



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК  
*A61K 31/573* (2006.01)  
*A61K 38/20* (2006.01)  
*A61P 19/00* (2006.01)  
*A61P 19/02* (2006.01)  
*A61P 19/08* (2006.01)  
*A61K 38/30* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012128776/15, 10.12.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
10.12.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
10.12.2009 DE 102009057495.6

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2014 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 20.08.2014 Бюл. № 23

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: YANG K.G. et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Apr; 16(4):498-505 Реферат [он-лайн] [найдено 23.05.2013] (Найдено из базы данных PubMed PMID: 17825587) . WO2006/007529 A2 (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 10.07.2012

(86) Заявка РСТ:  
EP 2010/069427 (10.12.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/082951 (14.07.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

**ВЕЛИНГ Петер (DE),  
РАЙНЕКЕ Юлио (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

**ОРТОГЕН АГ (DE)**

## (54) КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ С АНТАГОНИСТОМ ЦИТОКИНА И КОРТИКОСТЕРОИДОМ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к лечению заболеваний суставов, таких как артроз и воспалительная потеря хряща, заболеваний сухожилий и/или дегенеративных заболеваний позвоночника. Предложена фармацевтическая композиция указанного назначения, содержащая кортикостероид и антагонист цитокина -

природно-встречающийся или рекомбинантный белок антагониста интерлейкина IL-1Ra, в частности ортокин или анакинру, и необязательно фактор роста, причем композиция пригодна для инъекции в пораженный корешок нерва, или в пораженный межпозвоночный диск, или в их локальное окружение, или для внутрисуставной

инъекции. Предложены: набор, содержащий фармацевтическую композицию с вышеупомянутым антагонистом цитокина и необязательно фактором роста и фармацевтическую композицию с кортикостероидом; применение вышеупомянутого антагониста цитокина и необязательно фактора роста для производства фармацевтической композиции для применения в комбинированной терапии вместе с кортикостероидом по указанному назначению; применение кортикостероида для производства

фармацевтической композиции для применения в комбинированной терапии с вышеупомянутым антагонистом цитокина и необязательно фактором роста для лечения вышеперечисленных заболеваний суставов, сухожилий и/или дегенеративных заболеваний позвоночника. Технический результат: клинический успех лечения, который выражался в явной детумесценции суставов, 60-100% уменьшении боли, улучшении функции сустава, и результат сохранялся спустя 8 месяцев и более после лечения. 4 н. и 35 з.п. ф-лы, 1 табл.

(56) (продолжение):

19.01.2006. РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ "THE MERCK MANUAL" М, "Мир" 1997 т.1 §108. BLOM AB et al. Cytokine targeting in osteoarthritis. Curr. Drug Targets. 2007 Feb; 8 (2): 283-92 Реферат [он-лайн] [найдено 23.05.2013] (Найдено из базы данных PubMed PMID: 17305506). HORNSTEIN F.-U. Orthokin: "black box" bei arthrose? [он-лайн] [найдено 23.05.2013] (Найдено из Интернет: URL

R U 2 5 2 6 1 6 1 C 2

R U 2 5 2 6 1 6 1 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/573* (2006.01)  
*A61K 38/20* (2006.01)  
*A61P 19/00* (2006.01)  
*A61P 19/02* (2006.01)  
*A61P 19/08* (2006.01)  
*A61K 38/30* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012128776/15, 10.12.2010**(24) Effective date for property rights:  
**10.12.2010**

Priority:

(30) Convention priority:  
**10.12.2009 DE 102009057495.6**(43) Application published: **20.01.2014** Bull. № 2(45) Date of publication: **20.08.2014** Bull. № 23(85) Commencement of national phase: **10.07.2012**(86) PCT application:  
**EP 2010/069427 (10.12.2010)**(87) PCT publication:  
**WO 2011/082951 (14.07.2011)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**VELING Peter (DE),  
RAJNEKE Julio (DE)**

(73) Proprietor(s):

**ORTOGEN AG (DE)**(54) **COMBINATION PREPARATIONS WITH CYTOKINE ANTAGONIST AND CORTICOSTEROID**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions refers to treating arthropathies, such as arthrosis and inflammatory loss of cartilage, tendon disorders and/or degenerative spine diseases. What is presented is a pharmaceutical composition for the above application, containing a corticosteroid and a cytokine antagonist - a natural or recombinant protein of interleukin IL-1Ra antagonist, particularly orthokine or anakinra, and optionally a growth factor; the composition is injectable into an injured nerve root, or into an injured intervertebral disk, or into their local context, or for intraarticular injection. There are presented: a kit comprising the pharmaceutical composition with the above cytokine antagonist and optionally the growth factor, and the pharmaceutical composition with the corticosteroid; using the above

cytokine antagonist and optionally the growth factor for preparing the pharmaceutical composition to be used in combination therapy together with the corticosteroid for the above application; using the corticosteroid for preparing the pharmaceutical composition to be used in combination therapy with the above cytokine antagonist and optionally the growth factor for treating the above arthropathies, tendon disorders and/or degenerative spine diseases.

EFFECT: clinical success of treatment manifested by apparent joint detumescence, pain reduction by 60-100%, functional improvement of the joint, with the effect persisting 8 months later and more after the treatment.

39 cl, 1 tbl

**Область техники, к которой относится изобретение**

Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям для комбинированной терапии, содержащим антагонист цитокина и кортикостероид. Посредством этой комбинированной терапии могут лечиться такие заболевания, как артроз (в том числе воспалительные формы артроза), нарушения сухожилий и/или дегенеративные заболевания позвоночника, причем это лечение предпочтительно является локальным.

**Уровень техники**

Артроз обозначает "изнашивание сосудов", которое превышает обычную для старого возраста степень. Он сопровождается потерей хряща в пораженном суставе, вследствие чего возникают боль и ухудшения функции. Причинами этого считаются избыток нагрузки, врожденные или обусловленные травмами причины, такие как неправильное положение сустава или также деформирование костей посредством таких заболеваний костей, как остеопороз. Он может также возникать как следствие другого заболевания, такого как, например, возникновение воспаления сосудов, или сопровождать обусловленное перегрузкой образование выпота.

В принципе, могут быть все суставы поражены артротическими изменениями. В Германии это заболевание чаще всего локализуется в коленном суставе. Артроз является одним из наиболее частых поводов консультирования в общемедицинской практике. Например, 10% населения в западных странах страдают от артроза. Если добавить к этому артрозы малых суставов позвонков и дегенеративные заболевания межпозвоночных дисков, поражены даже приблизительно 15-20% населения. Риск заболевания артрозом повышается с увеличением возраста. Примерно две трети людей свыше 65 лет поражены этим заболеванием, но не все пораженные им также страдают этими симптомами.

Для лечения артроза уже известны несколько форм терапии. К ним принадлежат как консервативные (например, медикаментозные) терапии, так и хирургические вмешательства, например, до замены всего сустава протезом. Во избежание таких обширных и необратимых вмешательств, предпочитают в основном эффективное медикаментозное лечение, для откладывания по возможности далеко момента полной замены сустава.

Разумеется, многие медикаментозные лечения также имеют недостатки. Во-первых, это относится к побочным действиям медикаментов, но также к тому, что их эффективность является отчасти только относительной.

Часто применяемым медицинским активным веществом для лечения артроза являются кортизон и родственные кортикостероиды. Их вводят системно, хотя чаще всего локально в виде инъекции в пораженный сустав. При этом, правда, оказывается, что положительное действие кортикостероидов ослабевает уже после одной недели. Это клинически подтверждено на основе рандомизированных исследований и клинических опытов.

Одним следующим лекарственным средством, которое может применяться для лечения артроза, является гомологичный белок IL-1Ra или его изоформа, или его фрагмент, который обнаруживает подобную активность. Антагонист рецептора интерлейкина 1 (IL-1Ra) связывается на тех же самых рецепторах на клеточной поверхности, что и интерлейкин-1 (IL-1), растворяется там, но не посредством вызываемого нормальным образом IL-1-связыванием каскада сигнала. Посредством связывания на рецепторе IL-1 IL-1Ra блокирует связывание IL-1 и таким образом препятствует проведению его сигнала и тем самым усиливающему связыванию действию

IL-1 на клетки-мишени.

Лечение пациентов гомологичной сывороткой, в которой IL-1Ra стал обогащенным и содержится, наряду с другими факторами, известно в существующем уровне техники. Используемый таким образом IL-1Ra называют также Ортокином. Рекомбинантный  
5 фрагмент IL-1Ra, Анакинра, не показал, напротив, неожиданным образом никакого действия при лечении артрозов в сравнении с лечением с использованием плацебо. Анакинра является укороченной на 26-177 аминокислот и конечной L-метионилированной изоформой антагониста рецептора интерлейкина человека и имеет длину последовательности из 153 аминокислот. Получение проводится, например, с  
10 использованием штаммов *Escherichia coli* рекомбинантными способами.

Ввиду существующего уровня техники, существовала задача обеспечения медикаментозного лечения артроза, которое обнаруживает лучшую эффективность и, в частности, имеет хорошую долговременную эффективность.

#### **Сущность изобретения**

Неожиданным образом было установлено, что эффективность, в частности долговременная эффективность, кортикостероидов, таких как кортизон, при артрозе, воспалительных формах артроза и дегенеративном заболевании позвоночника  
15 посредством дополнительного введения антагониста цитокина, такого как Ортокин и Анакинра, может быть улучшена явно или синергически. Это обнаруживается, в частности, при локальном введении терапевтических средств непосредственно в  
20 подлежащий лечению сустав. Это, в частности, обнаруживается неожиданно ввиду того факта, что это предпочтительное действие наступает при дополнительном введении как природного IL-1Ra, такого как Ортокин, так и рекомбинантного IL-1Ra, такого как Анакинра, хотя Анакинра отдельно, как доказано, не обнаруживает никакого  
25 действия при лечении артроза и дегенеративных заболеваний позвоночника. Данное изобретение открывает возможность сделать пригодным рекомбинантный IL-1Ra для лечения артроза и заболеваний позвоночника, так как он в виде отдельной формы непригоден для лечения этих заболеваний. Подобная, неожиданно хорошая  
30 эффективность и высокая надежность комбинации этих веществ была обнаружена также для аутоиммунных заболеваний, таких как нейродермит и круговая алопеция, причем в первую очередь играет роль ингибирующее воспаление действие.

Одним возможным объяснением для этого обстоятельства является то, что антагонисты цитокинов имеют анаболическое действие и могут снижать или совсем  
35 устранять известное в пораженных суставах вредное катаболическое действие кортикостероидов. Поэтому кортикостероиды при лечении, например артроза, наряду с антагонистами цитокинов альтернативно или дополнительно комбинируют с анаболическими факторами роста, чтобы достичь подобного или даже усиливающего действия. Это изобретение позволяет также создать кортикостероид, который не  
40 обнаруживает известных вредных действий при артрозе, которые могут состоять из усиления разрушения хряща, комбинированием его с антагонистом цитокинов.

Поэтому данное изобретение в первом аспекте обеспечивает фармацевтическую композицию, которая содержит кортикостероид вместе с антагонистами цитокинов и  
45 необязательно фактором роста, причем этот антагонист цитокинов является природно-встречающимся или рекомбинантным белком антагониста интерлейкина IL-1Ra, в частности, Ортокином или Анакинрой, причем эта фармацевтическая композиция пригодна для локального введения.

Терапевтические вещества могут также вводиться в двух различных фармацевтических композициях одновременно или во временной последовательности. Соответственно,

во втором и третьем аспекте этого изобретения обеспечена фармацевтическая композиция, содержащая антагонисты цитокина и необязательно фактор роста для применения в одной комбинированной терапии вместе с кортикостероидом, а также фармацевтическая композиция, содержащая кортикостероид, для применения в комбинированной терапии вместе с антагонистами цитокина и необязательно фактором роста. В случае как второго, так и третьего аспекта этого изобретения антагонист цитокина является природно-встречающимся или рекомбинантным белком антагониста интерлейкина IL-1Ra, в частности Ортокина или Анакинры, и эта фармацевтическая композиция пригодна для локального введения.

В четвертом аспекте данного изобретения обеспечен набор, который содержит одну содержащую антагонист цитокина и необязательно фактор роста фармацевтическую композицию и одну содержащую кортикостероид фармацевтическую композицию. Антагонист цитокина является природно-встречающимся или рекомбинантным белком антагониста интерлейкина IL-1Ra, в частности Ортокином или Анакинрой, и эти фармацевтические композиции пригодны для локального введения.

Кроме того, это изобретение относится в пятом аспекте к применению антагониста цитокина и необязательно фактора роста для приготовления фармацевтической композиции для применения в комбинированной терапии вместе с кортикостероидом, и в шестом аспекте к применению кортикостероида для приготовления

фармацевтической композиции для применения в комбинированной терапии вместе с антагонистом цитокина и необязательно фактором роста. В случае как пятого, так и шестого аспектов этого изобретения антагонист цитокина является природно-встречающимся или рекомбинантным белком антагониста интерлейкина IL-1Ra, в частности Ортокином или Анакинрой, и эта фармацевтическая композиция пригодна для локального введения.

Следующие варианты осуществления этого изобретения сообщаются в следующем далее подробном описании и в формуле изобретения.

#### **Описание изобретения**

Это изобретение основано на неожиданном открытии, что лечение заболеваний суставов и позвоночника, такие как артроз, артрит, воспалительные формы артроза и дегенеративное заболевание позвоночника, как и аутоиммунные заболевания, с использованием кортикостероидов может явно улучшаться дополнительными введениями антагониста цитокина и необязательно фактора роста. В частности, оказывается, что для лечения рекомбинантным IL-1Ra Анакинра только комбинацией с кортикостероидом, эффективность, которая является гораздо более высокой, чем действие только кортикостероида или действие только Анакинра, в комбинации с кортикостероидом, вообще проявляется только в отношении активного агента при лечении названных заболеваний. При природно-встречающемся Ортокине IL-1Ra можно наблюдать явное улучшение эффективности как раз при воспалительном артрозе или воспалительном протекании артроза или позвоночных сочленений (спондилоартрозе) и нервных корешков. Таким образом, это изобретение направлено на комбинированную терапию таких заболеваний с использованием кортикостероидов вместе с одним из антагонистов цитокинов, таких как Анакинра или Ортокин, и необязательно фактором роста.

Эти различные активные вещества могут при этом вводиться одновременно - в одной и том же препарате или в различных препаратах - или также последовательно.

Фармацевтические композиции данного изобретения, которые содержат только один из обоих разных активных веществ, так же как набор данного изобретения, могут

поэтому назначаться, с одной стороны, для одновременного введения, и, с другой стороны, - для последовательного введения антагониста цитокина и кортикостероида. Однако одновременное введение является предпочтительным, в частности, только в одном препарате. Так, могут, например, обе фармацевтические композиции набора этого изобретения перед введением пациенту смешиваться в подходящем соотношении и затем вводиться в виде одного препарата. При последовательном введении антагониста цитокина и кортикостероида эти различные активные вещества вводят предпочтительно в пределах периода одной недели, предпочтительно в пределах 5 дней, 3 дней, одного дня или в пределах 12 часов.

Согласно изобретению, агонист цитокина может быть объединен с фактором роста. Необязательно, в фармацевтической композиции или наборе данного изобретения содержится дополнительный антагонист цитокина.

Применяемый согласно изобретению антагонист цитокина может быть любым веществом или любой смесью веществ, которые в теле пациента предпочтительно уменьшают или ингибируют все из биологических активностей одного или нескольких цитокинов. Это антагонистическое действие может совершаться непосредственно через антагонисты или опосредованно, например, активированием или ингибированием дальнейших путей сигналов, которые, в свою очередь, влияют на биологическую активность цитокина. Предпочтительно, биологическая активность цитокина тормозится блокированием его взаимодействия с одним или несколькими рецепторами, с которыми он может связываться. Это может достигаться, например, конкурентным связыванием антагониста с соответствующим рецептором (соответствующими рецепторами) или связыванием антагониста с самим цитокином. Предпочтительно, антагонист цитокина задерживает действие цитокина IL-1.

Антагонистом цитокина может быть, например, белок, пептид, нуклеиновая кислота, липид или органическое соединение. Антагонист цитокина может также состоять из смеси двух или более антагонистов цитокинов, которые описаны здесь. В частности, антагонист цитокина может быть природно-встречающимся пептидом или белком или также рекомбинантно полученным пептидом или белком. Кроме того, антагонистом цитокина может быть антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела или антагонист цитокина может содержать антитело или антигенсвязывающий фрагмент антитела, в частности, антитело или фрагмент антитела, которые могут связывать соответствующий цитокин или рецептор цитокина. Примерами подходящих антагонистов цитокина являются антагонисты интерлейкина, в частности антагонисты IL-1, такие как IL-1Ra, антагонисты фактора некроза опухолей (TNF)-антагонисты, в частности TNF- $\alpha$ -антагонист, такой как анти-TNF- $\alpha$ -антитело, антагонисты интерферона и антагонисты хемокина. Особенно предпочтительным является природно-встречающийся или рекомбинантный белок IL-1Ra, предпочтительно IL-1Ra человека. IL-1Ra включает в себя предпочтительно (или состоит предпочтительно из нее) аминокислотную последовательность изоформы или гомолога IL-1Ra человека согласно SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 или 5, изоформы лошадиного IL-1Ra согласно SEQ ID NO: 6 или 7 или изоформы собачьего IL-1Ra согласно SEQ ID NO: 8. Предпочтительно фармацевтическая композиция согласно этому изобретению или соответствующий набор такого антагониста цитокина согласно этому изобретению включают в себя такой антагонист цитокина, наряду с природно-встречающимся или рекомбинантным белком IL-1Ra.

Кроме того, согласно изобретению, в качестве антагонистов цитокина могут использоваться фрагменты или производные IL-1Ra, пока они могут выполнять желаемую функцию, то есть уменьшение или торможение одной или нескольких

биологических функций IL-1. Фрагменты IL-1Ra включают в себя предпочтительно по меньшей мере 20, более предпочтительно по меньшей мере 40, 60, 80 или по меньшей мере 100 аминокислот природной последовательности IL-1Ra. Предпочтительно эти фрагменты являются природно-встречающимися секретлируемыми фрагментами IL-1Ra. В одном варианте осуществления, IL-1Ra включает в себя аминокислоты 26-177 человеческого IL-1Ra, предпочтительно аминокислоты 26-177 последовательности SEQ ID NO: 1. Производные IL-1Ra являются предпочтительно гомологом природного IL-1Ra и имеют предпочтительно гомологию или идентичность с природным IL-1Ra по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 98% на протяжении области из по меньшей мере 20 связанных вместе аминокислот, предпочтительно по меньшей мере 40, 60, 80 или по меньшей мере 100 связанных вместе аминокислот, наиболее предпочтительно на протяжении всей длины IL-1Ra. Наиболее предпочтительными являются выделенный из природных биологических проб IL-1Ra, такой как выделенный из крови IL-1Ra, также называемый Ортокином, а также фрагмент IL-1Ra с 26-177 аминокислотами человеческого IL-1Ra, также называемый Анакинра. Получение ортокина описано, в частности, в Заявках на патент WO 00/46249 A1 и WO 03/080122 A1. Анакинра, а также другие антагонисты IL-1, которые могут использоваться в этом изобретении, описаны, в частности, в Заявке на патент EP 0343684 A1.

При получении IL-1Ra, например Ортокина, из природных биологических проб, таких как кровь, полученный раствор, содержит предпочтительно также факторы роста, которые могут быть ответственными за поразительную эффективность комбинации активных веществ данного изобретения. Поэтому антагонист цитокина по этому изобретению может также существовать в комбинации с одним или несколькими факторами роста или быть заменен одним или несколькими факторами роста. Этот фактор роста имеет согласно изобретению предпочтительно анаболическое действие. Примерами подходящих факторов роста являются TGF- $\beta$ , IGF, BMP, HGF и VEGF. В изобретение включены также аналоги, производные и фрагменты этих факторов роста, пока они обнаруживают желаемое действие, т.е., в частности, действие в качестве фактора роста.

Применяемый согласно изобретению кортикостероид может быть любым природно-встречающимся, а также изготовленным синтетически кортикостероидом. В частности, глюкокортикоид может быть минералокортикоидом или андрогеном, причем предпочтительно применяются глюкокортикоиды. Может также применяться смесь из двух или нескольких кортикостероидов, которые описаны здесь. Примерами глюкокортикоидов являются кортизон, гидрокортизон, преднизон, преднизолон, клопреднол, дефлазакорт, флуокортин, триамцинолон, дексаметазон, метилпреднизолон, флупреднизолон, клокортолон, клобетазон, алклометазон, флуметазон, флуопредниден, флуорандренолон, бетаметазон, беклометазон, флуокртолон, мометазон, флутиказон, галометазон, флуоцинолон, дифлоразон, дезоксиметазон, флуоцинонид, амцинонид, халцинонид, дифлукорттортолон, клобетазол и параметазон. Примерами минералокортикоидов являются альдостерон, дезоксикортикостерон и флудрокортизон и примерами андрогенов являются дегидроэпиандростерон (DHEA) и эстроген. Кортикостероид может применяться в виде свободного соединения или в форме солей, сложных эфиров или пролекарств. В предпочтительных вариантах осуществления применяемым кортикостероидом является триамцинолон, кортизон, гидрокортизон, преднизолон или преднизон.

В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтические композиции



согласно изобретению или набор согласно изобретению предназначены для применения при лечении заболеваний суставов, таких как артроз, артрит, воспаление суставов и воспалительная потеря хряща, заболевания сухожилий, дегенеративные заболевания позвоночника, а также аутоиммунные заболевания. Подлежащий лечению артроз может возникнуть в результате избытка нагрузки, врожденных или обусловленных травмами причин или быть осложнением другого заболевания, такого как воспаление. Подлежащий лечению артроз является преимущественно активируемым артрозом или воспалительным артрозом. Фармацевтические композиции согласно изобретению могут применяться для лечения артрозов и артрита в любом суставе, таком как, например, коленный сустав, тазобедренный сустав, сустав таранной кости, плечевой сустав, позвоночные сочленения, суставы пальцев, локтевой сустав, сустав пальцев стопы, височно-нижнечелюстной сустав и сустав кисти. Подлежащий лечению артрит может быть обусловленным инфекцией артритом, таким как бактериальный артрит, или не обусловленным инфекцией артритом, таким как ревматоидный артрит, псориатический артрит или подагрический артрит. Альтернативно, фармацевтические композиции согласно изобретению или набор согласно изобретению могут предназначаться также для применения при лечении одной или одной или нескольких указанных различных болезней (например, ревматоидного артрита). Подлежащим лечению дегенеративным заболеванием позвоночника может быть, например, выпадение межпозвоночного диска. Аутоиммунные заболевания включают в себя, в частности, аутоиммунные заболевания суставов, такие как, например, болезнь Бехтерева, ревматоидный артрит и системную красную волчанку, а также другие аутоиммунные заболевания, такие как нейродермит и Alopecia areata (круговая алопеция).

Фармацевтические композиции согласно изобретению или набор согласно изобретению предназначены предпочтительно для локального введения. Поэтому в предпочтительных вариантах осуществления они предназначены для инъекции, в частности, в подлежащей лечению области тела, в частности в пораженный сустав, в пораженный корешок нерва или в пораженный межпозвоночный диск, или в их локальное окружение. Таким образом, эта фармацевтическая композиция предназначена для внутрисуставной и/или околосуставной инъекции. Альтернативно, фармацевтические композиции согласно изобретению готовят для местного введения, в частности в виде крема или геля, или для системного введения, в частности перорального введения, в форме таблеток, капсул или пастилок. Форма введения зависит, в том числе, от подлежащей лечению болезни. Поэтому при локальном артрозе или дегенеративном заболевании позвоночника предпочтительным является локальное введение фармацевтических композиций согласно изобретению. В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтические композиции согласно изобретению или набор согласно изобретению предназначены или пригодны исключительно для одного из различных системных введений

Фармацевтические композиции согласно изобретению готовят для различных способов введения, в каждом случае подходящим, известным специалисту образом. Так, подходящая для инъекции фармацевтическая композиция предпочтительно представлена в виде раствора или дисперсии или также в высушенной форме, например, в виде порошка или лиофилизата, который перед инъекцией должен быть растворен в подходящем растворителе, таком как вода. Фармацевтические композиции согласно изобретению содержат антагонист цитокина и/или кортикостероид в терапевтически активных количествах. Поэтому антагонист цитокина находится в концентрации от 0,5 до 150 мг на дозу в содержащей антагонист цитокина фармацевтической композиции,

но может также находиться в значительно меньшей концентрации, такой как приблизительно 1 нг на дозу или более, например, между 1 и 1000 нг на дозу. Эти малые концентрации дозы могут, в частности, применяться при комбинации с факторами роста и/или при природных IL-1Ra-препаратах, например, при композициях с Ортокином. Более высокие концентрации дозы являются, например, предпочтительными при рекомбинантно полученных антагонистах цитокина, таких как Анакинра. Кортикостероид присутствует предпочтительно в концентрации от 1 до 80 мг на дозу, более предпочтительно от 5 до 40 мг на дозу в содержащих кортикостероид фармацевтических композициях. Кроме того, фармацевтические композиции согласно изобретению могут дополнительно содержать несколько носителей и/или один или несколько эксципиентов.

Фармацевтические композиции изобретения могут быть также предназначены для лечения пациентов, которые уже подвергались другому лечению релевантной болезни, т.е., например, артроза, артрита и/или дегенеративного заболевания позвоночника, в частности, если это другое лечение было неуспешным или симптомы болезни, несмотря на первоначальное лечение, по меньшей мере частично возвращаются. В предпочтительных вариантах осуществления, это другое лечение является терапией с антагонистом цитокина, таким как, например, Анакинра или Ортокин, но без кортикостероида, или терапией с кортикостероидом, в частности глюкокортикоидом, описанным выше, но без антагониста цитокина.

Пациенты в контексте этого изобретения могут быть людьми, а также животными, которые страдают от описанных здесь заболеваний. Таким образом, фармацевтические композиции согласно изобретению могут быть пригодными для лечения человека и/или животного, такого как, например, собака, кошка, лошадь, крупный рогатый скот, свинья, коза, верблюд или т.п.

В одном дополнительном варианте осуществления фармацевтические композиции согласно изобретению предназначены для применения в комбинированной терапии вместе с экзосомами. Экзосомы являются маленькими, окруженными липидной мембраной пузырьками, которые встречаются во внеклеточном пространстве, например тела человека. Они образуются и секретируются из клеток отщеплением от клеточной плазматической мембраны. Обычно эти экзосомы содержат также белки, которые они получили от их исходной клетки.

Экзосомы могут содержаться непосредственно в фармацевтической композиции согласно изобретению или вводятся в отдельной композиции одновременно или последовательно. Предпочтительно, эти экзосомы получают из пробы крови, причем экзосомы в отношении подлежащего лечению пациента являются аутологичными или аллогенными. Способы получения и введения экзосом описаны, например, в заявке на патент WO 2006/007529 A2.

Поэтому предусматривается один предпочтительный вариант осуществления, который определяет фармацевтические композиции этого изобретения для лечения, при котором сначала получают экзосомы из пробы крови пациента и затем их вводят опять с антагонистом цитокина и кортикостероидом этому пациенту.

Для случая, который включает в себя комбинированную терапию с экзосомами, которые получали из пробы крови пациента, во многих случаях предпочтительно проводить стадию центрифугирования по меньшей мере с 100000 g, чтобы сконцентрировать экзосомы, так как такие высокие относительные центрифужные ускорения особенно пригодны для концентрирования экзосом. Это относится к первому, второму, третьему, четвертому, пятому и/или шестому аспекту данного изобретения

(фармацевтической композиции, содержащей один кортикостероид вместе с одним антагонистом цитокина, фармацевтической композиции, содержащей один антагонист цитокина для применения в комбинированной терапии вместе с одним кортикостероидом, фармацевтической композиции, содержащей один кортикостероид для применения в комбинированной терапии вместе с одним антагонистом цитокина, набору и/или применениям одного антагониста цитокина или одного кортикостероида). Предпочтительно, такая стадия центрифугирования проводится при лечении болезней, при которых имеет смысл повышенная концентрация экзосом, предпочтительно при лечении ревматоидного артрита. Особенно предпочтительно такая стадия проводится обычно для случая, который включает в себя комбинированную терапию с экзосомами, которые получали из пробы крови пациента. Стадию центрифугирования проводят при минимально 100000 g, по меньшей мере в течение 30 минут, в частности, по меньшей мере 60 минут, так как концентрирование в этом случае является особенно эффективным.

### ПРИМЕРЫ

Далее описываются различные случаи исследований пациентов с прогрессирующим артрозом. Их лечили комбинированной терапией с антагонистом цитокина (например, рекомбинантным IL-1Ra-рекомбинантом или полученным из аутологичных проб крови IL-1Ra) и кортикостероидом.

Сокращения:

re	справа
li	слева
bds	с обеих сторон
IRO	внутреннее вращение
ARO	наружное вращение
VAS	визуальная шкала аналогов для болевой чувствительности (0-10)
WOMAC	вопросник (анкета) для пациентов с артрозом
CRP	c-реактивный белок, обнаруживаемый в крови маркер воспаления
OSG	бедренный сустав

### 1. Локальное введение Анакинры и кортизона

Случай I: А., 69 лет

*Диагноз:* коксартроз re (правый), степень III-IV на рентгенограмме; боль в бедре с хромотой в течение приблизительно 3 лет, пациентка не хочет никакой замены бедренного сустава; клиническая шадящая хромота, IRO/ARO re (правого) бедра 5/0/5, находящийся рядом известный боррелиоз.

*Терапия:* Вводили 5 раз в неделю инъекции 1 мг Анакинры с 10 мг триамцинолона.

*Результат:* При окончании терапии (после 5-го сеанса) шадящая хромота исчезла. IRO/ARO справа теперь 10/0/15; VAS улучшилась с 8 до 3; 70% уменьшение боли (личная оценка пациента согласно степени боли в данный момент (здесь 30%) в сравнении с болью перед лечением (100%),  $(100\% - 30\% = 70\%)$ ). После 3-недельного контроля неизменное улучшение в сравнении с состоянием в конце терапии.

Случай II: R., 54 года, пол женский

*Диагноз:* клинически и радиологически ризартроз (артроз плечевых и тазобедренных суставов) re (справа) средней степени с сильными болями (VAS 6) с неполноценностью функции при хватании предметов. Инъекции кортизона в прошлом без успеха.

*Терапия:* Было предпринято 5-кратное инъекционное лечение для правого седловидного сустава большого пальца кисти из 0,5 мг Анакинры в комбинации с 1 мг триамцинолона (при 1-ом, 3-ем и 5-ом сеансах).

*Результат:* Безболезненность при окончании терапии, 100%-ное улучшение; VAS теперь 0; функционирование правой руки нормальное; при контроле в течение 3 месяцев

после окончания терапии не изменяющийся в дальнейшем очень хороший результат.

Случай III: W., 49 лет, пол мужской

*Диагноз*: клинически и радиологически артроз коленного сустава bds (с обеих сторон). Степень II-III в течение многих лет. Инъекции гиалуроновой кислоты и инъекции

5 кортизона в колено в прошлом без успеха.

*Терапия*: Было предпринято 6-кратное лечение Анакинрой с использованием 10 мг триамцинолона при 1-ом, 3-ем и 5-ом сеансе.

*Результат*: При окончании терапии 100% улучшение боли re (правого) колена, 70% уменьшение боли левого колена.

10 Случай IV: T., 45 лет, пол мужской, музыкант

*Диагноз*: Радиологически и клинически повреждение li (левого) плеча в течение приблизительно 2 лет; прежние инъекции кортизона без успеха; отведение, ограниченное приблизительно на 15 градусов.

15 *Терапия*: Были предприняты инъекция 50 мг Анакинры с 10 мг триамцинолона, а также контроль. Инъекционный раствор Анакинры и 10 мг триамцинолона смешивали в одном шприце и стерильно оттягивали.

20 *Результат*: При последующем контроле спустя одну неделю после лечения наблюдали полную безболезненность (100%), нормальную функцию. Вследствие хорошей успешности терапии дальнейшее лечение не планировалось. Последующие контроли

не имели видимых изменений.

Случай V: K., 45 лет, пол мужской

25 *Диагноз*: Клинически и радиологически медиальный артроз коленного сустава re (правого) IV степени и ретропателлярные (относящиеся к надколеннику) в течение многих лет; в другом месте рекомендовалась попытка перестроечной остеотомии или замены коленного сустава справа. Однако пациент желал сделать попытку

30 консервативной терапии. В прошлом инъекции гиалуроновой кислоты и кортизона (триамцинолона) не имели клинического успеха.

*Терапия*: Проводилось 10-кратное лечение Анакинрой (100 мг на один сеанс) с

30 параллельным введением 10 мг триамцинолона (общая доза лечения 50 мг) 2 раза в

35 *Результат*: К концу терапии 65% уменьшение боли после 3 месяцев.

Случай VI: M., 50 лет, пол мужской

40 *Диагноз*: Клинически и радиологически (MRT) внутреннее повреждение мениска re (правого) колена III с явным ухудшением функции и болью медиального правого колена. Рекомендовалась ОР, пациент пожелал скорее неоперационную альтернативу.

*Терапия*: Была предпринята однократная инъекция 10 мг триамцинолона и 1 мг Анакинры.

45 *Результат*: Спустя один месяц после инъекции уменьшение боли, пациент не желает ОР, но желает повторную инъекцию, так как инъекция очень хорошо помогла. При последующем контроле в течение 6 месяцев после терапии пациент и далее не желает никакой ОР, пациент не имеет боли.

Случай VII: G., 42 лет, пол мужской

45 *Диагноз*: Клинически и радиологически поясничный Fazetten-артроз в течение многих лет, находящийся рядом дивертикул. Стационарное лечение инъекциями кортизона в поясничных Fazetten без успеха.

*Терапия*: Были предприняты 6 терапевтических сеансов 2 раза в неделю инъекциями 6 мг Анакинры в поясничные Fazetten. При первой инъекции дополнительно вводили 3 мг триамцинолона, при последующих обработках вводили исключительно 6 мг

Анакинры.

*Результат:* 60% уменьшение боли, VAS, улучшенная с 7 перед лечением до 3 после лечения. Контроли, не измененные после 5 месяцев.

5

Уровень боли до	Уровень боли после
100	30
100	0
100	30
100	0
100	35
100	0
100	40
100	60
100	40
100	50
100	80
100	50

10

15

Количество пациентов: N=12

Среднее уменьшение боли: 71,5% после приблизительно 3 месяцев (перед терапией 100% боль, в конце терапии 28,5% боль)

20

Стандартное отклонение: SD=22

$p < 0,001$

Терапия с использованием Ортокина и Анакинры при артрозе:

Количество пациентов: N=129

Средний период времени после исследования: 3 месяца

25

Среднее уменьшение боли: 71% (т.е. уменьшение от 100% боли перед лечением до 29% после лечения)

Необычайно быстрое наступление действия

**2. Локальное введение Анакинры и кортизона, и экзосом**

Случай VIII: Т., 56 лет, пол женский

30

*Диагноз:* клинически и радиологически имеется медиальный и ретропателлярный гонартроз (артроз коленного сустава) li (левого), степени IV. В другом месте уже была запланирована полная замена коленного сустава.

*Терапия:* 3 инъекции экзосом, объединенные с Анакинрой и 10 мг триамцинолона, в левое колено, (2 раза в неделю) при избежании операции колена.

35

*Результат:* К моменту времени 3-ей инъекции 100% уменьшение боли, явное улучшение функции. Срок операции был отменен, пациентка не имела болей также спустя 5 месяцев после окончания терапии.

**3. Локальное введение Анакинры и кортизона, и Ортокина**

Случай IX: L, 57 лет, пол мужской

40

*Диагноз:* Сильная боль левого плеча (li) в течение 6 месяцев (VAS 8); с тех пор явно нарушенный ночной сон. Пациент в последние 6 месяцев почти не спал, вследствие чего нарушение общего хорошего самочувствия. Многочисленные инъекции кортизона в левое плечо не имели успеха. Был согласован срок операции для левого плеча. Здесь должна была быть предпринята попытка для избежания операции. Радиологически и клинически частичный разрыв манжеты мышцы-ротатора (вращающей мышцы) и субакромиальный миоз зрачка с полной ригидностью плеча слева; ложные ощущения левой руки со слабостью силы кисти и предплечья слева, степень 4.

45

*Терапия:* Инъекции вводили в левое плечо дорсально и латерально. 2 мл Ортокина

вводили с 10 мг Анакинры и 10 мг триамцинолона через шприц в левое плечо. Эту терапию проводили 4 следующих один за другим дня.

*Результат:* Уже на 2-ой день лечения пациент сообщил о сильном улучшении боли с уменьшением боли приблизительно 90%. VAS упала с 8 до 1, плечо было свободным и нормально подвижным. Пациент мог впервые с 6 месяцев проспать всю ночь. Благодаря этому явно улучшилось общее самочувствие пациента. Продолжение терапии до дня 4 лечения показало неизменное явное улучшение, как и в день 2 лечения, при последующем контроле в течение 6 месяцев после лечения имелся неизменный положительный результат. Операция была отменена, подвижность была свободной, пациент мог снова без проблем поднимать чемодан и книги на высоту плеча.

Случай X: F., 45 лет, пол женский

*Диагноз:* Полная ригидность плеча справа в течение приблизительно 8 месяцев. Все существующие до сих пор терапии не имели успеха, была запланирована ОР. Пациентка хотела испытать новое консервативное лечение. Ночной сон уже был невозможен в течение нескольких недель. Начинаясь слева боль плеча, но главный симптом в правом плече, там VAS была равна 9 с тяжелыми острыми приступами до 10, посредством чего общее пониженное состояние.

*Терапия:* Лечение правого плеча из комбинации 2 мл Ортокина, вводимого отдельно, вместе с другим шприцом из комбинации 150 мг Анакинры и 5 мг триамцинолона в течение 6 следующих один за другим дней.

*Результат:* С 5-го дня 85% уменьшение боли. Ночной сон без просыпания со 2-ой обработки, благодаря чему общее улучшенное состояние. VAS при окончании лечения около 1. Последующий контроль при 1-ом последующем контроле спустя 8 месяцев после лечения показал и далее очень хороший неизменный результат; ОР была отменена.

#### **4. Экзосомы, инкубированные с IL-1Ra и триамцинолоном/преднизолоном**

Случай X: S. 25 лет, пол мужской

*Диагноз:* Тяжелый ювенильный ревматоидный артрит в течение 15 лет.

Лечение 25 мг Enbrel 2 раза в неделю, 10 мг метотрексата, 5 мг декортина и напроксена 2 раза в день. Массивный синовит и боль обоих OSG и обоих плечей. Абдукция (отведение) обоих плечей перед лечением 60 градусов. Лабораторный CRP-показатель: 5,35 (до 0,5 мг является нормальным); лейкоцитоз.

*Терапия:* Брали кровь для получения экзосом в шприц на 6 мл (шприц с ортокином). После этого проводили 24-часовое инкубирование при 37 градусах, причем при наполнении шприца кровью ранее в шприц вносили 1 мг Анакинры (IL-1Ra) и 2 мг преднизолона. Затем после различных стадий центрифугирования (до 100000 g) эту смесь вводили пациенту в OSGe и плечи.

*Результат:* Начинаясь после 3 дней явная детумесценция суставов. Клинический и лабораторно-химический контроли после 9 дней: 80% уменьшение боли, OSG-нормальные, без опухания. CRP-показатель теперь 1,93. Улучшение также в других пораженных суставах, которые не инъецировались локально. Общее качество жизни значительно улучшенное. При контроле спустя 3 месяца обнаруживается неизменная стабильная ситуация. VAS перед лечением 9, с первой недели после инъекции VAS 3. Пациент очень доволен, может опять продолжать работу.

#### **СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ**

<110> Orthogen AG

<120> КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ С АНТАГОНИСТОМ ЦИТОКИНА И КОРТИКОСТЕРОИДОМ

<130> 52 252 K

<160> 8

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

5 <211> 177

<212> Белок

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Glu Ile Cys Arg Gly Leu Arg Ser His Leu Ile Thr Leu Leu Leu

10 1 5 10 15

Phe Leu Phe His Ser Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly Arg Lys Ser

20 25 30

Ser Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe

35 40 45

15 Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn

50 55 60

Val Asn Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala

65 70 75 80

Leu Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys

20 85 90 95

Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp

100 105 110

Leu Ser Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser

115 120 125

25 Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp

130 135 140

Phe Leu Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn

145 150 155 160

Met Pro Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp

30 165 170 175

Glu

<210> 2

<211> 159

<212> Белок

35 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Leu Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly Arg Lys Ser Ser Lys

1 5 10 15

Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe Tyr Leu

40 20 25 30

Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn Val Asn

35 40 45

Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala Leu Phe

50 55 60

45 Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys Ser Gly

65 70 75 80

Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp Leu Ser

85 90 95

Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser Asp Ser  
 100 105 110  
 Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp Phe Leu  
 115 120 125  
 5 Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn Met Pro  
 130 135 140  
 Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp Glu  
 145 150 155  
 <210> 3  
 10 <211> 180  
 <212> Белок  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 3  
 Met Ala Leu Ala Asp Leu Tyr Glu Glu Gly Gly Gly Gly Gly Glu  
 15 1 5 10 15  
 Gly Glu Asp Asn Ala Asp Ser Lys Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly  
 20 25 30  
 Arg Lys Ser Ser Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln  
 35 40 45  
 20 Lys Thr Phe Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln  
 50 55 60  
 Gly Pro Asn Val Asn Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu  
 65 70 75 80  
 Pro His Ala Leu Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser  
 25 85 90 95  
 Cys Val Lys Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn  
 100 105 110  
 Ile Thr Asp Leu Ser Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe  
 115 120 125  
 30 Ile Arg Ser Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys  
 130 135 140  
 Pro Gly Trp Phe Leu Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser  
 145 150 155 160  
 Leu Thr Asn Met Pro Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe  
 35 165 170 175  
 Gln Glu Asp Glu  
 180  
 <210> 4  
 <211> 143  
 40 <212> Белок  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 4  
 Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe Tyr Leu  
 1 5 10 15  
 45 Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn Val Asn  
 20 25 30  
 Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala Leu Phe  
 35 40 45



Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys Ser Gly  
 50 55 60  
 Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp Leu Ser  
 65 70 75 80  
 5 Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser Asp Ser  
 85 90 95  
 Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp Phe Leu  
 100 105 110  
 Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn Met Pro  
 10 115 120 125  
 Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp Glu  
 130 135 140  
 <210> 5  
 <211> 155  
 15 <212> Белок  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 5  
 Met Val Leu Ser Gly Ala Leu Cys Phe Arg Met Lys Asp Ser Ala Leu  
 1 5 10 15  
 20 Lys Val Leu Tyr Leu His Asn Asn Gln Leu Leu Ala Gly Gly Leu His  
 20 25 30  
 Ala Gly Lys Val Ile Lys Gly Glu Glu Ile Ser Val Val Pro Asn Arg  
 35 40 45  
 Trp Leu Asp Ala Ser Leu Ser Pro Val Ile Leu Gly Val Gln Gly Gly  
 25 50 55 60  
 Ser Gln Cys Leu Ser Cys Gly Val Gly Gln Glu Pro Thr Leu Thr Leu  
 65 70 75 80  
 Glu Pro Val Asn Ile Met Glu Leu Tyr Leu Gly Ala Lys Glu Ser Lys  
 85 90 95  
 30 Ser Phe Thr Phe Tyr Arg Arg Asp Met Gly Leu Thr Ser Ser Phe Glu  
 100 105 110  
 Ser Ala Ala Tyr Pro Gly Trp Phe Leu Cys Thr Val Pro Glu Ala Asp  
 115 120 125  
 Gln Pro Val Arg Leu Thr Gln Leu Pro Glu Asn Gly Gly Trp Asn Ala  
 35 130 135 140  
 Pro Ile Thr Asp Phe Tyr Phe Gln Gln Cys Asp  
 145 150 155  
 <210> 6  
 <211> 177  
 40 <212> Белок  
 <213> Equus caballus  
 <400> 6  
 Met Glu Ile Arg Arg Arg Ser Val Arg His Leu Ile Ser Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 45 Phe Leu Phe Tyr Ser Glu Thr Ala Cys His Pro Leu Gly Lys Arg Pro  
 20 25 30  
 Cys Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe  
 35 40 45

Tyr Met Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Glu Ser Asn  
 50 55 60  
 Thr Lys Leu Gln Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro Asp Ala  
 65 70 75 80  
 5 Leu Phe Leu Gly Leu His Gly Arg Lys Leu Cys Leu Ala Cys Val Lys  
 85 90 95  
 Ser Gly Asp Glu Ile Arg Phe Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp  
 100 105 110  
 Leu Ser Lys Asn Lys Glu Glu Asn Lys Arg Phe Thr Phe Ile Arg Ser  
 10 115 120 125  
 Asn Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp  
 130 135 140  
 Phe Leu Cys Thr Ala Gln Glu Ala Asp Arg Pro Val Ser Leu Thr Asn  
 145 150 155 160  
 15 Lys Pro Lys Glu Ser Phe Met Val Thr Lys Phe Tyr Leu Gln Glu Asp  
 165 170 175  
 Gln  
 <210> 7  
 <211> 177  
 20 <212> Белок  
 <213> Equus caballus  
 <400> 7  
 Met Glu Ile Arg Arg Arg Ser Val Arg His Leu Ile Ser Leu Leu Leu  
 1 5 10 15  
 25 Phe Leu Leu Tyr Ser Glu Thr Ala Cys His Pro Leu Gly Lys Arg Pro  
 20 25 30  
 Cys Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe  
 35 40 45  
 Tyr Met Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Glu Ser Asn  
 30 50 55 60  
 Thr Lys Leu Gln Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro Asp Ala  
 65 70 75 80  
 Leu Phe Leu Gly Leu His Gly Arg Lys Leu Cys Leu Ala Cys Val Lys  
 85 90 95  
 35 Ser Gly Asp Glu Ile Arg Phe Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp  
 100 105 110  
 Leu Ser Lys Asn Lys Glu Glu Asn Lys Arg Phe Thr Phe Ile Arg Ser  
 115 120 125  
 Asn Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp  
 40 130 135 140  
 Phe Leu Cys Thr Ala Gln Glu Ala Asp Arg Pro Val Ser Leu Thr Asn  
 145 150 155 160  
 Lys Pro Lys Glu Ser Phe Met Val Thr Lys Phe Tyr Leu Gln Glu Asp  
 165 170 175  
 45 Gln  
 <210> 8  
 <211> 176  
 <212> Белок

<213> Canis familiaris

<400> 8

Met Glu Thr Cys Arg Cys Pro Leu Ser Tyr Leu Ile Ser Phe Leu Leu

1 5 10 15

5 Phe Leu Ser His Ser Glu Thr Ala Cys Arg Pro Leu Gly Lys Arg Pro

20 25 30

Cys Arg Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe

35 40 45

Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Ser Asn

10 50 55 60

Thr Lys Leu Glu Glu Lys Leu Asp Val Val Pro Val Glu Pro His Ala

65 70 75 80

Val Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Leu Cys Leu Ala Cys Val Lys

85 90 95

15 Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp

100 105 110

Leu Ser Lys Asn Lys Asp Gln Asp Lys Arg Phe Thr Phe Ile Leu Ser

115 120 125

Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp

20 130 135 140

Phe Leu Cys Thr Ala Leu Glu Ala Asp Arg Pro Val Ser Leu Thr Asn

145 150 155 160

Arg Pro Glu Glu Ala Met Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Lys Glu

165 170 175

25

#### Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая кортикостероид вместе с антагонистом цитокина и необязательно фактор роста, для лечения заболеваний суставов, таких как артроз и воспалительная потеря хряща, заболевания сухожилий и/или дегенеративные

30 заболевания позвоночника,

причем этот антагонист цитокина является природно-встречающимся или рекомбинантным белком антагониста интерлейкина IL-1Ra, в частности, Ортокином или Анакинрой,

причем эта фармацевтическая композиция пригодна для локального введения,

35 где локальное введение выбрано из группы, состоящей из инъекции в пораженную область тела, в частности в пораженный корешок нерва или пораженный

межпозвоночный диск, или в их локальное окружение и внутрисуставной инъекции.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, включающая в себя дополнительный антагонист цитокина, выбранный из группы, состоящей из антагониста интерлейкина, в частности антагониста IL-1, такого как IL-1Ra, антагониста фактора некроза опухолей (TNF), в частности антагониста TNF- $\alpha$ , а также анти-TNF- $\alpha$ -антитела, антагониста интерферона и антагониста хемокина.

40

3. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1 или 2, причем антагонист цитокина присутствует в концентрации 0,5-150 мг на дозу в этой содержащей антагонист цитокина фармацевтической композиции.

45

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1 или 2, причем этот кортикостероид представляет собой

(а) глюкокортикоид, такой как, например, кортизон, гидрокортизон, преднизон,

- преднизолон, клопреднол, дефлазакорт, флуокортин, триамцинолон, дексаметазон, метилпреднизолон, флупреднизолон, клокортолон, клобетазон, алклометазон, флуметазон, флупредниден, флурандренолон, бетаметазон, беклометазон, флукортолон, мометазон, флутиказон, галометазон, флуоцинолон, дифлоразон, дезоксиметазон, флуоцинонид, амцинонид, халцинонид, дифлукортолон, клобетазол, параметазон;
- 5 (b) минералокортикоид, такой как, например, альдостерон, дезоксикортикостерон и флудрокортизон; или
- (c) андроген, такой как, например, дегидроэпиандростерон (DHEA) и эстроген; или их соль, сложный эфир или пролекарство.
- 10 5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1 или 2, причем этот кортикостероид присутствует в концентрации от 1 до 80 мг на дозу в содержащей кортикостероид фармацевтической композиции.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1 или 2, причем этот фактор роста выбран из группы, состоящей из TGF- $\beta$ , IGF, BMP, HGF и VEGF.
- 15 7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1 или 2, причем артроз является активированным артрозом или воспалительным артрозом.
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1 или 2, причем дегенеративным заболеванием позвоночника является выпадение межпозвоночного диска.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1 или 2, причем эта
- 20 фармацевтическая композиция дополнительно содержит носитель и/или эксципиент.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1 или 2 для применения в комбинированной терапии вместе с экзосомами.
11. Фармацевтическая композиция по п.10, причем эти экзосомы получали из пробы крови.
- 25 12. Фармацевтическая композиция по п.10, причем эти экзосомы являются аутологичными или аллогенными относительно получающих лечение пациентов.
13. Набор, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую антагонист цитокина и необязательно фактор роста и фармацевтическую композицию, содержащую кортикостероид, для лечения заболеваний суставов, таких как артроз и воспалительная
- 30 потеря хряща, заболевания сухожилий и/или дегенеративные заболевания позвоночника, причем этот антагонист цитокина является природно-встречающимся или рекомбинантным белком антагониста интерлейкина IL-1Ra, в частности, Ортокином или Анакинрой,
- причем эта фармацевтическая композиция пригодна для локального введения, где
- 35 локальное введение выбрано из группы, состоящей из инъекции в пораженную область тела, в частности в пораженный корешок нерва или пораженный межпозвоночный диск, или в их локальное окружение и внутрисуставной инъекции.
14. Набор по п.13, причем эти фармацевтические композиции предназначены для одновременного или последовательного введения антагониста цитокина/фактора роста
- 40 и кортикостероида.
15. Набор по п.13 или 14, включающий в себя дополнительный антагонист цитокина, выбранный из группы, состоящей из антагониста интерлейкина, в частности антагониста IL-1, такого как IL-1Ra, антагониста фактора некроза опухолей (TNF), в частности антагониста TNF- $\alpha$ , а также анти-TNF- $\alpha$ -антитела, антагониста интерферона и
- 45 антагониста хемокина.
16. Набор по любому из пп.13 или 14, причем антагонист цитокина присутствует в концентрации 0,5-150 мг на дозу в этой содержащей антагонист цитокина фармацевтической композиции.

17. Набор по любому из пп.13 или 14, причем этот кортикостероид представляет собой

(а) глюкокортикоид, такой как, например, кортизон, гидрокортизон, преднизон, преднизолон, клопреднол, дефлазакорт, флуокортин, триамцинолон, дексаметазон, метилпреднизолон, флупреднизолон, клокортолон, клобетазон, алклометазон, флуметазон, флупредниден, флурандренолон, бетаметазон, беклометазон, флукортолон, мометазон, флутиказон, галометазон, флуоцинолон, дифлоразон, дезоксиметазон, флуоцинонид, амцинонид, халцинонид, дифлукортолон, клобетазол, параметазон;

(b) минералокортикоид, такой как, например, альдостерон, дезоксикортикостерон и флудрокортизон; или

(с) андроген, такой как, например, дегидроэпиандростерон (DHEA) и эстроген; или их соль, сложный эфир или пролекарство.

18. Набор по любому из пп.13 или 14, причем этот кортикостероид присутствует в концентрации от 1 до 80 мг на дозу в содержащей кортикостероид фармацевтической композиции.

19. Набор по любому из пп.13 или 14, причем этот фактор роста выбран из группы, состоящей из TGF- $\beta$ , IGF, BMP, HGF и VEGF.

20. Набор по любому из пп.13 или 14, причем артроз является активированным артрозом или воспалительным артрозом.

21. Набор по любому из пп.13 или 14, причем дегенеративным заболеванием позвоночника является выпадение межпозвоночного диска.

22. Набор по любому из пп.13 или 14, причем эти фармацевтические композиции содержат дополнительно носитель и/или эксципиент.

23. Набор по любому из пп.13 или 14 для применения в комбинированной терапии вместе с экзосомами.

24. Набор по п.23, причем эти экзосомы получали из пробы крови.

25. Набор по п.23, причем эти экзосомы являются аутологичными или аллогенными относительно получающих лечение пациентов.

26. Применение антагониста цитокина и необязательно фактора роста для приготовления фармацевтической композиции для применения в комбинированной терапии вместе с кортикостероидом, для лечения заболеваний суставов, таких как артроз и воспалительная потеря хряща, заболевания сухожилий и/или дегенеративные заболевания позвоночника,

причем этот антагонист цитокина является природно-встречающимся или рекомбинантным белком антагониста интерлейкина IL-1Ra, в частности Ортокином или Анакинрой,

причем эта фармацевтическая композиция пригодна для локального введения, где локальное введение выбрано из группы, состоящей из инъекции в пораженную область тела, в частности в пораженный корешок нерва или пораженный межпозвоночный диск, или в их локальное окружение и внутрисуставной инъекции.

27. Применение кортикостероида для приготовления фармацевтической композиции для применения в комбинированной терапии вместе с антагонистом цитокина и необязательно фактором роста, для лечения заболеваний суставов, таких как артроз и воспалительная потеря хряща, заболевания сухожилий и/или дегенеративные заболевания позвоночника,

причем этот антагонист цитокина, который является природно-встречающимся или рекомбинантным белком антагониста интерлейкина IL-1Ra, в частности Ортокином или Анакинрой,

причем эта фармацевтическая композиция пригодна для локального введения, где локальное введение выбрано из группы, состоящей из инъекции в пораженную область тела, в частности в пораженный корешок нерва или пораженный межпозвоночный диск, или в их локальное окружение и внутрисуставной инъекции.

5 28. Применение по любому из пп.26 или 27, причем эти фармацевтические композиции предназначены для одновременного или последовательного введения антагониста цитокина/фактора роста и кортикостероида.

29. Применение по любому из пп.26 или 27, включающий в себя дополнительный антагонист цитокина, выбранный из группы, состоящей из антагониста интерлейкина, 10 в частности антагониста IL-1, такого как IL-1Ra, антагониста фактора некроза опухолей (TNF), в частности антагониста TNF- $\alpha$ , а также анти-TNF- $\alpha$ -антитела, антагониста интерферона и антагониста хемокина.

30. Применение по п.26, причем антагонист цитокина присутствует в концентрации 0,5-150 мг на дозу в этой содержащей антагонист цитокина фармацевтической 15 композиции.

31. Применение по любому из пп.26 или 27, причем этот кортикостероид представляет собой

(а) глюкокортикоид, такой как, например, кортизон, гидрокортизон, преднизон, преднизолон, клопреднол, дефлазакорт, флуокортин, триамцинолон, дексаметазон, 20 метилпреднизолон, флупреднизолон, клокортолон, клобетазон, алклометазон, флуметазон, флупредниден, флурандренолон, бетаметазон, беклометазон, флукортолон, мометазон, флутиказон, галометазон, флуоцинолон, дифлоразон, дезоксиметазон, флуоцинонид, амцинонид, халцинонид, дифлукортолон, клобетазол, параметазон;

(b) минералокортикоид, такой как, например, альдостерон, дезоксикортикостерон 25 и флудрокортизон; или

(с) андроген, такой как, например, дегидроэпиандростерон (DHEA) и эстроген; или их соль, сложный эфир или пролекарство.

32. Применение по п.27, причем этот кортикостероид присутствует в концентрации от 1 до 80 мг на дозу в содержащей кортикостероид фармацевтической композиции.

30 33. Применение по любому из пп.26 или 27, причем этот фактор роста выбран из группы, состоящей из TGF- $\beta$ , IGF, BMP, HGF и VEGF.

34. Применение по любому из пп.26 или 27, причем артроз является активированным артрозом или воспалительным артрозом.

35. Применение по любому из пп.26 или 27, причем дегенеративным заболеванием 35 позвоночника является выпадение межпозвоночного диска.

36. Применение по любому из пп.26 или 27, причем эти фармацевтические композиции содержат дополнительно носитель и/или эксципиент.

37. Применение по любому из пп.26 или 27 для применения в комбинированной терапии вместе с экзосомами.

40 38. Применение по п.37, причем эти экзосомы получали из пробы крови.

39. Применение по п.37, причем эти экзосомы являются аутологичными или аллогенными относительно получающих лечение пациентов.

## СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

&lt;110&gt; Orthogen AG

&lt;120&gt; КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ С АНТАГОНИСТОМ ЦИТОКИНА И КОРТИКОСТЕРОИДОМ

&lt;130&gt; 52 252 K

&lt;160&gt; 8

&lt;170&gt; PatentIn version 3.3

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 177

&lt;212&gt; Белок

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 1

Met Glu Ile Cys Arg Gly Leu Arg Ser His Leu Ile Thr Leu Leu Leu  
 1 5 10 15

Phe Leu Phe His Ser Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly Arg Lys Ser  
 20 25 30

Ser Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe  
 35 40 45

Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn  
 50 55 60

Val Asn Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala  
 65 70 75 80

Leu Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys  
 85 90 95

Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp  
 100 105 110

Leu Ser Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser  
 115 120 125

Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp  
 130 135 140

Phe Leu Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn  
 145 150 155 160

Met Pro Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp  
 165 170 175

Glu

<210> 2  
 <211> 159  
 <212> Белок  
 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Leu Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly Arg Lys Ser Ser Lys  
 1 5 10 15

Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe Tyr Leu  
 20 25 30

Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn Val Asn  
 35 40 45

Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala Leu Phe  
 50 55 60

Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys Ser Gly  
 65 70 75 80

Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp Leu Ser  
 85 90 95

Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser Asp Ser  
 100 105 110

Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp Phe Leu  
 115 120 125

Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn Met Pro  
 130 135 140

Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp Glu  
 145 150 155

<210> 3  
 <211> 180  
 <212> Белок  
 <213> Homo sapiens

<400> 3

Met Ala Leu Ala Asp Leu Tyr Glu Glu Gly Gly Gly Gly Gly Glu  
 1 5 10 15

Gly Glu Asp Asn Ala Asp Ser Lys Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly  
 20 25 30



RU 2 526 161 C2

Arg Lys Ser Ser Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln  
 35 40 45

Lys Thr Phe Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln  
 50 55 60

Gly Pro Asn Val Asn Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu  
 65 70 75 80

Pro His Ala Leu Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser  
 85 90 95

Cys Val Lys Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn  
 100 105 110

Ile Thr Asp Leu Ser Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe  
 115 120 125

Ile Arg Ser Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys  
 130 135 140

Pro Gly Trp Phe Leu Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser  
 145 150 155 160

Leu Thr Asn Met Pro Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe  
 165 170 175

Gln Glu Asp Glu  
 180

<210> 4  
 <211> 143  
 <212> Белок  
 <213> Homo sapiens

<400> 4

Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe Tyr Leu  
 1 5 10 15

Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn Val Asn  
 20 25 30

Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala Leu Phe  
 35 40 45

Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys Ser Gly  
 50 55 60

RU 2 526 161 C2

Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp Leu Ser  
 65 70 75 80

Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser Asp Ser  
 85 90 95

Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp Phe Leu  
 100 105 110

Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn Met Pro  
 115 120 125

Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp Glu  
 130 135 140

<210> 5  
 <211> 155  
 <212> Белок  
 <213> Homo sapiens

<400> 5

Met Val Leu Ser Gly Ala Leu Cys Phe Arg Met Lys Asp Ser Ala Leu  
 1 5 10 15

Lys Val Leu Tyr Leu His Asn Asn Gln Leu Leu Ala Gly Gly Leu His  
 20 25 30

Ala Gly Lys Val Ile Lys Gly Glu Glu Ile Ser Val Val Pro Asn Arg  
 35 40 45

Trp Leu Asp Ala Ser Leu Ser Pro Val Ile Leu Gly Val Gln Gly Gly  
 50 55 60

Ser Gln Cys Leu Ser Cys Gly Val Gly Gln Glu Pro Thr Leu Thr Leu  
 65 70 75 80

Glu Pro Val Asn Ile Met Glu Leu Tyr Leu Gly Ala Lys Glu Ser Lys  
 85 90 95

Ser Phe Thr Phe Tyr Arg Arg Asp Met Gly Leu Thr Ser Ser Phe Glu  
 100 105 110

Ser Ala Ala Tyr Pro Gly Trp Phe Leu Cys Thr Val Pro Glu Ala Asp  
 115 120 125

Gln Pro Val Arg Leu Thr Gln Leu Pro Glu Asn Gly Gly Trp Asn Ala  
 130 135 140

Pro Ile Thr Asp Phe Tyr Phe Gln Gln Cys Asp

RU 2 526 161 C2

145                                150                                155  
  
 <210> 6  
 <211> 177  
 <212> Белок  
 <213> Equus caballus  
  
 <400> 6  
  
 Met Glu Ile Arg Arg Arg Ser Val Arg His Leu Ile Ser Leu Leu Leu  
 1                                    5                                    10                                    15  
  
 Phe Leu Phe Tyr Ser Glu Thr Ala Cys His Pro Leu Gly Lys Arg Pro  
                                   20                                    25                                    30  
  
 Cys Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe  
                                   35                                    40                                    45  
  
 Tyr Met Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Glu Ser Asn  
                                   50                                    55                                    60  
  
 Thr Lys Leu Gln Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro Asp Ala  
 65                                    70                                    75                                    80  
  
 Leu Phe Leu Gly Leu His Gly Arg Lys Leu Cys Leu Ala Cys Val Lys  
                                   85                                    90                                    95  
  
 Ser Gly Asp Glu Ile Arg Phe Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp  
                                   100                                    105                                    110  
  
 Leu Ser Lys Asn Lys Glu Glu Asn Lys Arg Phe Thr Phe Ile Arg Ser  
                                   115                                    120                                    125  
  
 Asn Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp  
 130                                    135                                    140  
  
 Phe Leu Cys Thr Ala Gln Glu Ala Asp Arg Pro Val Ser Leu Thr Asn  
 145                                    150                                    155                                    160  
  
 Lys Pro Lys Glu Ser Phe Met Val Thr Lys Phe Tyr Leu Gln Glu Asp  
                                   165                                    170                                    175

Gln

<210> 7  
 <211> 177  
 <212> Белок  
 <213> Equus caballus

<400> 7

RU 2526161 C2

Met Glu Ile Arg Arg Arg Ser Val Arg His Leu Ile Ser Leu Leu Leu  
1 5 10 15

Phe Leu Leu Tyr Ser Glu Thr Ala Cys His Pro Leu Gly Lys Arg Pro  
20 25 30

Cys Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe  
35 40 45

Tyr Met Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Glu Ser Asn  
50 55 60

Thr Lys Leu Gln Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro Asp Ala  
65 70 75 80

Leu Phe Leu Gly Leu His Gly Arg Lys Leu Cys Leu Ala Cys Val Lys  
85 90 95

Ser Gly Asp Glu Ile Arg Phe Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp  
100 105 110

Leu Ser Lys Asn Lys Glu Glu Asn Lys Arg Phe Thr Phe Ile Arg Ser  
115 120 125

Asn Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp  
130 135 140

Phe Leu Cys Thr Ala Gln Glu Ala Asp Arg Pro Val Ser Leu Thr Asn  
145 150 155 160

Lys Pro Lys Glu Ser Phe Met Val Thr Lys Phe Tyr Leu Gln Glu Asp  
165 170 175

Gln

<210> 8

<211> 176

<212> Белок

<213> Canis familiaris

<400> 8

Met Glu Thr Cys Arg Cys Pro Leu Ser Tyr Leu Ile Ser Phe Leu Leu  
1 5 10 15

Phe Leu Ser His Ser Glu Thr Ala Cys Arg Pro Leu Gly Lys Arg Pro  
20 25 30

RU 2 526 161 C2

Cys Arg Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe  
 35 40 45

Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Ser Asn  
 50 55 60

Thr Lys Leu Glu Glu Lys Leu Asp Val Val Pro Val Glu Pro His Ala  
 65 70 75 80

Val Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Leu Cys Leu Ala Cys Val Lys  
 85 90 95

Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp  
 100 105 110

Leu Ser Lys Asn Lys Asp Gln Asp Lys Arg Phe Thr Phe Ile Leu Ser  
 115 120 125

Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp  
 130 135 140

Phe Leu Cys Thr Ala Leu Glu Ala Asp Arg Pro Val Ser Leu Thr Asn  
 145 150 155 160

Arg Pro Glu Glu Ala Met Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Lys Glu  
 165 170 175