

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 7/06, 7/08, 14/755, G01N 33/68	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/14232 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. März 1999 (25.03.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05822 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. September 1998 (12.09.98) (30) Prioritätsdaten: 197 40 310.7 13. September 1997 (13.09.97) DE (71) Anmelder: OCTAPHARMA AG [CH/CH]; Haus im Park, Postfach, CH-8866 Ziegelbrücke (CH). (72) Erfinder: JUNGBAUER, Alois; Institute for Applied Microbiology, Muthgasse 18, A-1190 Wien (AT). (74) Anwälte: MEYERS, Hans-Wilhelm usw.; Postfach 10 22 41, D-50462 Köln (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: BR, CN, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: A PEPTIDE WITH AN AFFINITY FOR CLOTTING FACTOR VIII (54) Bezeichnung: PEPTID MIT AFFINITÄT ZU GERINNUNGSFAKTOR VIII (57) Abstract The invention relates to a peptide of structure R ¹ - X - R ² , wherein R ¹ is NH ₂ or a peptide, R ² is COOH or a peptide, and X is an at least tripeptide, especially a hepta- to dodecapeptide with an affinity for bonding with factor VIII. (57) Zusammenfassung Peptid der Struktur: R ¹ - X - R ² , wobei R ¹ = NH ₂ oder ein Peptid ist, R ² = COOH oder ein Peptid und, X = ein mindestens Tripeptid, insbesondere ein Hepta- bis Dodecapeptid ist, das mit Faktor VIII eine Affinitätsbindung eingeht.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Peptid mit Affinität zu Gerinnungsfaktor VIII

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Peptid mit Bindungsaffinität zu Faktor VIII, ein Trägermaterial, an das das erfindungsgemäße Peptid gebunden ist, ein Diagnostikumittel enthaltend das erfindungsgemäße Peptid, Verwendung des Peptids zur Markierung, Identifizierung oder Reinigung von Faktor VIII sowie ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen Peptids, das in einem Flüssig- oder Festphasensystem synthetisiert wurde.

Eine im Stand der Technik bestens etablierte Methode zur Reinigung von insbesondere komplexen Strukturen wie Proteine stellt die Affinitätschromatographie dar (Yannis Chonis; Process Affinity Chromatography, in Separation Processes in Biotechnology, Ed. J.A. Asenjo, pages 401 to 494, Marcel Dekker, New York 1990; S.R. Narayanan, Preparative affinity chromatography of proteins, J. Chromatogr. A, 658 (1994) 237 to 258). Huang, Ping Y. et al. beschreiben in "Bioorganic & Medicinal Chemistry", Vol. 4, No. 5, pp. 699 bis 708, 1996 die Verwendung von Peptiden, die zur Affinitätsreinigung von von Willebrand Faktor eingesetzt werden können. Der von Willebrand Faktor ist eine Komponente im Blutplasma und spielt bei der Stabilisierung von Faktor VIII eine wichtige Rolle.

Auch Faktor VIII selbst ist ein wertvoller Plasmabestandteil, der insbesondere therapeutisches Interesse besitzt, nämlich zur Behebung von Störungen der Blutgerinnungskaskade, bei der Faktor VIII eine wichtige Rolle spielt. Neben der Faktor VIII Gewinnung mittels rekombinanter Methoden spielt nach wie vor die Präparation von Faktor VIII aus Blutplasma eine wichtige Rolle.

- 2 -

Es sind zahlreiche Methoden zur Reinigung von Faktor VIII mittels chromatographischer Methoden bekannt. Dabei werden auch Methoden der Immunaффinitäts-Chromatographie verwendet, wobei Antikörper gegen Faktor VIII auf einem Träger immobilisiert werden und Faktor VIII haltige Proben mit diesem Trägermaterial in Kontakt gebracht werden, so daß der Faktor VIII durch Immunaффinitätsreaktionen aus den betreffenden Proben isoliert werden kann.

Nachteilig bei der letztgenannten Methode ist aber insbesondere, daß es sich bei den Antikörpern um relativ große Moleküle handelt, die einen Großteil der Oberfläche des Trägermaterials belegen und somit eine Kapazitätsbegrenzung bewirken. Zum anderen ist es nicht trivial, die Antikörper an der Oberfläche dieses Materials zu binden unter Erhalt und Präsentation der spezifischen Bindungsstellen, so daß bei der Immobilisierung von Antikörpern darüber hinaus Kapazität eingebüßt wird durch Inaktivierung des Affinitätsliganden. Desweiteren können Kontaminationen durch Ausbluten der Antikörper aus der Trennsäule erfolgen.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es ein Material bereitzustellen, mit dem eine Reinigung des Faktor VIII erleichtert wird.

Erfindungsgemäß wird dieses Ziel erreicht durch Peptide, welche die Merkmale des Patentanspruchs 1 aufweisen.

Die erfindungsgemäßen Peptide besitzen die Struktur



wobei $R^1 = NH_2$ oder ein Peptid vorzugsweise mit nicht mehr als 20 Aminosäureeinheiten, $R^2 = COOH$ oder ein Peptid und X = ein mindestens Tripeptid, vorzugsweise Hepta- bis Dodecapeptid, das mit Faktor VIII eine Affinitätsbindung eingeht, bedeuten.

In dem erfindungsgemäßen Strukturelement deutet R^1 also das N-terminale Ende eines durch das Strukturelement X dargestellten Peptids an, wohingegen R^2 das Carboxyl-Ende eines durch X definierten Peptids andeutet. Es ist für den Fachmann unmittelbar verständlich, daß mit dem Strukturelementen auch die diesbezüglichen Salze sowie Derivate wie N-modifizierte Derivate oder Carboxy-terminal modifizierte Derivate gemeint sind.

Als Aminosäuren, die zur Bildung des erfindungsgemäßen Peptids herangezogen werden können, gehören sowohl die natürlich vorkommenden Aminosäuren wie auch nicht proteinogene Aminosäuren. Es handelt sich dabei regelmäßig um α -Aminosäuren. Als Strukturvarianten der Aminosäuren kommen solche in Betracht, die in der Seitenkette Modifikationen aufweisen, zyklische Peptide, verzweigte oder mixotrope Peptide.

Das Strukturelement X weist mindestens drei Aminosäuren, die peptidisch verknüpft sind auf, vorzugsweise ist das Strukturelement X ein Hepta-, Octa- oder Nonapeptid, vorzugsweise ein Octapeptid bis Dodecapeptid, welches sich durch Bindung zum Faktor VIII auszeichnet. Insbesondere bevorzugt sind die Octapeptide, welche im Sequenz-Protokoll mit den Sequenzidentifikationsnummern Seq. ID. No. 1 bis Seq. ID. No. 94 explizit genannt sind. Die besonders bevorzugten Octapeptide der angegebenen Struktur gemäß Seq. ID. No. 1 bis 94 sind in der Lage, Faktor VIII spezifisch zu binden.

Erfindungsgemäß bevorzugt werden Peptide mit dem Strukturelement $X = -R^3-R^4-R^5-R^6-R^7-R^8-R^9-R^{10}-$, wobei $R^3 = V$ oder E , $R^4 = M$, W oder Y , $R^5 = I$ oder K , $R^6 = K$ oder S , $R^7 = C$, E oder W , $R^8 = E$ oder F , $R^9 = Y$ oder E , $R^{10} = C$ oder F ist und R^1 und R^2 die angegebene Bedeutung besitzen. Die letztgenannten Peptide binden an humanen bzw. rekombinanten Faktor VIII. Insbesondere bevorzugt sind Peptide, bei denen $R^7 = W$, $R^8 = E$, $R^9 = E$ oder Y , $R^{10} = F$ oder C sind und R^1 , R^2 sowie R^3 bis R^6 die angegebene Bedeutung haben. Hiervon werden die erfindungsgemäßen Peptide mit den Seq. Id. No. 66, 72, 78, 84, 89 und 90 erfaßt. Die letztge-

nannten Peptide besitzen eine auffallende Affinität sowohl zu rekombinantem Faktor VIII wie Faktor VIII, der aus Plasma hergestellt wurde.

Die Octapeptide mit den Seq. Id. No. 61, 66, 71, 72, 76, 77, 78, 81 bis 84, 89 und 90 zeichnen sich durch Bindung zu pdFVIII (Faktor VIII aus Plasma) isoliert aus. Dabei bindet das Peptid mit der Seq. Id. No. 61 keinen rekombinanten Faktor VIII. Die Octapeptide mit den Seq. Id. No. 56 bis 58, 66, 68, 71, 72, 76 bis 78, 81 bis 84, 87 bis 90 binden rekombinanten Faktor VIII, wobei die Octapeptide mit den Seq. Id. No. 66, 71, 72, 76 bis 78, 81 bis 84 und 89 und 90 auch aus Plasma isolierten Faktor VIII binden. Erfindungsgemäß insbesondere bevorzugt sind die Octapeptide mit den Seq. Id. No. 66, 72, 78, 84, 89 und 90.

Die Peptide mit den Seq. Id. No. 66 und 90 bis 94 eignen sich insbesondere für die Affinitätschromatographie von rFVIII (rekombinantem Faktor VIII) und die Peptide 66, 72 sowie 91 bis 94 für die Affinitätschromatographie von pdFVIII.

Erfindungsgemäß können diese Peptide auch zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Trägermaterials dienen. Dieses Trägermaterial weist eine Oberfläche mit daran gebundenen Peptiden gemäß der Erfindung auf und ist Gegenstand der Ansprüche 8 bis 9.

Die erfindungsgemäßen Peptide werden an der Oberfläche des erfindungsgemäßen Trägermaterials, vorzugsweise chemisch gebunden. Unter chemischer Bindung werden sowohl kovalente als auch ionische, hydrophobe und/oder komplexe Wechselwirkungen verstanden.

Das Trägermaterial besteht vorzugsweise aus anorganischem oder organischem, insbesondere polymerem Material. Dazu können die an sich in der Chromatographie von Biopolymeren üblicherweise einsetzbaren polymeren Materialien verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Peptide werden vorzugsweise durch Spacer (Arme) an die Oberfläche des Trägermaterials gebunden. Diese Spacer sind dem Fachmann bekannt. Die Spacer sind vorzugsweise so beschaffen, daß sie im chromatographischen Trennprozeß die Affinitätsbindung zwischen Faktor VIII und den Peptiden nicht stören.

Gewöhnlich bestehen Spacer aus linearen, niedermolekularen Kohlenwasserstoffketten, die an beiden Enden mit funktionellen Gruppen ausgestattet sind. Eine Zusammenfassung des Standes der Technik findet man bei G.T. Hermanson, A.K. Mallia und P.K. Smith; Immobilized Affinity Ligand Techniques, Academic Press, Inc. San Diego, New York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto 1992. Ein Ende wird an einen festen Träger gebunden, während das andere Ende zur Bindung des Peptidliganden dient. Die Kohlenwasserstoffketten können desweiteren modifiziert sein. Insbesondere kommen als Spacer Diaminodipropylamin (DADPA) (3,3'-Iminobispropylamin), Bernsteinsäure (als Anhydrid), 6-Aminocaprinsäure, 1,3-Diamino-2-propanol, 1,6-Diaminohexan (DAH) und/oder Ethylendiamin (EDA) in Betracht. Desweiteren können auch Aminosäuren, Peptide, Zucker und andere Polyole als Spacer fungieren. Ebenfalls kommt Iminodiessigsäure oder Lysin als Spacer in Betracht. Lysin wird beispielsweise als Fmoc-Lys (Fmoc)-OH oder Fmoc-(Lys)-(Boc)-OH an einen Träger gebunden. Durch die Einführung der Schutzgruppen wird Lysin mit Carboxylterminus an den Träger gebunden. Durch selektive Abspaltung der Schutzgruppen erhält man freie Aminogruppen, an denen mindestens ein Peptid gebunden werden kann. Die Aminogruppen des Lysin können auch durch andere Schutzgruppen blockiert werden.

Als chromatographische Träger sind insbesondere Polymere mit hydrophiler Oberfläche, z.B. sogenannte Tentakel-Materialien einsetzbar. Auch die Immobilisierung der erfindungsgemäßen Peptide an kompakte poröse Disks und/oder Membranen, jeweils vorzugsweise mit hydrophiler Oberfläche, ist vorteilhaft. Entsprechende Vorrichtungen sind in der WO-A-96/06158 beschrieben.

Aufgrund der Tatsache, daß die erfindungsgemäßen Peptide mit Faktor VIII in Wechselwirkung treten, sind die erfindungsgemäßen Peptid-Verbindungen als Diagnostikmittel für Faktor VIII geeignet. Das erfindungsgemäße Diagnostikmittel enthält mithin mindestens ein erfindungsgemäßes Peptid, oder ein erfindungsgemäßes Trägermaterial, an das mindestens ein erfindungsgemäßes Peptid gebunden ist sowie gegebenenfalls Hilfsmittel.

Zur Kenntlichmachung einer erfolgten Reaktion eines erfindungsgemäßen Peptids mit Faktor VIII ist das erfindungsgemäße Peptid markiert. Als Markierung kann beispielsweise eine radioaktive Markierung dienen oder eine Markierung mittels Fluoreszenzliganden, das Avidin/Streptavidin-System oder Enzyme, die Farbreaktionen hervorrufen können, wie sie in der ELISA-Technik allgemein bekannt sind.

Die erfindungsgemäßen Peptide sind zur Markierung, Identifizierung oder Reinigung von Faktor VIII geeignet.

Die erfindungsgemäßen Peptide lassen sich nach in der Peptidchemie gut etablierten Methoden herstellen, insbesondere nach der Merrifield-Festphasensynthese oder in flüssiger Phase.

Beispiele:

Beispiel 1

Affinitätschromatographie

Aus Membranen, auf die die jeweiligen Peptide immobilisiert wurden, wurden jeweils 30 Scheiben mit einem Durchmesser von 11 mm ausgestanzt. Diese wurden in eine HR 10 Säule (Pharmacia Biotechnology, Uppsala, Schweden) gepackt und zwischen zwei Stempeln fixiert.

Für alle chromatographischen Experimente wurde das Chromatographiesystem ProSys (Biosepra Inc. Marlborough, USA) verwendet.

- 7 -

PBS Puffer pH 7.0 wurde als Äquilibrierungs- und Waschpuffer verwendet. Für die Elution wurde ein 0,1 M Glycinpuffer pH 3.0 angewandt. Die Flußgeschwindigkeit betrug bei allen Versuchen 0,1 ml/min.

pdFVII

Lyophilisierter Faktor VIII aus Plasma wurde in 11 ml destilliertem Wasser zu einer Konzentration von 90 Units/ml aufgelöst. Davon wurden jeweils 4 ml mit einer Flußrate von 0,1 ml/min aufgetragen. Anschließend wurden die Affinitätsträger mit PBS-Puffer pH 7.0 gewaschen bis das UV Signal (280 nm) wieder die Basislinie erreichte. Das gebundene Material wurde mit 0,1 M Glycin pH 3.0 eluiert. Die gesammelten Fraktionen wurde mittels SDS-Page unter reduzierenden Bedingungen und Western Blot analysiert. Auf diese Weise wurden Peptide und der β Ala- β Ala-Blank auf ihre Fähigkeit Faktor VIII aus dem Octavipräparat zu binden untersucht.

rFVIII

Die Bindung von rekombinantem Faktor VIII wurde mittels Kogenate® (Firma Bayer) untersucht. Jeweils 400 μ l des Präparates (200 Units) wurden mit 1.400 μ l destilliertem Wasser verdünnt und anschließend mit einer Flußrate von 0,1 ml/min auf den Affinitätsträger aufgetragen. Das Waschen erfolgte wiederum mit PBS, pH 7.0 und die darauf folgende Elution mit 0,1 M Glycin, pH 3.0. Die Fraktionen wurden mittels SDS-Page unter reduzierenden Bedingungen und Western-Blot analysiert.

SDS-PAGE

Der Durchlauf und die Eluate aller Läufe wurden gesammelt und mittels SDS-PAGE unter reduzierenden Bedingungen und Western-Blot analysiert.

Für die Auftrennung wurden 4 bis 20% Tris-Glycin Gele von Novex verwendet. Die Proben wurden mit SDS-Probepuffer (1,5 M Tris HCl pH 8.45, 1,2 ml Glycerin, 0,4 g SDS, 0,1% Coomassie Blue, 0,1% Phenol Rot pro 10 ml), und 5% β -Mercaptoethanol versetzt und über Nacht bei 4°C inkubiert. Nach der Trennung wurden die Gele silbergefärbt und eingescannt.

Western Blot

Nach Beendigung der elektrophoretischen Trennung wurden die Gele auf eine Nitrocellulose Membran bei 200 mA konstant für zwei Stunden elektrogeblottet. Anschließend wurde die Membran mit PBS + 3% BSA für zwei Stunden blockiert. Nach Waschen mit PBS Puffer erfolgte die Zugabe der Anti-FVIII Antikörpermischung (Chemicon International Inc., MAB038, Sera-Lab MAS 530, MAS 531, MAS 532) für zwei Stunden. Nach Waschen mit PBS wurde mit Anti Maus IgG alkalische Phosphatase (1:1000, Sigma Chemicals, A-3438) für eine Stunde inkubiert. Die Entwicklung erfolgte mit 0,1 M Tris, pH 9.2, NBT und BCIP.

Die Peptide Seq. Id. No. 55 bis 90 wurden auf einer Membran immobilisiert. Nach Äquilibrieren mit PBS Puffer pH 7.0 wurde eine Membran mit Faktor VIII Octavi® (240 Units in 10 ml PBS pH 7.0 mit 1% BSA), eine andere mit Kogenate® (250 U in 10 ml PBS, pH 7.0 mit 1% BSA) und eine nur mit PBS, pH 7.0 mit 1% BSA für zwei Stunden inkubiert. Die mit den Peptiden besetzten Membranen wurden sorgfältig mit PBS Puffer pH 7.0 gewaschen und anschließend mit den Anti-FVIII Antikörpern (Chemicon International Inc., MAB038, Sera-Lab MAS 530, MAS 531, MAS 532) für eine Stunde versetzt. Nach Waschen und Inkubieren mit Anti-Maus-IgG/alkalische Phosphatase Konjugat (1:1000, Sigma Chemicals, A-4338) wurde mit Hilfe von NBT und BCIP in 0,1 M Trispuffer, pH 9,2, entwickelt. Faktor VIII bindende Peptide erschienen als gefärbte Spots. Die Kontrollmembran (nur mit PBS pH 7.0 ohne Faktor VIII) wurde mit den beiden anderen verglichen.

Beispiel 2

Affinitätschromatographie mit den Peptiden

Die Affinitätschromatographie wurde wie im Beispiel 1 beschrieben, durchgeführt.

Affinitätschromatographie mit pdFVIII

Bei Verwendung der $(\beta\text{Ala})_2$ -Kontrollmembran kann nur ein sehr kleiner Elutionspeak detektiert werden (siehe Figur 1). Auch bei der Silberfärbung der SDS-PAGE unter reduzierenden Bedingungen treten nur sehr schwach gefärbte Banden auf. Der Western Blot des Eluates ist schwach positiv.

Die Peptide Seq. Id. No. 66 (VMKSWEEF) und 72 (EWIKWEEF) (Figur 2) zeigen größere Elutionspeaks und intensiver gefärbte Banden in der SDS-PAGE unter reduzierenden Bedingungen (siehe Figur 3) und Silberfärbung. In beiden Fällen ist der Western Blot positiv.

Bindung von rekombinantem Faktor VIII aus Kogenate® von Bayer

Wie man aus dem Chromatogramm (Figur 4) erkennen kann, bindet die Kontrollmembran, mit βAla - βAla immobilisiert, den rekombinanten Faktor VIII nur sehr schwach. Der Western Blot des Eluates fällt positiv aus.

Die Elutionspeaks von den Peptiden VMKSWEEF (Seq. Id. No. 66), EYKSWEEF (Peptid 90) in Figur 4 sind deutlich größer als der der βAla - βAla Kontrollmembran. In beiden Fällen ist der Western Blot der Eluate positiv (Figur 4).

- 10 -

Ansprüche

1. Peptid der Struktur



wobei

R^1 = NH_2 oder ein Peptid ist,
 R^2 = $COOH$ oder ein Peptid und
 X = ein mindestens Tripeptid, insbesondere ein Hepta- bis Dodecapeptid ist, das mit Faktor VIII eine Affinitätsbindung eingeht.

2. Peptid nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Octapeptid bis Dodecapeptid ist.

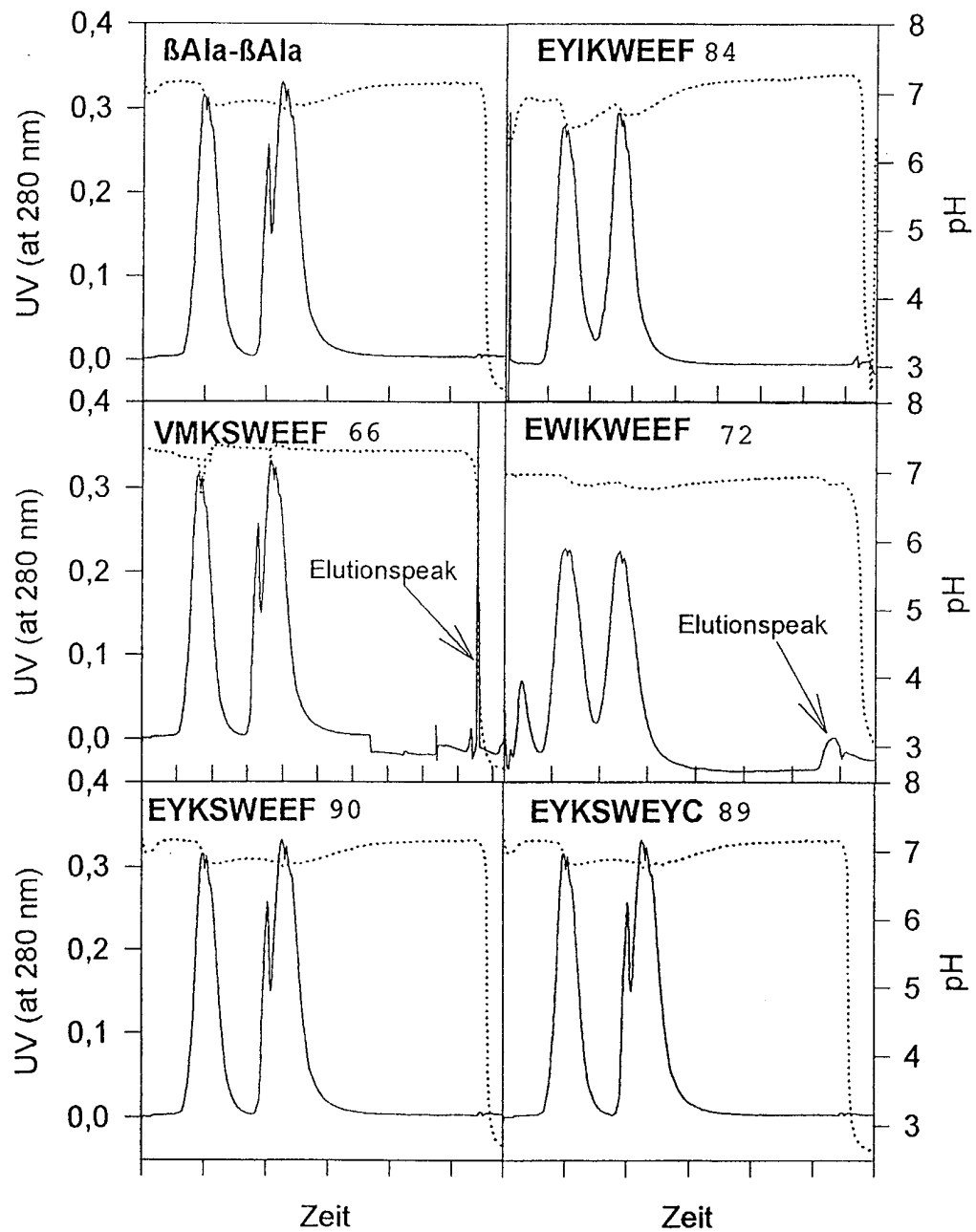
3. Peptid nach Anspruch 1, wobei

X = $-R^3-R^4-R^5-R^6-R^7-R^8-R^9-R^{10}-$,
 R^3 = V oder E,
 R^4 = M, W oder Y,
 R^5 = I oder K,
 R^6 = K oder S,
 R^7 = C, E oder W,
 R^8 = E oder F,
 R^9 = Y oder E,
 R^{10} = C oder F ist und
 R^1 und R^2 die angegebene Bedeutung besitzen.

4. Peptid nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß X ausgewählt ist aus der Gruppe von Octapeptiden, bestehend aus den Sequenzen mit den Seq. ID. No. 1 bis 94.

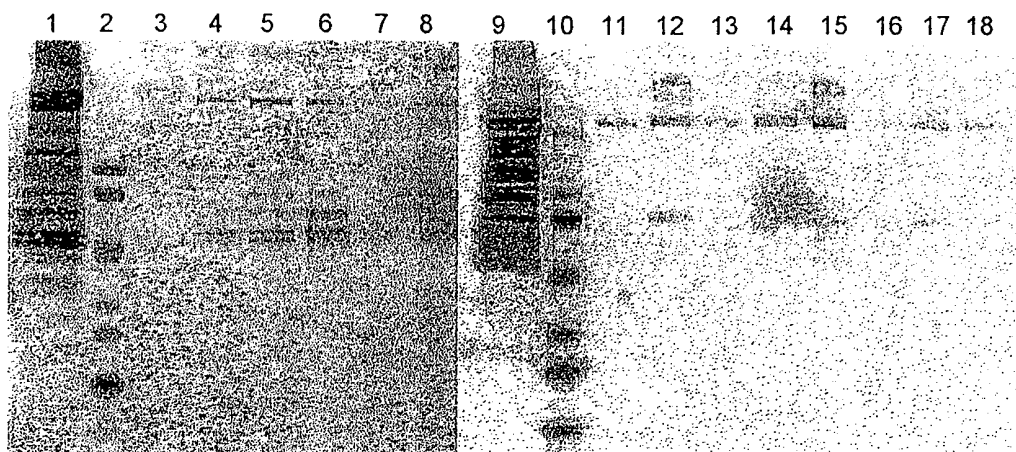
- 11 -

5. Peptid nach Anspruch 3, wobei
- R^7 = W,
 R^8 = E,
 R^9 = E oder Y,
 R^{10} = F oder C ist und
 R^1 , R^2 und R^3 bis R^6 die angegebene Bedeutung haben.
6. Peptide nach Anspruch 3 mit der Aminosäuresequenz gemäß Seq. ID. No. 55 bis 90.
7. Peptide nach Anspruch 1 und/oder 2, wobei die Peptide die Seq. ID. No. 91 bis 94 aufweisen.
8. Trägermaterial mit einer Oberfläche, an die Peptide nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 gebunden sind.
9. Trägermaterial nach Anspruch 8 aus anorganischem oder organischem, insbesondere polymerem Material.
10. Trägermaterial nach Anspruch 8 und/oder 9, wobei das Peptid oder die Peptide mittels Spacern an der Oberfläche des Trägermaterials gebunden sind.
11. Diagnostikmittel enthaltend mindestens ein Peptid nach mindestens einem der Ansprüche 1 und/oder 7, ein Trägermaterial nach mindestens einem der Ansprüche 8 bis 10 und gegebenenfalls Hilfsmittel sowie gegebenenfalls mindestens ein Peptid in markierter Form.
12. Verwendung der Peptide nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Markierung, Identifizierung oder Reinigung von Faktor VIII.
13. Verfahren zur Herstellung der Peptide nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 durch Flüssig- oder Festphasensynthese.



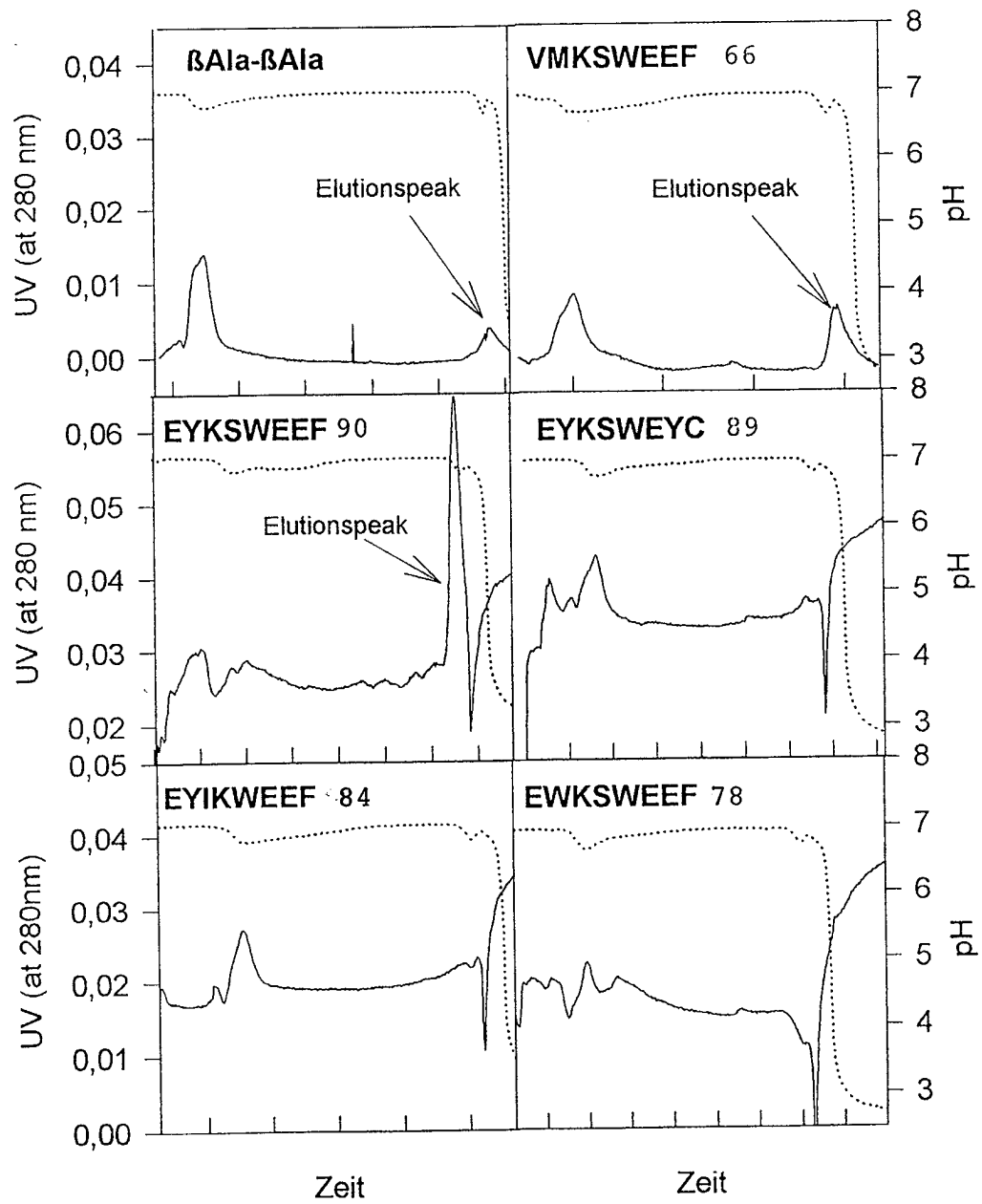
Figur 1: Chromatogramme der Affinitätschromatographie mit pdFVIII. Der Doppelpeak beim Auftragen entstand durch zweimaliges injizieren der Probe.

- 2/4 -



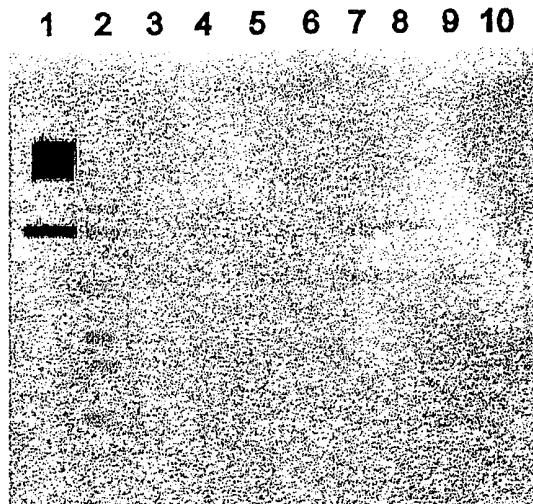
Figur 2: SDS-Page unter reduzierenden Bedingungen und Silberfärbung von Eluaten verschiedener Affinitätsmembranen.
Bahn 1,9: Octavi 6MS960001170,
Bahn 2,10: Molekulargewichtsmarker.
Bahn 3-8: Eluate von Peptid 66 VMKSWEFF,
Bahn 11,12: Peptid 78 EWKSWEFF,
Bahn 13-14: Peptid 84 EYIKWEFF,
Bahn 15: Peptid 89 EYKSWEYC,
Bahn 16-17 Peptid 90 EYKSWEFF,
Bahn 18: Blank.

- 3/4 -



Figur 3: Chromatogramme der Affinitätschromatographie mit rFVIII.

- 4/4 -



Figur 4: Westernblot von Eluaten der Affinitätschromatographie mit rFVIII.

Bahn 1: rFVIII (Kogenate),
Bahn 2: Molekulargewichtsmarker,
Bahn 3, 4: Blank,
Bahn 5: Peptid 66,
Bahn 6: Peptid 90,
Bahn 7,8: Peptid 78 und
Bahn 9, 10: Peptid 89.

SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: Octapharma AG
- (B) STRASSE: Haus im Park / Postfach
- (C) ORT: Ziegelbruecke
- (E) LAND: Schweiz
- (F) POSTLEITZAHL: 8866

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Peptid mit Affinitaet zu
Gerinnungsfaktor
VIII

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 94

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro
1 5

2

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 8:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

Cys Pro Pro Gly Met Val Arg His
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 9:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 9:

Pro Pro Gly Met Val Arg His Glu
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 10:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 10:

Pro Gly Met Val Arg His Glu Asn
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 11:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 11:

Gly Met Val Arg His Glu Asn Arg
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 12:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 12:

Met Val Arg His Glu Asn Arg Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 13:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 13:

Val Arg His Glu Asn Arg Cys Val
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 14:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 14:

Arg His Glu Asn Arg Cys Val Ala
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 15:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 15:

His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 16:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 16:

Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu
1 5

6

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 17:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 17:

Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 18:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 18:

Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 19:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 19:

Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys Pro
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 20:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 20:

Val Ala Leu Glu Arg Cys Pro Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 21:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 21:

Ala Leu Glu Arg Cys Pro Cys Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 22:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 22:

Leu Glu Arg Cys Pro Cys Phe His
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 23:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 23:

Glu Arg Cys Pro Cys Phe His Gln
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 24:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 24:

Arg Cys Pro Cys Phe His Gln Gly
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 25:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 25:

Cys Pro Cys Phe His Gln Gly Lys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 26:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 26:

Pro Cys Phe His Gln Gly Lys Glu
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 27:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 27:

Cys Phe His Gln Gly Lys Glu Tyr
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 28:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 28:

Phe His Gln Gly Lys Glu Tyr Ala
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 29:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 29:

His Gln Gly Lys Glu Tyr Ala Pro
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 30:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 30:

Gln Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 31:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 31:

Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 32:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 32:

Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 33:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 33:

Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 34:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 34:

Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 35:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 35:

Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 36:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 36:

Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 37:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 37:

Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 38:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 38:

Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 39:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 39:

Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 40:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 40:

Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 41:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 41:

Lys Ile Gly Cys Asn Thr Cys Val
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 42:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 42:

Ile Gly Cys Asn Thr Cys Val Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 43:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 43:

Gly Cys Asn Thr Cys Val Cys Arg
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 44:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 44:

Cys Asn Thr Cys Val Cys Arg Asp
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 45:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 45:

Asn Thr Cys Val Cys Arg Asp Arg
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 46:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 46:

Thr Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 47:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 47:

Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 48:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 48:

Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 49:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 49:

Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 50:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 50:

Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 51:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 51:

Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp
1 5

16

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 52:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 52:

Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 53:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 53:

Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 54:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 54:

Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 55:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 55:

Val Met Ile Lys Cys Glu Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 56:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 56:

Val Met Ile Lys Cys Glu Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 57:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 57:

Val Met Ile Lys Glu Phe Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 58:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 58:

Val Met Ile Lys Glu Phe Glu Phe
1 5

18

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 59:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 59:

Val Met Ile Lys Trp Glu Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 60:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 60:

Val Met Ile Lys Trp Glu Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 61:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 61:

Val Met Lys Ser Cys Glu Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 62:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 62:

Val Met Lys Ser Cys Glu Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 63:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 63:

Val Met Lys Ser Glu Phe Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 64:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 64:

Val Met Lys Ser Glu Phe Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 65:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 65:

Val Met Lys Ser Trp Glu Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 66:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 66:

Val Met Lys Ser Trp Glu Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 67:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 67:

Glu Trp Ile Lys Cys Glu Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 68:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 68:

Glu Trp Ile Lys Cys Glu Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 69:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 69:

Glu Trp Ile Lys Glu Phe Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 70:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 70:

Glu Trp Ile Lys Glu Phe Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 71:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 71:

Glu Trp Ile Lys Trp Glu Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 72:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 72:

Glu Trp Ile Lys Trp Glu Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 73:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 73:

Glu Trp Lys Ser Cys Glu Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 74:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 74:

Glu Trp Lys Ser Cys Glu Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 75:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 75:

Glu Trp Lys Ser Glu Phe Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 76:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 76:

Glu Trp Lys Ser Glu Phe Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 77:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 77:

Glu Trp Lys Ser Trp Glu Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 78:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 78:

Glu Trp Lys Ser Trp Glu Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 79:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 79:

Glu Tyr Ile Lys Cys Glu Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 80:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 80:

Glu Tyr Ile Lys Cys Glu Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 81:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 81:

Glu Tyr Ile Lys Glu Phe Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 82:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 82:

Glu Tyr Ile Lys Glu Phe Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 83:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
 - (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
 - (B) ART: Aminosäure
 - (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 - (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt
- (ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 83:

Glu Tyr Ile Lys Trp Glu Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 84:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 84:

Glu Tyr Ile Lys Trp Glu Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 85:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 85:

Glu Tyr Lys Ser Cys Glu Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 86:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 86:

Glu Tyr Lys Ser Cys Glu Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 87:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 87:

Glu Tyr Lys Ser Glu Phe Tyr Cys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 88:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 88:

Glu Tyr Lys Ser Glu Phe Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 89:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 89:

Glu Tyr Lys Ser Trp Glu Tyr Cys
1 5

27

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 90:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 8 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 90:

Glu Tyr Lys Ser Trp Glu Glu Phe
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 91:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 10 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 91:

Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg His Glu
1 5 10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 92:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 9 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 92:

Arg Cys Pro Cys Phe His Gln Gly Lys
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 93:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 9 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

28

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 93:

Cys Phe His Gln Gly Lys Glu Tyr Ala
1 5

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 94:

- (i) SEQUENZKENNZEICHEN:
(A) LÄNGE: 12 Aminosäuren
(B) ART: Aminosäure
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: nicht bekannt

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Peptid

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 94:

Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys
1 5 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati	Application No
PCT/EP	98/05822

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07K7/06 C07K7/08 C07K14/755 G01N33/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 97 41220 A (LABORATOIRE FRANCAIS DE FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES) 6 November 1997 see the whole document ---	1,2,4,7, 12,13
X	J.M. LAVERGNE ET AL: "Primary structure of the factor VIII binding domain of human porcine and rabbit von Willebrand factor" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS., vol. 194, no. 3, 1993, pages 1019-1024, XP002092107 ORLANDO, FL US	1,2,4,7, 13
Y	see figure 2 ---	8-11
X	EP 0 294 025 A (SCRIPPS CLINIC RES) 7 December 1988	1,2,4,7, 12,13
Y	see claims 1-5 ---	8-11
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 February 1999

Date of mailing of the international search report

23/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cervigni, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati Application No
PCT/EP 98/05822

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 195 21 313 A (MAX PLANCK INST FUER PHYSIOLOG) 19 December 1996	8-11
X	see the whole document ---	1,2,12, 13
Y	EP 0 296 645 A (HOFMANN HERMANN ;SCHNORR KARL ERNST (DE)) 28 December 1988	8-11
X	see the whole document -----	1,2,12, 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 98/05822

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9741220 A	06-11-1997	FR 2748028 A	31-10-1997
EP 0294025 A	07-12-1988	US 5043429 A	27-08-1991
		AT 133183 T	15-02-1996
		AU 626255 B	30-07-1992
		AU 1527188 A	03-11-1988
		DE 3854904 D	29-02-1996
		DE 3854904 T	04-07-1996
		ES 2081804 T	16-03-1996
		GR 3018870 T	31-05-1996
		JP 1056697 A	03-03-1989
		JP 2631127 B	16-07-1997
		US 5597711 A	28-01-1997
		US 5260274 A	09-11-1993
DE 19521313 A	19-12-1996	NONE	
EP 0296645 A	28-12-1988	AU 1626588 A	02-11-1988
		DE 3811399 A	13-10-1988
		DE 3869584 A	30-04-1992
		WO 8807507 A	06-10-1988
		EP 0322424 A	05-07-1989
		GR 3004147 T	31-03-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05822

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07K7/06 C07K7/08 C07K14/755 G01N33/68		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07K G01N		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 97 41220 A (LABORATOIRE FRANCAIS DE FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES) 6. November 1997 siehe das ganze Dokument	1,2,4,7, 12,13
X	J.M. LAVERGNE ET AL: "Primary structure of the factor VIII binding domain of human porcine and rabbit von Willebrand factor" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS., Bd. 194, Nr. 3, 1993, Seiten 1019-1024, XP002092107 ORLANDO, FL US siehe Abbildung 2	1,2,4,7, 13
Y	---	8-11
X	EP 0 294 025 A (SCRIPPS CLINIC RES) 7. Dezember 1988	1,2,4,7, 12,13
Y	siehe Ansprüche 1-5	8-11

	-/--	
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
10. Februar 1999		23/02/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Cervigni, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internati: 35 Aktenzeichen

PCT/EP 98/05822

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 195 21 313 A (MAX PLANCK INST FUER PHYSIOLOG) 19. Dezember 1996	8-11
X	siehe das ganze Dokument	1,2,12, 13

Y	EP 0 296 645 A (HOFMANN HERMANN ;SCHNORR KARL ERNST (DE)) 28. Dezember 1988	8-11
X	siehe das ganze Dokument	1,2,12, 13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internatic s Aktenzeichen

PCT/EP 98/05822

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9741220	A	06-11-1997	FR	2748028 A	31-10-1997
EP 0294025	A	07-12-1988	US	5043429 A	27-08-1991
			AT	133183 T	15-02-1996
			AU	626255 B	30-07-1992
			AU	1527188 A	03-11-1988
			DE	3854904 D	29-02-1996
			DE	3854904 T	04-07-1996
			ES	2081804 T	16-03-1996
			GR	3018870 T	31-05-1996
			JP	1056697 A	03-03-1989
			JP	2631127 B	16-07-1997
			US	5597711 A	28-01-1997
			US	5260274 A	09-11-1993
DE 19521313	A	19-12-1996	KEINE		
EP 0296645	A	28-12-1988	AU	1626588 A	02-11-1988
			DE	3811399 A	13-10-1988
			DE	3869584 A	30-04-1992
			WO	8807507 A	06-10-1988
			EP	0322424 A	05-07-1989
			GR	3004147 T	31-03-1993