

1. Спосіб визначення наявності у ссавця ало-антитіл до фактора VIII, що спроможні розщеплювати фактор VIII, який **відрізняється** тим, що включає:

i) виділення плазми із зразка крові, взятого в зазначеного ссавця;

ii) виділення зі вказаної плазми ало-антитіл до фактора VIII;

iii) приведення зазначених ало-антитіл до фактора VIII у контакт з фактором VIII на період часу, достатній для забезпечення розщеплення вказаного фактора VIII зазначеними ало-антитілами до фактора VIII; і

iv) визначення, після вказаного періоду часу, чи ефективно зазначені ало-антитіла до фактора VIII розщепили вказаний фактор VIII.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що на етапі (ii) зазначені ало-антитіла до фактора VIII виділяють із вказаної плазми, об'єднуючи їх із зазначеним фактором VIII, причому зазначений фактор VIII переважно пов'язаний із матриксом.

3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що на етапі (ii) зазначені ало-антитіла до фактора VIII виділяють за допомогою афінної хроматографії.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що на етапі (ii) зазначена афінна хроматографія включає застосування фактора VIII, який ковалентно пов'язаний з матриксом сепарозу, що переважно активований ціаноген-бромідом.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, який **відрізняється** тим, що на етапі (iii) вказаний фактор VIII мітять міткою, переважно радіактивною міткою, зокрема, такою як <sup>125</sup>I.

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що на етапі (iii) зазначений фактор VIII приводять до контакту з ало-антитілами до фактора VIII на період часу від приблизно 0,5 години до приблизно 30 годин, переважно близько 10 годин, при температурі від приблизно 15°C до приблизно 40°C, переважно 38°C.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, який **відрізняється** тим, що етап (iv) проводять шляхом визначення, що включає метод поділу, такий як електрофорез у гелі, зокрема електрофорез у поліакриламідному гелі у присутності додецилсульфату натрію (SDS-PAGE), або гель-фільтрацію, зокрема, таку як швидка рідинна гель-фільтраційна хроматографія білків, та техніку візуалізації, зокрема, таку як авторадіографія.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що додатково включає:

v) одержання характеристик сайту (сайтів) молекули зазначеного фактора VIII, у якому (яких) відбувається розщеплення зазначеними ало-антитілами до фактора VIII.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що зазначене одержання характеристик здійснюють, приводячи вказаний фактор VIII у контакт із зазначеними ало-антитілами до фактора VIII, які спроможні розщеплювати фактор VIII, розділяючи та потім секвенуючи отримані внаслідок такої процедури фрагменти фактора VIII.

10. Спосіб за п. 8 або 9, який **відрізняється** тим, що зазначений поділ проводять, використовуючи таку техніку, як електрофорез у гелі, зокрема, таку як SDS-PAGE.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 8-10, який **відрізняється** тим, що зазначене секвенування здійснюють, використовуючи таку техніку, як N-кінцеве секвенування, зокрема, із використанням автоматичного білкового мікросеквенатора.

12. Спосіб за будь-яким з пп. 8-11, який **відрізняється** тим, що зазначене секвенування в такий спосіб локалізує спроможні до розщеплення зв'язки: Arg<sup>372</sup>-Ser<sup>373</sup>, що знаходиться між доменами A1 і A2, Tyr<sup>1680</sup>-Asp<sup>1681</sup>, що знаходиться на N-кінці домену A3, і Glu<sup>1794</sup>-Asp<sup>1795</sup>, що знаходиться всередині домену A3 молекули фактора VIII.

13. Амінокислотна послідовність:

Ser Val Ala Lys Lys His Pro,

що інгібує будь-який сайт у молекулі фактора VIII, що чутливий до розщеплення ало-антитілами до фактора VIII.

14. Амінокислотна послідовність:

Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser,

що інгібує будь-який сайт у молекулі фактора VIII, що чутливий до розщеплення ало-антитілами до фактора VIII:

15. Амінокислотна послідовність:

Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu,

що інгібує будь-який сайт у молекулі фактора VIII, що чутливий до розщеплення ало-антитілами до фактора VIII.

16. Застосування інгібітору розщеплення фактора VIII для нейтралізування каталітичної активності ало-антитіл до фактора VIII.

17. Застосування за п. 16, яке **відрізняється** тим, що інгібітор являє собою інгібітор протеаз, зокрема, такий як 4-(2-аміноетил)бензил-сульфонілфторид-гідроклорид.

18. Застосування за п. 16 або 17, яке **відрізняється** тим, що згаданий інгібітор інгібує розщеплення спроможних до розщеплення зв'язків: Arg<sup>372</sup>-Ser<sup>373</sup>, що знаходиться між доменами A1 і A2, Tyr<sup>1680</sup>-Asp<sup>1681</sup>, що знаходиться на N-кінці домену A3, і Glu<sup>1794</sup>-Asp<sup>1795</sup>, що знаходиться всередині домену A3 молекули фактора VIII.

19. Інгібітор розщеплення фактора VIII, що каталізується ало-антитілами до фактора VIII, який **відрізняється** тим, що включає амінокислотну послідовність:

Ser Val Ala Lys Lys His Pro.

20. Інгібітор розщеплення фактора VIII, що каталізується ало-антитілами до фактора VIII, який **відрізняється** тим, що включає амінокислотну послідовність:

Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser.

21. Інгібітор розщеплення фактора VIII, що каталізується ало-антитілами до фактора VIII, який **відрізняється** тим, що включає амінокислотну послідовність:

Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu.

22. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить фармацевтично ефективну кількість ало-антитіл до фактора VIII, що спроможні розщеплювати фактор VIII, особливо таких, які можливо ідентифікувати згідно із будь-яким із пп. 1-6.

23. Фармацевтична композиція за п. 22, яка **відрізняється** тим, що містить фармацевтично ефективну кількість ало-антитіл до фактора VIII, що спроможні розщеплювати фактор VIII, яку використовують для лікування ссавця, який страждає на патологію, що є результатом аномального рівня вмісту фактора VIII у його крові.

24. Фармацевтична композиція за п. 23, яка **відрізняється** тим, що її застосовують, коли вказана патологія є результатом наявності надлишку фактора VIII у його крові.

25. Фармацевтична композиція за п. 23 або 24, яка **відрізняється** тим, що її застосовують, коли вказана патологія має тромбозну природу, зокрема являє собою тромбоз.

26. Застосування фармацевтично ефективної кількості інгібітору розщеплення фактора VIII за п. 16 для створення фармацевтичної композиції для нейтралізування каталітичної активності ало-антитіл до фактора VIII.
27. Застосування за п. 26, яке **відрізняється** тим, що згадана композиція містить інгібітор розщеплення фактора VIII і її використовують, зокрема, для лікування ссавця, який страждає на патологію, що є результатом субфізіологічного рівня вмісту фактора VIII у його крові.
28. Застосування за будь-яким з пп. 26 або 27, яке **відрізняється** тим, що згаданий інгібітор являє собою інгібітор протеаз, зокрема, такий як 4-(2-аміноетил)бензил-сульфонілфторид-гідрохлорид.
29. Застосування за будь-яким з пп. 26-28, яке **відрізняється** тим, що згаданий інгібітор інгібує розщеплення спроможних до розщеплення зв'язків: Arg<sup>372</sup>-Ser<sup>373</sup>, що знаходиться між доменами A1 і A2, Tyr<sup>1680</sup>-Asp<sup>1681</sup>, що знаходиться на N-кінці домену A3, і Glu<sup>1794</sup>-Asp<sup>1795</sup>, що знаходиться всередині домену A3 молекули фактора VIII.
30. Застосування за будь-яким з пп. 26-29, яке **відрізняється** тим, що згаданий інгібітор включає амінокислотну послідовність:  
Ser Val Ala Lys Lys His Pro.
31. Застосування за будь-яким з пп. 26-29, яке **відрізняється** тим, що згаданий інгібітор включає амінокислотну послідовність:  
Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser.
32. Застосування за будь-яким з пп. 26-29, яке **відрізняється** тим, що згаданий інгібітор включає амінокислотну послідовність:  
Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu.
33. Застосування за будь-яким з пп. 26-32, яке **відрізняється** тим, що вказана патологія має гемофілічну природу, зокрема являє собою захворювання, що включає коагуляційні порушення, що виникають через недостатність фактора VIII, таке як гемофілія A.
34. Застосування за п. 26, яке **відрізняється** тим, що містить фармацевтично ефективну кількість інгібітору розщеплення фактора VIII, що каталізується ало-антитілами до фактора VIII.
35. Ало-антитіло до фактора VIII, що спроможне розщеплювати фактор VIII та яке можливо ідентифікувати згідно зі способом за пп. 1-12.
36. Ало-антитіло до фактора VIII за п. 35, яке **відрізняється** тим, що розщеплює наступні спроможні до розщеплення зв'язки в молекулі фактора VIII: Arg<sup>372</sup>-Ser<sup>373</sup>, що знаходиться між доменами A1 і A2, Tyr<sup>1680</sup>-Asp<sup>1681</sup>, що знаходиться на N-кінці домену A3, і Glu<sup>1794</sup>-Asp<sup>1795</sup>, що знаходиться всередині домену A3 молекули фактора VIII.