-компонента (RCP), який необхідний для ефективного спряження з аденілатциклазою через G-білки і продукування cAMP. Doods, H., Curr. Op. Invest. Drugs, 2(9):1261-68 (2001).

Мігрень являє собою нейроваскулярний розлад, що вражає приблизно 10 % дорослого населення США, і він, як правило, супроводжується сильними головними болями. Вважається, що CGRP грає важливу роль в розвитку мігрені. Відомо, що кілька компаній, тобто Amgen, Eli Lilly, Teva і Alder Biopharmaceuticals (недавно придбана Lundbeck A/S), розробили антитіла до CGRP і CGRP-R для застосування в лікуванні або попередженні головних болів при мігрені. Заявник цієї заявки на патент раніше подавав заявки на патенти, пов'язані з антитілами до CGRP і шляхами їх застосування, включаючи заявку PCT, подану 21 травня 2012 року і опубліковану як WO/2012/162243, якій дана назва "ANTI-CGRP COMPOSITIONS AND USE THEREOF", заявку PCT, подану 21 травня 2012 року і опубліковану як WO/2012/162257, якій дана назва "USE OF ANTI-CGRP ANTIBODIES AND ANTIBODY FRAGMENTS TO PREVENT OR INHIBIT PHOTOPHOBIA OR LIGHT AVERSION IN SUBJECTS IN NEED THEREOF, ESPECIALLY MIGRAINE SUFFERERS", заявку PCT, подану 21 травня 2012 року і опубліковану як WO/2012/162253, якій дана назва "USE OF ANTI-CGRP OR ANTI-CGRP-R ANTIBODIES OR ANTIBODY FRAGMENTS TO TREAT OR PREVENT CHRONIC AND ACUTE FORMS OF DIARRHEA", і заявку PCT, подану 3 липня 2014 року і опубліковану як WO/2015/003122, якій дана назва "REGULATION OF GLUCOSE METABOLISM USING ANTI-CGRP ANTIBODIES", всі з яких включені в даний документ у повному обсязі шляхом посилання.

СУТЬ ВИНАХОДУ

У цьому винаході передбачені способи лікування або попередження головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів, наприклад, асоційованого з надмірним застосуванням протимігренових лікарських засобів, та/або асоційованого з надмірним застосуванням триптану, і/або ріжків, і/або анальгетиків, що включають введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості щонайменше одного антитіла до CGRP або фрагмента антитіла, або антитіла до CGRP-R або фрагмента антитіла, або одного або декількох складів, що містять вказане антитіло або фрагмент антитіла, розкриті в даному документі. Зазначене антитіло до CGRP або фрагмент антитіла факультативно включають будь-яке з Ab1-Ab14 або їх Fab-фрагмент, наприклад Ab6 або його Fab-фрагмент, наприклад, які мають поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO:

228, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208; або мають поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 232, та поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 212. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептид важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567. Зазначене антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202, при цьому поліпептиди необов'язково зв'язані з поліпептидами константної ділянки легкого і важкого ланцюга людини, відповідно, наприклад, з константними ділянками IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4 людини, при цьому константні ділянки необов'язково можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу, де зазначені рекомбінантні клітини довільно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO. Зазначене антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують легкий ланцюг під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566, де зазначені рекомбінантні клітини довільно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO, де їх константні ділянки, необов'язково, можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу або інших ефекторних функцій. Будь-яке з вищезгаданих антитіл до CGRP або фрагментів антитіл, переважно Ab6, за вибором може бути включено до складу, розкритого в даному документі, наприклад, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80, наприклад, на об'єм 1 мл він містить приблизно 100 мг антитіла до CGRP, приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і приблизно 0,15 мг полісорбату 80 і характеризується рН, що становить приблизно 5,8. Дозування зазначеного антитіла, що вводиться, може становити від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, як наприклад, приблизно 100 мг, приблизно 300 мг, 100 мг або 300 мг. Дозування може вводитися різними способами, наприклад, внутрішньовенно, наприклад, в фізіологічному розчині, такому як 0,9 % розчин хлориду натрію, в підходящому об'ємі, такому як 100 мл.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів може бути визначений на підставі наступних критеріїв: (а) головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з уже існуючим розладом, що супроводжується головним болем; і (b) надмірне застосування протягом більше 3 місяців одного або декількох лікарських засобів, які можна приймати при невідкладному і/або симптоматичному лікуванню головного болю.

Зазначене надмірне застосування може включати застосування алкалоїду ріжків (наприклад, ерготаміну) 10 або більше днів на місяць, застосування триптану 10 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох неопіїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірин), інший NSAID або інший неопіїдний анальгетик) 15 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох комбінованих анальгетиків (як додатково описано нижче) 10 або більше днів на місяць, застосування одного або більше опіїдів 10 або більше днів на місяць або застосування комбінації двох або більше класів лікарських засобів (як додатково описано нижче) 10 або більше днів на місяць.

У способах, описаних в даному документі, вказаний триптан може включати, без обмеження, будь-який один або будь-яку комбінацію триптанів, таких як, зокрема, суматриптан, золмітриптан, наратриптан, ризатриптан, елетриптан, алмотриптан і фроватриптан.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів може включати головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну, головний біль при надмірному застосуванні триптанів, головний біль при надмірному застосуванні неопіїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіїдів, головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим

або неперевіреним надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, або головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків може включати головний біль при надмірному застосуванні парацетамолу (ацетамінофену), головний біль при надмірному застосуванні нестероїдних протизапальних лікарських засобів (NSAID), такий як головний біль при надмірному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) або головний біль при надмірному застосуванні ібупрофену, або головний біль при надмірному застосуванні інших неопіоїдних анальгетиків.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним болем і розвивається як наслідок регулярного застосування алкалоїду ріжків, такого як ерготамін, 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

У способах, описаних в даному документі, вказаний алкалоїд ріжків може включати ерготамін, ніцерголін, метисергід або дигідроерготамін.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні триптанів може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним болем і розвивається як наслідок регулярного застосування одного або декількох триптанів 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним болем і розвивається як наслідок регулярного застосування одного або декількох неопіоїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірин), ібупрофен, інший NSAID або інший неопіоїдний анальгетик) 15 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

У способах, описаних в даному документі, вказаний NSAID може включати будь-який NSAID або їх комбінацію, включаючи, без обмеження, ібупрофен, напроксен або індометацин.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць і розвивається як наслідок регулярного застосування одного або декількох комбінованих анальгетиків 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців. В контексті головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів термін "комбінований анальгетик" відноситься до складів, що об'єднують лікарські засоби двох або більше класів, кожен з яких має знеболюючу дію (наприклад, парацетамол і кофеїн), або анальгетики в комбінації із засобами, що діють як допоміжні засоби (наприклад, кофеїн). Зазвичай комбіновані анальгетики, що надмірно застосовуються, об'єднують неопіоїдні анальгетики з щонайменше одним опіоїдом, барбітуратом, таким як буталбітал, і/або кофеїном. В ілюстративних варіантах здійснення головного біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків обумовлений комбінацією ацетамінофену, аспірину і кофеїну, наприклад, EXCEDRIN® або EXCEDRIN MIGRAINE®. Інші відомі комбіновані анальгетики включають анальгетик в комбінації з щонайменше одним відмінним від анальгетика препаратом, наприклад, з судинозвужувальним лікарським засобом, таким як псевдоефедрин, в разі препаратів для лікування захворювань носових пазух, антигістамінним лікарським засобом, застосованим для лікування осіб, які страждають на алергію, і т.д.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним болем і розвивається як наслідок регулярного застосування одного або декількох опіоїдів 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним болем і розвивається як наслідок регулярного прийому будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів, неопіоїдних анальгетиків і/або опіоїдів в цілому щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців без надмірного застосування будь-якого одного лікарського засобу або класу лікарських засобів окремо.

У способах, описаних в даному документі, вказаний опіоїд може бути будь-яким одним або будь-якою комбінацією опіоїдних лікарських засобів, включаючи, без обмеження, оксикодон, трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідроксон, тебаїн, орипавін, змішані алкалоїди опію, такі як, серед іншого, папаверетум, діацетилморфін, нікоморфін, дипропанолморфін, діацетилдигідроморфін, ацетилпропіонілморфін, дезоморфін, метилдезорфін,

дибензоїлморфін, етилморфін, гетерокодеїн, бупренорфін, еторфін, гідроморфон, оксиморфон, фентаніл, альфаметилфентаніл, альфентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, карфентаніл, омефентаніл, петидин (меперидин), кетобемідон, МРРР, алілпродин, продин, РЕРАР, промедол, дифенілпропіламін, пропоксифен, декстропропоксифен, декстроморамід, безитрамід, піритрамід.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіреном надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним болем і розвивається як наслідок регулярного прийому будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів, неопіоїдних анальгетиків і/або опіоїдів щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців, при цьому найменування, кількість і/або характер застосування або надмірного застосування цих класів лікарських засобів надійно не встановлені.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом, може включати головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць у пацієнта з раніше існуючим первинним головним болем і розвивається як наслідок регулярного прийому одного або декількох лікарських препаратів, відмінних від описаних вище, що приймаються для невідкладного або симптоматичного лікування головного болю щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців.

Кількість і тривалість застосування лікарських препаратів можуть бути визначені з використанням відомих способів, таких як застосування, про яке повідомляється пацієнтом або родичем, щоденник, медичні записи, історія покупок лікарських засобів, виконання рецептів, біомаркери застосування лікарських препаратів, випадки токсичності при прийомі лікарських препаратів, випадки передозування лікарських препаратів і/або інших показників застосування лікарських препаратів пацієнтом.

У цьому винаході передбачені способи лікування або попередження головного болю, можливо викликаного надмірним застосуванням лікарських препаратів, що включають введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або одного або декількох складів, що містять вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP, розкриті в даному документі. Зазначене антитіло до CGRP довільно включає будь-яке з Ab1-Ab14, таке як Ab6, наприклад таке, що має поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208; або має поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 232, та поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 212. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566. Зазначене антитіло до CGRP може містити поліпептид легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептид важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567. Зазначене антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202, при цьому поліпептиди необов'язково зв'язані з поліпептидами константної ділянки легкого і важкого ланцюга людини, відповідно, наприклад, з константними ділянками IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4 людини, при цьому константні ділянки необов'язково можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу, де зазначені рекомбінантні клітини довільно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO. Зазначене антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують легкий ланцюг під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566, де зазначені рекомбінантні клітини довільно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO, де їх константні ділянки, необов'язково, можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу або інших ефекторних функцій. Будь-яке з вищезгаданих антитіл до CGRP або фрагменти антитіл, переважно Ab6, за вибором може бути включено до

складу, як розкрито в даному документі, наприклад, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80, наприклад, на об'єм 1 мл він містить приблизно 100 мг антитіла до CGRP, приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і приблизно 0,15 мг полісорбату 80 і характеризується рН, що становить приблизно 5,8. Доза зазначеного антитіла, що вводиться, може становити від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, наприклад приблизно 100 мг, приблизно 300 мг, 100 мг або 300 мг. Дозування може вводитися різними способами, наприклад, внутрішньовенно, наприклад, в фізіологічному розчині, такому як 0,9 % розчин хлориду натрію, в підходящому об'ємі, такому як 100 мл. Головний біль, можливо викликаний надмірним застосуванням лікарських препаратів, означає, що критерії (а) і (б) виконуються не повністю, наприклад, є щонайменше 80 % або щонайменше 90 % від зазначеної кількості днів з головним болем і/або днів застосування лікарських препаратів на місяць, і/або інтервал застосування становить більш короткий період часу, такий як щонайменше 2 місяці, неов'язково при відсутності іншого діагнозу згідно з ICHD-3.

Зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів (такий як головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну, головний біль при надмірному застосуванні триптанів, головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів, головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіраним надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, або головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом) може бути діагностований відповідно до третього видання Міжнародної класифікації розладів, що супроводжуються головним болем (ICHD-3). Див. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1-211, яка цим включена в даний документ у повному обсязі шляхом посилання.

У даному документі критерій, що головний біль виникає "як наслідок" надмірного застосування лікарського препарату або лікарських препаратів, відноситься до явної асоціації між надмірним застосуванням лікарського(-их) препарату(-ів) і головним болем, наприклад, коли надмірне застосування лікарського(-их) препарату(-ів) і головний біль наявні з вказаною вище частотою, так що можна припустити причинно-наслідковий зв'язок.

У деяких ілюстративних варіантах здійснення дозування зазначеного антитіла до CGRP може становити 100 мг.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування зазначеного антитіла до CGRP може становити 300 мг.

Спосіб може додатково включати внутрішньовенне введення 100 мг зазначеного антитіла до CGRP кожні 12 тижнів.

Спосіб може додатково включати внутрішньовенне введення 300 мг зазначеного антитіла до CGRP кожні 12 тижнів.

Зазначений пацієнт може бути пацієнтом з хронічною мігренню або пацієнтом з епізодичною мігренню з ризиком розвитку головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів. Зазначений пацієнт може приймати лікарський препарат невідкладної терапії від головного болю щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 днів на місяць. Зазначений пацієнт може приймати лікарський препарат невідкладної терапії від головного болю щонайменше 10 днів на місяць. Довільно, вказане застосування лікарського препарату невідкладної терапії визначається протягом початкового періоду, що становить щонайменше 28 днів. Про зазначене застосування лікарського засобу невідкладної терапії може повідомляти пацієнт, особа, яка здійснює догляд, або воно реєструється на підставі записів. Зазначений лікарський засіб невідкладної терапії може передбачати застосування алкалоїдів ріжків, триптанів, неопіоїдних анальгетиків, ацетаминофену, аспірину, NSAID, неопіоїдних анальгетиків, комбінованих анальгетиків або опіоїдів.

До зазначеного введення у пацієнта може спостерігатися від приблизно 15 до приблизно 30 днів з мігренню на місяць, як наприклад, від приблизно 16 до приблизно 28 днів з мігренню на місяць, як наприклад, від приблизно 17 до приблизно 26 днів з мігренню на місяць, як наприклад, приблизно 16 днів з мігренню на місяць.

До зазначеного введення у пацієнта може спостерігатися від приблизно 15 до приблизно 27 днів з головним болем на місяць, як наприклад, від приблизно 17 до приблизно 24 днів з головним болем на місяць, як наприклад, приблизно 20 або приблизно 21 день з головним болем на місяць.

У зазначеного пацієнта мігрень могла бути діагностована за щонайменше 10 років до зазначеного введення, як наприклад, за щонайменше 15 років до зазначеного введення, як наприклад, за щонайменше 18 або щонайменше 19 років до зазначеного введення.

5 У зазначеного пацієнта хронічна мігрень могла бути діагностована за щонайменше 5 років до зазначеного введення, як наприклад, за щонайменше 8 років до зазначеного введення, як наприклад, за щонайменше 11 або щонайменше 12 років до зазначеного введення.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

10 У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

15 У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період у 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період у 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

20 У зазначеного пацієнта може спостерігатися зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період у 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

25 Спосіб може додатково передбачати введення, наприклад, внутрішньовенно, другої дози зазначеного антитіла до CGRP вказаному пацієнтові через приблизно 12 тижнів або через приблизно 3 місяці після зазначеного введення.

Зазначене введення може передбачати приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 150 мг, приблизно 175 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг, приблизно 250 мг, приблизно 275 мг або приблизно 300 мг зазначеного антитіла до CGRP.

Зазначене антитіло до CGRP може бути аглікозильованим або, якщо воно є глікозильованим, може містити тільки залишки манози.

Зазначене антитіло до CGRP може складатися з поліпептиду легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептиду важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566. Зазначене антитіло до CGRP може складатися з поліпептиду легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептиду важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

У деяких варіантах здійснення вказане антитіло до CGRP людини або фрагмент антитіла містять варіабельну ділянку легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і/або варіабельну ділянку важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202. У деяких варіантах здійснення вказане антитіло до CGRP людини або фрагмент антитіла містять варіабельну ділянку легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 232, та/або варіабельну ділянку важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 212.

У деяких варіантах здійснення вказане антитіло до CGRP людини або фрагмент антитіла містять легкий ланцюг під SEQ ID NO: 221 і/або важкий ланцюг під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566. У деяких варіантах здійснення вказане антитіло до CGRP людини або фрагмент антитіла містять легкий ланцюг, що кодується SEQ ID NO: 231, та/або важкий ланцюг, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

У деяких варіантах здійснення вказане антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують поліпептид VL під SEQ ID NO: 222 і поліпептид VH під SEQ ID NO: 202, при цьому поліпептиди необов'язково зв'язані з поліпептидами константної ділянки легкого і важкого ланцюга людини, відповідно, наприклад, з константними ділянками IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4 людини, при цьому константні ділянки необов'язково можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу, де зазначені рекомбінантні клітини довільно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO.

55 У деяких варіантах здійснення вказане антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують легкий ланцюг під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566, де зазначені рекомбінантні клітини довільно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO, де їх константні ділянки, необов'язково, можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу або інших

ефекторних функцій.

У деяких варіантах здійснення будь-яке з вищезгаданих антитіл до CGRP або фрагментів антитіл може бути включено до складу, розкритому в даному документі, наприклад, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80, наприклад, на об'єм 1 мл він містить приблизно 100 мг антитіла до CGRP, приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і приблизно 0,15 мг полісорбату 80 і характеризується рН, що становить приблизно 5,8. Антитіло або фрагмент можна вводити різними способами, наприклад, внутрішньовенно, наприклад, у фізіологічному розчині, такому як 0,9 % розчин хлориду натрію, в підходящому об'ємі, такому як 100 мл.

У деяких варіантах здійснення вводять, наприклад, внутрішньовенно, приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 150 мг, приблизно 175 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг, приблизно 250 мг, приблизно 275 мг або приблизно 300 мг зазначеного антитіла до CGRP або фрагмента антитіла.

В інших варіантах здійснення вводять приблизно 100 мг зазначеного антитіла до CGRP або фрагмента антитіла.

В інших варіантах здійснення вводять, наприклад, внутрішньовенно, приблизно 300 мг зазначеного антитіла до CGRP або фрагмента антитіла.

В ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини або фрагмент антитіла вводять, наприклад, внутрішньовенно з частотою, яка становить максимум кожні 3 місяці або кожні 12 тижнів, де дозування антитіла вводять в одному складі або розподіленим у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 3 місяці або кожні 12 тижнів. Фраза "дозування антитіла вводять в одному складі або розподіленим у різні склади" відноситься до введення зазначеної кількості антитіла в межах відносно короткого періоду часу, наприклад, в межах періоду в кілька годин, наприклад, від 1 до 8 годин, приблизно одного дня, в межах приблизно двох днів або в межах приблизно одного тижня, що може виконуватися одним і тим же або різними шляхами (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово і/або підшкірно) в один і той же або різні місця введення. Термін "різні склади" в даному контексті відноситься до дозувань антитіла, які вводять в різні моменти часу, і/або в різні місця, і/або різними шляхами, незалежно від того, чи є дозування однаковими або різними з точки зору хімічної композиції фармацевтичного складу в кожному дозуванні, що вводиться; наприклад, концентрація, допоміжні речовини, носії, рН і т. п. можуть бути однаковими або різними у різних дозуваннях, що вводяться.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 8 тижнів або кожні 2 місяці.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 12 тижнів або кожні 3 місяці.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 16 тижнів або кожні 4 місяці.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 20 тижнів або кожні 5 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 24 тижні або кожні 6 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 28 тижнів або кожні 7 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 32 тижні або кожні 8 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 36 тижнів або кожні 9 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 40 тижнів або кожні 8 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з

частотою, що становить приблизно кожні 44 тижні або кожні 9 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 48 тижнів або кожні 10 місяців.

5 В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 52 тижні або кожні 11 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 56 тижнів або кожні 12 місяців.

10 В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 15-18 місяців.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 18-21 місяць.

15 В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини або фрагмента антитіла, що використовується в вищезазначених способах, вводять в одному складі або розподіляють у різні склади, які вводять з частотою, що становить приблизно кожні 2 роки.

20 В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини, що використовується в вищезазначених способах, вводять системно.

В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини або фрагмент антитіла, які використовуються в вищезазначених способах, вводять за допомогою способу введення, вибраного з внутрішньовенного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, інтратекального, внутрішньочерепного, місцевого, інтраназального і перорального. У переважному варіанті здійснення антитіло до CGRP людини або фрагмент антитіла, які використовуються в вищезазначених способах, вводять внутрішньовенно.

25 В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини, що використовується у вищезазначених способах, характеризується періодом напіввиведення *in vivo*, що становить щонайменше 10 днів.

30 В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини характеризується періодом напіввиведення *in vivo*, що становить щонайменше 15 днів.

В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини, що використовується у вищезазначених способах, характеризується періодом напіввиведення *in vivo*, що становить щонайменше 20 днів.

35 В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини, що використовується у вищезазначених способах, характеризується періодом напіввиведення *in vivo*, що становить щонайменше 20-30 днів.

40 В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини, що вводиться в дозуванні, яке становить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, характеризується періодом напіввиведення *in vivo* $\pm 20\%$, що становить щонайменше приблизно (284 $\pm$ 44 години).

В інших ілюстративних варіантах здійснення антитіло до CGRP людини, що використовується у вищезазначених способах, зв'язується з α - і β -CGRP людини.

45 В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до пригнічення розширення судин, індукованого місцево нанесеним капсаїцином, через щонайменше 30 днів після введення антитіла.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до пригнічення розширення судин, індукованого місцево нанесеним капсаїцином, через щонайменше 60 днів після введення антитіла.

50 В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до пригнічення розширення судин, індукованого місцево нанесеним капсаїцином, через щонайменше 90 днів після введення антитіла.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до пригнічення розширення судин, індукованого місцево нанесеним капсаїцином, через щонайменше 120 днів після введення антитіла.

55 В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до пригнічення розширення судин, індукованого місцево нанесеним капсаїцином, через щонайменше 150 днів після введення антитіла.

60 В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до пригнічення розширення судин, індукованого місцево нанесеним

капсаїцином, через щонайменше 180 днів після введення антитіла.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до пригнічення розширення судин, індукованого місцево нанесеним капсаїцином, через більше 180 днів після введення антитіла.

5 В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до стійкої фармакодинамічної (PK) активності в межах 5 % від максимальної відповіді на терапію (I_{max}) (як порівняти з більш низькими дозами антитіла).

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, призводить до стійкої фармакодинамічної (PK) активності, яка зберігається протягом
10 щонайменше 2-3 місяців після введення антитіла, де PK-аналіз антитіла до CGRP людини впливає із значень концентрації в плазмі крові.

В інших ілюстративних варіантах здійснення дозування антитіла до CGRP людини, що вводиться, становить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг або більше, і його вводять не частіше, ніж кожні 2 місяці.

15 Цей винахід додатково спрямований на застосування специфічних антитіл і їх фрагментів, що характеризуються специфічністю зв'язування щодо CGRP, зокрема антитіл, що характеризуються необхідною епітопною специфічністю, високою афінністю або авідністю і/або функціональними властивостями. Переважний варіант здійснення даного винаходу
20 спрямований на застосування химерних або гуманізованих антитіл і їх фрагментів (включаючи Fab-фрагменти), здатних зв'язуватися з CGRP і/або пригнічувати ті види біологічної активності, які опосередковані зв'язуванням CGRP з рецептором CGRP ("CGRP-R"), наприклад, при цьому такі антитіла необов'язково отримують з рекомбінантних клітин, сконструйованих для їх експресії, довільно, клітин дріжджів або ссавців, а також, довільно, клітин *Pichia pastoris* та CHO.

В іншому переважному варіанті здійснення даного винаходу передбачені повнорозмірні
25 антитіла і їх Fab-фрагменти, які пригнічують продукування cAMP, яке запускається CGRP-альфа, CGRP-бета і CGRP щурів. У додатковому переважному варіанті здійснення даного винаходу передбачені повнорозмірні антитіла і їх Fab-фрагменти, які знижують розширення судин у реципієнта після введення.

У цьому винаході також передбачено застосування кон'югатів антитіл до CGRP і їх зв'язувальних фрагментів, кон'югованих з одним або декількома функціональними або
30 детектовними фрагментами. Даним винаходом також передбачено застосування химерних або гуманізованих антитіл до CGRP або до комплексу CGRP/CGRP-R і їх зв'язувальних фрагментів. В одному варіанті здійснення зв'язувальні фрагменти включають, без обмеження, фрагменти Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, scFv, SMIP (низькомолекулярні імунофармацевтичні засоби), "верблюжі"
35 антитіла, нанотіла і IgNAR.

СТИСЛИЙ ОПИС ІЛЮСТРАТИВНИХ МАТЕРІАЛІВ

На ФІГ. 1A-1F представлені поліпептидні послідовності повнорозмірного важкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14, при цьому послідовності їх каркасних ділянок (FR), ділянок, що визначають
40 комплементарність, (CDR), і константних ділянок розмежовані.

На ФІГ. 2A-2D представлені поліпептидні послідовності повнорозмірного легкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14, при цьому послідовності їх каркасних ділянок (FR), ділянок, що визначають
комплеметарність, (CDR), і константних ділянок розмежовані.

На ФІГ. 3A-3P представлені ілюстративні поліпептидні послідовності, що кодують повнорозмірний важкий ланцюг антитіл Ab1-Ab14, при цьому кодувальні послідовності їх
45 каркасних ділянок (FR), ділянок, що визначають комплементарність, (CDR), і константних ділянок розмежовані.

На ФІГ. 4A-4I представлені ілюстративні поліпептидні послідовності, що кодують повнорозмірний легкий ланцюг антитіл Ab1-Ab14, при цьому кодувальні послідовності їх
50 каркасних ділянок (FR), ділянок, що визначають комплементарність, (CDR), і константних ділянок розмежовані.

На ФІГ. 5 представлені координати поліпептидних послідовностей в межах поліпептидних послідовностей повнорозмірного важкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14 з елементами
послідовності, що включають варіабельну ділянку і ділянки, що визначають комплементарність, (CDR), а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

55 На ФІГ. 6 представлені координати поліпептидних послідовностей в межах поліпептидних послідовностей повнорозмірного важкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14 з елементами послідовності, що включають каркасні ділянки (FR) і константну ділянку, а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 7 представлені координати поліпептидних послідовностей в межах поліпептидних
60 послідовностей повнорозмірного легкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14 з елементами

послідовності, що включають варіабельну ділянку і ділянки, що визначають комплементарність, (CDR), а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 8 представлені координати поліпептидних послідовностей в межах поліпептидних послідовностей повнорозмірного легкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14 з елементами послідовності, що включають каркасні ділянки (FR) і константну ділянку, а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 9 представлені координати полінуклеотидних послідовностей в межах ілюстративних полінуклеотидних послідовностей, що кодують поліпептидні послідовності повнорозмірного важкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14, з елементами послідовності, що включають варіабельну ділянку і ділянки, що визначають комплементарність, (CDR), а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 10 представлені координати полінуклеотидних послідовностей в межах ілюстративних полінуклеотидних послідовностей, що кодують поліпептидні послідовності повнорозмірного важкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14, з елементами послідовності, що включають каркасні ділянки (FR) і константну ділянку, а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 11 представлені координати полінуклеотидних послідовностей в межах ілюстративних полінуклеотидних послідовностей, що кодують поліпептидні послідовності повнорозмірного легкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14, з елементами послідовності, що включають варіабельну ділянку і ділянки, що визначають комплементарність, (CDR), а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 12 представлені координати полінуклеотидних послідовностей в межах ілюстративних полінуклеотидних послідовностей, що кодують поліпептидні послідовності повнорозмірного легкого ланцюга антитіл Ab1-Ab14, з елементами послідовності, що включають каркасні ділянки (FR) і константну ділянку, а також SEQ ID NO кожного окремого елемента.

На ФІГ. 13 показано кількість суб'єктів в клінічному випробуванні на людях, описаному в прикладі 2, які входили до груп, що одержували лікування або за допомогою Ab6 (група лікування), або за допомогою плацебо, які показали 50, 75 або 100 % зниження мігрени в кожній контрольній точці протягом усього періоду. Правий стовпчик в кожній групі відповідає пацієнтам, які отримували 1000 мг Ab6, а лівий стовпчик в кожній групі відповідає зіставним контрольним групам плацебо. У кожній групі частоти відповіді пацієнти, які отримували Ab6, характеризувалися значно більшою частотою відповіді, ніж пацієнти контрольних груп, що одержували плацебо, при цьому в кожній відповідній групі, як зазначено, р-значення становили 0,0155, 0,0034 і 0,0006. Антитіло, що вводилося, продукувалося в *P. pastoris* та воно складалося з поліпептиду легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептиду важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201.

На ФІГ. 14 показано медіану ($\pm$ QR) відсоткового змінювання від початкового рівня кількості днів з мігреною на місяць в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6, протягом 12 тижнів після лікування ($p=0,0078$). Верхня (червона) лінія і нижня (синя) лінія показують результати для контрольної групи, що одержувала лікування плацебо, і пацієнтів, яким вводили 1000 мг Ab6, відповідно.

На ФІГ. 15 показано медіану ($\pm$ QR) відсоткового змінювання від початкового рівня кількості нападів мігрени на місяць в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6, протягом 12 тижнів після лікування. Верхня (червона) лінія і нижня (синя) лінія показують результати для контрольної групи, що одержувала лікування плацебо, і пацієнтів, яким вводили 1000 мг Ab6, відповідно.

На ФІГ. 16 показано медіану ($\pm$ QR) відсоткового змінювання від початкового рівня кількості годин з мігреною на місяць в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6, протягом 12 тижнів після лікування. Верхня (червона) лінія і нижня (синя) лінія показують результати для контрольної групи, що одержувала лікування плацебо, і пацієнтів, яким вводили 1000 мг Ab6, відповідно.

На ФІГ. 17 узагальнено скринінг пацієнтів, розподіл в групу лікування і контрольну групу, а також вибування пацієнтів протягом подальшого дослідження.

На ФІГ. 18 порівнюється аналіз пацієнтів, що відповідають на лікування згідно з HIT-6, для групи, що отримувала лікування за допомогою Ab6, і групи плацебо на початковому рівні, тижні 4 після лікування, тижні 8 після лікування і тижні 12 після лікування.

На ФІГ. 19 показана відсоткова частка пацієнтів, у яких аналіз згідно з HIT-6 показав, що вплив головних болів був тільки "невеликим" або "незначним/відсутнім" на початковому рівні і після введення Ab6. На початковому рівні у більшості пацієнтів вплив мігрени був або "істотним", або "сильним". В кожний наступний момент часу значно більша відсоткова частка пацієнтів,

яким вводили 1000 мг Ab6, характеризувалася тільки "невеликим" або "незначним/відсутнім" впливом згідно з НІТ-6 (лівий стовпчик в кожній групі, забарвлений синім), як порівняти з контрольною групою плацебо (правий стовпчик в кожній групі, забарвлений червоним).

На ФІГ. 20 міститься фармакокінетичний (РК) профіль Ab6, введенного внутрішньовенно в одноразовому дозуванні 1000 мг.

На ФІГ. 21 містяться фармакокінетичні (РК) параметри вільної речовини в плазмі крові: N (кількість пацієнтів), середнє значення і стандартне відхилення (SD) для одноразового внутрішньовенного дозування 1000 мг Ab6. Параметри, показані в таблиці, і одиниці вимірювання - це: C_{max} (мкг/мл), $AUC_{0-\infty}$ (мг*год./мл), період напіввиведення (дні), V_z (л) і Cl (мл/год.).

На ФІГ. 22 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано зміну (середнє $\pm$ SEM) зміну кількості днів з мігренню на місяць від початкового рівня для Ab6 (1000 мг внутрішньовенно), як порівняти з плацебо, що вводяться у вигляді одноразової дози.

На ФІГ. 23 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано середню кількість днів з мігренню ($\pm$ SD) протягом часу для всієї аналізованої популяції. До інтервалів візитів застосовували нормалізацію шляхом множення спостережуваної частоти на зворотну величину ступеня заповнення, при цьому електронні щоденники заповнювали протягом 21-27 днів.

На ФІГ. 24 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано розподіл фактичних днів з мігренню і їх змінювання для групи лікування Ab6 протягом тижнів 1-4.

На ФІГ. 25 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано розподіл фактичних днів з мігренню і їх змінювання для групи плацебо протягом тижнів 1-4.

На ФІГ. 26 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано розподіл фактичних днів з мігренню і їх змінювання для групи лікування Ab6 протягом тижнів 5-8.

На ФІГ. 27 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано розподіл фактичних днів з мігренню і їх змінювання для групи плацебо протягом тижнів 5-8.

На ФІГ. 28 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано розподіл фактичних днів з мігренню і їх змінювання для групи лікування Ab6 протягом тижнів 9-12.

На ФІГ. 29 для дослідження, описаного в прикладі 2, показано розподіл фактичних днів з мігренню і їх змінювання для групи плацебо протягом тижнів 9-12.

На ФІГ. 30 для дослідження, описаного в прикладі 2, показана частота пацієнтів, що відповідають на лікування на 50 %, для груп лікування Ab6 і плацебо. Суб'єкти зі зниженням частоти мігрені на ≥ 50 % вважалися пацієнтом, який відповідає на лікування на 50 %. До інтервалів візитів застосовували нормалізацію шляхом множення спостережуваної частоти на зворотну величину ступеня заповнення, при цьому електронний щоденник заповнювали протягом 21-27 днів.

На ФІГ. 31 для дослідження, описаного в прикладі 2, показана частота пацієнтів, що відповідають на лікування на 75 %, для груп лікування Ab6 і плацебо. Суб'єкти зі зниженням частоти мігрені на ≥ 75 % вважалися пацієнтом, який відповідає на лікування на 75 %. Застосовували нормалізацію, як описано для ФІГ. 30.

На ФІГ. 32 для дослідження, описаного в прикладі 2, показана частота пацієнтів, що відповідають на лікування на 100 %, для груп лікування Ab6 і плацебо. Суб'єкти зі зниженням частоти мігрені на 100 % вважалися пацієнтом, який відповідає на лікування на 100 %. Застосовували нормалізацію, як описано для ФІГ. 30.

На ФІГ. 33 для дослідження, описаного в прикладі 2, показаний середній ступінь тяжкості мігрені протягом часу для всієї аналізованої популяції. На використовуваний шкалі середній бал мігрені, що становить 3, представляє "помірний біль".

На ФІГ. 34 узагальнено змінювання вимірних характеристик від початкового рівня для груп плацебо і лікування в дослідженні, описаному в прикладі 2.

На ФІГ. 35 показані відсоткові частки пацієнтів з мігренню в групах лікування 300 мг, 100 мг і плацебо в дні 1, 7, 14, 21 і 28 клінічного випробування, описаного в прикладі 3. Найвища лінія показує результати для плацебо, нижча лінія показує результати для дозування 300 мг, а середня лінія показує результати для дозування 100 мг.

На ФІГ. 36 показана відсоткова частка пацієнтів в групах лікування 300 мг і 100 мг, які досягли 50 % зменшення кількості днів з мігренню за місяць 1, протягом місяців 1-3 (після 1-ої інфузії) і протягом місяців 4-5 (після 2-ої інфузії) у клінічному випробуванні, описаному в прикладі 3. На кожному графіку стовпчики даних зліва направо показують результати для груп 100 мг, 300 мг і плацебо. Статистична значущість є такою, як показано. ++ вказує на статистично значущу відміну від плацебо; + вказує на статистично значущу відміну від плацебо (некоректовану), і § вказує на статистично значущу відміну від плацебо (апостеріорну).

На ФІГ. 37 показана відсоткова частка пацієнтів в групах лікування 300 мг і 100 мг, які

досягли 75 % зменшення кількості днів з мігренню за місяць 1, протягом місяців 1-3 (після 1-ої інфузії) і протягом місяців 4-5 (після 2-ої інфузії) у клінічному випробуванні, описаному в прикладі 3. Порядок даних і мітки статистичної значущості є такими, як зазначено для ФІГ. 36.

На ФІГ. 38 показана відсоткова частка пацієнтів в групах лікування 300 мг і 100 мг, які досягли 100 % зменшення кількості днів з мігренню за місяць 1, протягом місяців 1-3 (після 1-ї інфузії) і протягом місяців 4-5 (після 2-ої інфузії) у клінічному випробуванні, описаному в прикладі 3. Порядок даних і мітки статистичної значущості є такими, як зазначено для ФІГ. 36.

На ФІГ. 39 узагальнені характеристики пацієнтів у кожній групі лікування в клінічному випробуванні, описаному в прикладі 3. * Відповідно до директиви Американської академії неврології/Американського товариства головного болю з профілактичного лікування мігрені (лікарські препарати, визначені при клінічному огляді закодованих медичних даних); SD, стандартне відхилення; BMI, індекс маси тіла.

ФІГ. 40. Відмінність від плацебо за зміною середньої кількості днів з мігренню (MMD) від початкового рівня протягом місяців 1-3 згідно з підгрупою, виділеною на початковому рівні, в клінічному випробуванні на людях у пацієнтів з хронічною мігренню. На графіку точка даних відноситься до середнього значення, а лінія показує 95 % довірчий інтервал (CI) зміни щодо плацебо для групи лікування 100 мг (верхня лінія) або 300 мг (нижня лінія) для кожної підгрупи, позначеної зліва.

ФІГ. 41. Відмінність від плацебо за зміною середньої кількості днів з мігренню (MMD) від початкового рівня протягом місяців 1-3 згідно з підгрупою, виділеною на початковому рівні, в клінічному випробуванні на людях у пацієнтів з епізодичною мігренню. Позначення на графіку, як для ФІГ. 40.

ФІГ. 42. Зміна середньої кількості днів з мігренню (MMD) від початкового рівня на всьому протязі інтервалу прийому 2 доз у пацієнтів з хронічною мігренню, які на початковому рівні застосовували лікарський препарат невідкладної терапії щонайменше 1 день на місяць. Трикутник - плацебо (n=366). Круг - 100 мг Ab6 на дозу (n=356). Квадратик - 300 мг Ab6 на дозу (n=350).

ФІГ. 43. Середнє число днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії у пацієнтів з хронічною мігренню, які на початковому рівні застосовували лікарський препарат невідкладної терапії щонайменше один день на місяць. Трикутник - плацебо (n=366). Круг - 100 мг Ab6 на дозу (n=356). Квадратик - 300 мг Ab6 на дозу (n=350).

ФІГ. 44. Зміна застосування лікарського препарату невідкладної терапії від початкового рівня згідно з підгрупами пацієнтів з хронічною мігренню з різною початковою кількістю днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії. Суцільні лінії - пацієнти, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії 10 або більше днів на місяць на початковому рівні. Пунктирні лінії - пацієнти, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії від щонайменше 1 до менше 10 днів на місяць на початковому рівні. Трикутник - плацебо. Круг - 100 мг Ab6 на дозу. Квадратик - 300 мг Ab6 на дозу.

ФІГ. 45. Зведена інформація про дні застосування лікарського препарату невідкладної терапії згідно з підгрупами пацієнтів з хронічною мігренню, які застосовували лікарський препарат невідкладної лікаської терапії на початковому рівні.

ФІГ. 46. Зміна середньої кількості днів з мігренню (MMD) від початкового рівня на всьому протязі інтервалу прийому 2 доз у пацієнтів з епізодичною мігренню, які на початковому рівні застосовували лікарський препарат невідкладної терапії щонайменше 1 день на місяць. Трикутник - плацебо (n=222). Круг - 100 мг Ab6 на дозу (n=221). Квадратик - 300 мг Ab6 на дозу (n=222).

ФІГ. 47. Середнє число днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії у пацієнтів з епізодичною мігренню, які на початковому рівні застосовували лікарський препарат невідкладної терапії щонайменше один день на місяць. Трикутник - плацебо (n=222). Круг - 100 мг Ab6 на дозу (n=221). Квадратик - 300 мг Ab6 на дозу (n=222).

ФІГ. 48. Зміна застосування лікарського препарату невідкладної терапії від початкового рівня згідно з підгрупами пацієнтів з епізодичною мігренню з різною початковою кількістю днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії. Суцільні лінії - пацієнти, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії 10 або більше днів на місяць на початковому рівні. Пунктирні лінії - пацієнти, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії від щонайменше 1 до менше 10 днів на місяць на початковому рівні. Трикутник - плацебо. Круг - 100 мг Ab6 на дозу. Квадратик - 300 мг Ab6 на дозу.

ФІГ. 49. Зведена інформація про дні застосування лікарського препарату невідкладної терапії згідно з підгрупами пацієнтів з епізодичною мігренню, які застосовували лікарський препарат невідкладної лікаської терапії на початковому рівні.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У даному документі описано застосування антитіл до CGRP для лікування головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

Визначення

5 Слід розуміти, що даний винахід не обмежується конкретними описаними методиками, протоколами, клітинними лініями, видами або родами тварин і реагентами, оскільки вони можуть варіюватися. Також слід розуміти, що термінологія, яка використовується в даному документі, призначена тільки для цілей опису конкретних варіантів здійснення і не призначена для обмеження обсягу винаходу, який буде обмежуватися лише доданою формулою винаходу.

10 Використовувані в даному документі форми однини включають посилання на множину, якщо з контексту явно не випливає інше. Таким чином, наприклад, посилання на "клітину" включає безліч таких клітин, а посилання на "білок" є посиланням на один або кілька білків і їхні еквіваленти, відомі фахівцям в даній галузі, і так далі. Всі технічні та наукові терміни, які використовуються в даному документі, мають таке ж значення, яке загальновідоме середньому фахівцю в галузі техніки, до якої належить даний винахід, якщо явно не вказано інше.

15 Використовуваний в даному документі термін "головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів" відноситься до головного болю, який відповідає критеріям для даного стану, визначеним у ICHD-3 (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, Cephalgia. 2018 Jan, 38 (1):1-211). Цей термін включає підтипи головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів, визначені в ICHD-3, такі як головний біль при надмірному застосуванні триптанів, головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів та т. д.

20 Використовуваний в даному документі термін "хронічна мігрень" відноситься до стану, при якому у пацієнта спостерігається в середньому щонайменше 15 днів з мігренню і/або головним болем на місяць. Термін "епізодична мігрень" відноситься до стану, при якому у пацієнта спостерігається в середньому менше 15 днів з головним болем і/або мігренню на місяць.

25 Використовуваний в даному документі термін "діагностована хронічна мігрень" відноситься до пацієнта, що відповідає клінічним критеріям хронічної мігрени, незалежно від того, був чи не був поставлений формальний діагноз цьому пацієнту.

30 Використовуваний в даному документі термін "внутрішньовенне введення" відноситься до способу введення, при якому речовину, наприклад антитіло, вводять безпосередньо в кровотік даного пацієнта, найчастіше у венозний кровотік. Речовина може вводитися в рідкому середовищі-носії, такому як водний розчин, наприклад фізіологічний розчин. Речовина може вводитися в одному складі або в декількох складах за умови, що введення завершується за короткий період часу (наприклад, в межах 1 дня, переважно в межах 12 годин, більш переважно в межах 6 годин і найбільш переважно в межах 1-2 годин).

35 Використовуваний в даному документі термін "початкова кількість днів з мігренню" відноситься до кількості днів з мігренню, що спостерігаються у пацієнта в певний період часу, наприклад, до лікування. Наприклад, початкову кількість днів з мігренню може бути визначено за період в один місяць або більше, наприклад, шляхом щоденного запису того, чи мала місце мігрень чи ні.

40 Використовуваний в даному документі термін "днів з мігренню на місяць" відноситься до кількості днів на місяць, в які пацієнт відчував мігрень, тобто в будь-який час протягом цього дня у пацієнта проявляються симптоми, які відповідають клінічним визначенням мігрени. Кількість днів з мігренню на місяць можна визначити шляхом щоденного запису того, чи мала місце мігрень чи ні.

45 Використовуваний в даному документі термін "днів з головним болем на місяць" відноситься до кількості днів на місяць, в які пацієнт відчував головний біль, тобто в будь-який час протягом цього дня у пацієнта проявляються симптоми, які відповідають клінічному визначенню головного болю. Кількість днів з головним болем на місяць можна визначити шляхом щоденного запису того, чи мав місце головний біль чи ні.

50 Кальцитонін-ген-зв'язаний пептид (CGRP). Використовуваний в даному документі CGRP охоплює не тільки наступні амінокислотні послідовності CGRP-альфа Homo sapiens і CGRP-бета Homo sapiens, доступні від компаній American Peptides (Саннівейл, Каліфорнія, США) і Bachem (Торранс, Каліфорнія, США):

CGRP-альфа: ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVKNNFVPTNVGSKAF-NH₂ (SEQ ID NO: 561), де кінцевий фенілаланін є амідованим;

60 CGRP-бета: ACNTATCVTHRLAGLLSRSGGMVKSNNFVPTNVGSKAF-NH₂ (SEQ ID NO: 562), де кінцевий фенілаланін є амідованим; але також й будь-які мембранозв'язані форми

амінокислотних послідовностей цих CGRP, а також мутанти (мутеїни), сплайс-варіанти, ізоформи, ортологи, гомологи та варіанти цієї послідовності.

Вектор експресії. Ці ДНК-вектори містять елементи, які полегшують дії, спрямовані на експресію чужорідного білка в межах цільової клітини-хазяїна, наприклад, клітини дріжджів або ссавців, такої як клітини *Pichia pastoris* або CHO. З метою зручності, дії з послідовностями і отримання ДНК для трансформації спочатку проводять в бактеріальному хазяїні, наприклад *E. coli*, і зазвичай вектори будуть включати послідовності для полегшення таких дій, в тому числі бактеріальну точку початку реплікації і відповідний маркер бактеріальної селекції. Маркери селекції кодують білки, необхідні для виживання або зростання трансформованих клітин-хазяїнів, вирощуваних в селективному середовищі для культивування. Клітини-хазяїни, які не трансформовані вектором, що містить ген селекції, не будуть виживати в середовищі для культивування. Типові гени селекції кодують білки, які (а) надають стійкості до антибіотиків або інших токсинів, (б) доповнюють ауксотрофні дефіцити або (с) постачають необхідні поживні речовини, недоступні в складних середовищах. Ілюстративні вектори і способи трансформації дріжджів описані, наприклад, в Burke, D., Dawson, D., & Stearns, T. (2000). *Methods in yeast genetics: a Cold Spring Harbor Laboratory course manual*. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Вектори експресії для застосування в клітинах дріжджів або ссавців зазвичай будуть додатково включати послідовності, специфічні для дріжджів або ссавців, в тому числі селективний ауксотрофний маркер або маркер лікарського засобу для ідентифікації трансформованих штамів дріжджів або трансформованих клітин ссавців. Маркер лікарського засобу можна додатково використовувати для збільшення числа копій вектора в клітині-хазяїні.

Кодуюча послідовність для поліпептиду, що представляє інтерес, функціонально зв'язана з регуляторними послідовностями транскрипції і трансляції, які забезпечують експресію поліпептиду в клітинах-хазяїнах, наприклад, в клітинах *Pichia pastoris* або CHO. Ці компоненти вектора можуть включати, без обмеження, один або кілька з наступного: енхансерний елемент, промотор і послідовність термінації транскрипції. Також можуть бути включені послідовності для забезпечення секреції поліпептиду, наприклад, сигнальна послідовність і т. п. Точка початку реплікації дріжджів або ссавців є не обов'язковою, оскільки вектори експресії часто інтегруються в геном клітини-хазяїна. В одному варіанті здійснення даного винаходу поліпептид, що представляє інтерес, функціонально зв'язаний або злитий з послідовностями, що забезпечують оптимізовану секрецію поліпептиду з диплоїдних клітин дріжджів.

Нуклеїнові кислоти є "функціонально зв'язаними", коли знаходяться у функціональному зв'язку з іншою послідовністю нуклеїнової кислоти. Наприклад, ДНК сигнальної послідовності функціонально зв'язана з ДНК поліпептиду, якщо вона експресується у вигляді білка-попередника, який бере участь в секреції поліпептиду; промотор або енхансер функціонально зв'язані з кодуючою послідовністю, якщо вони впливають на транскрипцію послідовності. Зазвичай термін "функціонально зв'язаний" означає, що зв'язані послідовності ДНК є суміжними, а в разі секреторної лідерної послідовності є суміжними і знаходяться в межах рамки читування. Однак енхансери не обов'язково повинні бути суміжними. Зв'язування здійснюють шляхом лігування в підхожі сайти рестрикції або, як альтернатива, за допомогою методу ПЛР/рекомбінації, відомого фахівцям в даній галузі техніки (Gateway[®] Technology; Invitrogen, Карлсбад, Каліфорнія, США). Якщо такі сайти не існують, використовують синтетичні олігонуклеотидні адаптери або лінкери відповідно до загальноприйнятої практики.

Промотори являють собою нетрансльовані послідовності, розташовані ліворуч (в напрямку 5'-кінця) відносно стартового кодону структурного гена (зазвичай в межах приблизно 100-1000 п.о.), які контролюють транскрипцію і трансляцію конкретних послідовностей нуклеїнових кислот, з якими вони функціонально пов'язані. Такі промотори діляться на кілька класів: промотори, що індукуються, конститутивні промотори і промотори, що репресуються (які підвищують рівні транскрипції у відповідь на відсутність репресора). Промотори, що індукуються, можуть ініціювати підвищення рівнів транскрипції ДНК, що знаходиться під їх контролем, у відповідь на деякі зміни умов культивування, наприклад, присутність або відсутність поживної речовини або зміну температури.

Промоторний фрагмент також може служити сайтом для гомологічної рекомбінації і інтеграції вектора експресії в той же сайт в геномі хазяїна; як альтернатива, як сайт для гомологічної рекомбінації використовується селективний маркер. Приклади відповідних промоторів з *Pichia* включають AOX1 і промотор (Cregg et al. (1989) *Mol. Cell. Biol.* 9:1316-1323); промотор ICL1 (Menendez et al. (2003) *Yeast* 20(13):1097-108)); промотор гена гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (GAP) (Waterham et al. (1997) *Gene* 186(1):37-44) і промотор FLD1 (Shen et al. (1998) *Gene* 216(1):93-102). Промотор GAP являє собою сильний конститутивний промотор, а

промотори AOX і FLD1 є такими, що індуюються.

Інші дріжджові промотори включають промотори ADH1, гена алкогольдегідрогенази II, GAL4, PHO3, PHO5, Рук і химерні промотори, отримані з них. Крім того, в цьому винаході можуть використовуватися відмінні від дріжджових промотори, такі як промотори генів ссавців, комах, рослин, рептилій, амфібій, вірусів і птахів. Найчастіше промотор включатиме промотор для клітин ссавців (потенційно ендегенний відносно генів, що експресуються) або включатиме дріжджовий або вірусний промотор, який забезпечує ефективну транскрипцію в дріжджових системах.

Приклади промоторів для клітин ссавців включають, серед іншого, промотори, отримані з цитомегаловірусу (CMV), промотори, отримані з гена 3-актину курки (CBM), промотори, отримані з гена аденоматозного поліпозу кишечника (APC), промотори гена рецептора 5, сполученого з G-білком, що містить багаті лейцином повтори (LGR5), промотори CAG, промотор гена бета-актину, промотор гена фактора елонгації-1 (EF1), промотор гена 1 білка відповіді на початкових стадіях росту (EGR-1), промотор гена еукаріотичного фактора ініціації 4A (EIF4A1), ранній промотор вірусу мавп 40 (SV40), вірус пухлини молочної залози миші (MMTV), промотор довгого кінцевого повтору (LTR) вірусу імунodefіциту людини (HIV), промотор MoMuLV, промотор вірусу лейкемії птахів, негайно-ранній промотор вірусу Епштейна-Барр, промотор вірусу саркоми Рауса, а також промотори генів людини, такі як, без обмеження, промотор гена актину, промотор гена міозину, промотор гена гемоглобіну і промотор гена креатинкінази. Також можна використовувати комбінації двох або більше з вищезазначених промоторів. Крім того, можна використовувати промотори, що індуюються. Застосування промотору, що індукується, забезпечує молекулярний перемикач, здатний включати експресію полінуклеотидної послідовності, з якою він функціонально пов'язаний, коли така експресія потрібна, або відключати експресію, коли експресія не потрібна. Приклади промоторів, що індуюються, включають, без обмеження, промотор гена металотіонеїну, промотор гена глюкокортикоїдного рецептора, промотор гена прогестеронового рецептора і промотор, що індукується тетрацикліном.

Поліпептиди, що представляють інтерес, можуть продукуватися рекомбінантним шляхом не тільки безпосередньо, але також як поліпептид, злитий з гетерологічним поліпептидом, наприклад, сигнальною послідовністю або іншим поліпептидом, які мають специфічний сайт розщеплення на N-кінці зрілого білка або поліпептиду. Взагалі сигнальна послідовність може бути компонентом вектора або вона може бути частиною кодуєчої послідовності для поліпептиду, яка вставлена у вектор. Вибрана гетерологічна сигнальна послідовність переважно являє собою послідовність, яка розпізнається і зазнає процесингу в ході одного із стандартних шляхів, доступних в межах клітини-хазяїна. Пре-просигнальна послідовність альфа-фактора *S. cerevisiae* довела свою ефективність при секреції різних рекомбінантних білків з *P. pastoris*. Інші сигнальні послідовності дріжджів включають сигнальну послідовність альфа-фактора кон'югації, сигнальну послідовність інвертази і сигнальні послідовності, отримані з інших секретовних поліпептидів дріжджів. Крім того, ці послідовності сигнальних пептидів можуть бути сконструйовані для забезпечення підвищеної секреції в системах експресії на основі диплоїдних дріжджів. Сигнали секреції для застосування в клітинах ссавців, а також в клітинах дріжджів включають сигнальні послідовності ссавців, які можуть бути гетерологічними відносно білка, що підлягає секреції, або можуть бути нативною послідовністю для білка, що підлягає секреції. Сигнальні послідовності включають пропептидні послідовності і в деяких випадках можуть включати пропептидні послідовності. Багато з таких сигнальних послідовностей відомі в даній галузі техніки, в тому числі сигнальні послідовності, що присутні в ланцюгах імуноглобулінів, наприклад, послідовність препротоксину K28, PHA-E, FACE, MCP-1 людини, сигнальні послідовності сироваткового альбуміну людини, важкого ланцюга Ig людини, легкого ланцюга Ig людини і т. п. Наприклад, див. Hashimoto et. al. Protein Eng 11(2) 75 (1998); і Kobayashi et. al. Therapeutic Apheresis 2(4) 257 (1998).

Транскрипцію можна підвищити шляхом вбудовування у вектор послідовності транскрипційного активатора. Ці активатори являють собою елементи ДНК, що діють в цис-положенні, розміром зазвичай приблизно 10-300 п. о., які впливають на промотор для підвищення його транскрипції. Енхансери транскрипції відносно незалежні від орієнтації і положення, вони присутні в напрямку 5'- і 3'-кінця відносно одиниці транскрипції, в межах інтрона, а також в межах самої кодуєчої послідовності. Енхансер можна сплайсувати у вектор експресії в положенні в напрямку 5'- або 3'-кінця від кодуєчої послідовності, але переважно він розташований в сайті в напрямку 5'-кінця від промотору.

Вектори експресії, що використовуються в еукаріотичних клітинах-хазяїнах, також можуть включати послідовності, необхідні для припинення транскрипції і для стабілізації мРНК. Такі

послідовності зазвичай розташовуються від 3'-кінця до кодону термінації трансляції в нетрансльовних ділянках еукаріотичних або вірусних ДНК або кДНК. Ці ділянки містять нуклеотидні сегменти, що транскрибуються як поліаденіловані фрагменти в нетрансльовній частині мРНК.

Для конструювання підхожих векторів, що містять один або декілька з перелічених вище компонентів, використовують стандартні методики лігування або способи на основі ПЛР/рекомбінації. Виділені плазмиди або фрагменти ДНК розщеплюють, адаптують і повторно лігують у формі, необхідній для отримання необхідних плазмід, або за допомогою способів рекомбінації. Щоб провести аналіз для підтвердження правильності послідовностей в сконструйованих плазмідах для трансформації клітин-хазяїнів використовують суміші для лігування і, за необхідності, успішних трансформантів відбирають за стійкістю до антибіотиків (наприклад, ампіциліну або зеоцину). Плазмиди отримують з трансформантів, аналізують за допомогою розщеплення рестрикційною ендонуклеазою і/або секвенують.

Як альтернативу рестрикції і лігуванню фрагментів для вставки послідовностей ДНК у вектор можна використовувати способи рекомбінації на основі att-сайтів і ферментів рекомбінації. Такі способи описані, наприклад, в Landy (1989) Ann. Rev. Biochem. 58:913-949; і відомі фахівцям в даній галузі техніки. В таких способах використовують міжмолекулярну рекомбінацію ДНК, яка опосередковується сумішшю рекомбінаційних білків, кодованих фагом лямбда і *E. coli*. Рекомбінація відбувається між специфічними сайтами приєднання (att) на взаємодіючих молекулах ДНК. Опис att-сайтів див. у Weisberg and Landy (1983) Site-Specific Recombination in Phage Lambda, в Lambda II, Weisberg, ed. (Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Press), pp. 211-250. Сегменти ДНК, що фланкують сайти рекомбінації, замінюються, внаслідок чого після рекомбінації att-сайти являють собою гібридні послідовності, що складаються з послідовностей, наданих кожним батьківським вектором. Рекомбінація може відбуватися між молекулами ДНК будь-якої топології.

Att-сайти можуть бути введені в послідовність, що представляє інтерес, шляхом лігування послідовності, що представляє інтерес, у відповідний вектор; отримання продукту ПЛР, що містить att B-сайти завдяки застосуванню специфічних праймерів; створення бібліотеки кДНК, клонованої у відповідний вектор, що містить att-сайти; і т.п.

Використовуваний в даному документі термін "укладка" відноситься до тривимірної структури поліпептидів і білків, де взаємодії між амінокислотними залишками служать для стабілізації структури. Правильне укладання, як правило, являє собою упаковку поліпептиду, яка призводить до оптимальної біологічної активності, і в разі антитіл його можна успішно контролювати за допомогою аналізів на активність, наприклад, зв'язування антигену.

Хазяїна, в якому відбувається експресія, можна піддавати додатковій модифікації шляхом введення послідовностей, що кодують один або кілька ферментів, які покращують укладку і утворення дисульфідних зв'язків, тобто фолдаз, шаперонів і т. п. Такі послідовності можуть експресуватися в дріжджовій клітині-хазяїні конститутивно або індуктивно з використанням векторів, маркерів і т. д., відомих в даній галузі техніки. Переважно послідовності, включаючи елементи для регуляції транскрипції, достатні для потрібного характеру експресії, стабільно інтегрують в геном дріжджів завдяки методам націлювання.

Наприклад, еукаріотична PDI є не тільки ефективним каталізатором окиснення цистеїну білків і ізомеризації дисульфідного зв'язку, але також виявляє шаперонну активність. Спільна експресія з PDI може сприяти продукуванню активних білків з декількома дисульфідними зв'язками. Також представляє інтерес експресія VIP (білка, що зв'язує важкий ланцюг імуноглобуліну); циклофіліну і т. п. В одному варіанті здійснення даного винаходу кожен з гаплоїдних батьківських штамів експресує окремий фермент, що здійснює укладання, наприклад, один штам може експресувати VIP, а інший штам може експресувати PDI або їх комбінації.

Терміни "потрібний білок" або "потрібне антитіло" використовуються як взаємозамінні і зазвичай відносяться до батьківського антитіла, специфічного відносно мішені, тобто CGRP, або химерного або гуманізованого антитіла або їх зв'язувальної частини, отриманої з них, як описано в даному документі. Мається на увазі, що термін "антитіло" включає будь-яку молекулярну структуру, що включає поліпептидний ланцюг, специфічної форми, яка відповідає епітопу і розпізнає його, при цьому одна або кілька взаємодій з нековалентним характером зв'язування стабілізують комплекс між молекулярною структурою і епітопом. Архетипічна молекула антитіла являє собою імуноглобулін, і всі типи імуноглобулінів, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD і т. д., з усіх джерел, наприклад людини, гризуна, кролика, корови, вівці, свині, собаки, інших ссавців, курки, інших птахів і т. д., вважаються "антитілами". Переважним джерелом продукування антитіл, які можна застосувати як початковий матеріал відповідно до даного

винаходу, є кролики. Були описані численні кодуєчі послідовності для антитіл; та інші послідовності можуть бути отримані за способами, добре відомими в даній галузі техніки. Їх приклади включають химерні антитіла, людські антитіла і антитіла інших ссавців, відмінних від людини, гуманізовані антитіла, однокланові антитіла (такі як scFv), "верблюжі" антитіла, нанотіла, IgNAR (однокланові антитіла, отримані від акул), малі модульні імунотерапевтичні засоби (SMIP) і фрагменти антитіл, такі як Fab, Fab', F(ab')₂ і т. п. Див. Streltsov VA, et al., Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype, Protein Sci. 2005 Nov;14(11):2901-9. Epub 2005 Sep 30; Greenberg AS, et al., A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks, Nature. 1995 Mar 9;374(6518):168-73; Nuttall SD, et al., Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks, and use as a scaffold for the display of protein loop libraries, Mol Immunol. 2001 Aug;38(4):313-26; Hamers-Casterman C, et al., Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature. 1993 Jun 3;363(6428):446-8; Gill DS, et al., Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds, Curr Opin Biotechnol. 2006 Dec; 17(6):653-8. Epub 2006 Oct 19.

Наприклад, антитіла або антигензв'язувальні фрагменти можна отримати за допомогою генної інженерії. У цій методиці, як і в інших способах, антитілопродукувальні клітини сенсibiliзують під дією необхідного антигену або імуногена. Матричну РНК, виділену з антитілопродукувальних клітин, використовують як матрицю для отримання кДНК із застосуванням ПЛР-ампліфікації. Бібліотеку векторів, кожен з яких містить один ген важкого ланцюга і один ген легкого ланцюга, що зберігають початкову антигенну специфічність, отримують шляхом вставки відповідних ділянок ампліфікованої кДНК імуноглобуліну у вектори експресії. Комбінаторну бібліотеку конструюють шляхом комбінування бібліотеки генів важкого ланцюга з бібліотекою генів легкого ланцюга. Це призводить до створення бібліотеки клонів, які спільно експресують важкий і легкий ланцюг (що нагадують Fab-фрагмент або антигензв'язувальний фрагмент молекули антитіла). Вектори, що несуть ці гени, спільно трансфектують в клітину-хазяїна. Коли в трансфікованому хазяїні індукується генний синтез антитіла, білки важкого і легкого ланцюгів піддаються самозборці з утворенням активних антитіл, які можна виявити шляхом скринінгу за допомогою антигену або імуногена.

Послідовності, які кодують антитіло і представляють інтерес, включають послідовності, кодовані нативними послідовностями, а також нуклеїнові кислоти, які через вираженість генетичного коду не ідентичні за послідовністю розкритим нуклеїновим кислотам і їх варіантам. Варіанти поліпептидів можуть включати амінокислотні (aa) заміни, додавання або делеції. Амінокислотні заміни можуть бути консервативними амінокислотними замінами або замінами для видалення несуттєвих амінокислот, як наприклад, для зміни сайту глікозилювання або для зведення до мінімуму неправильного укладання шляхом заміни або делеції одного або декількох цистеїнових залишків, які не є необхідними для функції. Варіанти можуть бути розроблені таким чином, щоб конкретна ділянка білка (наприклад, функціональний домен, каталітичні амінокислотні залишки і т. д.) зберегли біологічну активність або володіли посиленою біологічною активністю. Варіанти також включають фрагменти поліпептидів, розкритих в даному документі, зокрема біологічно активні фрагменти і/або фрагменти, що відповідають функціональним доменам. Відомі методики для здійснення мутагенезу клонованих генів *in vitro*. До об'єктів цього винаходу також включені поліпептиди, які були модифіковані з використанням звичайних методик молекулярної біології, щоб поліпшити їх стійкість до протеолітичної деградації, або оптимізувати властивості розчинності, або зробити їх більш придатними як терапевтичний засіб.

Химерні антитіла можуть бути отримані за рекомбінантними методами шляхом об'єднання варіабельних ділянок легкого і важкого ланцюгів (V_L і V_H), отриманих з антитілопродукуючих клітин одного виду, з константними ділянками легкого і важкого ланцюгів від іншого виду. Як правило, в химерних антитілах використовують варіабельні ділянки гризунів або кроликів і константні ділянки людини, щоб отримати антитіло з переважно людськими доменами. Отримання таких химерних антитіл добре відомо в даній галузі техніки і може бути досягнуто стандартними засобами (як описано, наприклад, в патенті США № 5624659, включеному в даний документ у повному обсязі шляхом посилання). Також передбачається, що людські константні ділянки химерних антитіл даного винаходу можуть бути вибрані з константних ділянок IgG1, IgG2, IgG3 і IgG4.

Гуманізовані антитіла конструюють так, щоб вони містили ще більше імуноглобулінових доменів, подібних людським, і включали ділянки, що визначають комплементарність антитіла, тільки тваринного походження. Це досягається шляхом ретельного вивчення послідовності гіперваріабельних петель варіабельних ділянок моноклонального антитіла і підгонки їх до

структури ланцюгів людського антитіла. Незважаючи на зовнішню складність, на практиці цей процес простий. Див., наприклад, патент США № 6187287, повністю включений в даний документ шляхом посилання.

На додаток до цілих імуноглобулінів (або їх рекомбінантних аналогів) можна синтезувати фрагменти імуноглобулінів, що містять сайт зв'язування епітопу (наприклад, Fab', F(ab')₂ або інші фрагменти). "Фрагмент" або мінімальні імуноглобуліни можуть бути розроблені з використанням методик отримання рекомбінантних імуноглобулінів. Наприклад, імуноглобуліни "Fv" для застосування в цьому винаході можна отримати шляхом синтезу злитих варіабельної ділянки легкого ланцюга і варіабельної ділянки важкого ланцюга. Також представляють інтерес комбінації антитіл, наприклад, діатіла, які володіють двома Fv з різними специфічностями. В іншому варіанті здійснення даного винаходу фрагменти імуноглобулінів охоплюють SMIP (низькомолекулярні імунофармацевтичні засоби), "верблюжі" антитіла, нанотіла і IgNAR.

Імуноглобуліни і їх фрагменти можна модифікувати посттрансляційно, наприклад, для додавання ефекторних фрагментів, таких як хімічні лінкери, детектовних фрагментів, таких як флуоресцентні барвники, ферменти, токсини, субстрати, біоломінесцентні матеріали, радіоактивні матеріали, хемілюмінесцентні фрагменти і т. п., або специфічних зв'язувальних фрагментів, таких як стрептавідин, авідин або біотин і т. п., що можна використовувати в способах і композиціях даного винаходу. Приклади додаткових ефекторних молекул наведені нижче.

Полінуклеотидна послідовність "відповідає" поліпептидній послідовності, якщо трансляція полінуклеотидної послідовності відповідно до генетичних кодів дає поліпептидну послідовність (тобто полінуклеотидна послідовність "кодує" поліпептидну послідовність), одна полінуклеотидна послідовність "відповідає" іншій полінуклеотидній послідовності, якщо дві послідовності кодують одну і ту ж поліпептидну послідовність.

"Гетерологічна" ділянка або домен ДНК-конструкції являє собою ідентифікований сегмент ДНК в межах великої молекули ДНК, який не зустрічається в асоціації з більшою молекулою в природі. Таким чином, коли гетерологічна ділянка кодує ген ссавця, тоді ген зазвичай буде фланкований ДНК, яка не фланкує геномну ДНК ссавця в геномі початкового організму. Іншим прикладом гетерологічної ділянки є конструкція, в якій сама кодувальна послідовність не зустрічається в природі (наприклад, кДНК, у якій геномна кодувальна послідовність містить інтрони, або синтетичні послідовності з кодонами, відмінними від нативного гена). Алельні варіанти або мутаційні події, що зустрічаються в природі, не призводять до виникнення гетерологічної ділянки ДНК, визначеної в даному документі.

"Кодувальна послідовність" являє собою послідовність кодонів в рамці зчитування, яка (з точки зору генетичного коду) відповідає послідовності білка або пептиду або кодує її. Дві кодувальні послідовності відповідають одна одній, якщо послідовності або їх комплементарні послідовності кодують однакові амінокислотні послідовності. Кодувальну послідовність в асоціації з відповідними регуляторними послідовностями можна транскрибувати і транслювати в поліпептид. Сигнал поліаденілування і послідовність термінації транскрипції зазвичай будуть розташовані в напрямку 3'-кінця від кодувальної послідовності. "Промоторна послідовність" являє собою регуляторну ділянку ДНК, здатну зв'язувати РНК-полімеразу в клітині і ініціювати транскрипцію кодувальної послідовності, розташованої праворуч (в напрямку 3'-кінця). Промоторні послідовності, як правило, містять додаткові сайти для зв'язування регуляторних молекул (наприклад, факторів транскрипції), які впливають на транскрипцію кодувальної послідовності. Кодувальна послідовність знаходиться "під керуванням" промоторної послідовності або "функціонально пов'язана" з промотором, коли РНК-полімераза зв'яже промоторну послідовність в клітині і транскрибує кодувальну послідовність в мРНК, яка потім, в свою чергу, транслюється в білок, який кодується даною кодувальною послідовністю.

Вектори використовують для введення чужорідної речовини, такої як ДНК, РНК або білок, в організм або клітину-хазяїна. Типові вектори включають рекомбінантні віруси (для полінуклеотидів) і ліпосоми (для поліпептидів). "ДНК-вектор" являє собою реплікон, такий як плазміда, фаг або косміда, до якого може бути приєднаний інший полінуклеотидний сегмент так, щоб привести до реплікації приєднаного сегмента. "Вектор експресії" являє собою ДНК-вектор, що містить регуляторні послідовності, які будуть керувати синтезом поліпептиду у відповідній клітині-хазяїні. Зазвичай це означає промотор, що зв'язує РНК-полімеразу і ініціює транскрипцію мРНК, а також сайти зв'язування рибосом і сигнали ініціації для безпосередньої трансляції мРНК в поліпептид(-и). Вбудовування полінуклеотидної послідовності у вектор експресії в належний сайт і в правильну рамку зчитування з подальшою трансформацією підходящої клітини-хазяїна вектором уможливорює продукування поліпептиду, кодованого зазначеною полінуклеотидною послідовністю.

"Ампліфікація" полінуклеотидних послідовностей являє собою отримання множинних копій конкретної послідовності нуклеїнової кислоти *in vitro*. Ампліфікована послідовність зазвичай має форму ДНК. Різні методи проведення такої ампліфікації описані в оглядовій статті Van Brunt (1990, *Bio/Technol.*, 8(4):291-294). Полімеразна ланцюгова реакція, або ПЛР, є прототипом ампліфікації нуклеїнових кислот, і в даному документі застосування ПЛР слід розглядати як ілюстрацію інших підхожих методів ампліфікації.

Загальна структура антитіл у хребетних тепер добре вивчена (Edelman, G. M., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 190: 5 (1971)). Антитіла складаються з двох ідентичних поліпептидних легких ланцюгів з молекулярною масою приблизно 23000 дальтон ("легкий ланцюг") і двох ідентичних важких ланцюгів з молекулярною масою 53000-70000 ("важкий ланцюг"). Чотири ланцюги з'єднані дисульфідними зв'язками у вигляді "Y"-подібної конфігурації, де легкі ланцюги охоплюють важкі ланцюги, починаючи з гирла "Y"-подібної конфігурації. Частина у вигляді "гілок" в "Y"-подібній конфігурації позначається як F_{ab}-ділянка; стеблова частина в "Y"-подібній конфігурації позначається як F_c-ділянка. Орієнтація амінокислотної послідовності проходить від N-термінального кінця нагорі "Y"-подібної конфігурації до C-термінального кінця внизу кожного ланцюга. N-термінальний кінець містить варіабельну ділянку із специфічністю до антигену, під дією якого сталося вироблення антитіла, і її довжина становить приблизно 100 амінокислот, при цьому у різних антитіл існують невеликі відмінності між легким і важким ланцюгом.

В кожному ланцюзі варіабельна ділянка зв'язана з константною ділянкою, яка збільшує решту довжини ланцюга і яка в межах конкретного класу антитіл не залежить від специфічності антитіла (тобто антигену під дією якого сталося вироблення антитіла). Існує п'ять відомих основних класів константних ділянок, які визначають клас молекули імуноглобуліну (IgG, IgM, IgA, IgD і IgE, що відповідають константним ділянкам важкого ланцюга γ , μ , α , δ і ϵ (гамма, мію, альфа, дельта або епсилон)). Константна ділянка або клас визначають подальшу ефекторну функцію антитіла, включаючи активацію комплементу (Kabat, E. A., *Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry*, 2nd Ed., p. 413-436, Holt, Rinehart, Winston (1976)) та інші клітинні відповіді (Andrews, D. W., et al., *Clinical Immunobiology*, pp 1-18, W. B. Sanders (1980); Kohl, S., et al., *Immunology*, 48: 187 (1983)); в той час як варіабельна ділянка визначає антиген, з яким вона буде вступати в реакцію. Легкі ланцюги класифікуються як κ (каппа) або λ (лямбда). Важкий ланцюг кожного класу може бути складений з легким каппа- або лямбда-ланцюгом. Легкі і важкі ланцюги зв'язані один з одним ковалентними зв'язками, а "хвостові" частини двох важких ланцюгів зв'язані одна з одною ковалентними дисульфідними зв'язками, коли імуноглобуліни виробляються або гібридомами, або В-клітинами.

Вираз "варіабельна ділянка" або "VR" відноситься до доменів в межах кожної пари легкого і важкого ланцюгів антитіла, які безпосередньо залучені до зв'язування антитіла з антигеном. Кожен важкий ланцюг містить на одному кінці варіабельний домен (V_H), за яким слідує ряд константних доменів. Кожен легкий ланцюг містить варіабельний домен (V_L) на одному кінці і константний домен на іншому кінці; причому константний домен легкого ланцюга вирівняний з першим константним доменом важкого ланцюга, а варіабельний домен легкого ланцюга вирівняний з варіабельним доменом важкого ланцюга.

Вирази "ділянка, що визначає комплементарність", "гіперваріабельна ділянка" або "CDR" відносяться до однієї або декількох гіперваріабельних ділянок або ділянок, що визначають комплементарність, (CDR), присутніх у варіабельних ділянках легкого або важкого ланцюгів антитіла (див. Kabat, E. A. et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)). Ці вирази включають гіперваріабельні ділянки, визначені в Kabat et al. ("*Sequences of Proteins of Immunological Interest*", Kabat E., et al., US Dept. of Health and Human Services, 1983) або гіперваріабельні петлі в тривимірних структурах антитіл (Chothia and Lesk, *J Mol. Biol.* 196 901-917 (1987)). CDR в кожному ланцюзі утримуються в безпосередній близькості за рахунок каркасних ділянок і разом з CDR з іншого ланцюга беруть участь в утворенні антигензв'язувального сайту. В межах CDR є селективні амінокислоти, які були описані як ділянки, що визначають селективність, (SDR), які представляють дуже важливі контактні залишки, що використовуються CDR при взаємодії антитіло-антиген (Kashmiri, S., *Methods*, 36:25-34 (2005)). У цьому винаході, якщо на специфічні амінокислотні залишки або залишки нуклеїнової кислоти антитіла посилаються за номером, це зазвичай відноситься до їх положення в межах зазначеної амінокислотної послідовності або послідовності нуклеїнової кислоти (тобто до конкретного ідентифікатора послідовності) і/або згідно з нумерацією Kabat et al.

Вирази "каркасна ділянка" або "FR" відносяться до однієї або декількох каркасних ділянок в межах варіабельних ділянок легкого і важкого ланцюгів антитіла (див. Kabat, E. A. et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, National Institutes of Health, Bethesda, Md.,

(1987)). Ці вирази включають ті ділянки амінокислотної послідовності, які розташовані між CDR в межах варіабельних ділянок легкого і важкого ланцюгів антитіла.

"Стах" відноситься до максимальної (або пікової) концентрації, яку антитіло або інша сполука досягає в досліджуваній області (наприклад, в сироватці крові або іншому компартменті, такому як спинномозкова рідина) після введення лікарського засобу. Наприклад, сироваткову Стах можна вимірювати в сироватці крові, наприклад, отриманої шляхом узяття зразка крові, здійснення згортання крові і відділення твердих компонентів шляхом центрифугування або за іншими способами з отриманням сироватки крові (крові, яка не містить ані клітин крові, ані факторів згортання), а потім виявлення концентрації аналіту в сироватці крові за допомогою ELISA або інших засобів, відомих в даній галузі техніки.

"AUC" відноситься до площі під кривою залежності концентрації від часу, яка виражається в одиницях мг/мл*год. (або еквівалентно у мг*год./мл), якщо не вказано інше. "AUC_{0-t}" відноситься до площі під кривою залежності концентрації від часу, починаючи від часу = 0 до останньої концентрації, що піддається кількісній оцінці. "AUC_{0-inf}" відноситься до площі під кривою залежності концентрації від часу, починаючи від часу = 0, екстрапольованої до нескінченності.

"I_{max}" відноситься до максимальної фармакодинамічної відповіді, яку викликає дозування антитіла до CGRP, переважно дозування, що становить 350 мг або більше, найчастіше щонайменше 750 або 1000 мг, як порівняти з відповіддю, яку викликають нижчі дози антитіла до CGRP, наприклад, де таку відповідь можна виявити за пригніченням розширення судин після місцевого застосування капсаїцину.

Антитіла до CGRP і їх зв'язувальні фрагменти, які характеризуються специфічністю зв'язування щодо CGRP

Цей винахід, зокрема, включає застосування специфічних антитіл до CGRP і фрагментів антитіл, позначених в даному документі як Ab1-Ab14, які містять поліпептидні послідовності CDR, VL, VH, CL, CH, ідентифіковані на ФІГ. 1A-12, або складаються з них. Поліпептиди, що входять до складу особливо переважного антитіла до CGRP, Ab6, додатково описані нижче.

Антитіло Ab6

У переважному ілюстративному варіанті здійснення даний винахід включає гуманізовані антитіла, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP і мають послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга, що включає послідовність, викладену нижче:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCAQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFS
GSGSGTDFLTITSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCVFVGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 222).

Цей винахід також включає гуманізовані антитіла, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP і мають послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга, що включає послідовність, викладену нижче:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCAQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSG
SGTDFLTITSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCVFVGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA
SVVCLLNFPYQFQPKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
HQLGSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 221).

Цей винахід додатково включає гуманізовані антитіла, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP і мають послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга, що включає послідовність, викладену нижче:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIINGATYYASWA
KGRFTISRDNKSTTTVYLQMNSLRRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 202).

Цей винахід також включає гуманізовані антитіла, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP і мають послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга, що включає послідовність, викладену нижче:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIINGATYYASWAKG
RFTISRDNKSTTTVYLQMNSLRRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 201).

Як альтернатива, у важкому ланцюзі Ab6 може бути відсутнім С-кінцевий лізин з SEQ ID NO: 201, тобто послідовність важкого ланцюга включає послідовність, викладену нижче:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIINGATYYASWA
KGRFTISRDNKSTTTVYLQMNSLRRAEDTAVYFCARGDIWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED

PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 566).

У цьому винаході додатково розглядаються антитіла, що містять одну або кілька
поліпептидних послідовностей під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, які
відповідають ділянкам, що визначають комплементарність, (CDR або гіперваріабельним
ділянкам) послідовності варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 або
послідовності легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221, та/або одну або кілька поліпептидних
послідовностей під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, які відповідають
ділянкам, що визначають комплементарність, (CDR або гіперваріабельним ділянкам)
послідовності варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202 або послідовності
важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566, або комбінації цих поліпептидних
послідовностей. В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіла даного винаходу або їх
фрагменти містять або, як альтернатива, складаються з комбінацій однієї або декількох CDR,
послідовностей варіабельної ділянки важкого і варіабельної ділянки легкого ланцюгів і
послідовностей важкого і легкого ланцюгів, викладених вище, включаючи всі з них.

У цьому винаході також розглядаються фрагменти антитіла, які характеризуються
специфічністю зв'язування з CGRP. В одному варіанті здійснення даного винаходу фрагменти
антитіл даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з поліпептидної
послідовності під SEQ ID NO: 222 або SEQ ID NO: 221. В іншому варіанті здійснення даного
винаходу фрагменти антитіл даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з
поліпептидної послідовності під SEQ ID NO: 202 або SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу фрагменти антитіла, що
характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, містять або, як альтернатива,
складаються з однієї або декількох поліпептидних послідовностей під SEQ ID NO: 224; SEQ ID
NO: 226 і SEQ ID NO: 228, які відповідають ділянкам, що визначають комплементарність, (CDR
або гіперваріабельним ділянкам) послідовності варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ
ID NO: 222 або послідовності легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221.

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу фрагменти антитіла, що
характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, містять або, як альтернатива,
складаються з однієї або декількох поліпептидних послідовностей під SEQ ID NO: 204; SEQ ID
NO: 206 і SEQ ID NO: 208, які відповідають ділянкам, що визначають комплементарність, (CDR
або гіперваріабельним ділянкам) послідовності варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ
ID NO: 202 або послідовності важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

У цьому винаході також розглядаються фрагменти антитіл, які включають один або кілька
фрагментів антитіл, описаних в даному документі. В одному варіанті здійснення даного
винаходу фрагменти антитіл, які характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, містять
або, як альтернатива, складаються з одного, двох, трьох або більше, включаючи всі з наступних
фрагментів антитіла: варіабельна ділянка легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222; варіабельна
ділянка важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202; ділянки, що визначають комплементарність, (SEQ
ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228) варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID
NO: 222 і ділянки, що визначають комплементарність, (SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ
ID NO: 208) варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202.

В особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу гуманізоване антитіло до
CGRP являє собою Ab6, що включає або, як альтернатива, складається з SEQ ID NO: 221 і SEQ
ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566 і що характеризується щонайменше однією з біологічних
активностей, викладених в даному документі.

У додатковому особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу фрагменти
антитіл містять або, як альтернатива, складаються з Fab (антигензв'язувальний фрагмент)-
фрагментів, що характеризуються специфічністю зв'язування стосовно CGRP. Що стосується
антитіла Ab6, Fab-фрагмент включає послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга під
SEQ ID NO: 222 і послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202. Цей
варіант здійснення даного винаходу додатково передбачає додавання, делеції і варіанти SEQ
ID NO: 222 і/або SEQ ID NO: 202 в зазначеному Fab при збереженні специфічності зв'язування
стосовно CGRP.

В іншому особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу вказане антитіло до
CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які
експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують поліпептид варіабельної ділянки
легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ
ID NO: 202, при цьому поліпептиди необов'язково зв'язані з поліпептидами константної ділянки

легкого і важкого ланцюгів людини, відповідно, наприклад, з константними ділянками IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4 людини, при цьому константні ділянки необов'язково можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу, де зазначені рекомбінантні клітини доволіно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO.

В іншому особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу вказане антитіло до CGRP може включати антитільний продукт експресії, виділений з рекомбінантних клітин, які експресують послідовності нуклеїнових кислот, що кодують легкий ланцюг під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566, де зазначені рекомбінантні клітини доволіно включають клітини дріжджів або ссавців, наприклад, клітини *Pichia pastoris* або CHO, де їх константні ділянки, необов'язково, можуть бути модифіковані для зміни глікозилювання або протеолізу або інших ефекторних функцій.

В іншому особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу будь-яке з вищезгаданих антитіл до CGRP або фрагментів антитіл за вибором може бути включено до складу, як розкрито в даному документі, наприклад, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80, наприклад, на об'єм 1 мл він містить приблизно 100 мг антитіла до CGRP, приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і приблизно 0,15 мг полісорбату 80 і характеризується рН, що становить приблизно 5,8.

В одному варіанті здійснення даного винаходу, описаному в даному документі (нижче), Fab-фрагменти можуть бути отримані шляхом ферментативного розщеплення (наприклад, папаїном) Ab6. В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP, такі як Ab6 або їх Fab-фрагменти, можуть бути отримані шляхом експресії в клітинах ссавців, таких як клітини CHO, NSO або HEK 293, в системах на основі клітин грибків, комах або мікроорганізмів, таких як клітини дріжджів (наприклад, диплоїдних дріжджів, таких як диплоїдні *Pichia* та інші штами дріжджів). Відповідні види *Pichia* включають, без обмеження, *Pichia pastoris*.

В іншому варіанті здійснення фрагменти антитіл можуть бути присутніми в одній або декількох з наступних необмежувальних форм: антитіла в формі Fab, Fab', F(ab')₂, Fv і одноланцюгового Fv. У переважному варіанті здійснення антитіла до CGRP, описані в даному документі, додатково містять послідовність константної ділянки легкого каппа-ланцюга, що включає послідовність, викладену нижче:

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YLSLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 563).

В іншому переважному варіанті здійснення антитіла до CGRP, описані в даному документі, додатково містять поліпептидну послідовність константної ділянки важкого гамма-1-ланцюга, що включає послідовність, викладену нижче, або таку ж послідовність, але без карбоксикінцевого залишку лізину (SEQ ID NO: 564 і SEQ ID NO: 565, відповідно):

ASTKGPSVFPLPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO: 564),

ASTKGPSVFPLPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL
SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ
ID NO: 565).

Для ясності передбачається, що будь-яке антитіло, розкрите в даному документі, включає будь-який варіант розкритих послідовностей варіантів константної ділянки, наприклад, Ab6 може містити константну ділянку під SEQ ID NO: 564, що містить C-кінцевий лізин, або може містити константну ділянку під SEQ ID NO: 565 без C-кінцевого лізину. Таким чином, кожне розкриття в даному документі важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 також включає варіант, в якому відсутній її C-кінцевий залишок лізину, тобто, який має послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга Ab6 (SEQ ID NO: 202) і послідовність константної ділянки під SEQ ID NO: 565. Наприклад, послідовність, що кодує антитіло, що містить C-кінцевий лізин у важкому ланцюзі, при експресії в клітинних лініях, таких як клітини CHO, може призводити до продукування антитіла без зазначеного C-кінцевого лізину внаслідок протеолізу або суміші важких ланцюгів, що містять вказаний C-кінцевий лізин або без нього.

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході розглядається застосування виділеного антитіла до CGRP, що включає поліпептидну послідовність V_N, вибрану з: SEQ ID NO: 2, SEQ ID

NO: 42, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 362, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 482, або SEQ ID NO: 522, або їх варіантів; і що додатково включає поліпептидну послідовність V_L , вибрану з: SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 382, SEQ ID NO: 422, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 502, або SEQ ID NO: 542, або їх варіантів, де один або кілька каркасних залишків (FR-залишків) в зазначеному поліпептиді V_H або V_L були замінені іншим амінокислотним залишком, що призводить до антитіла до CGRP, яке специфічно зв'язує CGRP. В даному винаході розглядаються гуманізовані і химерні форми цих антитіл. Химерні антитіла можуть включати F_c , що походить від константних ділянок IgG1, IgG2, IgG3 або IgG4.

В одному варіанті здійснення даного винаходу антитіла або поліпептиди V_H або V_L походять від або зібрані з однієї або декількох популяцій В-клітин кролика до початку процесу гуманізації, зазначеного в даному документі.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP і їх фрагменти не характеризуються специфічністю зв'язування стосовно CGRP-R. У додатковому варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP і їх фрагменти пригнічують зв'язування CGRP з CGRP-R. В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP і їх фрагменти пригнічують зв'язування CGRP з CGRP-R і/або його додатковими білками і/або мультимерами і/або протидіють його біологічним ефектам.

Як зазначено в даному документі, антитіла та їх фрагменти можна модифікувати посттрансляційно для додавання ефекторних фрагментів, таких як хімічні лінкери, детектовних фрагментів, таких як, наприклад, флуоресцентні барвники, ферменти, субстрати, біоломінесцентні матеріали, радіоактивні матеріали та хемілюмінесцентні фрагменти, або функціональних фрагментів, таких як, наприклад, стрептавідин, авідин, біотин, цитотоксин, цитотоксичний засіб і радіоактивні матеріали.

Антитіла або їх фрагменти також можна модифікувати хімічним шляхом для забезпечення додаткових переваг, таких як підвищена розчинність, стабільність і час циркуляції (період напіввиведення *in vivo*) поліпептиду або знижена імуногенність (див. патент США № 4179337). Хімічні фрагменти для дериватизації можна вибрати з водорозчинних полімерів, таких як поліетиленгліколь, співполімери етиленгліколю/пропіленгліколю, карбоксиметилцелюлоза, декстран, полівініловий спирт і т. п. Антитіла і їх фрагменти можуть бути модифіковані у випадкових положеннях в межах молекули або в заздалегідь визначених положеннях в межах молекули і можуть включати один, два, три або більше приєднаних хімічних фрагментів.

Полімер може мати будь-яку молекулярну масу і може бути розгалуженим або нерозгалуженим. У разі поліетиленгліколю переважна молекулярна маса становить від приблизно 1 кДа до приблизно 100 кДа (термін "приблизно" вказує на те, що в препаратах поліетиленгліколю деякі молекули будуть важити більше, а деякі менше, ніж заявлена молекулярна маса) для простоти використання і виробництва. Можна використовувати інші розміри, в залежності від потрібного терапевтичного профілю (наприклад, тривалості потрібного уповільненого вивільнення, ефектів стосовно біологічної активності, якщо такі є, простоти використання, ступеня антигенності або її відсутності та іншого відомого впливу поліетиленгліколю на терапевтичний білок або аналог). Наприклад, поліетиленгліколь може мати середню молекулярну масу приблизно у 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10000, 10500, 11000, 11500, 12000, 12500, 13000, 13500, 14000, 14500, 15000, 15500, 16000, 16500, 17000, 17500, 18000, 18500, 19000, 19500, 20000, 25000, 30000, 35000, 40000, 50000, 55000, 60000, 65000, 70000, 75000, 80000, 85000, 90000, 95000 або 100000 кДа. Розгалужені поліетиленгліколи описані, наприклад, в патенті США № 5643575; Morpurgo et al., Appl. Biochem. Biotechnol. 56:59-72 (1996); Vorobjev et al., Nucleosides Nucleotides 18:2745-2750 (1999); і Caliceti et al., Bioconjug. Chem. 10:638-646 (1999), розкриття кожного з яких включено в даний документ шляхом посилання.

Існує цілий ряд способів приєднання, доступних фахівцям в даній галузі техніки, див., наприклад, EP 0401384, включений в даний документ шляхом посилання (сполучання PEG з G-CSF), див., також, Malik et al., Exp. Hematol. 20:1028-1035 (1992) (де повідомляється про пегілування GM-CSF з використанням трезилхлориду). Наприклад, поліетиленгліколь можна ковалентно зв'язувати з амінокислотними залишками через реакційноздатну групу, таку як вільна аміногрупа або карбоксильна група. Реакційноздатні групи являють собою групи, з якими може зв'язуватися молекула активованого поліетиленгліколю. Амінокислотні залишки з вільною аміногрупою можуть включати залишки лізину і N-кінцеві амінокислотні залишки; залишки з вільною карбоксильною групою можуть включати залишки аспарагінової кислоти, залишки

глутамінової кислоти і С-кінцевий амінокислотний залишок. Сульфгідрильні групи також можна використовувати як реакційноздатні групи для приєднання молекул поліетиленгліколю. Для терапевтичних цілей переважним є приєднання до аміногрупи, таке як приєднання до N-кінця або групи лізину.

Як передбачалося вище, поліетиленгліколь може приєднуватися до білків шляхом зв'язку з будь-яким з цілого ряду амінокислотних залишків. Наприклад, поліетиленгліколь може бути зв'язаний з поліпептидами шляхом ковалентних зв'язків із залишками лізину, гістидину, аспарагінової кислоти, глутамінової кислоти або цистеїну. Одну або кілька хімічних реакцій можна використовувати для приєднання поліетиленгліколю до специфічних амінокислотних залишків (наприклад, лізину, гістидину, аспарагінової кислоти, глутамінової кислоти або цистеїну) або до більш ніж одного типу амінокислотних залишків (наприклад, лізину, гістидину, аспарагінової кислоти, глутамінової кислоти, цистеїну і їх комбінацій).

Як альтернатива, антитіла або їх фрагменти можуть характеризуватися збільшеним періодом напіввиведення *in vivo* завдяки злиттю з альбуміном (включаючи, без обмеження, рекомбінантний сироватковий альбумін людини або його фрагменти або варіанти (див., наприклад, патент США № 5876969, виданий 2 березня 1999 року, патент EP 0413622 та патент США № 5766883, виданий 16 червня 1998 року, які включені в даний документ у повному обсязі шляхом посилання)) або іншими циркулюючими білками крові, такими як трансферин або феритин. У переважному варіанті здійснення поліпептиди і/або антитіла даного винаходу (включаючи їх фрагменти або варіанти) злиті зі зрілою формою сироваткового альбуміну людини (тобто амінокислотами 1-585 сироваткового альбуміну людини, як показано на ФІГ. 1 і 2 патенту EP 0322094, який включений в даний документ у повному обсязі шляхом посилання). Полінуклеотиди, що кодують злиті білки даного винаходу, також охоплюються цим винаходом.

Що стосується детектовних фрагментів, то додаткові ілюстративні ферменти включають, без обмеження, пероксидазу хрону, ацетилхолінестеразу, лужну фосфатазу, бета-галактозидазу і люциферазу. Додаткові ілюстративні флуоресцентні матеріали включають, без обмеження, родамін, флуоресцеїн, флуоресцеїнізотіоціанат, умбелліферон, дихлортриазиніламін, фікоеритрин і дансилхлорид. Додаткові ілюстративні хемілюмінесцентні фрагменти включають, без обмеження, люмінол. Додаткові ілюстративні біоломінесцентні матеріали включають, без обмеження, люциферин і екворин. Додаткові ілюстративні радіоактивні матеріали включають, без обмеження, йод-125 (¹²⁵I), вуглець-14 (¹⁴C), сірку-35 (³⁵S), тритій (³H) і фосфор 32 (³²P).

Що стосується функціональних фрагментів, то ілюстративні цитотоксичні засоби включають, без обмеження, метотрексат, аміноптерин, 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, цитарабін, 5-фторурацил, декларбазин; алкілюючі засоби, такі як мехлоретамін, тіопа хлорамбуцил, мелфалан, кармустин (BSNU), мітоміцин С, ломустин (CCNU), 1-метилнітрозосечовина, циклофосфамід, мехлоретамін, бусульфан, дибромманніт, стрептозотозин, мітоміцин С, цис-дихлордіамінплатина(II) (DDP), цисплатин і карбоплатин (параплатин); антрацикліни включають даунорубіцин (раніше дауноміцин), доксорубіцин (адриаміцин), деторубіцин, карміноміцин, ідарубіцин, епірубіцин, мітоксантрон і бісантрон; антибіотики включають дактиноміцин (актиноміцин D), блеомицин, каліхеаміцин, мітраміцин і антраміцин (AMC); і антимиотичні засоби, такі як алкалоїди барвінку вінкрисин і вінбластин. Інші цитотоксичні засоби включають паклітаксел (таксол), рицин, екзотоксин *Pseudomonas*, гемцитабін, цитохалазин В, граміцидин D, бромід етидію, еметин, етопозид, тенопозид, колхіцин, дигідроксіантрациндіон, 1-дегідротестостерон, глюкокортикоїди, прокаїн, тетракаїн, лідокаїн, пропранолол, пуроміцин, прокарбазин, гідроксисечовину, аспарагіназу, кортикостероїди, мітотан (О, Р'-(DDD)), інтерферони і суміші цих цитотоксичних засобів.

Додаткові цитотоксичні засоби включають, без обмеження, хіміотерапевтичні засоби, такі як карбоплатин, цисплатин, паклітаксел, гемцитабін, каліхеаміцин, доксорубіцин, 5-фторурацил, мітоміцин С, актиноміцин D, циклофосфамід, вінкрисин і блеомицин. Токсичні ферменти рослин і бактерій, такі як рицин, дифтерійний токсин та токсин *Pseudomonas*, можна кон'югувати з гуманізованими або химерними антитілами або їх зв'язувальними фрагментами для створення реагентів цитолізу, специфічних стосовно певного типу клітин (Youle, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77: 5483 (1980); Gilliland, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77: 4539 (1980); Krolick, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77: 5419 (1980)).

Інші цитотоксичні засоби включають цитотоксичні рибонуклеази, описані Goldenberg в патенті США № 6653104. Варіанти здійснення даного винаходу також відносяться до радіоімунокон'югатів, в яких радіонуклід, що випускає альфа- або бета-частинки, стабільно зв'язаний з антитілом або його зв'язувальними фрагментами із застосуванням комплексоутворюючого засобу або без нього. До таких радіонуклідів відносяться бета-

випромінювачі, такі як фосфор-32 (^{32}P), скандій-47 (^{47}Sc), мідь-67 (^{67}Cu), галій-67 (^{67}Ga), ітрій-88 (^{88}Y), ітрій-90 (^{90}Y), йод-125 (^{125}I), йод-131 (^{131}I), самарій-153 (^{153}Sm), лютецій-177 (^{177}Lu), реній-186 (^{186}Re) або реній-188 (^{188}Re), а також альфа-випромінювачі, такі як астатин-211 (^{211}At), свинець-212 (^{212}Pb), вісмут-212 (^{212}Bi) або вісмут-213 (^{213}Bi) або актиній-225 (^{225}Ac).

5 У даній галузі відомі способи кон'югування антитіла або його зв'язувального фрагмента з детектовним фрагментом і подібним, такі як, наприклад, способи, описані в Hunter et al., *Nature* 144:945 (1962); David et al., *Biochemistry* 13:1014 (1974); Pain et al., *J. Immunol. Meth.* 40:219 (1981) і Nygren, J., *Histochem. and Cytochem.* 30:407 (1982).

10 Варіанти здійснення, описані в даному документі, додатково включають варіанти і еквіваленти, які фактично гомологічні антитілам, фрагментам антитіл, діятам, SMIP, "верблужим" антитілам, нанотілам, IgNAR, поліпептидам, варіабельним ділянкам і CDR, викладеним в даному документі. Вони можуть мати, наприклад, мутації з консервативною заміною (тобто заміну однієї або декількох амінокислот аналогічними амінокислотами). Наприклад, консервативна заміна відноситься до заміни амінокислоти іншою в межах того ж загального класу, наприклад, однієї кислотної амінокислоти іншою кислотною амінокислотою, однієї основної амінокислоти іншою основною амінокислотою або однієї нейтральної амінокислоти іншою нейтральною амінокислотою. Що саме мається на увазі під консервативною амінокислотною заміною, добре відомо в даній галузі техніки.

20 В іншому варіанті здійснення в цьому винаході розглядаються поліпептидні послідовності, що характеризуються щонайменше 90 % або більшою гомологією послідовності з будь-якою однією або декількома поліпептидними послідовностями фрагментів антитіл, варіабельних ділянок і CDR, викладених в даному документі. Переважніше в цьому винаході розглядаються поліпептидні послідовності, що характеризуються щонайменше 95 % або більшою гомологією послідовності, навіть більш переважно щонайменше 98 % або більшою гомологією послідовності і ще більш переважно щонайменше 99 % або більшою гомологією послідовності з будь-якою однією або декількома поліпептидними послідовностями фрагментів антитіл, варіабельних ділянок і CDR, викладених в даному документі. Способи визначення гомології між послідовностями нуклеїнових кислот і амінокислотними послідовностями добре відомі середнім фахівцям в даній галузі техніки.

30 В іншому варіанті здійснення в цьому винаході додатково розглядаються перелічені вище поліпептидні гомологи фрагментів антитіл, варіабельних ділянок і CDR, викладених в даному документі, що додатково характеризуються активністю проти CGRP. Необмежувальні приклади активності проти CGRP викладені в даному документі.

35 У цьому винаході також розглядаються антитіла до CGRP, що містять заміну будь-якої з поліпептидних або полінуклеотидних послідовностей, описаних в даному документі, на будь-яку іншу полінуклеотидну послідовність, описану в даному документі. Наприклад, без обмеження, в цьому винаході розглядаються антитіла, що містять комбінацію будь-якої з послідовностей варіабельної ділянки легкого ланцюга і варіабельної ділянки важкого ланцюга, описаних в даному документі, і додатково розглядаються антитіла, отримані в результаті заміни будь-якої з послідовностей CDR, описаних в даному документі, на будь-яку іншу послідовність CDR, описану в даному документі.

Додаткові ілюстративні варіанти здійснення даного винаходу

45 В іншому варіанті здійснення даного винаходу розглядаються способи лікування з використанням одного або декількох антитіл до CGRP людини або фрагментів цих антитіл, які специфічно зв'язуються з одним(-и) і тим(-и) же лінійним(-и) або конформаційним(-и) епітопом(-ами), що перекриваються, і/або конкурують за зв'язування одним(-и) і тим(-и) же лінійним(-и) або конформаційним(-и) епітопом(-ами), що перекриваються, на інтактному поліпептиді CGRP людини або його фрагменті, що і антитіло до CGRP людини, вибране з Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 або Ab14. У переважному варіанті здійснення антитіло до CGRP людини або його фрагмент специфічно зв'язується з одним(-и) і тим(-и) же лінійним(-и) або конформаційним(-и) епітопом(-ами), що перекриваються, і/або конкурує за зв'язування одним(-и) і тим(-и) же лінійним(-и) або конформаційним(-и) епітопом(-ами), що перекриваються, на інтактному поліпептиді CGRP людини або його фрагменті, що і Ab3, Ab6, Ab13 або Ab14.

55 Переважний варіант здійснення даного винаходу відноситься до способів лікування з використанням химерних або гуманізованих антитіл і їх фрагментів (включаючи Fab-фрагменти), що характеризуються специфічністю зв'язування стосовно CGRP і пригнічують біологічну активність, опосередковану зв'язуванням CGRP з рецептором CGRP. В особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу химерні або гуманізовані антитіла до CGRP
60 вибрані з Ab3, Ab6, Ab13 або Ab14.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіло до CGRP людини, що використовується в описаних способах лікування, являє собою антитіло, яке специфічно зв'язується з одними і тими ж лінійними або конформаційними епітопами, що перекриваються, на інтактному поліпептиді CGRP або його фрагменті, які специфічно зв'язуються антитілами

5 Ab3, Ab6, Ab13 або Ab14, як встановлено за допомогою епітопного картування з використанням лінійних пептидних фрагментів, що перекриваються, які охоплюють всю довжину нативного поліпептиду CGRP людини.

Цей винахід також направлений на способи лікування з використанням антитіла до CGRP, яке зв'язується з тим же епітопом CGRP і/або конкурує з антитілом до CGRP за зв'язування з

10 CGRP, що й антитіло або фрагмент антитіла, описані в даному документі, включаючи, без обмеження, антитіло до CGRP, вибране з Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 або Ab14.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способів лікування з використанням виділеного антитіла до CGRP або фрагмента антитіла, що містять одну або

15 кілька CDR, що містяться в поліпептидних послідовностях V_H , вибраних з: 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, або 133, або їх варіантів, і/або одну або кілька CDR, що містяться в поліпептидних послідовностях V_L , вибраних з: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 або 131 або їх варіантів.

В одному варіанті здійснення даного винаходу антитіло до CGRP людини, обговорене в

20 двох попередніх абзацах, містить щонайменше 2 ділянки, що визначають комплементарність, (CDR), в кожній з варіабельних ділянок легкого ланцюга і важкого ланцюга, які ідентичні тим, що містяться в антитілі до CGRP людини, вибраному з Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 або Ab14.

У переважному варіанті здійснення антитіло до CGRP людини, що використовується в

25 описаних способах лікування, містить щонайменше 2 ділянки, що визначають комплементарність, (CDR) в кожній з варіабельної ділянки легкого ланцюга і варіабельної ділянки важкого ланцюга, які ідентичні тим, які містяться в Ab3 або Ab6. В іншому варіанті здійснення всі з CDR антитіла до CGRP людини, обговореного вище, ідентичні CDR, що містяться в антитілі до CGRP людини, вибраному з Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9,

30 Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 або Ab14. У переважному варіанті здійснення даного винаходу всі з CDR антитіла до CGRP людини, обговореного вище, ідентичні CDR, що містяться в антитілі до CGRP людини, вибраному з Ab3 або Ab6.

У цьому винаході додатково розглядаються способи лікування, в яких одне або кілька антитіл до CGRP людини, обговорених вище, є аглікозильованими або, якщо вони є

35 глікозильованими, містять тільки манозу; містять Fc-ділянку, яка була модифікована для зміни ефекторної функції, періоду напіввиведення, протеолізу та/або глікозилювання; є людськими, гуманізованими, одноланцюговими або химерними; і являють собою гуманізоване антитіло, отримане з кролячого (початкового) антитіла до CGRP людини. Ілюстративна мутація, яка порушує глікозилювання, включає мутацію залишку Asn в положенні 297 константної ділянки

40 важкого ланцюга IgG, такого як IgG1, в іншу амінокислоту, таку як Ala, як описано в патенті США № 5624821, який включений у повному обсязі шляхом посилання.

У цьому винаході додатково розглядається одне або кілька антитіл до CGRP людини, де каркасні ділянки (FR) в варіабельній ділянці легкого ланцюга і варіабельній ділянці важкого

45 ланцюга зазначеного антитіла, відповідно, являють собою людські FR, які є немодифікованими або які були модифіковані шляхом заміни одного або декількох залишків людської FR в варіабельній ділянці легкого або важкого ланцюга відповідними залишками FR початкового кролячого антитіла, і де зазначені людські FR були отримані з послідовностей варіабельних ділянок важкого і легкого ланцюгів людських антитіл, які були вибрані з бібліотеки

50 послідовностей антитіл зародкової лінії людини на підставі їх високого рівня гомології з відповідними кролячими варіабельними ділянками важкого або легкого ланцюгів, як порівняти з іншими послідовностями антитіл зародкової лінії людини, що містяться в бібліотеці.

У цьому винаході також розглядається спосіб лікування або попередження головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів, наприклад, пов'язаного з надмірним

55 застосуванням лікарських засобів проти мігрені і/або пов'язаного з надмірним застосуванням триптану, і/або алкалоїдів ріжків, і/або анальгетиків, який включає введення пацієнту, у якого спостерігається головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів або є ризик розвитку головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів, терапевтично ефективною кількістю щонайменше одного антитіла до CGRP людини або фрагмента, описаних в даному документі. У цьому винаході також передбачено, що спосіб лікування може включати

60 введення двох або більше антитіл до CGRP або їх фрагментів, розкритих в даному документі.

Якщо пацієнтові вводять більше одного антитіла, кілька антитіл можна вводити спільно або одночасно, або їх введення можна проводити з перервами. Активність проти CGRP у антитіл до CGRP даного винаходу і їх фрагментів, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, також можна описати силою їх зв'язування або їх афінністю стосовно CGRP. В одному варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP даного винаходу і їх фрагменти, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, зв'язуються з CGRP з константою дисоціації (K_D), яка становить 5×10^{-7} М, 10^{-7} М, 5×10^{-8} М, 10^{-8} М, 5×10^{-9} М, 10^{-9} М, 5×10^{-10} М, 10^{-10} М, 5×10^{-11} М, 10^{-11} М, 5×10^{-12} М, 10^{-12} М, 5×10^{-13} М або 10^{-13} М або менше. Переважно антитіла до CGRP і їх фрагменти зв'язують CGRP з константою дисоціації, яка становить 10^{-11} М, 5×10^{-12} М або 10^{-12} М або менше. В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP даного винаходу і їх фрагменти, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, зв'язуються з лінійним або конформаційним епітопом CGRP.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу активність стосовно CGRP у антитіл до CGRP даного винаходу і їх фрагментів, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, призводить до того, що вони зв'язуються з CGRP з показником швидкості дисоціації, який становить 10^{-4} с $^{-1}$, 5×10^{-5} с $^{-1}$, 10^{-5} с $^{-1}$, 5×10^{-6} с $^{-1}$, 10^{-6} с $^{-1}$, 5×10^{-7} с $^{-1}$ або 10^{-7} с $^{-1}$ або менше.

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу активність стосовно CGRP у антитіл до CGRP даного винаходу і їх фрагментів, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, проявляється у вигляді активності проти CGRP, яка призводить до попередження, зменшення інтенсивності або зниження симптомів або, як альтернатива, до лікування захворювань і розладів, асоційованих з CGRP. Необмежувальні приклади захворювань і розладів, асоційованих з CGRP, викладені в даному документі і включають розлади, що супроводжуються головним болем і мігренню.

Полінуклеотиди, що кодують поліпептиди антитіл до CGRP

Як згадано вище, даний винахід, зокрема, включає застосування специфічних антитіл до CGRP і фрагментів антитіл, позначених в даному документі як Ab1-Ab14, які містять або складаються з поліпептидів CDR, VL, VH, CL і CH, що мають послідовності, ідентифіковані на ФІГ. 1A-12. Послідовності нуклеїнових кислот, що кодують вищезгадані поліпептиди VL, VH, CL і CH, що входять до складу Ab1-Ab14, також представлені на ФІГ. 1A-12. Послідовності нуклеїнових кислот, які кодують поліпептиди CDR, VL, VH, CL і CH особливо переважного антитіла до CGRP, Ab6, додатково описані нижче.

Антитіло Ab6

Цей винахід додатково направлений на полінуклеотиди, що кодують поліпептиди антитіл, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP. В одному варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з наступної полінуклеотидної послідовності, що кодує поліпептидну послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222:

CAAGTGCTGaccagctccatcctccctgtctgtcatctgttaggagacagagtcaccatcAATtgcCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCtggtatcagcagaaaccagggaagttcctaagCAActgatctatGATGCATCCACTCTGGCATCTgggtcccatctcgtttcagtgccagtggtatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTtcggcggaggaaccaaggtggaatcaaacgt (SEQ ID NO: 232).

В одному варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з наступної полінуклеотидної послідовності, що кодує поліпептидну послідовність легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221:

CAAGTGCTGaccagctccatcctccctgtctgtcatctgttaggagacagagtcaccatcAATtgcCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCtggtatcagcagaaaccagggaagttcctaagCAActgatctatGATGCATCCACTCTGGCATCTgggtcccatctcgtttcagtgccagtggtatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTtcggcggaggaaccaaggtggaatcaaacgtACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAG TCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGG GAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 231).

В іншому варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з наступної полінуклеотидної послідовності, що кодує поліпептидну послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202:

gaggtgcagctTgtggagctgggggaggcttggtccagcctggggggctccctgagactctcctgtgcaGTCTctggaATCGACC TCagtGGCTACTACATGAACtggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtggtcGGAGTCATTGGTATTAAT

GGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGGTGt
atcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgtgtgtatTTCgtGCTAGAGGGGACATCtggggccaagggaccctcgtc
accgtcTCGAGC (SEQ ID NO: 212).

В одному варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з наступної полінуклеотидної послідовності, що кодує поліпептидну послідовність важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201:

gaggtgcagctTgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcaGTCtctggaATCGACC
TCagtGGCTACTACATGAACtgggtccgtcagggtccaggaaggggctggagtgggtcGGAGTCATTGGTATTAAT
GGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGGTGt
10 atcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgtgtgtatTTCgtGCTAGAGGGGACATCtggggccaagggaccctcgtc
accgtcTCGAGCGCCTCCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAcCCTCCTCCaAGAGCACC
TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTACCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC
15 ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTT
GTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT
CCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGaTCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
20 GTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA
GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCT
GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA
CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC
25 ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA (SEQ ID NO: 211).

В одному варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з наступної полінуклеотидної послідовності, що кодує поліпептидну послідовність важкого ланцюга під SEQ ID NO: 566:

gaggtgcagctTgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggggtccctgagactctcctgtgcaGTCtctggaATCGACC
TCagtGGCTACTACATGAACtgggtccgtcagggtccaggaaggggctggagtgggtcGGAGTCATTGGTATTAAT
GGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGGTGt
atcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactgtgtgtatTTCgtGCTAGAGGGGACATCtggggccaagggaccctcgtc
accgtcTCGAGCGCCTCCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAcCCTCCTCCaAGAGCACC
35 TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG
TCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTACCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC
ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTT
GTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT
40 CCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGaTCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTG
GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG
GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
GTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA
AAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA
45 GGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCT
GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA
CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTTGA (SEQ ID NO: 567).

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди, що кодують фрагменти антитіла, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, містять або, як альтернатива, складаються з однієї або декількох полінуклеотидних послідовностей під SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, які відповідають полінуклеотидам, що кодують ділянки, що визначають комплементарність, (CDR або гіперваріабельні ділянки) послідовності варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 або послідовності легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221.

У додатковому варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди, що кодують фрагменти антитіла, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, містять або, як альтернатива, складаються з однієї або декількох полінуклеотидних послідовностей під SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, які відповідають полінуклеотидам, що кодують

ділянки, що визначають комплементарність, (CDR або гіперваріабельні ділянки) послідовності варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202 або послідовності важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

У цьому винаході також розглядаються полінуклеотидні послідовності, в тому числі одна або кілька полінуклеотидних послідовностей, що кодують фрагменти антитіл, описані в даному документі. В одному варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди, що кодують фрагменти антитіл, що характеризуються специфічністю зв'язування з CGRP, містять або, як альтернатива, складаються з одного, двох, трьох або більше, включаючи усі, з наступних полінуклеотидів, що кодують фрагменти антитіл: полінуклеотид під SEQ ID NO: 232, що кодує послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222; полінуклеотид під SEQ ID NO: 231, що кодує послідовність легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221; полінуклеотид під SEQ ID NO: 212, що кодує послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202; полінуклеотид під SEQ ID NO: 211, що кодує послідовність важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201; полінуклеотид під SEQ ID NO: 567, що кодує послідовність важкого ланцюга під SEQ ID NO: 566; полінуклеотиди, що кодують ділянки, що визначають комплементарність, (SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238) послідовності варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 або послідовності легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221; і полінуклеотиди, що кодують ділянки, що визначають комплементарність, (SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218) послідовності варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202 або послідовності важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

У переважному варіанті здійснення даного винаходу полінуклеотиди даного винаходу містять або, як альтернатива, складаються з полінуклеотидів, що кодують Fab (антигензв'язувальний фрагмент)-фрагменти, що характеризуються специфічністю зв'язування стосовно CGRP. Що стосується антитіла Ab6, то полінуклеотиди, що кодують повнорозмірне антитіло Ab6, містять або, як альтернатива, складаються з: полінуклеотиду під SEQ ID NO: 231, що кодує послідовність легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221, і полінуклеотиду під SEQ ID NO: 211, що кодує послідовність важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201, або полінуклеотиду під SEQ ID NO: 567, що кодує послідовність важкого ланцюга під SEQ ID NO: 566.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу розглядається, що ці полінуклеотиди вбудовані у вектор експресії для експресії в клітинах ссавців, таких як CHO, NSO, HEK-293, або в системах на основі клітин грибків, комах або мікроорганізмів, таких як клітини дріжджів, таких як дріжджі *Pichia*. Відповідні види *Pichia* включають, без обмеження, *Pichia pastoris*. В одному варіанті здійснення даного винаходу, описаному в даному документі (нижче), Fab-фрагменти можуть бути отримані шляхом ферментативного розщеплення (наприклад, папаїном) Ab6 після експресії повнорозмірних полінуклеотидів в підходящому хазяїні. В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP, такі як Ab6 або їх Fab-фрагменти, можуть бути отримані шляхом експресії полінуклеотидів Ab6 в клітинах ссавців, таких як клітини CHO, NSO або HEK 293, в системах на основі клітин грибків, комах або мікроорганізмів, таких як клітини дріжджів (наприклад, диплоїдних дріжджів, таких як диплоїдні *Pichia* та інші штами дріжджів). Підхожі види *Pichia* включають, без обмеження, *Pichia pastoris*.

В одному варіанті здійснення даний винахід направлений на виділений полінуклеотид, що включає полінуклеотид, що кодує амінокислотну послідовність V_H антитіла до CGRP, вибрану з SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 362, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 482 або SEQ ID NO: 522, або що кодує її варіант, де щонайменше один каркасний залишок (FR-залишок) був замінений амінокислотою, що присутня у відповідному положенні в поліпептиді V_H кролячого антитіла до CGRP, або є консервативною амінокислотою заміною.

В іншому варіанті здійснення даний винахід направлений на виділений полінуклеотид, що включає полінуклеотидну послідовність, що кодує амінокислотну послідовність V_L антитіла до CGRP під SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 382, SEQ ID NO: 422, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 502 або SEQ ID NO: 542, або що кодує її варіант, де щонайменше один каркасний залишок (FR-залишок) був замінений амінокислотою, що присутня у відповідному положенні в поліпептиді V_L кролячого антитіла до CGRP, або є консервативною амінокислотою заміною.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до одного або декількох гетерологічних полінуклеотидів, що включає послідовність, що кодує поліпептиди, що містяться в SEQ ID NO: 22 і SEQ ID NO: 2; SEQ ID NO: 62 і SEQ ID NO: 42; SEQ ID NO: 102 і SEQ ID NO: 82; SEQ ID NO: 142 і SEQ ID NO: 122; SEQ ID NO: 182 і SEQ ID NO: 162; SEQ ID NO: 222 і SEQ

ID NO: 202; SEQ ID NO: 262 i SEQ ID NO: 242; SEQ ID NO: 302 i SEQ ID NO: 282; SEQ ID NO: 342 i SEQ ID NO: 322; SEQ ID NO: 382 i SEQ ID NO: 362; SEQ ID NO: 422 i SEQ ID NO: 402; SEQ ID NO: 462 i SEQ ID NO: 442; SEQ ID NO: 502 i SEQ ID NO: 482; або SEQ ID NO: 542 i SEQ ID NO: 522.

5 В іншому варіанті здійснення даний винахід направлений на виділений полінуклеотид, який експресує поліпептид, що включає щонайменше один поліпептид CDR, що походить від антитіла до CGRP, де вказаний поліпептид, що експресується, сам по собі специфічно зв'язує CGRP або специфічно зв'язує CGRP при експресії в асоціації з іншою полінуклеотидною послідовністю, яка експресує поліпептид, що включає щонайменше один поліпептид CDR, що походить від антитіла до CGRP, де зазначена щонайменше одна CDR вибрана з тих, які містяться в поліпептидах V_L або V_H під SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 162, SEQ ID NO: 222, SEQ ID NO: 202, SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 242, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 282, SEQ ID NO: 342, SEQ ID NO: 322, SEQ ID NO: 382, SEQ ID NO: 362, SEQ ID NO: 422, SEQ ID NO: 402, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 442, SEQ ID NO: 502, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 542 або SEQ ID NO: 522.

Також розглядаються клітини-хазяїни і вектори, що містять зазначені полінуклеотиди.

У цьому винаході додатково розглядаються вектори, що містять полінуклеотидні послідовності, що кодують поліпептидні послідовності варіабельних ділянок важкого і легкого ланцюгів, а також окремих ділянок, що визначають комплементарність, (CDR або гіперваріабельних ділянок), викладених в даному документі, а також клітини-хазяїни, що містять зазначені векторні послідовності. В одному варіанті здійснення даного винаходу клітина-хазяїн являє собою дріжджову клітину. В іншому варіанті здійснення винаходу дріжджова клітина-хазяїн належить до роду *Pichia*.

25 Способи отримання антитіл і їх фрагментів

В іншому варіанті здійснення в цьому винаході розглядаються способи отримання антитіл до CGRP і їх фрагментів. Способи отримання антитіл і їх фрагментів, що секретуються поліплоїдними, переважно диплоїдними або тетраплоїдними штамми дріжджів, здатних до кон'югації, описані, наприклад, в публікації заявки на патент США № US 2009/0022659 авторства Olson et al. і в патенті США № 7935340 авторства Garcia-Martinez et al., розкриття кожного з яких включено в даний документ у повному обсязі шляхом посилання. Способи отримання антитіл і їх фрагментів в клітинах ссавців, наприклад, в клітинах CHO, також добре відомі в даній галузі техніки.

35 Інші способи отримання антитіл також добре відомі середнім фахівцям в даній галузі техніки. Наприклад, способи отримання химерних антитіл в даний час добре відомі в даній галузі техніки (див., наприклад, патент США № 4816567 авторства Cabilly et al.; Morrison et al., P.N.A.S. USA, 81:8651-55 (1984); Neuberger, MS et al., Nature, 314:268-270 (1985); Boulianne, GL et al., Nature, 312:643-46 (1984), розкриття кожного з яких включено в даний документ у повному обсязі шляхом посилання).

40 Так само інші способи отримання гуманізованих антитіл в даний час добре відомі в даній галузі техніки (див., наприклад, патенти США №№ 5530101, 5585089, 5693762 та 6180370 авторства Queen et al; патенти США №№ 5225539 і 6548640 авторства Winter; патенти США №№ 6054297, 6407213 та 6639055 авторства Carter et al; патент США № 6632927 авторства Adair; Jones, PT et al., Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann, L., et al., Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeven, M, et al., Science, 239:1534-36 (1988), розкриття кожного з яких включено в даний документ у повному обсязі шляхом посилання).

45 Термін "опіоїдний анальгетик" в даному документі відноситься до всіх лікарських засобів, натуральних або синтетичних, з морфіноподібною дією. Синтетичні і напівсинтетичні опіоїдні анальгетики є похідними п'яти хімічних класів сполук: фенантренив; фенілгептиламинів; фенілпіперидинів; морфінанів і бензоморфанів, всі з яких підпадають під цей термін. Приклади опіоїдних анальгетиків включають кодеїн, дигідрокодеїн, діацетилморфін, гідрокодон, гідроморфон, леворфанол, оксиморфон, альфентаніл, бупренорфін, буторфанол, фентаніл, суфентаніл, меперидин, метадон, налбуфін, пропоксифен і пентазоцин або їх фармацевтично прийнятні солі.

55 Термін "NSAID" відноситься до нестероїдної протизапальної сполуки. NSAID класифікуються залежно від їх здатності пригнічувати циклооксигеназу. Циклооксигеназа 1 і циклооксигеназа 2 є двома основними ізоформами циклооксигенази, і більшість стандартних NSAID є змішаними інгібіторами цих двох ізоформ. Більшість стандартних NSAID відносяться до однієї з наступних п'яти структурних категорій: (1) похідні пропіонової кислоти, такі як ібупрофен, напроксен, напросин, диклофенак і кетопрофен; (2) похідні оцтової кислоти, такі як толметин і сліндак; (3)

похідні фенамової кислоти, такі як мефенамова кислота і меклофенамова кислота; (4) похідні біфенілкарбонової кислоти, такі як дифлунізал і флуфенізал; і (5) оксиками, такі як піроксим, судоксикам і ізоксикам. Описано інший клас NSAID, які селективно інгібують циклооксигеназу 2. Інгібітори Cox-2 описані, наприклад, в патентах США №№ 5616601; 5604260; 5593994; 5550142; 5536752; 5521213; 5475995; 5639780; 5604253; 5552422; 5510368; 5436265; 5409944 і 5130311, всі з яких включені до цього опису шляхом посилання. Певні ілюстративні інгібітори COX-2 включають целекоксиб (SC-58635), DUP-697, флосулід (CGP-28238), мелоксикам, 6-метокси-2-нафтилоцтову кислоту (6-MNA), рофекоксиб, МК-966, набуметон (проліки для 6-MNA), німесулід, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614 або їх комбінації.

У деяких варіантах здійснення аспірин і/або ацетамінофен можна приймати разом з антитілом до CGRP або фрагментом, що розглядаються. Аспірин являє собою ще один тип нестероїдних протизапальних сполук.

Суб'єктом, якому вводять фармацевтичний склад, може бути, наприклад, будь-яка людина або відмінна від людини тварина, які потребують такого лікування, попередження та/або зменшення інтенсивності або які іншим чином будуть отримувати користь від пригнічення або ослаблення головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів. Наприклад, суб'єктом може бути індивідуум, якому поставлений діагноз головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів, або який, як вважається, схильний до ризику її виникнення. Даний винахід додатково включає застосування будь-якого з фармацевтичних складів, розкритих в даному документі, при виготовленні лікарського препарату для лікування, попередження та/або зменшення інтенсивності головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

Введення

В одному варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP, описані в даному документі, або їх CGRP-зв'язувальні фрагменти, а також комбінації зазначених антитіл або фрагментів антитіл вводять суб'єкту в концентрації, що становить від приблизно 0,1 до 100,0 мг/кг маси тіла суб'єкта-реципієнта. У переважному варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP, описані в даному документі, або їх CGRP-зв'язувальні фрагменти, а також комбінації зазначених антитіл або фрагментів антитіл вводять суб'єкту в концентрації, що становить приблизно 0,4 мг/кг маси тіла суб'єкта-реципієнта, і/або при дозуванні, що становить 100 або 300 мг. У переважному варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP, описані в даному документі, або їх CGRP-зв'язувальні фрагменти, а також комбінації зазначених антитіл або фрагментів антитіл вводять суб'єкту-реципієнту з частотою, що становить один раз на двадцять шість тижнів або шість місяців або менше, наприклад, один раз на шістнадцять тижнів або чотири місяці або менше, один раз на вісім тижнів або два місяці або менше, один раз на чотири тижні або щомісяця або менше, один раз на два тижні або два рази на місяць або менше, один раз на тиждень або менше або один раз на день або менше. Загалом, введення послідовних доз може відрізнятися на плюс або мінус кілька днів від вищезгаданого графіка, наприклад, введення кожні 3 місяці або кожні 12 тижнів включає введення дози, що відрізняється від дня графіка на плюс або мінус 1, 2, 3, 4, 5, 5 або 7 днів.

Fab-фрагменти можна вводити кожні два тижні або менше, щотижня або менше, один раз на день або менше, кілька разів на день і/або кожні кілька годин. В одному варіанті здійснення даного винаходу пацієнт отримує Fab-фрагменти в кількості від 0,1 мг/кг до 40 мг/кг в день у вигляді розділених доз 1-6 разів на день або у формі з уповільненим вивільненням, що є ефективним для отримання необхідних результатів.

Слід розуміти, що концентрація антитіла або Fab, що вводяться даному пацієнтові, може бути більшою або меншою за ілюстративні концентрації щодо введення, викладені вище.

Фахівець в даній галузі техніки зможе визначити ефективне дозування і частоту введення за допомогою звичайних експериментів, наприклад, керуючись інформацією, розкритою в даному документі, і принципами, викладеними в Goodman, L.S., Gilman, A., Brunton, L.L., Lazo, J.S., & Parker, K.L. (2006). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; Howland, R.D., Mycek, M.J., Harvey, R.A., Champe, P.C., & Mycek, M.J. (2006). Pharmacology. Lippincott's illustrated reviews. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; і Golan, D.E. (2008). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Philadelphia, Pa., [etc.]: Lippincott Williams & Wilkins.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу антитіла до CGRP, описані в даному документі, або їх CGRP-зв'язувальні фрагменти, а також комбінації зазначених антитіл або фрагментів антитіл вводять суб'єкту в фармацевтичному складі.

"Фармацевтична композиція" відноситься до хімічної або біологічної композиції, придатної для введення ссавцю. Такі композиції можуть бути спеціально складені для введення одним або

декількома з безлічі шляхів, включаючи, без обмеження, букальний, наскірний, епідуральний, інгаляційний, внутрішньоартеріальний, внутрішньосерцевий, інтрацеребровентрикулярний, внутрішньошкірний, внутрішньом'язовий, інтраназальний, внутрішньоочний, внутрішньочеревний, інтраспінальний, інтратекальний, внутрішньовенний, пероральний, парентеральний, ректальний через клізму або супозиторій, підшкірний, субдермальний, сублінгвальний, трансдермальний і черезслизовий, переважно внутрішньовенний. Крім того, введення може здійснюватися за допомогою ін'єкції, порошку, рідини, гелю, крапель або інших засобів введення.

"Фармацевтичний наповнювач" або "фармацевтично прийнятний наповнювач" являє собою носій, зазвичай рідину, в який підмішаний активний терапевтичний початок. В одному варіанті здійснення даного винаходу активний терапевтичний початок являє собою гуманізоване антитіло, описане в даному документі, або один або кілька його фрагментів. Допоміжна речовина зазвичай не надає будь-якої фармакологічної активності складу, хоча вона може забезпечувати хімічну і/або біологічну стабільність і характеристики вивільнення. Ілюстративні складі можна знайти, наприклад, в керівництві Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Ed., Grennago, A., Ed., 1995, яке включено шляхом посилання.

Використовувані в даному документі "фармацевтично прийнятний носій" або "допоміжна речовина" включають всі можливі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні і протигрибкові засоби, засоби, які надають ізотонічності, і засоби, що уповільнюють всмоктування, які є фізіологічно сумісними. В одному варіанті здійснення носій підходить для парентерального введення. Як альтернатива, носій може підходити для внутрішньовенного, внутрішньочеревного, внутрішньом'язового або сублінгвального введення. Фармацевтично прийнятні носії включають стерильні водні розчини або дисперсії і стерильні порошки для екстемпорального приготування стерильних ін'єкційних розчинів або дисперсій. Застосування таких середовищ і засобів для фармацевтично активних речовин добре відоме з рівня техніки. За винятком випадків, коли будь-які загальноприйняті середовища або засіб є несумісними з активною сполукою, передбачається їх застосування в фармацевтичних композиціях даного винаходу. У композиції також можуть бути включені додаткові активні сполуки.

Фармацевтичні композиції зазвичай повинні бути стерильними і стабільними в умовах виготовлення та зберігання. Даним винаходом передбачається, що фармацевтична композиція знаходиться в ліофілізованій формі. Композицію можна складати у вигляді розчину, мікроемulsії, ліпосоми або іншої впорядкованої структури, що підходить для високої концентрації лікарського засобу. Носій може бути розчинником або дисперсійним середовищем, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь) і їх підхожі суміші. Даним винаходом додатково передбачається включення стабілізатора в фармацевтичну композицію. Належну плинність можна підтримувати, наприклад, шляхом підтримування необхідного розміру частинок у разі дисперсії і шляхом застосування поверхнево-активних речовин.

У багатьох випадках буде переважним включення в композицію засобів, які надають ізотонічності, наприклад цукрів, багатоатомних спиртів, таких як маніт, сорбіт, або хлориду натрію. Тривале всмоктування ін'єкційних композицій можна забезпечити шляхом включення в композицію засобу, який уповільнює всмоктування, наприклад, моностеаратних солей і желатину. Більш того, лужний поліпептид може бути складений у вигляді складу з уповільненим вивільненням, наприклад, у вигляді композиції, яка включає полімер з повільним вивільненням. Активні сполуки можна складати з носіями, які будуть захищати сполуки від швидкого вивільнення, як наприклад, у вигляді складу з контрольованим вивільненням, в тому числі імплантатів і мікроінкапсульованих систем доставки. Можна використовувати біорозкладні біосумісні полімери, такі як етиленвінілацетат, поліангідриди, полігліколева кислота, колаген, поліортоефіри, полімолочна кислота й співполімери полімолочної і полігліколевої кислот (PLG). Багато способів отримання таких складів відомі фахівцям в даній галузі техніки.

Ілюстративна композиція містить антитіло до CGRP або його фрагмент (наприклад, Ab6), допоміжну речовину, таку як гістидин, засіб, що надає ізотонічності, такий як сорбіт, і поверхнево-активну речовину, таку як полісорбат 80, у водному розчині, або ілюстративна композиція складається практично повністю з вказаного або складається з вказаного. Наприклад, композиція може містити гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80, складатися практично повністю з них або складатися з них, наприклад, на об'єм 1 мл вона містить приблизно 100 мг антитіла до CGRP (наприклад, Ab6), приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і приблизно 0,15 мг полісорбату 80, характеризується рН, що становить приблизно 5,8, або має приблизно такий склад, наприклад, в межах 10 % від даних значень, в

межах 5 % від даних значень, в межах 1 % від даних значень, в межах 0,5 % від даних значень або в межах 0,1 % від даних значень, а також містить воду. Наприклад, значення pH може знаходитися в межах 10 % від 5,8, тобто складати від 5,22 до 6,38. Антитіло Ab6 може містити або складатися з поліпептидів варіабельної ділянки легкого і важкого ланцюгів під SEQ ID NO: 222 і SEQ ID NO: 202, відповідно, або поліпептидів легкого і важкого ланцюгів під SEQ ID NO: 221 і SEQ ID NO: 201, відповідно, або поліпептидів легкого і важкого ланцюгів під SEQ ID NO: 221 і SEQ ID NO: 566, відповідно. Композиція може бути в формі водного розчину або концентрату (наприклад, ліофілізованого), який при відновленні, наприклад, шляхом додавання води, дає вищевказаний склад. Ілюстративна композиція об'ємом у мл складається з 100 мг поліпептидів легкого і важкого ланцюгів під SEQ ID NO: 221 і SEQ ID NO: 201, відповідно, приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і приблизно 0,15 мг полісорбату 80 і води QS або має приблизно такий склад, наприклад, в межах 10 % від цих кількостей, в межах 5 % від цих кількостей, в межах 1 % від цих кількостей, в межах 0,5 % від цих кількостей або в межах 0,1 % від цих кількостей. Інша ілюстративна композиція об'ємом у мл складається з 100 мг поліпептидів легкого і важкого ланцюгів під SEQ ID NO: 221 і SEQ ID NO: 566, відповідно, приблизно 3,1 мг L-гістидину, приблизно 40,5 мг сорбіту і приблизно 0,15 мг полісорбату 80 і води QS або має приблизно такий склад, наприклад, в межах 10 % від цих кількостей, в межах 5 % від цих кількостей, в межах 1 % від цих кількостей, в межах 0,5 % від цих кількостей або в межах 0,1 % від цих кількостей. Композиція може підходити для внутрішньовенного або підшкірного введення, переважно для внутрішньовенного введення. Наприклад, композиція може підходити для змішування з розчином для внутрішньовенного введення (таким як 0,9 % розчин хлориду натрію) при кількості антитіла, що становить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, яке додано до 100 мл розчину для внутрішньовенного введення. Переважно композиція може бути стабільною при зберіганні протягом щонайменше 1, 3, 6, 12, 18 або 24 місяців, наприклад, агрегати утворюють не більше 5 % або не більше 10 % антитіла або фрагмента після зберігання при кімнатній температурі або при охолодженні до 4 °C протягом зазначеного часу або у випробуванні на прискорене старіння, яке імітує зберігання протягом даного часу.

У разі кожного з перелічених варіантів здійснення сполуку можна вводити в різних лікарських формах. Передбачені будь-які біологічно прийнятні лікарські форми, відомі середнім фахівцям в даній галузі, і їх комбінації. Приклади таких лікарських форм включають, без обмеження, відновлювані порошки, еліксири, рідини, розчини, суспензії, емульсії, порошки, гранули, частинки, мікрочастинки, дисперговні гранули, облатки, засоби для інгаляції, засоби для інгаляції аерозолів, пластири, засоби для інгаляції частинок, імпланти, імпланти-депо, ін'єкційні розчини (в тому числі для підшкірних, внутрішньом'язових, внутрішньовенних та внутрішньошкірних, переважно внутрішньовенних ін'єкцій), інфузійні розчини та їх комбінації.

Наведений вище опис різних проілюстрованих варіантів здійснення даного винаходу не призначений для того, щоб бути вичерпним або обмежувати даний винахід точною розкритою формою. Хоча конкретні варіанти здійснення і приклади цього винаходу описані в даному документі в ілюстративних цілях, різні еквівалентні модифікації можливі в межах обсягу цього винаходу, як це буде зрозуміло фахівцям у відповідній галузі техніки. Ідеї цього винаходу, представлені в даному документі, можуть застосовуватися для інших цілей, відмінних від прикладів, описаних вище.

Ці та інші зміни можуть бути внесені в даний винахід з урахуванням наведеного вище докладного опису. В цілому, у наступній формулі винаходу використовувані терміни не слід тлумачити як такі, що обмежують даний винахід конкретними варіантами здійснення, розкритими в описі і формулі винаходу. Відповідно, даний винахід не обмежується цим розкриттям, а замість цього обсяг даного винаходу повинен повністю визначатися наступною формулою винаходу.

Цей винахід може бути реалізований на практиці за способами, відмінними від тих, які конкретно описані в попередньому описі та прикладах. Численні модифікації і варіації цього винаходу можливі з урахуванням вищевикладених ідей і, отже, знаходяться в межах обсягу формули винаходу, що додається.

Певні полінуклеотиди і поліпептиди антитіл до CGRP розкриті в переліку послідовностей, що супроводжує цю документацію заявки на патент, і розкриття вказаного переліку послідовностей включено в даний документ у повному обсязі шляхом посилання.

Повне розкриття кожного цитованого документа (включаючи патенти, заявки на патент, журнальні статті, реферати, керівництва, книги або інші розкриття) в розділах "Рівень техніки", "Докладний опис винаходу" і "Приклади" включено в даний документ у повному обсязі шляхом посилання.

Наведені нижче приклади представлені для того, щоб надати середнім фахівцям в даній

галузі техніки повне розкриття і опис того, як створити і застосовувати предмет цього винаходу, і не призначені для обмеження обсягу того, що вважається цим винаходом. Було вжито заходів для забезпечення точності використовуваних чисел (наприклад, кількості, температури, концентрації і т. д.), але слід враховувати деякі експериментальні помилки і відхилення. Якщо не вказано інше, то частини є частинами за масою, молекулярна маса є середньою молекулярною масою, температура представлена в градусах Цельсія; а тиск є атмосферним або близьким до атмосферного.

ДОДАТКОВІ ІЛЮСТРАТИВНІ ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ

Додаткові ілюстративні варіанти здійснення даного винаходу представлені нижче.

S1. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R для виготовлення засобу для лікування або попередження головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

S2. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R для виготовлення засобу для лікування або попередження головного болю, можливо викликаного надмірним застосуванням лікарських препаратів.

S3. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає будь-яке з Ab1-Ab14 або його фрагмент.

S4. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає Ab6 або його фрагмент.

S5. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності ділянок, що визначають комплементарність, (CDR) 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно.

S6. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно.

S7. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, відповідно.

S8. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно.

S9. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, відповідно.

S10. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно.

S11. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222.

S12. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до

CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де кількість зазначеного антитіла до CGRP, що вводиться, становить 100 мг.

5 S27. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, що додатково включає внутрішньовенне введення 100 мг зазначеного антитіла до CGRP кожні 12 тижнів.

10 S28. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S1-S26, що додатково включає внутрішньовенне введення 300 мг зазначеного антитіла до CGRP кожні 12 тижнів.

15 S29. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказаний пацієнт є пацієнтом з хронічною мігренню або епізодичною мігренню або пацієнтом з кластерним головним болем з ризиком розвитку головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

20 S30. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S29, де вказаний пацієнт приймає лікарський препарат невідкладної терапії від головного болю щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 днів на місяць, де необов'язково вказане застосування лікарського препарату невідкладної терапії визначається протягом початкового періоду, що становить щонайменше 28 днів.

25 S31. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S29, де вказаний пацієнт приймає лікарський препарат невідкладної терапії від головного болю щонайменше 10 днів на місяць, де необов'язково вказане застосування лікарського препарату невідкладної терапії визначається протягом початкового періоду, що становить щонайменше 28 днів.

30 S32. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S30-S31, де вказаний лікарський препарат невідкладної терапії передбачає застосування алкалоїдів ріжків, триптанів, неопіоїдних анальгетиків, ацетаминофену, аспірину, NSAID, неопіоїдних анальгетиків, комбінованих анальгетиків або опіоїдів.

35 S33. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів включає (а) головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, де у вказаного пацієнта вже є розлад, що супроводжується головним болем; і (b) надмірне застосування зазначеним пацієнтом протягом більше 3 місяців одного або декількох лікарських засобів, що приймаються для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю.

40 S34. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 15 до приблизно 22 днів з мігренню на місяць.

45 S35. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 15 до приблизно 27 днів з головним болем на місяць.

50 S36. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 17 до приблизно 24 днів з головним болем на місяць.

55 S37. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 15 до приблизно 19 днів з мігренню на місяць, або приблизно 20 або приблизно 21 день з головним болем на місяць, або приблизно 16 днів з мігренню на місяць.

60 S38. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 10

CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP складається з поліпептиду легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептиду важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

5 S52. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів включає (а) головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, де у вказаного пацієнта вже є розлад, що супроводжується головним болем; і (b) надмірне застосування зазначеним пацієнтом протягом більше 3 місяців одного або декількох лікарських засобів, які приймаються для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю.

10 S53. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане надмірне застосування лікарських препаратів включає застосування ерготаміну 10 або більше днів на місяць, застосування триптану 10 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох неопіоїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірин), інший NSAID або інший неопіоїдний анальгетик) 15 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох комбінованих анальгетиків (як додатково описано нижче) 10 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох опіоїдів 10 або більше днів на місяць або застосування комбінації двох або більше класів лікарських засобів (як додатково описано нижче) 10 або більше днів на місяць, де вказане застосування триптану доволіно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану і/або де вказане застосування опіоїдів доволіно включає застосування одного або декількох з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну і гідроксикодону.

20 S54. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських засобів включає головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну, головний біль при надмірному застосуванні триптану, головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів, головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіченим надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, або головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом, де вказане застосування триптану доволіно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану і/або де вказане застосування опіоїдів доволіно включає застосування одного або декількох з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну і гідроксикодону.

30 S55. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків включає головний біль при надмірному застосуванні парацетамолу (ацетамінофену), головний біль при надмірному застосуванні нестероїдних протизапальних лікарських засобів (NSAID), такий як головний біль при надмірному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти (аспірину), або головний біль при надмірному застосуванні інших неопіоїдних анальгетиків.

40 S56. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування ерготаміну 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

50 S57. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні триптану включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох триптанів 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців, де вказане

застосування триптану доволіно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану.

5 S58. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох неопіоїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірин), інший NSAID або інший неопіоїдний анальгетик) 15 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

10 S59. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох комбінованих анальгетиків 10 або більше днів на місяць
15 протягом більше 3 місяців, де зазначені комбіновані анальгетики включають лікарські засоби двох або більше класів, кожен з яких володіє анальгетичною дією (наприклад, парацетамол і кодеїн) або діє як допоміжний засіб (наприклад, кофеїн), де необов'язково зазначені комбіновані анальгетики об'єднують неопіоїдний анальгетик з включенням щонайменше одного опіоїду (такого як трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідроксон або будь-яка їх комбінація),
20 барбітурату, такого як буталбітал, і/або кофеїну.

S60. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або
25 декількох опіоїдів (таких як оксикодон, трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідроксон або будь-яка їх комбінація) 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

S61. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських
30 препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів (таких як суматриптан, золмітриптан, наратриптан, ризатриптан, елетриптан, алмотриптан, фроватриптан або будь-яка їх комбінація), неопіоїдних анальгетиків і/або опіоїдів (таких як оксикодон, трамадол, буторфанол,
35 морфін, кодеїн, гідроксон або будь-яка їх комбінація) в цілому щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців.

S62. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських
40 препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіраним надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів (таких як суматриптан, золмітриптан, наратриптан, ризатриптан, елетриптан, алмотриптан, фроватриптан або будь-яка їх комбінація), неопіоїдних анальгетиків і/або опіоїдів (таких як оксикодон, трамадол, буторфанол,
45 морфін, кодеїн, гідроксон або будь-яка їх комбінація) щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців, при цьому найменування, кількість і/або характер застосування або надмірного застосування цих класів лікарських засобів надійно не встановлені.

S63. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських
50 препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом, включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох лікарських препаратів, відмінних від описаних вище, що приймаються для невідкладного або симптоматичного лікування головного болю, щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців.

55 S64. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта раніше був первинний головний біль до розвитку зазначеного головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

60 S65. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх

варіантів здійснення, де визначають дні з головним болем і/або дні застосування лікарських препаратів за допомогою повідомлення пацієнта або родича, щоденника, медичних записів, історії покупок лікарських препаратів, виконання рецептів, біомаркерів застосування лікарських препаратів, випадків токсичності при прийомі лікарських препаратів, випадків передозування

5 лікарських препаратів і/або інших показників прийому лікарських препаратів пацієнтом.

S66. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів діагностують відповідно до третього видання Міжнародної класифікації розладів, що супроводжуються головним болем, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні

10 лікарських препаратів необов'язково включає головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну, головний біль при надмірному застосуванні триптану, головний біль при надмірному застосуванні неопіїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіїдів, головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків, головний біль при

15 надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіраним надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, або головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом.

20 S67. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP входять до складу, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80 і воду або що складається з них.

S68. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до

25 CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S67, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах 10 % від зазначених значень і характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 10 % від вказаного значення.

30 S69. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S67, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 5 % від вказаного значення.

35

S70. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S67, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості

40 кожного компонента в межах +/- 1 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 1 % від вказаного значення.

S71. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S67, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості

45 кожного компонента в межах +/- 0,5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 0,5 % від вказаного значення.

S72. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S67, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості

50 кожного компонента в межах +/- 0,1 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 0,1 % від вказаного значення.

S73. Фармацевтична композиція, що містить антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до

55 CGRP або що складається з них, в складі, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80 і воду або що складається з них.

S74. Фармацевтична композиція відповідно до варіанта здійснення S73, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах 10 % від

60 зазначених значень і характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах +/- 10 %

від вказаного значення у водному розчині.

5 S75. Фармацевтична композиція відповідно до варіанта здійснення S73, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 5 % від вказаного значення у водному розчині.

10 S76. Фармацевтична композиція відповідно до варіанта здійснення S73, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 1 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 1 % від вказаного значення.

15 S77. Фармацевтична композиція відповідно до варіанта здійснення S73, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 0,5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 0,5 % від вказаного значення.

20 S78. Фармацевтична композиція відповідно до варіанта здійснення S73, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 0,1 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 0,1 % від вказаного значення.

25 S79. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення S73-S79, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, відповідно.

30 S80. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення S73-S79, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно.

S81. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення S73-S79, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202.

35 S82. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення S73-S79, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 232, і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 212.

40 S83. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення S73-S79, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

S84. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення S73-S79, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептид важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

45 S85. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення S73-S84, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP експресуються або отримані шляхом експресії в *Pichia pastoris*.

S86. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення S73-S84, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP експресуються або отримані шляхом експресії в клітинах CHO.

50 S87. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP або фрагмента антитіла до CGRP і/або застосування щонайменше одного антитіла до CGRP-R або фрагмента антитіла до CGRP-R для виготовлення засобу для лікування або попередження мігрені, що додатково включає застосування щонайменше одного додаткового лікарського препарату, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, вибраного з групи, що включає алкалоїди ріжків, триптани, неопіоїдні анальгетики, ацетамінофен, аспірин, NSAID, неопіоїдні анальгетики, комбіновані анальгетики або опіоїди.

55 S88. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S87, де комбіноване введення (i) і (ii) зменшує симптоми, тяжкість і/або кількість випадків головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів у пацієнта.

S89. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S87 або S88, де вказаний лікарський препарат, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, включає алкалоїд ріжків.

5 S90. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S89, де вказаний алкалоїд ріжків вибраний з ерготаміну, ніцерголіну, метисергіду, дигідроерготаміну і їх комбінацій.

10 S91. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S87 або S88, де вказаний лікарський препарат, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, включає триптан.

15 S92. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S91, де вказаний триптан вибраний з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану, фроватриптану і їх комбінацій.

20 S93. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S87 або S88, де вказаний лікарський препарат, який приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, включає неопіоїдний анальгетик.

S94. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S93, де вказаний неопіоїдний анальгетик включає парацетамол (ацетамінофен) або аспірин.

25 S95. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S87 або S88, де вказаний лікарський препарат, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, включає NSAID.

30 S96. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S95, де вказаний NSAID вибраний з саліцилатів, похідних пропіонової кислоти, похідних енолової кислоти, похідних антранілової кислоти (фенамати), селективних інгібіторів COX-2 (коксиби), сульфонанілідів і їх комбінацій.

35 S97. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S95, де вказаний NSAID вибраний з саліцилатів, таких як аспірин (ацетилсаліцилова кислота), дифлунісал (долобід), саліцилова кислота і її солі і сальсалат (дисальцид); похідних пропіонової кислоти, таких як ібупрофен, дексібупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, декскетопрофен, флурбіпрофен, оксапрозин і локсопрофен; похідних оцтової кислоти, таких як індометацин, толметин, суліндак, етодолак, кеторолак, диклофенак, ацеклофенак і набуметон, похідних енолової кислоти (оксидам), таких як піроксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, ізоксикам і фенілбутазон ("бут"); похідних антранілової кислоти (фенамати), таких як мефенамова кислота, меклофенамова кислота, флуфенамова кислота і толфенамова кислота; селективних інгібіторів COX-2 (коксиби), таких як целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, люміракоксиб, еторикоксиб і фірококсиб; сульфонанілідів, таких як німесулід; клоніксин, лікофелон, Н-гарпагід або диявольський кіготь і їх комбінацій.

50 S98. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S87 або S88, де вказаний лікарський препарат, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, включає неопіоїдний анальгетик.

S99. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S87 або S88, де вказаний лікарський препарат, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, включає комбінований анальгетик.

55 S100. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S99, де зазначені комбіновані анальгетики включають комбінований неопіоїдний анальгетик з щонайменше одним опіоїдом або барбітуратом, таким як буталбітал, і/або кофеїном, або включають комбінацію ацетамінофену, аспірину і кофеїну, наприклад, EXCEDRIN
60 ® або EXCEDRIN MIGRAINE ®, або включають комбінований анальгетик, що включає

анальгетик в комбінації з щонайменше одним відмінним від анальгетика препаратом, наприклад, судинозвужувальним лікарським засобом, таким як псевдоефедрин, або антигістамінним лікарським засобом.

5 S101. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S87 або S88, де вказаний лікарський препарат, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, включає опіоїд.

10 S102. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S101, де вказаний опіоїд вибраний з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну, гідрокодону, тебаїну, орипавіну, змішаних алкалоїдів опію, таких як папаверетум, діацетилморфін, нікоморфін, дипропаноїлморфін, діацетилдигідроморфін, ацетилпропіонілморфін, дезоморфін, метилдезорфін, дибензоїлморфін, етилморфін, гетерокодеїн, бупренорфін, еторфін, гідроморфон, оксиморфон, фентаніл, альфаметилфентаніл, альфентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, карфентаніл, омефентаніл, петидин (меперидин), кетобемідон, MPPP, алілпродин, продин, PEPAP, промедол, дифенілпропіламін, пропоксифен, декстропропоксифен, декстроморамід, безитрамід, піритрамід і їх комбінацій.

20 S103. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S102, де вказане антитіло до CGRP включає будь-яке з Ab1-Ab14 або його фрагмент.

25 S104. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S103, де вказане антитіло до CGRP включає Ab6 або його фрагмент.

30 S105. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S104, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності ділянок, що визначають комплементарність, (CDR) 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно.

35 S106. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S105, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно.

40 S107. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S106, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, відповідно.

45 S108. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S107, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно.

50 S109. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S108, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, відповідно.

55 S110. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S109, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно.

60 S111. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S110, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222.

S126. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S125, де кількість зазначеного антитіла до CGRP, що вводиться, становить 100 мг.

5 S127. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S126, що додатково включає внутрішньовенне введення 100 мг зазначеного антитіла до CGRP кожні 12 тижнів.

10 S128. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S127, що додатково включає внутрішньовенне введення 300 мг зазначеного антитіла до CGRP кожні 12 тижнів.

15 S129. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S128, де вказаний пацієнт є пацієнтом з хронічною мігренню або епізодичною мігренню або пацієнтом з кластерним головним болем з ризиком розвитку головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

20 S130. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S129, де вказаний пацієнт приймає лікарський препарат невідкладної терапії від головного болю щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 днів на місяць, де необов'язково вказане застосування лікарського препарату невідкладної терапії визначається протягом початкового періоду, що становить щонайменше 28 днів.

25 S131. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S130, де вказаний пацієнт приймає лікарський препарат невідкладної терапії від головного болю щонайменше 10 днів на місяць, де необов'язково вказане застосування лікарського препарату невідкладної терапії визначається протягом початкового періоду, що становить щонайменше 28 днів.

30 S132. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S131, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів включає (а) головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, де у вказаного пацієнта вже є розлад, що супроводжується головним болем; і (b) надмірне застосування зазначеним пацієнтом протягом більше 3 місяців одного або декількох лікарських засобів, які приймаються для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю.

35 S133. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S132, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 15 до приблизно 22 днів з мігренню на місяць.

S134. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S133, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 15 до приблизно 27 днів з головним болем на місяць.

45 S135. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S134, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 17 до приблизно 24 днів з головним болем на місяць.

50 S136. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S135, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 15 до приблизно 19 днів з мігренню на місяць, або приблизно 20 або приблизно 21 день з головним болем на місяць, або приблизно 16 днів з мігренню на місяць.

55 S137. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S136, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 10 років до зазначеного введення.

60 S138. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S137, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 15

років до зазначеного введення.

5 S139. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S138, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 18 або щонайменше 19 років до зазначеного введення.

10 S140. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S139, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

15 S141. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S140, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

20 S142. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S141, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

25 S143. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S142, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

30 S144. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S143, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

35 S145. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S144, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

40 S146. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S145, що додатково включає введення другої дози зазначеного антитіла до CGRP вказаному пацієнтові через приблизно 12 тижнів або через приблизно 3 місяці після зазначеного введення.

45 S147. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S146, де вказане введення включає введення приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 150 мг, приблизно 175 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг, приблизно 250 мг, приблизно 275 мг або приблизно 300 мг зазначеного антитіла до CGRP.

50 S148. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S147, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла є аглікозильованими або, якщо вони є глікозильованими, містять тільки залишки манози.

55 S149. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S148, де вказане антитіло до CGRP складається з поліпептиду легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептиду важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

60 S150. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S149, де вказане антитіло до CGRP складається з поліпептиду легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептиду важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

S151. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S150, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів включає (a) головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, де у
 5 вказаного пацієнта вже є розлад, що супроводжується головним болем; і (b) надмірне застосування зазначеним пацієнтом протягом більше 3 місяців одного або декількох лікарських засобів.

S152. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S151, де вказане надмірне застосування лікарських препаратів включає
 10 застосування ерготаміну 10 або більше днів на місяць, застосування триптану 10 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох неопіоїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірин), інший NSAID або інший неопіоїдний анальгетик) 15 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох
 15 комбінованих анальгетиків (як додатково описано нижче) 10 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох опіоїдів 10 або більше днів на місяць або застосування комбінації двох або більше класів лікарських засобів (як додатково описано нижче) 10 або
 20 більше днів на місяць, де вказане застосування триптану довільно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану і/або де вказане застосування опіоїдів довільно включає застосування одного або декількох з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну і гідрокодону.

S153. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S152, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських
 25 засобів включає головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну, головний біль при надмірному застосуванні триптану, головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів, головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні лікарських
 30 препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіреним надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, або головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом, де вказане застосування триптану довільно включає застосування
 35 одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану і/або де вказане застосування опіоїдів довільно включає застосування одного або декількох з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну і гідрокодону.

S154. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S153, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних
 40 анальгетиків включає головний біль при надмірному застосуванні парацетамолу (ацетамінофену), головний біль при надмірному застосуванні нестероїдних протизапальних лікарських засобів (NSAID), такий як головний біль при надмірному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти (аспірину), або головний біль при надмірному застосуванні інших неопіоїдних анальгетиків.

S155. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S154, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну
 50 включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування ерготаміну 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

S156. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S155, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні триптану
 55 включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох триптанів 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців, де вказане застосування триптану довільно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану.

S157. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів
 60 CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів

здійснення S87-S156, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох неопіоїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірін), інший NSAID або інший неопіоїдний анальгетик) 15 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

S158. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S157, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох комбінованих анальгетиків 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців, де зазначені комбіновані анальгетики включають засоби двох або більше класів, кожен з яких володіє анальгетичною дією (наприклад, парацетамол і кодеїн) або діє як допоміжний засіб (наприклад, кофеїн), де необов'язково зазначені комбіновані анальгетики об'єднують неопіоїдний анальгетик з включенням щонайменше одного опіоїду (такого як трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокodon або будь-яка їх комбінація), барбітурату, такого як буталбітал, і/або кофеїну.

S159. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S158, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох опіоїдів (таких як оксикодон, трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокodon або будь-яка їх комбінація) 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

S160. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S159, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів (таких як суматриптан, золмітриптан, наратриптан, ризатриптан, елетриптан, алмотриптан, фроватриптан або будь-яка їх комбінація), неопіоїдних анальгетиків і/або опіоїдів (таких як оксикодон, трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокodon або будь-яка їх комбінація) в цілому щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців.

S161. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S160, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіреним надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів (таких як суматриптан, золмітриптан, наратриптан, ризатриптан, елетриптан, алмотриптан, фроватриптан або будь-яка їх комбінація), неопіоїдних анальгетиків і/або опіоїдів (таких як оксикодон, трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокodon або будь-яка їх комбінація) щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців, при цьому найменування, кількість і/або характер застосування або надмірного застосування цих класів лікарських засобів надійно не встановлені.

S162. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S161, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом, включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох лікарських препаратів, відмінних від описаних вище, що приймаються для невідкладного або симптоматичного лікування головного болю, щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців.

S163. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S162, де у вказаного пацієнта раніше був первинний головний біль до розвитку зазначеного головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

S164. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S163, де визначають дні з головним болем і/або дні застосування лікарських препаратів за допомогою повідомлення пацієнта або родича, щоденника, медичних записів, історії покупок лікарських препаратів, виконання рецептів, біомаркерів застосування лікарських препаратів, випадків токсичності при прийомі лікарських препаратів, випадків передозування

лікарських препаратів і/або інших показників прийому лікарських препаратів пацієнтом.

S165. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S164, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів діагностують відповідно до третього видання Міжнародної класифікації розладів, що супроводжуються головним болем, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів необов'язково включає головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну, головний біль при надмірному застосуванні триптану, головний біль при надмірному застосуванні неопіїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіїдів, головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіреном надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, або головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом.

S166. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R за будь-яким з варіантів здійснення S87-S165, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP входять до складу, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80 і воду або що складається з них.

S167. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S166, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах 10 % від зазначених значень і характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах ± 10 % від вказаного значення.

S168. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S166, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах ± 5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах ± 5 % від вказаного значення.

S169. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S166, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах ± 1 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 1 % від вказаного значення.

S170. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S166, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 0,5$ % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 0,5 % від вказаного значення.

S171. Застосування щонайменше одного антитіла до CGRP, або фрагмента антитіла до CGRP, або антитіла до CGRP-R, або фрагмента антитіла до CGRP-R відповідно до варіанта здійснення S166, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 0,1$ % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 0,1 % від вказаного значення.

ДОДАТКОВІ ІЛЮСТРАТИВНІ ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ

Подальші ілюстративні варіанти здійснення даного винаходу представлені нижче.

E1. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування в лікуванні або попередженні головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

E2. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування в лікуванні або попередженні головного болю, можливо викликаного надмірним застосуванням лікарських препаратів.

E3. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з

попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 232, і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 212.

5 E17. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221.

10 E18. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231.

15 E19. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

E20. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

20 E21. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

25 E22. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептид важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

30 E23. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP експресуються або отримані шляхом експресії в *Pichia pastoris*.

35 E24. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP експресуються або отримані шляхом експресії в клітинах CHO.

40 E25. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де кількість зазначеного антитіла до CGRP, що вводиться, становить від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг, або становить приблизно 100 мг, або становить приблизно 300 мг.

45 E26. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де кількість зазначеного антитіла до CGRP, що вводиться, становить 100 мг.

50 E27. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, що додатково включає внутрішньовенне введення 100 мг зазначеного антитіла до CGRP кожні 12 тижнів.

E28. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E1-E26, що додатково включає внутрішньовенне введення 300 мг зазначеного антитіла до CGRP кожні 12 тижнів.

55 E29. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказаний пацієнт є пацієнтом з хронічною мігренню або епізодичною мігренню або пацієнтом з кластерним головним болем з ризиком розвитку головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

60 E30. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло

до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E29, де вказаний пацієнт приймає лікарський препарат невідкладної терапії від головного болю щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 днів на місяць, де необов'язково вказане застосування лікарського препарату невідкладної терапії визначається протягом

5 початкового періоду, що становить щонайменше 28 днів.

E31. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E29, де вказаний пацієнт приймає лікарський препарат невідкладної терапії від головного болю щонайменше 10 днів на місяць, де необов'язково вказане застосування

10 лікарського препарату невідкладної терапії визначається протягом початкового періоду, що становить щонайменше 28 днів.

E32. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E30-E31, де вказаний лікарський препарат невідкладної терапії передбачає

15 застосування алкалоїдів ріжків, триптанів, неопіоїдних анальгетиків, ацетамінофену, аспірину, NSAID, неопіоїдних анальгетиків, комбінованих анальгетиків або опіоїдів.

E33. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні

20 лікарських препаратів включає (а) головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, де у вказаного пацієнта вже є розлад, що супроводжується головним болем; і (b) надмірне застосування зазначеним пацієнтом протягом більше 3 місяців одного або декількох лікарських засобів, що приймаються для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю.

E34. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з

25 попередніх варіантів здійснення, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 15 до приблизно 22 днів з мігренню на місяць.

E35. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з

30 попередніх варіантів здійснення, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 15 до приблизно 27 днів з головним болем на місяць.

E36. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з

35 попередніх варіантів здійснення, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 17 до приблизно 24 днів з головним болем на місяць.

E37. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з

40 попередніх варіантів здійснення, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 15 до приблизно 19 днів з мігренню на місяць, або приблизно 20 або приблизно 21 день з головним болем на місяць, або приблизно 16 днів з мігренню на місяць.

E38. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з

45 попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 10 років до зазначеного введення.

E39. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з

45 попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 15 років до зазначеного введення.

E40. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з

50 попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 18 або щонайменше 19 років до зазначеного введення.

E41. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з

55 попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

E42. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з

60 до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з

попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

5 E43. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

10 E44. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

15 E45. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

20 E46. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

25 E47. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, що додатково включає введення другої дози зазначеного антитіла до CGRP вказаному пацієнту через приблизно 12 тижнів або через приблизно 3 місяці після зазначеного введення.

30 E48. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане введення включає введення приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 150 мг, приблизно 175 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг, приблизно 250 мг, приблизно 275 мг або приблизно 300 мг зазначеного антитіла до CGRP.

35 E49. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла є аглікозильованими або, якщо вони є глікозильованими, містять тільки залишки манози.

40 E50. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP складається з поліпептиду легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептиду важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

45 E51. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP складається з поліпептиду легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептиду важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

50 E52. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів включає (a) головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, де у вказаного пацієнта вже є розлад, що супроводжується головним болем; і (b) надмірне застосування зазначеним пацієнтом протягом більше 3 місяців одного або декількох лікарських засобів, що приймаються для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю.

55 E53. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане надмірне застосування лікарських препаратів

включає застосування ерготаміну 10 або більше днів на місяць, застосування триптану 10 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох неопіоїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірин), інший NSAID або інший неопіоїдний анальгетик) 15 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох комбінованих анальгетиків (як додатково описано нижче) 10 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох опіоїдів 10 або більше днів на місяць або застосування комбінації двох або більше класів лікарських засобів (як додатково описано нижче) 10 або більше днів на місяць, де вказане застосування триптану довільно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану і/або де вказане застосування опіоїдів довільно включає застосування одного або декількох з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну і гідрокодону.

E54. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських засобів включає головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну, головний біль при надмірному застосуванні триптану, головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів, головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіраним надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, або головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом, де вказане застосування триптану довільно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану і/або де вказане застосування опіоїдів довільно включає застосування одного або декількох з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну і гідрокодону.

E55. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків включає головний біль при надмірному застосуванні парацетамолу (ацетамінофену), головний біль при надмірному застосуванні нестероїдних протизапальних лікарських засобів (NSAID), такий як головний біль при надмірному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти (аспірину), або головний біль при надмірному застосуванні інших неопіоїдних анальгетиків.

E56. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування ерготаміну 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

E57. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні триптану включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох триптанів 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців, де вказане застосування триптану довільно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану.

E58. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох неопіоїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірин), інший NSAID або інший неопіоїдний анальгетик) 15 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

E59. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на

місяць, і застосування одного або декількох комбінованих анальгетиків 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців, де зазначені комбіновані анальгетики включають засоби двох або більше класів, кожен з яких володіє анальгетичною дією (наприклад, парацетамол і кодеїн) або діє як допоміжний засіб (наприклад, кофеїн), де необов'язково зазначені комбіновані анальгетики об'єднують неопіоїдний анальгетик з включенням щонайменше одного опіоїду (такого як трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокодон або будь-яка їх комбінація), барбітурату, такого як буталбітал, і/або кофеїну.

E60. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох опіоїдів (таких як оксикодон, трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокодон або будь-яка їх комбінація) 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

E61. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів (таких як суматриптан, золмітриптан, наратриптан, ризатриптан, елетриптан, алмотриптан, фроватриптан або будь-яка їх комбінація), неопіоїдних анальгетиків і/або опіоїдів (таких як оксикодон, трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокодон або будь-яка їх комбінація) в цілому щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців.

E62. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіченим надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів (таких як суматриптан, золмітриптан, наратриптан, ризатриптан, елетриптан, алмотриптан, фроватриптан або будь-яка їх комбінація), неопіоїдних анальгетиків і/або опіоїдів (таких як оксикодон, трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокодон або будь-яка їх комбінація) щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців, при цьому найменування, кількість і/або характер застосування або надмірного застосування цих класів лікарських засобів надійно не встановлені.

E63. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом, включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох лікарських препаратів, відмінних від описаних вище, що приймаються для невідкладного або симптоматичного лікування головного болю, щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців.

E64. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де у вказаного пацієнта раніше був первинний головний біль до розвитку зазначеного головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

E65. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де визначають дні з головним болем і/або дні застосування лікарських препаратів за допомогою повідомлення пацієнта або родича, щоденника, медичних записів, історії покупок лікарських препаратів, виконання рецептів, біомаркерів застосування лікарських препаратів, випадків токсичності при прийомі лікарських препаратів, випадків передозування лікарських препаратів і/або інших показників прийому лікарських препаратів пацієнтом.

E66. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів діагностують відповідно до третього видання Міжнародної класифікації розладів, що супроводжуються головним болем, де зазначений головний біль при надмірному

застосуванні лікарських препаратів необов'язково включає головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну, головний біль при надмірному застосуванні триптану, головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів, головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіреним надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, або головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом.

E67. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP входять до складу, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80 і воду або що складається з них.

E68. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E67, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах 10 % від зазначених значень і характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах ± 10 % від вказаного значення.

E69. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E67, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах ± 5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах ± 5 % від вказаного значення.

E70. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E67, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах ± 1 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 1 % від вказаного значення.

E71. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E67, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 0,5$ % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 0,5 % від вказаного значення.

E72. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E67, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 0,1$ % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 0,1 % від вказаного значення.

E73. Фармацевтична композиція, яка містить антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP або яка складається з них, в складі, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80 і воду або що складається з них.

E74. Фармацевтична композиція відповідно до варіанта здійснення E73, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах 10 % від зазначених значень і характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах ± 10 % від вказаного значення у водному розчині.

E75. Фармацевтична композиція відповідно до варіанта здійснення E73, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах ± 5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 5 % від вказаного значення у водному розчині.

E76. Фармацевтична композиція відповідно до варіанта здійснення E73, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах ± 1 %

від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 1 % від вказаного значення.

5 E77. Фармацевтична композиція відповідно до варіанта здійснення E73, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 0,5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 0,5 % від вказаного значення.

10 E78. Фармацевтична композиція відповідно до варіанта здійснення E73, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах +/- 0,1 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 0,1 % від вказаного значення.

15 E79. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення E73-E79, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, відповідно.

20 E80. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення E73-E79, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно.

E81. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення E73-E79, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202.

25 E82. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення E73-E79, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 232, і поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 212.

30 E83. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення E73-E79, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептид важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

E84. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення E73-E79, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептид важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

35 E85. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення E73-E84, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP експресуються або отримані шляхом експресії в *Pichia pastoris*.

40 E86. Фармацевтична композиція за будь-яким з варіантів здійснення E73-E84, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP експресуються або отримані шляхом експресії в клітинах CHO.

45 E87. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування в лікуванні або попередженні мігрені, що додатково включає застосування щонайменше одного лікарського препарату, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, вибраного з групи, що включає алкалоїди ріжків, триптани, неопіоїдні анальгетики, ацетамінофен, аспірин, NSAID, неопіоїдні анальгетики, комбіновані анальгетики або опіоїди для лікування або попередження мігрені.

50 E88. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E87, де комбіноване введення (i) і (ii) зменшує симптоми, тяжкість і/або кількість випадків головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів у пацієнта.

55 E89. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E87 або E88, де вказаний лікарський препарат, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, включає алкалоїд ріжків.

E90. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E89, де вказаний алкалоїд ріжків вибраний з ерготаміну, ніцерголіну, метисергіду, дигідроерготаміну і їх комбінацій.

60 E91. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло

до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E87 або E88, де вказаний лікарський препарат, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, включає триптан.

5 E92. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E91, де вказаний триптан вибраний з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану, фроватриптану і їх комбінацій.

10 E93. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E87 або E88, де вказаний лікарський препарат, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, включає неопіоїдний анальгетик.

15 E94. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E93, де вказаний неопіоїдний анальгетик включає парацетамол (ацетамінофен) або аспірин.

E95. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E87 або E88, де вказаний лікарський препарат, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, включає NSAID.

20 E96. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E95, де вказаний NSAID вибраний з саліцилатів, похідних пропіонової кислоти, похідних енолової кислоти, похідних антранілової кислоти (фенамати), селективних інгібіторів COX-2 (коксиби), сульфонанлідів і їх комбінацій.

25 E97. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E95, де вказаний NSAID вибраний з саліцилатів, таких як аспірин (ацетилсаліцилова кислота), дифлунісал (долобід), саліцилова кислота і її солі і сальсалат (дисальцид); похідних пропіонової кислоти, таких як ібупрофен, дексібупрофен, напроксен, фенопрофен, кетопрофен, декскетопрофен, флурбіпрофен, оксапрозин і локсопрофен; похідних оцтової кислоти, таких як індометацин, толметин, суліндак, етодолак, кеторолак, диклофенак, ацеклофенак і набуметон, похідних енолової кислоти (оксикам), таких як піроксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, ізоксикам і фенілбутазон ("бут"); похідних антранілової кислоти (фенамати), таких як мефенамова кислота, меклофенамова кислота, флуфенамова кислота і толфенамова
35 кислота; селективних інгібіторів COX-2 (коксиби), таких як целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, парекоксиб, люміракоксиб, еторикоксиб і фірококсиб; сульфонанлідів, таких як німесулід; клоніксин, лікофелон, Н-гарпагід або диявольський кіготь і їх комбінацій.

40 E98. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E87 або E88, де вказаний лікарський препарат, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, включає неопіоїдний анальгетик.

45 E99. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E87 або E88, де вказаний лікарський препарат, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, включає комбінований анальгетик.

E100. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E99, де зазначені комбіновані анальгетики включають комбінований неопіоїдний анальгетик з щонайменше одним опіоїдом або барбітуратом, таким як буталбітал, і/або кофеїном, або включають комбінацію ацетамінофену, аспірину і кофеїну, наприклад, EXCEDRIN® або EXCEDRIN MIGRAINE®, або включають комбінований анальгетик, що
50 включає анальгетик в комбінації з щонайменше одним відмінним від анальгетика препаратом, наприклад, судинозвужувальним лікарським засобом, таким як псевдоефедрин, або антигістамінним лікарським засобом.

55 E101. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E87 або E88, де вказаний лікарський препарат, що приймається для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю, включає опіоїд.

60 E102. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта

здійснення E101, де вказаний опіоїд вибраний з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну, гідрокодону, тебаїну, орипавіну, змішаних алкалоїдів опію, таких як папаверетум, діацетилморфін, нікоморфін, дипропаноїлморфін, діацетилдигідроморфін, ацетилпропіонілморфін, дезоморфін, метилдезорфін, дибензоїлморфін, етилморфін, гетерокодеїн, бупренорфін, еторфін, гідроморфон, оксиморфон, фентаніл, альфаметилфентаніл, альфентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, карфентаніл, омефентаніл, петидин (меперидин), кетобемідон, MPPP, алілпродин, продин, РЕРАР, промедол, дифенілпропіламін, пропоксифен, декстропропоксифен, декстроморамід, безитрамід, піритрамід і їх комбінацій.

E103. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E102, де вказане антитіло до CGRP включає будь-яке з Ab1-Ab14 або його фрагмент.

E104. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E103, де вказане антитіло до CGRP включає Ab6 або його фрагмент.

E105. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E104, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності ділянок, що визначають комплементарність, (CDR) 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно.

E106. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E105, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно.

E107. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E106, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, відповідно.

E108. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E107, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно.

E109. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E108, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга під SEQ ID NO: 224; SEQ ID NO: 226 і SEQ ID NO: 228, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга під SEQ ID NO: 204; SEQ ID NO: 206 і SEQ ID NO: 208, відповідно.

E110. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E109, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 легкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 234; SEQ ID NO: 236 і SEQ ID NO: 238, відповідно, і поліпептидні послідовності CDR 1, 2 і 3 важкого ланцюга, що кодуються SEQ ID NO: 214; SEQ ID NO: 216 і SEQ ID NO: 218, відповідно.

E111. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E110, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222.

E112. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E111, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 232.

E113. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E112, де вказане антитіло до CGRP включає поліпептид варіабельної ділянки важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202.

зазначеного антитіла до CGRP кожні 12 тижнів.

5 E128. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E127, що додатково включає внутрішньовенне введення 300 мг зазначеного антитіла до CGRP кожні 12 тижнів.

10 E129. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E128, де вказаний пацієнт є пацієнтом з хронічною мігренню або епізодичною мігренню або пацієнтом з кластерним головним болем з ризиком розвитку головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

15 E130. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E129, де вказаний пацієнт приймає лікарський препарат невідкладної терапії від головного болю щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 днів на місяць, де необов'язково вказане застосування лікарського препарату невідкладної терапії визначається протягом початкового періоду, що становить щонайменше 28 днів.

20 E131. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E130, де вказаний пацієнт приймає лікарський препарат невідкладної терапії від головного болю щонайменше 10 днів на місяць, де необов'язково вказане застосування лікарського препарату невідкладної терапії визначається протягом початкового періоду, що становить щонайменше 28 днів.

25 E132. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E131, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів включає (a) головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, де у вказаного пацієнта вже є розлад, що супроводжується головним болем; і (b) надмірне застосування зазначеним пацієнтом протягом більше 3 місяців одного або декількох лікарських засобів, що приймаються для невідкладного та/або симптоматичного лікування головного болю.

30 E133. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E132, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 15 до приблизно 22 днів з мігренню на місяць.

35 E134. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E133, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 15 до приблизно 27 днів з головним болем на місяць.

40 E135. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E134, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 17 до приблизно 24 днів з головним болем на місяць.

45 E136. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E135, де до зазначеного введення у пацієнта спостерігається від приблизно 15 до приблизно 19 днів з мігренню на місяць, або приблизно 20 або приблизно 21 день з головним болем на місяць, або приблизно 16 днів з мігренню на місяць.

50 E137. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E136, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 10 років до зазначеного введення.

E138. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E137, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 15 років до зазначеного введення.

55 E139. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E138, де у вказаного пацієнта мігрень була діагностована за щонайменше 18 або щонайменше 19 років до зазначеного введення.

60 E140. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з

варіантів здійснення E87-E139, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

5 E141. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E140, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

10 E142. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E141, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в один місяць після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

15 E143. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E142, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 50 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

20 E144. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E143, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на щонайменше 75 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

25 E145. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E144, де у вказаного пацієнта проявляється зменшення кількості днів з мігренню на 100 % за період в 12 тижнів після введення зазначеного антитіла, як порівняти з початковою кількістю днів з мігренню, які переживав даний пацієнт до зазначеного введення.

30 E146. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E145, що додатково включає введення другої дози зазначеного антитіла до CGRP зазначеному пацієнтові через приблизно 12 тижнів або через приблизно 3 місяці після зазначеного введення.

35 E147. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E146, де вказане введення включає введення приблизно 100 мг, приблизно 125 мг, приблизно 150 мг, приблизно 175 мг, приблизно 200 мг, приблизно 225 мг, приблизно 250 мг, приблизно 275 мг або приблизно 300 мг зазначеного антитіла до CGRP.

40 E148. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E147, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла є аглікозильованими або, якщо вони є глікозильованими, містять тільки залишки манози.

45 E149. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E148, де вказане антитіло до CGRP складається з поліпептиду легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептиду важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.

50 E150. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E149, де вказане антитіло до CGRP складається з поліпептиду легкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 231, і поліпептиду важкого ланцюга, що кодується SEQ ID NO: 211 або SEQ ID NO: 567.

55 E151. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E150, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів включає (а) головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць,

де у вказаного пацієнта вже є розлад, що супроводжується головним болем; і (b) надмірне застосування зазначеним пацієнтом протягом більше 3 місяців одного або декількох лікарських засобів.

E152. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E151, де вказане надмірне застосування лікарських препаратів включає застосування ерготаміну 10 або більше днів на місяць, застосування триптану 10 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох неопіоїдних анальгетиків (таких як парацетамол (ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірин), інший NSAID або інший неопіоїдний анальгетик) 15 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох комбінованих анальгетиків (як додатково описано нижче) 10 або більше днів на місяць, застосування одного або декількох опіоїдів 10 або більше днів на місяць або застосування комбінації двох або більше класів лікарських засобів (як додатково описано нижче) 10 або більше днів на місяць, де вказане застосування триптану довільно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану і/або де вказане застосування опіоїдів довільно включає застосування одного або декількох з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну і гідрокодону.

E153. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E152, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських засобів включає головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну, головний біль при надмірному застосуванні триптану, головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів, головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або непевіреном надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, або головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом, де вказане застосування триптану довільно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану і/або де вказане застосування опіоїдів довільно включає застосування одного або декількох з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну і гідрокодону.

E154. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E153, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків включає головний біль при надмірному застосуванні парацетамолу (ацетамінофену), головний біль при надмірному застосуванні нестероїдних протизапальних лікарських засобів (NSAID), такий як головний біль при надмірному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти (аспірину), або головний біль при надмірному застосуванні інших неопіоїдних анальгетиків.

E155. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E154, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування ерготаміну 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

E156. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E155, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні триптану включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох триптанів 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців, де вказане застосування триптану довільно включає застосування одного або декількох з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, алмотриптану і фроватриптану.

E157. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E156, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох неопіоїдних анальгетиків (таких як парацетамол

(ацетамінофен), ацетилсаліцилова кислота (аспірин), інший NSAID або інший неопіоїдний анальгетик) 15 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

E158. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E157, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох комбінованих анальгетиків 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців, де зазначені комбіновані анальгетики включають засоби двох або більше класів, кожен з яких володіє анальгетичною дією (наприклад, парацетамол і кодеїн) або діє як допоміжний засіб (наприклад, кофеїн), де необов'язково зазначені комбіновані анальгетики об'єднують неопіоїдний анальгетик з включенням щонайменше одного опіоїду (такого як трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокodon або будь-яка їх комбінація), барбітурату, такого як буталбітал, і/або кофеїну.

E159. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E158, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох опіоїдів (таких як оксикодон, трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокodon або будь-яка їх комбінація) 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

E160. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E159, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів (таких як суматриптан, золмітриптан, наратриптан, ризатриптан, елетриптан, алмотриптан, фроватриптан або будь-яка їх комбінація), неопіоїдних анальгетиків і/або опіоїдів (таких як оксикодон, трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокodon або будь-яка їх комбінація) в цілому щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців.

E161. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E160, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіреним надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів (таких як суматриптан, золмітриптан, наратриптан, ризатриптан, елетриптан, алмотриптан, фроватриптан або будь-яка їх комбінація), неопіоїдних анальгетиків і/або опіоїдів (таких як оксикодон, трамадол, буторфанол, морфін, кодеїн, гідрокodon або будь-яка їх комбінація) щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців, при цьому найменування, кількість і/або характер застосування або надмірного застосування цих класів лікарських засобів надійно не встановлені.

E162. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E161, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом, включає головний біль, що трапляється 15 або більше днів на місяць, і застосування одного або декількох лікарських препаратів, відмінних від описаних вище, що приймаються для невідкладного або симптоматичного лікування головного болю, щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців.

E163. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E162, де у вказаного пацієнта раніше був первинний головний біль до розвитку зазначеного головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів.

E164. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E163, де визначають дні з головним болем і/або дні застосування лікарських препаратів за допомогою повідомлення пацієнта або родича, щоденника, медичних записів, історії покупок лікарських препаратів, виконання рецептів, біомаркерів застосування лікарських препаратів, випадків токсичності при прийомі лікарських препаратів, випадків передозування лікарських препаратів і/або інших показників прийому лікарських препаратів

пацієнтом.

E165. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E164, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів діагностують відповідно до третього видання Міжнародної класифікації розладів, що супроводжуються головним болем, де зазначений головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів необов'язково включає головний біль при надмірному застосуванні ерготаміну, головний біль при надмірному застосуванні триптану, головний біль при надмірному застосуванні неопіоїдних анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні опіоїдів, головний біль при надмірному застосуванні комбінованих анальгетиків, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з декількома класами лікарських засобів, які окремо надмірно не застосовуються, головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з неуточненим або неперевіреним надмірним застосуванням декількох класів лікарських засобів, або головний біль при надмірному застосуванні лікарських препаратів, пов'язаний з іншим лікарським препаратом.

E166. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до будь-якого з варіантів здійснення E87-E165, де вказане антитіло до CGRP або фрагмент антитіла до CGRP входять до складу, що містить гістидин (L-гістидин), сорбіт, полісорбат 80 і воду або що складається з них.

E167. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E166, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах 10 % від зазначених значень і характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах ± 10 % від вказаного значення.

E168. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E166, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах ± 5 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах ± 5 % від вказаного значення.

E169. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E166, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах ± 1 % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 1 % від вказаного значення.

E170. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E166, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 0,5$ % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 0,5 % від вказаного значення.

E171. Щонайменше одне антитіло до CGRP, або фрагмент антитіла до CGRP, або антитіло до CGRP-R, або фрагмент антитіла до CGRP-R для застосування відповідно до варіанта здійснення E166, де на 1 мл об'єму вказаний склад містить 100 мг антитіла до CGRP, 3,1 мг L-гістидину, 40,5 мг сорбіту і 0,15 мг полісорбату 80, або складається з них, або має кількості кожного компонента в межах $\pm 0,1$ % від зазначених значень і/або характеризується рН, що становить 5,8 або знаходиться в межах 0,1 % від вказаного значення.

ПРИКЛАДИ

Наведені нижче приклади передбачені для ілюстрації цього винаходу, але не повинні розглядатися як такі, що будь-яким чином обмежують обсяг формули винаходу.

ПРИКЛАД 1

Отримання антитіл, які зв'язують CGRP

Отримання ілюстративних антитіл до CGRP, Ab1-Ab14, що містять послідовності, представлені на ФІГ. 1A-12, розкрито в заявці РСТ згідно з WO/2012/162243, поданої тими ж авторами, яка опублікована 29 листопада 2012 року, зміст якої включено в даний документ шляхом посилання. Дана заявка ілюструє синтез цих антитіл в клітинах *Pichia pastoris*. Заявник

цієї заявки додатково передбачає синтез антитіл до CGRP, Ab1-Ab14 і, зокрема Ab6, в клітинах CHO.

ПРИКЛАД 2

Клінічне дослідження на людях з оцінки безпеки та ефективності антитіла до CGRP відповідно до даного винаходу

КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ

Гуманізоване антитіло IgG1 до CGRP, ідентифіковане в даному документі як Ab6, оцінювали на суб'єктах-людях щодо його здатності пригнічувати, зменшувати інтенсивність або попереджати напади мігрені з точки зору їх кількості, тривалості та/або інтенсивності. Антитіло Ab6 включає поліпептиди V_L і легкого ланцюга під SEQ ID NO: 222 і SEQ ID NO: 221, відповідно, і включає поліпептиди V_H і важкого ланцюга під SEQ ID NO: 202 і SEQ ID NO: 201, відповідно. Це антитіло включає константну ділянку IgG1, яка має мутацію в константній ділянці важкого ланцюга (заміна залишку аспарагіну в положенні 297 на залишок аланіну, який в значній мірі усуває глікозилювання і літичну активність (див. патент США № 5624821)).

Конкретно, клінічну ефективність антитіла Ab6 тестували в плацебо-контрольованому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні. Всіх учасників дослідження відбирали на підставі певних критеріїв. Зокрема, всі вони були особами, що страждають на мігрень, віком ≤50 років (ICHD-II, 2004, розділ 1), і, крім того, історія мігрені становила ≥12 місяців при ≥5 і ≤14 днів з мігренню в кожен 28-денний період протягом 3 місяців до скринінгу.

Крім того, всі з учасників дослідження застосовували лікарський препарат для невідкладної терапії мігрені ≤14 днів за 28-денний період і в межах цих днів застосовували триптан ≤10 днів за 28-денний період протягом 3 місяців до скринінгу і за 28-денний період заповнення електронного щоденника до рандомізації.

У таблиці 1 узагальнено демографічні характеристики досліджуваної популяції.

Таблиця 1

Початкові демографічні параметри та клінічні характеристики

Характеристика	Плацебо, iv (n=82)	Ab6, 1000 мг, iv (n=81)
Вік, середній ± SD (років)	39,0 (9,6)	38,6 (10,8)
Вага, середня ± SD (кг)	75,4 (14,4)	75,0 (16,5)
Жіноча стать	66 (80 %)	67 (83 %)
Раса:		
Європеоїдна	66 (80,5 %)	66 (81,5 %)
Афро-американська	9 (11,0 %)	10 (12,4 %)
Монголоїдна	3 (3,7 %)	4 (5,0 %)
Інша	4 (4,8 %)	1 (1,1 %)
Початковий рівень (протягом 28 днів):		
Дні з мігренню, середнє ± SD	8,8 (2,7)	8,4 (2,1)
Напади мігрені, середнє ± SD	6,7 (2,4)	6,0 (2,2)
Частота головного болю, середнє ± SD	9,6 (2,8)	9,2 (2,6)
Години з мігренню, середнє ± SD	72,2 (51,0)	80,1 (49,1)
Бал за HIT-6, середнє ± SD	64,5 (4,44)	63,8 (5,21)
Бал за MSQ RFP, середнє ±SD	49,0 (17,9)	49,5 (21,2)
Бал за MSQ RFR, середнє ±SD	61,9 (22,7)	63,9 (24,0)
Бал за MSQ EF, середнє ±SD	59,5 (22,9)	59,8 (27,0)

Протягом усього дослідження від усіх учасників вимагали щодня записувати свій статус мігрені з використанням електронного щоденника. В електронному щоденнику суб'єкти дослідження повинні були записувати кількість днів з мігренню на місяць, нападів мігрені на місяць, годин з мігренню на місяць, ступінь тяжкості мігрені і застосування будь-якого лікарського препарату, що купірує мігрень, такого як триптани.

Крім того, учасники дослідження повинні були використовувати електронні щоденники для запису свого статусу мігрені в 28-денний період до лікування за допомогою антитіла або плацебо, щоб встановити початковий рівень днів/годин/нападів мігрені на місяць. Це також дозволило учасникам дослідження освоїти застосування електронного щоденника.

Після 28-денного вступного періоду суб'єктів дослідження поділили на дві групи, кожна з яких включала 80 суб'єктів (ФІГ. 17). У першій групі, тобто групі лікування антитілами (n=80),

кожному суб'єкту в групі вводили внутрішньовенно одноразову дозу 1000 мг Ab6. У другій групі (n=80), тобто групі плацебо, кожному з суб'єктів робили внутрішньовенну ін'єкцію, яка містила тільки водний розчин носія антитіл.

Учасників в групах лікування і плацебо оцінювали протягом 24 тижнів після введення дози. Спочатку проводили 12-тижневий проміжний аналіз. Після 12-тижневого проміжного аналізу проводили скоригований аналіз. Цей скоригований аналіз потенційно включав, наприклад, додавання або видалення даних пацієнта відповідно до протоколу дослідження, наприклад, оновлення даних, які не були повністю завантажені з електронних щоденників. Дане коригування приводило до незначних змін, але не вплинуло на загальні висновки.

Ефективність антитіла, як порівняти з плацебо, оцінювали частково на підставі даних, зафіксованих в записах електронного щоденника. Наприклад, цей аналіз включав порівняння кількості зареєстрованих днів з мігренню на місяць, нападів мігрені на місяць, годин з мігренню на місяць у суб'єктів в групі лікування, як порівняти з групою плацебо. Також порівнювали відсоткову частку пацієнтів, що відповідають на лікування, в кожній групі (тобто суб'єктів зі зменшенням кількості днів з мігренню на 50 %, 75 % і 100 %) в обох групах.

Крім того, слід було оцінити і порівняти відповіді суб'єктів в обох групах, які отримували лікування Ab6 і плацебо, в опитувальниках MSQ і HIT-6. MSQ являє собою часто використовуваний специфічний для захворювання інструмент для оцінки впливу мігрені на якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQL). MSQ складається з 16 пунктів опитувальника якості життя, специфічного щодо мігрені (версія 1.0), який був розроблений Glaxo Wellcome Inc. MSQ передбачає вимірювати 3 параметри: (i) повсякденна діяльність-обмеження функції; (ii) повсякденна діяльність-профілактика функції і (iii) емоційна функція.

HIT-6 або функціональний вплив (також називається Тестом на вплив головного болю або HIT-6) також являє собою добре відомий інструмент для оцінки інтенсивності мігрені. В даному тесті використовують шість питань, щоб визначити вплив головного болю і його лікування на функціональне здоров'я і благополуччя людини.

Крім того, слід оцінити фармакокінетичні (PK) властивості і імуногенність антитіла до CGRP у суб'єктів, яких лікували антитілом Ab6.

КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ І АНАЛІЗ

Результати цього клінічного випробування на людях і аналізу до тижня 12 у суб'єктів, що одержали лікування, узагальнені в таблиці 2 нижче.

Таблица 2

Аналіз пацієнтів, що відповідають на лікування, стосовно кількості днів з мігренню

Період часу	% зменшення кількості днів з мігренню	Плацебо, iv	Ab6, 1000 мг, iv	p-значення
Тижні 1-4		n=80	n=75	
	50	40 (50,0)	58 (77,3)	p=0,0005
	75	19 (23,8)	39 (52,0)	p=0,0005
	100	4 (5,0)	21 (28,0)	p=0,0001
Тижні 5-8		n=80	n=78	
	50	43 (53,8)	59 (75,6)	p=0,0048
	75	28 (35,0)	35 (44,9)	p=0,2555
	100	12 (15,0)	21 (26,9)	p=0,0791
Тижні 9-12		n=77	n=72	
	50	51 (66,2)	54 (75,0)	p=0,2827
	75	24 (31,2)	38 (52,8)	p=0,0083
	100	13 (16,9)	29 (40,3)	p=0,0019

Крім того, результати клінічного дослідження порівнювали, виходячи з числа пацієнтів, що відповідають на лікування, в групах лікування і плацебо. Як показано на ФІГ. 13, число суб'єктів, у яких спостерігалось зменшення кількості днів з мігренню на 50, 75 або 100 % за кожен місяць проміжного періоду, порівнювали в групах лікування і плацебо. Як показано на фігурі, 60 % групи, що одержувала лікування за допомогою Ab6, характеризувалися щонайменше 50 % зменшенням кількості днів з головним болем, 31 % групи, що одержувала лікування за допомогою Ab6, характеризувалися щонайменше 75 % зменшенням кількості днів з головним болем і 15 % групи, що одержувала лікування за допомогою Ab6, характеризувалися 100 % зменшенням кількості днів з головним болем.

На відміну від цього 33 % групи, що одержувала лікування за допомогою плацебо, характеризувалися щонайменше 50 % зменшенням кількості днів з головним болем, 9 % групи, що одержувала лікування за допомогою плацебо, характеризувалися щонайменше 75 % зменшенням кількості днів з головним болем і 0 % (ніхто) групи, що одержувала лікування за допомогою плацебо, характеризувалися 100 % зменшенням кількості днів з головним болем.

Ці результати ясно показують, що зменшення кількості днів з мігренню було набагато більшим в групі, що отримувала лікування за допомогою Ab6. Якби не значний ефект плацебо, різниця в даних числах була б більш вираженою. (Підвищений ефект плацебо не є дивним, оскільки дане явище часто буває дуже високим в разі лікарських засобів, що застосовуються для лікування мігрені та інших неврологічних розладів).

Крім того, порівнювали % змінювання кількості днів з мігренню на місяць від початкового рівня в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6. Як показано на ФІГ. 14, медіану ($\pm$ QR) % змінювання кількості днів з мігренню на місяць від початкового рівня в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6, порівнювали для 2 груп на протязі 12 тижнів після лікування. Ці результати, які є статистично значущими ($p=0,0078$), ясно показують, що в групі, що отримувала лікування за допомогою Ab6, спостерігалось набагато більше зменшення кількості днів з головним болем на місяць, як порівняти з початковим рівнем, ніж у групі, що отримувала лікування за допомогою плацебо.

Крім того, порівнювали % змінювання кількості нападів мігрені на місяць від початкового рівня в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6. Як показано на ФІГ. 15, медіану ($\pm$ QR) % змінювання кількості нападів мігрені на місяць від початкового рівня в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6, порівнювали на протязі 12 тижнів після лікування. Ці результати показують, що в групі, що отримувала лікування за допомогою Ab6, спостерігалось значно більше зниження кількості нападів мігрені на місяць, як порівняти з початковим рівнем, ніж у групі, що отримувала лікування за допомогою плацебо.

Додатково, порівнювали % змінювання кількості годин з мігренню на місяць від початкового рівня в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6. Як показано на ФІГ. 16, медіану ($\pm$ QR) % змінювання кількості годин з мігренню на місяць від початкового рівня в групах, які отримували лікування за допомогою плацебо і Ab6, порівнювали для 2 груп на протязі 12 тижнів після лікування. Ці результати ясно показують, що в групі, що отримувала лікування за допомогою Ab6, спостерігалось більше зниження кількості годин з мігренню на місяць, як порівняти з початковим рівнем, ніж у групі, що отримувала лікування за допомогою плацебо.

Крім того, порівнювали результати HIT-6 для обох груп. Як уже зазначалося, даний опитувальник широко застосовується при оцінюванні статусу мігрені у індивідуумів з частою/хронічною мігренню. На ФІГ. 18 порівнюється аналіз пацієнтів, що відповідають на лікування згідно з HIT-6, для групи, що отримувала лікування за допомогою Ab6, і групи плацебо на початковому рівні, тижні 4 після лікування, тижні 8 після лікування і тижні 12 після лікування. Результати в кожен момент часу показують, що група, що отримувала лікування за допомогою Ab6, характеризувалася статистично значущим поліпшенням балів згідно з HIT-6, як порівняти з групою плацебо, тобто 54,4 % для групи, що одержувала лікування за допомогою Ab6, як порівняти з 30 % для групи плацебо на тижні 4 ($p=0,0023$), 51,3 % для групи, що одержувала лікування за допомогою Ab6, як порівняти з 38,0 % для групи плацебо на тижні 8 ($p=0,1094$), і 61,1 % для групи, що одержувала лікування за допомогою Ab6, як порівняти з 33,3 % для групи плацебо на тижні 12 ($p=0,0007$). На ФІГ. 19 показана відсоткова частка пацієнтів з балом HIT-6, що відповідає деякому або незначному/відсутньому впливу, протягом часу в групах лікування плацебо і Ab6 (показана статистична а-значущість).

Крім того, на ФІГ. 20 міститься фармакокінетичний (PK) профіль Ab6, введеного внутрішньовенно в одноразовому дозуванні 1000 мг, в мг/мл на протязі 24-тижневого періоду після введення Ab6.

На ФІГ. 21 містяться фармакокінетичні (PK) параметри вільної речовини в плазмі крові: N (кількість пацієнтів), середнє і стандартне відхилення (SD) для одноразового внутрішньовенного дозування 1000 мг Ab6. Параметри, показані в таблиці, і одиниці вимірювання: C_{max} (мкг/мл), $AUC_{0-\infty}$ (мг*год./мл), період напіввиведення (дні), V_z (л) і CL (мл/год.).

Подальший аналіз проводили для даних пацієнтів від 12 тижнів до 24 тижнів. Група лікування продовжувала демонструвати зменшення кількості днів з мігренню, як порівняти з контрольною групою, проте величина різниці зменшувалася з часом. Крім того, в контрольній групі спостерігалася менша кількість днів з мігренню на місяць, ніж на початковому рівні. Вважали, що це щонайменше частково є результатом "втоми від щоденника", коли пацієнти могли не повідомляти про мігрень в день, коли мігрень дійсно траплялася, щоб уникнути витрат

часу і зусиль при відповіді на подальші питання про випадки мігрені, які будуть з'являтися в результаті ствердної відповіді на питання, чи була у них мігрень в даний день.

Подальший аналіз результатів дослідження показаний на ФІГ. 22-33. Ці результати включають аналіз зміни (середнє $\pm$ SEM) кількості днів з мігренню на місяць від початкового рівня для Ab6 (1000 мг, iv), як порівняти з плацебо (ФІГ. 22), зміни середньої кількості днів з мігренню ($\pm$ SD) протягом часу для всієї аналізованої популяції (ФІГ. 23). Додатково показано розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи лікування Ab6 протягом тижнів 1-4 (ФІГ. 24), розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи плацебо протягом тижнів 1-4 (ФІГ. 25), розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи лікування Ab6 протягом тижнів 5-8 (ФІГ. 26), розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи плацебо протягом тижнів 5-8 (ФІГ. 27), розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи лікування Ab6 протягом тижнів 9-12 (ФІГ. 28), а також розподіл фактичних днів з мігренню і зміну для групи плацебо протягом тижнів 9-12 (ФІГ. 29).

Також було проведено аналіз частоти пацієнтів, що відповідають на лікування (ФІГ. 30-32). На цих фігурах показана 50 %, 75 % і 100 % частота відповіді на лікування для груп лікування Ab6 і плацебо, відповідно. Суб'єкти зі зниженням частоти мігрені на ≥ 50 % вважалися пацієнтом, що відповідає на лікування на 50 %. Суб'єкти зі зниженням частоти мігрені на ≥ 75 % вважалися пацієнтом, що відповідає на лікування на 75 %. Аналогічно, суб'єкти зі зниженням частоти мігрені на 100 % вважалися пацієнтом, що відповідає на лікування на 100 %.

На ФІГ. 22 і 30-32 до інтервалів візитів застосовували нормалізацію шляхом множення частоти, що спостерігалася, на коефіцієнт, зворотний коефіцієнту заповнення, при цьому електронні щоденники заповнювали протягом 21-27 днів.

Також аналізували ступінь тяжкості мігрені. На ФІГ. 33 показано середній ступінь тяжкості мігрені протягом часу для всієї проаналізованої популяції. На використовуваній шкалі середній бал мігрені, що становить 3, репрезентує "помірний біль".

На ФІГ. 34 узагальнена зміна кількості днів з мігренню, нападів мігрені, годин з мігренню, середньої тяжкості мігрені, частоти головного болю і критеріїв ефективності, включаючи бал за HIT-6, MSQ (Опитувальник з якості життя, специфічний щодо мігрені), RFP (повсякденна діяльність-профілактика функції), MSQ RFR (повсякденна діяльність-обмеження функції) і MSQ EF (емоційна функція) від початкового рівня.

ПРИКЛАД 3

Клінічне дослідження на людях з оцінки безпеки та ефективності антитіла до CGRP у пацієнтів з хронічною мігренню

У цьому прикладі описується рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне випробування з оцінки безпеки та ефективності Ab6 для попередження хронічної мігрені. В даному дослідженні 1072 пацієнти були рандомізовані для прийому Ab6 (300 мг або 100 мг) або плацебо, що вводяться шляхом інфузії один раз на кожні 12 тижнів. Щоб відповідати критеріям включення у випробування, пацієнти повинні були переживати щонайменше 15 днів з головним болем на місяць, з яких щонайменше вісім відповідали критеріям мігрені. У пацієнтів, які брали участь у випробуванні, спостерігалася в середньому 16,1 дня з мігренню на місяць на початковому рівні. Кінцеві точки дослідження включали середнє змінювання щомісячної кількості днів з мігренню від початкового рівня, зниження частоти випадків мігрені в день 1 і протягом днів 1-28, а також зниження середньої щомісячної кількості днів з мігренню щонайменше на 50 %, 75 % і 100 % від початкового рівня, змінювання від початкового рівня середньої щомісячної кількості днів прийому невідкладної лікарської терапії, специфічної щодо мігрені, і зниження від початкового рівня повідомлених пацієнтом балів впливу за тестом впливу головного болю (HIT-6). Введене антитіло Ab6 являє собою антитіло до CGRP, що складається з поліпептиду легкого ланцюга під SEQ ID NO: 221 і поліпептиду важкого ланцюга під SEQ ID NO: 201.

Характеристики пацієнтів узагальнені на ФІГ. 39, при цьому в окремих колонках представлені пацієнти, які отримують плацебо, 100 мг антитіла або 300 мг антитіла. Середня кількість років з моменту діагностування мігрені у пацієнтів становила від 17,0 до 19,0 років, середня тривалість наявності хронічної мігрені становила від 11,5 до 12,4 року, і від 44,3 % до 45,2 % пацієнтів використовували щонайменше один профілактичний лікарський препарат. На початковому рівні в обох групах лікування антитілом середня кількість днів з мігренню на місяць становила 16,1, в той час як для групи плацебо середня кількість днів з мігренню на місяць становила 16,2.

Зниження середньої щомісячної кількості днів з мігренню на зазначену відсоткову частку (50 %, 75 % або 100 %) від початкового рівня відноситься до кількості або відсоткової частки пацієнтів в групі лікування, у яких спостерігалася дане відсоткове зменшення кількості днів з

мігренью на місяць. Наприклад, пацієнт, у якого на початковому рівні спостерігається 16 днів з мігренью на місяць, був пацієнтом, що відповідає на лікування на 75 %, якщо кількість днів з мігренью на місяць зменшилася на щонайменше 12 днів на місяць протягом зазначеного періоду.

5 Результати показані на ФІГ. 35-39. На ФІГ. 35 показані відсоткові частки пацієнтів з мігренью в групах лікування 300 мг, 100 мг і плацебо в дні 1, 7, 14, 21 і 28. Найвища лінія показує результати для плацебо, найнижча лінія показує результати для дозування 300 мг, а середня лінія показує результати для дозування 100 мг.

10 Як показано на ФІГ. 35, в день 1 відсоток зниження частоти випадків мігрені становив 52 % для дозування 300 мг, 50 % при дозуванні 100 мг і 27 % для плацебо. Зниження було статистично значущим для обох груп лікування 100 мг і 300 мг, як порівняти з групою плацебо.

15 На ФІГ. 36-38 показана відсоткова частка пацієнтів в групах лікування 300 мг і 100 мг, що досягли 50 %, 75 % і 100 % зменшення кількості днів з мігренью, відповідно, протягом місяця 1, протягом місяців 1-3 (після 1-ої інфузії) і протягом місяців 4-5 (після 2-ої інфузії). На кожному графіку стовпчики даних зліва направо показують результати для груп 100 мг, 300 мг і плацебо. Статистична значущість є такою, як показано. ++ вказує на статистично значущу відміну від плацебо; + вказує на статистично значущу відміну від плацебо (некоректовану), і § вказує на статистично значущу відміну від плацебо (апостеріорну).

ПРИКЛАД 4

20 Аналіз по підгрупах, виділених на початковому рівні, в клінічних дослідженнях на людях з оцінки безпеки та ефективності антитіл до CGRP у пацієнтів з хронічною або епізодичною мігренью

25 У дослідженні хронічної мігрені, описаному в прикладі 3, при прийомі кожного пацієнта оцінювали на предмет потенційного головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів (МОН). МОН був присутній у 39,9 % (139 пацієнтів) в групі лікування 100 мг, 42,0 % (147 пацієнтів) в групі лікування 300 мг і 39,6 % (145 пацієнтів) у групі плацебо. Оцінка результатів лікування в цій підгрупі пацієнтів показала, що лікування антитілом до CGRP було ефективним щодо МОН (ФІГ. 41). Зокрема, в групі лікування 100 мг середня кількість днів з мігренью на місяць змінилася на -3,0 дня (95 % CI, від -4,56 до -1,52 дня) у пацієнтів, що мають МОН на початковому рівні, як порівняти з пацієнтами з МОН, що отримували плацебо. Аналогічним чином, в групі лікування 300 мг середня кількість днів з мігренью на місяць змінилася на -3,2 дня (95 % CI, від -4,66 до -1,78 дня) у пацієнтів, що мають МОН на початковому рівні, як порівняти з пацієнтами з МОН, що отримували плацебо. Навпаки, для пацієнтів без МОН на початковому рівні в групі лікування 100 мг середня кількість днів з мігренью на місяць змінилася на -1,3 дня (95 % CI, від -2,43 до -0,16 дня), як порівняти з пацієнтами без МОН на початковому рівні, що отримували плацебо. Аналогічним чином, для пацієнтів без МОН на початковому рівні в групі лікування 300 мг середня кількість днів з мігренью на місяць змінилася на -2,1 дня (95 % CI, від -3,24 до -0,88 дня), як порівняти з пацієнтами без МОН на початковому рівні, що отримували плацебо. Також була показана ефективність для інших підгруп, включаючи ефективність для пацієнтів із середньою частотою днів з мігренью (ММД), що становила менше 17 днів або 17 днів або більше, пацієнтів, вік яких на момент постановки діагнозу становив 21 рік або менше або більше 21 року, пацієнтів з тривалістю мігрені, що становить 15 років або менше або більше 15 років, пацієнтів, які страждають на мігрень з аурую або мігрень без аури, пацієнтів, які раніше приймали профілактичні лікарські препарати або не приймали профілактичні лікарські препарати, пацієнтів з супутнім профілактичним застосуванням лікарських препаратів або без супутнього профілактичного застосування лікарських препаратів, пацієнтів, що приймають триптан протягом 33 % днів або більше або менше 33 % днів. У кожному разі була показана ефективність для кожної підгрупи (ФІГ. 41).

50 В іншому клінічному випробуванні на людях з епізодичною мігренью пацієнтів рандомізували для отримання 100 мг Ab6 (n=221), 300 мг (n=222) або плацебо (n=222) в подвійному сліпому паралельному дослідженні. Після 28-денного періоду скринінгу пацієнтам внутрішньовенно вводили лікарський засіб або плацебо через кожні 3 місяці для здійснення в сукупності 4 інфузій (ФІГ. 40). Ефективність протягом місяців 1-3 була продемонстрована для обох груп лікування 100 мг і 300 мг, при цьому середня зміна кількості днів з мігренью становила -3,9 для групи лікування 100 мг і -4,3 дня для групи лікування 300 мг, як порівняти з -3,2 дня для групи плацебо. Також була показана ефективність для підгруп пацієнтів, включаючи ефективність для пацієнтів із середньою частотою днів з мігренью (ММД), що становила 9 днів або менше або більше 9 днів, пацієнтів, вік яких на момент постановки діагнозу становив 21 рік або менше або більше 21 року, пацієнтів з тривалістю мігрені, що становить 15 років або менше

або більше 15 років, а також пацієнтів, які страждають на мігрень з аурую або мігрень без аури.

ПРИКЛАД 5

Вплив лікування за допомогою Ab6 на застосування лікарських препаратів у пацієнтів з хронічною і епізодичною мігренню

Під час досліджень пацієнтів з хронічною мігренню, описаних в прикладі 3, і пацієнтів з епізодичною мігренню, описаних в прикладі 4, пацієнти також щоденно реєстрували застосування лікарського препарату невідкладної терапії в електронному щоденнику і їм дозволяли застосовувати лікарський препарат невідкладної терапії на свій розсуд. Лікарські препарати невідкладної терапії при мігрені включали алкалоїди ріжків, триптани і анальгетики (наприклад, NSAID, опіоїди і комбіновані анальгетики, що містять кофеїн).

Для подальшого аналізу пацієнтів стратифікували за кількістю днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії на протязі 28-денного періоду скринінгу (1-9 або ≥ 10 днів; "початковий рівень"). Дні прийому лікарського препарату невідкладної терапії рахували для окремих типів лікарських препаратів невідкладної терапії і об'єднували, що означає, що якщо в одні й ті ж календарні дні використовувалися лікарські препарати 2-ох або більше типів, вони враховувалися як окремі дні застосування лікарських препаратів. Наприклад, якщо пацієнт приймав опіоїд і триптан в один і той же день, це зараховувалося як 2 дні прийому лікарських препаратів невідкладної терапії. Ці аналізи включали пацієнтів, які протягом 28-денного початкового періоду скринінгу застосовували лікарський препарат невідкладної терапії щонайменше 1 день.

У пацієнтів як з хронічною мігренню, так і з епізодичною мігренню, які застосовували лікарські препарати невідкладної терапії протягом 28-денного початкового періоду, лікування за допомогою Ab6 призводило до більш значного, ніж у групі плацебо, середнього зниження щомісячної кількості днів з мігренню і днів прийому лікарського препарату невідкладної терапії вже через 1 місяць після введення дози з аналогічними результатами в інтервалах прийому 2 доз на протязі 6 місяців.

У пацієнтів з хронічною мігренню, що приймали лікарський препарат невідкладної терапії ≥ 1 дня на початковому рівні, в разі Ab6 систематично продемонстровані більші зниження середньої щомісячної кількості днів з мігренню протягом 6 місяців лікування, ніж для групи плацебо (ФІГ. 42). Пацієнти з хронічною мігренню, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії щонайменше один день на місяць на початковому рівні, продемонстрували більше зниження застосування лікарського препарату невідкладної терапії, ніж група плацебо, вже через 1 місяць після лікування і протягом всього 6-місячного періоду лікування (ФІГ. 43). У підгрупі пацієнтів з хронічною мігренню, які приймали лікарський препарат невідкладної терапії на протязі 1-9 днів на початковому рівні, зміна кількості днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії від початкового рівня була більшою в групі 300 мг Ab6, ніж в групі плацебо, протягом 6 місяців лікування (ФІГ. 44). Явне зменшення кількості днів прийому лікарських препаратів на місяць спостерігали у пацієнтів з щонайменше 10 днями застосування лікарських препаратів на місяць на початковому рівні для обох груп лікування за допомогою Ab6, як порівняти з плацебо, протягом всього 6-місячного періоду. На ФІГ. 45 показані зміни кількості днів застосування лікарських препаратів на місяць 1 і місяць 6 в підгрупах пацієнтів з хронічною мігренню з ≥ 1 , 1-9 і ≥ 10 днями застосування лікарського препарату невідкладної терапії на початковому рівні. Ab6 продемонструвало більший лікувальний ефект в контексті зниження застосування лікарського препарату невідкладної терапії, ніж в групі плацебо, за винятком пацієнтів із застосуванням 1-9 днів на місяць на початковому рівні, що отримували 100 мг Ab6, в момент часу місяць 6.

Аналогічним чином, в інтервалах введення 2-ох доз протягом 6 місяців у пацієнтів з епізодичною мігренню, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії один або більше днів на початковому рівні, спостерігалися більші зниження середньої щомісячної кількості днів з мігренню за допомогою Ab6, ніж в групі плацебо (ФІГ. 46). Пацієнти з епізодичною мігренню, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії щонайменше один день на місяць протягом початкового періоду, продемонстрували більші зниження застосування лікарського препарату невідкладної терапії, ніж в групі плацебо, вже через 1 місяць після лікування і протягом всього 6-місячного періоду лікування (ФІГ. 47). У підгрупі пацієнтів з епізодичною мігренню, які приймали лікарський препарат невідкладної терапії 1-9 днів протягом початкового періоду, зміна кількості днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії від початкового рівня була більшою в групі Ab6, ніж в групі плацебо, протягом 6 місяців лікування (ФІГ. 48). Аналогічну картину спостерігали в підгрупі пацієнтів, які приймали лікарський препарат невідкладної терапії ≥ 10 днів на початковому рівні, хоча менші розміри вибірки могли внести вклад в менш чітко простежувану закономірність

протягом часу. На ФІГ. 49 показані зміни кількості днів застосування лікарських препаратів на місяць 1 і місяць 6 в підгрупах пацієнтів з епізодичною мігренню з ≥ 1 , 1-9 і ≥ 10 днями застосування лікарського препарату невідкладної терапії на початковому рівні. Зниження застосування лікарського препарату невідкладної терапії було більшим в групах лікування за допомогою Ab6, ніж в групі плацебо, за винятком пацієнтів із застосуванням ≥ 10 днів на місяць на початковому рівні, що отримували 100 мг Ab6, в момент часу місяць 6.

Результати показують, що пацієнти як з епізодичною мігренню, так і з хронічною мігренню, які мали ризик розвитку головного болю при надмірному застосуванні лікарських препаратів (застосування лікарського препарату невідкладної терапії ≥ 10 днів на місяць), продемонстрували найбільші зниження застосування лікарського препарату невідкладної терапії, при цьому лікування за допомогою Ab6 в цілому призводило до більшого зменшення кількості днів застосування лікарських препаратів, ніж плацебо.

Лікарські препарати невідкладної терапії від головного болю, про які найбільш часто повідомляється, у >10 % суб'єктів включали томапирин N (44,5 %) (комбінація парацетамолу, аспірину і кофеїну), ібупрофен (40,6 %), суматриптан (33,6 %), парацетамол (ацетамінофен) (20,3 %) і напроксен натрію (10,2 %). Лікарський препарат для попередження головного болю, про який найбільш часто повідомляється, у >10 % суб'єктів являв собою топірамат (12,5 %).

ПЕРЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Lundbeck A/S

<120> ЛІКУВАННЯ ГОЛОВНОГО БОЛЮ ПРИ НАДМІРНОМУ ЗАСТОСУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ АНТИТІЛАМИ ДО CGRP АБО CGRP-R

<130> 1143257.008803

<160> 567

<170> PatentIn версія 3.5

<210> 1

<211> 439

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 1

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

UA 129265 C2

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

UA 129265 C2

					325					330					335		
5	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	
				340					345					350			
10	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
			355					360					365				
15	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
		370					375					380					
20	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
	385					390					395					400	
25	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
				405						410					415		
30	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	
				420					425					430			
35	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
			435														
40	<210>	2															
	<211>	109															
	<212>	БІЛОК															
	<213>	Штучна															
45	<220>																
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
50	<400>	2															
55	Gln	Ser	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Thr	Pro	
	1				5					10					15		
60	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Leu	Asp	Leu	Ser	Ser	Tyr	Tyr	
			20						25					30			
65	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	
		35						40					45				
70	Val	Ile	Gly	Ile	Asn	Asp	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	Gly	
	50						55					60					
75	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Ala	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Lys	Met	
	65					70					75					80	

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

5 Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 3
10 <211> 29
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
15 <223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 3

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
20 1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser
25 20 25

<210> 4
<211> 5
<212> БІЛОК
30 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

35 <400> 4

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

40 <210> 5
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

45 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 5

50 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

55 <210> 6
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

60 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 6

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 7
 <211> 31
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 7

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
 1 5 10 15

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 8
 <211> 3
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 8

Gly Asp Ile
 1

<210> 9
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 9

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

<210> 10
 <211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 10

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

	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
	245 250 255	
5	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
	260 265 270	
10	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
	275 280 285	
15	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn	
	290 295 300	
20	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
	305 310 315 320	
	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
	325 330	
25	<210> 11	
	<211> 1320	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
30	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 11	
35	cagtcgctgg aggagtcgag gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc	60
	tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccagggtcca	120
	gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc	180
40	tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg	240
	accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc	300
45	ccaggcacc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggg cttccccctg	360
	gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac	420
	tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac	480
50	accttccccg ctgtcctaca gtctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg	540
	ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac	600
55	accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg	660
	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag	720
	gacaccctca tgatctcccc gaccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac	780
60	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	840

	acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	900
5	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	960
	ccagccccc tgcagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg	1020
	tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1080
10	gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1140
	aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gtccttctt cctctacagc	1200
15	aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1260
	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga	1320
20	<210> 12 <211> 327 <212> ДНК <213> Штучна	
25	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 12 cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc	60
30	tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccagggtcca	120
	gggaaggggg tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc	180
35	tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg	240
	accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc	300
	ccaggcacc tctgcaccgt ctcgagc	327
40	<210> 13 <211> 87 <212> ДНК <213> Штучна	
45	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 13 cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc	60
50	tgcacagtct ctggactcga cctcagt	87
55	<210> 14 <211> 15 <212> ДНК <213> Штучна	
60	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	

	<400> 14 agctactaca tgcaa	15
5	<210> 15 <211> 42 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400> 15 tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga	42
20	<210> 16 <211> 48 <212> ДНК <213> Штучна	
25	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 16 gtcattggta ttaatgataa cacatactac gscgagctggg cgaaggcc	48
30	<210> 17 <211> 93 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400> 17 cgattcacca tctccagagc ctcgctcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga	60 93
45	<210> 18 <211> 9 <212> ДНК <213> Штучна	
50	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 18 ggggacatc	9
55	<210> 19 <211> 33 <212> ДНК <213> Штучна	
60	<220>	

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 19
 tggggccscag gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

5

<210> 20
 <211> 993
 <212> ДНК
 10 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

15 <400> 20
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
 ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 120
 20 tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
 25 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300
 aaatcttgtg acaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cactgaact cctgggggga 360
 ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420
 30 gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc gcggggagga gcagtacgcc 540
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
 35 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720
 40 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 840
 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
 45 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

50

<210> 21
 <211> 219
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

55

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 21

60 Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser

UA 129265 C2

	1		5		10		15									
5	Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Asp	Asn	Asn
			20						25					30		
10	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Gln	Leu
			35					40					45			
15	Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Lys
		50					55					60				
20	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Leu	Glu
	65					70					75				80	
25	Cys	Ala	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser
					85					90					95	
30	Ser	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Lys
			100						105					110		
35	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
			115					120					125			
40	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
		130					135					140				
45	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
	145					150					155				160	
50	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
					165					170					175	
55	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
			180					185						190		
60	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
			195					200					205			
65	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
		210					215									
70	<210>	22														
	<211>	113														
	<212>	БІЛОК														
	<213>	Штучна														
75	<220>															

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 22

5 Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

10 Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

15 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

20 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65 70 75 80

25 Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

30 Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

35

<210> 23

<211> 22

<212> БІЛОК

40 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

45 <400> 23

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

50

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

55 <210> 24

<211> 13

<212> БІЛОК

<213> Штучна

60

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 24

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
 5 1 5 10

<210> 25
 <211> 15
 10 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 15 <400> 25

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
 20 1 5 10 15

<210> 26
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 25 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

30 <400> 26

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5

35 <210> 27
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

40 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 27

45 Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
 1 5 10 15

50 Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

<210> 28
 55 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 60 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 28

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
 1 5 10

5

<210> 29
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 10 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

15 <400> 29

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
 1 5 10

20

<210> 30
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

25

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 30

30

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

35

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30

40

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

50

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

55

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

60

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 31
 <211> 660
 <212> ДНК

	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
5	<400>	31	
	caagtgtctga cccagactgc atccccctgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc		60
	aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa		120
10	ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca		180
	tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag		240
15	tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt		300
	tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggtgctc accatctgtc		360
	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg		420
20	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa		480
	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc		540
25	agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa		600
	gtcaccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag		660
30	<210>	32	
	<211>	339	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
35	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	32	
40	caagtgtctga cccagactgc atccccctgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc		60
	aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa		120
	ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca		180
45	tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag		240
	tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt		300
	tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt		339
50			
	<210>	33	
	<211>	66	
	<212>	ДНК	
55	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
60	<400>	33	
	caagtgtctga cccagactgc atccccctgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc		60

	aattgc	66
5	<210> 34 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400> 34 caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc	39
20	<210> 35 <211> 45 <212> ДНК <213> Штучна	
25	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400> 35 tggatcagc aaaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat	45
35	<210> 36 <211> 21 <212> ДНК <213> Штучна	
40	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400> 36 tctacatcca ctctggcatc t	21
50	<210> 37 <211> 96 <212> ДНК <213> Штучна	
55	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
60	<400> 37 ggggtctcat gcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc	60
65	gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt	96
70	<210> 38 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
75	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	

	<400> 38	
	ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt	39
5		
	<210> 39	
	<211> 33	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
10		
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 39	
15	ttcggcgag gagaccgaggt ggtggtcaaa cgt	33
	<210> 40	
	<211> 321	
20	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
25		
	<400> 40	
	acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
	actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
30	aaggtggata acgcctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
	aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240
35	cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc	300
	ttcaacaggg gagagtgtta g	321
40		
	<210> 41	
	<211> 441	
	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна	
45		
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 41	
50	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
	1 5 10 15	
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr	
55	20 25 30	
	Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
60	35 40 45	

UA 129265 C2

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

UA 129265 C2

	290		295		300												
5	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
	305					310					315					320	
10	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
					325					330					335		
15	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	
				340					345					350			
20	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
			355					360					365				
25	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
		370					375					380					
30	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
	385					390					395					400	
35	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	
				405						410					415		
40	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
				420					425					430			
45	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys								
			435					440									
50	<210>	42															
	<211>	111															
	<212>	БІЛОК															
	<213>	Штучна															
55	<220>																
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
	<400>	42															
60	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
	1				5					10					15		
65	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Leu	Asp	Leu	Ser	Ser	Tyr	
				20					25					30			
70	Tyr	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
			35					40					45				

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

5 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

10 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

15 Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 43
<211> 30
<212> БІЛОК
20 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

25 <400> 43

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser
20 25 30

35 <210> 44
<211> 5
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 44

45 Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

50 <210> 45
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
55 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 45

60 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 46
 <211> 16
 <212> БІЛОК
 5 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 10 <400> 46

 Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15

 15
 <210> 47
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 20
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 47
 25
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

 30 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30

 35
 <210> 48
 <211> 3
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 40 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 48

 Gly Asp Ile
 45 1

 50
 <210> 49
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 55
 <400> 49

 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10
 60

<210> 50
 <211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 5
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 50
 10
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 15 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 20 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 25 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 30 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 35 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 40 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 45 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 50 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 55 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 60 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

5 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

10 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

15 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

20 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

25 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

30 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

35 <210> 51
 <211> 1326
 <212> ДНК
 <213> Штучна

40 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 51
 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

45 tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180

agctgggcca aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

50 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc 360

55 cccttggtcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cgccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

60 accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

	agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
5	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgctggt ggtggacgtg	780
	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
10	gccaagacaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaagggt ctccaacaaa	960
15	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccagggt cagcctgacc	1080
	tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
20	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcattgctc	1260
25	gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aaatga	1326
30	<210> 52 <211> 333 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 52 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
40	tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataaac atactacgcg	180
45	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
50	<210> 53 <211> 90 <212> ДНК <213> Штучна	
55	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
60	<400> 53 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60

	tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt	90
5	<210> 54 <211> 15 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 54 agctactaca tgcaa	15
15	<210> 55 <211> 42 <212> ДНК <213> Штучна	
20	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
25	<400> 55 tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
30	<210> 56 <211> 48 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 56 gtcattggta tcaatgataa cacatactac gscagctggg cgaagggc	48
40	<210> 57 <211> 96 <212> ДНК <213> Штучна	
45	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
50	<400> 57 cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg agagctgagg aсactgctgt gtatttctgt gctaga	60 96
55	<210> 58 <211> 9 <212> ДНК <213> Штучна	
60	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	

	<400> 58 ggggacatc	9
5	<210> 59 <211> 33 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 59 tgggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
15		
	<210> 60 <211> 993 <212> ДНК <213> Штучна	
20	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
25	<400> 60 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
	ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg	120
30	tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	180
	ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc	300
35	aaatcttgtg acaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	360
	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420
40	gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	600
45	gagtacaagt gcaagggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag	720
50	atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	840
	ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
55	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960
	cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga	993
60	<210> 61	

<211> 219
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

5 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 61

10 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15

15 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
 20 25 30

20 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

25 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

30 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95

35 Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

40 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

45 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

50 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

55 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

60 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

5 <210> 62
<211> 113
<212> БІЛОК
<213> Штучна

10 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 62

15 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

20 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

25 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

30 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

35 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

40 Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

45

<210> 63
<211> 22
<212> БІЛОК
50 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

55 <400> 63

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

60

Arg Val Thr Ile Asn Cys

20

5 <210> 64
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 10 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 64

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
 15 1 5 10

<210> 65
 <211> 15
 20 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 25 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 65

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
 30 1 5 10 15

<210> 66
 <211> 7
 35 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 40 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 66

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5

45 <210> 67
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

50 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 67

55 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

60 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

5 <210> 68
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 10 <400> 68

 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
 1 5 10
 15

 20 <210> 69
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 25 <400> 69

 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 1 5 10
 30
 <210> 70
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 35
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 70
 40
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

 45 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30

 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 50 35 40 45

 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 55 50 55 60

 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 60
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85

90

95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
5 100 105

<210> 71
<211> 660
10 <212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

15 <400> 71
caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
20 ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
25 cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt 300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
30 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
35 agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

40 <210> 72
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна

45 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 72
caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
50 aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
55 tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt 300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339
60

	<210>	73	
	<211>	66	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
5	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	73	
10	caagtgtgta cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc		60
	aattgc		66
15	<210>	74	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
20	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	74	
25	caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc		39
	<210>	75	
	<211>	45	
	<212>	ДНК	
30	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400>	75	
	tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat		45
	<210>	76	
40	<211>	21	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
45	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	76	
	tctacatcca ctctggcatc t		21
50	<210>	77	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
55	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	77	
60	gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc		60

	agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	96
5	<210> 78 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 78 ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt	39
15	<210> 79 <211> 33 <212> ДНК <213> Штучна	
20	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 79	
25	ttcggcggag gaaccaaggt ggaatcaaa cgt	33
30	<210> 80 <211> 321 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 80 acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
40	actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
	aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
	aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240
45	cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc	300
	ttcaacaggg gagagtgtta g	321
50	<210> 81 <211> 441 <212> БІЛОК <213> Штучна	
55	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 81	
60	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 1 5 10 15	

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

5 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

10 Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

15 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

20 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

25 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

30 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

35 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

40 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

45 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

50 <210> 82
<211> 111
<212> БІЛОК
<213> Штучна

55 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 82

60 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 5
 Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 10
 Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 15
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 20
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 25
 Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110
 30
 <210> 83
 <211> 30
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 35
 <400> 83
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 40
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser
 20 25 30
 45
 <210> 84
 <211> 5
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 50
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 84
 55
 Ser Tyr Tyr Met Gln
 1 5
 60
 <210> 85
 <211> 14
 <212> БІЛОК

<213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 5 <400> 85
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
 1 5 10
 10
 <210> 86
 <211> 16
 <212> БІЛОК
 15 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 20 <400> 86
 Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15
 25
 <210> 87
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 30
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 87
 35
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 40 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30
 45
 <210> 88
 <211> 3
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 50 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 88
 55 Gly Asp Ile
 1
 60
 <210> 89
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

5 <400> 89

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

10
 <210> 90
 <211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

15
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 90

20
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

25 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

30 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

35 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

40 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala
 85 90 95

45 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

50 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

55 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

60 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

UA 129265 C2

[illegible]

	tgggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgccctcca ccaagggccc atcggtcttc	360
5	cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
10	accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
	agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
15	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
20	gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
25	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
	tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
30	ccggagaaca actacaagac cagccctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
35	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aaatga	1326
40	<210> 92 <211> 333 <212> ДНК <213> Штучна	
45	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 92	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
50	tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataaac atactacgcg	180
55	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
	tgggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
60	<210> 93	

	<211>	90	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
5	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	93	
10		gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
		tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt	90
15	<210>	94	
	<211>	15	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
20	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	94	
		agctactaca tgcaa	15
25	<210>	95	
	<211>	42	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
30	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	95	
35		tgggtccgtc aggtccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
40	<210>	96	
	<211>	48	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
45	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	96	
		gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaagggc	48
50	<210>	97	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
55	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	97	
60		cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg	60
		agagctgagg aactgctgt gtatttctgt gctaga	96

5	<210>	98	
	<211>	9	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
10	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	98	
	ggggacatc		9
15	<210>	99	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
20	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	99	
	tggggcсаag ggaccctcgt caccgtctcg agc		33
25	<210>	100	
	<211>	993	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
30	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	100	
	gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg		60
40	ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg		120
	tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtccctca		180
	ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc		240
	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc		300
45	aaatcttgtg acaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga		360
	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct		420
	gaggtcacat gcggtggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg		480
	tacgtggacg gcggtgaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc		540
55	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag		600
	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc		660
	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag		720
	atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc		780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtaggacaa gagcaggtgg 900
 5 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

10 <210> 101
 <211> 219
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

15 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 101

20 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15

25 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
 20 25 30

30 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 40 45

35 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

40 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

45 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95

50 Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

55 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

60 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

65 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

70 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 5
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 10
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 15
 <210> 102
 <211> 113
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 20
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 102
 25
 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 30
 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 35 40 45
 35
 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 40
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 45
 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 50
 Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg
 55
 <210> 103
 <211> 22
 <212> БІЛОК
 60 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 103
 5 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15

 10 Arg Val Thr Ile Asn Cys
 20

 <210> 104
 15 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 20 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 104

 Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
 25 1 5 10

 <210> 105
 <211> 15
 30 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 35
 <400> 105

 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
 1 5 10 15
 40

 <210> 106
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 45 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 106

 Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5

 55
 <210> 107
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 60
 <220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 107

5 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

10 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 108

<211> 13

15 <212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

20

<400> 108

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

25

<210> 109

<211> 11

<212> БІЛОК

30 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

35 <400> 109

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

40

<210> 110

<211> 106

<212> БІЛОК

<213> Штучна

45

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 110

50

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

55 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

60 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

5 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

10 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

15 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 111
<211> 660
20 <212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
25

<400> 111
caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
30 ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttctactc tcaccatcag cagcctgcag 240
35 cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt 300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggtctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
40 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
45 agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

50 <210> 112
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна

55 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 112
caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
60 aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

	ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
5	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttccactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tgggtgattgt	300
	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
10	<210> 113 <211> 66 <212> ДНК <213> Штучна	
15	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400> 113 caagtgcctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgc	66
25	<210> 114 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
30	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400> 114 caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc	39
40	<210> 115 <211> 45 <212> ДНК <213> Штучна	
	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400> 115 tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat	45
50	<210> 116 <211> 21 <212> ДНК <213> Штучна	
55	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 116 tctacatcca ctctggcatc t	21
60	<210> 117	

	<211>	96	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
5	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	117	
10	ggggccccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc		60
	agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt		96
15	<210>	118	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
20	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	118	
	ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt		39
25	<210>	119	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
30	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	119	
35	ttcggcgag gaaccaaggt ggaatcaaa cgt		33
40	<210>	120	
	<211>	321	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
45	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	120	
	acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga		60
50	actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg		120
	aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc		180
	aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa		240
55	cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc		300
	ttcaacaggg gagagtgtta g		321
60	<210>	121	
	<211>	439	

<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

5 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 121

```

10  Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
    1          5          10          15

    Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
    20          25          30

15  Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
    35          40          45

    Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
    50          55          60

20  Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
    65          70          75          80

    Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
    85          90          95

    Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
    100          105          110

35  Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
    115          120          125

    Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    130          135          140

40  Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
    145          150          155          160

    Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
    165          170          175

    Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
    180          185          190

55  Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
    195          200          205

    Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
60

```

UA 129265 C2

[illegible]

<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

5 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 122

10 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

15 Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
20 25 30

20 Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

25 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

30 Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

35 Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 123

<211> 29

<212> БІЛОК

40 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 123

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

50 Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25

<210> 124

<211> 5

<212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 124

5 Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

10 <210> 125
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

15 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 125

20 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

25 <210> 126
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

30 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 126

35 Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

40 <210> 127
<211> 31
<212> БІЛОК
<213> Штучна

45 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 127

50 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
1 5 10 15

55 Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

60 <210> 128
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 128

Gly Asp Ile
1

5

<210> 129
<211> 11
<212> БІЛОК
10 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

15 <400> 129

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

20

<210> 130
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

25

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 130

30

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

35 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

45

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

50

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

55 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

60 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

5

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

10

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

15

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

20

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

25

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240

30

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

35

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

40

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

45

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

50

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

55

<210> 131
 <211> 1320
 <212> ДНК
 <213> Штучна

60

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

	<400> 131	
	cagtcgctgg aggagtcggt gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc	60
5	tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccagggtcca	120
	gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc	180
	tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg	240
10	accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc	300
	ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg	360
15	gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac	420
	tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac	480
	accttccccg ctgtcctaca gtccctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg	540
20	ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac	600
	accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg	660
25	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag	720
	gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac	780
	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	840
30	acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	900
	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	960
35	ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg	1020
	tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1080
	gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1140
40	aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gtccttctt cctctacagc	1200
	aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1260
45	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaata	1320
	<210> 132	
	<211> 327	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400> 132	
	cagtcgctgg aggagtcggt gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc	60
	tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccagggtcca	120
60	gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc	180

	tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg	240
	accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc	300
5	ccgggcaccc tcgtcacctg ctcgagc	327
	<210> 133	
	<211> 87	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400> 133	
	cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccsct gacactcacc	60
	tggtccgtct ctggcatcga cctcagt	87
20		
	<210> 134	
	<211> 15	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400> 134	
	ggctactaca tgaac	15
	<210> 135	
35	<211> 42	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
40	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 135	
	tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga	42
45		
	<210> 136	
	<211> 48	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
50	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 136	
55	gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaagggc	48
	<210> 137	
	<211> 93	
60	<212> ДНК	
	<213> Штучна	

	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
5	<400>	137	
		cgattcacca tctccaaaac ctcgctcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca	60
		accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga	93
10	<210>	138	
	<211>	9	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
15	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	138	
20		ggggacatc	9
	<210>	139	
	<211>	33	
25	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400>	139	
		tgggggcccg gcaccctcgt caccgtctcg agc	33
35	<210>	140	
	<211>	993	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
40	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	140	
		gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
45		ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg	120
		tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	180
50		ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
		tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc	300
		aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	360
55		ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420
		gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
60		tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
5 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
10 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
15 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 141
<211> 219
20 <212> БІЛОК
<213> Штучна
<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
25 <400> 141

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 5
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 10
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 15
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 20
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 142
 <211> 113
 25 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 30 <400> 142
 Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
 1 5 10 15
 35
 Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
 20 25 30
 40
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 45
 Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 50
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
 65 70 75 80
 Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
 85 90 95
 55
 Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110
 60
 Arg

5 <210> 143
 <211> 22
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 10 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 143

 Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
 15 1 5 10 15

 Thr Val Thr Ile Asn Cys
 20 20

 <210> 144
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 25 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 30 <400> 144

 Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
 1 5 10

 35 <210> 145
 <211> 15
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 40
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 145
 45
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

 50 <210> 146
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 55 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 146

 60 Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5

5 <210> 147
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 10
 <400> 147

 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
 1 5 10 15
 15
 Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 20
 <210> 148
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 25
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 148
 30
 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
 1 5 10
 35
 <210> 149
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 40
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 149
 45
 Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
 1 5 10
 50
 <210> 150
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 55
 <400> 150

 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 60

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

5 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

10 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

15 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

20 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

25 <210> 151
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна

30 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 151

35 caagtgtctga cccagactcc atccccctgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgctc tgggggtccca 180

40 tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240
tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt 300

45 tttgttttcg gcggaggagc cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

50 tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagacccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600

55 gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

60 <210> 152
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна

	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
5	<400>	152	
	caagtgtga	cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
	aattgccagg	ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa	120
10	ccagggcagc	ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tgggggtccca	180
	tcgcggttca	gcggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag	240
	tgtaacgatg	ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt	300
15	tttgttttcg	gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt	339
	<210>	153	
20	<211>	66	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
25	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	153	
	caagtgtga	cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
30	aattgc		66
	<210>	154	
	<211>	39	
35	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
40	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	154	
	caggccagtc	agagtgttta tcataacacc tacctggcc	39
45	<210>	155	
	<211>	45	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
50	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	155	
55	tggtatcagc	agaaaccagg gcagcctccc aaacaactga tctat	45
	<210>	156	
	<211>	21	
	<212>	ДНК	
60	<213>	Штучна	

	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	156	
5		gatgcatcca ctctggcgtc t	21
	<210>	157	
	<211>	96	
10	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400>	157	
		gggggtcccat cgcgggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc	60
		ggcgtgcagt gtaacgatgc tgccgcttac tactgt	96
20			
	<210>	158	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
25	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400>	158	
		ctgggcagtt atgattgtac taatgggtgat tgttttgtt	39
	<210>	159	
35	<211>	33	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
40	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	159	
		ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt	33
45			
	<210>	160	
	<211>	321	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
50			
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	160	
55		acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
		actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
		aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
60		aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

5

<210> 161
 <211> 441
 <212> БІЛОК
 10 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

15 <400> 161

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
 20 25 30

25 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

30 Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80

35 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95

40 Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
 100 105 110

45 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 115 120 125

50 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 145 150 155 160

55 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 165 170 175

60 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

UA 129265 C2

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440
 5
 <210> 162
 <211> 111
 <212> БІЛОК
 10 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 15 <400> 162
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 20 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
 20 25 30
 25 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 30 Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 35
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95
 40 Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110
 45 <210> 163
 <211> 30
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 50 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 163
 55 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
 60 20 25 30

5 <210> 164
 <211> 5
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 10 <400> 164
 Gly Tyr Tyr Met Asn
 1 5
 15 <210> 165
 <211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 20 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 165
 25 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
 1 5 10
 30 <210> 166
 <211> 16
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 35 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 166
 40 Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15
 45 <210> 167
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 50 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 167
 55 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 60 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30

<210> 168
 <211> 3
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 5
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 168
 10
 Gly Asp Ile
 1
 15
 <210> 169
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 20
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 169
 25
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10
 30
 <210> 170
 <211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 35
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 170
 40
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 45
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 50
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 55
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 60
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

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

	<210>	171	
	<211>	1326	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
5	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	171	
10		gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
		tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct	120
		ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg	180
15		agctgggcca aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
		caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
20		tggggccaag ggacctcgt caccgtctcg agcgcccca ccaagggccc atcgggtcttc	360
		cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
		aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	480
25		gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
		accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
30		agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
		ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
		cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgagggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
35		agccacgaag accctgaggt caagttcaac tgggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat	840
		gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
40		accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
		gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
		cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
45		tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
		ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
50		tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
		gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
		aaatga	1326
55			
	<210>	172	
	<211>	333	
	<212>	ДНК	
60	<213>	Штучна	

	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	172	
5		gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
		tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct	120
		ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg	180
10		agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
		caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
15		tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
	<210>	173	
	<211>	90	
20	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
25		<400>	173
		gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
		tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt	90
30			
	<210>	174	
	<211>	15	
	<212>	ДНК	
35	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
40		<400>	174
		ggctactaca tgaac	15
	<210>	175	
	<211>	42	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	175	
		tgggtccgtc aggtccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
55			
	<210>	176	
	<211>	48	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
60		<220>	

	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	176	
5		gtcattggta ttaatgggtgc cacatactac gcgagctggg cgaagggc	48
	<210>	177	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
10	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400>	177	
		cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaat gaacagcctg	60
		agagctgagg acaactgctgt gtatttctgt gctaga	96
20	<210>	178	
	<211>	9	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
25	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	178	
30		ggggacatc	9
	<210>	179	
	<211>	33	
35	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400>	179	
		tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
45	<210>	180	
	<211>	993	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
50	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	180	
55		gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
		ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg	120
		tggaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtccctca	180
60		ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300
 aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
 5 ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420
 gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540
 10 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaagggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 15 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 20 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 25 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 181
 <211> 219
 30 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 35 <400> 181

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

UA 129265 C2

	Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
	100	105 110
5	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	
	115	120 125
10	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	
	130	135 140
15	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	
	145	150 155 160
20	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	
	165	170 175
25	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	
	180	185 190
30	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	
	195	200 205
35	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
	210	215
	<210> 182	
	<211> 113	
	<212> БІЛОК	
	<213> Штучна	
40	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 182	
45	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp	
	1	5 10 15
50	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr	
	20	25 30
55	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu	
	35	40 45
60	Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser	
	50	55 60
65	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln	
	65	70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

5 Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

10 Arg

15 <210> 183
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна

20 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 183

25 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

30 Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

35 <210> 184
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 184

45 Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

50 <210> 185
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

55 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 185

60 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

60 <210> 186
<211> 7

<212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 5 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 186

 Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
 10 1 5

 <210> 187
 <211> 32
 15 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 20
 <400> 187

 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 25
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 30
 <210> 188
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 35
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 188
 40
 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
 1 5 10

 45 <210> 189
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 50 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 189

 55 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 1 5 10

 60 <210> 190
 <211> 106
 <212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

5

<400> 190

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

10

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

15

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

20

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

25

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

30

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

35

<210> 191

<211> 660

<212> ДНК

<213> Штучна

40

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 191

45

caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtccca 180

50

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt 300

55

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggtctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggga aggtggataa cgccctccaa 480

60

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

	agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
5	gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
	<210> 192	
	<211> 339	
	<212> ДНК	
10	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400> 192	
	caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa	120
20	ccagggaag ttctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtcca	180
	tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttctctc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt	300
25	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
	<210> 193	
30	<211> 66	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
35	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 193	
	caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
40	aattgc	66
	<210> 194	
	<211> 39	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
50	<400> 194	
	caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc	39
55	<210> 195	
	<211> 45	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
60	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	

	<400> 195 tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat	45
5	<210> 196 <211> 21 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400> 196 gatgcatcca ctctggcatc t	21
20	<210> 197 <211> 96 <212> ДНК <213> Штучна	
25	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400> 197 ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	60 96
35	<210> 198 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
40	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 198 ctgggcagtt atgattgtac taatggatgat tgttttgtt	39
45	<210> 199 <211> 33 <212> ДНК <213> Штучна	
50	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 199 ttcggcgag gaaccaaggt ggaatcaaa cgt	33
55	<210> 200 <211> 321 <212> ДНК <213> Штучна	
60	<220>	

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 200

5 acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
10 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 201

<211> 441

<212> БІЛОК

20 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

25 <400> 201

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

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

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 385 390 395 400

5 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 405 410 415

10 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 420 425 430

15 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440

20 <210> 202
 <211> 111
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

25 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

30 <400> 202

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

35 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
 20 25 30

40 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

45 Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60

50 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
 65 70 75 80

55 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 85 90 95

60 Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

65 <210> 203
 <211> 30
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

70 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 203

5 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25 30

10

<210> 204
<211> 5
<212> БІЛОК
15 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

20 <400> 204

Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

25

<210> 205
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

30

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 205

35 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

40 <210> 206
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

45 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 206

50 Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

55 <210> 207
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
60 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 207

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

5

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

10

<210> 208
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

15

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 208

20

Gly Asp Ile
1

25

<210> 209
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

30

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 209

35

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

40

<210> 210
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

45

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 210

50

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

55

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

60

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

UA 129265 C2

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

5

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

10

<210> 211
 <211> 1326
 <212> ДНК
 <213> Штучна

15

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 211

20 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgtccagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180
 25 agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
 30 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgccctca ccaagggccc atcgggtcttc 360
 cccttggcac cctctctcaa gaggacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
 aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
 35 gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg 540
 accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
 40 agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
 ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
 cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg 780
 45 agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 840
 gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc 900
 50 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa 960
 gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
 cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggc cagcctgacc 1080
 55 tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc 1200
 60 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aaatga	1326
5	<210> 212 <211> 333 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 212	
15	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct	120
	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg	180
20	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
25	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
	<210> 213 <211> 90 <212> ДНК <213> Штучна	
30	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400> 213	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt	90
40		
	<210> 214 <211> 15 <212> ДНК <213> Штучна	
45	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
50	<400> 214	
	ggctactaca tgaac	15
	<210> 215 <211> 42 <212> ДНК <213> Штучна	
55	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
60		

	<400> 215	
	tgggtccgtc aggcctccagg gaaggggctg gagggggtcg ga	42
5	<210> 216	
	<211> 48	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
10	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 216	
15	gtcattggta ttaatgggtgc cacatactac gcgagctggg cgaagggc	48
	<210> 217	
	<211> 96	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
25	<400> 217	
	cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg	60
	agagctgagg aсactgctgt gtatttctgt gctaga	96
30	<210> 218	
	<211> 9	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
35	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 218	
40	ggggacatc	9
	<210> 219	
	<211> 33	
45	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
50	<400> 219	
	tggggssaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
55	<210> 220	
	<211> 993	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
60	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	

<400> 220
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
 5 ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 120
 tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
 10 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300
 aaatcttgtg acaaaactca cacatgcccc ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360
 15 ccgtcagtct tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc cgggaccct 420
 gaggtcacat gcggtgggtt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcggtggagt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540
 20 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 25 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 30 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 35 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 221
 <211> 219
 40 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 221

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 50

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
 20 25 30

55 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 40 45

60 Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 5
 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
 85 90 95
 10
 Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 15
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 20
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 25
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 30
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 35
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 40
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 222
 <211> 113
 45 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 50
 <400> 222
 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 55
 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
 20 25 30
 60
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu

UA 129265 C2

	35	40	45
5	Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser		
	50	55	60
10	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln		
	65	70	75 80
15	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr		
		85 90	95
20	Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
		100 105	110
25	Arg		
	<210> 223		
	<211> 22		
	<212> БІЛОК		
	<213> Штучна		
30	<220>		
	<223> Сконструйована послідовність антитіла		
	<400> 223		
35	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp		
	1 5 10 15		
40	Arg Val Thr Ile Asn Cys		
	20		
45	<210> 224		
	<211> 13		
	<212> БІЛОК		
	<213> Штучна		
50	<220>		
	<223> Сконструйована послідовність антитіла		
	<400> 224		
55	Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala		
	1 5 10		
60	<210> 225		
	<211> 15		
	<212> БІЛОК		
	<213> Штучна		
	<220>		

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 225

5 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 226
10 <211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
15 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 226

20 Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 227
<211> 32
25 <212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
30 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 227

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

35 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

40 <210> 228
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

45 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 228

50 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

55 <210> 229
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

60 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 229

5 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

10 <210> 230
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Штучна

15 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 230

20 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

25 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

30 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

35 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

40 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

45 <210> 231
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна

50 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

55 <400> 231
caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120
ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
60 tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt	300
5	tttgttttcg gcgaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggaggctgc accatctgtc	360
	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgctg	420
	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa	480
10	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
	agcagcaccg tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
15	gtcaccatc agggcctgag ctgcctcgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
	<210> 232	
	<211> 339	
	<212> ДНК	
20	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
25	<400> 232	
	caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccagg ccagtacagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa	120
30	ccagggaag ttccaaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttctctc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tgggtgattgt	300
35	tttgttttcg gcgaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
	<210> 233	
40	<211> 66	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
45	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 233	
	caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
50	aattgc	66
	<210> 234	
	<211> 39	
55	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
60	<400> 234	

	caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc	39
5	<210> 235 <211> 45 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 235 tgggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat	45
15	<210> 236 <211> 21 <212> ДНК <213> Штучна	
20	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
25	<400> 236 gatgcatcca ctctggcatc t	21
30	<210> 237 <211> 96 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 237 ggggtccscat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc	60
40	agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	96
45	<210> 238 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
50	<400> 238 ctgggscagtt atgattgtac taatggtgat tgttttggt	39
55	<210> 239 <211> 33 <212> ДНК <213> Штучна	
60	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	

<400> 239
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

5 <210> 240
<211> 321
<212> ДНК
<213> Штучна

10 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 240
acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
15 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
20 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
ttcaacaggg gagagtgtta g 321

25

<210> 241
<211> 440
<212> БІЛОК
30 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

35 <400> 241

Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
1 5 10 15

40 Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

45 Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys
65 70 75 80

55 Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
85 90 95

60 Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

UA 129265 C2

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

5 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 355 360 365
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 370 375 380
 10 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 385 390 395 400
 15 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 405 410 415
 20 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 420 425 430
 25 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440
 <210> 242
 <211> 110
 <212> БІЛОК
 30 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 35 <400> 242
 Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
 1 5 10 15
 40 Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
 20 25 30
 45 Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 50 Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys
 65 70 75 80
 55 Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
 85 90 95
 60 Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

	100	105	110
5	<210> 243 <211> 30 <212> БІЛОК <213> Штучна		
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 243		
15	Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr 1 5 10 15		
20	Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser 20 25 30		
25	<210> 244 <211> 5 <212> БІЛОК <213> Штучна		
30	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 244		
35	Asn His Tyr Met Gln 1 5		
40	<210> 245 <211> 14 <212> БІЛОК <213> Штучна		
45	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 245		
50	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly 1 5 10		
55	<210> 246 <211> 16 <212> БІЛОК <213> Штучна		
60	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 246		
60	Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly 1 5 10 15		

5 <210> 247
 <211> 31
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 10
 <400> 247

 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
 1 5 10 15
 15
 Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30
 20
 <210> 248
 <211> 3
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 25
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 248
 30
 Gly Asp Ile
 1
 35 <210> 249
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 40 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 249
 45 Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10
 50 <210> 250
 <211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 55 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 250
 60 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
	260	270
5	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
	275	285
10	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn	
	290	300
15	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
	305	315
		320
	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
	325	330
20	<210> 251	
	<211> 1323	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
25	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 251	
30	caggagcagc tgaaggagtc cggggggtcgc ctgggtcacgc ctgggacatc cctgacactc	60
	acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt cggccaggct	120
	ccaggggaagg ggctggagtg gatcgagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg	180
35	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa	240
	atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg	300
40	ggcccaggca ccttggtcac cgtctcgagc gcctccacca agggcccac ggtcttcccc	360
	ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag	420
	gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg	480
45	cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc	540
	gtgccctcca gcagcttggg caccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc	600
50	aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg acaaaaactca cacatgcca	660
	ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc	720
	aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc	780
55	cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc	840
	aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc	900
60	gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc	960

	ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag	1020
	gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc	1080
5	ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg	1140
	gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac	1200
	agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg	1260
10	atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1320
	tga	1323
15	<210> 252 <211> 330 <212> ДНК <213> Штучна	
20	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 252	
25	caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc	60
	acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct	120
	ccaggggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg	180
30	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa	240
	atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg	300
35	ggcccaggca ccctggtcac cgtctcagac	330
	<210> 253 <211> 90 <212> ДНК <213> Штучна	
40	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 253	
	caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc	60
50	acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt	90
	<210> 254 <211> 15 <212> ДНК <213> Штучна	
55	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 254	
60	aaccactaca tgcaa	15

	<210>	255	
	<211>	42	
5	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
10	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	255	
		tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga	42
15	<210>	256	
	<211>	48	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
20	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	256	
25		gtcgttggtg ttaatggctcg cacatactac gcgagctggg cgaagggc	48
	<210>	257	
	<211>	93	
	<212>	ДНК	
30	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400>	257	
		cgattcacca tctccagaac ctcgctcgacc acggtggatc tgaatatgac caggctgaca	60
		accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga	93
40	<210>	258	
	<211>	9	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
45	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	258	
50		ggggacatc	9
	<210>	259	
	<211>	33	
55	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
60	<400>	259	

tggggcccag gcaccctggt caccgtctcg agc

33

5 <210> 260
<211> 993
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>

10 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 260

	gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
15	ggcacagcgg cctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg	120
	tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctctca	180
20	ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc	300
	aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga	360
25	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420
	gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
30	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	600
	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
35	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag	720
	atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
40	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	840
	ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960
45	cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga	993

50 <210> 261
<211> 219
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>

55 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 261

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

60

UA 129265 C2

	Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Asn	Tyr	Asn	
				20					25					30			
5	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Gln	Leu	
			35					40					45				
10	Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Lys	
		50					55					60					
15	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Val	Gln	
	65					70					75					80	
20	Cys	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser	
					85					90					95		
25	Thr	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Lys	
				100					105						110		
30	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	
			115					120					125				
35	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	
		130					135					140					
40	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	
	145					150					155					160	
45	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	
					165					170					175		
50	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	
				180					185					190			
55	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	
			195					200					205				
60	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
		210					215										
	<210>		262														
	<211>		113														
	<212>		БІЛОК														
	<213>		Штучна														
	<220>																
	<223>		Сконструйована послідовність антитіла														
	<400>		262														

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
 1 5 10 15
 5 Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
 20 25 30
 10 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 15 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
 50 55 60
 20 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
 65 70 75 80
 Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 25 Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110
 30 Arg
 35 <210> 263
 <211> 22
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 40 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 263
 45 Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
 1 5 10 15
 50 Thr Val Thr Ile Asn Cys
 20
 55 <210> 264
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 60 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 264

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

5 <210> 265
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

10 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 265

15 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

20 <210> 266
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

25 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 266

30 Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

35 <210> 267
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 267

45 Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

50 <210> 268
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

55 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 268

60 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val

1 5 10

5 <210> 269
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

10 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 269

15 Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
 1 5 10

20 <210> 270
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

25 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 270

30 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30

35 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

40 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

45 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

50 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

55 <210> 271
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> Штучна

60 <220>

	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	271	
5		caagtgcgtga cccagactgc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
		aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa	120
		ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca	180
10		tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
		tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt	300
		tttgttttcg gcggagggac cgaggtgggtg gtcaaacgta cggtggtctgc accatctgtc	360
15		ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
		ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
20		tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
		agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
25		gtcaccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
	<210>	272	
	<211>	339	
	<212>	ДНК	
30	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400>	272	
		caagtgcgtga cccagactgc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
		aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa	120
40		ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca	180
		tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag	240
		tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt	300
45		tttgttttcg gcggagggac cgaggtgggtg gtcaaacgt	339
	<210>	273	
50	<211>	66	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
55	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	273	
		caagtgcgtga cccagactgc atcccccgctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
60		aattgc	66

	<210> 274	
	<211> 39	
	<212> ДНК	
5	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
10	<400> 274	
	caggccagtc agagtgttta taattасаас taccttgcc	39
	<210> 275	
15	<211> 45	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
20	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 275	
	tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat	45
25	<210> 276	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
30	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 276	
35	tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210> 277	
	<211> 96	
40	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400> 277	
	ggggtctcat cgcgattcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc	60
	gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt	96
50	<210> 278	
	<211> 39	
	<212> ДНК	
55	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
60	<400> 278	
	ctaggcagtt atgactgtag tactggatgat tgttttgtt	39

	<210>	279	
	<211>	33	
5	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
10	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	279	
		ttcggcgag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt	33
15	<210>	280	
	<211>	321	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
20	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	280	
25		acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
		actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
		aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
30		aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240
		cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc	300
35		ttcaacaggg gagagtgtta g	321
	<210>	281	
	<211>	441	
40	<212>	БІЛОК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400>	281	
		Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
		1 5 10 15	
50		Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His	
		20 25 30	
55		Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
		35 40 45	
60		Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys	
		50 55 60	

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

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

5 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

10 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

15 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

20 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

25 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

30 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

35

<210> 282
<211> 111
<212> БІЛОК
40 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

45 <400> 282

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

50 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

55 Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

60 Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

5 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

10 Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

15 <210> 283
<211> 30
<212> БІЛОК
<213> Штучна

20 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 283

25 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25 30

35 <210> 284
<211> 5
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 284

45 Asn His Tyr Met Gln
1 5

50 <210> 285
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

55 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 285

60 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

60 <210> 286
<211> 16

<212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 5 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 286

 Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 10 1 5 10 15

 <210> 287
 <211> 32
 15 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 20
 <400> 287

 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 25
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30
 30
 <210> 288
 <211> 3
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 35
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 288
 40
 Gly Asp Ile
 1

 45 <210> 289
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 50 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 289

 55 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

 60 <210> 290
 <211> 330
 <212> БІЛОК

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

5

<400> 290

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

5 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

10 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

15 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

20 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

25 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

30 <210> 291
<211> 1326
<212> ДНК
<213> Штучна

35 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 291

40 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg 180
45 agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
50 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc 360
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
55 gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
60 agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg	780
5	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
	gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggg cagcgtcttc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
10	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccagggt cagcctgacc	1080
15	tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
20	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aaatga	1326
25	<210> 292	
	<211> 333	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
30	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 292	
35	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg	180
40	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc	300
45	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
	<210> 293	
	<211> 90	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400> 293	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt	90
60		

	<210> 294	
	<211> 15	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
5	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 294	
10	аассастаса tgсаа	15
	<210> 295	
	<211> 42	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400> 295	
	tgggtccgtc aggtccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
	<210> 296	
25	<211> 48	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
30	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 296	
35	gtcgttggtg tcaatgggtcg cacatactac gcgagctggg cgaagggc	48
	<210> 297	
	<211> 96	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400> 297	
	cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg	60
	agagctgagg acactgctgt gtatttctgt gctaga	96
50	<210> 298	
	<211> 9	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
55	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 298	
60	ggggacatc	9

	<210>	299	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
5	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
10	<400>	299	
		tggggcсааg ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
	<210>	300	
15	<211>	993	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
20	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	300	
		gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
25		ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg	120
		tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	180
		ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
30		tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc	300
		aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga	360
35		ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420
		gaggtcacat gcggtgggtt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
		tacgtggacg gcggtggagt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
40		agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	600
		gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
45		aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag	720
		atgaccaaga accagggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
		gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	840
50		ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
		cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960
55		cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga	993
	<210>	301	
	<211>	219	
60	<212>	БІЛОК	
	<213>	Штучна	

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

5 <400> 301

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

10

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
20 25 30

15

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

20

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

25

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

30

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

35

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

40

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

45

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

50

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

55

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

60

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 302
 <211> 113
 <212> БІЛОК
 5 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 10 <400> 302

 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15

 15 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
 20 25 30

 20 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 40 45

 25 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 30

 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95

 35 Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

 40 Arg

 45 <210> 303
 <211> 22
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 50 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 303

 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 55 1 5 10 15

 Arg Val Thr Ile Asn Cys
 20
 60

<210> 304
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 5
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 304
 10
 Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10
 15
 <210> 305
 <211> 15
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 20
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 305
 25
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
 1 5 10 15
 30
 <210> 306
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 35
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 306
 Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
 40 1 5
 <210> 307
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 50
 <400> 307
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 55
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 60
 <210> 308

<211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

5 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 308

10 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val
 1 5 10

15 <210> 309
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

20 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 309

25 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 1 5 10

30 <210> 310
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

35 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 310

40 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

45 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30

50 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

55 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

60 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

60 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

5 <210> 311
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна

10 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 311
caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
15 aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120
ccagggaaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
20 tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tgggtgattgt 300
tttgtttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360
25 ttcattcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa 480
30 tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcaccg tgacgtgag caaagcagac tacgagaaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660
35

<210> 312
<211> 339
<212> ДНК
40 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 312
caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120
50 ccagggaaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tgggtgattgt 300
55 tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 313
60 <211> 66
<212> ДНК

	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
5	<400> 313	
	caagtgtgta cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgc	66
10		
	<210> 314	
	<211> 39	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400> 314	
	caggccagtc agagtgttta caattacaac taccttgcc	39
	<210> 315	
25	<211> 45	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
30	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 315	
	tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat	45
35		
	<210> 316	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
40	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 316	
45	tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210> 317	
	<211> 96	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400> 317	
	gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc	60
	agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	96
60		

<210> 318
 <211> 39
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 5
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 318
 10 ctgggcagtt atgattgtag tactgggtgat tgttttgtt 39
 <210> 319
 <211> 33
 15 <212> ДНК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 20
 <400> 319
 ttcggcggag gaaccaaggt ggaatcaaa cgt 33
 <210> 320
 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 30
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 320
 35 acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 40 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagtgtta g 321
 45
 <210> 321
 <211> 439
 <212> БІЛОК
 50 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 55 <400> 321
 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 60 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr

UA 129265 C2

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

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 275 280 285
 5
 Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 290 295 300
 10
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 305 310 315 320
 15 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 325 330 335
 20 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 340 345 350
 25 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 355 360 365
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 370 375 380
 30 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 385 390 395 400
 35 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 405 410 415
 40 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 420 425 430
 45 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435
 <210> 322
 <211> 109
 <212> БІЛОК
 50 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 55 <400> 322
 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
 1 5 10 15
 60 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr

UA 129265 C2

	20	25	30
5	Met Gln Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly		
	35	40	45
10	Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly		
	50	55	60
15	Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met		
	65	70	75
	85	90	95
20	Ala Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Gly		
	100	105	
25	<210> 323		
	<211> 29		
	<212> БІЛОК		
	<213> Штучна		
30	<220>		
	<223> Сконструйована послідовність антитіла		
	<400> 323		
35	Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro		
	1	5	10
			15
40	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser		
	20	25	
45	<210> 324		
	<211> 5		
	<212> БІЛОК		
	<213> Штучна		
50	<220>		
	<223> Сконструйована послідовність антитіла		
	<400> 324		
55	Ser Tyr Tyr Met Gln		
	1	5	
60	<210> 325		
	<211> 14		
	<212> БІЛОК		
	<213> Штучна		
	<220>		

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 325

5 Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 326
10 <211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
15 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 326

20 Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 327
25 <211> 31
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
30 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 327

35 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met
1 5 10 15

Ala Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg
20 25 30

40 <210> 328
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

45 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 328

50 Gly Asp Ile
1

55 <210> 329
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

60 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 329

5 Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 330
<211> 330
10 <212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
15 <400> 330

20 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

25 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

30 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

35 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

40 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

45 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

50 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

55 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

60

	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
				180					185					190			
5	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
			195					200					205				
10	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
		210					215					220					
15	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
	225					230					235					240	
20	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
				245						250					255		
25	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
				260					265					270			
30	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
			275					280					285				
35	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
		290					295					300					
40	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
	305					310					315					320	
45	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
				325						330							
50	<210>	331															
	<211>	1320															
	<212>	ДНК															
	<213>	Штучна															
55	<220>																
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла															
60	<400>	331															
	cagtcgctgg	aggagtcg	gggtcg	cctg	gtcacgc	cctg	ggacacc	ccct	gacactc	cacc						60	
	tgcacagtct	ctggaatcg	g	cctcagtag	c	tactacatgc	agtgggtccg	ccagtc	tcca							120	
	gggagggggc	tggaatgat	cggagtcatt	ggtagtgatg	gtaagacata	ctacgcgacc										180	
	tgggcgaaag	gccgattcac	catctccaag	acctcg	tcga	ccacggtgga	tctgagaatg									240	
	gccagtc	tga	caaccgagga	cacggccacc	tatttctgta	ccagagggga	catctggggc									300	
	ccggggaccc	tcgtcaccgt	ctcgagcgcc	tccaccaag	g	cccatcggt	cttccccctg									360	

	gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcgcccc tgggctgcct ggtcaaggac	420
	tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac	480
5	accttccccg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg	540
	ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gcccagcaac	600
10	accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg	660
	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag	720
	gacaccctca tgatctcccc gacccttag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac	780
15	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	840
	acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcacgcgc	900
20	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	960
	ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg	1020
	tacaccctgc ccccatcccc ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1080
25	gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1140
	aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gtccttctt cctctacagc	1200
30	aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1260
	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaata	1320
35	<210> 332 <211> 327 <212> ДНК <213> Штучна	
40	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 332 cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacaccctt gacactcacc	60
45	tgacacgtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca	120
	gggagggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc	180
50	tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg	240
	gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc	300
	ccggggaccc tcgtcacctg ctcgagc	327
55	<210> 333 <211> 87 <212> ДНК <213> Штучна	
60	<220>	

	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	333	
5		cagtcgctgg aggagtcgagg gggtcgcctg gtcacgcctg ggcacccct gacactcacc	60
		tgcacagtct ctggaatcgg cctcagt	87
10	<210>	334	
	<211>	15	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
15	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	334	
		agctactaca tgcag	15
20	<210>	335	
	<211>	42	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
25	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	335	
30		tgggtccgsc agtctccagg gagggggctg gaatggatcg ga	42
35	<210>	336	
	<211>	48	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
40	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	336	
		gtcattggta gtgatggtaa gacatactac ggcacctggg cgaagggc	48
45	<210>	337	
	<211>	93	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
50	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	337	
55		cgattcaccs tctccaagac ctcgctcgacc acggtggatc tgagaatggc cagtctgaca	60
		accgaggaca cggccaccta tttctgtacc aga	93
60	<210>	338	
	<211>	9	
	<212>	ДНК	

	<213> Штучна	
	<220>	
5	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 338	
	ggggacatc	9
10	<210> 339	
	<211> 33	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
15	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 339	
20	tggggcccg ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
	<210> 340	
	<211> 993	
	<212> ДНК	
25	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400> 340	
	gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
	ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg	120
35	tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctctca	180
	ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc	300
40	aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga	360
	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420
45	gaggtcacat gcggtggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
	tacgtggacg gcggtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	600
50	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
	aaagccaaag ggagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag	720
55	atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg	840
	ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
60	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga

993

5 <210> 341
 <211> 219
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

10 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 341

15 Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
 1 5 10 15

20 Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
 20 25 30

25 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
 35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg
 50 55 60

30 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
 65 70 75 80

35 Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95

40 Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

45 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

50 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

55 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

60 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

5 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

10 <210> 342
<211> 113
<212> БІЛОК
<213> Штучна

15 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 342

20 Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

25 Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

30 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg
50 55 60

35 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

40 Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

45 Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

50 <210> 343
<211> 22
<212> БІЛОК
55 <213> Штучна
<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

60 <400> 343

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

5 Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 344
10 <211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
15 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 344

Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
20 1 5 10

<210> 345
25 <211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
30 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 345

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
35 1 5 10 15

<210> 346
40 <211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

45 <400> 346

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

50 <210> 347
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

55 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 347

60 Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr

	1	5	10	15
5	Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys	20	25	30
	<210>	348		
	<211>	13		
10	<212>	БІЛОК		
	<213>	Штучна		
	<220>			
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла		
15	<400>	348		
	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val	5	10	
20	1			
	<210>	349		
	<211>	11		
	<212>	БІЛОК		
25	<213>	Штучна		
	<220>			
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла		
30	<400>	349		
	Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg	5	10	
35	1			
	<210>	350		
	<211>	106		
	<212>	БІЛОК		
	<213>	Штучна		
40	<220>			
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла		
	<400>	350		
45	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln	5	10	15
	1			
50	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr	20	25	30
55	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser	35	40	45
60	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr	50	55	60

UA 129265 C2

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

5 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

10 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

15 <210> 351
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна

20 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 351
caagtgctga cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
25 ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca 180
tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240
30 tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300
tttgttttcg gcgaggaggac cgaggtgggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
35 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
40 agcagcacc ccagcgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

45 <210> 352
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна

50 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 352
caagtgctga cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
55 aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca 180
60 tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

	tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt	300
	tttgttttcg gcgaggaggac cgaggtggtg gtcaaacgt	339
5	<210> 353 <211> 66 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 353	
15	caagtgcctga cccagactcc atccccctg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc	60
	aattgc	66
20	<210> 354 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
25	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 354	
30	caggccagtc agaatgttta taataасаас tacctagcc	39
	<210> 355 <211> 45 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400> 355 tggatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat	45
45	<210> 356 <211> 21 <212> ДНК <213> Штучна	
	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
50	<400> 356 tctacgtcca ctctggcatc t	21
55	<210> 357 <211> 96 <212> ДНК <213> Штучна	
60	<220>	

	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	357	
5		ggggtctcat cgcgattcag aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc	60
		gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt	96
10	<210>	358	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
15	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	358	
		ctaggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt	39
20	<210>	359	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
25	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	359	
30		ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt	33
	<210>	360	
	<211>	321	
35	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
40	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	360	
		acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
45		actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
		aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
		aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240
50		cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc	300
		ttcaacaggg gagagtgtta g	321
55	<210>	361	
	<211>	441	
	<212>	БІЛОК	
	<213>	Штучна	
60	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	

<400> 361

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

UA 129265 C2

	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
5					245				250				255			
	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
10					260				265				270			
	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
15					275				280				285			
	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
20					290				295				300			
	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
25					305				310				315			
	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
30					325				330				335			
	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met
35					340				345				350			
	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
40					355				360				365			
	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
45					370				375				380			
	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
50					385				390				395			
	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
55					405				410				415			
	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
60					420				425				430			
	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
65					435				440							
	<210>	362														
70	<211>	111														
	<212>	БІЛОК														
75	<213>	Штучна														
	<220>															
80	<223>	Сконструйована послідовність антитіла														

<400> 362

5 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

10 Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

15 Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

20 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

25 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

30

<210> 363

<211> 30

<212> БІЛОК

35 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

40 <400> 363

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

45 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser
20 25 30

50 <210> 364

<211> 5

<212> БІЛОК

<213> Штучна

55 <220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 364

60 Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

5 <210> 365
 <211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 10 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 365

 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
 1 5 10
 15

 20 <210> 366
 <211> 16
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 25 <400> 366

 Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15
 30
 <210> 367
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 35
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 367
 40
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 45 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg
 20 25 30

 50 <210> 368
 <211> 3
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 55 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 368

 Gly Asp Ile
 60 1

<210> 369
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 5 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 10 <400> 369

 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10

 15
 <210> 370
 <211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 20
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 370
 25
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

 30 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 35 40 45

 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 40
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 45
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 50 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 55 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 60

UA 129265 C2

	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp	
	145	150 155 160
5	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
		165 170 175
10	Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
		180 185 190
15	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
		195 200 205
20	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
		210 215 220
25	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu	
		225 230 235 240
30	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
		245 250 255
35	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
		260 265 270
40	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe	
		275 280 285
45	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn	
		290 295 300
50	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr	
		305 310 315 320
55	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys	
		325 330
60	<210> 371	
	<211> 1326	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 371	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120

	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg	180
	acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
5	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc	300
	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc	360
10	cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	420
	aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tctgtgaact caggcgccct gaccagcggc	480
	gtgcacacct tcccggtgtg cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg	540
15	accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	600
	agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660
20	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa	720
	cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
25	gccaagacaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
30	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	caggtgtaca ccctgcccc atcccgaggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
	tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
35	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
40	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aaatga	1326
45	<210> 372	
	<211> 333	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
50	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 372	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
55	tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg	180
	acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
60	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc	300

	tgggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
5	<210> 373 <211> 90 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 373 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgttcagc ctgggggggc cctgagactc	60
15	tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt	90
20	<210> 374 <211> 15 <212> ДНК <213> Штучна	
25	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 374 agctactaca tgcaa	15
30	<210> 375 <211> 42 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400> 375 tgggtccgctc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
45	<210> 376 <211> 48 <212> ДНК <213> Штучна	
50	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 376 gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacstggg cgaagggc	48
55	<210> 377 <211> 96 <212> ДНК <213> Штучна	
60	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	

	<400> 377	
	cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaат gaacagcctg	60
5	agagctgagg aсactgctgt gtatttctgt accaga	96
	<210> 378	
	<211> 9	
10	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
15	<400> 378	
	ggggacatc	9
20	<210> 379	
	<211> 33	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
25	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 379	
30	tggggcсаag ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
	<210> 380	
	<211> 993	
	<212> ДНК	
35	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400> 380	
	gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
	ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg	120
45	tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctctca	180
	ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc	300
50	aaatcttgтg acaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctggggggga	360
	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420
55	gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgagggtcaa gttcaactgg	480
	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag	600
60	gagtacaagt gcaaggтctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720
 atgaccaaga accagggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 5 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
 10 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

15 <210> 381
 <211> 219
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

20 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 381

25 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15

30 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60

40 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80

45 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95

50 Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

55

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

60

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

	145		150		155		160
5	Ser Gly Asn Ser	Gln Glu Ser Val Thr	Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser				
		165	170	175			
10	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu						
		180	185	190			
15	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser						
		195	200	205			
20	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys						
		210	215				
25	<210> 382						
	<211> 113						
	<212> БІЛОК						
	<213> Штучна						
30	<220>						
	<223> Сконструйована послідовність антитіла						
	<400> 382						
35	Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp						
	1	5	10	15			
40	Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn						
		20	25	30			
45	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu						
		35	40	45			
50	Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser						
		50	55	60			
55	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln						
		65	70	75	80		
60	Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser						
		85	90	95			
65	Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys						
		100	105	110			
70	Arg						

<210> 383
 <211> 22
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 5
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 383
 10
 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 15 Arg Val Thr Ile Asn Cys
 20
 <210> 384
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 25 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 384
 Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
 30 1 5 10
 <210> 385
 <211> 15
 35 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 40 <400> 385
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
 1 5 10 15
 45
 <210> 386
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 50 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 55 <400> 386
 Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5
 60
 <210> 387

<211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 5 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 387
 10 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15
 15 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30
 <210> 388
 <211> 13
 20 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 25 <400> 388
 30 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
 1 5 10
 <210> 389
 <211> 11
 35 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 40 <400> 389
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 1 5 10
 45 <210> 390
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 50 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 390
 55 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 60 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

5

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

10

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

15

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

20

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 391
<211> 660
25 <212> ДНК
<213> Штучна

<220>
30 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 391
caagtgcctga cccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
35 ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
40 cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt 300
tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
45 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
50 agcagcacc cagcgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

55 <210> 392
<211> 339
<212> ДНК
<213> Штучна

60 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

	<400>	392	
	caagtgc	tga cccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
5	aattgccagg	ccagtcagaa tgttttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaaag	ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca	gtggcagtggt atctgggaca gatttctactc tcaccatcag cagcctgcag	240
10	cctgaagatg	ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt	300
	tttgtttttcg	gcgagggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
15	<210>	393	
	<211>	66	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
20	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	393	
25	caagtgc	tga cccagtcctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgc		66
30	<210>	394	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
35	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	394	
40	caggccagtc	agaatgttta caataacaac tacctagcc	39
	<210>	395	
	<211>	45	
	<212>	ДНК	
45	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
50	<400>	395	
	tggtatcagc	agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat	45
	<210>	396	
55	<211>	21	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
60	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	

	<400> 396 tctacatcca ctctggcatc t	21
5	<210> 397 <211> 96 <212> ДНК <213> Штучна	
10	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 397 gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc	60
15	agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	96
20	<210> 398 <211> 39 <212> ДНК <213> Штучна	
25	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 398 ctgggcagtt atgattgtag tcgtgggtgat tgttttggt	39
30	<210> 399 <211> 33 <212> ДНК <213> Штучна	
35	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
40	<400> 399 ttcggcgag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt	33
45	<210> 400 <211> 321 <212> ДНК <213> Штучна	
	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
50	<400> 400 acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
	actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
55	aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
	aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240
60	cacaaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc	300

ttcaacaggg gagagtgtta g

321

5 <210> 401
 <211> 439
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 10 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 401

 15 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
 1 5 10 15

 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
 20 20 25 30

 Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 25 Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60

 30 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
 65 70 75 80

 Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
 35 85 90 95

 Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 40 100 105 110

 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 115 120 125
 45 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 130 135 140

 50 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 145 150 155 160

 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 55 165 170 175

 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 180 185 190
 60

UA 129265 C2

	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	
			195					200					205				
5	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
		210					215					220					
10	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
	225					230					235					240	
15	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
				245						250					255		
20	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
			260					265						270			
25	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	
		275						280					285				
30	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
		290					295					300					
35	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	
	305					310					315					320	
40	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
				325						330					335		
45	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	
			340					345						350			
50	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
		355					360						365				
55	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
		370				375						380					
60	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
	385					390					395					400	
65	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
				405						410					415		
70	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	
			420						425					430			
75	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										

435

5 <210> 402
 <211> 109
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 10 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 402

 15 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
 1 5 10 15

 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
 20 20 25 30

 Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45
 25 Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 50 55 60

 30 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
 65 70 75 80

 35 Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
 85 90 95

 Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105
 40

 <210> 403
 <211> 29
 <212> БІЛОК
 45 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 50 <400> 403

 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
 1 5 10 15

 55 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr
 20 25

 60 <210> 404
 <211> 5

<212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 5 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 404

 Asn Tyr Tyr Met Gln
 10 1 5

 <210> 405
 <211> 14
 15 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 20
 <400> 405

 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10
 25

 <210> 406
 <211> 16
 <212> БІЛОК
 30 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 35 <400> 406

 Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15
 40
 <210> 407
 <211> 31
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 45
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 407
 50
 Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
 1 5 10 15

 55 Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
 20 25 30

 <210> 408
 <211> 3
 60 <212> БІЛОК

<213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 5 <400> 408
 Gly Asp Ile
 1
 10
 <210> 409
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 15 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 20 <400> 409
 Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10
 25
 <210> 410
 <211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 30
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 410
 35
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 40 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 45 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 50
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 55
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 60 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

5	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	115	120	125
10	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	130	135	140
15	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	145	150	155
20	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	165	170	175
25	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	180	185	190
30	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	195	200	205
35	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	210	215	220
40	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	225	230	235
45	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	245	250	255
50	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	260	265	270
55	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	275	280	285
60	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	290	295	300
	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	305	310	315
	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							325	330	
	<210>	411																	
	<211>	1320																	
	<212>	ДНК																	

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

5

<400> 411

cagtcgctgg aggagtcggtg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccagggtcca 120

10

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacgggtgga tctgaaaatg 240

15

accagtctga caaccgagga cagggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc 300

ccgggggacc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420

20

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480

accttccccg ctgtcctaca gtctctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

25

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcaca gcccagcaac 600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg 660

tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag 720

30

gacaccctca tgatctcccg gacccttag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac 780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840

35

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacagggtg 1020

40

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

45

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaata 1320

50

<210> 412

<211> 327

<212> ДНК

55

<213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

60

<400> 412

cagtcgctgg aggagtcggtg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

	tgacacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccagggtcca	120
5	gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc	180
	tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg	240
	accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc	300
10	ccggggaccc tcgtcacccgt ctcgagc	327
	<210> 413	
	<211> 87	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
20	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 413	
	cagtcgctgg aggagtcggt ggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc	60
25	tgacacagtct ctggaatcga cgtcact	87
	<210> 414	
	<211> 15	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400> 414	
	aactactata tgcaa	15
	<210> 415	
40	<211> 42	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
45	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 415	
	tgggtccgsc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga	42
50	<210> 416	
	<211> 48	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
55	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 416	
60	gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaggc	48

	<210>	417	
	<211>	93	
	<212>	ДНК	
5	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
10	<400>	417	
		cgattcacca tctccaaaac ctctctcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca	60
		accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga	93
15	<210>	418	
	<211>	9	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
20	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
25	<400>	418	
		ggcgacatc	9
30	<210>	419	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400>	419	
		tggggcccg ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
40	<210>	420	
	<211>	993	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
45	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
50	<400>	420	
		gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
		ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg	120
		tggaactcag ggcgcctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	180
55		ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
		tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc	300
		aaatcttgtg acaaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga	360
60		ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420

gaggtcacat gcggtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
 5 tacgtggacg gcggtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 10 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 840
 15 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 20 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 421
 <211> 219
 25 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 30 <400> 421

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Pro Ala Val Gly Ser
 1 5 10 15
 35

Thr Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
 20 25 30

40 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
 35 40 45

45 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
 50 55 60

50 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
 65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 55

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
 100 105 110

60 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

UA 129265 C2

	115						120							125							
5	Gln 130	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala 135	Ser	Val	Val	Cys	Leu 140	Leu	Asn	Asn	Phe					
10	Tyr 145	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys 150	Val	Gln	Trp	Lys	Val 155	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln 160					
15	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln 165	Glu	Ser	Val	Thr	Glu 170	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp 175	Ser					
20	Thr	Tyr	Ser	Leu 180	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr 185	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp 190	Tyr	Glu					
25	Lys	His	Lys 195	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu 200	Val	Thr	His	Gln	Gly 205	Leu	Ser	Ser					
30	Pro	Val 210	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn 215	Arg	Gly	Glu	Cys	<210> 422	<211> 113								
35	<212> БІЛОК		<213> Штучна																		
40	<220>		<223> Сконструйована послідовність антитіла																		
45	<400> 422																				
50	Gln 1	Val	Leu	Thr	Gln 5	Thr	Ala	Ser	Pro	Val 10	Ser	Pro	Ala	Val	Gly 15	Ser					
55	Thr	Val	Thr	Ile 20	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln 25	Ser	Val	Tyr	Tyr 30	Asn	Asn					
60	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys 40	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Gln	Leu					
65	Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Ser 60	Ser	Arg	Phe	Lys					
70	Gly 65	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr 70	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr 75	Ile	Ser	Asp	Val	Gln 80					
75	Cys	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu 90	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys 95	Ser					

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

5 Arg

10 <210> 423
<211> 22
<212> БІЛОК
<213> Штучна

15 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 423

20 Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Pro Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

25 Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

30 <210> 424
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

35 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 424

Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

40 <210> 425
<211> 15
<212> БІЛОК
<213> Штучна

45 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 425

50 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

55 <210> 426
<211> 7
<212> БІЛОК
<213> Штучна

60 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 426

5 Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 427
<211> 32
10 <212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
15 <400> 427

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

20 Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

25 <210> 428
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна
30 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 428
35 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

40 <210> 429
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

45 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 429

50 Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

55 <210> 430
<211> 106
<212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
60 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 430

5 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
20 25 30

10 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

15 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

20 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

25 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

30

<210> 431
<211> 660
<212> ДНК
<213> Штучна

35

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

40 <400> 431
caggtgctga cccagactgc atccccctg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60
aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
ccagggcagc ctccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtctca 180
45 tcgcggttca aaggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240
tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt 300
50 tttgttttcg gcggaggac cgaggtggtg gtcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggga aggtggataa cgccctccaa 480
55 tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
60 gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

	<210>	432	
	<211>	339	
	<212>	ДНК	
5	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
10	<400>	432	
	caggtgctga cccagactgc atccccctg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc		60
	aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa		120
15	ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca		180
	tcgcggttca aaggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag		240
	tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt		300
20	tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaactgt		339
	<210>	433	
25	<211>	66	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
30	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	433	
	caggtgctga cccagactgc atccccctg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc		60
35	aattgc		66
	<210>	434	
	<211>	39	
40	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400>	434	
	cgggscagtc agagtgttta ttataacaac tacctagcc		39
	<210>	435	
50	<211>	45	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
55	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	435	
	tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat		45
60			

	<210> 436	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
5	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 436	
10	tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210> 437	
	<211> 96	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400> 437	
	ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc	60
	gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt	96
25		
	<210> 438	
	<211> 39	
	<212> ДНК	
30	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
35	<400> 438	
	ctaggcagtt atgattgtag taatggtgat tgttttgtt	39
	<210> 439	
40	<211> 33	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
45	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 439	
	ttcggcgag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt	33
50		
	<210> 440	
	<211> 321	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
55	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 440	
60	acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga	60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
5 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc 300
ttcaacaggg gagagtgtta g 321
10
<210> 441
<211> 441
<212> БІЛОК
15 <213> Штучна
<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
20 <400> 441
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr
20 25 30
30 Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
35 Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
40 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
45 Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110
50 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125
55 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160
60

UA 129265 C2

	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	
					165					170					175		
5	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	
				180					185					190			
10	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	
			195					200					205				
15	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	
		210					215					220					
20	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
	225					230					235					240	
25	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
					245					250					255		
30	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
				260					265					270			
35	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
		275						280					285				
40	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
		290					295					300					
45	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
	305					310					315					320	
50	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
					325					330					335		
55	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	
				340					345					350			
60	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
			355					360					365				
65	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
		370					375					380					
70	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
	385					390					395					400	
75	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	

405 410 415

5 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

10

<210> 442
<211> 111
<212> БІЛОК
15 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

20 <400> 442

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr
20 25 30

30 Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

35 Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

40

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

45 Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

50 <210> 443
<211> 30
<212> БІЛОК
<213> Штучна

55 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 443

60 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Val Thr
20 25 30

5

<210> 444
<211> 5
<212> БІЛОК
10 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

15 <400> 444

Asn Tyr Tyr Met Gln
1 5

20

<210> 445
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

25

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 445

30

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

35

<210> 446
<211> 16
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 446

45

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

50

<210> 447
<211> 32
<212> БІЛОК
<213> Штучна

55

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 447

60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

5
<210> 448
<211> 3
<212> БІЛОК
<213> Штучна

10
<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 448

15
Gly Asp Ile
1

20
<210> 449
<211> 11
<212> БІЛОК
<213> Штучна

25
<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 449

30
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

35
<210> 450
<211> 330
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40
<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 450

45
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

50
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

55
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

60
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

5
<210> 451
<211> 1326
<212> ДНК
<213> Штучна

10
<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 451

15 gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg 180
20 agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc 300
25 tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc 360
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
30 gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg 540
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
35 agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg 780
40 agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 840
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc 900
45 accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa 960
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
caggtgtaca cctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccaggc cagcctgacc 1080
50 tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
55 tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcagtctcc 1260
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
aaatga 1326

60

	<210>	452	
	<211>	333	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
5	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	452	
10		gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
		tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
		ccaggggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg	180
15		agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
		caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc	300
20		tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
	<210>	453	
	<211>	90	
25	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400>	453	
		gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
		tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact	90
35			
	<210>	454	
	<211>	15	
	<212>	ДНК	
40	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400>	454	
		aactactaca tgcaa	15
	<210>	455	
50	<211>	42	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
55	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	455	
		tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
60	<210>	456	

	<211>	48	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
5	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	456	
10		gtcattgggtg tgaatggtaa gagatactac gscgagctggg cgaagggc	48
	<210>	457	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
15	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400>	457	
		cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg	60
		agagctgagg aсactgctgt gtatttctgt gccaga	96
25	<210>	458	
	<211>	9	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
30	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	458	
35		ggggacatc	9
	<210>	459	
	<211>	33	
40	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400>	459	
		tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
50	<210>	460	
	<211>	993	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
55	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	460	
		gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
60		ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg	120

5	tggaactcag	gcgccttgac	cagcggcgtg	cacaccttcc	cggctgtcct	acagtcctca	180
	ggactctact	ccctcagcag	cgtggtgacc	gtgccctcca	gcagcttggg	cacccagacc	240
	tacatctgca	acgtgaatca	caagcccagc	aacaccaagg	tggacaagag	agttgagccc	300
	aaatcttgtg	acaaaaactca	cacatgcca	ccgtgcccag	cacctgaact	cctgggggga	360
10	ccgtcagtct	tcctcttccc	cccaaaaccc	aaggacaccc	tcatgatctc	ccggaccctt	420
	gaggtcacat	gcgtggtggt	ggacgtgagc	cacgaagacc	ctgaggtcaa	gttcaactgg	480
15	tacgtggacg	gcgtggaggt	gcataatgcc	aagacaaagc	cgcgggagga	gcagtacgcc	540
	agcacgtacc	gtgtggtcag	cgtcctcacc	gtcctgcacc	aggactggct	gaatggcaag	600
	gagtacaagt	gcaaggtctc	caacaaagcc	ctcccagccc	ccatcgagaa	aaccatctcc	660
20	aaagccaaag	ggcagccccg	agaaccacag	gtgtacaccc	tgcccccatc	ccgggaggag	720
	atgaccaaga	accaggtcag	cctgacctgc	ctggtcaaag	gcttctatcc	cagcgacatc	780
25	gccgtggagt	gggagagcaa	tgggcagccg	gagaacaact	acaagaccac	gcctcccgtg	840
	ctggactccg	acggctcctt	cttcctctac	agcaagctca	ccgtggacaa	gagcaggtgg	900
30	cagcagggga	acgtcttctc	atgctccgtg	atgcatgagg	ctctgcacaa	ccactacacg	960
	cagaagagcc	tctccctgtc	tccgggtaaa	tga			993

35	<210>	461
	<211>	219
	<212>	БІЛОК
	<213>	Штучна
40	<220>	
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла
	<400>	461

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

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

5 Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

10 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

15 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

20 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

25 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

30 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

35 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 462
<211> 113
40 <212> БІЛОК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

45 <400> 462

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

50 Arg Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
20 25 30

55 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

60 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 5
 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 10
 Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 15 Arg
 20
 <210> 463
 <211> 22
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 25
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 463
 30
 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 35
 Arg Val Thr Ile Asn Cys
 20
 40
 <210> 464
 <211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 45
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 464
 50
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10
 55
 <210> 465
 <211> 15
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 60
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 465
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr

	1	5	10	15
5	<210> 466 <211> 7 <212> БІЛОК <213> Штучна <220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 466			
15	Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser 1 5			
20	<210> 467 <211> 32 <212> БІЛОК <213> Штучна <220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 467			
30	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr 1 5 10 15 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys 20 25 30			
35	<210> 468 <211> 13 <212> БІЛОК <213> Штучна <220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 468			
45	Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val 1 5 10			
50	<210> 469 <211> 11 <212> БІЛОК <213> Штучна <220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 469			
55	<210> <211> <212> <213> <220> <223> Сконструйована послідовність антитіла <400> 469			
60	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg 1 5 10			

<210> 470
 <211> 106
 5 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 10
 <400> 470

 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 15
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 20
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 25
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 30
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 35
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 40
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105
 45
 <210> 471
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> Штучна
 50
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 471
 50 caagtgtctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
 aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120
 ccagggaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
 55 tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240
 cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt 300
 60 tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
5	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
	agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
10	gtcaccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
	<210> 472	
	<211> 339	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400> 472	
	caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
	aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
25	ccagggaag ttccctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgtttca gtggcagtg atctgggaca gatttctctc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tgggtgattgt	300
30	tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
	<210> 473	
35	<211> 66	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
40	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 473	
	caagtgtga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
45	aattgc	66
	<210> 474	
	<211> 39	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400> 474	
	cgggccagtc agagtgttta ctataacaac tacctagcc	39
60	<210> 475	
	<211> 45	

	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
5	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 475	
	tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat	45
10	<210> 476	
	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
15	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 476	
20	tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210> 477	
	<211> 96	
25	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400> 477	
	gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc	60
	agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	96
35		
	<210> 478	
	<211> 39	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400> 478	
	ctgggcagtt atgattgtag taatggatgat tgttttgtt	39
	<210> 479	
50	<211> 33	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
55	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 479	
	ttcggcgag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt	33
60	<210> 480	

<211> 321
 <212> ДНК
 <213> Штучна

5 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 480
 10 acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 15 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 cacaaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 20 ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 481
 <211> 441
 <212> БІЛОК
 25 <213> Штучна

<220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

30 <400> 481

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
 1 5 10 15

35 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
 20 25 30

40 Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45

45 Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
 50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
 65 70 75 80

50 Leu Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
 85 90 95

55 Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
 100 105 110

60 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 115 120 125

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

5 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

10 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

15 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

20

<210> 482
<211> 111
<212> БІЛОК
25 <213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

30 <400> 482

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
1 5 10 15

35 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
20 25 30

40 Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

45 Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
65 70 75 80

50 Leu Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

55 Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

60 <210> 483
<211> 29

<212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 5 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 483

 Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
 10 1 5 10 15

 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser
 15 20 25

 <210> 484
 <211> 5
 <212> БІЛОК
 20 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 25 <400> 484

 Ser Asn Ala Met Trp
 1 5

 30
 <210> 485
 <211> 14
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 35
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 485
 40
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 1 5 10

 45 <210> 486
 <211> 17
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 50 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 486

 55 Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
 1 5 10 15

 Gly
 60

<210> 487
 <211> 31
 <212> БІЛОК
 5 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 10 <400> 487

 Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Leu
 1 5 10 15

 15 Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
 20 25 30

 20 <210> 488
 <211> 4
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 25 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 488

 30 Asp Leu Asp Leu
 1

 35 <210> 489
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 40 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 489

 Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 45 1 5 10

 50 <210> 490
 <211> 330
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 55 <400> 490

 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 60

UA 129265 C2

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

UA 129265 C2

	260	265	270
5	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe 275 280 285		
10	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn 290 295 300		
15	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr 305 310 315 320		
	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 325 330		
20	<210> 491 <211> 1326 <212> ДНК <213> Штучна		
25	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла		
	<400> 491		
30	cagtcggtgg aggagtcctg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggtcca	60	120
	gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgcg	180	
35	agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg	240	300
	tggggcccg gcaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc	360	
40	cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	420	480
45	gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	540	600
	agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	660	
50	ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	720	780
55	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc	840	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960	
60	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020	

	caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc	1080
5	tgcctgggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcttc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
10	gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aaatga	1326
15	<210> 492 <211> 333 <212> ДНК <213> Штучна	
20	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 492	
25	cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc	60
	tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccagggtcca	120
	gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgcg	180
30	agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggg gactctgcaa	240
	ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg	300
35	tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc	333
	<210> 493 <211> 87 <212> ДНК <213> Штучна	
40	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400> 493	
	cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc	60
	tgcacagcct ctggattcga cttcagt	87
50	<210> 494 <211> 15 <212> ДНК <213> Штучна	
55	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла	
60	<400> 494	
	agcaatgcaa tgtgg	15

	<210>	495	
	<211>	42	
	<212>	ДНК	
5	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
10	<400>	495	
		tgggtccgsc aggtccsagg gaaggggctg gagtggatcg ga	42
	<210>	496	
15	<211>	51	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
20	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	496	
		tgcatttaca atggtgatgg cagcacatac tacgcsagct gggatgaatgg c	51
25	<210>	497	
	<211>	93	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
30	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	497	
35		cgattctcca tctccaaaac ctctctcgacc acggtgactc tgcaactgaa tagtctgaca	60
		gtctcgagaca cggccacgta ttattgtgcs aga	93
40	<210>	498	
	<211>	12	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
45	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	498	
50		gatcttgact tg	12
	<210>	499	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
55	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
60	<400>	499	
		tggggcccg gcaccctcgt caccgtctcs agc	33

<210> 500
 <211> 993
 5 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 10
 <400> 500
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
 ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 120
 15 tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 240
 20 tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300
 aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 360
 ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 420
 25 gaggtcacat gcgtggtggg ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540
 30 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactgggt gaatggcaag 600
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 720
 35 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
 40 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993
 45
 <210> 501
 <211> 219
 <212> БІЛОК
 50 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 55 <400> 501

 Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
 1 5 10 15
 60
 Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn

UA 129265 C2

	20	25	30
5	Asn Ala Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg 35 40 45		
10	Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe 50 55 60		
15	Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val 65 70 75 80		
20	Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp 85 90 95		
25	Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys 100 105 110		
30	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu 115 120 125		
35	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe 130 135 140		
40	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln 145 150 155 160		
45	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser 165 170 175		
50	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu 180 185 190		
55	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser 195 200 205		
60	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 210 215		
	<210> 502		
	<211> 113		
	<212> БІЛОК		
	<213> Штучна		
	<220>		
	<223> Сконструйована послідовність антитіла		
	<400> 502		

Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
1 5 10 15

5 Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn
20 25 30

10 Asn Ala Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg
35 40 45

15 Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
65 70 75 80

20 Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp
85 90 95

25 Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

30 Arg

35 <210> 503
<211> 23
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 503

45 Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

50 <210> 504
<211> 13
<212> БІЛОК
<213> Штучна

55 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 504

60 Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn Asn Ala Leu Ala

1 5 10

5 <210> 505
 <211> 15
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 10 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 505

15 Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

<210> 506
 <211> 7
 20 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 25 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 506

30 Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser
 1 5

<210> 507
 <211> 32
 35 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>
 40 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 507

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
 1 5 10 15

45 Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

50 <210> 508
 <211> 12
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

55 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 508

60 Gly Gly Tyr Arg Ser Asp Ser Val Asp Gly Val Ala
 1 5 10

5 <210> 509
 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 10 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 509

 15 Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
 1 5 10

 20 <210> 510
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 25 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 510

 30 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

 35 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30

 40 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45

 45 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

 50 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

 55 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

 60 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

 65 <210> 511
 <211> 660
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 70 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

	<400> 511	
	gccatcgtga tgaccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc	60
5	atcaattgcc aggccagtga gaggctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag	120
	aaaccagggc agcctcccaa ggcctgatc tatgatgcac ccaaactggc atctggggtc	180
10	ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg	240
	cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt	300
	gttgctttcg ccggaggagc cgaggtggtg gtcaaacgta cggaggctgc accatctgtc	360
15	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgctg	420
	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgcctccaa	480
20	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
	agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
	gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
25		
	<210> 512	
	<211> 339	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
30		
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 512	
35	gccatcgtga tgaccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc	60
	atcaattgcc aggccagtga gaggctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag	120
	aaaccagggc agcctcccaa ggcctgatc tatgatgcac ccaaactggc atctggggtc	180
40	ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg	240
	cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt	300
45	gttgctttcg ccggaggagc cgaggtggtg gtcaaacgt	339
	<210> 513	
	<211> 69	
50	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
55		
	<400> 513	
	gccatcgtga tgaccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc	60
60	atcaattgc	69

	<210> 514	
	<211> 39	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
5	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 514	
10	caggccagtg agagtcttta taataасаас gccttgcc	39
	<210> 515	
	<211> 45	
15	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400> 515	
	tggtttcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcgcctga tctat	45
	<210> 516	
25	<211> 21	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
30	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 516	
35	gatgcatcca aactggcatc t	21
	<210> 517	
	<211> 96	
	<212> ДНК	
40	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
45	<400> 517	
	ggggtcccat cgcgggttcag tggcgggtggg tctgggacac agttcactct caccatcagt	60
	ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt	96
50	<210> 518	
	<211> 36	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
55	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 518	
60	ggaggctaca gaagtgatag tggtgatggt gttgct	36

<210> 519
 <211> 33
 <212> ДНК
 5 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 10 <400> 519
 ttccgscggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

 <210> 520
 15 <211> 321
 <212> ДНК
 <213> Штучна

 <220>
 20 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 520
 acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60
 25 actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120
 aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180
 aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240
 30 cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300
 ttcaacaggg gagagtgtta g 321

 35
 <210> 521
 <211> 441
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 40
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 521
 45
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 50 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 55 35 40 45
 Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
 50 55 60
 60

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

UA 129265 C2

	305		310		315		320									
5	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
				325						330					335	
10	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met
				340					345					350		
15	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
			355					360					365			
20	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
		370					375					380				
25	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
				405						410					415	
30	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
				420					425						430	
35	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys							
			435					440								
40	<210>	522														
	<211>	111														
	<212>	БІЛОК														
	<213>	Штучна														
45	<220>															
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла														
	<400>	522														
50	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
	1			5						10					15	
55	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Ile	Gly	Leu	Ser	Ser	Tyr
				20					25					30		
60	Tyr	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35				40						45			
	Gly	Val	Ile	Gly	Ser	Asp	Gly	Lys	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Thr	Trp	Ala	Lys
		50					55					60				

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

5 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
85 90 95

10 Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

15 <210> 523
<211> 30
<212> БІЛОК
<213> Штучна

20 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 523

25 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

30 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser
20 25 30

35 <210> 524
<211> 5
<212> БІЛОК
<213> Штучна

40 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 524

45 Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

50 <210> 525
<211> 14
<212> БІЛОК
<213> Штучна

55 <220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла
<400> 525

60 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

60 <210> 526
<211> 16
<212> БІЛОК

<213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 5
 <400> 526
 Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
 1 5 10 15
 10
 <210> 527
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 15 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 20 <400> 527
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
 1 5 10 15
 25
 Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg
 20 25 30
 30 <210> 528
 <211> 3
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 35 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 528
 40 Gly Asp Ile
 1
 <210> 529
 45 <211> 11
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 50 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 529
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 1 5 10
 55
 <210> 530
 <211> 330
 60 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

5 <400> 530

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

10

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

15

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

20

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

25

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala
85 90 95

30

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

35

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

40

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

45

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

50

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

55

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

60

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
	225					230					235				240	
5	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
				245						250					255	
10	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
				260					265					270		
15	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
			275					280					285			
20	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290						295					300				
25	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
	305					310					315					320
30	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
				325						330						
30	<210>	531														
	<211>	1326														
	<212>	ДНК														
	<213>	Штучна														
35	<220>															
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла														
40	<400>	531														
	gaggtgcagc	ttgtggagtc	tgggggaggc	ttggtccagc	ctgggggggtc	cctgagactc										60
	tcctgtgcag	tctctggaat	cggcctcagt	agctactaca	tgcaatgggt	ccgtcaggct										120
	ccaggggaagg	ggctggagtg	ggtcggagtc	attggtagt	atggtaagac	atactacgcg										180
45	acctgggcga	aaggccgatt	caccatctcc	agagacaatt	ccaagaccac	ggtgtatctt										240
	caaatgaaca	gcctgagagc	tgaggacact	gctgtgtatt	tctgtaccag	aggggacatc										300
	tggggccaag	ggaccctcgt	caccgtctcg	agcgcctcca	ccaagggccc	atcgggtcttc										360
50	cccctggcac	cctcctccaa	gagcacctct	gggggcacag	cggccctggg	ctgcctggtc										420
	aaggactact	tccccgaacc	ggtgacggtg	tcgtggaact	caggcgccct	gaccagcggc										480
55	gtgcacacct	tcccggctgt	cctacagtcc	tcaggactct	actccctcag	cagcgtgggtg										540
	accgtgccct	ccagcagctt	gggcacccag	acctacatct	gcaacgtgaa	tcacaagccc										600
	agcaacacca	aggtggacgc	gagagttgag	cccaaattctt	gtgacaaaac	tcacacatgc										660
60	ccaccgtgcc	cagcacctga	actcctgggg	ggaccgtcag	tcttcctctt	ccccccaaaa										720

	cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	780
5	agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	840
	gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	900
	accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa	960
10	gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1020
	caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccagggt cagcctgacc	1080
15	tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	1140
	ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc	1200
	tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	1260
20	gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	1320
	aatga	1326
25	<210> 532	
	<211> 333	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
30	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 532	
35	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct	120
	ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg	180
40	acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt	240
	caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc	300
45	tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc	333
	<210> 533	
	<211> 90	
	<212> ДНК	
50	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400> 533	
	gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt	90
60	<210> 534	

	<211> 15	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
5	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 534	
10	agctactaca tgcaa	15
	<210> 535	
	<211> 42	
	<212> ДНК	
15	<213> Штучна	
	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400> 535	
	tgggtccgctc aggtccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga	42
	<210> 536	
25	<211> 48	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
	<220>	
30	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 536	
	gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaagggc	48
35	<210> 537	
	<211> 96	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
40	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 537	
45	cgattcacca tctccagaga caattccaag accacgggtgt atcttcaaат gaacagcctg	60
	agagctgagg aactgctgt gtatttctgt accaga	96
50	<210> 538	
	<211> 9	
	<212> ДНК	
	<213> Штучна	
55	<220>	
	<223> Сконструйована послідовність антитіла	
	<400> 538	
60	ggggacatc	9

	<210>	539	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
5	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	539	
10		tggggcсааg ggaccctcgt caccgtctcg agc	33
	<210>	540	
	<211>	993	
15	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400>	540	
		gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg	60
		ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg	120
25		tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	180
		ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	240
30		tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc	300
		aaatcttgtg acaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga	360
		ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	420
35		gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	480
		tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc	540
40		agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	600
		gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	660
		aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag	720
45		atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	780
		gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	840
50		ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	900
		cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	960
		cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga	993
55			
	<210>	541	
	<211>	219	
	<212>	БІЛОК	
60	<213>	Штучна	

<220>

<223> Сконструйована послідовність антитіла

<400> 541

5

Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

10

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

15

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

20

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

25

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

30

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

35

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

40

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

50

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

55

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

60

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 542
 <211> 113
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 5
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 542
 10
 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 15 Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
 20 25 30
 20 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
 35 40 45
 25 Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 65 70 75 80
 30 Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
 85 90 95
 35 Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 40 Arg
 45
 <210> 543
 <211> 22
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 50
 <400> 543
 Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 1 5 10 15
 55 Arg Val Thr Ile Asn Cys
 20
 60
 <210> 544

<211> 13
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

5 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 544

10 Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
 1 5 10

15 <210> 545
 <211> 15
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

20 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 545

25 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
 1 5 10 15

30 <210> 546
 <211> 7
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

35 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 546

40 Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
 1 5

45 <210> 547
 <211> 32
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

50 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 <400> 547

55 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 1 5 10 15

60 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
 20 25 30

60 <210> 548
 <211> 13

<212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 5 <223> Сконструйована послідовність антитіла

 <400> 548

 Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
 10 1 5 10

 <210> 549
 <211> 11
 15 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 20
 <400> 549

 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 1 5 10
 25

 <210> 550
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 30 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 35 <400> 550

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

100

105

5	<210>	551	
	<211>	660	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
10	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	551	
	caagtgtctga	cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
15	aattgccagg	ccagtcagaa tgttttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaaaag	ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgttttca	gtggcagtggt atctgggaca gattttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg	ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt	300
20	tttgtttttcg	gcgagggaac caaggtggaa atcaaacgta cgggtggctgc accatctgtc	360
	ttcatcttcc	cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
	ctgaataact	tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa	480
	tcgggtaact	cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
30	agcagcacc	tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa	600
	gtcaccatc	agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag	660
35	<210>	552	
	<211>	339	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
40	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	552	
	caagtgtctga	cccagttctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
45	aattgccagg	ccagtcagaa tgttttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa	120
	ccagggaaaag	ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tgggggtccca	180
	tctcgttttca	gtggcagtggt atctgggaca gattttcactc tcaccatcag cagcctgcag	240
	cctgaagatg	ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tgggtgattgt	300
50	tttgtttttcg	gcgagggaac caaggtggaa atcaaacgt	339
	<210>	553	
	<211>	66	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	

	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
5	<400>	553	
		caagtgcctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc	60
		aattgc	66
10	<210>	554	
	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
15	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	554	
20		caggscagtc agaatgttta caataасаас tacctagcc	39
	<210>	555	
	<211>	45	
25	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
30	<400>	555	
		tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat	45
35	<210>	556	
	<211>	21	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
40	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	556	
45		tctacatcca ctctggcatc t	21
	<210>	557	
	<211>	96	
	<212>	ДНК	
50	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
55	<400>	557	
		gggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc	60
		agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt	96
60	<210>	558	

	<211>	39	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
5	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	558	
10		ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt	39
	<210>	559	
	<211>	33	
	<212>	ДНК	
15	<213>	Штучна	
	<220>		
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
20	<400>	559	
		ttcggcggag gaaccaaggt ggaatatcaaa cgt	33
	<210>	560	
25	<211>	321	
	<212>	ДНК	
	<213>	Штучна	
	<220>		
30	<223>	Сконструйована послідовність антитіла	
	<400>	560	
		acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga	60
35		actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg	120
		aagggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc	180
		aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa	240
40		cacaaagtct acgctgcca agtcacccat cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc	300
		ttcaacaggg gagagtgtta g	321
45	<210>	561	
	<211>	37	
	<212>	БІЛОК	
	<213>	Homo sapiens	
50	<220>		
	<223>	Амідований С-кінець	
	<400>	561	
55		Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu	
		1 5 10 15	
60		Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val	
		20 25 30	

Gly Ser Lys Ala Phe
 35
 5
 <210> 562
 <211> 37
 <212> БІЛОК
 10 <213> Homo sapiens
 <220>
 <223> Амідований С-кінець
 15 <400> 562
 Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
 1 5 10 15
 20 Ser Arg Ser Gly Gly Met Val Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
 20 25 30
 25 Gly Ser Lys Ala Phe
 35
 30 <210> 563
 <211> 106
 <212> БІЛОК
 <213> Homo sapiens
 <400> 563
 35 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15
 40 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 20 25 30
 45 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 35 40 45
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60
 50 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80
 55 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95
 60 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 564
 <211> 330
 5 <212> БІЛОК
 <213> Штучна

 <220>
 <223> Сконструйована послідовність антитіла
 10
 <400> 564

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

UA 129265 C2

	195	200	205
5	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly 210 215 220		
10	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu 225 230 235 240		
15	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr 245 250 255		
20	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn 260 265 270		
25	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe 275 280 285		
30	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn 290 295 300		
35	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr 305 310 315 320		
40	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys 325 330		
45	<210> 565 <211> 329 <212> БІЛОК <213> Штучна		
50	<220> <223> Сконструйована послідовність антитіла		
55	<400> 565		
60	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys 1 5 10 15		
	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr 20 25 30		
	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser 35 40 45		
	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser 50 55 60		

UA 129265 C2

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

	305		310		315		320
5	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		325				
	<210>	566					
	<211>	440					
10	<212>	БІЛОК					
	<213>	Штучна					
	<220>						
	<223>	Сконструйована послідовність антитіла					
15	<400>	566					
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly						
20	1	5	10	15			
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr						
		20	25	30			
25	Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val						
		35	40	45			
30	Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys						
		50	55	60			
	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu						
35	65	70	75	80			
	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala						
		85	90	95			
40	Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala						
		100	105	110			
45	Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser						
		115	120	125			
50	Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe						
		130	135	140			
	Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly						
55	145	150	155	160			
	Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu						
		165	170	175			
60							

UA 129265 C2

	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	
				180					185					190			
5	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Ala	Arg	
			195					200					205				
10	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	
		210					215					220					
15	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	
	225					230					235					240	
20	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
					245					250					255		
25	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
				260					265					270			
30	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
		290					295					300					
35	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
	305					310					315					320	
40	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
					325					330					335		
45	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	
				340					345					350			
50	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
			355					360					365				
55	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	
		370					375					380					
60	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
	385					390					395					400	
65	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	
					405					410					415		
70	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	

420

425

430

5 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 567
<211> 1323
10 <212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Сконструйована послідовність антитіла

15 <400> 567
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120
20 ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180
agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240
25 caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcgggtcttc 360
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420
30 aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540
35 accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600
agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720
40 cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg 780
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 840
45 gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag gccagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc 900
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaagggt ctccaacaaa 960
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020
50 caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccagggt cagcctgacc 1080
tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140
55 ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320
60 tga 1323

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування антитіла до CGRP у лікуванні або профілактиці головного болю, спричиненого надмірним застосуванням ліків, де зазначене антитіло до CGRP містить варіабельний поліпептид легкого ланцюга SEQ ID NO: 222 та варіабельний поліпептид важкого ланцюга SEQ ID NO: 202.
2. Застосування принаймні одного антитіла до CGRP за п. 1, яке **відрізняється** тим, що вказане антитіло до CGRP містить поліпептид важкого ланцюга SEQ ID NO: 201 або SEQ ID NO: 566.
3. Застосування принаймні одного антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що введена кількість вказаного антитіла до CGRP становить від приблизно 100 до приблизно 300 мг або становить 100 або 300 мг.
4. Застосування принаймні одного антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що зазначений пацієнт є пацієнтом з хронічною мігренню або з епізодичною мігренню, або кластерним головним болем, який має ризик розвитку головного болю від надмірного застосування лікарських засобів.
5. Застосування принаймні одного антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що головний біль від надмірного застосування лікарського засобу включає (а) головний біль, що виникає за 15 або більше днів на місяць у зазначеного пацієнта, при цьому зазначений пацієнт має попередній розлад головного болю; та (б) головний біль від надмірного застосування зазначеним пацієнтом протягом більше ніж 3 місяці одного або більше лікарських засобів, що приймаються для гострого та/або симптоматичного лікування головного болю.
6. Застосування принаймні одного антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що згадане надмірне застосування лікарського засобу включає застосування ерготаміну за 10 або більше днів на місяць, застосування триптану за 10 або більше днів на місяць, прийом одного або більше неопіїдних анальгетиків, ацетилсаліцилової кислоти, іншого NSAID або іншого неопіїдного анальгетика за 15 або більше днів на місяць, застосування одного або більше комбінованих анальгетиків за 10 або більше днів на місяць, застосування одного або більше опіїдів за 10 або більше днів на місяць або застосування комбінації двох або більше класів препаратів за 10 або більше днів на місяць, де вказане застосування триптанів додатково включає застосування одного або більше суматриптанів, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, альмотриптану та фроватриптану, та/або застосування опіїдів додатково включає застосування одного або декількох з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну та гідрокодону.
7. Застосування принаймні одного антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що зазначений головний біль від надмірного застосування лікарських засобів включає ерготаміновий головний біль, триптановий головний біль, неопіїдний анальгетик, опіїдний головний біль, комбінований анальгетик, головний біль, спричинений медикаментозним передозуванням, головний біль, спричинений медикаментозним передозуванням, пов'язаним з декількома класами лікарських засобів, які не є окремими класами лікарських засобів, що спричиняють передозування, головний біль, спричинений зловживанням лікарськими засобами, пов'язаний з невстановленим або неперевіреним зловживанням кількома класами лікарських засобів, або головний біль, спричинений зловживанням іншими лікарськими засобами, де вказане застосування триптану додатково включає застосування одного або більше суматриптанів, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, альмотриптану та фроватриптану, та/або згадане вживання опіїдів необов'язково включає вживання одного або декількох з оксикодону, трамадолу, буторфанолу, морфіну, кодеїну та гідрокодону.
8. Застосування принаймні одного антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що зазначений неопіїдний анальгетик від головного болю при надмірному застосуванні включає парацетамол від головного болю при надмірному застосуванні, нестероїдний протизапальний засіб від головного болю при надмірному застосуванні, ацетилсаліцилову кислоту від головного болю при надмірному застосуванні або інші неопіїдні анальгетики від головного болю при надмірному застосуванні.
9. Застосування принаймні одного антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що зазначений головний біль, спричинений надмірним застосуванням триптанів, включає головний біль, що виникає за 15 або більше днів на місяць та застосування одного або більше триптанів за 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців, де вказаний прийом триптанів додатково включає прийом одного або більше з суматриптану, золмітриптану, наратриптану, ризатриптану, елетриптану, альмотриптану та фроватриптану.

10. Застосування принаймні одного антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що зазначений головний біль, спричинений надмірним застосуванням неопіїдних анальгетиків, включає головний біль, що виникає за 15 або більше днів на місяць, та застосуванням одного або більше неопіїдних анальгетиків, ацетилсаліцилової кислоти, іншого NSAID або іншого неопіїдного анальгетика за 15 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців.

11. Застосування принаймні одного антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що зазначений комбінований анальгетик при надмірному застосуванні спричиняє головний біль, що виникає за 15 або більше днів на місяць та при якому застосовують один або більше комбінованих анальгетиків за 10 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців, де зазначений комбінований анальгетик включає препарати двох або більше класів, кожен з яких має знеболювальну дію, за бажанням, коли зазначені комбіновані знеболювальні засоби включають щонайменше один опіїдний анальгетик, барбітурат та/або кофеїн.

12. Застосування принаймні одного антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що зазначений головний біль, спричинений надмірним вживанням опіїдів, включає головний біль, що виникає за 15 або більше днів на місяць, та вживанням одного або більше опіїдів за 10 або більше днів на місяць протягом більше ніж 3 місяці.

13. Застосування принаймні одного антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що зазначений головний біль, спричинений надмірним застосуванням ліків, що приписують декільком класам лікарських засобів, що окремо не є надмірним застосуванням ліків, включає головний біль, що виникає за 15 або більше днів на місяць, і застосуванням будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів, неопіїдних анальгетиків та/або опіїдів загалом щонайменше за 10 днів на місяць протягом більше ніж 3 місяці.

14. Застосування принаймні одного антитіла до CGRP за будь-яким з попередніх пунктів, яке **відрізняється** тим, що зазначений головний біль, спричинений надмірним застосуванням ліків, обумовлений невизначеним або неперевіреном надмірним вживанням декількох класів лікарських засобів, включає головний біль, що виникає за 15 або більше днів на місяць, та застосуванням будь-якої комбінації ерготаміну, триптанів, неопіїдних анальгетиків та/або опіїдів щонайменше 10 днів на місяць протягом більше 3 місяців, при цьому ідентичність, кількість та/або характер вживання або надмірне вживання цих класів препаратів достовірно не встановлено.

Білова послідовність важкого ланцюга

Назва послідов-	seq1		seq2		seq3
ности	seq1		seq2		seq3
Ab1	QSLSSSSGSLVTRDTFLTCTVGGGLLS		STYMQ	NVQDAPGKLEWIG	VIGINDNTYYASNAAG
Ab2	EVQIVSSGGSLVTRDSSSLTSCAVSSSLLS		STYMQ	NVQDAPGKLEWIG	VIGINDNTYYASNAAG
Ab3	EVQIVSSGGSLVTRDSSSLTSCAVSSSLLS		STYMQ	NVQDAPGKLEWIG	VIGINDNTYYASNAAG
Ab4	QSLSSSSGSLVTRDTFLTCTVGGGLLS		STYMQ	NVQDAPGKLEWIG	VIGINDNTYYASNAAG
Ab5	EVQIVSSGGSLVTRDSSSLTSCAVSSSLLS		STYMQ	NVQDAPGKLEWIG	VIGINDNTYYASNAAG
Ab6	EVQIVSSGGSLVTRDSSSLTSCAVSSSLLS		STYMQ	NVQDAPGKLEWIG	VIGINDNTYYASNAAG
Ab7	QSLSSSSGSLVTRDTFLTCTVGGGLLS		STYMQ	NVQDAPGKLEWIG	VIGINDNTYYASNAAG
Ab8	EVQIVSSGGSLVTRDSSSLTSCAVSSSLLS		STYMQ	NVQDAPGKLEWIG	VIGINDNTYYASNAAG
Ab9	QSLSSSSGSLVTRDTFLTCTVGGGLLS		STYMQ	NVQDAPGKLEWIG	VIGINDNTYYASNAAG
Ab10	EVQIVSSGGSLVTRDSSSLTSCAVSSSLLS		STYMQ	NVQDAPGKLEWIG	VIGINDNTYYASNAAG
Ab11	QSLSSSSGSLVTRDTFLTCTVGGGLLS		STYMQ	NVQDAPGKLEWIG	VIGINDNTYYASNAAG
Ab12	EVQIVSSGGSLVTRDSSSLTSCAVSSSLLS		STYMQ	NVQDAPGKLEWIG	VIGINDNTYYASNAAG
Ab13	QSLSSSSGSLVTRDTFLTCTVGGGLLS		STYMQ	NVQDAPGKLEWIG	VIGINDNTYYASNAAG
Ab14	EVQIVSSGGSLVTRDSSSLTSCAVSSSLLS		STYMQ	NVQDAPGKLEWIG	VIGINDNTYYASNAAG

Фіг. 1А

Білова послідовність важкого ланцюга

Назва послідовності	FR3	CDR3	FR4
Ab1	ERTISRAASRTTVDLKMTSLTTHDTATVFCAR	GD1	WQGGTLVTVSS
Ab2	ERTISRDNSKXTTVYLQNNSLKASDTAVVFCAR	GD1	WQGGTLVTVSS
Ab3	KFTIHRKDNHTTVYLQNNHLKASDTAVVFCAR	GD1	WQGGTLVTVSS
Ab4	ERTISKTSSTTVDLKMTSLTTHDTATVFCAR	GD1	WQGGTLVTVSS
Ab5	ERTISRDNSKXTTVYLQNNSLKASDTAVVFCAR	GD1	WQGGTLVTVSS
Ab6	KFTIHRKDNHTTVYLQNNHLKASDTAVVFCAR	GD1	WQGGTLVTVSS
Ab7	ERTISRTSSTTVDLKMTSLTTHDTATVFCAR	GD1	WQGGTLVTVSS
Ab8	ERTISRDNSKXTTVYLQNNSLKASDTAVVFCAR	GD1	WQGGTLVTVSS
Ab9	KFTIHRKDNHTTVYLQNNHLKASDTAVVFCAR	GD1	WQGGTLVTVSS
Ab10	ERTISRDNSKXTTVYLQNNSLKASDTAVVFCAR	GD1	WQGGTLVTVSS
Ab11	ERTISKTSSTTVDLKMTSLTTHDTATVFCAR	GD1	WQGGTLVTVSS
Ab12	KFTIHRKDNHTTVYLQNNHLKASDTAVVFCAR	GD1	WQGGTLVTVSS
Ab13	KFTISKTSSTTVYLQNNSLKASDTAVVFCAR	GD1	WQGGTLVTVSS
Ab14	ERTISRDNSKXTTVYLQNNSLKASDTAVVFCAR	GD1	WQGGTLVTVSS

Фиг. 1B

Білова послідовність важкого ланцюга

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	ASTKGRSVFFLARSSKSTSGDTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV
Ab2	ASTKGRSVFFLARSSKSTSGDTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV
Ab3	ASTKGRSVFFLARSSKSTSGDTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV
Ab4	ASTKGRSVFFLARSSKSTSGDTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV
Ab5	ASTKGRSVFFLARSSKSTSGDTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV
Ab6	ASTKGRSVFFLARSSKSTSGDTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV
Ab7	ASTKGRSVFFLARSSKSTSGDTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV
Ab8	ASTKGRSVFFLARSSKSTSGDTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV
Ab9	ASTKGRSVFFLARSSKSTSGDTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV
Ab10	ASTKGRSVFFLARSSKSTSGDTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV
Ab11	ASTKGRSVFFLARSSKSTSGDTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV
Ab12	ASTKGRSVFFLARSSKSTSGDTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV
Ab13	ASTKGRSVFFLARSSKSTSGDTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV
Ab14	ASTKGRSVFFLARSSKSTSGDTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFSSSLGTQTYICNV

Фиг. 1C

Білова послідовність важкого ланцюга

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	SNKPRNTYVDKAVBEKSCDNTHTCPRCFAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab2	SNKPRNTYVDKAVBEKSCDNTHTCPRCFAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab3	SNKPRNTYVDKAVBEKSCDNTHTCPRCFAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab4	SNKPRNTYVDKAVBEKSCDNTHTCPRCFAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab5	SNKPRNTYVDKAVBEKSCDNTHTCPRCFAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab6	SNKPRNTYVDKAVBEKSCDNTHTCPRCFAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab7	SNKPRNTYVDKAVBEKSCDNTHTCPRCFAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab8	SNKPRNTYVDKAVBEKSCDNTHTCPRCFAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab9	SNKPRNTYVDKAVBEKSCDNTHTCPRCFAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab10	SNKPRNTYVDKAVBEKSCDNTHTCPRCFAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab11	SNKPRNTYVDKAVBEKSCDNTHTCPRCFAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab12	SNKPRNTYVDKAVBEKSCDNTHTCPRCFAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab13	SNKPRNTYVDKAVBEKSCDNTHTCPRCFAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab14	SNKPRNTYVDKAVBEKSCDNTHTCPRCFAPELLGGPSVFLFPPPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA

Фиг. 1D

Білкова послідовність важкого ланцюга

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	KTKRREEDQASTYKVVSVLTVLNQDWLNGKEVYKCVENKALPARIKTIENAKKQPRERQVYTLRFRREEMTKNQVSLTCLVKGQ
Ab2	KTKRREEDQASTYKVVSVLTVLNQDWLNGKEVYKCVENKALPARIKTIENAKKQPRERQVYTLRFRREEMTKNQVSLTCLVKGQ
Ab3	KTKRREEDQASTYKVVSVLTVLNQDWLNGKEVYKCVENKALPARIKTIENAKKQPRERQVYTLRFRREEMTKNQVSLTCLVKGQ
Ab4	KTKRREEDQASTYKVVSVLTVLNQDWLNGKEVYKCVENKALPARIKTIENAKKQPRERQVYTLRFRREEMTKNQVSLTCLVKGQ
Ab5	KTKRREEDQASTYKVVSVLTVLNQDWLNGKEVYKCVENKALPARIKTIENAKKQPRERQVYTLRFRREEMTKNQVSLTCLVKGQ
Ab6	KTKRREEDQASTYKVVSVLTVLNQDWLNGKEVYKCVENKALPARIKTIENAKKQPRERQVYTLRFRREEMTKNQVSLTCLVKGQ
Ab7	KTKRREEDQASTYKVVSVLTVLNQDWLNGKEVYKCVENKALPARIKTIENAKKQPRERQVYTLRFRREEMTKNQVSLTCLVKGQ
Ab8	KTKRREEDQASTYKVVSVLTVLNQDWLNGKEVYKCVENKALPARIKTIENAKKQPRERQVYTLRFRREEMTKNQVSLTCLVKGQ
Ab9	KTKRREEDQASTYKVVSVLTVLNQDWLNGKEVYKCVENKALPARIKTIENAKKQPRERQVYTLRFRREEMTKNQVSLTCLVKGQ
Ab10	KTKRREEDQASTYKVVSVLTVLNQDWLNGKEVYKCVENKALPARIKTIENAKKQPRERQVYTLRFRREEMTKNQVSLTCLVKGQ
Ab11	KTKRREEDQASTYKVVSVLTVLNQDWLNGKEVYKCVENKALPARIKTIENAKKQPRERQVYTLRFRREEMTKNQVSLTCLVKGQ
Ab12	KTKRREEDQASTYKVVSVLTVLNQDWLNGKEVYKCVENKALPARIKTIENAKKQPRERQVYTLRFRREEMTKNQVSLTCLVKGQ
Ab13	KTKRREEDQASTYKVVSVLTVLNQDWLNGKEVYKCVENKALPARIKTIENAKKQPRERQVYTLRFRREEMTKNQVSLTCLVKGQ
Ab14	KTKRREEDQASTYKVVSVLTVLNQDWLNGKEVYKCVENKALPARIKTIENAKKQPRERQVYTLRFRREEMTKNQVSLTCLVKGQ

Фіг. 1E

Білкова послідовність важкого ланцюга

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	YFSDIAYWEHNSQDRENNYKTTFFVLDSDDGDFFLYSEKLTVDKERNQDQGNVFCSDVMNEALNNHYTQKSLSLSPCK (SEQ ID NO: 1)
Ab2	YFSDIAYWEHNSQDRENNYKTTFFVLDSDDGDFFLYSEKLTVDKERNQDQGNVFCSDVMNEALNNHYTQKSLSLSPCK (SEQ ID NO: 41)
Ab3	YFSDIAYWEHNSQDRENNYKTTFFVLDSDDGDFFLYSEKLTVDKERNQDQGNVFCSDVMNEALNNHYTQKSLSLSPCK (SEQ ID NO: 81)
Ab4	YFSDIAYWEHNSQDRENNYKTTFFVLDSDDGDFFLYSEKLTVDKERNQDQGNVFCSDVMNEALNNHYTQKSLSLSPCK (SEQ ID NO: 121)
Ab5	YFSDIAYWEHNSQDRENNYKTTFFVLDSDDGDFFLYSEKLTVDKERNQDQGNVFCSDVMNEALNNHYTQKSLSLSPCK (SEQ ID NO: 161)
Ab6	YFSDIAYWEHNSQDRENNYKTTFFVLDSDDGDFFLYSEKLTVDKERNQDQGNVFCSDVMNEALNNHYTQKSLSLSPCK (SEQ ID NO: 201)
Ab7	YFSDIAYWEHNSQDRENNYKTTFFVLDSDDGDFFLYSEKLTVDKERNQDQGNVFCSDVMNEALNNHYTQKSLSLSPCK (SEQ ID NO: 241)
Ab8	YFSDIAYWEHNSQDRENNYKTTFFVLDSDDGDFFLYSEKLTVDKERNQDQGNVFCSDVMNEALNNHYTQKSLSLSPCK (SEQ ID NO: 281)
Ab9	YFSDIAYWEHNSQDRENNYKTTFFVLDSDDGDFFLYSEKLTVDKERNQDQGNVFCSDVMNEALNNHYTQKSLSLSPCK (SEQ ID NO: 321)
Ab10	YFSDIAYWEHNSQDRENNYKTTFFVLDSDDGDFFLYSEKLTVDKERNQDQGNVFCSDVMNEALNNHYTQKSLSLSPCK (SEQ ID NO: 361)
Ab11	YFSDIAYWEHNSQDRENNYKTTFFVLDSDDGDFFLYSEKLTVDKERNQDQGNVFCSDVMNEALNNHYTQKSLSLSPCK (SEQ ID NO: 401)
Ab12	YFSDIAYWEHNSQDRENNYKTTFFVLDSDDGDFFLYSEKLTVDKERNQDQGNVFCSDVMNEALNNHYTQKSLSLSPCK (SEQ ID NO: 441)
Ab13	YFSDIAYWEHNSQDRENNYKTTFFVLDSDDGDFFLYSEKLTVDKERNQDQGNVFCSDVMNEALNNHYTQKSLSLSPCK (SEQ ID NO: 481)
Ab14	YFSDIAYWEHNSQDRENNYKTTFFVLDSDDGDFFLYSEKLTVDKERNQDQGNVFCSDVMNEALNNHYTQKSLSLSPCK (SEQ ID NO: 521)

Фіг. 1F

Білкова послідовність легкого ланцюга

Назва послідовності	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QVLTQDSFSLASVGDSTVTINQ	QASQSVYENNYLA	WYQQRFGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab2	QVLTQDSFSLASVGDSTVTINQ	QASQSVYENNYLA	WYQQRFGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab3	QVLTQDSFSLASVGDSTVTINQ	QASQSVYENNYLA	WYQQRFGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab4	QVLTQDSFSLASVGDSTVTINQ	QASQSVYENNYLA	WYQQRFGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab5	QVLTQDSFSLASVGDSTVTINQ	QASQSVYENNYLA	WYQQRFGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab6	QVLTQDSFSLASVGDSTVTINQ	QASQSVYENNYLA	WYQQRFGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab7	QVLTQDSFSLASVGDSTVTINQ	QASQSVYENNYLA	WYQQRFGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab8	QVLTQDSFSLASVGDSTVTINQ	QASQSVYENNYLA	WYQQRFGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab9	QVLTQDSFSLASVGDSTVTINQ	QASQSVYENNYLA	WYQQRFGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab10	QVLTQDSFSLASVGDSTVTINQ	QASQSVYENNYLA	WYQQRFGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab11	QVLTQDSFSLASVGDSTVTINQ	QASQSVYENNYLA	WYQQRFGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab12	QVLTQDSFSLASVGDSTVTINQ	QASQSVYENNYLA	WYQQRFGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab13	QVLTQDSFSLASVGDSTVTINQ	QASQSVYENNYLA	WYQQRFGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab14	QVLTQDSFSLASVGDSTVTINQ	QASQSVYENNYLA	WYQQRFGQPPKQLIY	STSTLAS

Фіг. 1F

Білкова послідовність легкого ланцюга

Назва послідов- ності	FR1	CH1	FR2	CH2
Ab1	QVLTQTAEPVSGAAGSTVTINC	QASQSVYIMBYLA	WYQQRKPKVFKQLIY	STSTLAS
Ab2	QVLTQSPFSLGASVGDHVTINC	QASQSVYIMBYLA	WYQQRKPKVFKQLIY	STSTLAS
Ab3	QVLTQSPFSLGASVGDHVTINC	QASQSVYIMBYLA	WYQQRKPKVFKQLIY	STSTLAS
Ab4	QVLTQTAEPVSGAAGSTVTINC	QASQSVYIMBYLA	WYQQRKPKVFKQLIY	STSTLAS
Ab5	QVLTQSPFSLGASVGDHVTINC	QASQSVYIMBYLA	WYQQRKPKVFKQLIY	STSTLAS
Ab6	QVLTQSPFSLGASVGDHVTINC	QASQSVYIMBYLA	WYQQRKPKVFKQLIY	STSTLAS
Ab7	QVLTQTAEPVSGAAGSTVTINC	QASQSVYIMBYLA	WYQQRKPKVFKQLIY	STSTLAS
Ab8	QVLTQSPFSLGASVGDHVTINC	QASQSVYIMBYLA	WYQQRKPKVFKQLIY	STSTLAS
Ab9	QVLTQTAEPVSGAAGSTVTINC	QASQSVYIMBYLA	WYQQRKPKVFKQLIY	STSTLAS
Ab10	QVLTQSPFSLGASVGDHVTINC	QASQSVYIMBYLA	WYQQRKPKVFKQLIY	STSTLAS
Ab11	QVLTQTAEPVSGAAGSTVTINC	QASQSVYIMBYLA	WYQQRKPKVFKQLIY	STSTLAS
Ab12	QVLTQSPFSLGASVGDHVTINC	QASQSVYIMBYLA	WYQQRKPKVFKQLIY	STSTLAS
Ab13	ATVMTQTSPSSKSTVPVCDTPTINC	QASQSVYIMBYLA	WYQQRKPKVFKQLIY	STSTLAS
Ab14	QVLTQSPFSLGASVGDHVTINC	QASQSVYIMBYLA	WYQQRKPKVFKQLIY	STSTLAS

Фіг. 2A

Білкова послідовність легкого ланцюга

Назва послідов- ності	FR3	CH3	FR4
Ab1	GVFERHFGSGSGTDFTLTISGLQPSDVATYIC	LGSYDCSTGDCPV	FGGSTRVVEIKK
Ab2	GVFERHFGSGSGTDFTLTISGLQPSDVATYIC	LGSYDCSTGDCPV	FGGSTRVVEIKK
Ab3	GVFERHFGSGSGTDFTLTISGLQPSDVATYIC	LGSYDCSTGDCPV	FGGSTRVVEIKK
Ab4	GVFERHFGSGSGTDFTLTISGLQPSDVATYIC	LGSYDCSTGDCPV	FGGSTRVVEIKK
Ab5	GVFERHFGSGSGTDFTLTISGLQPSDVATYIC	LGSYDCSTGDCPV	FGGSTRVVEIKK
Ab6	GVFERHFGSGSGTDFTLTISGLQPSDVATYIC	LGSYDCSTGDCPV	FGGSTRVVEIKK
Ab7	GVFERHFGSGSGTDFTLTISGLQPSDVATYIC	LGSYDCSTGDCPV	FGGSTRVVEIKK
Ab8	GVFERHFGSGSGTDFTLTISGLQPSDVATYIC	LGSYDCSTGDCPV	FGGSTRVVEIKK
Ab9	GVFERHFGSGSGTDFTLTISGLQPSDVATYIC	LGSYDCSTGDCPV	FGGSTRVVEIKK
Ab10	GVFERHFGSGSGTDFTLTISGLQPSDVATYIC	LGSYDCSTGDCPV	FGGSTRVVEIKK
Ab11	GVFERHFGSGSGTDFTLTISGLQPSDVATYIC	LGSYDCSTGDCPV	FGGSTRVVEIKK
Ab12	GVFERHFGSGSGTDFTLTISGLQPSDVATYIC	LGSYDCSTGDCPV	FGGSTRVVEIKK
Ab13	GVFERHFGSGSGTDFTLTISGLQPSDVATYIC	GGTRSDSVDCVA	FGGSTRVVEIKK
Ab14	GVFERHFGSGSGTDFTLTISGLQPSDVATYIC	LGSYDCSTGDCPV	FGGSTRVVEIKK

Фіг. 2B

Білкова послідовність легкого ланцюга

Назва послідов- ності	Константна ділянка
Ab1	TVAAAPSVYIFRRSDQQLKSGTASVVCLLSNFYFRBAKVQXNVUNALQSGNSQSEVTEQDSKSDTYSLSTLTLSKADYKXNKVYA
Ab2	TVAAAPSVYIFRRSDQQLKSGTASVVCLLSNFYFRBAKVQXNVUNALQSGNSQSEVTEQDSKSDTYSLSTLTLSKADYKXNKVYA
Ab3	TVAAAPSVYIFRRSDQQLKSGTASVVCLLSNFYFRBAKVQXNVUNALQSGNSQSEVTEQDSKSDTYSLSTLTLSKADYKXNKVYA
Ab4	TVAAAPSVYIFRRSDQQLKSGTASVVCLLSNFYFRBAKVQXNVUNALQSGNSQSEVTEQDSKSDTYSLSTLTLSKADYKXNKVYA
Ab5	TVAAAPSVYIFRRSDQQLKSGTASVVCLLSNFYFRBAKVQXNVUNALQSGNSQSEVTEQDSKSDTYSLSTLTLSKADYKXNKVYA
Ab6	TVAAAPSVYIFRRSDQQLKSGTASVVCLLSNFYFRBAKVQXNVUNALQSGNSQSEVTEQDSKSDTYSLSTLTLSKADYKXNKVYA
Ab7	TVAAAPSVYIFRRSDQQLKSGTASVVCLLSNFYFRBAKVQXNVUNALQSGNSQSEVTEQDSKSDTYSLSTLTLSKADYKXNKVYA
Ab8	TVAAAPSVYIFRRSDQQLKSGTASVVCLLSNFYFRBAKVQXNVUNALQSGNSQSEVTEQDSKSDTYSLSTLTLSKADYKXNKVYA
Ab9	TVAAAPSVYIFRRSDQQLKSGTASVVCLLSNFYFRBAKVQXNVUNALQSGNSQSEVTEQDSKSDTYSLSTLTLSKADYKXNKVYA
Ab10	TVAAAPSVYIFRRSDQQLKSGTASVVCLLSNFYFRBAKVQXNVUNALQSGNSQSEVTEQDSKSDTYSLSTLTLSKADYKXNKVYA
Ab11	TVAAAPSVYIFRRSDQQLKSGTASVVCLLSNFYFRBAKVQXNVUNALQSGNSQSEVTEQDSKSDTYSLSTLTLSKADYKXNKVYA
Ab12	TVAAAPSVYIFRRSDQQLKSGTASVVCLLSNFYFRBAKVQXNVUNALQSGNSQSEVTEQDSKSDTYSLSTLTLSKADYKXNKVYA
Ab13	TVAAAPSVYIFRRSDQQLKSGTASVVCLLSNFYFRBAKVQXNVUNALQSGNSQSEVTEQDSKSDTYSLSTLTLSKADYKXNKVYA
Ab14	TVAAAPSVYIFRRSDQQLKSGTASVVCLLSNFYFRBAKVQXNVUNALQSGNSQSEVTEQDSKSDTYSLSTLTLSKADYKXNKVYA

Фіг. 2C

Білова послідовність легкого ланцюга

Назва послідовності	Константна ділянка
Ab1	CEVTHQGLSSRVTKERFNGHC (SEQ ID NO: 21)
Ab2	CEVTHQGLSSRVTKERFNGHC (SEQ ID NO: 61)
Ab3	CEVTHQGLSSRVTKERFNGHC (SEQ ID NO: 101)
Ab4	CEVTHQGLSSRVTKERFNGHC (SEQ ID NO: 141)
Ab5	CEVTHQGLSSRVTKERFNGHC (SEQ ID NO: 181)
Ab6	CEVTHQGLSSRVTKERFNGHC (SEQ ID NO: 221)
Ab7	CEVTHQGLSSRVTKERFNGHC (SEQ ID NO: 261)
Ab8	CEVTHQGLSSRVTKERFNGHC (SEQ ID NO: 301)
Ab9	CEVTHQGLSSRVTKERFNGHC (SEQ ID NO: 341)
Ab10	CEVTHQGLSSRVTKERFNGHC (SEQ ID NO: 381)
Ab11	CEVTHQGLSSRVTKERFNGHC (SEQ ID NO: 421)
Ab12	CEVTHQGLSSRVTKERFNGHC (SEQ ID NO: 461)
Ab13	CEVTHQGLSSRVTKERFNGHC (SEQ ID NO: 501)
Ab14	CEVTHQGLSSRVTKERFNGHC (SEQ ID NO: 541)

Fig. 2D

ДНК-послідовність важкого ланцюга

Назва послідовності	FR1
Ab1	CAGTGGCTGAGGAAGTCCGGGGTCCGGTGGTCAAGCCCTGGGACACCCCTGACACTCAACCTGCACAGTCTCTGGAATCGAAGCTCAGT
Ab2	CAGCTGCACCTCTGTGAGTCTCTGGGGAGCCCTTGGTCCAGCCCTGGGGGGTCCCTGAGACTGTCCCTGTGCAAGTCTCTGCAATCGAAGCTCAGT
Ab3	CAGCTGCACCTCTGTGAGTCTCTGGGGAGCCCTTGGTCCAGCCCTGGGGGGTCCCTGAGACTGTCCCTGTGCAAGTCTCTGCAATCGAAGCTCAGT
Ab4	CAGTCTGTGGAAGCAATCTGGGGGGTCCCTGAGTCAAGCCCTGGGGAGACCCCTGACACTCAACCTGTTCCTGTCTCTGCAATCGAAGCTCAGT
Ab5	GAGGTGCACCTCTGTGAGTCTCTGGGGAGCCCTTGGTCCAGCCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTCTGTGCAAGTCTCTGCAATCGAAGCTCAGT
Ab6	GAGGTGCACCTCTGTGAGTCTCTGGGGAGCCCTTGGTCCAGCCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTCTGTGCAAGTCTCTGCAATCGAAGCTCAGT
Ab7	CAGGTGCACCTCTGTGAGTCTCTGGGGAGCCCTTGGTCCAGCCCTGGGGAGACCCCTGACACTCAACCTGCACAGCTCTCTGGAATCGAAGCTCAGT
Ab8	CAGGTGCACCTCTGTGAGTCTCTGGGGAGCCCTTGGTCCAGCCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTCTGTGCAAGTCTCTGGAATCGAAGCTCAGT
Ab9	CAGTGGCTGAGGAAGTCCGGGGTCCGGTGGTCAAGCCCTGGGACACCCCTGACACTCAACCTGCACAGTCTCTGGAATCGAAGCTCAGT
Ab10	CAGGTGCACCTCTGTGAGTCTCTGGGGAGCCCTTGGTCCAGCCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTCTGTGCAAGTCTCTGGAATCGAAGCTCAGT
Ab11	CAGTCTGTGGAAGCAATCTGGGGGGTCCCTGAGTCAAGCCCTGGGGAGACCCCTGACACTCAACCTGTTCCTGTCTCTGCAATCGAAGCTCAGT
Ab12	GAGGTGCACCTCTGTGAGTCTCTGGGGAGCCCTTGGTCCAGCCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTCTGTGCAAGTCTCTGGAATCGAAGCTCAGT
Ab13	CAGTCTGTGGAAGCAATCTGGGGGGTCCCTGAGTCAAGCCCTGGGGAGACCCCTGACACTCAACCTGTTCCTGTCTCTGCAATCGAAGCTCAGT
Ab14	CAGGTGCACCTCTGTGAGTCTCTGGGGAGCCCTTGGTCCAGCCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTCTGTGCAAGTCTCTGGAATCGAAGCTCAGT

Fig. 3A

ДНК-послідовність важкого ланцюга

Назва послідовності	FR1	FR2
Ab1	AGCTACTACATGCAA	TGGGTTCGGTACGGTCTCAGGAAAGGGGTGGAATGGAATGGA
Ab2	AGCTACTACATGCAA	TGGGTTCGGTACGGTCTCAGGAAAGGGGTGGAATGGAATGGA
Ab3	AGCTACTACATGCAA	TGGGTTCGGTACGGTCTCAGGAAAGGGGTGGAATGGAATGGA
Ab4	GGTACTACATGCAAC	TGGGTTCGGTACGGTCTCAGGAAAGGGGTGGAATGGAATGGA
Ab5	GGTACTACATGCAAC	TGGGTTCGGTACGGTCTCAGGAAAGGGGTGGAATGGAATGGA
Ab6	GGTACTACATGCAAC	TGGGTTCGGTACGGTCTCAGGAAAGGGGTGGAATGGAATGGA
Ab7	AGCTACTACATGCAA	TGGGTTCGGTACGGTCTCAGGAAAGGGGTGGAATGGAATGGA
Ab8	AGCTACTACATGCAA	TGGGTTCGGTACGGTCTCAGGAAAGGGGTGGAATGGAATGGA
Ab9	AGCTACTACATGCAA	TGGGTTCGGTACGGTCTCAGGAAAGGGGTGGAATGGAATGGA
Ab10	AGCTACTACATGCAA	TGGGTTCGGTACGGTCTCAGGAAAGGGGTGGAATGGAATGGA
Ab11	AGCTACTACATGCAA	TGGGTTCGGTACGGTCTCAGGAAAGGGGTGGAATGGAATGGA
Ab12	AGCTACTACATGCAA	TGGGTTCGGTACGGTCTCAGGAAAGGGGTGGAATGGAATGGA
Ab13	AGCTACTACATGCAA	TGGGTTCGGTACGGTCTCAGGAAAGGGGTGGAATGGAATGGA
Ab14	AGCTACTACATGCAA	TGGGTTCGGTACGGTCTCAGGAAAGGGGTGGAATGGAATGGA

Fig. 3B

ДНК-ПОСЛІДОВІСТЬ ВАЖКОГО ДІАНОЗУ

Назва дослідження	СДВЗ
Ab1	GTGATTGGTATTAATGCAACACATACCTACGCGAGCTGGGGCGAAGG
Ab2	GTGATTGGTATCAATGTAACACATACCTACGCGAGCTGGGGCGAAGG
Ab3	GTGATTGGTATCAATGTAACACATACCTACGCGAGCTGGGGCGAAGG
Ab4	GTGATTGGTATTAATGCAACACATACCTACGCGAGCTGGGGCGAAGG
Ab5	GTGATTGGTATTAATGCAACACATACCTACGCGAGCTGGGGCGAAGG
Ab6	GTGATTGGTATTAATGCAACACATACCTACGCGAGCTGGGGCGAAGG
Ab7	GTGATTGGTATTAATGCAACACATACCTACGCGAGCTGGGGCGAAGG
Ab8	GTGATTGGTATTAATGCAACACATACCTACGCGAGCTGGGGCGAAGG
Ab9	GTGATTGGTATTAATGCAACACATACCTACGCGAGCTGGGGCGAAGG
Ab10	GTGATTGGTATTAATGCAACACATACCTACGCGAGCTGGGGCGAAGG
Ab11	GTGATTGGTATTAATGCAACACATACCTACGCGAGCTGGGGCGAAGG
Ab12	GTGATTGGTATTAATGCAACACATACCTACGCGAGCTGGGGCGAAGG
Ab13	GTGATTGGTATTAATGCAACACATACCTACGCGAGCTGGGGCGAAGG
Ab14	GTGATTGGTATTAATGCAACACATACCTACGCGAGCTGGGGCGAAGG

Fig. 3C

ДНК-послідовність важкого ланцюга

Назва послідовності	FP3
Ab1	CGATTTCACATCTCCAGAGCTCTCTGTACACAGGTGTGATCTGAAATGACCTGTGTGACAAACCGAGGACACCTGGCCACCTATTTCCTGTGTACAG
Ab2	CGATTTCACACATCTCCAGAGACCAATTCGAAAGACACCCAGCTGTATCTGTGAAATGAAACAGCCTGTGACAGGTGAGGACACCTGTCTGTGATTTCTGTGTACAG
Ab3	CGATTTCACATCTCCAGAGACCAATTCGAAAGACACCCAGCTGTATCTGTGAAATGAAACAGCCTGTGACAGGTGAGGACACCTGTCTGTGATTTCTGTGTACAG
Ab4	CGATTTCACACATCTCCAGAGACCAATTCGAAAGACACCCAGCTGTATCTGTGAAATGAAACAGCCTGTGACAGGTGAGGACACCTGTCTGTGATTTCTGTGTACAG
Ab5	CGATTTCACATCTCCAGAGACCAATTCGAAAGACACCCAGCTGTATCTGTGAAATGAAACAGCCTGTGACAGGTGAGGACACCTGTCTGTGATTTCTGTGTACAG
Ab6	CGATTTCACACATCTCCAGAGACCAATTCGAAAGACACCCAGCTGTATCTGTGAAATGAAACAGCCTGTGACAGGTGAGGACACCTGTCTGTGATTTCTGTGTACAG
Ab7	CGATTTCACATCTCCAGAGACCAATTCGAAAGACACCCAGCTGTATCTGTGAAATGAAACAGCCTGTGACAGGTGAGGACACCTGTCTGTGATTTCTGTGTACAG
Ab8	CGATTTCACACATCTCCAGAGACCAATTCGAAAGACACCCAGCTGTATCTGTGAAATGAAACAGCCTGTGACAGGTGAGGACACCTGTCTGTGATTTCTGTGTACAG
Ab9	CGATTTCACATCTCCAGAGACCAATTCGAAAGACACCCAGCTGTATCTGTGAAATGAAACAGCCTGTGACAGGTGAGGACACCTGTCTGTGATTTCTGTGTACAG
Ab10	CGATTTCACACATCTCCAGAGACCAATTCGAAAGACACCCAGCTGTATCTGTGAAATGAAACAGCCTGTGACAGGTGAGGACACCTGTCTGTGATTTCTGTGTACAG
Ab11	CGATTTCACATCTCCAGAGACCAATTCGAAAGACACCCAGCTGTATCTGTGAAATGAAACAGCCTGTGACAGGTGAGGACACCTGTCTGTGATTTCTGTGTACAG
Ab12	CGATTTCACACATCTCCAGAGACCAATTCGAAAGACACCCAGCTGTATCTGTGAAATGAAACAGCCTGTGACAGGTGAGGACACCTGTCTGTGATTTCTGTGTACAG
Ab13	CGATTTCACATCTCCAGAGACCAATTCGAAAGACACCCAGCTGTATCTGTGAAATGAAACAGCCTGTGACAGGTGAGGACACCTGTCTGTGATTTCTGTGTACAG
Ab14	CGATTTCACACATCTCCAGAGACCAATTCGAAAGACACCCAGCTGTATCTGTGAAATGAAACAGCCTGTGACAGGTGAGGACACCTGTCTGTGATTTCTGTGTACAG

Fig. 3D

ДНК-последовательность важкого ланцюга

[illegible]

Fig. 3F

ДНК-ПОСЛІДОВІСТЬ ВАЖКОГО ЗАМЦЮГА

Назва посидов- ності	Константин ділянка
Ab1	CTGAGCAGAGGAGGCTGTGCACACCTTCCCGGCTGTGTCTACAGCTCTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGGAGAGCTGTGTACACCTGTCCCTGCAGAGAG
Ab2	CTGAGCAGAGGAGGCTGTGCACACCTTCCCGGCTGTGTCTACAGCTCTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGGAGAGCTGTGTACACCTGTCCCTGCAGAGAG
Ab3	CTGAGCAGAGGAGGCTGTGCACACCTTCCCGGCTGTGTCTACAGCTCTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGGAGAGCTGTGTACACCTGTCCCTGCAGAGAG
Ab4	CTGAGCAGAGGAGGCTGTGCACACCTTCCCGGCTGTGTCTACAGCTCTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGGAGAGCTGTGTACACCTGTCCCTGCAGAGAG
Ab5	CTGAGCAGAGGAGGCTGTGCACACCTTCCCGGCTGTGTCTACAGCTCTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGGAGAGCTGTGTACACCTGTCCCTGCAGAGAG
Ab6	CTGAGCAGAGGAGGCTGTGCACACCTTCCCGGCTGTGTCTACAGCTCTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGGAGAGCTGTGTACACCTGTCCCTGCAGAGAG
Ab7	CTGAGCAGAGGAGGCTGTGCACACCTTCCCGGCTGTGTCTACAGCTCTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGGAGAGCTGTGTACACCTGTCCCTGCAGAGAG
Ab8	CTGAGCAGAGGAGGCTGTGCACACCTTCCCGGCTGTGTCTACAGCTCTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGGAGAGCTGTGTACACCTGTCCCTGCAGAGAG
Ab9	CTGAGCAGAGGAGGCTGTGCACACCTTCCCGGCTGTGTCTACAGCTCTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGGAGAGCTGTGTACACCTGTCCCTGCAGAGAG
Ab10	CTGAGCAGAGGAGGCTGTGCACACCTTCCCGGCTGTGTCTACAGCTCTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGGAGAGCTGTGTACACCTGTCCCTGCAGAGAG
Ab11	CTGAGCAGAGGAGGCTGTGCACACCTTCCCGGCTGTGTCTACAGCTCTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGGAGAGCTGTGTACACCTGTCCCTGCAGAGAG
Ab12	CTGAGCAGAGGAGGCTGTGCACACCTTCCCGGCTGTGTCTACAGCTCTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGGAGAGCTGTGTACACCTGTCCCTGCAGAGAG
Ab13	CTGAGCAGAGGAGGCTGTGCACACCTTCCCGGCTGTGTCTACAGCTCTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGGAGAGCTGTGTACACCTGTCCCTGCAGAGAG
Ab14	CTGAGCAGAGGAGGCTGTGCACACCTTCCCGGCTGTGTCTACAGCTCTCTCAAGACTCTACTCCCTCAGGAGAGCTGTGTACACCTGTCCCTGCAGAGAG

Fig. 3G

ДНК-послідовність важкого ланцюга

Назва послідов- ності	Константна ділянка
Ab1	TTGGGCACCCAGAGCTTACATCTTGCACAGCTGAATCACAAGCCCAAGCAACCCCAAGCTGGACACAGAGAGTTCAGGCCCAATCTTTGTGCACAA
Ab2	TTGGGCACCCAGAGCTTACATCTTGCACAGCTGAATCACAAGCCCAAGCAACCCCAAGCTGGACACAGAGAGTTCAGGCCCAATCTTTGTGCACAA
Ab3	TTGGGCACCCAGAGCTTACATCTTGCACAGCTGAATCACAAGCCCAAGCAACCCCAAGCTGGACACAGAGAGTTCAGGCCCAATCTTTGTGCACAA
Ab4	TTGGGCACCCAGAGCTTACATCTTGCACAGCTGAATCACAAGCCCAAGCAACCCCAAGCTGGACACAGAGAGTTCAGGCCCAATCTTTGTGCACAA
Ab5	TTGGGCACCCAGAGCTTACATCTTGCACAGCTGAATCACAAGCCCAAGCAACCCCAAGCTGGACACAGAGAGTTCAGGCCCAATCTTTGTGCACAA
Ab6	TTGGGCACCCAGAGCTTACATCTTGCACAGCTGAATCACAAGCCCAAGCAACCCCAAGCTGGACACAGAGAGTTCAGGCCCAATCTTTGTGCACAA
Ab7	TTGGGCACCCAGAGCTTACATCTTGCACAGCTGAATCACAAGCCCAAGCAACCCCAAGCTGGACACAGAGAGTTCAGGCCCAATCTTTGTGCACAA
Ab8	TTGGGCACCCAGAGCTTACATCTTGCACAGCTGAATCACAAGCCCAAGCAACCCCAAGCTGGACACAGAGAGTTCAGGCCCAATCTTTGTGCACAA
Ab9	TTGGGCACCCAGAGCTTACATCTTGCACAGCTGAATCACAAGCCCAAGCAACCCCAAGCTGGACACAGAGAGTTCAGGCCCAATCTTTGTGCACAA
Ab10	TTGGGCACCCAGAGCTTACATCTTGCACAGCTGAATCACAAGCCCAAGCAACCCCAAGCTGGACACAGAGAGTTCAGGCCCAATCTTTGTGCACAA
Ab11	TTGGGCACCCAGAGCTTACATCTTGCACAGCTGAATCACAAGCCCAAGCAACCCCAAGCTGGACACAGAGAGTTCAGGCCCAATCTTTGTGCACAA
Ab12	TTGGGCACCCAGAGCTTACATCTTGCACAGCTGAATCACAAGCCCAAGCAACCCCAAGCTGGACACAGAGAGTTCAGGCCCAATCTTTGTGCACAA
Ab13	TTGGGCACCCAGAGCTTACATCTTGCACAGCTGAATCACAAGCCCAAGCAACCCCAAGCTGGACACAGAGAGTTCAGGCCCAATCTTTGTGCACAA
Ab14	TTGGGCACCCAGAGCTTACATCTTGCACAGCTGAATCACAAGCCCAAGCAACCCCAAGCTGGACACAGAGAGTTCAGGCCCAATCTTTGTGCACAA

Fig. 3H

ДНК-послідовність важкого ланцюга

Назва послідовності	Константина дітяки
Ab1	ATCTACACATATGCCACAGTGTGCCAGTCACTTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTGCCCCGAAACCCAGGACACCGCTCTGT
Ab2	ATCTACACATATGCCACAGTGTGCCAGTCACTTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTGCCCCGAAACCCAGGACACCGCTCTGT
Ab3	ACTTACACATATGCCACAGTGTGCCAGTCACTTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTGCCCCGAAACCCAGGACACCGCTCTGT
Ab4	ATCTACACATATGCCACAGTGTGCCAGTCACTTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTGCCCCGAAACCCAGGACACCGCTCTGT
Ab5	ATCTACACATATGCCACAGTGTGCCAGTCACTTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTGCCCCGAAACCCAGGACACCGCTCTGT
Ab6	ATCTACACATATGCCACAGTGTGCCAGTCACTTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTGCCCCGAAACCCAGGACACCGCTCTGT
Ab7	ATCTACACATATGCCACAGTGTGCCAGTCACTTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTGCCCCGAAACCCAGGACACCGCTCTGT
Ab8	ACTTACACATATGCCACAGTGTGCCAGTCACTTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTGCCCCGAAACCCAGGACACCGCTCTGT
Ab9	ACTTACACATATGCCACAGTGTGCCAGTCACTTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTGCCCCGAAACCCAGGACACCGCTCTGT
Ab10	ATCTACACATATGCCACAGTGTGCCAGTCACTTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTGCCCCGAAACCCAGGACACCGCTCTGT
Ab11	ATCTACACATATGCCACAGTGTGCCAGTCACTTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTGCCCCGAAACCCAGGACACCGCTCTGT
Ab12	ATCTACACATATGCCACAGTGTGCCAGTCACTTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTGCCCCGAAACCCAGGACACCGCTCTGT
Ab13	ACTTACACATATGCCACAGTGTGCCAGTCACTTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTGCCCCGAAACCCAGGACACCGCTCTGT
Ab14	ATCTACACATATGCCACAGTGTGCCAGTCACTTCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTTGCCCCGAAACCCAGGACACCGCTCTGT

Fig. 31

ДНК-послідовність важкого ланцюга

Назва послідов- ності	Константин ділянка
Ab1	CCCCAGAACCCAGGTTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC
Ab2	CCCCAGAACCCAGGTTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC
Ab3	CCCCAGAACCCAGGTTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC
Ab4	CCCCAGAACCCAGGTTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC
Ab5	CCCCAGAACCCAGGTTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC
Ab6	CCCCAGAACCCAGGTTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC
Ab7	CCCCAGAACCCAGGTTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC
Ab8	CCCCAGAACCCAGGTTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC
Ab9	CCCCAGAACCCAGGTTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC
Ab10	CCCCAGAACCCAGGTTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC
Ab11	CCCCAGAACCCAGGTTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC
Ab12	CCCCAGAACCCAGGTTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC
Ab13	CCCCAGAACCCAGGTTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC
Ab14	CCCCAGAACCCAGGTTGTACACCTTCCCCCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACAGGTCAGCCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTC

Fig. 3M

ДНК-послідовність важкого ланцюга

Назва послідов- ності	Константин ділянка
Ab1	TATCCSAGGAGATCCGCTGGAATGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACCCAGCCTCCGCTGCTGACTCCGACCGC
Ab2	TATCCSAGGAGATCCGCTGGAATGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACCCAGCCTCCGCTGCTGACTCCGACCGC
Ab3	TATCCSAGGAGATCCGCTGGAATGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACCCAGCCTCCGCTGCTGACTCCGACCGC
Ab4	TATCCSAGGAGATCCGCTGGAATGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACCCAGCCTCCGCTGCTGACTCCGACCGC
Ab5	TATCCSAGGAGATCCGCTGGAATGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACCCAGCCTCCGCTGCTGACTCCGACCGC
Ab6	TATCCSAGGAGATCCGCTGGAATGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACCCAGCCTCCGCTGCTGACTCCGACCGC
Ab7	TATCCSAGGAGATCCGCTGGAATGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACCCAGCCTCCGCTGCTGACTCCGACCGC
Ab8	TATCCSAGGAGATCCGCTGGAATGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACCCAGCCTCCGCTGCTGACTCCGACCGC
Ab9	TATCCSAGGAGATCCGCTGGAATGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACCCAGCCTCCGCTGCTGACTCCGACCGC
Ab10	TATCCSAGGAGATCCGCTGGAATGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACCCAGCCTCCGCTGCTGACTCCGACCGC
Ab11	TATCCSAGGAGATCCGCTGGAATGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACCCAGCCTCCGCTGCTGACTCCGACCGC
Ab12	TATCCSAGGAGATCCGCTGGAATGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACCCAGCCTCCGCTGCTGACTCCGACCGC
Ab13	TATCCSAGGAGATCCGCTGGAATGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACCCAGCCTCCGCTGCTGACTCCGACCGC
Ab14	TATCCSAGGAGATCCGCTGGAATGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACCCAGCCTCCGCTGCTGACTCCGACCGC

Fig. 3N

ДНК-послідовність важкого ланцюга

Назва послідов- ності	Константин ділянка
Ab1	TGCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCCTTGGACAAAGCCAGTGGGACGAGGAGAGGCTTTCTCATGCTCCGCTGATGCATGAGGCTCTG
Ab2	TGCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCCTTGGACAAAGCCAGTGGGACGAGGAGAGGCTTTCTCATGCTCCGCTGATGCATGAGGCTCTG
Ab3	TGCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCCTTGGACAAAGCCAGTGGGACGAGGAGAGGCTTTCTCATGCTCCGCTGATGCATGAGGCTCTG
Ab4	TGCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCCTTGGACAAAGCCAGTGGGACGAGGAGAGGCTTTCTCATGCTCCGCTGATGCATGAGGCTCTG
Ab5	TGCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCCTTGGACAAAGCCAGTGGGACGAGGAGAGGCTTTCTCATGCTCCGCTGATGCATGAGGCTCTG
Ab6	TGCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCCTTGGACAAAGCCAGTGGGACGAGGAGAGGCTTTCTCATGCTCCGCTGATGCATGAGGCTCTG
Ab7	TGCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCCTTGGACAAAGCCAGTGGGACGAGGAGAGGCTTTCTCATGCTCCGCTGATGCATGAGGCTCTG
Ab8	TGCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCCTTGGACAAAGCCAGTGGGACGAGGAGAGGCTTTCTCATGCTCCGCTGATGCATGAGGCTCTG
Ab9	TGCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCCTTGGACAAAGCCAGTGGGACGAGGAGAGGCTTTCTCATGCTCCGCTGATGCATGAGGCTCTG
Ab10	TGCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCCTTGGACAAAGCCAGTGGGACGAGGAGAGGCTTTCTCATGCTCCGCTGATGCATGAGGCTCTG
Ab11	TGCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCCTTGGACAAAGCCAGTGGGACGAGGAGAGGCTTTCTCATGCTCCGCTGATGCATGAGGCTCTG
Ab12	TGCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCCTTGGACAAAGCCAGTGGGACGAGGAGAGGCTTTCTCATGCTCCGCTGATGCATGAGGCTCTG
Ab13	TGCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCCTTGGACAAAGCCAGTGGGACGAGGAGAGGCTTTCTCATGCTCCGCTGATGCATGAGGCTCTG
Ab14	TGCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCCTTGGACAAAGCCAGTGGGACGAGGAGAGGCTTTCTCATGCTCCGCTGATGCATGAGGCTCTG

Fig. 3O

ДНК-послідовність важкого ланцюга

[illegible]

Fig. 3P

ДНК-костяковина, легкого зенного

[illegible]

Dir. 4A

ДНК-послідовність легкого ланцюга

Назва посидов- нової	CDR3	FR2
Ab1	CAGGCCAATTCAGAGTGTTTATATATTAACAACCTACCTTAGGC	TGGTATATCGCAGAAACCCAGGGCAGGCTCCCAAGCACTGATCTAT
Ab2	CAGGCCAATTCAGAGTGTTTATATATTAACAACCTACCTTAGGC	TGGTATATCGCAGAAACCCAGGGCAGGCTCCCAAGCACTGATCTAT
Ab3	CAGGCCAATTCAGAGTGTTTATATATTAACAACCTACCTTAGGC	TGGTATATCGCAGAAACCCAGGGCAGGCTCCCAAGCACTGATCTAT
Ab4	CAGGCCAATTCAGAGTGTTTATATATTAACAACCTACCTTAGGC	TGGTATATCGCAGAAACCCAGGGCAGGCTCCCAAGCACTGATCTAT
Ab5	CAGGCCAATTCAGAGTGTTTATATATTAACAACCTACCTTAGGC	TGGTATATCGCAGAAACCCAGGGCAGGCTCCCAAGCACTGATCTAT
Ab6	CAGGCCAATTCAGAGTGTTTATATATTAACAACCTACCTTAGGC	TGGTATATCGCAGAAACCCAGGGCAGGCTCCCAAGCACTGATCTAT
Ab7	CAGGCCAATTCAGAGTGTTTATATATTAACAACCTACCTTAGGC	TGGTATATCGCAGAAACCCAGGGCAGGCTCCCAAGCACTGATCTAT
Ab8	CAGGCCAATTCAGAGTGTTTATATATTAACAACCTACCTTAGGC	TGGTATATCGCAGAAACCCAGGGCAGGCTCCCAAGCACTGATCTAT
Ab9	CAGGCCAATTCAGAGTGTTTATATATTAACAACCTACCTTAGGC	TGGTATATCGCAGAAACCCAGGGCAGGCTCCCAAGCACTGATCTAT
Ab10	CAGGCCAATTCAGAGTGTTTATATATTAACAACCTACCTTAGGC	TGGTATATCGCAGAAACCCAGGGCAGGCTCCCAAGCACTGATCTAT
Ab11	CAGGCCAATTCAGAGTGTTTATATATTAACAACCTACCTTAGGC	TGGTATATCGCAGAAACCCAGGGCAGGCTCCCAAGCACTGATCTAT
Ab12	CAGGCCAATTCAGAGTGTTTATATATTAACAACCTACCTTAGGC	TGGTATATCGCAGAAACCCAGGGCAGGCTCCCAAGCACTGATCTAT
Ab13	CAGGCCAATTCAGAGTGTTTATATATTAACAACCTACCTTAGGC	TGGTATATCGCAGAAACCCAGGGCAGGCTCCCAAGCACTGATCTAT
Ab14	CAGGCCAATTCAGAGTGTTTATATATTAACAACCTACCTTAGGC	TGGTATATCGCAGAAACCCAGGGCAGGCTCCCAAGCACTGATCTAT

Fig. 46

ДНК-ассистировать перенос информации

Назва послідовності	CDR2	FR3
Ab1	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATTCGGGCTTCAGAGGCACTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCAACA
Ab2	TCCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGAGTGGATCTGGACAGAGTTCACTCTCAACA
Ab3	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCTTTCAGTGGAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCAACA
Ab4	GATGCATCCACTCTGGGCTCT	GGGGTCCCATCTGGGCTTCAGGCGCATGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCAACA
Ab5	GATGCATCCACTCTGGGCTCT	GGGGTCCCATCTCTGGTTCAGTGGAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCAACA
Ab6	GATGCATCCACTCTGGGCTCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCAACA
Ab7	TCCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATTCGGGAGTTCAGAGGAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCAACA
Ab8	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCTCTGTTTCAGTGGGAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCAACA
Ab9	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCTGGGAGTTCAGAGGAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCAACA
Ab10	TCTACATCCACTCTGGGCTCT	GGGGTCCCATCTCTTTCAGTGGAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCAACA
Ab11	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATTCGGGAGTTCAGAGGCACTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCAACA
Ab12	TCCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGAGTGGATCTGGACAGAGTTCACTCTCAACA
Ab13	GATGCATCCAGAGTGGCATCT	GGGGTCCCATCTGGGCTTCAGGCGCATGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCAACA
Ab14	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCTGTTTCAGTGGAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCAACA

Fig. 4C

ДНК-послідовність легкого запущеного

Назва послыдов- ности	FR1	CDR3
Ab1	TCACGCGACGCTGCAGCTGTGCGCGATGCTGCGCACTTACTACTCTT	CTAGGCAGTTATGATTCGTAGTACTGCTGATTTGTTTGTGTT
Ab2	TCACGCGACGCTGCAGCGCTGGAAGATGTTGCAACTTTATTTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTCGTAGTACTGCTGCGTGATTTGTTTGTGTT
Ab3	TCACGCGACGCTGCAGCGCTGGAAGATGTTGCAACTTATTTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTCGTAGTACTGCTGCGTGATTTGTTTGTGTT
Ab4	TCACGCGCGCTGCAGTGTAAAGCAATGCTGCCCGCTTACTACTCT	CTGGCCAGTTATGATTTGATCTAATGTTGATTTGTTTGTGTT
Ab5	TCACGCGACGCTGCAGCGCTGAAGATGTTGCAACTTATTTACTGT	CTGGCCAGTTATGATTCGTATCTAATGCGATTTGTTTGTGTT
Ab6	TCACGCGACGCTGCAGCGCTGAAGATGTTGCAACTTTATTTACTGT	CTGGCCAGTTATGATTCGTATCTAATGCGATTTGTTTGTGTT
Ab7	TCACGCGCGCTGCAGTGTAAAGCAATGCTGCCCGCTTACTACTCT	CTAGGCAGTTATGATTCGTAGTACTGCTGCGTGATTTGTTTGTGTT
Ab8	TCACGCGCGCTGCAGCGCTGGAAGATGTTGCAACTTATTTACTGT	CTGGCCAGTTATGATTCGTAGTACTGCTGCGTGATTTGTTTGTGTT
Ab9	TCACGCGACGCTGCAGCTGGAAGATGTTGCAACTTATTTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTCGTATCTAATGCGATTTGTTTGTGTT
Ab10	TCAGGAGCGCTGCTGACGCTGAAGATGTTGCAACTTATTTACTGT	CTGGCCAGTTATGATTCGTAGTACTGCTGCGTGATTTGTTTGTGTT
Ab11	TCACGCGACGCTGCAGTGTGACGATGCTGCCCGCTTACTACTCT	CTAGGCAGTTATGATTCGTAGTACTGCTGCGTGATTTGTTTGTGTT
Ab12	TCACGCGACGCTGCAGCGCTGGAAGATGTTGCAACTTATTTACTGT	CTGGCCAGTTATGATTCGTAGTACTGCTGCGTGATTTGTTTGTGTT
Ab13	TCACGCGCGCTGCAGTGTGAAGCAATGCTGCCCGCTTACTACTCT	CGAGCGCTACAGAGATGCAAGATGCTGATGCTGCTGCTGCT
Ab14	TCAGGAGCGCTGCTGACGCTGAAGATGTTGCAACTTATTTACTGT	CTGGCCAGTTATGATTCGTAGTACTGCTGCGTGATTTGTTTGTGTT

Fig. 4D

ДНК-послідовність зеткового заміну

Название последовательности	РНК	Константная дельта
Ab1	TTCCGCGGAGAGGACCGGAGGTCGTGTCGTCGCAAGCGT	ACGGTGGCTGACGACATATGTGTTTCATCTCTCCGCGGCATCTGATGAGGAGCTT
Ab2	TTCCGCGGAGAGGACCGGAGGTCGAAATCGAAACGCT	ACGTTGGGTCGACCACTCTGTCTTCATCTCTCCGCGGCATCTGATGAGGAGCTT
Ab3	TTCCGCGGAGAGGACCGGAGGTCGAAATCGAAACGCT	ACGGTGGCTGACCACTCTGTCTTCATCTCTCCGCGGCATCTGATGAGGAGCTT
Ab4	TTCCGCGGAGAGGACCGGAGGTCGTGTCGTCGCAAGCGT	ACGGTGGCTGACCACTCTGTCTTCATCTCTCCGCGGCATCTGATGAGGAGCTT
Ab5	TTCCGCGGAGAGGACCGGAGGTCGAAATCGAAACGCT	ACGGTGGCTGACCACTCTGTCTTCATCTCTCCGCGGCATCTGATGAGGAGCTT
Ab6	TTCCGCGGAGAGGACCGGAGGTCGAAATCGAAACGCT	ACGGTGGCTGACCACTCTGTCTTCATCTCTCCGCGGCATCTGATGAGGAGCTT
Ab7	TTCCGCGGAGAGGACCGGAGGTCGTGTCGTCGCAAGCGT	ACGGTGGCTGACCACTCTGTCTTCATCTCTCCGCGGCATCTGATGAGGAGCTT
Ab8	TTCCGCGGAGAGGACCGGAGGTCGAAATCGAAACGCT	ACGTTGGGTCGACCACTCTGTCTTCATCTCTCCGCGGCATCTGATGAGGAGCTT
Ab9	TTCCGCGGAGAGGACCGGAGGTCGTGTCGTCGCAAGCGT	ACGGTGGCTGACCACTCTGTCTTCATCTCTCCGCGGCATCTGATGAGGAGCTT
Ab10	TTCCGCGGAGAGGACCGGAGGTCGAAATCGAAACGCT	ACGGTGGCTGACCACTCTGTCTTCATCTCTCCGCGGCATCTGATGAGGAGCTT
Ab11	TTCCGCGGAGAGGACCGGAGGTCGTGTCGTCGCAAGCGT	ACGGTGGCTGACCACTCTGTCTTCATCTCTCCGCGGCATCTGATGAGGAGCTT
Ab12	TTCCGCGGAGAGGACCGGAGGTCGAAATCGAAACGCT	ACGGTGGCTGACCACTCTGTCTTCATCTCTCCGCGGCATCTGATGAGGAGCTT
Ab13	TTCCGCGGAGAGGACCGGAGGTCGTGTCGTCGCAAGCGT	ACGTTGGGTCGACCACTCTGTCTTCATCTCTCCGCGGCATCTGATGAGGAGCTT
Ab14	TTCCGCGGAGAGGACCGGAGGTCGAAATCGAAACGCT	ACGGTGGCTGACCACTCTGTCTTCATCTCTCCGCGGCATCTGATGAGGAGCTT

Fig. 4E

ДНК-послідовність легкого ланцюга

Назва послідов-
ності

Ab1 AGGGCAGACTGTTAG (SEQ ID NO: 51)
 Ab2 AGGGCAGACTGTTAG (SEQ ID NO: 71)
 Ab3 AGGGCAGACTGTTAG (SEQ ID NO: 111)
 Ab4 AGGGCAGACTGTTAG (SEQ ID NO: 151)
 Ab5 AGGGCAGACTGTTAG (SEQ ID NO: 191)
 Ab6 AGGGCAGACTGTTAG (SEQ ID NO: 231)
 Ab7 AGGGCAGACTGTTAG (SEQ ID NO: 271)
 Ab8 AGGGCAGACTGTTAG (SEQ ID NO: 311)
 Ab9 AGGGCAGACTGTTAG (SEQ ID NO: 351)
 Ab10 AGGGCAGACTGTTAG (SEQ ID NO: 391)
 Ab11 AGGGCAGACTGTTAG (SEQ ID NO: 431)
 Ab12 AGGGCAGACTGTTAG (SEQ ID NO: 471)
 Ab13 AGGGCAGACTGTTAG (SEQ ID NO: 511)
 Ab14 AGGGCAGACTGTTAG (SEQ ID NO: 551)

Фіг. 4l

Елементи білкової послідовності важкого ланцюга

Антиген	Координати варіабельної ділянки	SEQ ID NO:	Координати CDR1	SEQ ID NO:	Координати CDR2	SEQ ID NO:	Координати CDR3	SEQ ID NO:
Ab1	1-109	2	30-34	4	49-64	6	96-98	8
Ab2	1-111	42	31-35	44	50-65	46	98-100	48
Ab3	1-111	82	31-35	84	50-65	86	98-100	88
Ab4	1-109	122	30-34	124	49-64	126	96-98	128
Ab5	1-111	162	31-35	164	50-65	166	98-100	168
Ab6	1-111	202	31-35	204	50-65	206	98-100	208
Ab7	1-110	242	31-35	244	50-65	246	97-99	248
Ab8	1-111	282	31-35	284	50-65	286	98-100	288
Ab9	1-109	322	30-34	324	49-64	326	96-98	328
Ab10	1-111	362	31-35	364	50-65	366	98-100	368
Ab11	1-109	402	30-34	404	49-64	406	96-98	408
Ab12	1-111	442	31-35	444	50-65	446	98-100	448
Ab13	1-111	482	30-34	484	49-65	486	97-100	488
Ab14	1-111	522	31-35	524	50-65	526	98-100	528

Фіг. 5

Елементи білкової послідовності важкого ланцюга

Антибіло	Координати FR1	SEQ ID NO:	Координати FR2	SEQ ID NO:	Координати FR3	SEQ ID NO:	Координати FR4	SEQ ID NO:	Координати константної ділянки	SEQ ID NO:
Ab1	1-29	3	35-48	5	65-95	7	99-109	9	110-439	10
Ab2	1-30	43	36-49	45	66-97	47	101-111	49	112-441	50
Ab3	1-30	83	36-49	85	66-97	87	101-111	89	112-441	90
Ab4	1-29	123	35-48	125	65-95	127	99-109	129	110-439	130
Ab5	1-30	163	36-49	165	66-97	167	101-111	169	112-441	170
Ab6	1-30	203	36-49	205	66-97	207	101-111	209	112-441	210
Ab7	1-30	243	36-49	245	66-96	247	100-110	249	111-440	250
Ab8	1-30	283	36-49	285	66-97	287	101-111	289	112-441	290
Ab9	1-29	323	35-48	325	65-95	327	99-109	329	110-439	330
Ab10	1-30	363	36-49	365	66-97	367	101-111	369	112-441	370
Ab11	1-29	403	35-48	405	65-95	407	99-109	409	110-439	410
Ab12	1-30	443	36-49	445	66-97	447	101-111	449	112-441	450
Ab13	1-29	483	35-48	485	66-96	487	101-111	489	112-441	490
Ab14	1-30	523	36-49	525	66-97	527	101-111	529	112-441	530

Фіг. 6

Елементи білкової послідовності легкого ланцюга

Антибіло	Координати варіабельної ділянки	SEQ ID NO:	Координати CDR1	SEQ ID NO:	Координати CDR2	SEQ ID NO:	Координати CDR3	SEQ ID NO:
Ab1	1-113	22	23-35	24	51-57	26	90-102	28
Ab2	1-113	62	23-35	64	51-57	66	90-102	68
Ab3	1-113	102	23-35	104	51-57	106	90-102	108
Ab4	1-113	142	23-35	144	51-57	146	90-102	148
Ab5	1-113	182	23-35	184	51-57	186	90-102	188
Ab6	1-113	222	23-35	224	51-57	226	90-102	228
Ab7	1-113	262	23-35	264	51-57	266	90-102	268
Ab8	1-113	302	23-35	304	51-57	306	90-102	308
Ab9	1-113	342	23-35	344	51-57	346	90-102	348
Ab10	1-113	382	23-35	384	51-57	386	90-102	388
Ab11	1-113	422	23-35	424	51-57	426	90-102	428
Ab12	1-113	462	23-35	464	51-57	466	90-102	468
Ab13	1-113	502	24-36	504	52-58	506	91-102	508
Ab14	1-113	542	23-35	544	51-57	546	90-102	548

Фіг. 7

Елементи білкової послідовності легкого ланцюга

Антибіо	Координати FR1	SEQ ID NO:	Координати FR2	SEQ ID NO:	Координати FR3	SEQ ID NO:	Координати FR4	SEQ ID NO:	Координати константної ділянки	SEQ ID NO:
Ab1	1-22	23	36-50	25	58-89	27	103-113	29	114-219	30
Ab2	1-22	63	36-50	65	58-89	67	103-113	69	114-219	70
Ab3	1-22	103	36-50	105	58-89	107	103-113	109	114-219	110
Ab4	1-22	143	36-50	145	58-89	147	103-113	149	114-219	150
Ab5	1-22	183	36-50	185	58-89	187	103-113	189	114-219	190
Ab6	1-22	223	36-50	225	58-89	227	103-113	229	114-219	230
Ab7	1-22	263	36-50	265	58-89	267	103-113	269	114-219	270
Ab8	1-22	303	36-50	305	58-89	307	103-113	309	114-219	310
Ab9	1-22	343	36-50	345	58-89	347	103-113	349	114-219	350
Ab10	1-22	383	36-50	385	58-89	387	103-113	389	114-219	390
Ab11	1-22	423	36-50	425	58-89	427	103-113	429	114-219	430
Ab12	1-22	463	36-50	465	58-89	467	103-113	469	114-219	470
Ab13	1-23	503	37-51	505	59-90	507	103-113	509	114-219	510
Ab14	1-22	543	36-50	545	58-89	547	103-113	549	114-219	550

Фіг. 8

Елементи ДНК-послідовності важкого ланцюга

Антибіо	Координати варіабельної ділянки	SEQ ID NO:	Координати CDR1	SEQ ID NO:	Координати CDR2	SEQ ID NO:	Координати CDR3	SEQ ID NO:
Ab1	1-327	12	88-102	14	145-192	16	286-294	18
Ab2	1-333	52	91-105	54	148-195	56	292-300	58
Ab3	1-333	92	91-105	94	148-195	96	292-300	98
Ab4	1-327	132	88-102	134	145-192	136	286-294	138
Ab5	1-333	172	91-105	174	148-195	176	292-300	178
Ab6	1-333	212	91-105	214	148-195	216	292-300	218
Ab7	1-330	252	91-105	254	148-195	256	289-297	258
Ab8	1-333	292	91-105	294	148-195	296	292-300	298
Ab9	1-327	332	88-102	334	145-192	336	286-294	338
Ab10	1-333	372	91-105	374	148-195	376	292-300	378
Ab11	1-327	412	88-102	414	145-192	416	286-294	418
Ab12	1-333	452	91-105	454	148-195	456	292-300	458
Ab13	1-333	492	88-102	494	145-195	496	289-300	498
Ab14	1-333	532	91-105	534	148-195	536	292-300	538

Фіг. 9

Елементи ДНК-послідовності важкого ланцюга

Антитіло	Координати FR1	SEQ ID NO:	Координати FR2	SEQ ID NO:	Координати FR3	SEQ ID NO:	Координати FR4	SEQ ID NO:	Координати константної ділянки	SEQ ID NO:
Ab1	1-87	13	103-144	15	193-285	17	295-327	19	328-1320	20
Ab2	1-90	53	106-147	55	196-291	57	301-333	59	334-1326	60
Ab3	1-90	93	106-147	95	196-291	97	301-333	99	334-1326	100
Ab4	1-87	133	103-144	135	193-285	137	295-327	139	328-1320	140
Ab5	1-90	173	106-147	175	196-291	177	301-333	179	334-1326	180
Ab6	1-90	213	106-147	215	196-291	217	301-333	219	334-1326	220
Ab7	1-90	253	106-147	255	196-288	257	298-330	259	331-1323	260
Ab8	1-90	293	106-147	295	196-291	297	301-333	299	334-1326	300
Ab9	1-87	333	103-144	335	193-285	337	295-327	339	328-1320	340
Ab10	1-90	373	106-147	375	196-291	377	301-333	379	334-1326	380
Ab11	1-87	413	103-144	415	193-285	417	295-327	419	328-1320	420
Ab12	1-90	453	106-147	455	196-291	457	301-333	459	334-1326	460
Ab13	1-87	493	103-144	495	196-288	497	301-333	499	334-1326	500
Ab14	1-90	533	106-147	535	196-291	537	301-333	539	334-1326	540

Фіг. 10

Елементи ДНК-послідовності легкого ланцюга

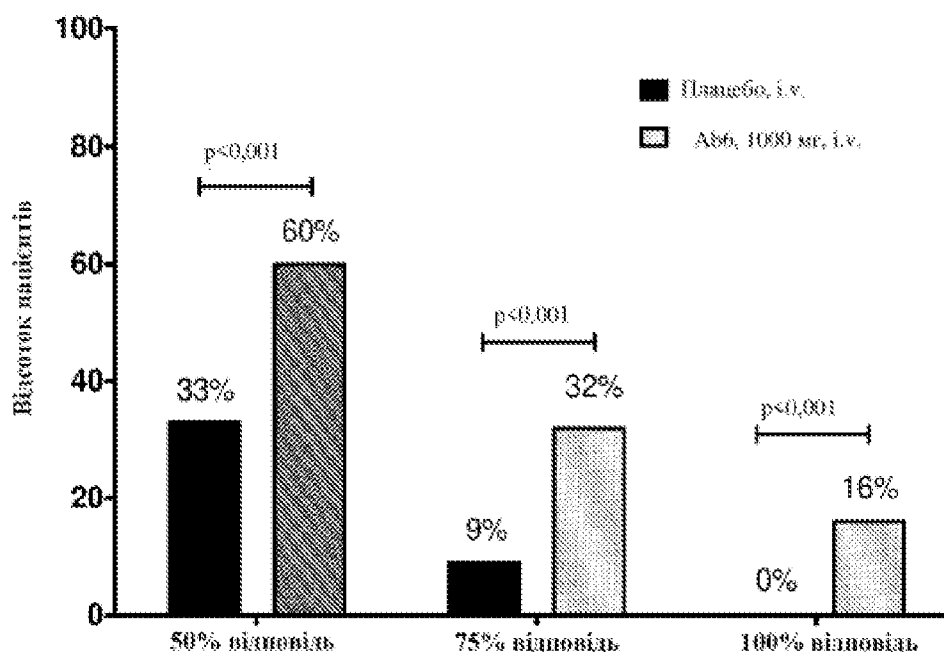
Антитіло	Координати варіабельної ділянки	SEQ ID NO:	Координати CDR1	SEQ ID NO:	Координати CDR2	SEQ ID NO:	Координати CDR3	SEQ ID NO:
Ab1	1-339	32	67-105	34	151-171	36	268-306	38
Ab2	1-339	72	67-105	74	151-171	76	268-306	78
Ab3	1-339	112	67-105	114	151-171	116	268-306	118
Ab4	1-339	152	67-105	154	151-171	156	268-306	158
Ab5	1-339	192	67-105	194	151-171	196	268-306	198
Ab6	1-339	232	67-105	234	151-171	236	268-306	238
Ab7	1-339	272	67-105	274	151-171	276	268-306	278
Ab8	1-339	312	67-105	314	151-171	316	268-306	318
Ab9	1-339	352	67-105	354	151-171	356	268-306	358
Ab10	1-339	392	67-105	394	151-171	396	268-306	398
Ab11	1-339	432	67-105	434	151-171	436	268-306	438
Ab12	1-339	472	67-105	474	151-171	476	268-306	478
Ab13	1-339	512	70-108	514	154-174	516	271-306	518
Ab14	1-339	552	67-105	554	151-171	556	268-306	558

Фіг. 11

Елементи ДНК-послідовності легкого ланцюга

Антитіло	Координати FR1	SEQ ID NO:	Координати FR2	SEQ ID NO:	Координати FR3	SEQ ID NO:	Координати FR4	SEQ ID NO:	Координати константної ділянки	SEQ ID NO:
Ab1	1-66	33	106-150	35	172-267	37	307-339	39	340-660	40
Ab2	1-66	73	106-150	75	172-267	77	307-339	79	340-660	80
Ab3	1-66	113	106-150	115	172-267	117	307-339	119	340-660	120
Ab4	1-66	153	106-150	155	172-267	157	307-339	159	340-660	160
Ab5	1-66	193	106-150	195	172-267	197	307-339	199	340-660	200
Ab6	1-66	233	106-150	235	172-267	237	307-339	239	340-660	240
Ab7	1-66	273	106-150	275	172-267	277	307-339	279	340-660	280
Ab8	1-66	313	106-150	315	172-267	317	307-339	319	340-660	320
Ab9	1-66	353	106-150	355	172-267	357	307-339	359	340-660	360
Ab10	1-66	393	106-150	395	172-267	397	307-339	399	340-660	400
Ab11	1-66	433	106-150	435	172-267	437	307-339	439	340-660	440
Ab12	1-66	473	106-150	475	172-267	477	307-339	479	340-660	480
Ab13	1-69	513	109-153	515	175-270	517	307-339	519	340-660	520
Ab14	1-66	553	106-150	555	172-267	557	307-339	559	340-660	560

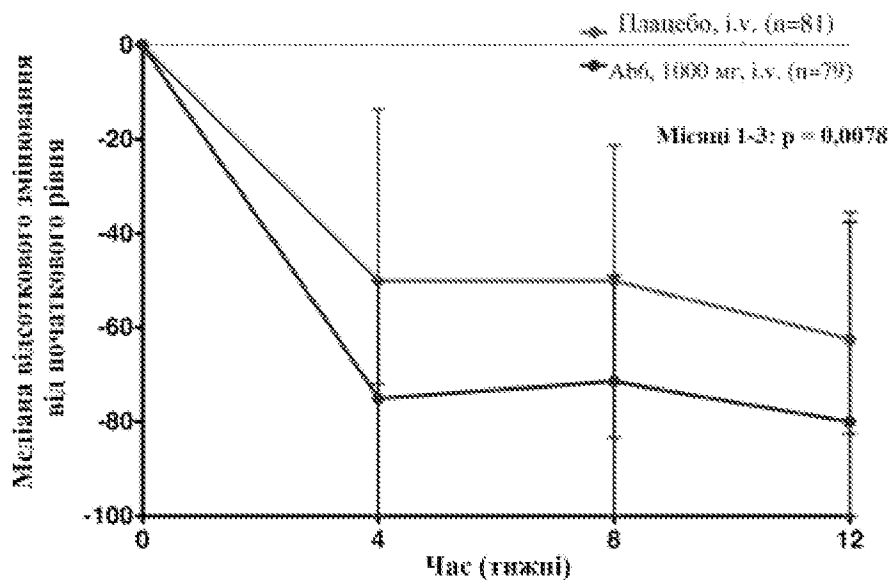
Фіг. 12

Пацієнти, які реагують на лікування в усі три
моменти часу

Фіг. 13

Медіана відсоткового змінювання від початкового рівня: дні з мігренню протягом місяця

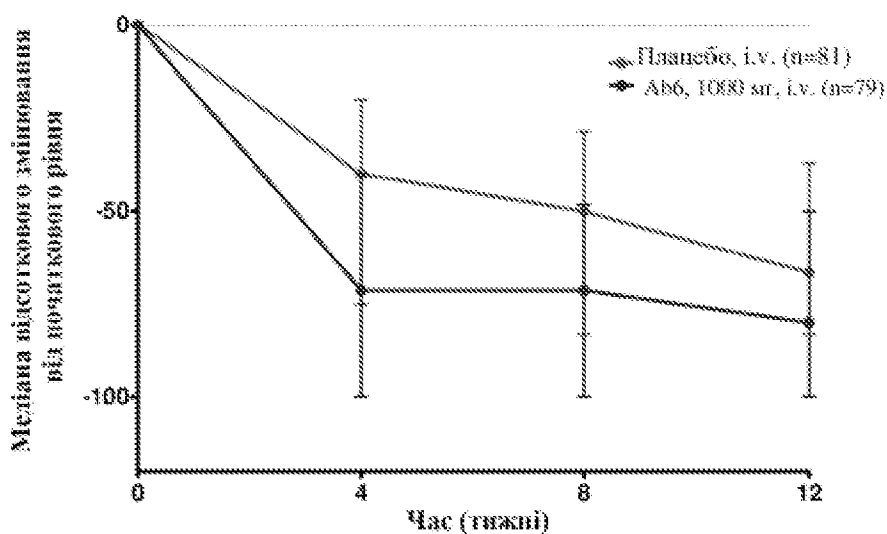
Медіана ($\pm$ IOR) відсоткового змінювання від початкового рівня кількості днів з мігренню на місяць: АВ6 у порівнянні з плацебо



Фіг. 14

Медіана відсоткового змінювання від початкового рівня: кількість нападів мігрені на місяць

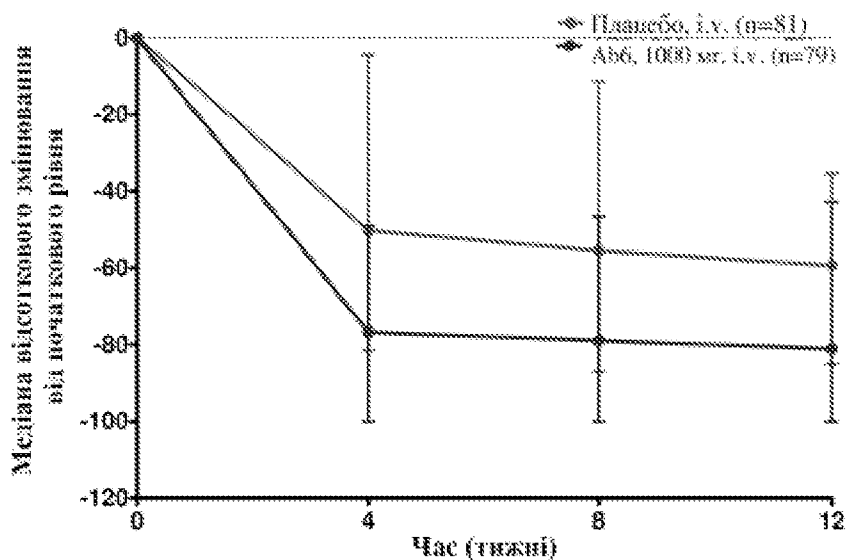
Медіана ($\pm$ IOR) відсоткового змінювання від початкового рівня кількості нападів мігрені на місяць: АВ6 у порівнянні з плацебо



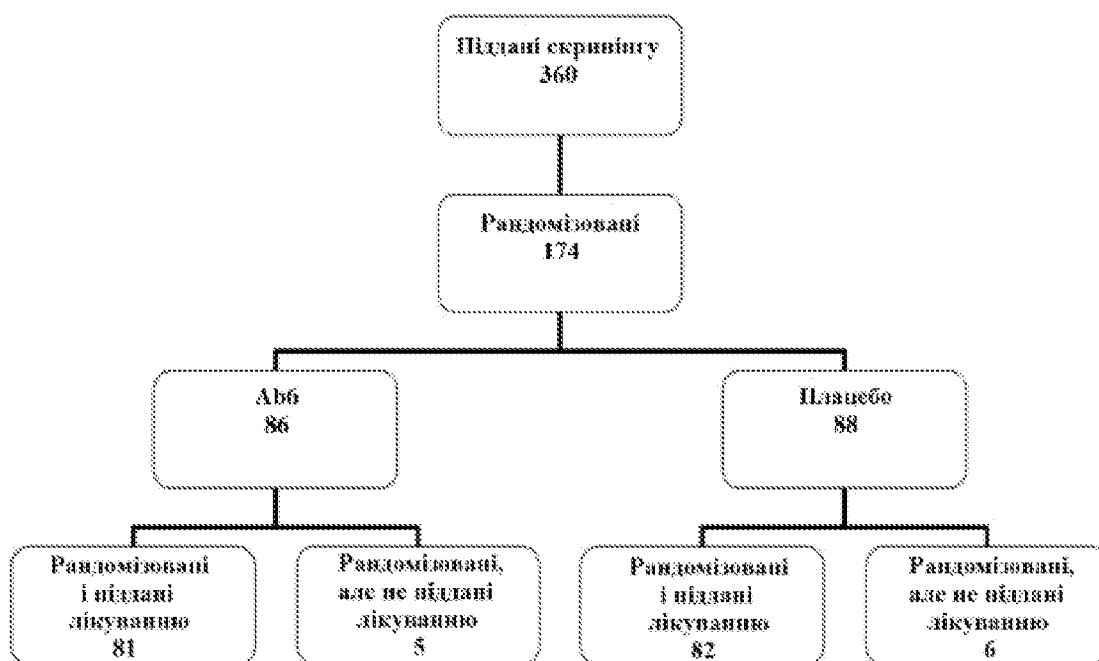
Фіг. 15

Медіана відсоткового змінювання від початкового рівня: кількість годин з мігренню на місяць

Медіана ($\pm$ IOR) відсоткового змінювання від початкового рівня кількості годин з мігренню на місяць: AB6 у порівнянні з плацебо



Фіг. 16



Фіг. 17

Середня зміна початкового бала за НІТ-6

Середня ($\pm$ SD) абсолютна зміна бала за тестом впливу головного болю (НІТ-6) від початкового рівня: АВ6 у порівнянні з плацебо

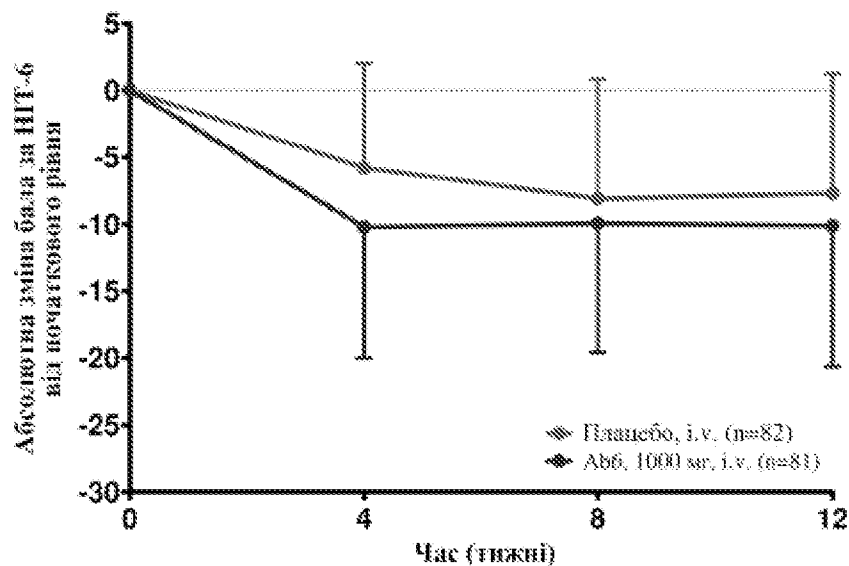


Fig. 18

Аналіз пацієнтів, які згідно з НІТ-6 реагують на лікування

Залежність від часу відсотка пацієнтів, які характеризуються балом за тестом впливу головного болю (НІТ-6), який відповідає деякому або невеликому впливу на життя або відсутності такого впливу: АВ6 в порівнянні з плацебо

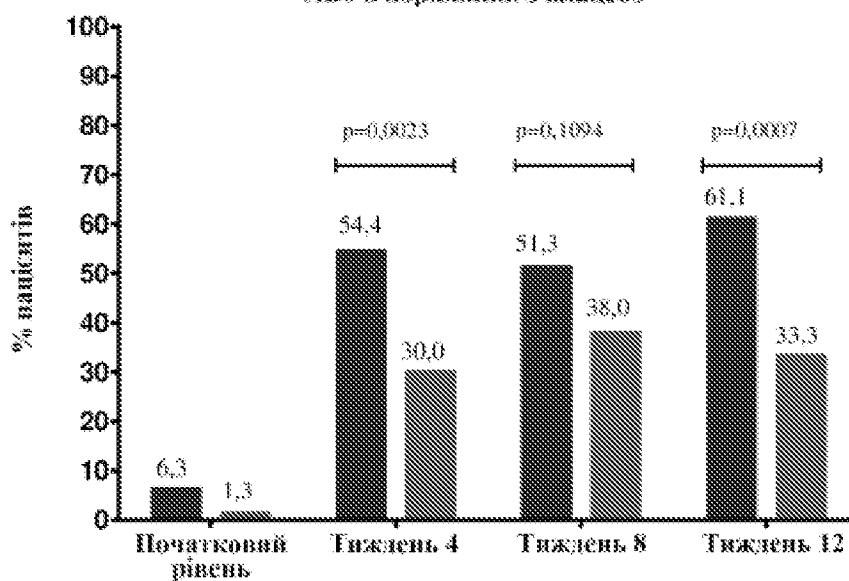
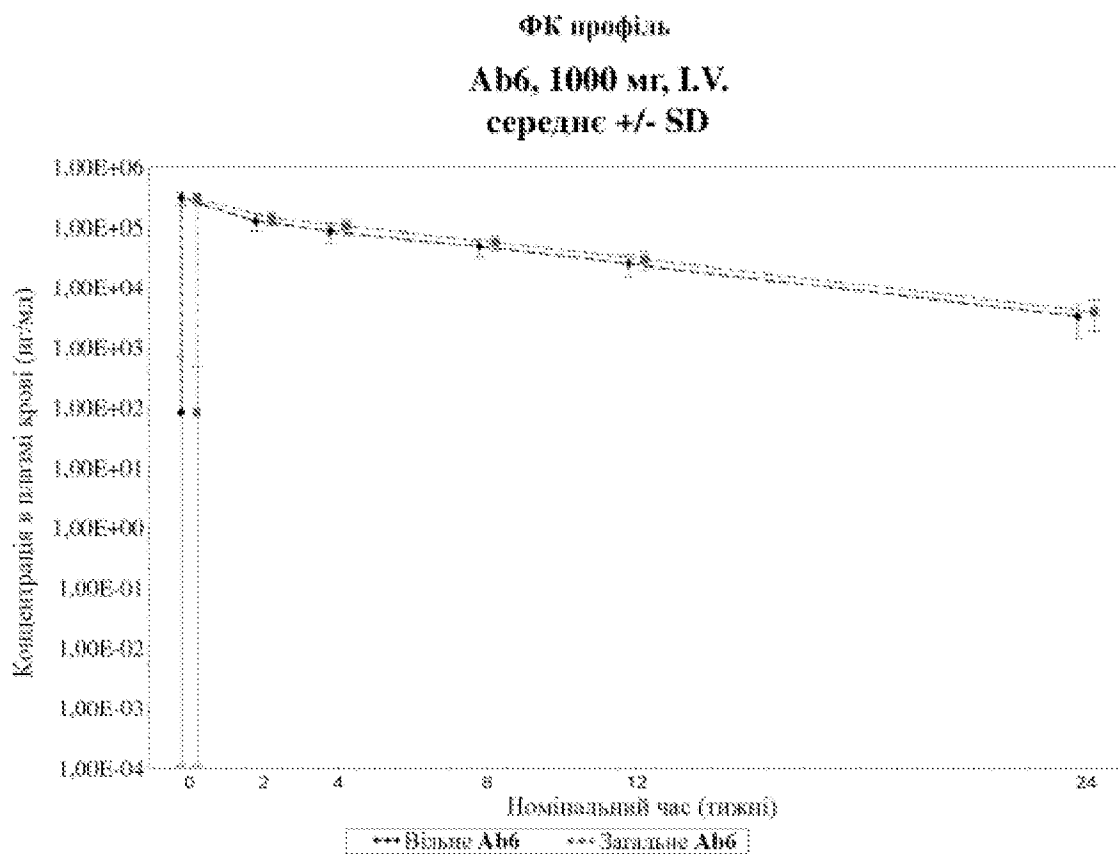


Fig. 19



Фіг. 20

ФК параметри

Вміст вільного Ab6 в плазмі крові*

	C_{max} (мкг/мл)	AUC_{0-∞} (мг*год/мл)	Період напіввиведення (дні)	V_z (л)	CL (мл/год)
N	81	78	78	78	78
Середнє	336	219	31	5,2	5,0
SD	80	64	8	2,1	1,5

* - Після однократної дози 1000 мг Ab6 IV

Фіг. 21

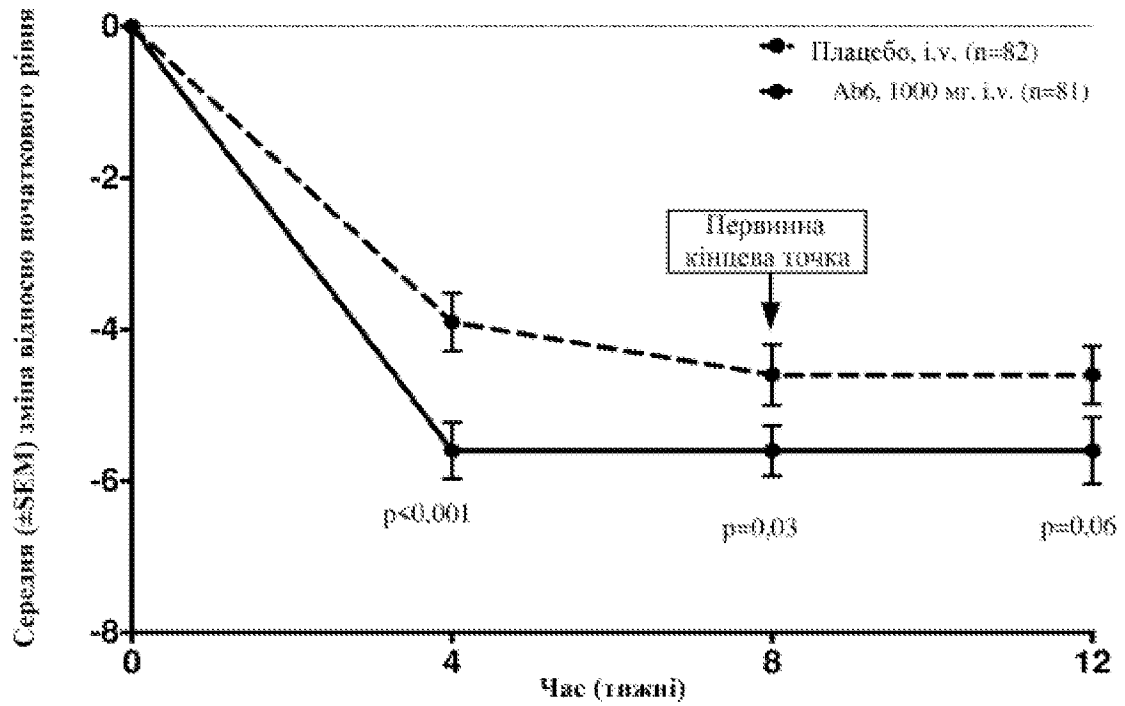


Fig. 22

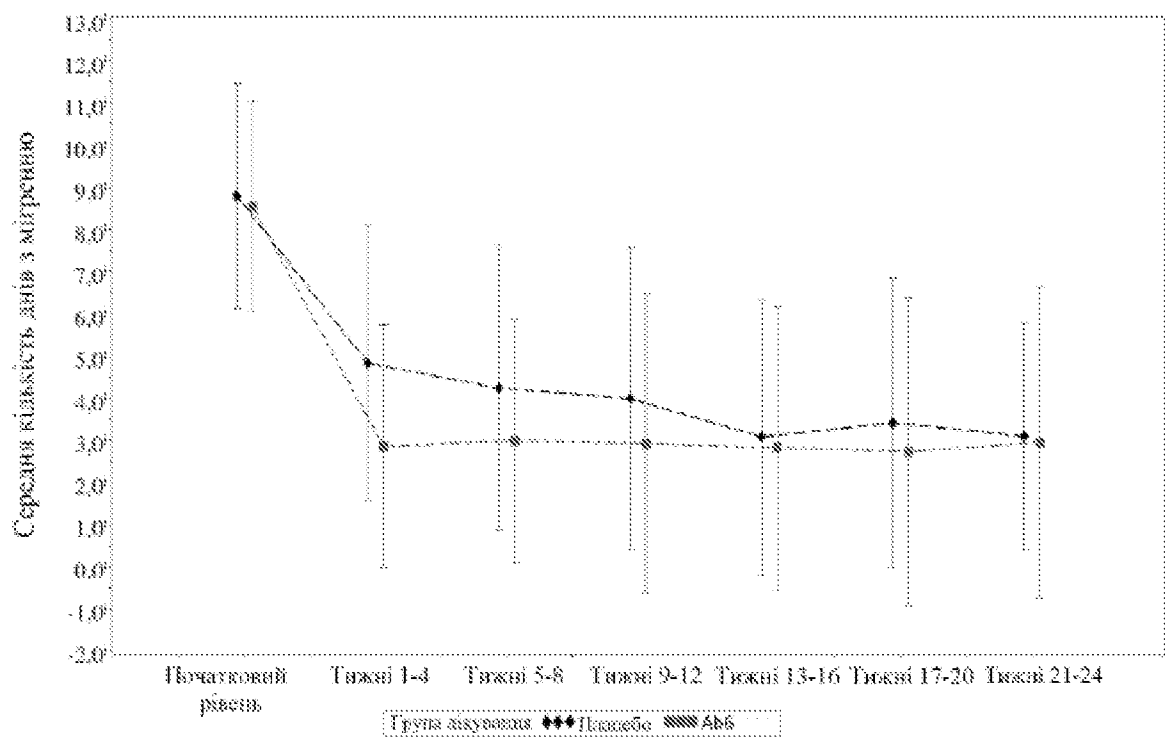
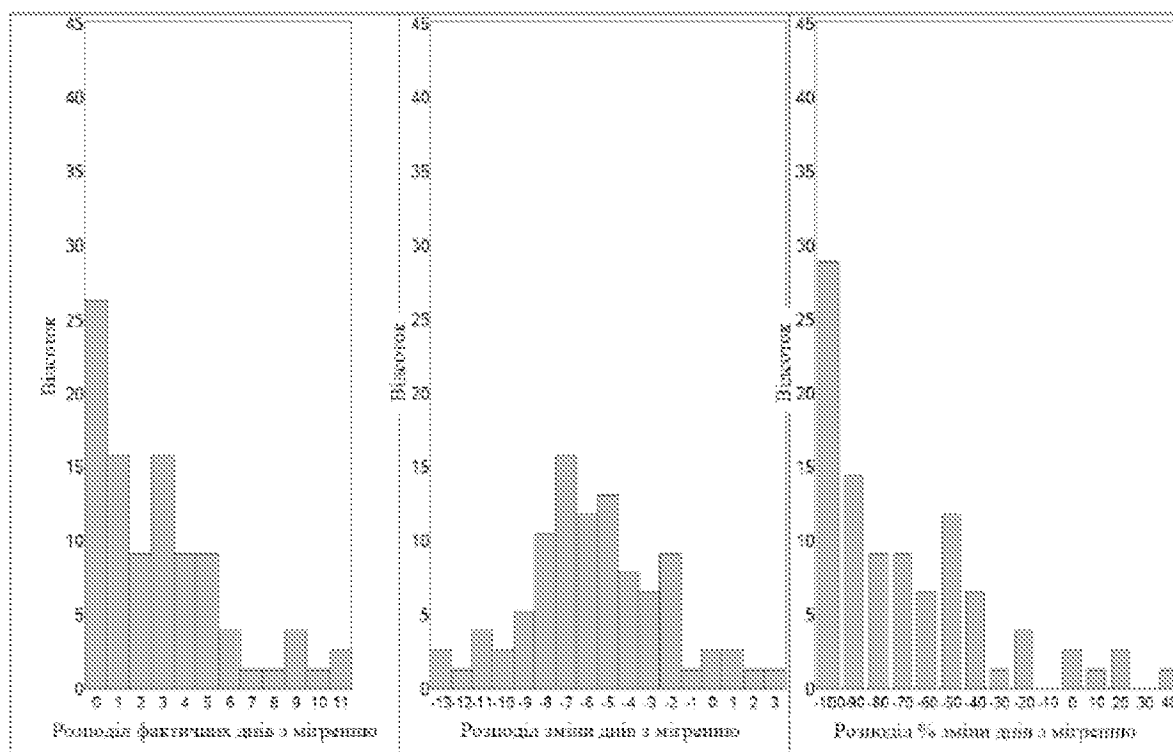
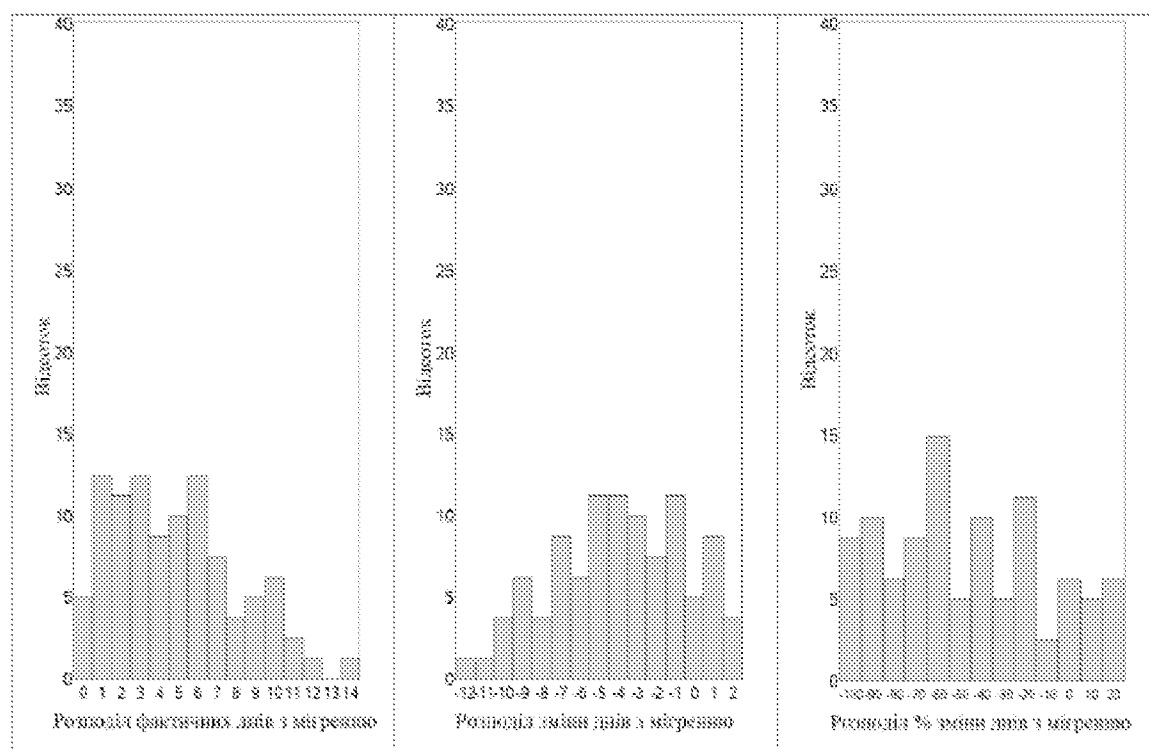


Fig. 23



Фіг. 24



Фіг. 25

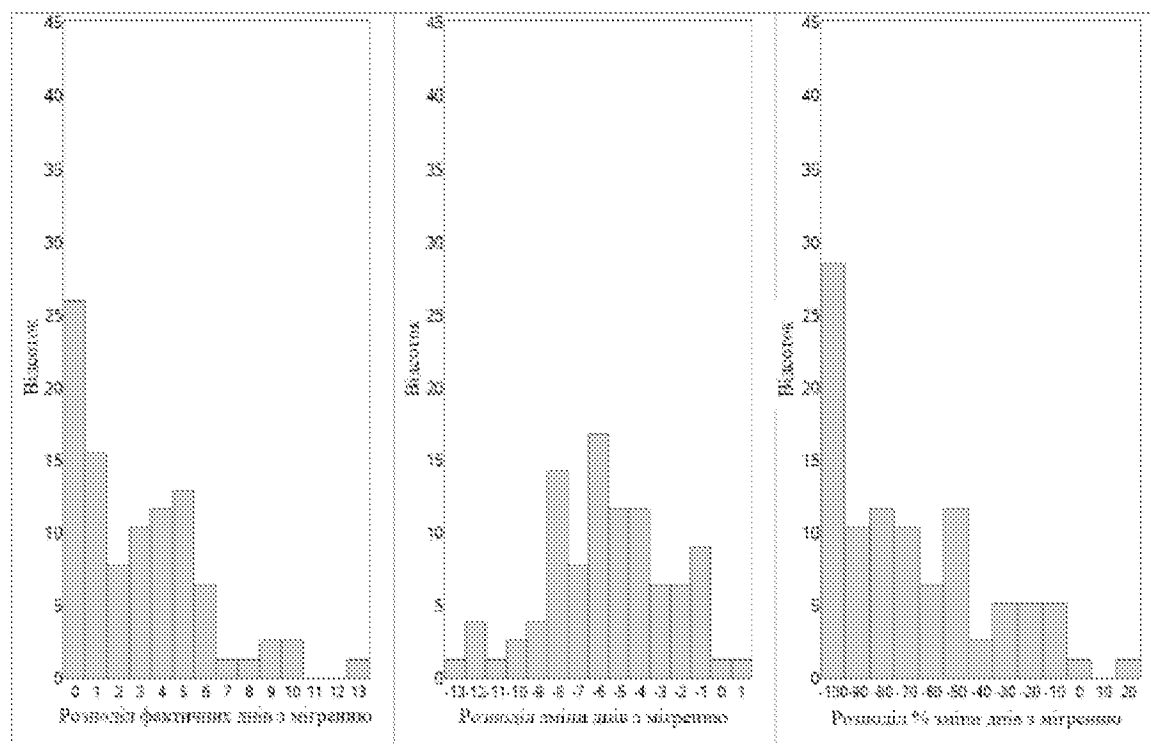


Fig. 26

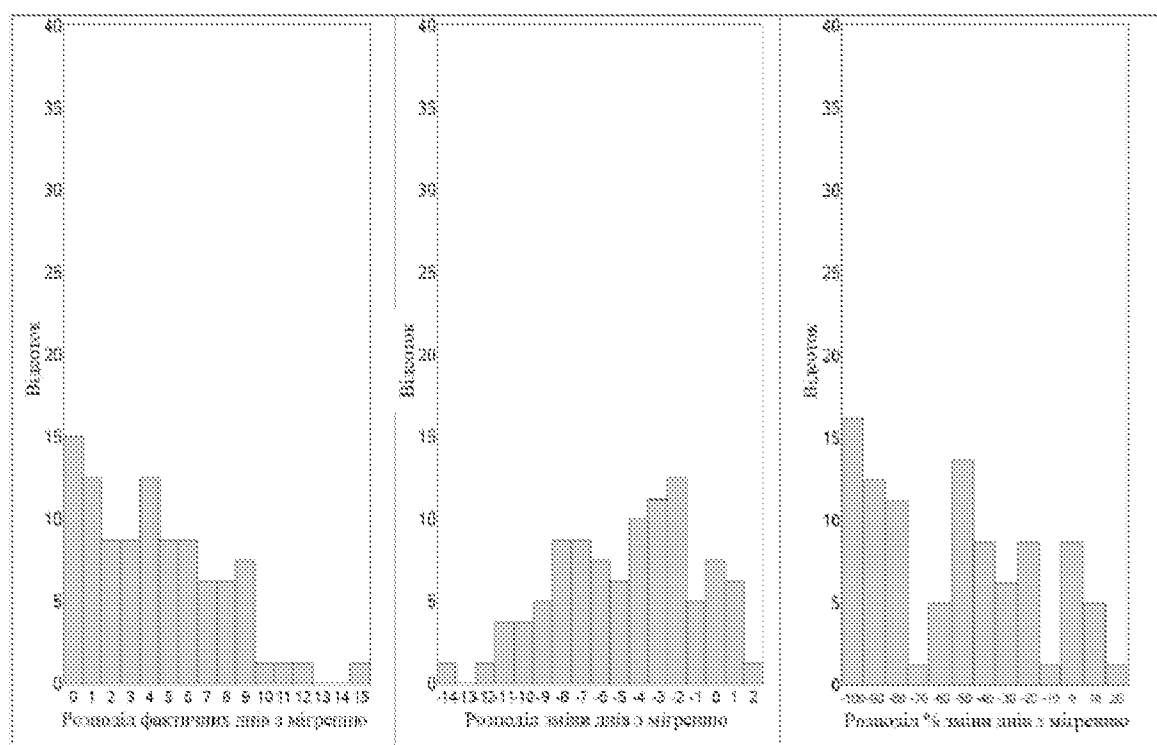
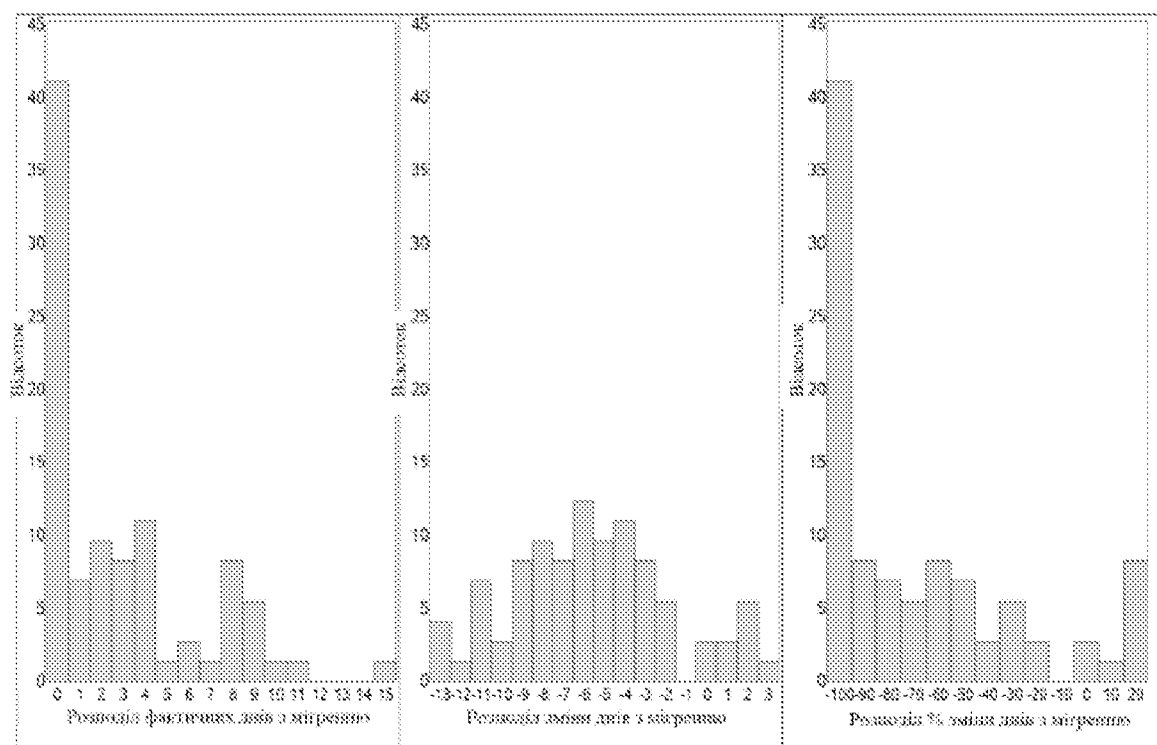
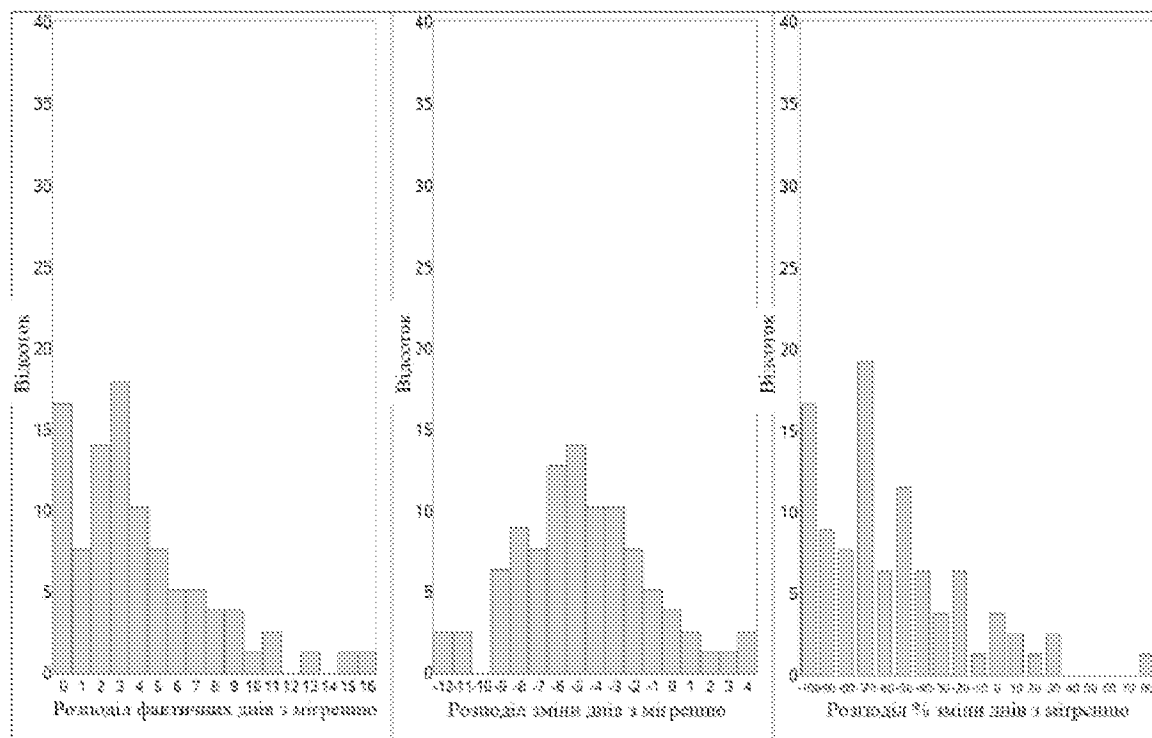


Fig. 27



Фіг. 28



Фіг. 29

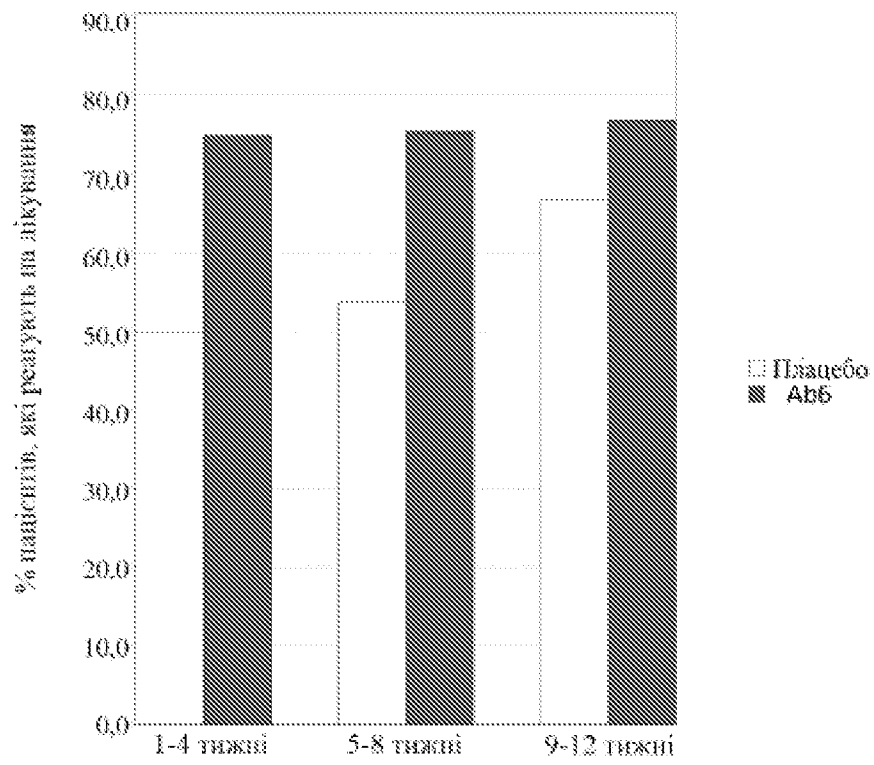


Fig. 30

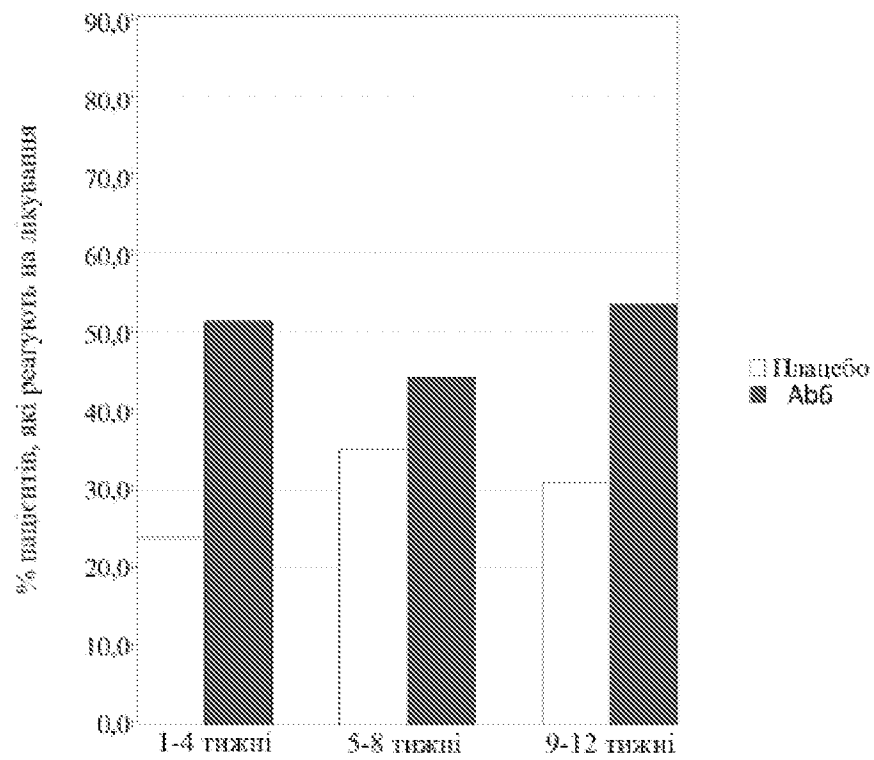


Fig. 31

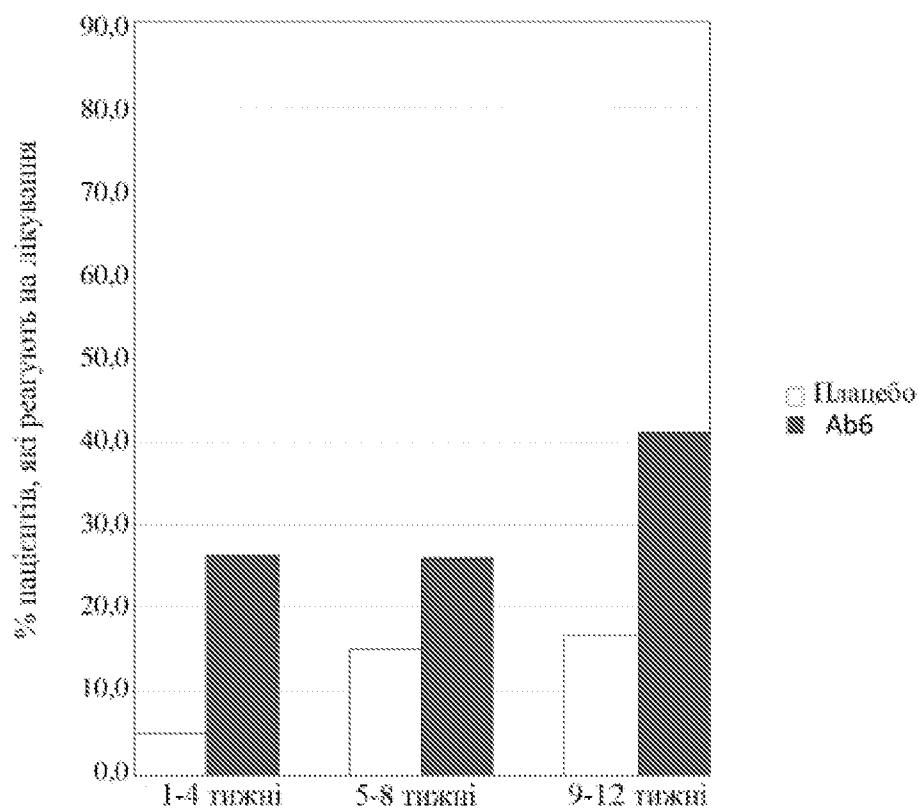


Fig. 32

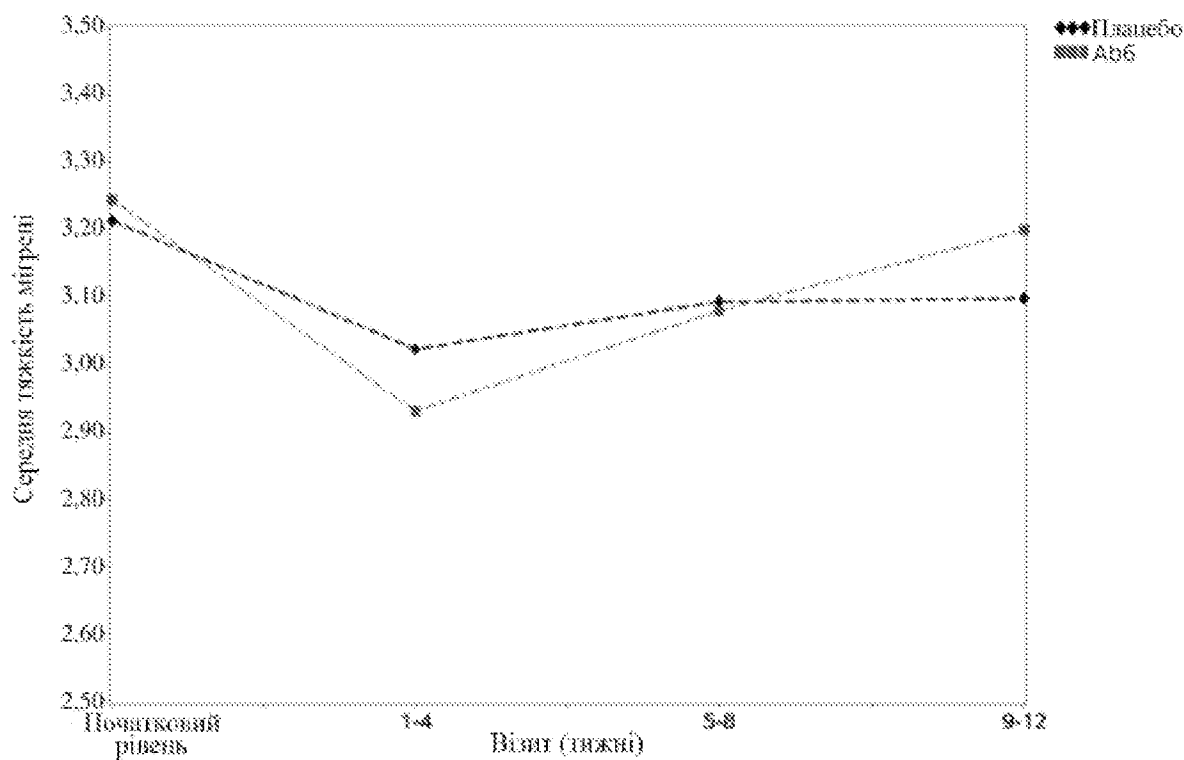
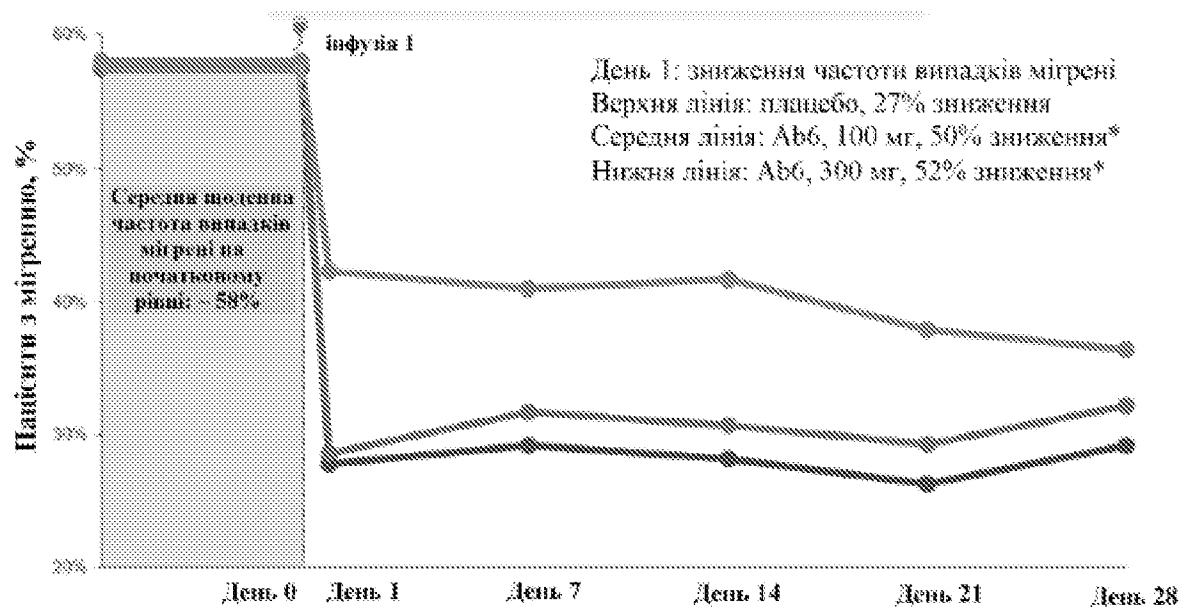


Fig. 33

Середня ($\pm$ SD) зміна кінцевих точок дослідження відносно початкового рівня						
Кінцева точка	Тижні 1-4		Тижні 5-8		Тижні 9-12	
	Плацебо I.v. (n=82)	Ab6 1000 мг I.v. (n=81)	Плацебо I.v. (n=82)	Ab6 1000 мг I.v. (n=81)	Плацебо I.v. (n=82)	Ab6 1000 мг I.v. (n=81)
Дні з мігренню	-3,9 (3,5)	-5,6 (3,3) ¹	-4,6 (3,6)	-5,6 (3,9) ²	-4,6 (3,5)	-5,6 (4,0) ³
Навади мігрени	-3,0 (2,7)	-3,7 (2,4)	-3,7 (2,9)	-3,8 (2,2)	-3,7 (2,8)	-3,9 (2,6)
Години з мігренню	-33,7 (41,8)	-58,0 (49,1)	-36,1 (45,9)	-54,4 (48,3)	-37,1 (40,0)	-54,6 (60,5)
Середня тяжкість мігрени ⁴	-0,16 (0,58)	-0,31 (0,58)	-0,10 (0,54)	-0,16 (0,50)	-0,08 (0,54)	-0,11 (0,43)
Частота голов-ного болю	-4,0 (3,8)	-5,6 (3,4)	-5,0 (3,7)	-5,3 (3,5)	-5,1 (3,7)	-5,9 (3,8)
Бал за HIT-6	-5,8 (7,8)	-10,2 (9,8)	-8,1 (8,9)	-9,9 (9,7)	-7,7 (9,0)	-10,1 (10,6)
MSQ RFP	19,9 (23,8)	29,3 (24,3)	25,2 (24,8)	28,8 (24,7)	22,2 (23,1)	28,5 (24,5)
MSQ RFR	16,3 (23,2)	21,1 (23,9)	20,2 (22,1)	20,9 (23,3)	18,0 (20,8)	21,4 (23,1)
MSQ EF	19,4 (27,6)	25,1 (28,3)	21,2 (25,1)	23,8 (25,8)	21,1 (25,1)	23,1 (26,8)

¹p<0,001; ²p=0,03; ³p=0,06; ⁴Тяжкість вимірювали за шкалою з 4 пунктів, при цьому 1 – помірний та 2 – тяжкий

Фіг. 34



Фіг. 35

Хронічна мігрень: рівні пацієнтів, які реагують на лікування, $\geq 50\%$

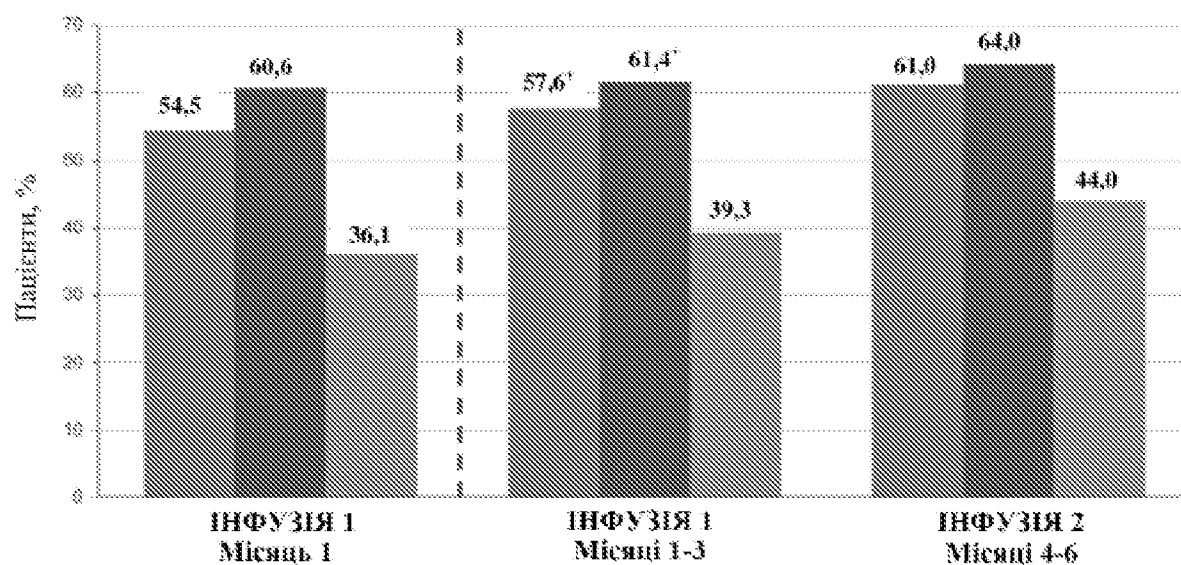


Fig. 36

Хронічна мігрень: рівні пацієнтів, які реагують на лікування, $\geq 75\%$

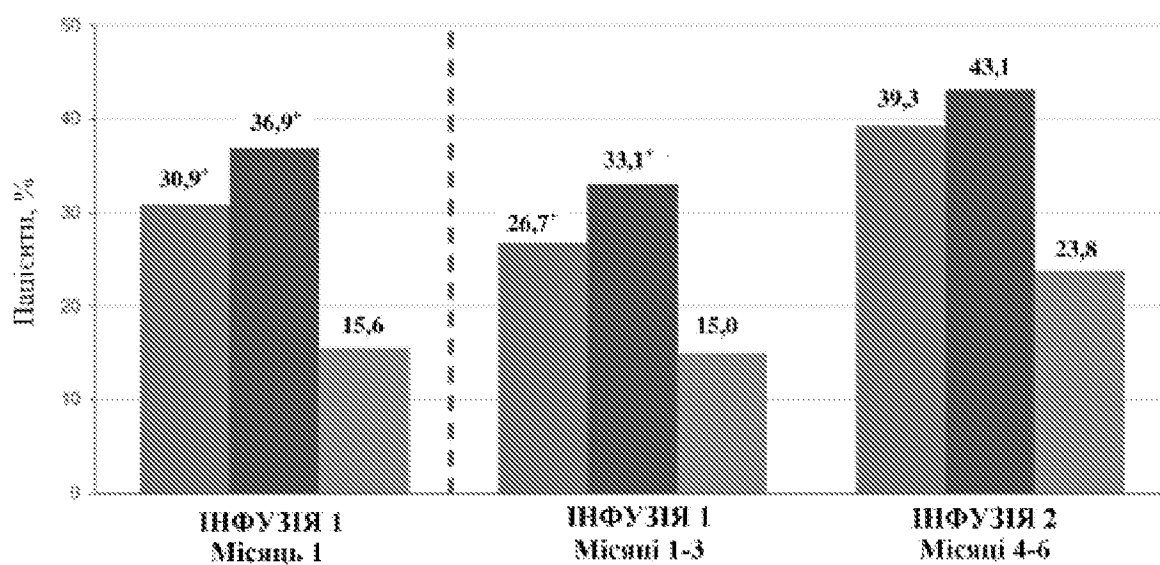
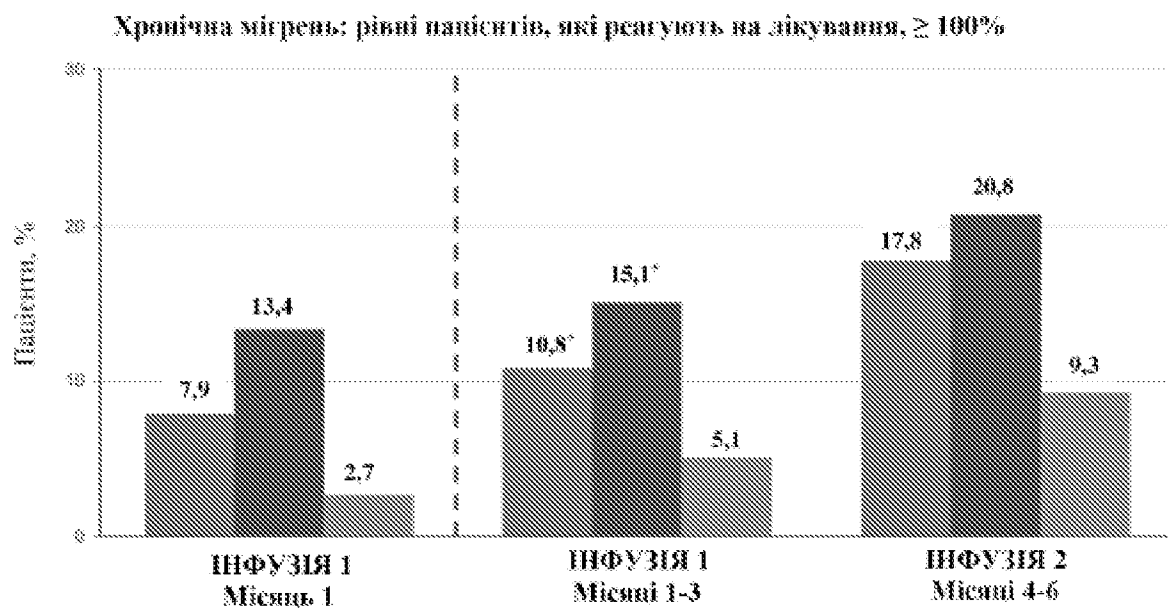


Fig. 37

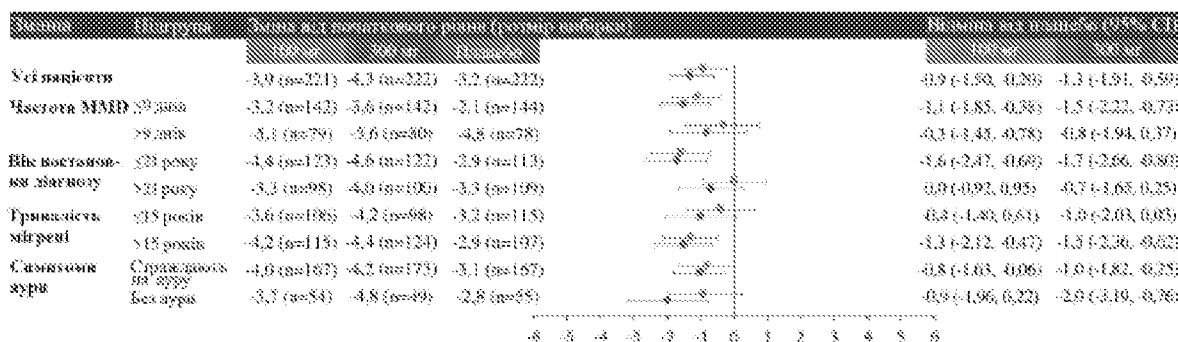


Фіг. 38

Суб'єкти, n	Платібо	100 мг	300 мг
Середній вік, роки (SD)	39,6 (11,3)	41,0 (11,7)	41,0 (10,4)
Середній BMI, кг/м ² (SD)	27,0 (5,6)	26,4 (5,0)	26,3 (5,0)
Жінки, %	89	86	90
Середнє число років після діагностування мігрені	17,0	18,3	19,0
Середня тривалість хронічної мігрені, роки (SD)	11,6 (10,9)	11,6 (11,7)	12,4 (11,2)
≥ 1 профілактичного лікарського препарату, n (%) ^a	163 (44,5)	161 (45,2)	155 (44,3)
Середнє число днів з мігренню на місяць (SD)	16,2 (4,6)	16,1 (4,6)	16,1 (4,8)
Середнє число днів з головним болем на місяць (SD)	20,6 (3,0)	20,4 (3,1)	20,4 (3,2)

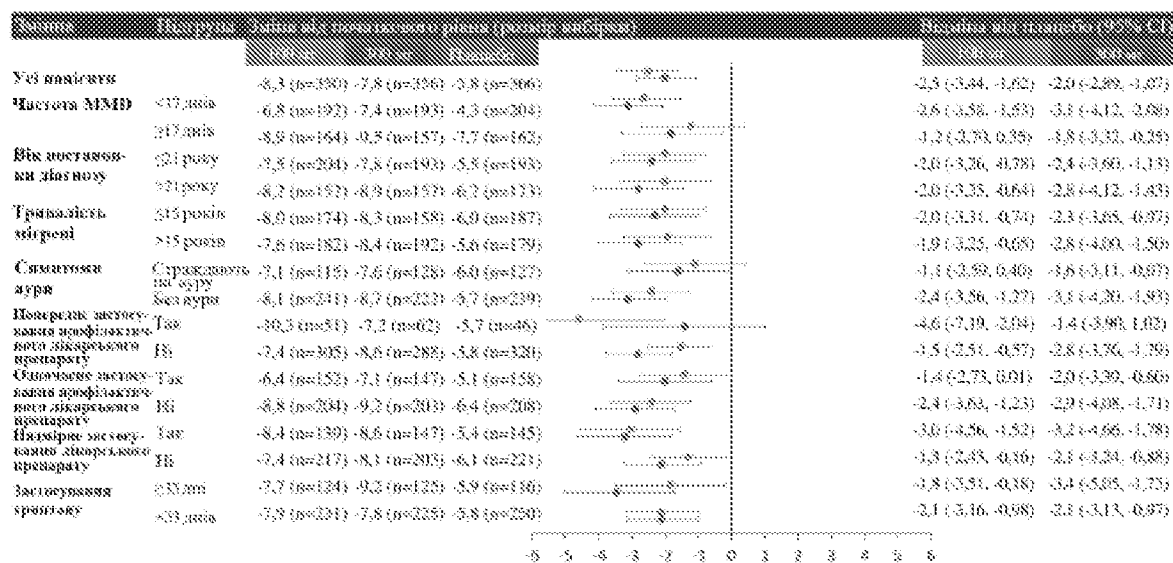
Фіг. 39

Відміна від плацебо щодо зміни середнього числа днів з мігренню (MMD) від початкового рівня протягом місяців 1-3 відповідно до підгрупи, віділеної на початковому рівні



Фіг. 40

Відміна від плацебо щодо зміни середнього числа днів з мігренню (MMD) від початкового рівня протягом місяців 1-3 відповідно до підгрупи, віділеної на початковому рівні



Фіг. 41

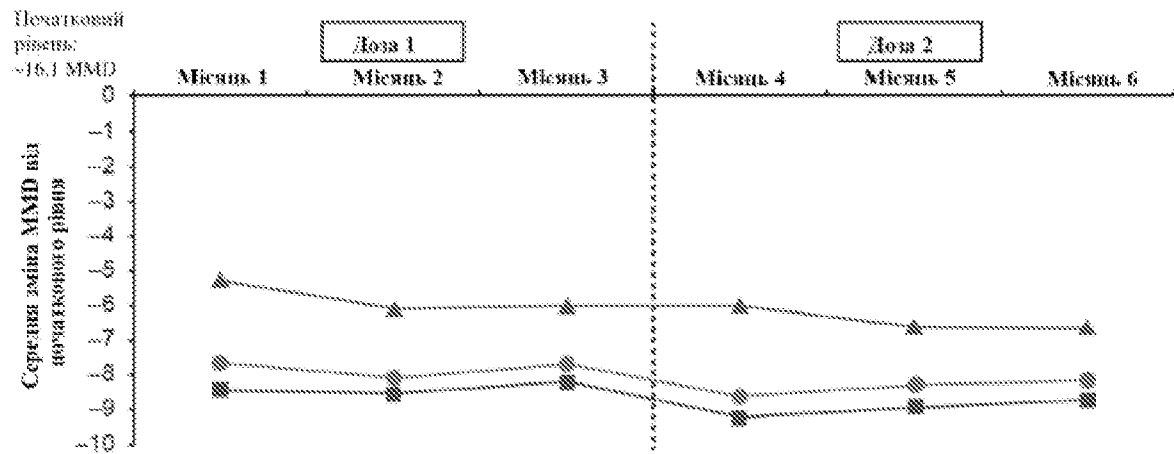


Fig. 42

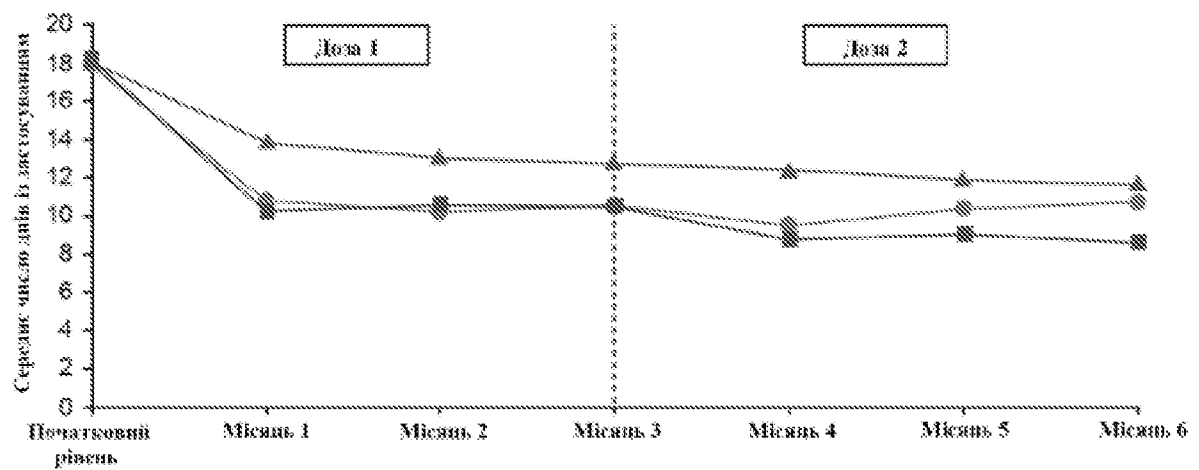


Fig. 43

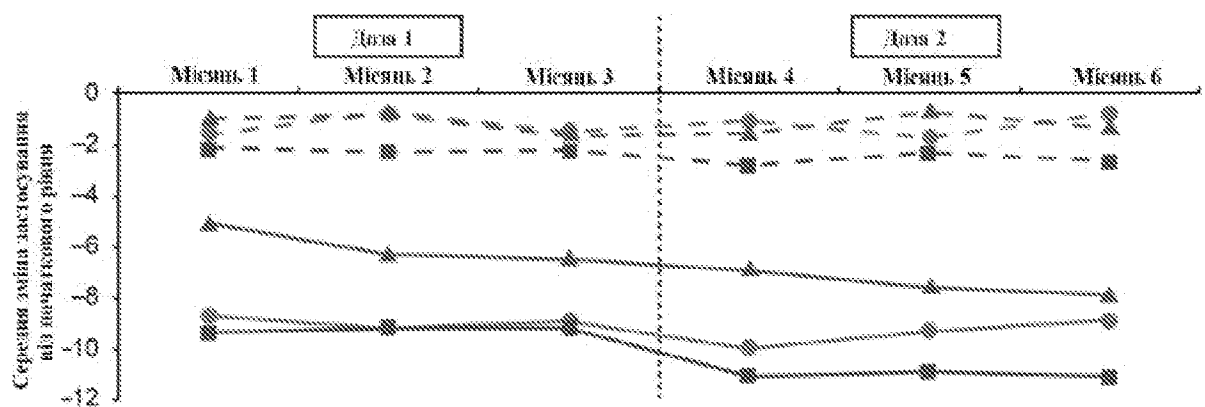
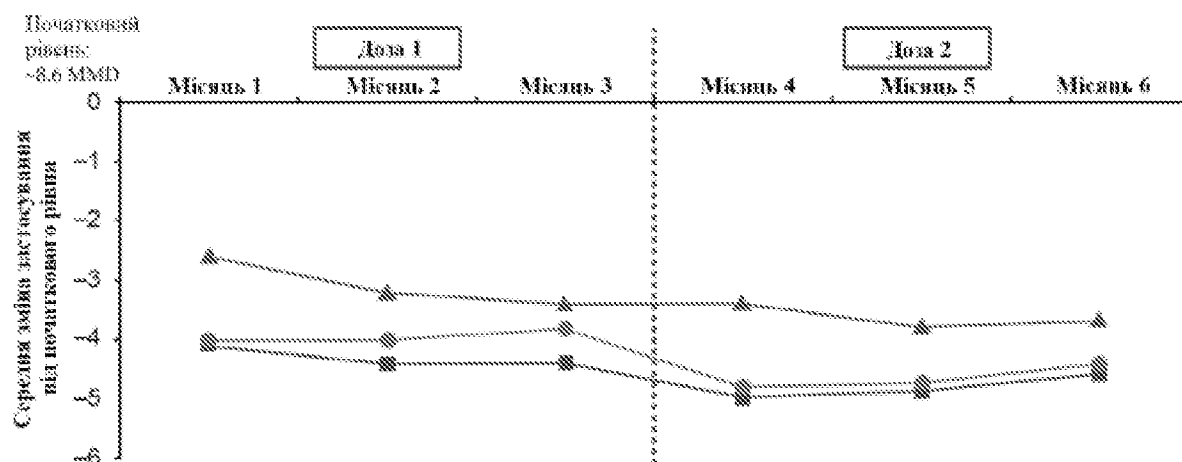


Fig. 44

	Місяць 1			Місяць 6		
	Ab6 100 мг	Ab6 400 мг	Плацебо	Ab6 100 мг	Ab6 400 мг	Плацебо
Застосування на початковому рівні						
1-9 днів на місяць, n	37	49	49	37	49	49
>10 днів на місяць, n	264	265	260	264	265	260
≥1 дня на місяць, середнє (SD)	18,3 (9,05)	18,4 (9,61)	17,9 (8,60)	18,3 (9,05)	18,4 (9,61)	17,9 (8,60)
Застосування після початкового рівня, середнє (SD)						
≥1 дня на місяць	10,7 (9,39)	10,2 (9,87)	13,8 (9,52)	10,8 (11,18)	8,6 (9,97)	11,5 (10,16)
Зміна від початкового рівня, середнє (SD)						
≥1 дня на місяць	-7,8 (8,08)	-8,3 (7,64)	-4,5 (7,46)	-8,1 (9,90)	-9,6 (9,92)	-7,0 (9,39)
1-9 днів на місяць	-1,5 (4,44)	-2,3 (4,34)	-1,0 (5,29)	-0,8 (6,63)	-2,6 (4,57)	-1,3 (4,83)
≥10 днів на місяць	-8,7 (8,08)	-9,4 (7,62)	-5,1 (7,63)	-8,9 (9,88)	-11,1 (10,10)	-7,9 (9,64)
Відсоткова зміна від початкового рівня, середнє (SD)						
≥1 дня на місяць	-42,6 (39,98)	-47,0 (40,90)	-22,4 (52,02)	-40,7 (60,66)	-52,9 (48,97)	-34,7 (58,48)
1-9 днів на місяць	-31,8 (67,95)	-47,3 (65,38)	9,5 (100,52)	1,4 (132,84)	-45,0 (73,05)	-11,2 (108,44)
≥10 днів на місяць	-44,1 (34,24)	-47,0 (34,73)	-24,8 (36,17)	-45,3 (44,91)	-54,5 (42,52)	-38,5 (44,63)

Фіг. 45



Фіг. 46

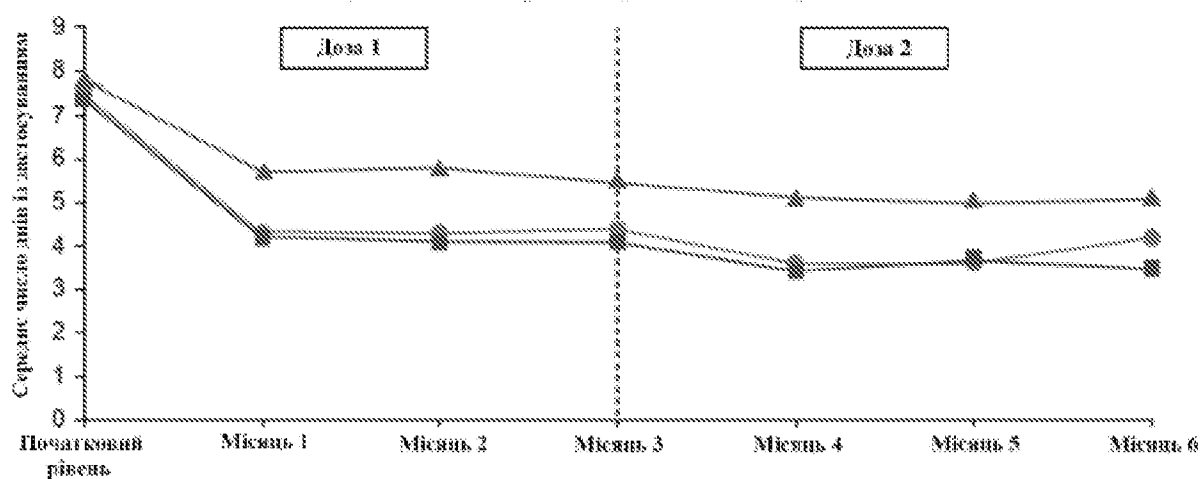


Fig. 47

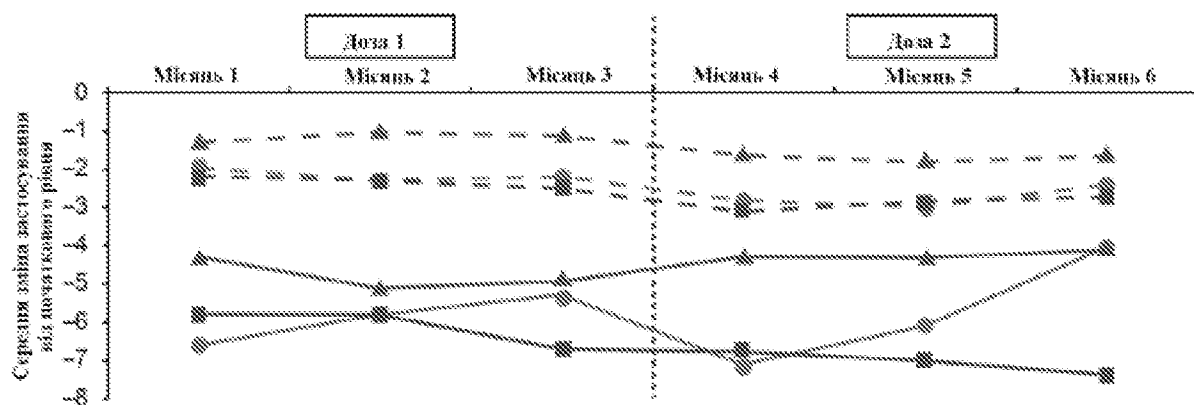


Fig. 48

Підсумкова інформація щодо днів застосування лікарського препарату невідкладної терапії згідно з підгрупами пацієнтів з епізодичною мігренню, які застосовували лікарський препарат невідкладної терапії на початковому рівні

	Місяць 1			Місяць 6		
	Ab6 100 мг	Ab6 400 мг	Плацебо	Ab6 100 мг	Ab6 400 мг	Плацебо
Застосування на початковому рівні						
1-9 днів на місяць, n	117	111	108	117	111	108
≥10 днів на місяць, n	42	41	44	42	41	44
≥1 днів на місяць, середнє (SD)	7,5 (4,97)	7,5 (4,58)	7,8 (4,98)	7,5 (4,97)	7,5 (4,58)	7,8 (4,98)
Застосування після початкового рівня, середнє (SD)						
≥1 днів на місяць	4,3 (3,99)	4,2 (4,45)	5,7 (5,04)	4,2 (5,87)	3,5 (3,92)	5,1 (5,19)
Зміна від початкового рівня, середнє (SD)						
≥1 днів на місяць	-3,3 (4,14)	-3,2 (4,39)	-2,2 (4,68)	-2,8 (4,92)	-4,1 (4,60)	-2,3 (4,69)
1-9 днів на місяць	-2,0 (2,91)	-2,2 (3,57)	-1,3 (3,10)	-2,4 (3,11)	-2,7 (3,83)	-1,6 (3,52)
≥10 днів на місяць	-6,6 (5,11)	-5,8 (4,66)	-4,3 (6,82)	-4,0 (8,60)	-7,4 (4,60)	-4,1 (6,60)
Відсоткова зміна від початкового рівня, середнє (SD)						
≥1 днів на місяць	-36,9 (63,96)	-39,4 (77,71)	-22,4 (60,27)	-45,4 (62,28)	-50,9 (59,88)	-22,5 (95,61)
1-9 днів на місяць	-33,9 (72,22)	-37,0 (88,45)	-19,7 (64,62)	-50,1 (59,65)	-48,2 (68,26)	-18,2 (107,55)
≥10 днів на місяць	-45,1 (30,26)	-45,9 (34,95)	-29,1 (47,94)	-29,2 (69,14)	-57,2 (32,59)	-33,9 (52,53)

Fig. 49