

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291002** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.16

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.10.23

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ МИНИМИЗАЦИИ ПОТЕРИ БЕЛКА ПРИ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ БЕЛКА

(31) **62/926,089**

(32) **2019.10.25**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/057065**

(87) **WO 2021/081326 2021.04.29**

(71) Заявитель:
АМГЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Чжу Чэнь, Грин Дэниэл Джерард,
Хао Ци, Канапурам Секхар, Треухейт
Майкл Джон (US)**

(74) Представитель:

**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Прищепный С.В.,
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.
(RU)**

(57) Изобретение относится к композициям и способам для минимизации потери белка (например, обусловленной адсорбцией на твердых поверхностях) при низких концентрациях белка. Изобретения, раскрытые в данном документе, в целом относятся к области композиций, содержащих белки, в частности к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтические белки в низких концентрациях. Изобретения, раскрытые в данном документе, также относятся к способам введения композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

Схематическое изображение анализа для измерения связывания белка с твердой поверхностью

Биспецифическое антитело, меченное флуорофором



A1

202291002

202291002

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ МИНИМИЗАЦИИ ПОТЕРИ БЕЛКА ПРИ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ БЕЛКА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/926089, поданной 25 октября 2019 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ В ТЕКСТОВОМ ФАЙЛЕ В ФОРМАТЕ ASCII

[0002] Содержание нижеследующего представленного текстового файла в формате ASCII включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: машиночитаемая форма (CRF) перечня последовательностей (название файла: A-2429-WO-PCT_ST25, дата создания: 23 октября 2020 года, размер: 451608 байт).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Изобретения, раскрытые в данном документе, в целом относятся к области композиций, содержащих белки, в частности, к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтические белки в низких концентрациях. Изобретения, раскрытые в данном документе, также относятся к способам введения композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Терапевтические белки представляют собой важный класс терапевтических средств для лечения пациентов. Белковые молекулы являются поверхностно активными и подвергаются потенциальной адсорбции на твердых поверхностях. Терапевтические белки в фармацевтических композициях могут адсорбироваться на твердых поверхностях, с которыми соприкасаются белки (например, поверхности контейнера, содержащего фармацевтическую композицию), что может приводить к потере белка во время хранения и применения. Как правило, концентрация терапевтических белков в данных композициях является высокой (например, 1 мг/мл или выше), поэтому адсорбция белка на твердых поверхностях не приводит к недостатку количества лекарственного средства, доступного для введения пациентам. Однако, если концентрация белков в композиции является низкой (например, менее чем 0,1 мг/мл, например, если композицию разбавляют перед введением пациентам), риск потери белка может быть более выраженным, что может потенциально приводить к недостатку количества лекарственного средства, доступного для введения пациенту.

[0003] Поверхностно-активные вещества обычно применяют в фармацевтических композициях, содержащих терапевтические белки, например, для предупреждения агрегации белка и для стабилизации белков. Остается неясным, можно ли применять поверхностно-активные вещества для эффективного предупреждения потери белка, обусловленной адсорбцией на поверхности, если белки в фармацевтических композициях присутствуют в низких концентрациях (например, 0,1 мг/мл или меньше).

[0004] Существует необходимость в композициях на основе белка и способах, которые минимизируют потерю белка, обусловленную адсорбцией к твердым поверхностям, в особенности, если композиции содержат белок в низких концентрациях.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В данном документе раскрыты композиции, содержащие белки в низких концентрациях, а также способы введения композиций субъекту, нуждающемуся в этом. Композиции и способы, раскрытые в данном документе, обладают преимуществом в виде минимизации или устранения потери белка, обусловленной адсорбцией белка к твердым поверхностям, и обеспечивают точность введения доз терапевтических белков пациентам.

[0006] В определенных вариантах осуществления в данном документе раскрыта водная композиция, содержащая белок и поверхностно-активное вещество, где белок присутствует в композиции в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл, и поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в концентрации, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,25 x от критической мицеллярной концентрации (СМС) поверхностно-активного вещества.

[0007] В определенных вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела, содержащую первый связывающий домен, который связывается с целевым антигеном клеточной поверхности, второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, и необязательно третий домен, содержащий, в направлении от аминоконца к карбоксильному концу, шарнирная область-домен СН2-домен СН3-линкер-шарнирная область-домен СН2-домен СН3. В определенных вариантах осуществления второй связывающий домен содержит полипептид, имеющий последовательность под SEQ ID NO: 201. В определенных вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл, или от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл, или от 0,1 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл, или от 0,1 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл, или от 1 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл.

[0008] В определенных вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, полксамер или Triton X-100. В определенных вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80, полисорбат 60, полисорбат 40, полисорбат 20 или Triton X-100. В определенных вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полксамер 188 или полксамер 407. В определенных вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 0,25 x до приблизительно 20 x СМС или от приблизительно 0,25 x до приблизительно 10 x СМС поверхностно-активного вещества.

[0009] В определенных вариантах осуществления, при этом, композиция дополнительно содержит соль, аминокислоту, сахарид или производное сахара или их комбинации. В определенных вариантах осуществления соль представляет собой NaCl. В определенных вариантах осуществления сахарид или производное сахара представляют собой моносахарид, дисахарид, циклический полисахарид или сахарный спирт. В определенных вариантах осуществления сахарид представляет собой сахарозу, трегалозу, маннит или сорбит. В определенных вариантах осуществления аминокислота представляет собой лизин.

[0010] В определенных вариантах осуществления, при этом, рН композиции составляет от приблизительно 3,5 до приблизительно 7,5. В определенных вариантах осуществления рН композиции составляет от приблизительно 4,2 до приблизительно 7,0.

[0011] В определенных вариантах осуществления композиция дополнительно содержит буфер или консервант. В определенных вариантах осуществления буфер представляет собой ацетатный буфер, глутаматный буфер, цитратный буфер, сукцинатный буфер, тартратный буфер, фумаратный буфер, малеатный буфер, гистидиновый буфер или фосфатный буфер.

[0012] В определенных вариантах осуществления, при этом, каждый из первого и второго связывающих доменов из конструкции на основе биспецифического антитела содержит VH-область и VL-область. В определенных вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела представляет собой конструкцию на основе одноцепочечного антитела. В определенных вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, и SEQ ID NO: 192. В определенных вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 178 или SEQ ID NO: 192.

[0013] В определенных вариантах осуществления композиция содержится в пластиковом контейнере, таком как пакет для внутривенного введения или система для внутривенного введения. В определенных вариантах осуществления контейнер изготовлен из материала, содержащего полиолефин, поливинилхлорид (PVC), этилвинилацетат (EVA) или полиуретан. В определенных вариантах осуществления контейнер изготовлен из материала, содержащего PVC, и при этом PVC практически не содержит ди-2-этилгексилфталата (DEHP) или три-2-этилгексилтримеллитата (TOTM).

[0014] В определенных вариантах осуществления в данном документе раскрыт фармацевтический препарат, предусматривающий водную фармацевтическую композицию, содержащуюся внутри контейнера, при этом водная фармацевтическая композиция содержит конструкцию на основе биспецифического антитела в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл, и поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,25 x СМС поверхностно-активного вещества, где поверхностно-активное вещество характеризуется значением HLB, составляющим по меньшей мере 20. В определенных вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полксамер 188 или полксамер 407. В определенных вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция содержит конструкцию на основе биспецифического антитела в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл. В определенных вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция содержит поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей от приблизительно 0,25 x до приблизительно 20 x СМС или от приблизительно 0,25 x до приблизительно 10 x СМС поверхностно-активного вещества.

[0015] В определенных вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция дополнительно содержит соль, буфер, аминокислоту, сахарид или производное сахара или их комбинации. В определенных вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,2 до приблизительно 7,0.

[0016] В определенных вариантах осуществления контейнер изготовлен из материала, содержащего полиолефин, PVC, EVA или полиуретан (например, полиэстер и полиэфир).

[0017] В определенных вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела содержит полипептид, имеющий аминокислотные последовательности, выбранные из SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, и SEQ ID NO: 192. В определенных вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 178 или SEQ ID NO: 192.

[0018] Также в данном документе раскрыт способ введения пациенту конструкции на основе биспецифического антитела, включающий получение водной фармацевтической композиции в контейнере, при этом водная фармацевтическая композиция содержит конструкцию на основе биспецифического антитела в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл, и поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,25 x CMC поверхностно-активного вещества, и введение пациенту водной фармацевтической композиции, при этом конструкция на основе биспецифического антитела содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, и SEQ ID NO: 192. В определенных вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела содержит полипептид, содержащий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 178 или SEQ ID NO: 192. В определенных вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция содержит конструкцию на основе биспецифического антитела в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл.

[0019] В определенных вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция содержит поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей от приблизительно 0,25 x до приблизительно 20 x CMC или от приблизительно 0,25 x до приблизительно 10 x CMC поверхностно-активного вещества. В определенных вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80, полисорбат 60, полисорбат 40, полисорбат 20, полоксамер 188, полоксамер 407 или Triton X-100.

[0020] В определенных вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько веществ, выбранных из соли, буфера, аминокислоты, сахара или производного сахара и консерванта. В определенных вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,2 до приблизительно 7,0.

[0021] В определенных вариантах осуществления контейнер изготовлен из материала, содержащего полиолефин, PVC, EVA, полиуретан. В определенных вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80, полисорбат 60, полисорбат 40 или полисорбат 20, и при этом контейнер изготовлен из материала, содержащего PVC, который практически не содержит DEHP или TOTM.

[0022] В определенных вариантах осуществления водную фармацевтическую композицию получают посредством разбавления первой композиции, содержащей конструкцию на основе биспецифического антитела, с помощью подходящего водного раствора. В определенных вариантах осуществления первая композиция представляет собой жидкую композицию, содержащую конструкцию на основе биспецифического антитела. В определенных вариантах осуществления первая композиция представляет собой жидкую композицию, восстановленную из лиофилизированной композиции, содержащей конструкцию на основе биспецифического антитела. В определенных вариантах осуществления подходящий раствор содержит поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,25 x CMC поверхностно-активного вещества. В определенных вариантах осуществления водную фармацевтическую композицию получают посредством добавления подходящего водного раствора в контейнер с последующим добавлением соответствующего количества первой композиции в контейнер.

[0023] В определенных вариантах осуществления пациент представляет собой пациента с раком. В определенных вариантах осуществления введение представляет собой внутривенное введение.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0024] На фигуре 1 показано схематическое изображение анализа для измерения связывания белка с твердой поверхностью.

[0025] На фигуре 2 показано связывание белка с твердой поверхностью при отсутствии поверхностно-активных веществ.

[0026] На фигуре 3 показана разница, с которой добавление различных поверхностно-активных веществ предупреждало связывание белка с твердыми поверхностями.

[0027] На фигуре 4 показано, что добавление поверхностно-активных веществ к твердой поверхности перед добавлением белка более эффективно предупреждает связывание белка с поверхностями.

[0028] На фигуре 5 показано влияние разных поверхностно-активных веществ в одинаковых концентрациях на выщелачивание ди-2-этилгексилфталата (DEHP) из PVC, содержащего DEHP.

[0029] На фигуре 6 показано влияние разных поверхностно-активных веществ при одинаковых кратностях CMC на выщелачивание DEHP из PVC, содержащего DEHP.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0030] Изобретения, раскрытые в данном документе, основаны на неожиданном открытии того, что поверхностно-активные вещества при их применении в концентрациях, более низких, чем их критическая мицеллярная концентрация, обладают способностью стабилизировать белки в низких концентрациях в жидкой композиции и эффективно предупреждать потерю белка, обусловленную адсорбцией на твердых поверхностях.

[0031] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыта водная композиция, содержащая белок и поверхностно-активное вещество, где белок присутствует в композиции в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл, и поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в концентрации, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,25 x от критической мицеллярной концентрации (СМС) поверхностно-активного вещества.

[0032] Поверхностно-активные вещества, которые можно применять в композиции, могут представлять собой любое поверхностно-активное вещество, обычно применяемое в фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой неионное поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, такой как полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 65, полисорбат 80 или полисорбат 85. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20, в других вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полксамер, такой как полксамер 124, полксамер 188, полксамер 237, полксамер 338 и полксамер 407. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой Triton X-100. Различные поверхностно-активные вещества являются коммерчески доступными (например, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, и Pluronic F127, и т. д.).

[0033] Поверхностно-активное вещество может присутствовать в композиции в концентрации, которая составляет по меньшей мере приблизительно 0,25 (0,25 x) от критической мицеллярной концентрации (СМС) данного поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в концентрации, которая составляет от приблизительно 0,25 x до приблизительно 20 x СМС поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в концентрации, которая составляет от приблизительно 0,25 x до приблизительно 15 x, или от приблизительно 0,25 x до приблизительно 10 x, или от приблизительно 0,25 x до приблизительно 8 x, или от приблизительно 0,25 x до приблизительно 6 x, или от приблизительно 0,25 x до приблизительно 4 x, или от приблизительно 0,25 x до приблизительно 2 x, или от приблизительно 0,25 x до приблизительно 1 x СМС поверхностно-активного вещества.

[0034] В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в концентрации, которая составляет от приблизительно 0,5 x до приблизительно 20 x СМС поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в концентрации, которая составляет от приблизительно 0,5 x до приблизительно 15 x, или от приблизительно 0,5 x до приблизительно 10 x, или от приблизительно 0,5 x до приблизительно 8 x, или от приблизительно 0,5 x до приблизительно 6 x, или от приблизительно 0,5 x до приблизительно 4 x, или от приблизительно 0,5 x до приблизительно 2 x, или от приблизительно 0,5 x до приблизительно 1 x СМС поверхностно-активного вещества.

[0035] В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в концентрации, составляющей приблизительно 0,25 х, приблизительно 0,5 х, приблизительно 1 х, приблизительно 2 х, приблизительно 3 х, приблизительно 4 х, приблизительно 5 х, приблизительно 6 х, приблизительно 7 х, приблизительно 8 х, приблизительно 9 х, приблизительно 10 х, приблизительно 12 х, приблизительно 14 х, приблизительно 16 х, приблизительно 18 х или приблизительно 20 х СМС поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в концентрации, составляющей приблизительно 1,25 х, приблизительно 2,5 х, приблизительно 3,5 х, приблизительно 4,5 х, приблизительно 5,5 х, приблизительно 6,5 х, приблизительно 7,5 х, приблизительно 8,5 х или приблизительно 9,5 х СМС поверхностно-активного вещества.

[0036] Используемый в данном документе термин "приблизительно", если он применяется для модификации конкретного значения или диапазона, подразумевает, что могут быть вариации данного значения или диапазона, в том числе в пределах 20 процентов, например, в пределах 10 процентов, 5 процентов, 4 процентов, 3 процентов, 2 процентов или 1 процента от заявленного значения или диапазона.

[0037] Критическая мицеллярная концентрация относится к концентрации вышеуказанного поверхностно-активного вещества, при которой образуются мицеллы, она представляет собой свойство поверхностно-активного вещества. Значение СМС поверхностно-активного вещества может быть измерено посредством экспериментальных способов, хорошо известных из уровня техники, таких как флуориметрия, измерение поверхностного натяжения, кондуктометрия и динамическое рассеяние света. См., например, Norman Scholz, Thomas Behnke, Ute Resch-Genger. *Journal of Fluorescence* 28:465–476 (2018) и Önder Topel, Burçin Acar Çakır, Leyla Budama, Numan Hoda. *Journal of Molecular Liquids* 177 40–43 (2013). Значение СМС поверхностно-активного вещества также можно измерять автоматически с применением устройств, таких как Attention® Sigma 700 или 701.

[0038] В некоторых вариантах осуществления значение СМС каждого из поверхностно-активных веществ перечислено в таблице 1 ниже.

[0039] Таблица 1. СМС часто применяемых поверхностно-активных веществ

Поверхностно-активное вещество	СМС* (вес/об. %)
Полисорбат 20	0,007
Полисорбат 80	0,002
Полоксамер 188	0,4
Полоксамер 407	0,004
Triton X-100	0,014

* Для значений СМС, перечисленных в таблице, см., например, le Maire M, Champeil P, Moller JV. 2000. Interaction of membrane proteins and lipids with solubilizing detergents. *Biochim Biophys Acta* 1508:86–111; Suksiriworapong J, Rungvimolsin T, A-gomol A, Junyaprasert VB, Chantasart D. Development and characterization of lyophilized diazepam-loaded polymeric micelles. 2014. *AAPS PharmSciTech*. 15(1):52–64; https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Sigma/Product_Information_Sheet/1/t8532pis.pdf

[0040] Белок может присутствовать в композиции в концентрации, которая составляет от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления белок присутствует в

композиции в концентрации, которая составляет от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 90 мкг/мл, или от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 80 мкг/мл, или от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 70 мкг/мл, или от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 60 мкг/мл, или от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл, или от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 40 мкг/мл, от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 30 мкг/мл, или от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 20 мкг/мл, или от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл, или от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 5 мкг/мл, или от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 1 мкг/мл, или от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 0,01 мкг/мл.

[0041] В некоторых вариантах осуществления белок присутствует в композиции в концентрации, которая составляет от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл, или от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 80 мкг/мл, или от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 70 мкг/мл, или от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 60 мкг/мл, или от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл, или от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 40 мкг/мл, от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 30 мкг/мл, или от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 20 мкг/мл, или от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл, или от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 5 мкг/мл, или от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 1 мкг/мл, или от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 0,1 мкг/мл, или от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 1 мкг/мл, или от приблизительно 0,1 мкг/мл до приблизительно 5 мкг/мл.

[0042] В некоторых вариантах осуществления белок присутствует в композиции в концентрации, составляющей приблизительно 0,001 мкг/мл, приблизительно 0,005 мкг/мл, приблизительно 0,01 мкг/мл, приблизительно 0,05 мкг/мл, приблизительно 0,1 мкг/мл, приблизительно 1 мкг/мл, приблизительно 4 мкг/мл, приблизительно 8 мкг/мл, приблизительно 10 мкг/мл, приблизительно 15 мкг/мл, приблизительно 20 мкг/мл, приблизительно 25 мкг/мл, приблизительно 30 мкг/мл, приблизительно 35 мкг/мл, приблизительно 40 мкг/мл, приблизительно 45 мкг/мл, приблизительно 50 мкг/мл, приблизительно 55 мкг/мл, приблизительно 60 мкг/мл, приблизительно 65 мкг/мл, приблизительно 70 мкг/мл, приблизительно 75 мкг/мл, приблизительно 80 мкг/мл, приблизительно 85 мкг/мл, приблизительно 90 мкг/мл, приблизительно 95 мкг/мл или приблизительно 100 мкг/мл.

[0043] В композиции, раскрытой в данном документе, любую из концентраций или любой из диапазонов концентраций для белка можно комбинировать с любой из концентраций или любым из диапазонов концентраций для поверхностно-активного вещества.

[0044] Любой белок может представлять собой белок в композиции. В некоторых вариантах осуществления белок в композиции представляет собой терапевтический белок, такой как антигенсвязывающий белок или слитый белок.

[0045] Используемый в данном документе термин "антигенсвязывающий белок" относится к белку, который специфически связывается с одним или несколькими целевыми антигенами. Антигенсвязывающий белок включает без ограничения антитело (например, моноклональное антитело). Антигенсвязывающий белок обычно содержит антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с антигеном, и необязательно остов или часть каркаса, что дает возможность антигенсвязывающему фрагменту принимать

конформацию, которая способствует связыванию антигенсвязывающего белка с антигеном. Термин "антигенсвязывающий фрагмент" относится к части антитела, в которой отсутствуют по меньшей мере некоторые аминокислоты, присутствующие в полноразмерной тяжелой цепи и/или легкой цепи, но которая все еще способна специфически связываться с антигеном. Антигенсвязывающий фрагмент включает без ограничения одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), нанотело (например, VH-домен тяжелой цепи верблюжьих антител; VHH-фрагмент, см. Cortez-Retamozo et al., *Cancer Research*, Vol. 64:2853-57, 2004), Fab-фрагмент, Fab'-фрагмент, F(ab')₂-фрагмент, Fv-фрагмент, Fd-фрагмент и фрагмент определяющей комплементарности области (CDR), и может быть получен из любого источника, представляющего собой млекопитающее, такое как человек, мышь, крыса, кролик или представитель семейства верблюдовых. Антигенсвязывающие фрагменты могут конкурировать за связывание целевого антигена с интактным антителом, и фрагменты могут быть получены посредством модификации интактных антител (например, посредством ферментативного или химического расщепления) или синтеза *de novo* с применением технологий рекомбинантной ДНК или синтеза пептидов, известных из уровня техники.

[0046] В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой антигенсвязывающий белок, который является биспецифическим. Используемый в данном документе термин "биспецифический" относится к антигенсвязывающему белку, обладающему способностью специфически связываться с двумя разными антигенами, или мишенями, или эпитопами. Используемый в данном документе термин "эпитоп" относится к любой детерминанте, способной специфически связываться с антигенсвязывающим белком, таким как антитело или его фрагмент. В некоторых вариантах осуществления биспецифический антигенсвязывающий белок содержит первый домен, специфически связывающийся с одним антигеном или мишенью, и второй домен, специфически связывающийся с другим антигеном или мишенью. В некоторых вариантах осуществления первый домен биспецифического антигенсвязывающего белка специфически связывается с целевым антигеном клеточной поверхности, и второй связывающий домен биспецифического антигенсвязывающего белка специфически связывается с CD3 человека, субъединицей комплекса T-клеточного рецептора на T-клетках. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления биспецифический антигенсвязывающий белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела-активатора, привлекающего T-клетки (BiTE®), описанную, например, в WO 2008119567 и WO 2017134140.

[0047] Используемый в данном документе термин "конструкция на основе антитела" относится к молекуле, структура и/или функция которой основана/основаны на структуре и/или функции антитела, например, молекуле полноразмерного или целого иммуноглобулина, и/или получена/получены из доменов вариабельной области тяжелой цепи (VH) и/или вариабельной области легкой цепи (VL) антитела или его фрагмента. Следовательно, конструкция на основе антитела способна связываться со своей специфической мишенью или антигеном. Конструкция на основе антитела также включает модифицированные фрагменты антител, такие как scFv, ди-scFv или би(с)-scFv, scFv-Fc, scFv-застежка, scFab, Fab₂, Fab₃, диатела, одноцепочечные диатела, tandemные диатела (Tandab), tandemные ди-scFv, tandemные три-scFv, "мультитела", такие как триатела или тетратела, и однодоменные антитела, такие как нанотела или антитела из единственного вариабельного домена, содержащие только один вариабельный домен, который может представлять собой VHH, VH или VL, которые специфически связывают антиген или эпитоп независимо от других V-областей или доменов.

[0048] В некоторых вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела содержит первый связывающий домен и второй связывающий домен, где первый связывающий домен специфически связывается с первым антигеном клеточной поверхности и второй связывающий домен специфически связывается с CD3 человека. В некоторых вариантах осуществления первый и второй домены конструкции на основе биспецифического антитела представляют собой "конструкцию на основе биспецифического одноцепочечного антитела", более предпочтительно биспецифический "одноцепочечный Fv" (scFv). В scFv VL и VH антитела соединены, например, посредством синтетического линкера, в виде единой белковой цепи, где области VL и VH формируют пару с образованием моновалентной молекулы; см., например, Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA 85:5879-5883). Линкер может представлять собой короткий пептид длиной от приблизительно десяти до приблизительно 25 аминокислот, предпочтительно приблизительно 15–20 аминокислот. Линкер обычно богат глицином для обеспечения гибкости, а также серином или треонином для обеспечения растворимости и может соединять N-конец VH с C-концом VL либо наоборот. scFv сохраняет специфичность исходного иммуноглобулина, несмотря на удаление константных областей и введение линкера. Области VH и VL расположены в порядке VH-VL или VL-VH. Предпочтительно, чтобы область VH была расположена с N-конца по отношению к линкерной последовательности, а область VL была расположена с C-конца по отношению к линкерной последовательности. В определенных вариантах осуществления первый и второй домены конструкции на основе биспецифического антитела находятся в формате, выбранном из (scFv)₂, scFv-однодоменного mAb, диатела или олигомеров любого из этих форматов.

[0049] В некоторых вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела дополнительно содержит третий домен. В некоторых вариантах осуществления третий домен представляет собой одноцепочечный Fc (scFc)-домен. В некоторых вариантах осуществления scFc-домен представляет собой scFc-домен с увеличенным временем полужизни (HLE). В некоторых предпочтительных вариантах осуществления третий домен конструкции на основе биспецифического антитела представляет собой домен HLE в порядке от аминоконца к карбоксильному концу: шарнирная область-CH2-CH3-линкер-шарнирная область-CH2-CH3.

[0050] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен конструкции на основе биспецифического антитела связывается с первым антигеном клеточной поверхности. В некоторых вариантах осуществления первый антиген клеточной поверхности представляет собой CD70. CD70 (также известный как CD27L или TNFSF7) представляет собой интегральный мембранный белок II типа, нормальная экспрессия которого ограничена подмножеством активированных Т- и В-клеток, зрелых дендритных клеток и медуллярных эпителиальных клеток тимуса.

[0051] В некоторых вариантах осуществления первый антиген клеточной поверхности представляет собой опухолевый антиген. Термин "опухолевый антиген", используемый в данном документе, следует понимать как относящийся к тем антигенам, которые представлены на опухолевых клетках. Эти антигены могут быть представлены на поверхности клетки внеклеточной частью, которая часто объединена с трансмембранной и цитоплазматической частью молекулы. Иногда эти антигены могут быть представлены только на опухолевых клетках, но не представлены на нормальных клетках. Опухолевые антигены могут экспрессироваться исключительно на опухолевых клетках или могут представлять собой специфическую для опухоли мутацию по сравнению с нормальными клетками. В этом случае их называют опухолеспецифическими антигенами. Более распространенными являются антигены, которые представлены на опухолевых клетках и нормальных клетках, и их называют опухолеассоциированными антигенами. Эти опухолеассоциированные антигены

могут быть сверхэкспрессированы по сравнению с нормальными клетками, или они доступны для связывания антителом на опухолевых клетках вследствие менее компактной структуры опухолевой ткани по сравнению с нормальной тканью. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен связывается с опухолевыми антигенами, выбранными из CD19, CD33, варианта рецептора эпидермального фактора роста III (EGFRvIII), мезотелина (MSLN), кадгерина 19 (CDH19), FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3), дельта-подобного лиганда 3 (DLL3), плацентарного кадгерина (CDH3), антигена созреваания В-клеток (BCMA) специфического в отношении предстательной железы мембранного антигена (PSMA), человеческого муцина 17 (MUC17) и изоформы 2 клаудина-18 (CLDN18.2). В некоторых вариантах осуществления опухолевые антигены представляют собой опухолевые антигены человека.

[0052] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела содержит первый домен, второй домен и необязательно третий домен, при этом первый домен связывается с CD70, второй домен связывается с CD3 человека, а третий домен (если он присутствует) представляет собой домен HLE в направлении от аминоконца к карбоксильному концу: шарнирная область-CH2-CH3-линкер-шарнирная область-CH2-CH3. В других предпочтительных вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела содержит первый домен, второй домен и необязательно третий домен, при этом первый домен связывается с опухолевым антигеном, выбранным из CD19, CD33, EGFRvIII, MSLN, CDH19, FLT3, DLL3, CDH3, BCMA, PSMA, MUC17 и CLDN18.2, и второй домен связывается с CD3 человека, и третий домен (если он присутствует) представляет собой домен HLE в направлении от аминоконца к карбоксильному концу: шарнирная область-CH2-CH3-линкер-шарнирная область-CH2-CH3. В предпочтительном варианте осуществления первый и второй домен связаны вместе посредством пептидного линкера, и они связаны с третьим доменом (если он присутствует) посредством пептидного линкера. Предпочтительный пептидный линкер был описан в данном документе выше и характеризуется аминокислотной последовательностью, представляющей собой Gly-Gly-Gly-Gly-Ser, т. е. Gly₄Ser, или ее полимеры, т. е. (Gly₄Ser)_x, где x представляет собой целое число, равное 1 или больше (например, 2, 3, 4, 5, 6 или 7). В некоторых из предпочтительных вариантов осуществления второй связывающий домен содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201.

[0053] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен специфически связывается с CD33. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 1–15.

[0054] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен специфически связывается с EGFRvIII. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 16–26.

[0055] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен специфически связывается с MSLN. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 27–38 и 165.

[0056] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен специфически связывается с CDH19. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 39–56.

[0057] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен специфически связывается с DLL3. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 68–78.

[0058] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен специфически связывается с CD19. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 79–88.

[0059] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен специфически связывается с FLT3. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 57–67.

[0060] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен специфически связывается с CDH3. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 89–99.

[0061] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен специфически связывается с BCMA. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 100–110.

[0062] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен специфически связывается с PSMA. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 111–155, 166 и 167.

[0063] В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен специфически связывается с CD70. В некоторых вариантах осуществления первый связывающий домен содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность под любым из SEQ ID NO: 156–164.

[0064] В некоторых вариантах осуществления второй связывающий домен из конструкции на основе биспецифического антитела специфически связывается с CD3-эпсилон человека на поверхности Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления второй домен из конструкции на основе биспецифического антитела специфически связывается с внеклеточным эпитопом цепи CD3ε человека. В некоторых вариантах осуществления второй домен из конструкции на основе биспецифического антитела, который специфически связывается CD3 человека, содержит VL-область, содержащую CDR-L1, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 193, CDR-L2, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 194, и CDR-L3, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 195, и VH-область, содержащую CDR-H1, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 196, CDR-H2, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 197, и CDR-H3, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 198.

[0065] В некоторых вариантах осуществления второй домен конструкции на основе биспецифического антитела содержит VH, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 199, и VL, имеющую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 200. В некоторых вариантах осуществления второй домен конструкции на основе биспецифического антитела содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201.

[0066] В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела CD70хCD3, которая содержит первый домен, который специфически связывается

с CD70, и второй домен, который специфически связывается с CD3. В одном варианте осуществления первый домен специфически связывается с CD70 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 156–161, второй домен специфически связывается с CD3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 193–198. В некоторых вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела дополнительно содержит домен HLE (третий домен). В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела содержит VH и VL, при этом VH содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 162, и VL содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 163. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела CD70хCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 164.

[0067] В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела BCMAхCD3, которая содержит первый домен, который специфически связывается с BCMA, и второй домен, который специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело дополнительно содержит домен HLE (третий домен). В одном варианте осуществления первый домен специфически связывается с BCMA и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 100–105, второй домен специфически связывается с CD3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 193–198. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела BCMAхCD3 содержит VH и VL, при этом VH содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 106, и VL содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 107. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела BCMAхCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 108. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела BCMAхCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 109. В другом варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела BCMAхCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 110.

[0068] В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела CD33хCD3, которая содержит первый домен, который специфически связывается с CD33, и второй домен, который специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела дополнительно содержит домен HLE (третий домен). В одном варианте осуществления первый домен специфически связывается с CD33 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 3–5 и 8–10, второй домен специфически связывается с CD3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 193–198. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела CD33хCD3 содержит VH и VL, при этом VH содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 1 или 2, и VL содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 6 или 7. В другом варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела CD33хCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO: 11 или 12. В другом варианте

осуществления конструкция на основе биспецифического антитела BCMAxCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 13 или 15.

[0069] В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела EGFRvIIIxCD3, которая содержит первый домен, который специфически связывается с EGFRvIII, и второй домен, который специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело дополнительно содержит домен HLE (третий домен). В одном варианте осуществления первый домен специфически связывается с EGFRvIII и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 16–21, второй домен специфически связывается с CD3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 193–198. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела EGFRvIIIxCD3 содержит VH и VL, при этом VH содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 22, и VL содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 23. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела EGFRvIIIxCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 24 или 25. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела EGFRvIIIxCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 24 или 26.

[0070] В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела MSLNxCD3, которая содержит первый домен, который специфически связывается с MSLN, и второй домен, который специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела дополнительно содержит домен HLE (третий домен). В одном варианте осуществления первый домен специфически связывается с MSLN и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 27–32, второй домен специфически связывается с CD3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 193–198. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела MSLNxCD3 содержит VH и VL, при этом VH содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 33, и VL содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 34. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела MSLNxCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO: 35–38. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела MSLNxCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 165.

[0071] В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела CDH19xCD3, которая содержит первый домен, который специфически связывается с CDH19, и второй домен, который специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело дополнительно содержит домен HLE (третий домен). В одном варианте осуществления первый домен специфически связывается с CDH19 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 39–44, второй домен специфически связывается с CD3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 193–198. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела

CDH19хCD3 содержит VH и VL, при этом VH содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 45 или 51, и VL содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 46 или 52. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела CDH19хCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO: 47, 48–50 и 53–56. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела CDH19хCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 48.

[0072] В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой биспецифическое антитело DLL3хCD3, которое содержит первый домен, который специфически связывается с DLL3, и второй домен, который специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело дополнительно содержит домен HLE (третий домен). В одном варианте осуществления первый домен специфически связывается с DLL3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 68–73, второй домен специфически связывается с CD3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 193–198. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела DLL3хCD3 содержит VH и VL, при этом VH содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 74, и VL содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 75. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела DLL3хCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 76–78. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела DLL3хCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 78.

[0073] В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела FLT3хCD3, которая содержит первый домен, который специфически связывается с FLT3, и второй домен, который специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело дополнительно содержит домен HLE (третий домен). В одном варианте осуществления первый домен специфически связывается с FLT3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 57–62, второй домен специфически связывается с CD3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 193–198. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела FLT3хCD3 содержит VH и VL, при этом VH содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 63, и VL содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 64. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела FTL3хCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO: 65–67. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела FTL3хCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 67.

[0074] В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела CDH3хCD3, которая содержит первый домен, который специфически связывается с CDH3, и второй домен, который специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах

осуществления конструкция на основе биспецифического антитела дополнительно содержит домен HLE (третий домен). В одном варианте осуществления первый домен специфически связывается с CDH3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 89–94, второй домен специфически связывается с CD3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 193–198. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела CDH3xCD3 содержит VH и VL, при этом VH содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 95, и VL содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 96. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела CDH3xCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO: 97–99. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела CDH3xCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 99.

[0075] В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела PSMAxCD3, которая содержит первый домен, который специфически связывается с PSMA, и второй домен, который специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела дополнительно содержит домен HLE (третий домен). В одном варианте осуществления первый домен специфически связывается с PSMA и содержит CDR, приведенные под любым из SEQ ID NO: 111–116, второй домен специфически связывается с CD3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 193–198. В одном варианте осуществления первый домен связывается с PSMA и содержит CDR, приведенные под любым из SEQ ID NO: 126–131 и 141–146, второй домен связывается с CD3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 193–198. В одном варианте осуществления биспецифическое антитело PSMAxCD3 содержит VH и VL, при этом VH содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 117, 132 или 147, и VL содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 118, 133 или 148). В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела PSMAxCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO: 119–125, 134–140 и 149–155. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела PSMAxCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под любым из SEQ ID NO: 121, 122, 124, 125, 136, 137, 139, 140, 151, 152, 154 и 155. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела PSMAxCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 166 или 167.

[0076] В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела Cldn18.2xCD3, которая содержит первый домен, который специфически связывается с Cldn18.2, и второй домен, который специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело дополнительно содержит домен HLE (третий домен). В одном варианте осуществления первый домен специфически связывается с Cldn18.2 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 168–173, второй домен специфически связывается с CD3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 193–198. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела

Cldn18.2xCD3 содержит VH и VL, при этом VH содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 174, и VL содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 175. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела Cldn18.2xCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 176 или 178. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела Cldn18.2xCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 178.

[0077] В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела MUC17xCD3, которая содержит первый домен, который специфически связывается с MUC17, и второй домен, который специфически связывается с CD3. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело дополнительно содержит домен HLE (третий домен). В одном варианте осуществления первый домен специфически связывается с MUC17 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 184–189, второй домен специфически связывается с CD3 и содержит CDR, приведенные под SEQ ID NO: 193–198. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела MUC17xCD3 содержит VH и VL, при этом VH содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 190, и VL содержит полипептид, содержащий, по сути состоящий из или состоящий из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 191. В одном варианте осуществления конструкция на основе биспецифического антитела MUC17xCD3 содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 192.

[0078] В определенных вариантах осуществления конструкция на основе биспецифического антитела содержит полипептид, который содержит, по сути состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 178 или SEQ ID NO: 192.

[0079] Биспецифическое антитело, раскрытое в данном документе, может быть получено посредством способов, известных из уровня техники. Например, биспецифическое антитело может быть получено с помощью способов, раскрытых в WO 2008/119657 и WO 2017/134140.

Дополнительные вспомогательные вещества, которые можно применять в композиции

[0080] В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит одно или несколько вспомогательных веществ, подходящих для фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит соль, буфер, сахарид или производное сахара, аминокислоту или консервант, или комбинации из двух или более из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит соль, сахарид или производное сахара, аминокислоту и необязательно консервант. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит соль, буфер, сахарид или производное сахара и аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно содержит соль, буфер, сахарид или производное сахара, аминокислоту и консервант.

[0081] Иллюстративные соли, которые можно применять в композиции, включают соли, которые являются подходящими для применения в фармацевтических композициях (например, NaCl). Иллюстративные буферы, которые можно применять в композиции, включают ацетатный буфер, глутаматный буфер, цитратный буфер, сукцинатный буфер, тартратный буфер, фумаратный буфер, малеатный буфер, гистидиновый буфер и фосфатный буфер. Иллюстративные сахара или производные сахара включают моносахариды, дисахариды, циклические полисахариды и сахарные спирты, такие как сахара (например, сахароза и трегалоза) и сахарный спирт (например, маннит и сорбит). Иллюстративные аминокислоты включают лизин, гистидин, аргинин, глицин, метионин и аланин. Иллюстративные консерванты включают бензоаты (например, бензиловый спирт и бензоат натрия) и сорбаты (например, сорбат калия).

[0082] pH композиции может находиться в диапазоне от приблизительно 3,5 до 7,5. В некоторых вариантах осуществления композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,0 до приблизительно 7,0. В некоторых вариантах осуществления композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,2 до приблизительно 7,0, или от приблизительно 5,0 до приблизительно 7,0, или от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,0, или от приблизительно 6,0 до приблизительно 7,0, или от приблизительно 6,5 до приблизительно 7,0, или от приблизительно 4,2 до приблизительно 6,5, или от приблизительно 4,2 до приблизительно 6,0, или от приблизительно 4,2 до приблизительно 5,5, или от приблизительно 4,2 до приблизительно 5,0, или от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,0, или от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,5, или от приблизительно 5,0 до приблизительно 6,0, или от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,5, или от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,0, или от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,5, или от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,0, или от приблизительно 6,0 до приблизительно 6,5. В некоторых вариантах осуществления значение pH композиции составляет приблизительно 3,5, приблизительно 4,0, приблизительно 4,5, приблизительно 5,0, приблизительно 5,5, приблизительно 6,0, приблизительно 6,5, приблизительно 7,0 или приблизительно 7,5.

[0083] pH композиции можно достичь посредством применения одного или нескольких буферов, перечисленных выше. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит буфер, выбранный из ацетатного буфера, глутаматного буфера, цитратного буфера, сукцинатного буфера, тартратного буфера, фумаратного буфера, малеатного буфера, гистидинового буфера и фосфатного буфера. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит комбинацию из двух буферов, выбранных из вышеуказанного перечня буферов, например, глутаматный буфер и цитратный буфер.

[0084] В некоторых вариантах осуществления композиция практически не содержит дополнительный буфер. Используемое в данном документе выражение "практически не содержит дополнительный буфер" относится к тому, что композиция не содержит буферное средство, добавленное в нее с целью регулирования и/или поддержания pH композиции. Например, солевой раствор (0,9% раствор NaCl) не содержит дополнительный буфер и характеризуется значением pH, составляющим приблизительно 5,5. Считается, что pH солевого раствора достигают и поддерживают частично за счет атмосферного CO₂, растворенного в воде. См., например, Reddi, B. *AJ Int. J. Med. Sci.* 10: 747-750 (2013). Такая композиция может содержать остаточный буфер, который не влияет на буферную емкость композиции.

[0085] В некоторых вариантах осуществления композиция содержит белок в любой из концентраций, раскрытых выше, поверхностно-активное вещество в любой из концентраций, раскрытых выше, и дополнительно содержит соль (например, NaCl), сахар (например, сахарозу), аминокислоту (например, лизин) и необязательно консервант (например, бензиловый спирт). В некоторых вариантах осуществления

композиция содержит белок в любой из концентраций, раскрытых выше, поверхностно-активное вещество в любой из концентраций, раскрытых выше, и дополнительно содержит соль (например, NaCl), сахар (например, сахарозу), аминокислоту (например, лизин), буфер (например, глутаматный и/или цитратный буфер) и необязательно консервант (например, бензиловый спирт). Значение pH композиции может представлять собой любое из значений pH, раскрытых выше. В некоторых вариантах осуществления pH композиции составляет приблизительно 5,5.

[0086] В некоторых вариантах осуществления композиция, раскрытая в данном документе, представляет собой фармацевтическую композицию. Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" следует понимать как относящийся к составу, содержащему белок (например, конструкцию на основе биспецифического антитела), подходящий для инъекции и/или введения пациенту (например, человеку), нуждающемуся в этом. Более конкретно, фармацевтическая композиция является практически стерильной и не содержит каких-либо средств, которые являются чрезмерно токсичными или патогенными для реципиента.

Контейнеры для композиции

[0087] В некоторых вариантах осуществления композиция, раскрытая в данном документе, содержится в контейнере. Контейнеры, которые можно применять в данном документе, включают таковые, подходящие для фармацевтического применения, например, контейнеры, изготовленные из материалов, которые являются нетоксичными и сохраняют физическую целостность. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой компонент для внутривенного (IV) введения. Используемое в данном документе выражение "компонент для внутривенного введения" следует понимать как относящееся к контейнеру или части системы, которые могут соприкасаться с композицией во время внутривенного введения. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой пакет для внутривенного введения или систему для внутривенного введения.

[0088] Материалы, которые можно применять для изготовления контейнеров, включают таковые, обычно применяемые для изготовления фармацевтических контейнеров, такие как стекло и пластик.

[0089] В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой пластиковый контейнер. В некоторых вариантах осуществления контейнер изготовлен из материала, содержащего полиолефин (например, полипропилен (PP) и полиэтилен (PE)), поливинилхлорид (PVC), этилвинилацетат (EVA) или полиуретан (например, полиэстер и полиэфир). В некоторых вариантах осуществления контейнер изготовлен из материала, содержащего PVC. В некоторых вариантах осуществления PVC практически не содержит ди-2-этилгексилфталат (DEHP) или три-2-этилгексилтримеллитат (TOTM). Используемый в данном документе термин "практически не содержит" следует понимать как относящийся к PVC, где DEHP или TOTM не применяются и/или не выявляются. DEHP и TOTM представляют собой пластификаторы, которые можно применять для увеличения мягкости PVC, для придания ему, таким образом, различных форм. В некоторых вариантах осуществления контейнер изготовлен из материала, который не содержит PVC. В некоторых вариантах осуществления контейнер изготовлен из материала, содержащего полиолефин, EVA или полиуретан (например, полиэстер и полиэфир). В некоторых вариантах осуществления контейнер изготовлен из материала, содержащего PP и/или PE.

[0090] При определенных условиях DEHP или TOTM, содержащиеся в определенных типах пластика PVC, могут выщелачиваться из пластика в присутствии определенных поверхностно-активных веществ в

определенных концентрациях (например, полисорбатов, см. пример 3). Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, считается, что чем более липофильным является поверхностно-активное вещество, тем легче ДЕНР или ТОТМ могут выщелачиваться в присутствии поверхностно-активного вещества. Гидрофильно-липофильный баланс (HLB) поверхностно-активного вещества представляет собой меру степени его гидрофильности или липофильности и может быть рассчитан посредством способов, известных из уровня техники. См., например, Griffin, William C. Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants, Journal of the Society of Cosmetic Chemists, 5 (4): 249-56 (1954). Значение HLB можно применять для прогнозирования свойств поверхностно-активного вещества, например, $HLB > 10$ указывает на то, что поверхностно-активное вещество более растворимо в воде (не растворимо в липидах), в то время как $HLB < 10$ указывает на то, что поверхностно-активное вещество более растворимо в липидах (не растворимо в воде). Значения HLB для иллюстративных поверхностно-активных веществ, которые можно применять в композиции, раскрытой в данном документе, включают 17 (полисорбат 20), 15 (полисорбат 80) (<https://pharmlabs.unc.edu/labs/emulsions/hlb.htm>) и 29 (полоксамер 188) (http://www.rumapel.com.ar/cosmetica_miscelaneos/ficha_tecnica/Pluracare%20L-%20F%20Grades.pdf). В вариантах осуществления, где контейнер изготовлен из пластика PVC, содержащего ДЕНР или ТОТМ, поверхностно-активное вещество в композиции предпочтительно характеризуется значением HLB, составляющим по меньшей мере 20 (например, полоксамер, см. пример 3), более предпочтительно – значением HLB, составляющим от 20 до 30.

[0091] Контейнеры, такие как компоненты IV (например, пакеты и системы IV, применяемые для внутривенного введения), которые изготовлены из вышеперечисленных материалов, являются коммерчески доступными. Например, различные подходящие контейнеры доступны от изготовителей, таких как Baxter Healthcare Corporation и B. Braun Medical Inc.

Фармацевтический препарат

[0092] Также в данном документе раскрыты фармацевтические препараты, предусматривающие водную композицию, раскрытую выше. Используемый в данном документе термин "фармацевтический препарат" следует понимать как относящийся к препарату, предусматривающему водную композицию, раскрытую в данном документе, в подходящем фармацевтическом контейнере до введения пациенту (например, человеку). В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт фармацевтический препарат, предусматривающий водную фармацевтическую композицию в контейнере, где водная фармацевтическая композиция содержит а) белок в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл, и b) поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,25 x СМС поверхностно-активного вещества, и где белок не представляет собой блинатумоаб.

[0093] В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество, содержащееся в композиции, представляет собой полисорбат. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, выбранный из полисорбата 20, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 65, полисорбата 80 и полисорбата 85. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 или полисорбат 80. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер 188 или полоксамер 407. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой Triton X-100.

[0094] В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт фармацевтический препарат, предусматривающий водную фармацевтическую композицию в контейнере, где водная фармацевтическая композиция содержит а) конструкцию на основе биспецифического антитела в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл, и б) поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,25 х СМС поверхностно-активного вещества, где поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер. В некоторых вариантах осуществления полоксамер представляет собой полоксамер 188 или полоксамер 407.

[0095] В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в концентрации, которая составляет от приблизительно 0,25 х до приблизительно 20 х СМС поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в концентрации, которая составляет от приблизительно 0,25 х до приблизительно 10 х СМС поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в концентрации, которая находится в пределах любого из диапазонов концентраций, раскрытых выше. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в композиции в концентрации, которая представляет собой любую из концентраций, раскрытых выше. Значение СМС поверхностно-активного вещества можно определить посредством способов, раскрытых выше. В некоторых вариантах осуществления значения СМС определенных часто применяемых поверхностно-активных веществ перечислены в таблице 1.

[0096] В некоторых вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция содержит белок в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит белок (например, конструкцию на основе биспецифического антитела) в концентрации, которая находится в пределах любого из диапазонов, раскрытых выше. В некоторых вариантах осуществления белок (например, конструкция на основе биспецифического антитела) присутствует в композиции в любой из концентраций, раскрытых выше. Любую из концентраций или любой из диапазонов концентраций для белка, раскрытые выше, можно комбинировать с любой из концентраций или любым из диапазонов концентраций для поверхностно-активного вещества, раскрытыми выше.

[0097] Как раскрыто выше, белок может представлять собой терапевтический белок, такой как антигенсвязывающий белок и слитый белок. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой биспецифический антигенсвязывающий белок. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела, раскрытую выше. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела CD70хCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела BCMAхCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела CD33хCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела EGFRvIIIхCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела MSLNхCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела CDH19хCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела DLL3хCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела FLT3хCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела CDH3хCD3. В некоторых

вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела PSMAxCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела Cldn18.2xCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела MUC17xCD3. Каждая из данных конструкций на основе биспецифического антитела раскрыта выше. В определенных вариантах осуществления белок содержит, фактически состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 178 или SEQ ID NO: 192.

[0098] Значение pH композиции может находиться в пределах диапазонов значений pH, раскрытых выше. В некоторых вариантах осуществления значение pH композиции может представлять собой любое значение pH, раскрытое выше.

[0099] В некоторых вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько вспомогательных веществ, подходящих для применения в фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция дополнительно содержит соль, буфер, аминокислоту, сахарид или производное сахара, консервант или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция дополнительно содержит соль, аминокислоту, сахарид или производное сахара, консервант или их комбинации. Иллюстративные соли, буферы, аминокислоты, сахариды или их производные, а также консерванты, которые можно применять в композиции, раскрыты выше.

[00100] В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой пластиковый контейнер. В некоторых вариантах осуществления контейнер изготовлен из материала, содержащего полиолефин (например, PP и PE), PVC, EVA или полиуретан (например, полиэстер и полиэфир). В некоторых вариантах осуществления контейнер изготовлен из материала, содержащего PVC. В некоторых вариантах осуществления PVC практически не содержит DEHP или TOTM. В некоторых вариантах осуществления контейнер изготовлен из материала, который не содержит PVC.

[00101] В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество, содержащееся в композиции, представляет собой полуксамер, и контейнер может быть изготовлен из материала, содержащего полиолефин, PVC, EVA или полиуретан (например, полиэстер и полиэфир). В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество, содержащееся в композиции, представляет собой полисорбат или Triton X-100, и контейнер может быть изготовлен из материала, содержащего полиолефин, PVC, который практически не содержит DEHP или TOTM, EVA или полиуретан (например, полиэстер и полиэфир).

[00102] В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой компонент для внутривенного (IV) введения. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой пакет для внутривенного введения или систему для внутривенного введения.

[00103] В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат предусматривает водную фармацевтическую композицию в контейнере, где водная фармацевтическая композиция содержит конструкцию на основе биспецифического антитела (например, любую из конструкций на основе биспецифического антитела, раскрытых в данном документе), поверхностно-активное вещество (например, любое из поверхностно-активных веществ, раскрытых в данном документе) и дополнительно содержит соль

(например, NaCl), аминокислоту (например, лизин), сахарид или производное сахара (например, сахарозу или маннит), необязательно консервант (например, и бензиловый спирт), и где контейнер изготовлен из материала, содержащего полиолефин, PVC, EVA или полиуретан (например, полиэстер и полиэфир). В некоторых вариантах осуществления фармацевтический препарат предусматривает водную фармацевтическую композицию в контейнере, где водная фармацевтическая композиция содержит конструкцию на основе биспецифического антитела (например, любую из конструкций на основе биспецифического антитела, раскрытых в данном документе), поверхностно-активное вещество (например, любое из поверхностно-активных веществ, раскрытых в данном документе) и дополнительно содержит соль (например, NaCl), буфер (например, глутаматный буфер и/или цитратный буфер), аминокислоту (например, лизин), сахарид или производное сахара (например, сахарозу или маннит), необязательно консервант (например, бензиловый спирт), и где контейнер изготовлен из материала, содержащего полиолефин, PVC, EVA или полиуретан (например, полиэстер и полиэфир). Концентрация конструкции на основе биспецифического антитела может представлять собой любую из концентраций для белка, раскрытых выше. Концентрация поверхностно-активного вещества может представлять собой любую из концентраций, раскрытых выше. pH композиции находится в диапазоне от приблизительно 3,5 до приблизительно 7,0. В некоторых вариантах осуществления pH композиции составляет приблизительно 5,5. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой пакет для внутривенного введения.

Способы введения композиции

[00104] Также в данном документе раскрыты способы введения пациенту композиции, раскрытой в данном документе. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ введения пациенту белка, при этом способ включает а) получение водной фармацевтической композиции в контейнере, где водная фармацевтическая композиция содержит белок (например, конструкцию на основе биспецифического антитела, раскрытую в данном документе) в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл, и поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,25 x СМС поверхностно-активного вещества, и б) введение водной фармацевтической композиции пациенту, где белок не представляет собой бинаutumомаб.

[00105] В некоторых вариантах осуществления водную фармацевтическую композицию получают посредством разбавления первой композиции, содержащей белок (например, конструкцию на основе биспецифического антитела), с помощью подходящего водного раствора. В некоторых вариантах осуществления водную фармацевтическую композицию получают посредством добавления подходящего раствора в контейнер с последующим добавлением соответствующего количества первой композиции в контейнер, таким образом, разбавляя первую композицию, содержащую белок.

[00106] В некоторых вариантах осуществления первая композиция представляет собой жидкую композицию, содержащую белок. В некоторых вариантах осуществления первая композиция представляет собой жидкую композицию, восстановленную из лиофилизированной композиции, содержащей белок. В некоторых вариантах осуществления первая композиция представляет собой жидкую композицию, восстановленную из лиофилизированной композиции, содержащей белок, с применением стерильной воды.

[00107] В некоторых вариантах осуществления подходящий водный раствор, который применяют для разбавления первой композиции, содержит поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,25 x СМС поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах

осуществления подходящий водный раствор, который применяют для разбавления первой композиции, содержит поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей от приблизительно 0,25 х до 20 х или от приблизительно 0,25 х до приблизительно 10 х СМС поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления подходящий водный раствор, который применяют для разбавления первой композиции, содержит поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей 0,25 х, приблизительно 0,5 х, приблизительно 1 х, приблизительно 2 х, приблизительно 3 х, приблизительно 4 х, приблизительно 5 х, приблизительно 6 х, приблизительно 7 х, приблизительно 8 х, приблизительно 9 х, приблизительно 10 х, приблизительно 15 х или приблизительно 20 х СМС поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления подходящий водный раствор, который применяют для разбавления первой композиции, дополнительно содержит NaCl. В некоторых вариантах осуществления подходящий водный раствор, который применяют для разбавления первой композиции, характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 3,5 до приблизительно 7,0 или от приблизительно 4,0 до приблизительно 6,5. В некоторых вариантах осуществления подходящий водный раствор, который применяют для разбавления первой композиции, характеризуется значением pH, составляющим приблизительно 5,5. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает промывание контейнера подходящим водным раствором, который применяют для разбавления первой композиции, перед стадией получения.

[00108] В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество в водной фармацевтической композиции представляет собой полисорбат. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, выбранный из полисорбата 20, полисорбата 40, полисорбата 60, полисорбата 65, полисорбата 80 и полисорбата 85. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 20 или полисорбат 80. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер 188 или полоксамер 407. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество представляет собой Triton X-100.

[00109] В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество в водной фармацевтической композиции присутствует в композиции в концентрации, которая составляет от приблизительно 0,25 х до приблизительно 20 х СМС поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в водной фармацевтической композиции в концентрации, которая составляет от приблизительно 0,25 х до приблизительно 10 х СМС поверхностно-активного вещества. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в водной фармацевтической композиции в концентрации, которая находится в пределах любого из диапазонов концентраций, раскрытых выше. В некоторых вариантах осуществления поверхностно-активное вещество присутствует в водной фармацевтической композиции в концентрации, которая представляет собой любую из концентраций, раскрытых выше. Значение СМС поверхностно-активного вещества можно определить посредством способов, раскрытых выше. В некоторых вариантах осуществления значения СМС определенных часто применяемых поверхностно-активных веществ перечислены в таблице 1.

[00110] В некоторых вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция содержит белок в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция содержит белок в концентрации, которая находится в пределах любого из диапазонов, раскрытых выше. В некоторых вариантах осуществления белок присутствует в композиции в любой из концентраций, раскрытых выше.

[00111] Как раскрыто выше, белок может представлять собой терапевтический белок, такой как антигенсвязывающий белок, mAb или слитый белок. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой биспецифический антигенсвязывающий белок. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела, раскрытую выше. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела CD70xCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела BCMAxCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела CD33xCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела EGFRvIIIxCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела MSLNxCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела CDH19xCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела DLL3xCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела FLT3xCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела CDH3xCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела PSMAxCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела Cldn18.2xCD3. В некоторых вариантах осуществления белок представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела MUC17xCD3. Каждая из данных конструкций на основе биспецифического антитела раскрыта выше. В определенных вариантах осуществления белок содержит, фактически состоит из или состоит из аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 178 или SEQ ID NO: 192.

[00112] Значение pH композиции может находиться в пределах диапазонов значений pH, раскрытых выше. В некоторых вариантах осуществления значение pH композиции может представлять собой любое значение pH, раскрытое выше.

[00113] В некоторых вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько вспомогательных веществ, подходящих для применения в фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция дополнительно содержит соль, буфер, аминокислоту, сахарид или производное сахара, необязательно консервант или комбинации из двух или более из вышеуказанного. В некоторых вариантах осуществления водная фармацевтическая композиция дополнительно содержит соль, аминокислоту, сахарид или производное сахара, необязательно консервант или комбинации из двух или более из вышеуказанного. Иллюстративные соли, буферы, аминокислоты, сахариды или их производные, а также консерванты, которые можно применять в композиции, раскрыты выше.

[00114] В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой пластиковый контейнер или компонент. В некоторых вариантах осуществления контейнер изготовлен из материала, содержащего полиолефин (например, PP и PE), PVC, EVA или полиуретан (например, полиэстер и полиэфир). В некоторых вариантах осуществления контейнер изготовлен из материала, содержащего PVC. В некоторых вариантах осуществления PVC практически не содержит DEHP или TOTM. В некоторых вариантах осуществления

контейнер изготовлен из материала, который не содержит PVC. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой пакет для внутривенного введения или систему для внутривенного введения.

[00115] В некоторых вариантах осуществления водную фармацевтическую композицию вводят пациенту посредством внутривенного (IV) введения. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой пациента с раком. В некоторых вариантах осуществления пациент представляет собой человека.

Способ оценки связывания белка с твердой поверхностью

[00116] Также в данном документе раскрыт способ оценки связывания белков с твердыми поверхностями. В некоторых вариантах осуществления в данном документе раскрыт способ оценки связывания белка с твердой поверхностью, включающий а) инкубирование водного раствора, содержащего белок, с твердой поверхностью, при этом белок является меченным флуорофором, б) удаление водного раствора с твердой поверхности и промывание поверхности, и с) визуализацию твердой поверхности с применением конфокальной микроскопии.

В таблице 2 ниже перечислены последовательности, раскрытые в данном документе.

	Обозначение			АМИНОКИСЛОТНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ
1	E11 ccVH CD33	Искусствен ная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYG MNWVKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQ GRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCAR WSWSDGYYVYFDYWGQGTSTVSS
2	E11 VH CD33	Искусствен ная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYG MNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQ GRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCAR WSWSDGYYVYFDYWGQGTSTVSS
3	E11 HCDR1 CD33	Искусствен ная	aa	NYGMN
4	E11 HCDR2 CD33	Искусствен ная	aa	WINTYTGEPTYADKFQG
5	E11 HCDR3 CD33	Искусствен ная	aa	WSWSDGYYVYFDY
6	E11 CC VL CD33	Искусствен ная	aa	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNK NSLAWYQQKPGQPPKLLSWASTRESGIPDRFSGS GSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGCG TRLEIK

7	E11 VL CD33	Искусствен ная	aa	DIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNK NSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGS GSGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQG TRLEIK
8	E11 LCDR1 CD33	Искусствен ная	aa	KSSQSVLDSSTNKNSLA
9	E11 LCDR2 CD33	Искусствен ная	aa	WASTRES
1	E11 LCDR3 CD33	Искусствен ная	aa	QQSAHFPIT
1	E11 CC HL CD33	Искусствен ная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYG MNWVKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQ GRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCAR WSWSDGYYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSV LDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHF PITFGCGTRLEIK
1	E11 HL CD33	Искусствен ная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYG MNWVKQAPGQGLEWMGWINTYTGEPTYADKFQ GRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCAR WSWSDGYYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSV LDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHF PITFGQGTTRLEIK
1	Биспецифическ ая молекула E11 HL CC CD33 x I2C HL	Искусствен ная	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYG MNWVKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQ GRVTMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCAR WSWSDGYYVYFDYWGQGTSTVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSV LDSSTNKNSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGI PDRFSGSGSGTDFLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHF PITFGCGTRLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKLEWVA RIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQ

				MNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQ GTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLT VSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQA PRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGV QPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
1	E11 HL x I2C HL CD33	Искусствен ная	aa	MGWSCILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPG ESVKVSCKASGYTFTNYGMNWVKQAPGQGLEW MGWINTYTGEPTYADKFQGRVTMTTDTSTSTAY MEIRNLGGDDTAVYYCARWSWSDGYVYFDYW GQGTSVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPD SLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNKNLAWYQQ KPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLT IDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGQGRLEIKSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGS TGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
15.	Биспецифическая молекула с HLE CC CD33 x I2C- scFc	Искусственн ая	aa	QVQLVQSGAEVKKPGESVKVSCKASGYTFTNYGM NWVKQAPGQCLEWMGWINTYTGEPTYADKFQGRV TMTTDTSTSTAYMEIRNLGGDDTAVYYCARWSWS DGYVYFDYWGQGTSVTVSSGGGSGGGGSGGGG SDIVMTQSPDSLTVSLGERTTINCKSSQSVLDSSTNK NSLAWYQQKPGQPPKLLLSWASTRESGIPDRFSGS SGTDFTLTIDSPQPEDSATYYCQQSAHFPITFGGTR LEIKSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASG FTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAV YYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGG SGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGS TGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYS NRWVFGGGTKLTVLGGGDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGG

				GGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYG STYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQ KSLSLSPGK
16.	CDR1 VH EGFRvIIIxCD3- scFc	Искусственн ая	aa	NYGMH
17.	CDR2 VH EGFRvIIIxCD3- scFc	Искусственн ая	aa	VIWYDGSDKYYADSVRG
18.	CDR3 VH EGFRvIIIxCD3- scFc	Искусственн ая	aa	DGYDILTGNPRDFDY
19.	CDR1 VL EGFRvIIIxCD3- scFc	Искусственн ая	aa	RSSQSLVHSDGNTYLS
20.	CDR2 VL EGFRvIIIxCD3- scFc	Искусственн ая	aa	RISRRFS
21.	CDR3 VL EGFRvIIIxCD3- scFc	Искусственн ая	aa	MQSTHVPRT
22.	VH EGFRvIII_CCxC D3-scFc	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMH WVRQAPGKCLEWVAWIWYDGSDKYYADSVRGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYDIL TGNPRDFDYWGQGLVTVSS
23.	VL EGFRvIII_CCxC D3-scFc	Искусственн ая	aa	DTVMTQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNT YLSWLQQRPGQPPRLLIYRISRRFSGVPDRFSGSGAG TDFLTLEISRVEAEDVGVYYCMQSTHVPRTFGCGTKV EIK
24.	EGFRvIII_CCxC D3-scFc scFv	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMH WVRQAPGKCLEWVAWIWYDGSDKYYADSVRGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYDIL TGNPRDFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGSGGGG SDTVMTQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNT YLSWLQQRPGQPPRLLIYRISRRFSGVPDRFSGSGAG

				TDFTLEISRVEAEDVGVIYCMQSTHVPRTFGCGTKV EIK
25.	Биспецифическая молекула EGFRvIII_CCxC D3-scFc	Искусствен ая	aa	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMH WVRQAPGKCLEWVAWIYDGSCKYYADSVRGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYDIL TGNPRDFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG SDTVMTQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNT YLSWLQQRPGQPPRLIYRISRRFSGVPDRFSGSGAG TDFTLEISRVEAEDVGVIYCMQSTHVPRTFGCGTKV EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVL
26.	Биспецифическая молекула с HLE EGFRvIII_CCxC D3-scFc	Искусствен ая	aa	QVQLVESGGGVVQSGRSLRLSCAASGFTFRNYGMH WVRQAPGKCLEWVAWIYDGSCKYYADSVRGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGYDIL TGNPRDFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGG SDTVMTQTPLSSHVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNT YLSWLQQRPGQPPRLIYRISRRFSGVPDRFSGSGAG TDFTLEISRVEAEDVGVIYCMQSTHVPRTFGCGTKV EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGSLKLSAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK

				TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFLL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
27.	CDR1 VH MSLN_5	Искусствен ная	aa	DYYMT
28.	CDR2 VH MSLN_5	Искусствен ная	aa	YISSSGSTIYYADSVKG
29.	CDR3 VH MSLN_5	Искусствен ная	aa	DRNSHFDY
30.	CDR1 VL MSLN_5	Искусствен ная	aa	RASQGINTWLA
31.	CDR2 VL MSLN_5	Искусствен ная	aa	GASGLQS
32.	CDR3 VL MSLN_5	Искусствен ная	aa	QQAQSFPR
33.	VH MSLN_5	Искусствен ная	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYM TWIRQAPGKGLEWLSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDNRSHF DYWGQGTLVTVSS
34.	VL MSLN_5	Искусствен ная	aa	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTCRASQGINTWLAW YQQKPGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQAQSFPRTFGQGTKVEI K
35.	scFv MSLN_5	Искусствен ная	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYM TWIRQAPGKGLEWLSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDNRSHF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSVSASVGDRVITTCRASQGINTWLAWYQQK PGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQAQSFPRTFGQGTKVEIK
36.	Биспецифическа я молекула MSLN_5xI2C0	Искусствен ная	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYM TWIRQAPGKGLEWLSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDNRSHF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSVSASVGDRVITTCRASQGINTWLAWYQQK PGKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQAQSFPRTFGQGTKVEIKSGG GGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNK YAMNWRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYA DSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY

				CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGS GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSS TGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPG TPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLW YSNRWVFGGGTKLTVL
37.	Биспецифическа я молекула с HLE MSLN_5xCD3- scFc	Искусствен ная	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYM TWIRQAPGKGLEWLSYISSSGSTIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDNRNSHF DYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSVSASVGDRVTITCRASQGINTWLAWYQQKP GKAPKLLIYGASGLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAQSFPRTFGQGTKVEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKY AMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC VRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
38.	Биспецифическа я молекула с HLE MSLN_5_CCxC D3-scFc	Искусствен ная	aa	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDHYM SWIRQAPGKCLEWFSYISSSGGIYYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGSH FDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSVSASVGDRVTITCRASQDISRWLAWYQQK PGKAPKLLISAASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFAIYYCQQAQSFPRTFGCGTKVEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKY

				AMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYC VRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCSST GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWY SNRWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDSGFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGKGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGGSGG GGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC FFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
3	CDR-H1 CDH19 65254.007	Искусствен ная	aa	SYGMH
4	CDR-H2 CDH19 65254.007	Искусствен ная	aa	FIWYEGSNKYAESVKD
4	CDR-H3 CDH19 65254.007	Искусствен ная	aa	RAGIIGTIGYYYGMDV
4	CDR-L1 CDH19 65254.007	Искусствен ная	aa	SGDRLGEKYTS
4	CDR-L2 CDH19 65254.007	Искусствен ная	aa	QDTKRPS

4	CDR-L3 CDH19 65254.007	Искусствен ная	aa	QAWESSTVV
4	VH CDH19 65254.007	Искусствен ная	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAFIWEYEGSNKYAAESVKDR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGI IGTIGYYYGMDVWGQGTITVTVSS
4	VL CDH19 65254.007	Искусствен ная	aa	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEKYTSWY QQRPGQSPLLVIYQDTRPSGIPERFSGSNSGNTAT LTISGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGGTKLTV LS
4	VH-VL CDH19 65254.007	Искусствен ная	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAFIWEYEGSNKYAAESVKDR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGI IGTIGYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSSYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEK YTSWYQQRPGQSPLLVIYQDTRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGG TKLTVLS
4	CDH19 65254.007 x I2C	Искусствен ная	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAFIWEYEGSNKYAAESVKDR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGI IGTIGYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSSYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEK YTSWYQQRPGQSPLLVIYQDTRPSGIPERFSGSNS GNTATLTISGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGG TKLTVLSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSC AASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKY NNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTITV VSSGGGGSGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLI GGTKFLAPGTPARFSGSLLGKAALTLGVPQPEDE AEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
49.	Биспецифическая молекула с HLE CDH19 65254.007 x I2C-scFc	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAFIWEYEGSNKYAAESVKDRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTI GYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGGS SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEKYTSWYQ QRPQSPLLVIYQDTRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI

				SGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGGTKLTVLSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT SGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGG GSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG K
50.	Биспецифическая молекула с HLE CDH19 65254.007 x I2C-scFc_delGK	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAFIWYEGSNKYAESVKDRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTI GYYYGMDVWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEKYTSWYQ QRPQQSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGGGTKLTVLSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT SGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG

				QPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPEPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV KSRWQQGNVFCSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
51.	CDH19 65254.007_CC x VH I2C-scFc	Искусствен ая	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKCLEWVAFIWYEGSNKYYAESVKDRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTI GYYYGMDVWGQGTITVTVSS
52.	CDH19 65254.007_CC x VL I2C-scFc	Искусствен ая	aa	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLEGEKYTSWYQ QRPQGSPLLVIYQDTPKPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFSGCGTKLTVL
53.	CDH19 65254.007_CC x I2C-scFc scFv	Искусствен ая	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKCLEWVAFIWYEGSNKYYAESVKDRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTI GYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLEGEKYTSWYQ QRPQGSPLLVIYQDTPKPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFSGCGTKLTVL
54.	Биспецифическая молекула CDH19 65254.007_CC x I2C-scFc	Искусствен ая	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKCLEWVAFIWYEGSNKYYAESVKDRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTI GYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLEGEKYTSWYQ QRPQGSPLLVIYQDTPKPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFSGCGTKLTVLSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT SGNYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVL
55.	Биспецифическая молекула с HLE CDH19	Искусствен ая	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKCLEWVAFIWYEGSNKYYAESVKDRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTI GYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS

	65254.007_CC x I2C-scFc			SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEKYTSWYQ QRPQGSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGCGTKLTVLSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT SGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGG GSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG K
56.	Биспецифическая молекула с HLE CDH19 65254.007_CC x I2C-scFc_delGK	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKCLEWVAFIWYEGSNKYAESVKDRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRAGIIGTI GYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDRLGEKYTSWYQ QRPQGSPLLVIYQDTKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SGTQAMDEADYYCQAWESSTVVFGCGTKLTVLSG GGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNK YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVR HGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVT SGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW

				LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGGGSGGGGS GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
5	CDR1 VH FLT3_7 A8xCD3-scFc	Искусственн ая	aa	NARMGVS
58.	CDR2 VH FLT3_7 A8xCD3-scFc	Искусственн ая	aa	HIFSNDEKSYSTSLKN
59.	CDR3 VH FLT3_7 A8xCD3-scFc	Искусственн ая	aa	IVGYGSGWYGFFDY
60.	CDR1 VL FLT3_7 A8xCD3-scFc	Искусственн ая	aa	RASQGIRNDLG
61.	CDR2 VL FLT3_7 A8xCD3-scFc	Искусственн ая	aa	AASTLQS
62.	CDR3 VL FLT3_7 A8xCD3-scFc	Искусственн ая	aa	LQHNSYPLT
63.	VH FLT3_7 A8xCD3-scFc	Искусственн ая	aa	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTISK DSSKTQVVLMTNVDPVDTATYYCARIVGYGSGW YGFFDYWGQGTLVTVSS
64.	VL FLT3_ A8- scFc	Искусственн ая	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKRLIYAASLTQSGVPSRFGSGSGTEFTL TISSLQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIK
65.	FLT3_7 A8xCD3- scFv	Искусственн ая	aa	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTISK DSSKTQVVLMTNVDPVDTATYYCARIVGYGSGW YGFFDYWGQGTLVTVSSGGGSGGGSGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQK PGKAPKRLIYAASLTQSGVPSRFGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIK

66.	Биспецифическая молекула FLT3_7 A8xCD3	Искусственная	aa	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTISK DSSKTQVVLMTNVDPVDTATYYCARIVGYGSGW YGFFDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVITICRASQIRNDLGWYQQK PGKAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVL
67.	Биспецифическая молекула с HLE FLT3_7 A8xCD3-scFc	Искусственная	aa	QVTLKESGPTLVKPTETLTLTCTLSGFSLNNARMGV SWIRQPPGKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSLKNRLTISK DSSKTQVVLMTNVDPVDTATYYCARIVGYGSGW YGFFDYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVITICRASQIRNDLGWYQQK PGKAPKRLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCLQHNSYPLTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV

				EWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
68	CDR1 VH DLL3_1_CC_del GK	Искусственн ая	aa	SYWWS
69	CDR2 VH DLL3_1_CC_del GK	Искусственн ая	aa	YVYYSGTTNYPNPSLKS
70	CDR3 VH DLL3_1_CC_del GK	Искусственн ая	aa	IAVTGFYFDY
71	CDR1 VL DLL3_1_CC_del GK	Искусственн ая	aa	RASQRVNNNYLA
72	CDR2 VL DLL3_1_CC_del GK	Искусственн ая	aa	GASSRAT
73	CDR3 VL DLL3_1_CC_del GK	Искусственн ая	aa	QQYDRSPLT
74.	VH DLL3_1_CC_del GK	Искусственн ая	aa	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYW GQGTLVTVSS
75.	VL DLL3_1_CC_del GK	Искусственн ая	aa	EIVLTQSPGTLSPGERVTLSRASQRVNNNYLAW YQQRPGQAPRLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIK
76.	DLL3_1_CC_del GK	Искусственн ая	aa	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL SLSPGERVTLSRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIK
77.	Биспецифическая молекула DLL3_1_CCxCD3 _delGK	Искусственн ая	aa	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYPNPSLKSRTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYW GQGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL SLSPGERVTLSRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPR

				LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS YWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
78.	Биспецифическая молекула с HLE DLL3_1_CCxCD3 -scFc_delGK	Искусствен ая	aa	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWI RQPPGKCLEWIGYVYSGTTNYPNLSLRSRVTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYW GQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTL SLSPGERVTLSCRASQVRNNNYLAWYQQRPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQA PGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISR DSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYIS YWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLG GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTPPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
79.	CDR1 VH CD19 97-G1RE-C2	Искусствен ая	aa	SYGMH
80.	CDR2 VH CD19 97-G1RE-C2	Искусствен ая	aa	VISYEGSNKYAESVKG

81.	CDR3 VH CD19 97-G1RE-C2	Искусственн ая	aa	DRGTIFGNYGLEV
82.	VH CD19 97- G1RE-C2 CC	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKCLEWVAVISYEGSNKYYAESVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDRTIFG NYGLEVWGQGTITVTVSS
83.	CDR1 VL CD19 97-G1RE-C2	Искусственн ая	aa	RSSQSLLHKNAFNYLD
84.	CDR2 VL CD19 97-G1RE-C2	Искусственн ая	aa	LGSNRAS
85.	CDR3 VL CD19 97-G1RE-C2	Искусственн ая	aa	MQALQTPFT
86.	VL CD19 97- G1RE-C2 CC	Искусственн ая	aa	DIVMTQSPLSLPVISGEPASISCRSSQSLLHKNAFNYL DWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPFTFGCGTKV DIK
87.	CD19 97-G1RE- C2 CC x I2C0	Искусственн ая	aa	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVMTQSPLSLPV ISGEPASISCRSSQSLLHKNAFNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQALQTPFTFGCGTKVDIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSS YGMHWVRQAPGKCLEWVAVISYEGSNKYYAESVK GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDR GTIFGNYGLEVWGQGTITVTVSSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSQT VVT QEPSLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
88.	CD19 97-G1RE- C2 CC x I2C0- scFc	Искусственн ая	aa	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIVMTQSPLSLPV ISGEPASISCRSSQSLLHKNAFNYLDWYLQKPGQSPQ LLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVYYCMQALQTPFTFGCGTKVDIKGGGGSGGGGS GGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSS YGMHWVRQAPGKCLEWVAVISYEGSNKYYAESVK GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDR GTIFGNYGLEVWGQGTITVTVSSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDS

				KNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISY WAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQT VVT QEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQ KPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLG GGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
89.	CDR1 VH CDH3 G8A 6-B12	Искусственн ая	aa	SYPIN
90.	CDR2 VH CDH3 G8A 6-B12	Искусственн ая	aa	VIWTGGGTNYASSVKG
91.	CDR3 VH CDH3 G8A 6-B12	Искусственн ая	aa	SRGVYDFDGRGAMDY
92.	CDR1 VL CDH3 G8A 6-B12	Искусственн ая	aa	KSSQSLLYSSNQKNYFA
93.	CDR2 VL CDH3 G8A 6-B12	Искусственн ая	aa	WASTRES
94.	CDR3 VL CDH3 G8A 6-B12	Искусственн ая	aa	QQYYSYPYT
95.	CDH3 VH G8A 6- B12	Искусственн ая	aa	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYPINW VRQAPGKGLEWVGVIWTGGGTNYASSVKGRFTISR DNSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYDFD GRGAMDYWGQGLTVTVSS
96.	CDH3 VL G8A 6- B12	Искусственн ая	aa	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKN YFAWYQQKPGQPPELLIYWASTRESGVPDRFSGSGS GTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSYPYTFGQGGTK LEIK
97.	CDH3 G8A 6-B12 scFv	Искусственн ая	aa	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYPINW VRQAPGKGLEWVGVIWTGGGTNYASSVKGRFTISR

				DNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYDFD GRGAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNY FAWYQQKPGQPPKLLIWASTRESGVDPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSSYPYTFGQGTKL EIK
98.	Биспецифическая молекула CDH3 G8A 6-B12 x I2C0	Искусственн ая	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYPINW VRQAPGKGLEWVGVIWTGGGTNYASSVKGRFTISR DNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYDFD GRGAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNY FAWYQQKPGQPPKLLIWASTRESGVDPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSSYPYTFGQGTKL EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVL
99.	Биспецифическая молекула с HLE CDH3 G8A 6-B12 x I2C0	Искусственн ая	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYPINW VRQAPGKGLEWVGVIWTGGGTNYASSVKGRFTISR DNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGVYDFD GRGAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLYSSNQKNY FAWYQQKPGQPPKLLIWASTRESGVDPDRFSGSGSG TDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSSYPYTFGQGTKL EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGPP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG

				GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
100.	CDR1 VH BCMA A7 27-C4-G7	Искусственн ая	aa	NHIIIH
101.	CDR2 VH BCMA A7 27-C4-G7	Искусственн ая	aa	YINPYPGYHAYNEKFQG
102.	CDR3 VH BCMA A7 27-C4-G7	Искусственн ая	aa	DGYRDTDVLDY
103.	CDR1 VL BCMA A7 27-C4-G7	Искусственн ая	aa	QASQDISNYLN
104.	CDR2 VL BCMA A7 27-C4-G7	Искусственн ая	aa	YTSRLHT
105.	CDR3 VL BCMA A7 27-C4-G7	Искусственн ая	aa	QQGNTLPWT
106.	VH BCMA A7 27- C4-G7 CC (44/100)	Искусственн ая	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHHH WVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRAT MTSDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDGYRD TDVLDYWGQGLTVTVSS
107.	VL BCMA A7 27- C4-G7 CC (44/100)	Искусственн ая	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSLEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGCGTKLEIK
108.	BCMA A7 27-C4- G7 CC (44/100) scFv	Искусственн ая	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHHH WVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRAT MTSDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDGYRD TDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISS LEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGCGTKLEIK
109.	Биспецифическая молекула BCMA A7 27-C4-G7 CC (44/100) x I2C0	Искусственн ая	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHHH WVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRAT MTSDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDGYRD TDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISS LEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGCGTKLEIKSGGGGS

				EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVL
110.	Биспецифическая молекула с HLE BCMA A7 27-C4- G7 CC (44/100) x I2C0-scFc	Искусственн ая	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNHHH WVRQAPGQCLEWMGYINPYPGYHAYNEKFQGRAT MTSDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARDGYRD TDVLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQK PGKAPKLLIYYTSRLHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISS LEPEDIATYYCQQGNTLPWTFGCGTKVEIKSGGGGS EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGSGG GGSGGGSGGGSGGGGSDKHTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
111.	CDR1 VH PM 76- B10.17 CC	Искусственн ая	aa	DYYMY
112.	CDR2 VH PM 76- B10.17 CC	Искусственн ая	aa	IISDAGYYTYYSDIKKG

113.	CDR3 VH PM 76-B10.17 CC	Искусственн ая	aa	GFLLLRHGAMDY
114.	CDR1 VL PM 76-B10.17 CC	Искусственн ая	aa	KASQNVDANVA
145.	CDR2 VL PM 76-B10.17 CC	Искусственн ая	aa	SASYVYW
116.	CDR3 VL PM 76-B10.17 CC	Искусственн ая	aa	QQYDQQLIT
117.	VH PM 76-B10.17 CC	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHG AMDYWGQGTLLTVSS
118.	VL PM 76-B10.17 CC	Искусственн ая	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDANVAW YQQKPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDF TLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIK
119.	PM 76-B10.17 CC scFv	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHG AMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDANVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIK
120.	Биспецифическая молекула PM 76- B10.17 CC x I2C0	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHG AMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDANVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGG GGSTVVTQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVL
121.	Биспецифическая молекула с HLE	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDAGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHG

	PM 76-B10.17 CC x I2C0-scFc			AMDYWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDANVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGGGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
122.	Биспецифическая молекула с HLE PM 76-B10.17 CC x I2C0- scFc_delGK	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAISDAGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHG AMDYWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDANVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG

				KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGGGG SGGGSGGGSGGGSGDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
123.	Биспецифическая молекула PM 76- B10.17 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAISDAGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHG AMDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGSGDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNV DANVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYCGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVL
124.	Биспецифическая молекула с HLE PM 76-B10.17 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAISDAGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHG AMDYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGSGDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNV DANVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYCGQGT LVTVSSGGGGSGGGSGGGG GSQTVVTQEP SLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTL SGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV

				EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
125.	Биспецифическая молекула РМ 76- В10.17 СС х I2C0 СС (103/43)- scFc_delGK	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAISDAGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHG AMDYWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNV DANVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYCGQGTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTVQEPSTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

126.	CDR1 VH PM 76-B10.11 CC	Искусственн ая	aa	DYYMY
127.	CDR2 VH PM 76-B10.11 CC	Искусственн ая	aa	IISDGGYYTYYSDIKKG
128.	CDR3 VH PM 76-B10.11 CC	Искусственн ая	aa	GFPLLRHGAMDY
129.	CDR1 VL PM 76-B10.11 CC	Искусственн ая	aa	KASQNVDTNVA
130.	CDR2 VL PM 76-B10.11 CC	Искусственн ая	aa	SASYVYW
131.	CDR3 VL PM 76-B10.11 CC	Искусственн ая	aa	QQYDQQLIT
132.	VH PM 76-B10.11 CC	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLLTVSS
133.	VL PM 76-B10.11 CC	Искусственн ая	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAW YQQKPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDF TLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIK
134.	PM 76-B10.11 CC scFv	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQ KPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDFTLTI SSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIK
135.	Биспецифическая молекула PM 76- B10.11 CC x I2C0	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQ KPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDFTLTI SSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG

				SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVL
136.	Биспецифическая молекула с HLE PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQ KPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTI SSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGS GGGGSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG K
137.	Биспецифическая молекула с HLE PM 76-B10.11 CC x I2C0- scFc_delGK	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQ KPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTI SSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGS

				GGGGSQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTS GNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSG SLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
138.	Биспецифическая молекула PM 76- B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc	Искусствен ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDNTNAWYQQ KPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTI SSVQSEDFATYYCQYDQQLITFGGGTKLEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYCGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVL
139.	Биспецифическая молекула с HLE PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc	Искусствен ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDNTNAWYQQ KPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTI SSVQSEDFATYYCQYDQQLITFGGGTKLEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH

				GNFGNSYISYWAYCGQGTLTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGG SGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
140.	Биспецифическая молекула с HLE PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)- scFc_delGK	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKGLEWVAIISDGGYYTYYSDIHKGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRH GAMDYWGQGTLLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDNTNAWYQQ KPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTI SSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGGGTKLEIKSGGG GSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYA MNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRH GNFGNSYISYWAYCGQGTLTVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSG NYPNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGG GTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSGGGSGGGSGGGSDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLT

				VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
141.	CDR1 VH PM 76- B10.11 CC x I2C0- scFc	Искусственн ая	aa	DYYMY
142.	CDR2 VH PM 76- B10.11 CC x I2C0- scFc	Искусственн ая	aa	IISDGGYYTYYSDIKKG
143.	CDR3 VH PM 76- B10.11 CC x I2C0- scFc	Искусственн ая	aa	GFPLLRHGAMDY
144.	CDR1 VL PM 76- B10.11 CC x I2C0- scFc	Искусственн ая	aa	KASQNVDTNVA
145.	CDR2 VL PM 76- B10.11 CC x I2C0- scFc	Искусственн ая	aa	SASYVYW
146.	CDR3 VL PM 76- B10.11 CC x I2C0- scFc	Искусственн ая	aa	QQYDQQLIT
147.	VH PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHG AMDYWGQGTLLVTVSS
148.	VL PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc	Искусственн ая	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAW YQQKPGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDF TLTISSVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIK
149.	PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc scFv	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHG AMDYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIK
150.	Биспецифическая молекула PM 76- B10.11 CC x I2C0- scFc	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAIISDGGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHG AMDYWGQGTLLVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK

				PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVL
151.	Биспецифическая молекула с HLE PM 76-B10.11 CC x I2C0-scFc	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAISDGGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHG AMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
152.	Биспецифическая молекула с HLE PM 76-B10.11 CC	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAISDGGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHG AMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM

	x I2C0-scFc_delGK			TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
153.	Биспецифическая молекула PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)-scFc	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAISDGGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHG AMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFSGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYCGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVL
154.	Биспецифическая молекула с HLE PM 76-B10.11 CC	Искусственн ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAISDGGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFPLLRHG

	x I2C0 CC (103/43)-scFc			AMDYWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYCGQGTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGGGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
155.	Биспецифическая молекула с HLE PM 76-B10.11 CC x I2C0 CC (103/43)- scFc_delGK	Искусствен ая	aa	QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFSDYYMY WVRQAPGKCLEWVAISDGGYYTYYSDIKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHG AMDYWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVDTNVAWYQQK PGQAPKSLIYSASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGTKLEIKSGGGG SEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAM NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYCGQGTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQCPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG

				KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGGGG SGGGSGGGSGGGSGDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
156.	CDR1 VH CD70_21D_CC	Искусственн ая	aa	TYAMS
157.	CDR2 VH CD70_21D_CC	Искусственн ая	aa	AISGSGGRTFYAESVEG
158.	CDR3 VH CD70_21D_CC	Искусственн ая	aa	HDYSNYPYFDY
1659.	CDR1 VL CD70_21D_CC	Искусственн ая	aa	RASQSVRSTYLA
160.	CDR2 VL CD70_21D_CC	Искусственн ая	aa	GASSRAT
161.	CDR3 VL CD70_21D_CC	Искусственн ая	aa	QQYGDLPT
162.	VH CD70_21D_CC	Искусственн ая	aa	EVQLLESGGGMVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMS WVRQAPGKCLEWVS AISGSGGRTFYAESVEGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHDYSNYP YFDYWGQGT LTVSS
163.	VL CD70_21D_CC	Искусственн ая	aa	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWY QQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LE PEDFAVYSCQQYGDLPTFGCGTKLEIK
164.	CD70_21D_CCx1 2C scFc	Искусственн ая	aa	EVQLLESGGGMVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMS WVRQAPGKCLEWVS AISGSGGRTFYAESVEGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHDYSNYP YFDYWGQGT LTVSS SGGGSGGGSGGGGSEIVLT QSPGTLSPGERATLSCRASQSVRSTYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LE PEDFAVYSCQQYGDLPTFGCGTKLEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLS CAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR

			CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEE QYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
166	к PSMA xI2C0 с cys-clamp, scFc Биспецифическая молекула с HLE PM76-B10.11		QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFS DYYMYWVRQAPGKCLEWVAIISDGGY YTYYSDIIGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCARGFLLRHG AMDYWGGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASQNVDTNVAWYQQKPGQAPKSLI SASYVYWDVPSRFGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDQQLITFGCGT KLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPG KGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTA VYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGL TVTVSSGGGGSGGGGSGGGQTVVTQ EPSLTVSPGGTVLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGKFLAPGT PARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEA EYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVLGG GDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLTMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGS TYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
167	Биспецифическая молекула к PSMA IC20 PM76-B10.17		QVQLVESGGGLVKPGESLRLSCAASGFTFS DYYMYWVRQAPGKGLEWVAIISDGGY YTYYSDIIGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCARGFLLRH GAMDYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGG SGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CKASQNVDTNVAWYQQKPGQAPKSLI SASYRYSDVPSRFGSASGTDFTLTIS SVQSEDFATYYCQQYDSYPYTFGGGT KLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGG SLKLSCAASGFTFNKYAM

				NWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKD RFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGN FGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGN YPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLL GGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGG TKLTVL
168	CDR1 VH к Cldn 18.2 CL-1 и CL-2	Искусственн ая	aa	GYMH
169	CDR2 VH к Cldn18.2	Искусственн ая	aa	WINPNSGGTKYAQKFQG
170	CDR3 VH к Cldn18.2	Искусственн ая	aa	DRITVAGTYYYYGMDV
171	CDR1 VL к Cldn18.2	Искусственн ая	aa	RASQGVNNWLA
172	CDR2 VL к Cldn18.2	Искусственн ая	aa	TASSLQS
173	CDR3 VL к Cldn18.2	Искусственн ая	aa	QQANSFPIT
174	VH к Cldn18.2 к CL-1	Искусственн ая	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYIM HWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGR VTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITV AGTYYYYGMDVWGQGTITVTVSS
175	VL к Cldn18.2 CL-1	Искусственн ая	aa	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVNNWLAW YQQKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTIRSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGCGRLEIK
176	scFv к Cldn18.2 CL-1	Искусственн ая	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYIM HWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGR VTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITV AGTYYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVNN WLAWYQQKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFLTIRSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGCGRLE EIK
177	Биспецифическая молекула к Cldn 18.2хCD3 CL-1 xI2C	Искусственн ая	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYIM HWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGR VTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITV AGTYYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVNN WLAWYQQKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSRFSGSGS

				GTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGCGTRL EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVL
178	Биспецифическая молекула scFc к Cldn 18.2xCD3 CL-1 xI2C-scFc	Искусственн ая	aa	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYM HWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGR VTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITV AGTYYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVNN WLAWYQKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGCGTRL EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGPP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGPPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
179	VH к Cldn18.2 CL-2	Искусственн ая	aa	QVQMVQSGAEVKKHGASVKVSCKASGYTFTGYYM HWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGR VTMTDRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITV AGTYYYYGMDVWGQGTITVTVSS

180	VL к Cldn18.2 CL-2	Искусственн ая	aa	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGVNNWLAW YQQKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTIRSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGCGTRLEIK
181	scFv к Cldn18.2 CL-2	Искусственн ая	aa	QVQMVQSGAEVKKHGASVKVSKASGYTFTGYYM HWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGR VTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITV AGTYYYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGVNN WLAWYQQKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGCGTRL EIK
182	Биспецифическая молекула к Cldn18.2хCD3 CL-2хI2C	Искусственн ая	aa	QVQMVQSGAEVKKHGASVKVSKASGYTFTGYYM HWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGR VTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITV AGTYYYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGVNN WLAWYQQKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGCGTRL EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVL
183	Биспецифическая молекула scFc к Cldn18.2хCD3 CL-2хI2C-scFc	Искусственн ая	aa	QVQMVQSGAEVKKHGASVKVSKASGYTFTGYYM HWVRQAPGQCLEWMGWINPNSGGTKYAQKFQGR VTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDRITV AGTYYYYYGMDVWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGVNN WLAWYQQKPGKAPKLLIYTASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGCGTRL EIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGF TFNKYAMNWVRQAPGKLEWVARIRSKYNNYATY YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTITVTVSSGGGGSG GGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSST GAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSN RWVFGGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF

				NWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGST YRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
184	CDR1 VH к MUC17 MU 8-B7	Искусственн ая	aa	GYYSWS
185	CDR2 VH к MUC17 MU 8-B7	Искусственн ая	aa	DIDASGSTKYNPSLKS
186	CDR1 VH к MUC17 CDR3 VH MU 8-B7	Искусственн ая	aa	KKYSTVWSYFDN
187	CDR1 VL к MUC17 MU 8-B7	Искусственн ая	aa	SGDKLGDKYAS
188	CDR2 VL к MUC17 MU 8-B7	Искусственн ая	aa	QDRKRPS
189	CDR3 VL к MUC17 MU 8-B7	Искусственн ая	aa	QAWGSSTAV
190	VH к MUC17 MU 8-B7	Искусственн ая	aa	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTVISLD TSKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYF DNWGQGTLVTVSS

191	VL к MUC17 MU 8-B7	Искусственн ая	aa	SYELTQPSSVSVPQGQTASITCSGDKLGDKYASWYQ QKPGQSPVLVIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATL TISGTQAMDEADYYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVL
192	биспецифическая молекула MU 8-B7 x I2C0scFc	Искусственн ая	aa	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCVYGGSFSGYYWS WIRQPPGKCLEWIGDIDASGSTKYNPSLKSRTVISLD TSKNQFSLKLNSVTAADTAVYFCARKKYSTVWSYF DNWGQGTSLTVSSGGGGSGGGGSGGGSSYELTQP SSVSVPQGQTASITCSGDKLGDKYASWYQKPGQSP VLVIYQDRKRPSGVPERFSGSNSGNTATLTISGTQA MDEADYYCQAWGSSTAVFGCGTKLTVLSSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTSLTVSSGGGGSGGGGSGGG GSQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG GGSGGGSGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
193	CDR-L1 из I2C	Искусственн ая	aa	GSSTGAVTSGNYPN
194	CDR-L2 из I2C	Искусственн ая	aa	GTKFLAP
195	CDR-L3 из I2C	Искусственн ая	aa	VLWYSNRWV
196	CDR-H1 из I2C	Искусственн ая	aa	KYAMN
197	CDR-H2 из I2C	Искусственн ая	aa	RIRSKYNNYATYYADSVKD

198	CDR-H3 из I2C	Искусственн ая	aa	HGNFGNSYISYWAY
199	VH из I2C	Искусственн ая	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLLTVSS
200	VL из I2C	Искусственн ая	aa	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPN WVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGKK AALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKL TVL
201	VH-VL из I2C	Искусственн ая	aa	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDR FTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNF GNSYISYWAYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGSGGG GSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNY PNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLG GKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGT KLTVL

[00117] Настоящее изобретение будет лучше понято при ссылке на следующие примеры. Однако, примеры не следует истолковывать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1. СПОСОБ ИЗМЕРЕНИЯ СВЯЗЫВАНИЯ БЕЛКА С ТВЕРДЫМИ ПОВЕРХНОСТЯМИ

[00118] Конструкции на основе биспецифического антитела получали внутри компании. Их подвергали мечению флуорофором и очищали после процедуры мечения.

[00119] Каждая измерительная камера содержала пластиковое покрывное стекло. Для измерения связывания белка с твердыми поверхностями измерительные камеры с пластиковыми покрывными стеклами в нижней части сначала инкубировали с раствором, содержащим флуорофор-белок (например, конструкцию на основе антитела, меченного флуорофором). Затем исследуемый раствор удаляли посредством аспирации, покрывные стекла промывали и заполняли буфером для последующей визуализации с помощью конфокального микроскопа. Интенсивность флуоресценции, измеренная с помощью конфокального микроскопа, показывает связывание конструкций на основе биспецифического антитела с покрывными стеклами. На **фигуре 1** показано схематическое изображение экспериментальной установки.

[00120] На **фигуре 2** показаны титры для двух конструкций на основе антитела, меченного флуорофором, связывающихся с твердыми поверхностями (например, покрывными стеклами) по отдельности, при отсутствии поверхностно-активного вещества. Интенсивность флуоресценции для связанных конструкций на основе антитела, меченного флуорофором, измеряли посредством конфокального ху-сканирования поверхности.

ПРИМЕР 2. ОБРАБОТКА ТВЕРДЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ, ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИМИ СВЯЗЫВАНИЕ БЕЛКА С ПОВЕРХНОСТЯМИ

[00121] Несколько поверхностно-активных веществ применяли при различных кратностях их соответствующей СМС для определения эффективности каждого поверхностно-активного вещества в отношении предупреждения связывания конструкции на основе биспецифического антитела с твердой поверхностью. В данном исследовании раствор, содержащий поверхностно-активные вещества, сначала инкубировали с поверхностью, затем добавляли конструкции на основе антитела, меченного флуорофором, и инкубировали. После этого раствор удаляли посредством аспирации, поверхность промывали и заполняли буфером для визуализации с помощью конфокального микроскопа. Результаты показаны на **фигуре 3**. На фигуре первая группа столбцов представляет собой связывание биспецифического антитела с поверхностью без каких-либо поверхностно-активных веществ. Они служили в качестве исходного уровня и все последующие группы данных сравнивали с ними. Группы со 2-й до последней представляют собой относительные процентные доли белка, связанного с поверхностями, предварительно обработанными разными поверхностно-активными веществами при различных кратностях их отличающихся СМС. Вставка представляет собой увеличенную нижнюю область графика. Изучению подвергали PS 80, PS 20, P188, P407 и Triton X-100.

[00122] Тестировали порядок добавления поверхностно-активных веществ и антител к поверхности. Для биспецифических антител 1 и 2 тестировали два порядка добавления: при первом порядке раствор, содержащий поверхностно-активное вещество, добавляли к поверхности перед добавлением антител к поверхности; в то время как второй представлял собой обратный порядок. Результаты были показаны на **фигуре 4** (слева представлено антитело 1 и справа представлено антитело 2). На обоих графиках первая группа столбцов представляет собой связывание биспецифического антитела с поверхностью без каких-либо поверхностно-активных веществ. Они служили в качестве исходного уровня и все последующие группы данных сравнивали с ними. Группы со 2-й до последней представляют собой относительные процентные доли белка, связанного с поверхностями, предварительно обработанными PS 80 при различных кратностях его СМС. Поверхностно-активные вещества эффективно предупреждали связывание белков с поверхностями.

ПРИМЕР 3. НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕННЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И ПЛАСТИФИКАТОРОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПЛАСТИКОВЫХ КОМПОНЕНТАХ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

[00123] Для исследования применяли пакеты для внутривенного введения Baxter Vialflex PVC-DEHP, предварительно заполненные разбавителем, представляющим собой солевой раствор. Для исследования применяли поверхностно-активные вещества, представляющие собой полисорбат 80 (PS80), полисорбат 20 (PS20), полоксамер 188 (P188), полоксамер 407 (P407) и Triton X-100. Различные количества различных поверхностно-активных веществ инкубировали с пакетами при 25°C в течение 24 ч. или 48 ч. Затем собирали образцы пакетов и анализировали посредством жидкостной хроматографии сверхвысокого давления с обращенной фазой (RP-UHPLC), и обнаружение осуществляли с помощью УФ-детектора. Подвижные фазы А и В представляли собой 0,1% трифторуксусную кислоту (TFA) в DI-воде и 0,1% TFA в ацетонитриле. Градиент перечислен в таблице 3 ниже. Скорость потока составляла 0,6 мл/мин. Для количественного определения устанавливали стандартную кривую DEHP при таких же условиях.

Таблица 3. Градиент RP-UPLC

Время (мин.)	Скорость потока (мл/мин.)	%A	%B
0,0	0,6	95	5
1,5	0,6	5	95
3,1	0,6	5	95
3,2	0,6	95	5
4,0	0,6	95	5

[00124] Сравнивали PS 80, PS 20 и P188 при 0,3 вес. % в солевом растворе в пакетах для внутривенного введения PVC-DEHP в течение 24 ч. и 48 ч. при 25°C. Результаты показаны на **фигуре 5**. PS80 и PS20 вызывали значительное выщелачивание DEHP из пакетов для внутривенного введения PVC-DEHP, в то время как P188 не вызывал какого-либо выщелачивания (фигура 5). Солевой раствор применяли только в качестве контроля.

[00125] Сравнивали S 80, PS 20, P188, P407 и Triton X-100 при различных кратностях их соответствующей СМС посредством инкубирования в солевом растворе в пакетах для внутривенного введения PVC-DEHP в течение 24 ч. при 25°C. Количество выщелачиваемого DEHP наносили на график в виде функции от показателей кратности СМС на **фигуре 6**. Очевидно, что полисорбаты выщелачивают определенные количества DEHP, в то время как полоксамеры не делают этого. И количества выщелачиваемого DEHP коррелируют с количествами применяемых поверхностно-активных веществ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная композиция, содержащая конструкцию на основе биспецифического антитела в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл, и поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,25 x от критической мицеллярной концентрации (СМС) поверхностно-активного вещества, где конструкция на основе биспецифического антитела содержит первый связывающий домен, который связывается с целевым антигеном клеточной поверхности, второй связывающий домен, который связывается с CD3 человека на поверхности Т-клетки, и необязательно третий домен, содержащий, в направлении от аминоконца к карбоксильному концу, шарнирная область-домен CH2-домен CH3-линкер-шарнирная область-домен CH2-домен CH3, где второй связывающий домен содержит полипептид, имеющий последовательность под SEQ ID NO: 201.
2. Композиция по п. 1, где конструкция на основе биспецифического антитела присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл.
3. Композиция по п. 1 или п. 2, где конструкция на основе биспецифического антитела присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 0,01 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл, или от 0,1 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл, или от 0,1 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл, или от 1 мкг/мл до приблизительно 10 мкг/мл.
4. Композиция по любому из пп. 1–3, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат, полоксамер или Triton X-100.
5. Композиция по любому из пп. 1–4, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80, полисорбат 60, полисорбат 40, полисорбат 20 или Triton X-100.
6. Композиция по любому из пп. 1–4, где поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер 188 или полоксамер 407.
7. Композиция по любому из пп. 1–6, где поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации, составляющей от приблизительно 0,25 x до приблизительно 20 x СМС или от приблизительно 0,25 x до приблизительно 10 x СМС поверхностно-активного вещества.
8. Композиция по любому из пп. 1–7, где композиция дополнительно содержит соль, аминокислоту, сахарид или производное сахара или их комбинации.
9. Композиция по п. 8, где композиция дополнительно содержит буфер или консервант.
10. Композиция по п. 8 или п. 9, где pH композиции составляет от приблизительно 3,5 до приблизительно 7,5.

11. Композиция по п. 10, где рН композиции составляет от приблизительно 4,2 до приблизительно 7,0.
12. Композиция по любому из пп. 8–11, где соль представляет собой NaCl.
13. Композиция по любому из пп. 8–12, где сахарид или производное сахара представляют собой моносахарид, дисахарид, циклический полисахарид или сахарный спирт.
14. Композиция по пп. 8–13, где сахарид представляет собой сахарозу, трегалозу, маннит или сорбит.
15. Композиция по любому из пп. 8–14, где аминокислота представляет собой лизин.
16. Композиция по любому из пп. 9–15, где буфер представляет собой ацетатный буфер, глутаматный буфер, цитратный буфер, сукцинатный буфер, тартратный буфер, фумаратный буфер, малеатный буфер, гистидиновый буфер или фосфатный буфер.
17. Композиция по любому из пп. 1–16, где каждый из первого и второго связывающих доменов из конструкции на основе биспецифического антитела содержит VH-область и VL-область.
18. Композиция по любому из пп. 1–17, где конструкция на основе биспецифического антитела представляет собой конструкцию на основе одноцепочечного антитела.
19. Композиция по любому из пп. 1–18, где конструкция на основе биспецифического антитела содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, и SEQ ID NO: 192.
20. Композиция по любому из пп. 1–19, где композиция представляет собой фармацевтическую композицию.
21. Композиция по любому из пп. 1–20, где композиция содержится в пластиковом контейнере.
22. Композиция по п. 21, где контейнер изготовлен из материала, содержащего полиолефин, PVC, EVA или полиуретан.
23. Композиция по п. 22, где контейнер изготовлен из материала, содержащего PVC, и где PVC практически не содержит DEHP или TOTM.

24. Композиция по любому из пп. 21–23, где контейнер представляет собой пакет для внутривенного введения или систему для внутривенного введения.
25. Фармацевтический препарат, предусматривающий водную фармацевтическую композицию, содержащуюся внутри контейнера, где водная фармацевтическая композиция содержит
- а) конструкцию на основе биспецифического антитела в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл, и
 - б) поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,25 x СМС поверхностно-активного вещества, где поверхностно-активное вещество характеризуется значением HLB, составляющим по меньшей мере 20.
26. Фармацевтический препарат по п. 25, где водная фармацевтическая композиция содержит конструкцию на основе биспецифического антитела в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл.
27. Фармацевтический препарат по п. 25 или п. 26, где водная фармацевтическая композиция содержит поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей от приблизительно 0,25 x до приблизительно 20 x СМС или от приблизительно 0,25 x до приблизительно 10 x СМС поверхностно-активного вещества.
28. Фармацевтический препарат по любому из пп. 25–27, где водная фармацевтическая композиция дополнительно содержит соль, буфер, аминокислоту, сахарид или производное сахара или их комбинации.
29. Фармацевтический препарат по любому из пп. 25–28, где водная фармацевтическая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,2 до приблизительно 7,0.
30. Фармацевтический препарат по любому из пп. 25–29, где контейнер изготовлен из материала, содержащего полиолефин, PVC, EVA или полиуретан.
31. Фармацевтический препарат по любому из пп. 25–30, где конструкция на основе биспецифического антитела содержит полипептид, имеющий аминокислотные последовательности, выбранные из SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, и SEQ ID NO: 192.
32. Способ введения пациенту конструкции на основе биспецифического антитела, включающий
- а) получение водной фармацевтической композиции в контейнере, где водная фармацевтическая композиция содержит конструкцию на основе биспецифического антитела в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно

100 мкг/мл, и поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,25 x CMC поверхностно-активного вещества, и

b) введение водной фармацевтической композиции пациенту,

где конструкция на основе биспецифического антитела содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, и SEQ ID NO: 192.

33. Способ по п. 32, где водная фармацевтическая композиция содержит конструкцию на основе биспецифического антитела в концентрации, составляющей от приблизительно 0,001 мкг/мл до приблизительно 50 мкг/мл.

34. Способ по п. 32 или п. 33, где водная фармацевтическая композиция содержит поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей от приблизительно 0,25 x до приблизительно 20 x CMC или от приблизительно 0,25 x до приблизительно 10 x CMC поверхностно-активного вещества.

35. Способ по любому из пп. 32–34, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80, полисорбат 60, полисорбат 40, полисорбат 20, полоксамер 188, полоксамер 407 или Triton X-100.

36. Способ по любому из пп. 32–35, где водная фармацевтическая композиция дополнительно содержит одно или несколько веществ, выбранных из соли, буфера, аминокислоты, сахара и консерванта.

37. Способ по любому из пп. 32–36, где водная фармацевтическая композиция характеризуется значением pH, составляющим от приблизительно 4,2 до приблизительно 7,0.

38. Способ по любому из пп. 32–37, где контейнер изготовлен из материала, содержащего полиолефин, PVC, EVA или полиуретан.

39. Способ по любому из пп. 32–38, где поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат 80, полисорбат 60, полисорбат 40 или полисорбат 20, и где контейнер изготовлен из материала, содержащего PVC, который практически не содержит DEHP или TOTM.

40. Способ по любому из пп. 32–39, где водную фармацевтическую композицию получают посредством разбавления первой композиции, содержащей конструкцию на основе биспецифического антитела, с помощью подходящего водного раствора.

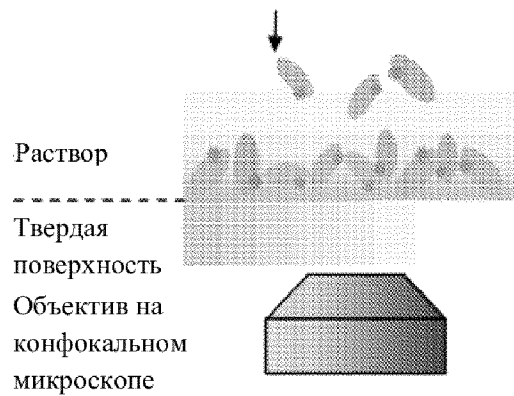
41. Способ по п. 40, где первая композиция представляет собой жидкую фармацевтическую композицию, содержащую конструкцию на основе биспецифического антитела.

42. Способ по п. 40, где первая композиция представляет собой жидкую композицию, восстановленную из лиофилизированной композиции, содержащей конструкцию на основе биспецифического антитела.
43. Способ по любому из пп. 41–42, где подходящий раствор содержит поверхностно-активное вещество в концентрации, составляющей по меньшей мере приблизительно 0,25 х СМС поверхностно-активного вещества.
44. Способ по любому из пп. 40–43, где водную фармацевтическую композицию получают посредством добавления подходящего водного раствора в контейнер с последующим добавлением соответствующего количества первой композиции в контейнер.
45. Способ по любому из пп. 32–44, где пациент представляет собой пациента с раком.
46. Способ по любому из пп. 32–45, где введение представляет собой внутривенное введение.
47. Фармацевтический препарат по любому из пп. 25–31, где поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер 188 или полоксамер 407.
48. Композиция по п. 19, фармацевтический препарат по п. 31 или способ по п. 32, где конструкция на основе биспецифического антитела содержит полипептид, имеющий аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 178 или SEQ ID NO: 192.

Фигура 1

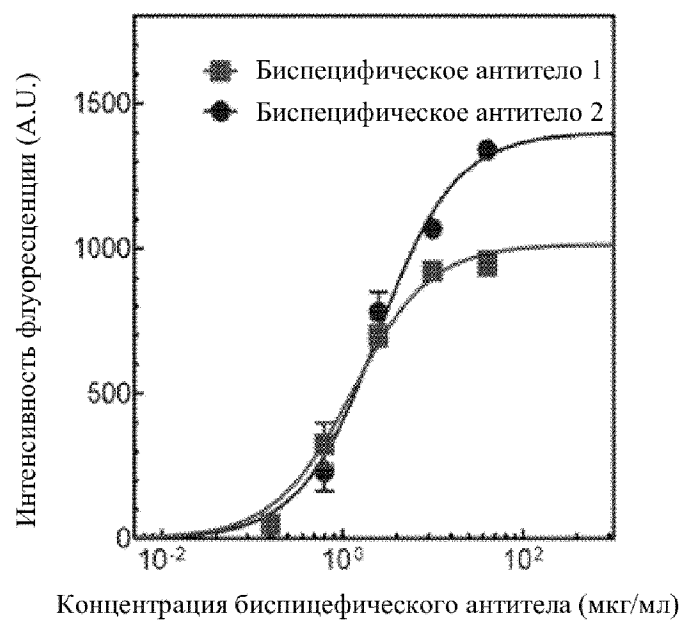
Схематическое изображение анализа для измерения связывания белка с твердой поверхностью

Биспецифическое антитело, меченное флуорофором



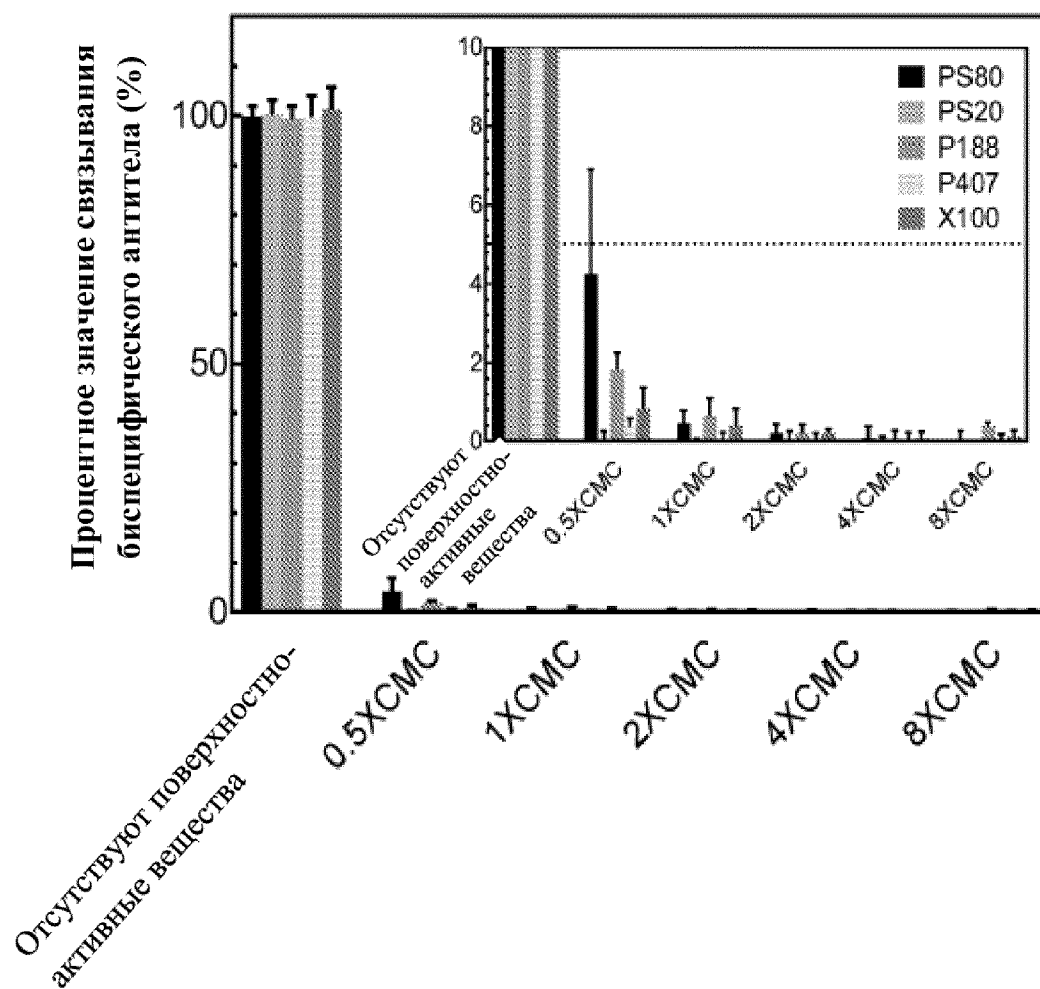
Фигура 2

Связывание белка с твердой поверхностью при отсутствии поверхностно-активного вещества



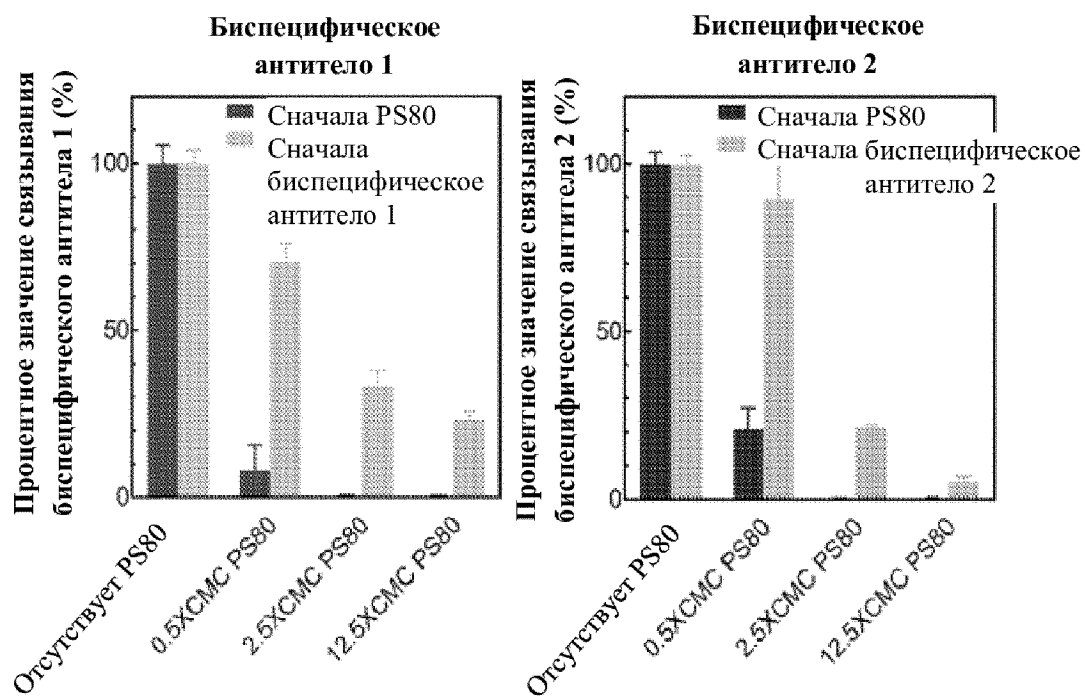
Фигура 3

Скрининг разных поверхностно-активных веществ



Фигура 4

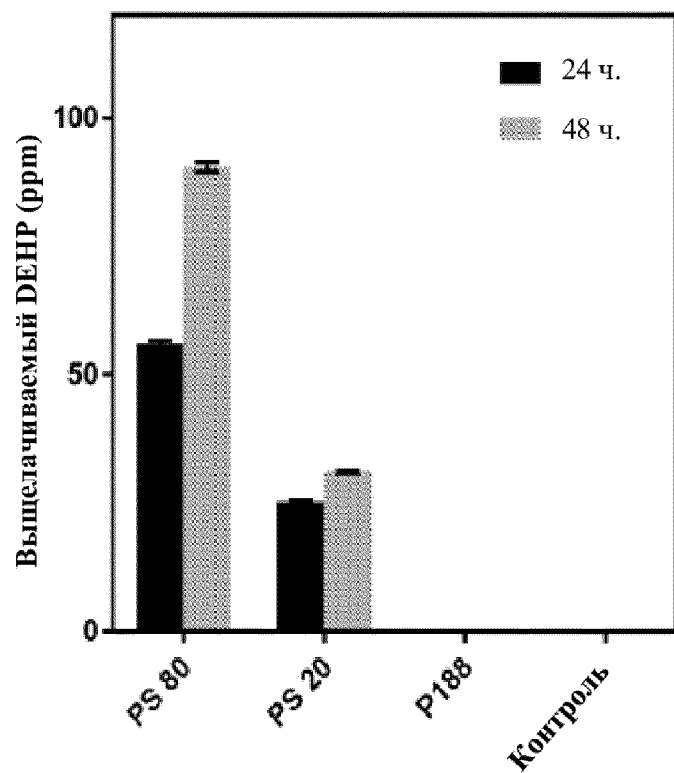
Добавление поверхностно-активных веществ к твердой поверхности перед добавлением белка более эффективно предупреждает связывание белка



Фигура 5

Влияние разных поверхностно-активных веществ в одинаковых концентрациях на
выщелачивание ДЕНР

0,3 вес. %



Фигура 6

Сравнение влияния разных поверхностно-активных веществ при одинаковых кратностях СМС на выщелачивание ДЕНР за 24 ч.

