

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 082**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/37** (2006.01)

**A61K 8/66** (2006.01)

**A61Q 11/00** (2006.01)

**A61K 8/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.12.2012 PCT/US2012/070367**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13096318**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2012 E 12818961 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2793824**

54 Título: **Sistema que proporciona una reacción catalizada por perhidrolasa**

30 Prioridad:

**19.12.2011 US 201161577529 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.01.2017**

73 Titular/es:

**COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (50.0%)  
300 Park Avenue  
New York, NY 10022, US y  
E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**BOYD, THOMAS J.;  
XU, GUOFENG;  
ADAMS, RICHARD;  
PIERCE, ROBERT;  
SAMAROO, DEREK;  
VISCIO, DAVID;  
FOSSER, KARI A.;  
DICOSIMO, ROBERT y  
WANG, HONG**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 598 082 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sistema que proporciona una reacción catalizada por perhidrolasa

Antecedentes

5 Con frecuencia es deseable mantener los componentes de formulación separados antes de uso, por ejemplo, debido a que los componentes pueden ser demasiado inestables para almacenamiento a largo plazo si se combinan. Es deseable en dichos ser capaz de los componentes de la formulación en el punto de uso en una forma eficiente y simple.

10 Un ejemplo de una formulación en la que puede ser deseable mantener los componentes de formulación separados es las formulaciones de blanqueamiento dental que comprende ingredientes reactivos, tales como peróxidos o peroxiácidos o sus precursores. Por ejemplo, uno puede querer combinar A+B o A+B+C para obtener un blanqueamiento X inestable, pero mantiene A y B separados hasta ese momento. La dificultad surge en que durante uso la mezcla debe ser rápida, y la difusión del agente de blanqueo, X, a la superficie del diente debe ser eficiente. Desafortunadamente, la combinación de múltiples geles u otros materiales moderadamente viscosos no es generalmente una forma eficiente de mezclar rápidamente los productos químicos; si un consumidor normal fuera a mezclar a mano daría lugar a regiones de muestras bien mezcladas y mezclas pobremente mezcladas. Uno solo tiene que mezclar a mano dos pinturas domesticas para ver fácilmente el problema: en lugar de una mezcla eficaz de los dos colores, el flujo laminar provoca que los colores aparezcan en vetas adyacentes. Para superar este problema directamente requeriría más tiempo y esfuerzo de mezcla que el usuario típico estaría dispuesto a dedicar a la tarea, y donde la especie reactiva X comienza a descomponerse en cuestión de minutos, dicho método sería inviable.

15 El documento WO 2010/039953 divulga sistema de generación de perácido multicomponente. Esto produce una solución que contiene perácido líquido de baja viscosidad y si se va a obtener un gel, la solución se mezcla a posteriormente en un gel.

20 Por lo tanto subsiste la necesidad de productos que permitan que los ingredientes se combinen efectiva y eficazmente en la posición de uso.

Resumen

30 La invención proporciona un sistema de múltiples cámaras como se define en la reivindicación 1, en el que una de las cámaras contiene una solución de líquido de baja viscosidad y otra contiene una mezcla de polvos, las cámaras que están separadas por una barrera frágil o desgarrable, de modo que al apretar una cámara, se rompe la barrera y se pueden mezclar los componentes de la cámara, para formar un gel que se puede extrudir, que puede ser suministrado a través de una salida en la segunda cámara, en el que la solución de líquido de baja viscosidad comprende una proteína que tiene actividad de perhidrolasa y que comprende la SEQ ID NO: 1, y la otra cámara o cámaras contienen como donante acilo por lo menos triacetina, y una fuente de peróxido, de manera que tras la mezcla de los contenidos de las cámaras, la proteína que tiene actividad perhidrolasa cataliza una reacción entre el peróxido liberado por la fuente de peróxido y el donante de acilo para formar un perácido. Aplicado a los dientes, dicho perácido es altamente eficaz para blanqueamiento de los dientes, de tal manera que se puede alcanzar una acción blanqueadora efectiva en un periodo más corto y con niveles de peróxido más bajos.

35 De acuerdo con la presente invención, una de las cámaras contiene una solución acuosa de baja viscosidad que comprende una proteína que tiene actividad de perhidrolítica que comprende la SEQ ID NO: 1 (Es decir, una familia de carbohidratos esterasas 7), y otra cámara contiene un gelificante, un peróxido, y el compuesto éster de ácido carboxílico, todos en forma de polvo, de manera que cuando la barrera se rompe y se permite mezclar los contenidos de las cámaras, el peróxido y el éster de ácido carboxílico pueden reaccionar, la reacción se cataliza mediante perhidrolasa, para formar un perácido, en un gel extrudible formado por el líquido y el agente gelificante, cuyo gel que se puede extrudir puede ser luego extruido y aplicado a los dientes, por ejemplo, utilizando una bandeja o tira, durante un tiempo suficiente, por ejemplo, 10 a 30 minutos, para permitir que los dientes se blanquean.

Otras áreas de aplicabilidad de la presente invención se harán evidentes a partir de la descripción detallada proporcionada en lo sucesivo.

Se presentan Las siguientes secuencias.

SEQ ID NO: 1 es la secuencia de aminoácidos de *Thermotoga maritima* C277S variante perhidrolasa.

SEQ ID NO: 2 es la secuencia de aminoácidos de la proteína de fusión que comprende la variante de *Thermotoga maritima* C277S perhidrolasa acoplada a un dominio de unión al diente (también conocido como "EZ-7" en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO2012/087970A2 otorgada a Butterick et al.).

5 SEQ ID NO: 29 a 163 son las secuencias de aminoácidos de péptidos que tienen afinidad por una superficie de la cavidad oral.

SEQ ID NO: 164 a 177 son las secuencias de aminoácidos de péptidos ligadores/separadores.

10 SEQ ID NO: 178 a 191 son las secuencias de aminoácidos de diversas construcciones de fusión perhidrolasa dirigida que comprende una enzima perhidrolítica de la invención acoplada a través de un ligador peptídico a un dominio de unión que tiene afinidad por una superficie oral (véase la Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO2012/087970A2 otorgada a Butterick et al.).

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se entenderá más completamente a partir de la descripción detallada y los dibujos acompañantes, en los que:

15 La figura 1 representa una realización de la invención que es un paquete de dos cámaras de acuerdo con la invención, el paquete que está sellado térmicamente alrededor del perímetro (1), y que tiene una primera cámara (2), que contiene componentes líquidos y una segunda cámara (4) que comprende un componente en polvo, separado por un sello frágil (3), tal que cuando la primera cámara (2) es apretada, el sello frágil (3) se rompe y el líquido fluye hacia la segunda cámara (4) y se mezcla con el polvo, cuya mezcla resultante puede luego ser  
20 suministrada al romper el borde marcado (5) para permitir que la mezcla fluya o sea exprimida fuera de la boquilla (6).

25 La figura 2 representa otra realización de la invención, que permite la mezcla de los componentes justo antes del uso, como se describe en la figura 1, pero utilizando un paquete de tres cámaras que tienen una boquilla que puede ser abierto por el consumidor para el suministro del producto. En esta realización, el paquete comprende una primera cámara (7), una segunda cámara (8), una tercera cámara (9), las cámaras que están separadas por sellos frágiles (3), y una boquilla con una punta de ruptura de (6) para suministrar los materiales después de la mezcla.

Descripción detallada

La siguiente descripción de la realización(s) preferida es de naturaleza meramente ejemplar y de ningún modo pretende limitar la invención, su aplicación o uso.

30 Tal como se utiliza aquí, los términos "sustrato", "sustrato adecuado", "donante de acilo", y "sustrato éster de ácido carboxílico" de forma intercambiable se refieren específicamente a:

(a) uno o más ésteres que tiene la estructura



en el que

35 X es un grupo éster de la fórmula  $R_6(C(O)O)$ ;

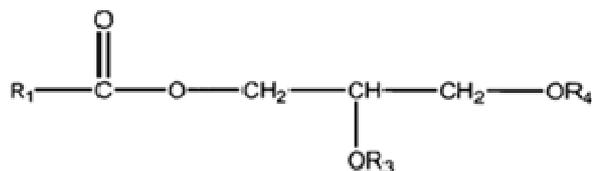
$R_6$  es un grupo funcional hidrocardilo lineal, ramificado o cíclico C1 a C7, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o grupo alcoxi C1 a C4, en el que  $R_6$  comprende opcionalmente uno o más enlaces éter, donde  $R_6$  es C2 a C7;

40  $R_5$  es un grupo funcional hidrocardilo lineal, ramificado o cíclico C1 a C6 o un grupo funcional heteroaromático cíclico de cinco miembros o aromático cíclico de seis miembros o heteroaromático opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo; en el que cada átomo de carbono en  $R_5$  comprende individualmente no más de un grupo hidroxilo o no más de un grupo éster, y en el que  $R_5$  comprende opcionalmente uno o más enlaces éter;

m es un entero de 1 al número de átomos de carbono en  $R_5$ ,

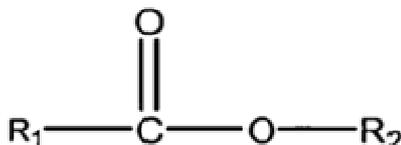
dichos uno o más ésteres tienen solubilidad en agua de por lo menos 5 ppm a 25°C; o

(b) uno o más glicéridos que tienen la estructura



en el que R<sub>1</sub> es un de cadena recta o ramificada de C1 a C7 opcionalmente sustituido con un hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4 grupo alcoxi y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son individualmente H o R<sub>1</sub>C(O); o

5 (c) uno o más ésteres de la fórmula



en la que R<sub>1</sub> es un alquilo de cadena recta o ramificada C1 a C7 opcionalmente sustituido con un hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4 y R<sub>2</sub> es un alquilo alqueniilo, alquinilo, arilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroarilo, de cadena recta o ramificada de C1 a C10, (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, o (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-O)<sub>n</sub>H y n es de 1 a 10; o

10 (d) uno o más monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados, o polisacáridos acetilados; o

(e) cualquier combinación de (a) a (d).

Tal como se utiliza aquí, el término "perácido" es sinónimo de peroxiácido, ácido peroxicarboxílico, ácido peroxi, ácido percarboxílico y ácido peroicoico.

15 Tal como se utiliza aquí, el término "ácido peracético" se abrevia como "PAA" y es sinónimo de ácido peroxiacético, ácido etoanoperoico y todos los otros sinónimos de Número Registro CAS 79-21-0.

Tal como se utiliza aquí, el término "monoacetina" es sinónimo de monoacetato de glicerol, monoacetato de glicerina, y monoacetato de glicerilo.

Tal como se utiliza aquí, el término "diacetina" es sinónimo de diacetato de glicerol; diacetato de glicerina, diacetato de glicerilo, y todos los otros sinónimos de número de registro CAS 25395-31-7.

20 Tal como se utiliza aquí, el término "triacetina" es sinónimo de triacetato de glicerina; triacetato de glicerol; triacetato de glicerilo, 1,2,3-triacetoxipropano; triacetato de 1,2,3-propanotriol y todos los demás sinónimos de Número de registro CAS 102-76-1.

25 Tal como se utiliza aquí, los términos "azúcar acetilado" y "sacáridos acetilado" se refieren a mono, di y polisacáridos que comprenden por lo menos un grupo acetilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a pentaacetato de glucosa; tetraacetato de xilosa; xilano acetilado; fragmentos de xilano acetilado; β-D-ribofuranosa-1,2,3,5-tetraacetato; tri-O-acetil-D-galactal; y tri-acetil-glucal.

30 Tal como se utiliza aquí, los términos "hidrocarbilo", "grupo hidrocarbilo", y "grupo funcional hidrocarbilo" significa una disposición de átomos de carbonos de cadena recta, ramificada y cíclica conectados por carbono enlaces sencillos, dobles, o triples de carbono a carbono y/o por enlaces de éter, y de acuerdo con lo anterior sustituido con átomos de hidrógeno. Dichos grupos hidrocarbilo pueden ser alifáticos y/o aromáticos. Ejemplos de grupos hidrocarbilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, metilciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, bencilo, y fenilo. En una realización preferida, el grupo funcional hidrocarbilo es una disposición de cadena recta, ramificada o cíclica de átomos de carbono conectados mediante enlaces sencillos carbono a carbono y/o mediante enlaces éter, y de acuerdo con lo anterior sustituidos con átomos  
35 de hidrógeno.

Tal como se utiliza aquí, los términos "monoésteres" y "diésteres" de 1,2-etanodiol; 1,2-propanodiol; 1,3-propanodiol; 1,2-butanodiol; 1,3-butanodiol; 2,3-butanodiol; 1,4-butanodiol; 1,2-pentanodiol; 2,5-pentanodiol; 1,5-pentanodiol; 1,6-pentanodiol; 1,2-hexanodiol; 2,5-hexanodiol; 1,6-hexanodiol; y mezclas de los mismos, se refieren a dichos compuestos que comprenden por lo menos un grupo éster de la fórmula RC(O)O, en el que R es un grupo funcional

hidrocarbilo lineal C1 a C7. En una realización, el sustrato de éster de ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en diacetato de propilenglicol (PGDA), etileno glicol diacetato (EDGA), y mezclas de los mismos.

Tal como se utiliza aquí, el término "diacetato de propilenglicol" es sinónimo de 1,2-diacetoxipropano, diacetato de propileno, diacetato de 1,2-propanodiol, y todos los otros sinónimos Número de Registro CAS 623-84-7.

- 5 Tal como se utiliza aquí, el término "diacetato de etilenglicol" es sinónimo de 1,2-diacetoxietano, diacetato de etileno, diacetato de glicol, y todos los otros sinónimos del Número de Registro CAS 111-55-7.

10 Tal como se utiliza aquí, los términos "mezcla adecuada de reacción enzimática", "componentes adecuados de reacción", "mezcla adecuada de reacción acuosa", "mezcla de reacción", y "componentes de generación de perácido" se refieren a los materiales y agua en la que los reactivos y el catalizador enzimático perhidrolítico que comprende la SEQ ID NO: 1 entran en contacto. Los componentes que generan perácido incluirán por lo menos enzimas que tiene actividad perhidrolítica, y que comprende la SEQ ID NO: 1 (opcionalmente en forma de una proteína de fusión dirigida a una superficie corporal), por lo menos un sustrato éster de ácido carboxílico adecuado de los cuales la triacetina está presente, una fuente de peróxido, y agua.

15 Tal como se utiliza aquí, el término "perhidrólisis" se define como la reacción de un sustrato seleccionado con peróxido para formar un perácido. Normalmente, el peróxido inorgánico se hace reaccionar con el sustrato seleccionado en presencia de un catalizador para producir el ácido peroxicarboxílico. Tal como se utiliza aquí, el término "perhidrólisis química" incluye reacciones de perhidrólisis en las que un sustrato (un precursor de ácido peroxicarboxílico) se combina con una fuente de peróxido de hidrógeno en el que el ácido peroxicarboxílico se forma en ausencia de un catalizador de enzima. Tal como se utiliza aquí, el término "perhidrólisis enzimática" incluye reacciones de perhidrólisis en las que un sustrato de éster de ácido carboxílico (un precursor de perácido; el "donante de acilo") se combina con una fuente de peróxido de hidrógeno y agua, por lo que el catalizador de enzima cataliza la formación de perácido.

20 Tal como se utiliza aquí, el término "actividad perhidrolasa" se refiere a la actividad del catalizador por unidad de masa (por ejemplo, miligramos) de proteínas, el peso celular seco o peso de catalizador inmovilizado.

- 25 Tal como se utiliza aquí, "una unidad de actividad de la enzima" o "una unidad de actividad" o "U" se define como la cantidad de actividad perhidrolasa requerida para la producción de 1  $\mu$ mol de producto de ácido peroxicarboxílico por minuto a una temperatura especificada.

30 Tal como se utiliza aquí, los términos "catalizador enzimático" y "catalizador de perhidrolasa" se refieren a un catalizador que comprende una enzima que tiene actividad de perhidrólisis y que comprende la SEQ ID NO: 1 y puede estar en la forma de una célula microbiana entera, células microbianas permeabilizadas, uno o más componentes de las células de un extracto celular microbiano, enzima parcialmente purificada, o una enzima purificada. El catalizador de enzima también puede ser modificado químicamente (tal como mediante pegilación o por reacción con reactivos de entrecruzamiento). El catalizador perhidrolasa también se puede inmovilizar sobre un soporte utilizando métodos solubles o insolubles bien conocidos por los expertos en la técnica; véase, por ejemplo, inmovilización de enzimas y células; Gordon F. Bickerstaff, editor; Humana Press, Totowa, NJ, EE.UU.; 1997.

40 Tal como se utiliza aquí, una "molécula aislada de ácido nucleico", "polinucleótido aislado", y "fragmento de ácido nucleico aislado" se utilizan indistintamente y se refieren a un polímero de ARN o ADN que es único o de doble hebra, opcionalmente que contiene bases nucleotídicas sintéticas, no naturales o alteradas. Una molécula de ácido nucleico aislado en forma de un polímero de ADN puede estar compuesta de uno o más segmentos de cADN, ADN genómico o ADN sintético.

El término "aminoácido" se refiere a la unidad estructural química básica de una proteína o polipéptido. Las siguientes abreviaturas se utilizan aquí para identificar aminoácidos específicos:

Aminoácidos	Abreviaturas de tres letras	Abreviatura de una letra
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Asparagina	Asn	N
Acido aspártico	Asp	D

Aminoácidos	Abreviaturas de tres letras	Abreviatura de una letra
Cisteína	Cys	C
Glutamina	Gln	Q
Acido glutámico	Glu	E
Glicina	Gly	G
Histidina	His	H
Isoleucina	Ile	I
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Fenilalanina	Phe	F
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Triptófano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y
Valina	Val	V
Cualquier aminoácido como se define aquí	Xaa	X

5 Tal como se utiliza aquí, una "molécula aislada de ácido nucleico", "polinucleótido aislado", y "fragmento de ácido nucleico aislado" se utilizan indistintamente y se refieren a un polímero de ARN o como se utiliza aquí, los términos "motivo de firma" y "motivo de diagnóstico" se refieren a las estructuras conservadas compartidas entre una familia de enzimas que tienen una actividad definida. El motivo de la firma se puede utilizar para definir y/o identificar la familia de enzimas estructuralmente relacionadas que tienen actividad enzimática similar para una familia definida de sustratos. El motivo de la firma puede ser una única secuencia de aminoácidos contiguos o una colección de motivos conservados no contiguos, que forman juntos el motivo de la firma. Normalmente, los motivos conservados están representados por una secuencia de aminoácidos. En una realización, las enzimas perhidrolíticas utilizadas en las presentes composiciones y métodos comprenden un carbohidrato esterasa motivo de la firma CE-7.

15 Tal como se utiliza aquí, el término "software de análisis de secuencia" se refiere a cualquier algoritmo de ordenador o programa de software que es útil para el análisis de secuencias de nucleótidos o aminoácidos. "El software de análisis de secuencia" puede estar disponible comercialmente o desarrollado de manera independiente. Software de análisis de secuencia típico incluirá, pero no se limita a, la suite GCG suite de programas (Wisconsin Package Version 9.0, Accelrys Software Corp., San Diego, CA), BLASTP, BLASTN, BLASTX (Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)), y DNASTAR (DNASTAR, Inc. 1228 S. Park St. Madison, WI 53715 USA), CLUSTALW (por ejemplo, versión 1.83; Thompson et al., Nucleic Acids Research, 22(22):4673-4680 (1994)), y el programa FASTA que incorpora el algoritmo Smith-Waterman (W. R. Pearson, Comput. Methods Genome Res., [Proc. Int. Symp.] (1994), Meeting Date 1992, 111-20. Editor(s): Suhai, Sandor. Publisher: Plenum, New York, NY), Vector NTI (Informax, Bethesda, MD) y Sequencher v. 4.05. Dentro del contexto de esta solicitud, se entenderá que donde el software de análisis de secuencias se utiliza para el análisis, los resultados de los análisis se basarán en los "valores por defecto" del programa de referencia, a menos que se especifique lo contrario. Tal como se utiliza aquí "valores

por defecto" significará cualquier conjunto de valores o parámetros establecidos por el fabricante del software que se carga inicialmente con el software cuando se inicializa por primera vez.

5 El término "superficie del cuerpo" se refiere a cualquier superficie del cuerpo humano que pueden servir como objetivo para un agente beneficioso, tal como un agente beneficioso perácido. Los presentes métodos y composiciones se dirigen a productos y aplicaciones para el cuidado oral. Como tal, la superficie del cuerpo comprende un material/superficie de cavidad oral. En una realización, el material de cavidad oral comprende un esmalte dental.

Tal como se utiliza aquí, los términos "blanqueamiento dental" y "decolorante dental" se utilizan indistintamente para referirse a la mejora de la luminosidad (por ejemplo, blanqueamiento) de un diente o dientes.

10 Tal como se utiliza aquí, "manchas intrínsecas" en los dientes se refieren al color resultante de cromógenos en el esmalte y la dentina subyacente. El color intrínseco de los dientes humanos tiende a ser más amarillo con el envejecimiento, debido al adelgazamiento del esmalte y oscurecimiento de la dentina amarilla subyacente. La eliminación de la mancha intrínseca por lo general requiere el uso de peróxidos u otros productos químicos oxidantes, que penetran en el esmalte y decoloran los cromógenos internos.

15 En contraste a las manchas intrínsecas, las "manchas extrínsecas" se forman sobre la superficie de los dientes cuando los materiales cromogénicos exógenos se unen al esmalte, por lo general dentro de la película de recubrimiento natural de los dientes. La mayoría de personas con el tiempo acumulan algún grado de manchas antiestéticas extrínsecas en los dientes. Este proceso de tinción es promovido por factores tales como: (1) la ingesta de alimentos y bebidas que contienen taninos tal como café, té o vino tinto; (2) el uso de productos de tabaco; y/o (3)  
20 la exposición a ciertas sustancias catiónicas (por ejemplo, estaño, hierro, y clorhexidina). Estas sustancias tienden a adherirse a la estructura de la hidroxiapatita del esmalte, lo que conduce a la decoloración de los dientes y una reducción concomitante en la blancura de los dientes. Durante un período de años, manchas extrínsecas pueden penetrar la capa de esmalte y resultar en manchas intrínsecas.

25 Tal como se utiliza aquí, el término "desteñir" o "decolorar" se refiere al proceso de eliminación de una mancha de una superficie en la cavidad oral. Las manchas pueden ser manchas intrínsecas, manchas extrínsecas, o una combinación de las mismas.

30 Tal como se utiliza aquí, "cantidad eficaz de enzima perhidrolasa" se refiere a la cantidad de enzima perhidrolasa necesaria para alcanzar la actividad enzimática necesaria en la aplicación específica. Tales cantidades eficaces son determinadas fácilmente por expertos en la técnica y se basan en muchos factores, como la variante de la enzima particular utilizada.

35 Tal como se utiliza aquí, los términos "fuente peroxígeno" y "fuente de peroxígeno" se refieren a compuestos capaces de proporcionar peróxido de hidrógeno a una concentración de aproximadamente 1 mM o más cuando en una solución acuosa que incluye, pero no se limita a, a peróxido de hidrógeno, aductos de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, aducto de peróxido de hidrógeno y urea (peróxido de carbamida)), perboratos, y percarbonatos. Como se describe aquí, la fuente de peroxígeno en las actuales tiras de blanqueamiento está en la forma de partículas granulares, en el que el usuario hidrata las partículas de peróxido granulares para liberar una cantidad eficaz de peróxido de hidrógeno. Como se describe aquí, la concentración del peróxido de hidrógeno proporcionado por el compuesto de peroxígeno en la formulación acuosa de reacción es inicialmente por lo menos 0.1 mM o más luego de combinar los componentes de la reacción. En una realización, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación acuosa de reacción es por menos 0.5 mM. En una realización, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es por lo menos 1 mM. En otra realización, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es de por lo menos 10 mM. En otra realización, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es de por lo menos 100 mM. En otra realización, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es de por lo menos 200  
45 mM. En otra realización, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es de 500 mM o más. En aún otra realización, la concentración de peróxido de hidrógeno en la formulación de reacción acuosa es de 1000 mM o más. La relación molar de peróxido de hidrógeno a sustrato en, por ejemplo, triglicéridos, (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: sustrato) en la formulación puede ser de aproximadamente 0.002 a 20, preferiblemente de aproximadamente 0.1 a 10, y lo más preferiblemente aproximadamente 0.1 a 1.

50 Tal como se utiliza aquí, el término "oligosacáridos" se refiere a compuestos que contienen entre 2 y por lo menos 24 unidades de monosacáridos unidos por enlaces glucosídicos. El término "monosacárido" se refiere a un compuesto de fórmula empírica (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, donde n≥3, el esqueleto de carbono no es ramificado, cada átomo de carbono, excepto uno contiene un grupo hidroxilo, y el átomo de carbono restante es un aldehído o cetona en el átomo de carbono 1. El término "monosacárido" también se refiere a las formas hemiacetales o hemiacetales cíclicas  
55 intracelulares.

Tal como se utiliza aquí, el término "adhesivo hidratable" se refiere a un material adhesivo capaz de ser hidratado. El adhesivo hidratable es sustancialmente seco y no adhesivo hasta hidratación. Tras la hidratación, el adhesivo hidratable se hace suficientemente adhesivo para unirse a la superficie de un diente.

5 Tal como se utiliza aquí, el término "cantidad eficaz" se referirá a la cantidad de material necesario para lograr el efecto deseado.

Tal como se utiliza aquí, el término "sustancialmente no adhesivo hasta hidratación" se referirá a la falta de fuerza de adhesión suficiente para adherirse a la superficie de los dientes antes de la hidratación.

10 Por "identidad de secuencia" se entiende la identidad de aminoácidos utilizando un programa de alineación de secuencias, por ejemplo, ClustalW o BLAST, como por ejemplo se describe general en Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ, "Basic local alignment search tool", J Mol Biol (1990) 215 (3): 403-410, y Goujon M, McWilliam H, Li W, Valentin F, Squizzato S, Paern J, Lopez R, Nucleic Acids Research (2010) 38 Suppl: W695-9.

15 Donantes de acilo para uso en la presente invención, por ejemplo, para formar perácidos tras la reacción con peróxido, se seleccionan de uno o más de (i) ácidos carboxílicos C<sub>2-18</sub> por ejemplo, ácidos carboxílicos C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, ácido acético), que incluyen ácidos acuilcarboxílicos lineales o ramificados inferiores, opcionalmente sustituido con hidroxilo y/o alcoxi C<sub>1-4</sub>; (ii) ésteres hidrolizable y aceptable de los mismos (por ejemplo, mono, di, y triglicéridos y sacáridos acilados) y (iii) mezclas de los mismos. Por ejemplo, los donantes de acilo incluyen 1,2,3-triacetoxipropana (denominado en ocasiones aquí como triacetato de glicerina o triacetina) y sacáridos acilados, por ejemplo, sacáridos acetilados. En una realización particular, los ésteres para este uso pueden ser, por ejemplo, ésteres que tienen solubilidad en agua de por lo menos 5 ppm a 25°C. En la presente invención, la triacetina está  
20 siempre por lo menos contenida como donador acilo.

25 Las enzimas y/o donantes acilo pueden opcionalmente estar encapsuladas. Hay una variedad de opciones de encapsulación bien conocidos en la técnica, tanto natural como sintética. Los almidones modificados y goma arábiga son especialmente adecuados ya que son de calidad alimentaria, relativamente barato, rápido para disolver, y pueden adsorber niveles bastante altos de aceites líquidos. Cualquier impacto sobre la viscosidad final necesita ser considerado.

30 En algunas realizaciones, los gránulos comprenden un agente anti sensitivo capaz de desensibilizar los nervios o la oclusión de los túbulos dentinarios. En algunas realizaciones, el agente anti sensitivo se selecciona de entre una fuente de ion potasio, un silicato, una fuente de iones de estaño, un aminoácido básico, una arcilla, y una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la fuente de iones de potasio es una sal de potasio oralmente aceptable y está presente en una cantidad eficaz para reducir la sensibilidad dental. En algunas realizaciones, la fuente de iones de potasio se selecciona entre cloruro de potasio, nitrato de potasio y una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el aminoácido básico es arginina. En algunas realizaciones, el aminoácido básico se selecciona de fosfato de arginina, bicarbonato de arginina, y clorhidrato de arginina. En algunas formas de realización, el silicato es silicato de calcio.

35 Perhidrolasas CE-7

40 Las presentes composiciones y método comprenden enzimas que tiene actividad perhidrolítica que están estructuralmente clasificadas como miembros de la familia de carbohidratos esterasas 7 (familia CE-7) de enzimas (see Coutinho, P.M., Henrissat, B. "Carbohydrate-active enzymes: an integrated database approach" in Recent Advances in Carbohydrate Bioengineering, H.J. Gilbert, G. Davies, B. Henrissat y B. Svensson eds., (1999) The Royal Society of Chemistry, Cambridge, pp. 3-12.) y que comprenden la SEQ ID NO: 1. Se ha demostrado que la familia CE-7 de enzimas es particularmente efectiva para producir ácidos peroxicarboxílicos a partir de una variedad de sustratos de ester de acido carboxílico cuando se combinan con una fuente de peroxígeno (Patentes U.S. 7,794,378; 7,951,566; 7,723,083; y 7,964,378 y Publicación de Solicitud de Patente U.S. Nos. 2008-0176299, 2010-0087529, 2011-0081693, y 2011-0236335 otorgada a DiCosimo et al.).

45 Las perhidrolasas CE-7 que comprende la SEQ ID NO: 1 pueden estar en la forma de proteínas de fusión que tienen por lo menos un componente peptídico que tiene afinidad por el tejido oral.

Perhidrolasas dirigidas

50 Tal como se utiliza aquí, el término "perhidrolasa dirigida" y "enzima dirigida que tiene actividad perhidrolítica" se referirán a una proteína de fusión que comprenden por lo menos una enzima perhidrolítica que comprende la SEQ ID NO: 1 fusionado/acoplado a por lo menos un componente peptídico que tiene afinidad por una superficie objetivo, preferiblemente un tejido oral.

En otra realización, la proteína de fusión comprende una enzima perhidrolítica que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1.

5 Tal como se utiliza aquí, los términos "componente peptídico", "componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad oral", "dominio de unión de cavidad oral", y "OCBD" se referirán a los componentes de la proteína de fusión que no hacen parte de la enzima perhidrolítica que comprende por lo menos un polímero de dos o más aminoácidos unidos por un enlace peptídico; en el que el componente tiene afinidad por la superficie de la cavidad oral objetivo. En un aspecto preferido, la OCBD tiene afinidad por el esmalte dental.

10 En una realización, el componente peptídico que tiene afinidad por un tejido oral puede ser un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo Fab, un anticuerpo de fragmento variable de cadena sencilla (scFv), un anticuerpo Camelidae (Muyldermans, S., Rev. Mol. Biotechnol. (2001) 74: 277-302), una proteína de yamaje no anticuerpo (Hosse et al, Prot Sci (2006) 15 (1): 14-27 y Binz, H. et al (2005) Nature Biotechnology 23, 1257-1268 para una revisión de los diversos enfoques asistidos por yamio) o de un polipéptido de cadena simple que carece de un pliegue de inmunoglobulina. En otro aspecto, el componente peptídico que tiene afinidad por el tejido/superficie de la cavidad oral (tal como esmalte dental) es un único péptido de cadena que carece de un pliegue de inmunoglobulina.

15 El componente que tiene afinidad peptídica por una superficie de la cavidad oral puede ser separado de la enzima perhidrolítica por un ligador peptídico opcional. Ciertos ligadores peptídicos/separadores tienen de 1 a 100 o 1 a 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, los separadores de péptidos tienen aproximadamente 1 a aproximadamente 25, 3 a aproximadamente 40, o 3 a aproximadamente 30 aminoácidos de longitud. En otras formas de realización son separadores que tienen aproximadamente 5 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. Se pueden utilizar múltiples ligadores peptídicos. En una realización, por lo menos un péptido ligador está presente y se puede repetir hasta 10 veces.

20 En una realización, el péptido de fusión comprende por lo menos un péptido de unión a superficie cavidad oral seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 178-197.

25 El componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad oral puede ser separado de la perhidrolasa CE-7 por un ligador peptídico opcional. Ciertos ligadores peptídicos/separadores tienen de 1 a 100 o 1 a 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, los separadores de péptidos tienen aproximadamente 1 a aproximadamente 25, 3 a aproximadamente 40, o 3 a aproximadamente 30 aminoácidos de longitud. En otras realizaciones, son separadores que tienen aproximadamente 5 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud. Se pueden utilizar múltiples ligadores de péptidos. Los ejemplos de ligadores peptídicos se proporcionan como SEQ ID NOs: 164-177.

30 Las perhidrolasas CE-7 dirigidas que comprenden la SEQ ID NO: 1 se pueden acoplar a un componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad oral. En una realización preferida, los ejemplos de perhidrolasas dirigidas pueden incluir, pero no se limitan a, cualquiera de perhidrolasas CE-7 que tenga una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de la SEQ ID NO 1, acoplado a uno o más de los péptidos de unión a superficie corporal a que tiene afinidad por una superficie de la cavidad oral (opcionalmente a través de un separador de péptido).

35 En una realización, la perhidrolasa es una perhidrolasa CE-7 en forma de una proteína de fusión que tiene la siguiente estructura general:



40 en el que PAH es la enzima que tiene actividad perhidrolítica, y que comprende, la SEQ ID NO: 1, y OCBD es un componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad oral; y L es un ligador opcional; e y es un entero de 0 a 10. En una realización, el ligador (L) está presente y es un conector peptídico que va desde 1 hasta 100 aminoácidos de longitud.

45 Por ejemplo SEQ ID NO: 2 es una proteína de fusión que tiene una secuencia de perhidrolasa de SEQ ID NO: 1 acoplada a un dominio de dirección objetivo de terminal C con una afinidad por los tejidos orales.

Las perhidrolasas para su uso en los productos y métodos de la invención pueden estar en forma libre protegida (por ejemplo, acetilado), o sal.

50 En otra realización, la superficie objetivo es un material que hace parte del empaque y/o suministro de la cavidad oral. El componente se selecciona por su afinidad en un material o materiales en uso tal como polímeros, plásticos y películas. El diseño de proteínas de fusión perhidrolasas CE-7 dirigida como se describe aquí permite el suministro controlado y la eliminación de la perhidrolasa desde el usuario mediante el mantenimiento en un dispositivo extraíble, como una bandeja de la boca o tira.

## Afinidad de unión

El componente peptídico que tiene afinidad sobre la superficie de la cavidad oral comprende una afinidad de unión para una superficie de la cavidad oral de  $10^{-5}$  molar (M) o menos. En ciertas realizaciones, el componente peptídico tiene uno o más péptidos de unión a la superficie de la cavidad oral y/o dominios de unión que tienen una afinidad de unión de  $10^{-5}$  molar (M) o menos para el esmalte dental. En algunas realizaciones, los dominios o péptidos de unión tendrán un valor de afinidad de unión de  $10^{-5}$  M o menos en presencia de por lo menos aproximadamente de 50-500 mM de sal. El término "afinidad de unión" se refiere a la fuerza de la interacción de un péptido de unión con su respectivo sustrato. La afinidad de unión se puede definir o medir en términos de la constante de disociación del péptido de unión (" $K_D$ ", o " $MB_{50}$ ").

" $K_D$ " corresponde a la concentración de péptido a la que se medio ocupado el sitio de unión en el objetivo, es decir, cuando la concentración de objetivo con péptido unido (el material diana unido) es igual a la concentración de la diana sin péptido unido. Cuanto menor sea la constante de disociación, tanto más fuertemente que el péptido se une. Por ejemplo, un péptido con una nanomolar (nM) de disociación se une constantes más estrechamente que un péptido con una constante de disociación micromolar ( $\mu$ M). Ciertas realizaciones de la invención tendrán una  $K_D$  valor de  $10^{-5}$  o menos.

" $MB_{50}$ " se refiere a la concentración del péptido de unión que da una señal que es 50% de la señal máxima obtenida en un ensayo de unión basado en ELISA. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 3 de US

Publicación de Solicitud de Patente 2005/022683; incorporada aquí por referencia. El  $MB_{50}$  proporciona una indicación de la fuerza de la afinidad o interacción de unión de los componentes del complejo. Cuanto menor sea el valor de  $MB_{50}$ , más fuerte, es decir, "mejor", es la interacción del péptido con su sustrato correspondiente. Por ejemplo, un péptido con una nanomolar (nM)  $MB_{50}$  se une más estrechamente que un péptido con un micromolar ( $\mu$ M)  $MB_{50}$ . Ciertas realizaciones de la invención tendrán un valor  $MB_{50}$   $10^{-5}$  M o menos.

En algunas realizaciones, el componente peptídico que tiene afinidad por una superficie de la cavidad oral pueden tener una afinidad de unión, medida por los valores  $K_D$  o  $MB_{50}$ , de menos de o igual a aproximadamente  $10^{-5}$  M, menos de o igual a aproximadamente  $10^{-6}$  M, de menos de o igual a aproximadamente  $10^{-7}$  M, menos de o igual a aproximadamente  $10^{-8}$  M, menos de o igual a aproximadamente  $10^{-9}$  M, o menos de o igual a aproximadamente  $10^{-10}$  M.

En algunas realizaciones los péptidos de unión de superficie de cavidad oral y/o dominios de unión de superficie de cavidad oral pueden tener una afinidad de unión, o según se mide por los valores  $K_D$  o  $MB_{50}$ , de menos de o igual a aproximadamente  $10^{-5}$  M, a menos de o igual a aproximadamente  $10^{-6}$  M, de menos de o igual a aproximadamente  $10^{-7}$  M, menos de o igual a aproximadamente  $10^{-8}$  M, menos de o igual a aproximadamente  $10^{-9}$  M, o menos de o igual a alrededor de  $10^{-10}$  M.

Tal como se utiliza aquí, el término "fuerte afinidad" se referirán a una afinidad de unión que tiene una valor  $K_D$  o  $MB_{50}$  de menos de o igual a aproximadamente  $10^{-5}$  M, preferiblemente menos de o igual a aproximadamente  $10^{-6}$  M, más preferiblemente menos de o igual a aproximadamente  $10^{-7}$  M, más preferiblemente menos de o igual a aproximadamente  $10^{-8}$  M, menos de o igual a aproximadamente  $10^{-9}$  M, o más preferiblemente menos tan o igual a aproximadamente  $10^{-10}$  M.

## Polvos de enzimas

En algunas realizaciones, las composiciones para el cuidado personal pueden utilizar un catalizador de enzima como se describe aquí en forma de un polvo de enzima estabilizado. Métodos para hacer y estabilizar formulaciones que comprenden un polvo de enzima se describen en la Publicación de la Solicitud de Patente de U.S. Nos. 2010-0086534 y 2010-0086535.

En una realización, la enzima puede estar en el polvo de enzima en una cantidad en un rango desde aproximadamente 5 por ciento en peso (% en peso) hasta aproximadamente 75% en peso basado en el peso seco del polvo de enzima. Un rango de porcentaje en peso preferido de la enzima en el polvo de enzima/mezcla secada por pulverización es desde aproximadamente 10% en peso hasta 50% en peso, y un rango de porcentaje en peso más preferido de la enzima en el polvo de enzima/ mezcla secada por pulverización es desde aproximadamente 20% en peso hasta 33% en peso.

En una realización, el polvo de enzima puede comprender además un excipiente. En un aspecto, el excipiente se proporciona en una cantidad en un rango desde aproximadamente 95% en peso hasta 25% en peso basado en el peso seco del polvo de enzima. Un rango de porcentaje en peso preferido de excipiente en el polvo de enzima es desde aproximadamente 90% en peso hasta 50% en peso, y rango de porcentaje en peso más preferido de excipiente en el polvo de enzima es desde aproximadamente 80% en peso hasta a 67% en peso.

En una realización, el excipiente utilizado para preparar un polvo de enzima puede ser un excipiente oligosacárido. En una realización, el excipiente oligosacárido tiene un peso molecular promedio en número de por lo menos aproximadamente 1250 y un peso molecular promedio en peso de por lo menos aproximadamente 9000. En algunas realizaciones, el excipiente de oligosacáridos tiene un peso molecular promedio en número de por lo menos aproximadamente 1700 y un peso molecular medio ponderado de por lo menos aproximadamente 15000. oligosacáridos específicos pueden incluir, pero no se limitan a, maltodextrina, xilano, pululano, manano, fucoidan, galactomanano, quitosano, rafinosa, estaquiosa, pectina, insulina, levan, graminan, amilopectina, sacarosa, lactulosa, lactosa, maltosa, trehalosa, celobiosa, nigerotriosa, maltotriosa, melezitosa, maltotriulosa, rafinosa, cestosa, y sus mezclas. En una realización preferida, el excipiente oligosacárido es maltodextrina. Excipientes oligosacáridos basados pueden también incluir, pero no se limitan a, éteres solubles en agua no iónicos de celulosa, tales como hidroximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, y sus mezclas. En aún una realización adicional, el excipiente se puede seleccionar de, pero no limitado a, uno o más de los compuestos siguientes: trehalosa, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, glucosa, celobiosa,  $\alpha$ -ciclodextrina, pululano, y carboximetilcelulosa.

Sustratos de éster/ donantes de acilo adecuados

15 Como sustrato donante de acilo, la triacetina por lo menos está comprometida en los paquetes y composiciones para el cuidado oral de la invención. Los sustratos adicionales adecuados de éster de ácido carboxílico pueden incluir ésteres que tienen la siguiente fórmula:

(a) uno o más ésteres que tiene la estructura



20 en la que

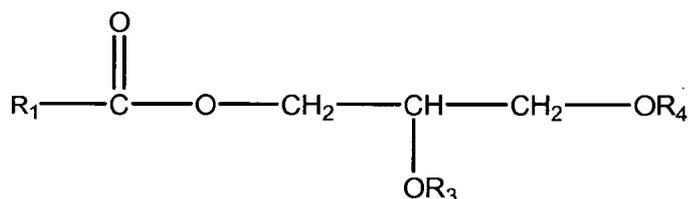
X es un grupo éster de la fórmula  $R_6C(O)O$ ;

$R_6$  es una unidad estructural de hidrocarbilo lineal, ramificado o cíclico C1 a C7, opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o grupo alcoxi C1 a C4, en el que  $R_6$  comprende opcionalmente uno o más enlaces éter, donde  $R_6$  es C2 a C7;

25  $R_5$  es una unidad estructural de hidrocarbilo lineal, ramificado o cíclico C1 a C6 o una unidad estructural heteroaromática cíclica de cinco miembros o unidad estructural aromática o heteroaromática cíclica de seis miembros opcionalmente sustituida con un grupo hidroxilo; en el que cada átomo de carbono en  $R_5$  comprende individualmente no más de un grupo hidroxilo o no más de un grupo éster o grupo de ácido carboxílico, y en el que  $R_5$  comprende opcionalmente uno o más enlaces éter;

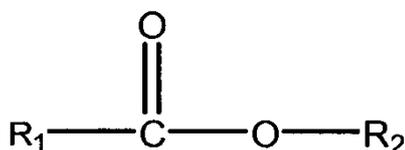
30 m es un entero que varía de 1 al número de átomos de carbono en  $R_5$ , dicho uno o más ésteres que tienen una solubilidad en agua de por lo menos 5 ppm a 25°C; o

(b) uno o más glicéridos que tienen la estructura



35 en la que  $R_1$  es un alquilo de cadena lineal o ramificada C1 a C7 opcionalmente sustituido con un hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4 y  $R_3$  y  $R_4$  son individualmente H o  $R_1C(O)$ ; o

(c) uno o más ésteres de la fórmula



en la que  $R_1$  es un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada C1 a C7 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1 a C4 y  $R_2$  es un alquilo de cadena lineal o alquilo de cadena ramificada C1 a C10, alqueno, alquino, arilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, heteroarilo,  $(CH_2CH_2O)_n$  o  $(CH_2CH(CH_3)-O)_nH$  y  $n$  es de 1 a 10; o

5 (d) uno o más monosacáridos acetilados, disacáridos acetilados, polisacáridos acetilados; o

(e) cualquier combinación de (a) a (d).

Los sustratos adicionales adecuados también pueden incluir uno o más sacáridos acilados seleccionados del grupo que consiste en mono-, di-, y polisacáridos acilado. En otra realización, los sacáridos acilados se seleccionan del grupo que consisten de xilano acetilado; fragmentos de xilano acetilado; xilosa acetilada (tales como tetraacetato de xilosa); glucosa acetilada (tal como pentaacetato de  $\alpha$ -D-glucosa; pentaacetato de  $\beta$ -D-glucosa; 1-tio- $\beta$ -D-glucosa-2,3,4,6-tetraacetato);  $\beta$ -D-galactosa pentaacetato; hexaacetato de sorbitol; octaacetato de sacarosa;  $\beta$ -D-ribofuranosa-1,2,3,5-tetraacetato;  $\beta$ -D-ribofuranosa-1,2,3,4-tetraacetato; tri-O-acetil-D-galactal; tri-O-acetil-D-glucal; tetraacetato de  $\beta$ -D-xilofuranosa, pentaacetato de  $\beta$ -D-glucopiranososa;  $\beta$ -D-glucopiranososa-1,2,3,4-tetraacetato;  $\beta$ -D-glucopiranososa-2,3,4, 6-tetraacetato; 2-acetamido-2-desoxi-1,3,4,6-tetraacetil- $\beta$ -D-glucopiranososa; 2-acetamido-2-desoxi-3,4,6-triacetil-1-cloruro- $\alpha$ -D-glucopiranososa; pentaacetato de  $\beta$ -D-manopiranososa, y celulosa acetilada. En una realización preferida, el sacárido acetilado se selecciona del grupo que consiste de  $\beta$ -D-ribofuranosa-1,2,3,5-tetraacetato; tri-O-acetil-D-galactal; tri-O-acetil-D-glucal; octaacetato de sacarosa; y celulosa acetilada.

En otra realización, los sustratos adecuados adicionales también pueden incluir 5-acetoximetil-2-furaldehído; 3,4-diacetoxi-1-buteno; ácido 4-acetoxibenzóico; acetato de vainillina; acetato de propilenglicol metil éter; lactato de metilo; lactato de etilo; glicolato de metilo; glicolato de etilo; metoxiacetato de metilo; metoxiacetato de etilo; metil 3-hidroxi-2-butirato; acetato de 3-hidroxi-2-butirato; y citrato de trietilo 2-acetilo.

En otra realización, los sustratos adecuados adicionales se seleccionan del grupo que consiste en: monoacetina; diacetina; triacetina; monopropionina; dipropionina; tripropionina; monobutirina; dibutirina; tributirina; pentaacetato de glucosa; tetraacetato de xilosa; xilano acetilado; fragmentos de xilano acetilado;  $\beta$ -D-ribofuranosa-1,2,3,5-tetraacetato; tri-O-acetil-D-galactal; tri-O-acetil-D-glucal; monoésteres o diésteres de 1,2-etanodiol; 1,2-propanodiol; 1,3-propanodiol; 1,2-butanodiol; 1,3-butanodiol; 2,3-butanodiol; 1,4-butanodiol; 1,2-pentanodiol; 2,5-pentanodiol; 1,5-pentanodiol; 1,6-pentanodiol; 1,2-hexanodiol; 2,5-hexanodiol; 1,6-hexanodiol; y mezclas de los mismos. En otra realización, el sustrato es un poliol C1 a C6 que comprende uno o más grupos éster. En una realización preferida, uno o más grupos hidroxilo en el poliol C1 a C6 se sustituyen con uno o más grupos acetoxi (tales como diacetato de 1,3-propanodiol; diacetato de 1,2-propanodiol; diacetato de 1,4-butanodiol; diacetato de 1,5-pentanodiol, etc.). En una realización adicional, el sustrato es diacetato de propilenglicol (PGDA), diacetato de etilenglicol (EGDA), o una mezcla de los mismos.

En una realización adicional, los sustratos adecuados adicionales se seleccionan del grupo que consiste en monoacetina, diacetina, triacetina, monopropionina, dipropionina, tripropionina, monobutirina, dibutirina, y tributirina. En aún otro aspecto, el sustrato se selecciona del grupo que consiste de diacetina y triacetina. En una realización más preferida, el sustrato adecuado comprende triacetina.

El éster de ácido carboxílico está presente en una concentración suficiente para producir la concentración deseada de ácido peroxycarboxílico luego de perhidrólisis catalizada por la enzima. El éster de ácido carboxílico no necesita ser completamente soluble en la formulación de reacción, pero tiene una solubilidad suficiente para permitir la conversión del éster por el catalizador de perhidrolasa al ácido peroxycarboxílico correspondiente. El éster de ácido carboxílico está presente en la formulación de reacción a una concentración de 0.05% en peso a 40% en peso de la formulación de reacción, preferiblemente a una concentración de 0.1% en peso a 20% en peso de la formulación de reacción, y más preferiblemente a una concentración de 0.5% en peso a 10% en peso de la formulación de reacción.

Se proporciona la fuente de peróxido en forma de gránulos y puede incluir aductos de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, aducto peróxido de hidrógeno urea (peróxido de carbamida)) sales de perborato, sales de percarbonato y sales de peróxido. La concentración del compuesto de peróxido en la formulación de reacción puede variar de 0.0033% en peso a 50% en peso, más preferiblemente de 0,033% en peso a 40% en peso, y más preferiblemente de 0.1% en peso a 30% en peso.

Se han reportado muchos catalizadores de perhidrolasa (células completas, células completas permeabilizadas, y extractos de células completas parcialmente purificadas) que tienen actividad de catalasa (EC 1.11.1.6). Las catalasas catalizan la conversión de peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua. En un aspecto, el catalizador de perhidrólisis carece de actividad de catalasa. En otro aspecto, un inhibidor de catalasa se puede agregar a la formulación de reacción. Un experto en la técnica puede ajustar la concentración de inhibidor de catalasa, según sea necesario. La concentración del inhibidor de catalasa varía normalmente desde 0.1 mM hasta aproximadamente 1

M; preferiblemente aproximadamente 1 mM a aproximadamente 50 mM; más preferiblemente aproximadamente 1 mM a aproximadamente 20 mM.

5 En otra realización, el catalizador de enzima carece de actividad de catalasa significativa o se puede diseñar para reducir o eliminar la actividad de catalasa. La actividad de catalasa en una célula anfitriona se puede reducir o eliminar mediante la interrupción de la expresión del gen(s) responsable de la actividad de la catalasa utilizando técnicas bien conocidas que incluyen, pero no limitan a, mutagénesis de transposón, expresión antisentido de ARN, mutagénesis dirigida, y mutagénesis aleatoria.

10 La concentración de ácido peroxicarboxílico generado (por ejemplo, ácido peracético) por la perhidrólisis de por lo menos un éster de ácido carboxílico es por lo menos aproximadamente 0.1 ppm, preferiblemente por lo menos 0.5 ppm, 1 ppm, 5 ppm, 10 ppm, 20 ppm, 100 ppm, 200 ppm, 300 ppm, 500 ppm, 700 ppm, 1000 ppm, 2000 ppm, 5000 ppm o 10.000 ppm de perácido dentro de 10 minutos, preferiblemente dentro de 5 minutos, de iniciar la reacción de perhidrólisis. Es evidente que un experto en la técnica puede ajustar los componentes de la reacción para conseguir la concentración de perácido deseada.

15 En un aspecto, el tiempo de reacción requerido para producir la concentración deseada de perácido no es mayor de aproximadamente dos horas, preferiblemente no mayor de aproximadamente 30 minutos, más preferiblemente no mayor de aproximadamente 10 minutos, y más preferiblemente de aproximadamente 5 minutos o menos. Método de ensayo de HPLC para determinar la concentración de ácido peroxicarboxílico y peróxido de hidrógeno.

20 Se puede utilizar una variedad de métodos de análisis para analizar los reactivos y productos, que incluyen, pero no se limitan a, titulación, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía de gases (GC), espectroscopía de masas (MS), electroforesis capilar (CE), el procedimiento analítico descrito por U. Pinkernell et al., (Anal. Chem., 69(17):3623-3627 (1997)), y el ensayo de 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina)-6-sulfonato (ABTS) (U. Pinkernell et. al. Analyst, 122: 567-571 (1997) y Dinu et. al. Adv. Funct. Mater., 20: 392-398 (2010)) como se describe en los presentes actuales.

25 En una realización, la invención proporciona un paquete para un producto de cuidado oral que comprende múltiples cámaras y está diseñado para mantener los ingredientes en cada cámara separados y no reactivos hasta que el punto de uso. Por ejemplo, esta invención proporciona un diseño de paquete estructural químicamente estable que permite que un producto de blanqueamiento dental catalizado con enzima alcance la cinética de estado pre-estacionario en milisegundos después de que los ingredientes se exponen entre sí y se mezclan. El contenido del recipiente se distribuyen a través de medios de una abertura, por ejemplo, a través de una boquilla con una tapa o tapón extraíble que se vuelve funcional cuando el consumidor rompe una sección preferiblemente marcada del recipiente, lo que permite la dispensación limpia y conveniente del producto a través de una boquilla formada.

30 Cada cámara tiene la capacidad de almacenar, por ejemplo, 0.1 - 30 gramos de un ingrediente. El producto para el cuidado oral es un producto de blanqueamiento dental que proporciona una cantidad total de producto liberado de todas las cámaras, por ejemplo, entre 1.0 a 5.0 gramos, por ejemplo de 1-2 gramos para proporcionar el beneficio deseado. La capacidad volumétrica de las cámaras está diseñada para acomodar ingredientes con una gravedad específica de, por ejemplo, 1.0 a 1.1 y, preferiblemente, con un rango de gravedad específica de 1.02 a 1.05.

35 En una realización, el paquete se fabrica utilizando un proceso de termoformado de por lo menos dos películas flexibles con un grosor de 50 micras a 500 micras y preferiblemente 300 micras de grosor. Las dos películas pueden ser opacas, translúcidas o transparentes y pueden ser cualquier combinación cuando se ensamblan en el proceso de termoformado. Ambos materiales proporcionan características de barrera de vapor de agua, por ejemplo, con menos del 3% de pérdida de humedad sobre un marco de tiempo de tres años, por ejemplo, menos del 1% de pérdida de humedad en el mismo período. Las películas también proporcionan barrera de sabor. La pérdida de sabor se puede determinar por cromatografía de gases y por evaluación organoléptica.

40 Las películas son químicamente resistentes a los materiales comprendidos en las mismas. Por ejemplo, en una realización son resistentes a 0.1% a 10% de una solución de peróxido de hidrógeno en peso, por ejemplo, hasta 0.3% de solución de peróxido de hidrógeno en peso.

45 En una realización, uno de los dos materiales flexibles es un laminado polimérico y se ha seleccionado la capa interna del laminado para unirse con el primer material flexible, pero se deslaminará cuando la presión se aplica manualmente a la cámara con un sello rompible. La fuerza requerida para romper el sello se aplica manualmente y puede variar entre 2 pulgadas-lbf y 5 pulgadas-lbf.

50 Después de que se rompe el sello rompible entre los compartimentos, los ingredientes de cada cámara entran en contacto íntimo entre sí. Se permite que el consumidor mezcle los ingredientes individuales para un período de tiempo para exceder la velocidad cinética de estado pre-estacionario o en la fase de estallido. El tiempo para la cinética de estado pre-estacionario o fase de estallido puede ser de milisegundos. Esto proporciona tiempo

- 5 suficiente para la formación y consumo de productos intermedios de enzima sustrato hasta que se alcanzan sus concentraciones en estado estacionario. Después de que se ha alcanzado el estado estacionario, el consumidor puede romper una sección preferiblemente marcada del contenedor de múltiples cámaras y distribuir la mezcla en un molde dental. Se aplica el molde dental a los dientes durante un período de tiempo de 15 minutos a 45 minutos y se proporciona un beneficio de blanqueamiento efectivo.
- Las realizaciones de ejemplo de la invención por lo tanto incluyen por ejemplo paquetes, composiciones para el cuidado bucal, y métodos para blanquear los dientes, como se define en las reivindicaciones.
- La enzima que tiene actividad de perhidrolítica puede tener afinidad por un tejido oral y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 2.
- 10 El material deformable puede ser plástico o de aluminio. La solución líquida de baja viscosidad puede tener una viscosidad suficientemente baja para asegurar una mezcla eficiente con el contenido de la segunda cámara, por ejemplo, por debajo de 5,000 cps, por ejemplo por debajo de 500 cps. Puede estar comprendido un sustrato donante de acilo adicional que comprende un compuesto éster que tiene una solubilidad en agua de por lo menos 5 ppm a 25°C.
- 15 La fuente de peróxido se puede seleccionar de peróxidos sólidos y donantes de peróxido sólido y mezclas de los mismos, por ejemplo, seleccionadas de sales de peróxido o complejos (por ejemplo, como sales de peroxifosfato, peroxicarbonato, perborato, peroxisilicato, o persulfato, por ejemplo peroxifosfato de calcio, perborato de sodio, peróxido de carbonato de sodio, peroxifosfato de sodio y persulfato de potasio); hipocloritos; peróxido de urea; complejos de polímero de peróxido de hidrógeno tales como complejos de polímero de peróxido de hidrógeno – polivinil pirrolidona; peróxidos de metales, por ejemplo, peróxido de zinc y peróxido de calcio; por ejemplo un peróxido sólido seleccionado entre peróxido de urea, complejos de peróxido de hidrógeno-polivinilpirrolidona, percarbonato de sodio, perborato de sodio, y peróxidos de metales, por ejemplo, peróxido de zinc y peróxido de calcio.
- 20 La fuente de peróxido puede ser peróxido de urea. La fuente de peróxido puede comprender un complejo de peróxido de hidrógeno- polivinilpirrolidona.
- 25 Los ingredientes de las cámaras están presentes en cantidades suficientes para proporcionar, luego de mezcla, un agente de blanqueo en una cantidad y concentración efectiva para blanquear los dientes.
- El gelificante se puede seleccionar entre los gelificantes de carbómero (por ejemplo, Carbopol 971 P), gomas de polisacáridos, tales como goma de xantano, almidones alimentarios modificados, gelatina a base de animal o pescado, y sílices.
- 30 El gelificante puede ser específicamente un gelificante de carbómero.
- En los paquetes, la segunda cámara puede contener un gelificante en forma de polvo en una cantidad relativa para proporcionar una viscosidad de 100,000 a 150,000 cps, por ejemplo, aproximadamente 125,000 cps, luego de mezcla con el contenido de la primera cámara, por ejemplo, en la que el agente gelificante está presente en cantidades de desde 5% a 50% en peso de la mezcla final de los contenidos de las cámaras primera y segunda.
- 35 La primera cámara de los paquetes puede contener una solución acuosa de baja viscosidad que comprende una enzima que tiene actividad perhidrolítica y un regulador, y la segunda cámara contiene un gelificante, una fuente de peróxido, y un compuesto que contiene acetilo, todo en forma de polvo, de tal manera que cuando se rompe la barrera rompible y el contenido de las dos cámaras se dejan mezclar, el peróxido y el compuesto que contiene acetilo pueden reaccionar, la reacción se cataliza por la proteína que tiene actividad de perhidrolasa, para formar ácido peracético, en un gel extrudible formado por el líquido y el gelificante, cuyo gel extrudible luego se puede extrudir y se aplica a los dientes, por ejemplo, utilizando un molde o tira, durante un tiempo suficiente, por ejemplo, 10-30 minutos, para permitir que se blanqueen los dientes.
- 40 Los paquetes pueden comprender adicionalmente un dispositivo aplicador tal como un molde dental o banda para aplicar una mezcla de los contenidos de las cámaras primera y segunda a los dientes.
- 45 El paquete se puede configurar de tal manera que, cuando se suministra la mezcla, la abertura de la segunda cámara se une directamente a un molde para que la mezcla se extruya en el molde. La composición de cuidado oral de múltiples partes comprende una primera parte que está separada físicamente de la segunda parte durante almacenamiento y se combina con la segunda parte justo antes del uso, por ejemplo, dentro de 10 minutos de uso, en el que la primera parte comprende una enzima que tiene actividad perhidrolítica en la que la enzima comprende la SEQ ID NO: 1 y se proporciona en una solución de baja viscosidad, y la segunda parte comprende una fuente de peróxido, un gelificante y por lo menos un sustrato donante de acilo, en el que el sustrato donante de acilo es
- 50

triacetina, en el que la fuente de peróxido y por lo menos un sustrato donante de acilo reaccionan en presencia de la perhidrolasa para formar un perácido, y en el que el gelificante, el peróxido y el compuesto carboxílico están todos en forma de polvo.

5 La composición anterior en la que el donante de acilo es 1,2,3-triacetoxipropano (a veces mencionado aquí como triacetina o triacetato de glicerina).

Cualquiera de las composiciones anteriores en la que la fuente de peróxido es un peróxido sólido seleccionado entre el peróxido de urea, complejos de peróxido de hidrógeno -polivinilpirrolidona, percarbonato de sodio, perborato de sodio, y peróxidos de metales por ejemplo, peróxido de zinc y peróxido de calcio.

Cualquiera de las composiciones anteriores en las que la fuente de peróxido es peróxido de urea.

10 Cualquiera de las composiciones anteriores en la que la fuente de peróxido comprende un complejo de peróxido de hidrógeno -polivinilpirrolidona.

Cualquiera de las composiciones anteriores se puede empacar en un paquete como se ha descrito anteriormente,

15 También se abarca un método para blanqueamiento de dientes, que comprende la activación de una composición de cuidado oral de partes dos como se describió anteriormente, al combinar las dos partes, y aplicar una cantidad efectiva de la mezcla obtenida de esta manera a los dientes, por ejemplo, utilizando un aplicador, por ejemplo un molde dental o una tira, durante un tiempo suficiente, por ejemplo, por lo menos 10 minutos, por ejemplo 10-30 minutos, para blanquear los dientes.

20 Los ácidos peroxicarboxílicos ("perácidos") son conocidos como agentes antimicrobianos y de blanqueo efectivos. La Patente Estadounidense 5,302,375 otorgada a Viscio, D., divulga composiciones orales para blanquear que comprenden ácido peracético disuelto en un vehículo, en el que el ácido peracético se genera dentro del vehículo in situ al combinar agua, ácido acetilsalicílico, y un percarbonato de metal alcalino soluble en agua. La patente Estadounidense 5,279,816 otorgada a Church et al. divulga el uso de una composición que comprende ácido peracético para blanquear dientes manchados o decolorados. Las Patentes Estadounidenses 6,221,341 y 7,189,385 otorgadas a Montgomery, R., divulgan composiciones para blanquear los dientes de peroxi ácidos adecuados para uso en un método para blanquear los dientes. Más específicamente, una composición de ácido peracético se puede producir al combinar un precursor de peróxido de hidrógeno, un éster de ácido acético de glicerina, y agua para generar, a través de perhidrólisis química, ácido peracético.

30 La perhidrólisis enzimática no se describe en estas referencias. La Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense No. 2009-0311198 otorgada a Concar et al. divulga una composición oral que comprende una enzima de *M. smegmatis* que tiene actividad perhidrolítica para blanquear los dientes.

Muchas hidrolasas y esterasas, por ejemplo, lipasas, hidrolasas serina y esterasas de carbohidratos, catalizan la perhidrólisis, la formación reversible de perácidos de ácidos carboxílicos y peróxido de hidrógeno. Las perhidrolasas, esterasas, y lipasas generalmente contienen una tríada catalítica que consiste en una serina (Ser), un glutamato (Glu) o aspartato (Asp), y una histidina

35 (His). Muchas perhidrolasas (por ejemplo haloperoxidasas libre de metal), contienen una tríada catalítica Ser-His-Asp y catalizan la formación reversible de perácido a partir de peróxido de hidrógeno y ácidos carboxílicos. Sin estar limitado por la teoría, se considera que la perhidrólisis se lleva a cabo con un mecanismo similar a esterasa en el que un ácido carboxílico reacciona con la serina del sitio activo para formar un intermedio de enzima de acilo, que luego reacciona con peróxido de hidrógeno para formar un perácido.

40 Se han descrito en la técnica numerosas perhidrolasas. La inclusión de la variante específica de proteasa subtilisina Carlsberg que tienen actividad perhidrolítica en un producto de cuidado del cuerpo se describe en la Patente Estadounidense 7,510,859 otorgada a Wieland et al. Las enzimas perhidrolíticas más allá de las variantes de proteasas específicas no se describen ni existen ejemplos de trabajo que demuestren la producción enzimática de perácido como un agente beneficioso para el cuidado personal. Las Publicaciones de Solicitud de Patente Estadounidenses Nos. 2008-0176783A1; 2008-0176299A1; 2009-0005590A1; y 2010-0041752A1 otorgadas a DiCosimo et al. divulgan enzimas estructuralmente clasificadas como miembros de la familia CE-7 de esterasas de carbohidratos (es decir, cefalosporina C desacetilasas [CAHs] y acetil xilano esterasas [AXEs]) que se caracterizan por actividad perhidrolítica significativa para la conversión de sustratos de éster de ácido carboxílico (en presencia de una fuente de peroxígeno adecuada, tal como peróxido de hidrógeno) en ácidos peroxicarboxílicos en concentraciones suficientes para uso como un desinfectante y/o un agente de blanqueo. Se ha demostrado que algunos miembros de la familia CE-7 de esterasas de carbohidratos tienen actividad perhidrolítica suficiente para producir 4000 - 5000 ppm de ácido peracético a partir de ésteres de acetilo de alcoholes, dioles, y glicerolés en 1 minuto y hasta 9000 ppm entre 5 minutos y 30 minutos una vez se mezclan los componentes de reacción (DiCosimo

et al., U.S. 2009-0005590 A1). La publicación de solicitud de patente Estadounidense No. 2010-0087529 A1 describe enzimas CE-7 variantes que tienen actividad perhidrolítica mejorada.

5 En una realización, la invención utiliza un perhidrolasa que contiene el dominio catalítico de un miembro de la familia 7 de la esterasa de carbohidratos que tiene actividad perhidrolítica ("perhidrolasa CE-7"). Aunque las perhidrolasas CE-7 tienen actividad perhidrolítica excepcional, su uso en productos de cuidado personal cosméticos no se ha divulgado antes de la solicitud provisional anteriormente mencionada.

10 Los donantes de acilo adicionales a la triacetina en la presente invención se seleccionan de (i) uno o más ésteres de ácidos carboxílicos C<sub>2-18</sub>, por ejemplo ésteres de ácidos carboxílicos C<sub>2-6</sub>, que incluyen ácidos alquil carboxílicos lineales o ramificados inferiores, opcionalmente sustituidos con hidroxilo y/o alcoxi C<sub>1-4</sub> y (ii) mezclas de los mismos. Por ejemplo, los donantes de acilo adicionales incluyen sacáridos acilados, por ejemplo, acetilado sacáridos. En una realización particular, los ésteres para este uso pueden ser, por ejemplo, ésteres que tienen solubilidad en agua de por lo menos 5 ppm a 25°C.

15 Los donantes de acilo o de otros materiales opcionalmente se pueden encapsular. Existe una variedad de opciones de encapsulación bien conocidas en la técnica, tanto naturales como sintéticas. Los almidones modificados y goma árabe son particularmente bien adecuados ya que son de calidad alimenticia, relativamente económicos, rápidos para disolver, y pueden adsorber niveles bastante altos de aceites líquidos. Se necesita considerar cualquier impacto sobre la viscosidad final.

20 Como se señaló anteriormente, la invención puede comprender agentes gelificantes, por ejemplo, gelificantes de carbómero (por ejemplo, Carbopol 971P), gomas de polisacáridos, tales como goma xantano, almidones alimentarios modificados, gelatina a base de animal o pescado, y sílices. Las formulaciones en gel adhesivas para uso con los agentes de blanqueamiento dental se conocen en la técnica, por ejemplo como se describe en las patentes Estadounidenses 7,862,801; 5,746,598; 6,730,316; 7,128,899. El gelificante es útil para espesar soluciones de blanqueamiento a un punto en que no se desgastará un molde dental o de los dientes a las áreas de tejido blando. Esto permite que el agente blanqueador permanezca en contacto con los dientes por períodos prolongados de tiempo y proteja los tejidos blandos. El uso de un molde dental y un blanqueador viscoso permite una baja concentración de blanqueador para blanquear efectivamente los dientes de una persona durante un período de 1-2 semanas de tiempo con mínimo riesgo para el paciente. Los gelificantes para este uso se deben seleccionar y ajustar para proporcionar una viscosidad luego de aplicación de 100,000 a 150,000 cps, por ejemplo, aproximadamente 125,000 cps,

30 En una realización particular, el paquete o composición de múltiples partes como se describió anteriormente comprende un gelificante de carbómero, por ejemplo un polímero hidrófilo de ácido poliacrílico modificado tal como CARBOPOL® fabricado por Lubrizol. Los carbómeros son capaces de formar geles viscosos a concentraciones por encima de tan poco como 5% en peso.

35 Todos los ingredientes para uso en las formulaciones descritas aquí deben ser oralmente aceptables. Por "aceptable por vía oral", como el término se utiliza aquí se entiende un ingrediente que está presente en la formulación como se describe en una cantidad y forma que no hacen la formulación no segura para el uso en la cavidad oral.

La enzima que tiene actividad perhidrolítica comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: SEQ ID NO: 1.

40 En algunas realizaciones, la enzima que tiene actividad perhidrolítica comprende además un dominio de unión fusionado al terminal N o C de la enzima, dicho dominio tiene afinidad de unión para un tejido oral.

En algunas realizaciones, la enzima que tiene actividad perhidrolítica tiene afinidad por un tejido oral y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de: a) SEQ ID NO: 2.

45 En algunas realizaciones, la enzima inmovilizada es adsorbida en el material insoluble, atrapada en perlas insolubles, unida covalentemente al material insoluble mediante una reacción química, adjunta por dominio de unión del péptido que tiene afinidad de unión para el material insoluble, o atrapado en una matriz insoluble.

El peróxido de hidrógeno y triacetina se separan de la enzima que tiene actividad perhidrolítica. En algunas realizaciones, durante uso, la mezcla fluye a través del cartucho y entra en contacto con la enzima que tiene actividad perhidrolítica sobre las superficies, y la reacción se cataliza para producir rápidamente un perácido. En algunas realizaciones - después de uso - la mezcla se separa de nuevo de la enzima.

50 Como se utiliza en todo, los rangos se utilizan como una forma abreviada para describir todos y cada valor que está dentro del rango. Cualquier valor dentro del intervalo se puede seleccionar como el terminal del rango.

A menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes y cantidades expresados aquí y en otros lugares en la especificación se deben entender que se refieren a porcentajes en peso. Las cantidades dadas se basan en el peso activo del material.

**Ejemplos**

**5 Ejemplo 1**

En un paquete de dos cámaras, 1.0 mL de regulador de fosfato de pH 7 que contiene 0.04 mg de enzima perhidrolasa se almacena por separado a partir de un polvo de múltiples componentes. El polvo de múltiples componentes se ilustra en las Tablas 1A, 1B y 1C, y comprende la triacetina y sabor encapsulado, peróxido de urea granular, y un gelificante de carbómero. La relación de polvos bien mezclados, 1A:1B:1C, en este ejemplo es 92.3:1.7:6. Las dos cámaras están separadas con una barrera sellada por calor impermeable al agua que es menos fuerte que los sellos externos de todo el paquete (véase por ejemplo figura 1). Para preparar para uso, el consumidor presiona sobre la cámara de regulador/enzima, que rompe el sello rompible interno y empuja el regulador/enzima en la cámara de polvo. Los polvos se mezclan rápidamente con el líquido, disolviendo la fuente de peróxido, el almidón con triacetina y sabor adsorbido, y, más lentamente, la hidratación del agente gelificante. Después de varios segundos de mezcla de estos componentes, el gel se ha formado efectivamente, y está listo para ser aplicado a un molde. Aproximadamente 0.5 gramos del gel recién formado se aplica tanto a un dispositivo de suministro superior e inferior, para proporcionar una dosis de 4.3 mg de peróxido de urea (equivalente a 1.5 mg de peróxido de hidrógeno), 10 mg de triacetina, y 0.01 mg de enzima hidrolasa.

Al abrir un agujero en el paquete, a través de una abertura marcada previamente (véase figura 1), el usuario puede aplicar el gel a un molde, y luego llevar el molde durante 20-30 minutos. Alternativamente, el gel se puede aplicar a una banda flexible, tal como un polietileno flexible, no poroso o una película lentamente soluble.

TABLA 1A - Triacetina encapsulada

Ingrediente	Peso %
Almidón (CAPSUL®, National Starch)	94.6
Triacetina	4.3
Azúcar	1.1
Total	100

TABLA 1B - Peróxido

Ingrediente	Peso %
Gránulos de peróxido de urea, 5-10 micras	100

25

TABLA 1C - Gelificante Sólido

Ingrediente	Peso %
Gelificante de carbómero (CARBOPOL® 971P, Lubrizol)	100

**Ejemplo 2**

Una enzima perhidrolítica de ejemplo se inmovilizó sobre una matriz permeable sólida. La matriz se cargó en una jeringa y una solución que comprende peróxido de hidrógeno y triacetina se empuja a través de la matriz para generar y suministrar ácido peracético (PAA).

30

## ES 2 598 082 T3

5 La matriz de enzima prototipo se preparó como sigue: 0.1 g de polvo de hidroxiapatita se incubó con 1500 microlitros de enzima 5 micromolar que tiene una región perhidrolítica y un dominio de unión a hidroxiapatita, en 10 mM pH 7.2 durante 1 hora a 37°C. El polvo luego se lavó 3 veces con 1 ml de regulador de fosfato 10 mM, cada vez girando hacia abajo, pipeteando líquido, resuspendiendo en regulador, y repitiendo. El polvo se volvió a suspender en 500 microlitros de regulador de fosfato 10 mM y se cargó en una jeringa de 3 ml con una punta de filtro de jeringa de 25 m (5 micras de membrana), y el exceso de líquido se suministra a través del filtro.

10 Se cargaron 500 microlitros de regulador de reacción que comprende regulador de fosfato 100 mM, triacetan 100 mM, y peróxido de hidrógeno 100 mM en la jeringa, suministrado a través del filtro, y se recoge. Se recogieron 90 microlitros de producto, luego se detuvo la reacción con 40 microlitros de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1,3 M. Luego la mezcla resultante se diluyó 1:10 en regulador de fosfato y se agregó reactivo de detección, se incubaron 10 minutos y se leyó a A<sub>405</sub> nm. La proporción de PAA generada se midió. Luego el procedimiento se repitió sin enzima, como un control.

Aproximadamente 900 ppm de PAA se generaron por este método, en comparación con 32 ppm sin la enzima perhidrolasa. Los reactivos estaban en contacto con la enzima inmovilizada por menos de 60 segundos:

Tabla 2A

Muestra	PPA (ppm)	Desviación Estándar
Enzima	903.818	122.922
Sin enzima	32.438	2.414

15

Se repitió el experimento, tres veces con enzima, tres veces sin; lo que permite no más de 15 segundos de contacto con la enzima. El PAA fue producido consistentemente a niveles de ca. 300-350 ppm con enzima, y aproximadamente 65 ppm sin. Los resultados se describen a continuación en la Tabla 2B.

Tabla 2B

Muestra	PPA (ppm)	Desviación Estándar
Enzima 1	363.380	74.462
Enzima 2	356.309	43.188
Enzima 3	308.960	55.096
Sin enzima 1	66.066	2.663
Sin enzima 2	63.299	0.533
Sin enzima 3	65.759	0.533

20

Se obtuvieron resultados similares utilizando una jeringa más grande (10 ml):

Tabla 2C

Muestra	PPA (ppm)	Desviación Estándar
Enzima	333.864	65.987
Sin enzima	62.223	1.399

La reacción en presencia de la enzima inmovilizada, de esta manera procede de forma reproducible, rápida y efectiva, para proporcionar niveles de PAA, que son muchas veces los niveles necesarios para matar bacterias, y serían suficientes para blanquear los dientes.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5 <110> Colgate Palmolive  
Boyd, Thomas J.  
Xu, Guofeng  
Adams, Richard  
Pierce, Robert
- 10 Samaroo, Derek  
Viscio, David  
Fosser, Kari  
Wang, Hong  
DiCosimo, Robert
- 15 <120> Sistema que proporciona una reacción catalizada por perhidrolasa  
<130> 9434-00-WO-OC  
<150> US 61/577,529  
<151> 2011-12-19  
<160> 197
- 20 <170> PatentIn version 3.5  
<210> 1  
<211> 325  
<212> PRT  
<213> Thermotoga maritima
- 25 <400> 1

ES 2 598 082 T3

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro  
1                   5                   10                   15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu  
                 20                   25                   30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu  
          35                   40                   45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr  
      50                   55                   60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu  
65                   70                   75                   80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg  
                 85                   90                   95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys  
         100                   105                   110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp  
      115                   120                   125

ES 2 598 082 T3

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe  
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val  
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln  
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly  
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu  
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val  
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg  
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val  
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu  
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr  
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu  
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys  
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly  
 325

<210> 2

<211> 375

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<220>

<221> CARACTERÍSTICA\_MISC

<222> (1)..(325)

<223> perhidrolasa variante de Thermotoma maritima C277S

<220>

<221> CARACTERÍSTICA\_MISC

5 <222> (326)..(375)

<223> Dominio objetivo de superficie oral

<400> 2

```

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1                               5                               10                               15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20                               25                               30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35                               40                               45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50                               55                               60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65                               70                               75                               80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85                               90                               95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100                              105

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115                              120                              125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130                              135                              140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145                              150                              155                              160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165                              170                              175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180                              185                              190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu
 195                              200                              205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val

```

ES 2 598 082 T3

210	215	220
Asp Thr His Pro Tyr	Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg	
225	230	235 240
Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val		
	245	250 255
Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu		
	260	265 270
Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr		
	275	280 285
Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu		
	290	295 300
Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys		
305	310	315 320
Leu Phe Glu Lys Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly		
	325	330 335
Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Thr Lys Pro Pro Arg Thr Pro Thr Ala		
	340	345 350
Asn Thr Ser Arg Pro His His Asn Phe Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser		
	355	360 365
Pro His His His His His His		
	370	375
<del>Leu Pro Thr Met Gly Asp Arg Ala Tyr Leu Phe Phe Cys Pro Ile Phe</del>		
<del>305</del>	<del>310</del>	<del>315 320</del>

<210> 29

<211> 20

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 29

Ala His Pro Glu Ser Leu Gly Ile Lys Tyr Ala Leu Asp Gly Asn Ser
1 5 10 15

Asp Pro His Ala
20

<210> 30

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

5 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 30

```

Ala Ser Val Ser Asn Tyr Pro Pro Ile His His Leu Ala Thr Ser Asn
 1           5           10           15
Thr Thr Val Asn
                20
    
```

<210> 31

10 <211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

15 <400> 31

```

Asp Glu Cys Met Glu Pro Leu Asn Ala Ala His Cys Trp Arg
 1           5           10
    
```

<210> 32

<211> 14

<212> PRT

20 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 32

```

Asp Glu Cys Met His Gly Ser Asp Val Glu Phe Cys Thr Ser
 1           5           10
    
```

25 <210> 33

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

5 <400> 33

Asp Leu Cys Ser Met Gln Met Met Asn Thr Gly Cys His Tyr  
 1 5 10

<210> 34

<211> 14

<212> PRT

10 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 34

Asp Leu Cys Ser Ser Pro Ser Thr Trp Gly Ser Cys Ile Arg  
 1 5 10

15 <210> 35

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética

<400> 35

Asp Pro Asn Glu Ser Asn Tyr Glu Asn Ala Thr Thr Val Ser Gln Pro  
 1 5 10 15

Thr Arg His Leu  
 20

<210> 36

<211> 20

25 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

ES 2 598 082 T3

<223> Construcción sintética

<400> 36

```
Glu Pro Thr His Pro Thr Met Arg Ala Gln Met His Gln Ser Leu Arg
1           5           10           15

Ser Ser Ser Pro
          20
```

<210> 37

5 <211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

10 <223> Construcción sintética

<400> 37

```
Gly Asn Thr Asp Thr Thr Pro Pro Asn Ala Val Met Glu Pro Thr Val
1           5           10           15

Gln His Lys Trp
          20
```

<210> 38

<211> 15

15 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 38

```
Asn Gly Pro Asp Met Val Gln Ser Val Gly Lys His Lys Asn Ser
1           5           10           15
```

20

<210> 39

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25 <220>

<223> Construcción sintética

ES 2 598 082 T3

<400> 39

Asn Gly Pro Glu Val Arg Gln Ile Pro Ala Asn Phe Glu Lys Leu  
1 5 10 15

<210> 40

<211> 20

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 40

Asn Asn Thr Ser Ala Asp Asn Pro Pro Glu Thr Asp Ser Lys His His  
1 5 10 15

10

Leu Ser Met Ser  
20

<210> 41

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 41

Asn Asn Thr Trp Pro Glu Gly Ala Gly His Thr Met Pro Ser Thr Asn  
1 5 10 15

Ile Arg Gln Ala  
20

<210> 42

20 <211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

25 <400> 42

ES 2 598 082 T3

Asn Pro Thr Ala Thr Pro His Met Lys Asp Pro Met His Ser Asn Ala  
1 5 10 15

His Ser Ser Ala  
20

<210> 43

<211> 20

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 43

Asn Pro Thr Asp His Ile Pro Ala Asn Ser Thr Asn Ser Arg Val Ser  
1 5 10 15

Lys Gly Asn Thr  
20

10 <210> 44

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética

<400> 44

Asn Pro Thr Asp Ser Thr His Met Met His Ala Arg Asn His Glu  
1 5 10 15

<210> 45

20 <211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

25 <400> 45

ES 2 598 082 T3

Gln His Cys Ile Thr Glu Arg Leu His Pro Pro Cys Thr Lys  
1 5 10

<210> 46

<211> 14

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 46

Thr Pro Cys Ala Pro Ala Ser Phe Asn Pro His Cys Ser Arg  
1 5 10

10 <210> 47

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética

<400> 47

Thr Pro Cys Ala Thr Tyr Pro His Phe Ser Gly Cys Arg Ala  
1 5 10

<210> 48

<211> 20

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 48

Trp Cys Thr Asp Phe Cys Thr Arg Ser Thr Pro Thr Ser Thr Ser Arg  
1 5 10 15

Ser Thr Thr Ser  
20

25

<210> 49

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

5 <400> 49

Ala Pro Pro Leu Lys Thr Tyr Met Gln Glu Arg Glu Leu Thr Met Ser  
1 5 10 15

Gln Asn Lys Asp  
20

<210> 50

<211> 20

<212> PRT

10 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 50

Glu Pro Pro Thr Arg Thr Arg Val Asn Asn His Thr Val Thr Val Gln  
1 5 10 15

Ala Gln Gln His  
20

15 <210> 51

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

20 <223> Construcción sintética

<400> 51

Gly Tyr Cys Leu Arg Gly Asp Glu Pro Ala Val Cys Ser Gly  
1 5 10

<210> 52

<211> 20

25 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 52

Leu Ser Ser Lys Asp Phe Gly Val Thr Asn Thr Asp Gln Arg Thr Tyr  
1 5 10 15

Asp Tyr Thr Thr  
20

5

<210> 53

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 53

Asn Phe Cys Glu Thr Gln Leu Asp Leu Ser Val Cys Thr Val  
1 5 10

<210> 54

15 <211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

20 <400> 54

Asn Thr Cys Gln Pro Thr Lys Asn Ala Thr Pro Cys Ser Ala  
1 5 10

<210> 55

<211> 20

<212> PRT

25 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 55

ES 2 598 082 T3

Pro Ser Glu Pro Glu Arg Arg Asp Arg Asn Ile Ala Ala Asn Ala Gly  
1 5 10 15

Arg Phe Asn Thr  
20

<210> 56

<211> 18

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 56

Thr His Asn Met Ser His Phe Pro Pro Ser Gly His Pro Lys Arg Thr  
1 5 10 15

Ala Thr

10 <210> 57

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética

<400> 57

Thr Thr Cys Pro Thr Met Gly Thr Tyr His Val Cys Trp Leu  
1 5 10

<210> 58

<211> 20

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 58

ES 2 598 082 T3

Tyr Cys Ala Asp His Thr Pro Asp Pro Ala Asn Pro Asn Lys Ile Cys  
1 5 10 15

Gly Tyr Ser His  
20

<210> 59

<211> 20

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 59

Ala Ala Asn Pro His Thr Glu Trp Asp Arg Asp Ala Phe Gln Leu Ala  
1 5 10 15

Met Pro Pro Lys  
20

10

<210> 60

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 60

Asp Leu His Pro Met Asp Pro Ser Asn Lys Arg Pro Asp Asn Pro Ser  
1 5 10 15

Asp Leu His Thr  
20

<210> 61

20 <211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

25 <400> 61

ES 2 598 082 T3

Glu Ser Cys Val Ser Asn Ala Leu Met Asn Gln Cys Ile Tyr  
1 5 10

<210> 62

<211> 20

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 62

His Asn Lys Ala Asp Ser Trp Asp Pro Asp Leu Pro Pro His Ala Gly  
1 5 10 15

Met Ser Leu Gly  
20

10 <210> 63

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética

<400> 63

Leu Asn Asp Gln Arg Lys Pro Gly Pro Pro Thr Met Pro Thr His Ser  
1 5 10 15

Pro Ala Val Gly  
20

<210> 64

<211> 14

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 64

Asn Thr Cys Ala Thr Ser Pro Asn Ser Tyr Thr Cys Ser Asn  
1 5 10

25

<210> 65

<211> 14

<212> PRT

<213> secuencia artificial

5 <220>

<223> Construcción sintética

<400> 65

Ser Asp Cys Thr Ala Gly Leu Val Pro Pro Leu Cys Ala Thr  
 1 5 10

<210> 66

10 <211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

15 <400> 66

Thr Ile Glu Ser Ser Gln His Ser Arg Thr His Gln Gln Asn Tyr Gly  
 1 5 10 15

Ser Thr Lys Thr  
 20

<210> 67

<211> 20

<212> PRT

20 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

<400> 67

Val Gly Thr Met Lys Gln His Pro Thr Thr Thr Gln Pro Pro Arg Val  
 1 5 10 15

Ser Ala Thr Asn  
 20

25 <210> 68

<211> 20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Construcción sintética

5 <400> 68

**Tyr Ser Glu Thr Pro Asn Asp Gln Lys Pro Asn Pro His Tyr Lys Val**  
**1 5 10 15**

**Ser Gly Thr Lys**  
**20**

<210> 69

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 69

**Asn Gly Asn Asn His Thr Asp Ile Pro Asn Arg Ser Ser Tyr Thr Gly**  
**1 5 10 15**

**Gly Ser Phe Ala**  
**20**

15 <210> 70

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 70

**Thr Met Thr Asn His Val Tyr Asn Ser Tyr Thr Glu Lys His Ser Ser**  
**1 5 10 15**

**Thr His Arg Ser**

20

<210> 71

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 71

Thr Thr Tyr His Tyr Lys Asn Ile Tyr Gln Glu Ser Tyr Gln Gln Arg  
1 5 10 15

Asn Pro Ala Val  
20

<210> 72

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 72

Val Glu Pro Ala Thr Lys Asn Met Arg Glu Ala Arg Ser Ser Thr Gln  
1 5 10 15

Met Arg Arg Ile  
20

15

<210> 73

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 73

Tyr Leu Leu Pro Lys Asp Gln Thr Thr Ala Pro Gln Val Thr Pro Ile  
1 5 10 15

Val Gln His Lys  
20

<210> 74

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 74

Ala Ser Asn Leu Asp Ser Thr Phe Thr Ala Ile Asn Thr Pro Ala Cys  
1 5 10 15

Cys Thr

<210> 75

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 75

Glu Phe Pro Tyr Tyr Asn Asp Asn Pro Pro Asn Pro Glu Arg His Thr  
1 5 10 15

Leu Arg

15

<210> 76

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 76

Gly Met Pro Thr Arg Tyr Tyr His Asn Thr Pro Pro His Leu Thr Pro  
1 5 10 15

Lys Phe

<210> 77

25 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 77

```

His Lys Asn Ala Ile Gln Pro Val Asn Asp Ala Thr Thr Leu Asp Thr
1           5           10           15
Thr Met
    
```

<210> 78

<211> 15

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 78

```

Ala Val Val Pro Ala Asp Leu Asn Asp His Ala Asn His Leu Ser
1           5           10           15
    
```

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 79

```

Asp Leu Gly Thr Phe Pro Asn Arg Thr Leu Lys Met Ala Ala His
1           5           10           15
    
```

<210> 80

25 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 80

Phe Asp Gly Ile Gly Leu Gly Thr Ala Thr Arg His Gln Asn Arg  
 1 5 10 15

<210> 81

5 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

10 <400> 81

Gln Ala Ala Gln Val His Met Met Gln His Ser Arg Pro Thr Thr  
 1 5 10 15

<210> 82

<211> 18

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 82

Ser Glu Ala Arg Ala Arg Thr Phe Asn Asp His Thr Thr Pro Met Pro  
 1 5 10 15

Ile Ile

20 <210> 83

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 83

ES 2 598 082 T3

Glu Leu Asp His Asp Ser Arg His Tyr Met Asn Gly Leu Gln Arg Lys  
1 5 10 15

Val Thr

<210> 84

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 84

Gly Pro Gln His Val Leu Met Gln Asp Thr His Gln Gly Tyr Ala Phe  
1 5 10 15

Asp Asn

10 <210> 85

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 85

Thr Thr Gly Ser Ser Ser Gln Ala Asp Thr Ser Ala Ser Met Ser Ile  
1 5 10 15

Val Pro Ala His  
20

<210> 86

<211> 18

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 86

Lys Ala Pro Ile Ala Asn Met Leu Gln Pro His Ser Tyr Gln Tyr Ser  
 1 5 10 15

Val Ala

<210> 87

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 87

Thr Tyr Gln Gly Val Pro Ser Trp Pro Ala Val Ile Asp Asp Ala Ile  
 1 5 10 15

Arg Arg

10 <210> 88

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 88

Val Asn Pro Asn Trp Val Glu Thr Gln Ala Leu His Gln Pro Pro Gly  
 1 5 10 15

Asn Thr

<210> 89

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 89

ES 2 598 082 T3

Asp His Asn Asn Arg Gln His Ala Val Glu Val Arg Glu Asn Lys Thr  
1 5 10 15

His Thr Ala Arg  
20

<210> 90

<211> 18

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 90

Ile Tyr Pro Asn Glu Ser Met Ser Thr Ser Asn Val Arg Gly Pro Tyr  
1 5 10 15

His Pro

10 <210> 91

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 91

His Asp Pro Asn His Leu Thr His Gln Ala Arg Thr Ile Tyr Arg Asn  
1 5 10 15

Ala Asn His Thr  
20

<210> 92

<211> 15

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 92

ES 2 598 082 T3

Ser Asn Ala Thr Met Tyr Asn Ile Gln Ser His Ser His His Gln  
 1 5 10 15

<210> 93

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 93

Ala Asn Glu Leu Ser Thr Tyr Ala Gln Thr Asn Pro Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

10 <210> 94

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 94

Asp Thr Ile His Pro Asn Lys Met Lys Ser Pro Ser Ser Pro Leu  
 1 5 10 15

<210> 95

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 95

Ala Pro Pro Thr Tyr Gln Thr Ala Ser Tyr Pro His Asn Leu Pro Ser  
 1 5 10 15

Lys Arg Lys Met  
 20

25

<210> 96

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

5 <400> 96

Gln Val Pro Asp Tyr Leu Ser Pro Thr His Gln Lys Lys Ala Phe Leu  
1 5 10 15

Glu Ile Pro Thr  
20

<210> 97

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 97

Thr Asn Asp Leu His Ala Asn Pro Phe Thr Gly Thr Tyr Ile Ala Pro  
1 5 10 15

Asp Pro Thr Ser  
20

15 <210> 98

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 98

His Lys Asn Glu Asn Ile Met Gln Tyr Asn Val Asn Asp Arg Trp His  
1 5 10 15

Ile Thr Pro Ala  
20

<210> 99

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

5 <400> 99

Ile Asp Gly Pro His His Ser Pro Val His Arg Tyr His Thr Pro Ser  
 1 5 10 15

Ile Thr

<210> 100

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 100

Ala Ile Glu Tyr Gln His Ser Ala Thr Thr Pro Trp Thr Met Arg Thr  
 1 5 10 15

Arg Leu Pro Pro  
 20

15 <210> 101

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 101

Glu Phe Tyr Pro Phe Ala Glu Val Pro Pro Glu Lys Ser Gly Ile Gly  
 1 5 10 15

Arg Gln Val Phe  
 20

<210> 102

<211> 20

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 102

Gly Val His Gln Tyr Ser Arg Pro Thr Val Pro Ser Tyr Leu Trp Thr  
 1 5 10 15

Ser Gly Gln His  
 20

5

<210> 103

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 103

Gly Tyr Gln Pro His Tyr Val Asp His Thr Ile Gly Trp Gln Pro Met  
 1 5 10 15

Ile Arg Pro Asn  
 20

<210> 104

15 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

20 <400> 104

Gln Phe Asn Gln Thr Ser His Ser Phe Met His Gly Thr Ser Gly Tyr  
 1 5 10 15

Val Pro Gly Lys  
 20

<210> 105

<211> 20

<212> PRT

ES 2 598 082 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 105

```
Ser Phe Ser Trp His Arg Gly Asp Trp Glu Leu Gly His Gln Ser Lys
 1           5           10           15
Thr Met Gly Met
                20
```

5

<210> 106

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 106

```
Ser Met Trp His Asp Ile Thr Lys Arg Tyr Arg Asn Pro Ser Glu Met
 1           5           10           15
Val Ser Ala Tyr
                20
```

<210> 107

15 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

20 <400> 107

```
Thr His Gly Asn Lys His Gln Ser Trp Thr Tyr Pro Ser Glu Ile Asn
 1           5           10           15
His Lys Asn Tyr
                20
```

<210> 108

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 108

Trp His Glu Pro His Gln Phe Ser Gly Glu Asn Thr Asp Tyr Ser Ser  
1 5 10 15

Ser Met Gly Thr  
20

5

<210> 109

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 109

Thr His Gly Asn Lys His Gln Ser Trp Thr Tyr Pro Ser Glu Ile Asn  
1 5 10 15

His Lys Asn Tyr  
20

<210> 110

15 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

20 <400> 110

Asp Gly Tyr Lys Leu Gln Thr Ser Leu Asp Trp Gln Met Trp Asn Pro  
1 5 10 15

<210> 111

<211> 16

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 598 082 T3

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 111

**Phe Pro Ser Lys Trp Tyr Asn His His Arg His Ile Thr Gly His Val**  
**1 5 10 15**

<210> 112

5 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

10 <400> 112

**Gly Gly Met Gly Ala Leu Glu Ser Tyr Arg Gln Trp Asn His Leu Ala**  
**1 5 10 15**

<210> 113

<211> 16

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 113

**Gly Ile Asn Lys Gly Gln Arg Pro Pro Trp Glu Ser Trp His Glu Asn**  
**1 5 10 15**

20 <210> 114

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 114

**Gly Tyr Gly Gln Tyr Val Ser Gln Gln Thr Trp Ala His Ser Asn Lys**  
**1 5 10 15**

<210> 115

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 115

His Asp His Leu Ser Trp Trp Gly Gln Phe Asp Arg Gln Asn Leu Leu  
1 5 10 15

<210> 116

<211> 16

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 116

Met Pro Gly His Gln Glu Ser Ile Lys Val Gln Asn Trp Asn Arg Val  
1 5 10 15

<210> 117

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 117

Asn Leu His Ser Pro Trp Pro Ser His Ala Ala His His Trp Ser Thr  
1 5 10 15

<210> 118

25 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

ES 2 598 082 T3

<400> 118

Asn Gln Gln Met Lys Leu Val Pro Gln His Trp His Arg Ala Gln Pro  
1 5 10 15

<210> 119

<211> 16

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido de unión de superficie sintético

<400> 119

10 Ser Glu Lys Trp Phe Asn Pro Gly Pro Trp Pro Lys Leu Ala Thr Gln  
1 5 10 15

<210> 120

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> construcción sintética

<400> 120

Ser Ser Arg Pro Asn Gly Asn Asn His Thr Asp Ile Pro Asn Arg Ser  
1 5 10 15

Ser Tyr Thr Gly Gly Ser Phe Ala Lys  
20 25

<210> 121

20 <211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

25 <400> 121

ES 2 598 082 T3

Ser Ser Arg Pro Thr Met Thr Asn His Val Tyr Asn Ser Tyr Thr Glu  
1 5 10 15

Lys His Ser Ser Thr His Arg Ser Lys  
20 25

<210> 122

<211> 25

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 122

Ser Ser Arg Pro Thr Thr Tyr His Tyr Lys Asn Ile Tyr Gln Glu Ser  
1 5 10 15

Tyr Gln Gln Arg Asn Pro Ala Val Lys  
20 25

10 <210> 123

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> construcción sintética

<400> 123

Ser Ser Arg Pro Val Glu Pro Ala Thr Lys Asn Met Arg Glu Ala Arg

1 5 10 15

Ser Ser Thr Gln Met Arg Arg Ile Lys  
20 25

<210> 124

<211> 25

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

ES 2 598 082 T3

<400> 124

Ser Ser Arg Pro Tyr Leu Leu Pro Lys Asp Gln Thr Thr Ala Pro Gln  
1 5 10 15

Val Thr Pro Ile Val Gln His Lys Lys  
20 25

<210> 125

<211> 23

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 125

Ser Ser Arg Pro Glu Phe Pro Tyr Tyr Asn Asp Asn Pro Pro Asn Pro  
1 5 10 15

Glu Arg His Thr Leu Arg Lys  
20

10

<210> 126

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> construcción sintética

<400> 126

Ser Ser Arg Pro Asp Leu Gly Thr Phe Pro Asn Arg Thr Leu Lys Met  
1 5 10 15

Ala Ala His Lys  
20

<210> 127

20 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

ES 2 598 082 T3

<400> 127

Ser Ser Arg Pro Phe Asp Gly Ile Gly Leu Gly Thr Ala Thr Arg His  
1 5 10 15

Gln Asn Arg Lys  
20

<210> 128

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 128

Ser Ser Arg Pro Gln Ala Ala Gln Val His Met Met Gln His Ser Arg  
1 5 10 15

Pro Thr Thr Lys  
20

10

<210> 129

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> construcción sintética

<400> 129

Ser Ser Arg Pro Ser Glu Ala Arg Ala Arg Thr Phe Asn Asp His Thr  
1 5 10 15

Thr Pro Met Pro Ile Ile Lys  
20

<210> 130

20 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

ES 2 598 082 T3

<400> 130

Ser Ser Arg Pro Glu Leu Asp His Asp Ser Arg His Tyr Met Asn Gly

1 5 10 15

Leu Gln Arg Lys Val Thr Lys  
20

<210> 131

<211> 23

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 131

Ser Ser Arg Pro Gly Pro Gln His Val Leu Met Gln Asp Thr His Gln  
1 5 10 15

Gly Tyr Ala Phe Asp Asn Lys  
20

10

<210> 132

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> construcción sintética

<400> 132

Ser Ser Arg Pro Thr Thr Gly Ser Ser Ser Gln Ala Asp Thr Ser Ala  
1 5 10 15

Ser Met Ser Ile Val Pro Ala His Lys  
20 25

<210> 133

20 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

ES 2 598 082 T3

<400> 133

Ser Ser Arg Pro Thr Tyr Gln Gly Val Pro Ser Trp Pro Ala Val Ile  
1 5 10 15

Asp Asp Ala Ile Arg Arg Lys  
20

<210> 134

<211> 23

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 134

Ser Ser Arg Pro Val Asn Pro Asn Trp Val Glu Thr Gln Ala Leu His  
1 5 10 15

Gln Pro Pro Gly Asn Thr Lys  
20

10

<210> 135

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> construcción sintética

<400> 135

Ser Ser Arg Pro Ile Tyr Pro Asn Glu Ser Met Ser Thr Ser Asn Val  
1 5 10 15

Arg Gly Pro Tyr His Pro Lys  
20

<210> 136

20 <211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

ES 2 598 082 T3

<400> 136

Ser Ser Arg Pro His Asp Pro Asn His Leu Thr His Gln Ala Arg Thr  
 1 5 10 15

Ile Tyr Arg Asn Ala Asn His Thr Lys  
 20 25

<210> 137

<211> 25

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 137

10 Ser Ser Arg Pro Ala Pro Pro Thr Tyr Gln Thr Ala Ser Tyr Pro His  
 1 5 10 15

Asn Leu Pro Ser Lys Arg Lys Met Lys  
 20 25

<210> 138

<211> 25

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 138

Ser Ser Arg Pro Gln Val Pro Asp Tyr Leu Ser Pro Thr His Gln Lys  
 1 5 10 15

Lys Ala Phe Leu Glu Ile Pro Thr Lys  
 20 25

20 <210> 139

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 598 082 T3

<223> construcción sintética

<400> 139

```
Ser Ser Arg Pro His Lys Asn Glu Asn Ile Met Gln Tyr Asn Val Asn
1          5          10          15

Asp Arg Trp His Ile Thr Pro Ala Lys
          20          25
```

<210> 140

5 <211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

10 <400> 140

```
Ser Asn Ala Thr Met Tyr Asn Ile Gln Ser His Ser His His Gln
1          5          10          15
```

<210> 141

<211> 15

<212> PRT

15 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 141

```
Gln Ala Ala Gln Val His Met Met Gln His Ser Arg Pro Thr Thr
1          5          10          15
```

20 <210> 142

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

25 <223> construcción sintética

<400> 142

```
His Asp Pro Tyr Thr Met Lys Ser Ala Leu Arg Gln Ser Thr Ser
1          5          10          15
```

<210> 143

<211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

5 <220>

<223> construcción sintética

<400> 143

Asp Leu Gly Thr Phe Pro Asn Arg Thr Leu Lys Met Ala Ala His  
1 5 10 15

<210> 144

10 <211> 15

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

15 <400> 144

Asp Thr Ile His Pro Asn Lys Met Lys Ser Pro Ser Ser Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 145

<211> 15

<212> PRT

20 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 145

Gly Ser Asn Asn His Leu Pro Ser Thr Val Pro Arg Leu Thr Val  
1 5 10 15

25 <210> 146

<211> 18

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

ES 2 598 082 T3

<223> construcción sintética

<400> 146

**Ser Asn Pro Ile Pro Asn Phe Ala His Asp Leu Arg His Ser Lys Tyr**  
**1 5 10 15**

**Asn Ser**

<210> 147

5 <211> 18

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

10 <400> 147

**Thr Lys Pro Pro Arg Thr Pro Thr Ala Asn Thr Ser Arg Pro His His**  
**1 5 10 15**

**Asn Phe**

<210> 148

<211> 20

<212> PRT

15 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 148

**Ala Asn Ser Gly Phe Pro Ile Trp Leu Gln Lys Tyr Pro Trp Ser Glu**  
**1 5 10 15**

**Val Gln Gln Glu**  
**20**

20 <210> 149

<211> 19

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

25 <223> construcción sintética

ES 2 598 082 T3

<400> 149

Ala Thr Pro Arg Leu Thr Pro Glu Ala His His Lys Ala Gly Asn Trp  
1 5 10 15

Tyr Ala Ser

<210> 150

<211> 20

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 150

Ala Thr Pro Ser Gln His Arg Tyr Gly Leu Met Gln Asn His Ala Pro  
1 5 10 15

Asn Gly Ile Glu  
20

10

<210> 151

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15 <220>

<223> construcción sintética

<400> 151

Gly Met Gly Ser Glu Val Leu Ser Gln Tyr Pro Gln Ala Pro Val Gly  
1 5 10 15

<210> 152

20 <211> 21

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

25 <400> 152

ES 2 598 082 T3

Thr Thr Tyr His Tyr Lys Asn Ile Tyr Gln Glu Ser Tyr Gln Gln Arg  
1 5 10 15

Asn Pro Ala Val Lys  
20

<210> 153

<211> 16

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 153

Ser Asn Ala Thr Met Tyr Asn Ile Gln Ser His Ser His His Gln Lys  
1 5 10 15

10 <210> 154

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> construcción sintética

<400> 154

Gln Ala Ala Gln Val His Met Met Gln His Ser Arg Pro Thr Thr Lys  
1 5 10 15

<210> 155

<211> 16

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 155

25 His Asp Pro Tyr Thr Met Lys Ser Ala Leu Arg Gln Ser Thr Ser Lys  
1 5 10 15

<210> 156

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

5 <400> 156

Asp Leu Gly Thr Phe Pro Asn Arg Thr Leu Lys Met Ala Ala His Lys  
 1 5 10 15

<210> 157

<211> 16

<212> PRT

10 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 157

Asp Thr Ile His Pro Asn Lys Met Lys Ser Pro Ser Ser Pro Leu Lys  
 1 5 10 15

15 <210> 158

<211> 16

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

20 <223> construcción sintética

<400> 158

Gly Ser Asn Asn His Leu Pro Ser Thr Val Pro Arg Leu Thr Val Lys  
 1 5 10 15

<210> 159

<211> 19

25 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 159

**Ser Asn Pro Ile Pro Asn Phe Ala His Asp Leu Arg His Ser Lys Tyr**  
 1 5 10 15

**Asn Ser Lys**

<210> 160

<211> 19

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 160

**Thr Lys Pro Pro Arg Thr Pro Thr Ala Asn Thr Ser Arg Pro His His**  
 1 5 10 15

**Asn Phe Lys**

10 <210> 161

<211> 21

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> construcción sintética

<400> 161

**Ala Asn Ser Gly Phe Pro Ile Trp Leu Gln Lys Tyr Pro Trp Ser Glu**  
 1 5 10 15

**Val Gln Gln Glu Lys**  
 20

<210> 162

<211> 21

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 162

Ala Thr Pro Ser Gln His Arg Tyr Gly Leu Met Gln Asn His Ala Pro  
 1 5 10 15

Asn Gly Ile Glu Lys  
 20

<210> 163

<211> 17

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 163

Gly Met Gly Ser Glu Val Leu Ser Gln Tyr Pro Gln Ala Pro Val Gly  
 1 5 10 15

Lys

10 <210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Construcción sintética - ligador dividible de caspasa 3

<400> 164

Leu Glu Ser Gly Asp Glu Val Asp  
 1 5

<210> 165

<211> 37

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 165

ES 2 598 082 T3

Thr Ser Thr Ser Lys Ala Ser Thr Thr Thr Thr Ser Ser Lys Thr Thr  
1 5 10 15

Thr Thr Ser Ser Lys Thr Thr Thr Thr Thr Ser Lys Thr Ser Thr Thr  
20 25 30

Ser Ser Ser Ser Thr  
35

<210> 166

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 166

Gly Gln Gly Gly Tyr Gly Gly Leu Gly Ser Gln Gly Ala Gly Arg Gly  
1 5 10 15

Gly Leu Gly Gly Gln Gly  
20

10 <210> 167

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> construcción sintética

<400> 167

Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gln Gln  
1 5 10

<210> 168

<211> 9

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 168

**Gly Gly Ser Gly Pro Gly Ser Gly Gly**  
**1 5**

<210> 169

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 169

**Gly Gly Pro Lys Lys**  
**1 5**

10 <210> 170

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> construcción sintética

<400> 170

**Gly Pro Gly Val Gly**  
**1 5**

<210> 171

<211> 7

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 171

**Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly**  
**1 5**

25 <210> 172

<211> 4

<212> PRT



Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10

<210> 176

<211> 37

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 176

Gly Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Ile Pro Glu Pro Pro Lys  
 1 5 10 15

Glu Ala Pro Val Val Ile Glu Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys  
 20 25 30

Pro Lys Pro Pro Ala  
 35

10 <210> 177

<211> 18

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15 <223> construcción sintética

<400> 177

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro  
 1 5 10 15

Gly Ser

<210> 178

<211> 431

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 178

ES 2 598 082 T3

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro  
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu  
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu  
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr  
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu  
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg  
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys  
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp  
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe  
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val  
 145 150 155 160

ES 2 598 082 T3

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln  
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly  
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu  
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val  
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg  
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val  
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu  
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr  
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu  
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys  
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly  
 325 330 335

Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Pro Ser Ala Gln Ser Gln Leu Pro Asp  
 340 345 350

Lys His Ser Gly Leu His Glu Arg Ala Pro Gln Arg Tyr Gly Pro Glu  
 355 360 365

Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Ile Pro Glu Pro Pro Lys Glu Ala Pro  
 370 375 380

Val Val Ile Glu Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro  
 385 390 395 400

Pro Ala His Asp His Lys Asn Gln Lys Glu Thr His Gln Arg His Ala  
 405 410 415

Ala Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro His His His His His His  
 420 425 430

<210> 179

5 <211> 353

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

5 <400> 179

```

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1           5           10           15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20           25           30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35           40           45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50           55           60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65           70           75           80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85           90           95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100          105          110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115          120          125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130          135          140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145          150          155          160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165          170          175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly
 180          185          190
    
```

ES 2 598 082 T3

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu  
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val  
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg  
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val  
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu  
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr  
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu  
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys  
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly  
 325 330 335

Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly  
 340 345 350

Lys

<210> 180

<211> 359

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 180

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro  
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu  
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu  
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr  
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu  
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg  
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys  
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp  
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe  
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val  
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln  
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly  
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu  
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val  
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg  
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val  
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu  
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr  
 275 280 285

ES 2 598 082 T3

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu  
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys  
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly  
 325 330 335

Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly  
 340 345 350

Lys His His His His His His  
 355

<210> 181

<211> 375

5 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 181

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro  
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu  
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu  
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr  
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu  
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg  
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys  
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp  
 115 120 125

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

10



ES 2 598 082 T3

<220>

<223> construcción sintética

<400> 182

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro  
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu  
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu  
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr  
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu  
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg  
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys  
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp  
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe  
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val  
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln  
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly  
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu  
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val

ES 2 598 082 T3

210		215		220											
Asp	Thr	His	Pro	Tyr	Ala	Glu	Ile	Thr	Asn	Phe	Leu	Lys	Thr	His	Arg
225					230				235						240
Asp	Lys	Glu	Glu	Ile	Val	Phe	Arg	Thr	Leu	Ser	Tyr	Phe	Asp	Gly	Val
				245					250					255	
Asn	Phe	Ala	Ala	Arg	Ala	Lys	Ile	Pro	Ala	Leu	Phe	Ser	Val	Gly	Leu
			260					265					270		
Met	Asp	Asn	Ile	Thr	Pro	Pro	Ser	Thr	Val	Phe	Ala	Ala	Tyr	Asn	Tyr
		275					280						285		
Tyr	Ala	Gly	Pro	Lys	Glu	Ile	Arg	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Asn	Asn	His	Glu
	290					295					300				
Gly	Gly	Gly	Ser	Phe	Gln	Ala	Val	Glu	Gln	Val	Lys	Phe	Leu	Lys	Lys
305					310					315					320
Leu	Phe	Glu	Lys	Gly	Gly	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Ala	Gly	Ser	Pro	Gly
				325					330					335	
Ser	Ala	Gly	Gly	Pro	Gly	Ser	Pro	Ser	Ala	Gln	Ser	Gln	Leu	Pro	Asp
			340					345					350		
Lys	His	Ser	Gly	Leu	His	Glu	Arg	Ala	Pro	Gln	Arg	Tyr	Gly	Pro	Glu
		355					360					365			
Pro	Glu	Pro	Glu	Pro	Glu	Pro	Ile	Pro	Glu	Pro	Pro	Lys	Glu	Ala	Pro
	370					375					380				
Val	Val	Ile	Glu	Lys	Pro										
385					390				395						400
Pro	Ala	His	Asp	His	Lys	Asn	Gln	Lys	Glu	Thr	His	Gln	Arg	His	Ala
				405					410					415	
Ala	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Pro	His						
			420					425						430	

<210> 183

<211> 359

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

ES 2 598 082 T3

<400> 183

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro  
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu  
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu  
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr  
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu  
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg  
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys  
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp  
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe  
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val  
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln  
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly  
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu  
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val  
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg  
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val



ES 2 598 082 T3

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys  
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp  
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe  
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val  
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln  
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly  
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu  
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val  
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg  
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val  
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu  
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr  
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu  
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys  
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly Gly  
 325 330 335

Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Glu Pro Glu Pro

ES 2 598 082 T3

340

345

350

Glu Trp Lys Thr Lys Lys Ile Leu Leu Ser Arg Thr Arg Arg Ile Met  
355 360 365

Arg Gln Val Val Arg Ser Val Met His Lys Ile Trp His His His His  
370 375 380

His His  
385

<210> 185

<211> 387

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 185

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro  
1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu  
20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu  
35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr  
50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu  
65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg  
85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys  
100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp  
115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe  
130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val  
145 150 155 160

ES 2 598 082 T3

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln  
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly  
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu  
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val  
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg  
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val  
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu  
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr  
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu  
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys  
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu  
 325 330 335

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro  
 340 345 350

Gly Ser Trp Lys Thr Lys Lys Ile Leu Leu Ser Arg Thr Arg Arg Ile  
 355 360 365

Met Arg Gln Val Val Arg Ser Val Met His Lys Ile Trp His His His  
 370 375 380

His His His  
 385

<210> 186

<211> 386

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

ES 2 598 082 T3

<400> 186

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro  
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu  
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu  
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr  
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu  
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg  
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys  
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp  
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe  
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Arg Arg Val  
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln  
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly  
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu  
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val  
 210 215 220

ES 2 598 082 T3

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg  
225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val  
245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu  
260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr  
275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu  
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys  
305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly Gly  
325 330 335

Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Glu Pro Glu Pro  
340 345 350

Glu Pro Leu Trp Arg Arg Ile Thr Lys Arg Lys Leu Val Arg Pro Val  
355 360 365

Ala Thr Leu Met Trp Tyr Trp Phe Thr Ser Lys Arg His His His His  
370 375 380

His His  
385

<210> 187

<211> 387

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 187

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro  
1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu  
20 25 30

ES 2 598 082 T3

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu  
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr  
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu  
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg  
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys  
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp  
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe  
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val  
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln  
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly  
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu  
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val  
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg  
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val  
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu  
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr  
 275 280 285

ES 2 598 082 T3

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu  
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys  
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu  
 325 330 335

Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro  
 340 345 350

Gly Ser Pro Leu Trp Arg Arg Ile Thr Lys Arg Lys Leu Val Arg Pro  
 355 360 365

Val Ala Thr Leu Met Trp Tyr Trp Phe Thr Ser Lys Arg His His His  
 370 375 380

His His His  
 385

<210> 188

<211> 382

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 188

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro  
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu  
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu  
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr  
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu  
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg  
 85 90 95

ES 2 598 082 T3

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys  
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp  
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe  
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val  
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln  
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly  
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu  
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val  
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg  
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val  
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu  
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr  
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu  
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys  
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly  
 325 330 335

Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Glu Pro Glu Arg Met Leu  
 340 345 350

Ser Arg Ile Leu Arg Met Phe Val Arg Ile Leu Lys Arg Glu Arg Leu  
 355 360 365

Ser Gln Val Arg Gly Leu Phe Val His His His His His His  
 370 375 380

<210> 189

<211> 383

ES 2 598 082 T3

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

5 <400> 189

```

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro
 1          5          10          15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu
 20          25          30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu
 35          40          45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr
 50          55          60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu
 65          70          75          80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg
 85          90          95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys
 100         105         110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp
 115         120         125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe
 130         135         140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val
 145         150         155         160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln
 165         170         175
    
```

ES 2 598 082 T3

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly  
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu  
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val  
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg  
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val  
 245 250 255

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu  
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr  
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu  
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys  
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser  
 325 330 335

Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Arg Met  
 340 345 350

Leu Ser Arg Ile Leu Arg Met Phe Val Arg Ile Leu Lys Arg Glu Arg  
 355 360 365

Leu Ser Gln Val Arg Gly Leu Phe Val His His His His His His  
 370 375 380

<210> 190

<211> 390

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 190

ES 2 598 082 T3

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro  
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu  
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu  
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr  
 50 55 60

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu  
 65 70 75 80

Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg  
 85 90 95

Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys  
 100 105 110

Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp  
 115 120 125

Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe  
 130 135 140

Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val  
 145 150 155 160

Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln  
 165 170 175

Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly  
 180 185 190

Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu  
 195 200 205

Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val  
 210 215 220

Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg  
 225 230 235 240

Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val  
 245 250 255

ES 2 598 082 T3

Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu  
 260 265 270

Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr  
 275 280 285

Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu  
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys  
 305 310 315 320

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser  
 325 330 335

Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser Ala Gly Gly Pro Gly Ser Glu Pro  
 340 345 350

Glu Pro Glu Pro Glu Leu Arg Phe Leu Ala Arg Arg Phe Leu Lys Leu  
 355 360 365

Arg Arg Ala Arg Lys Trp Trp Asn Ala Trp Lys Val Trp Val Thr Arg  
 370 375 380

His His His His His His  
 385 390

<210> 191

<211> 391

<212> PRT

5 <213> secuencia artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 191

Met Ala Phe Phe Asp Leu Pro Leu Glu Glu Leu Lys Lys Tyr Arg Pro  
 1 5 10 15

Glu Arg Tyr Glu Glu Lys Asp Phe Asp Glu Phe Trp Glu Glu Thr Leu  
 20 25 30

Ala Glu Ser Glu Lys Phe Pro Leu Asp Pro Val Phe Glu Arg Met Glu  
 35 40 45

Ser His Leu Lys Thr Val Glu Ala Tyr Asp Val Thr Phe Ser Gly Tyr  
 50 55 60

ES 2 598 082 T3

Arg Gly Gln Arg Ile Lys Gly Trp Leu Leu Val Pro Lys Leu Glu Glu  
 65 70 75 80  
 Glu Lys Leu Pro Cys Val Val Gln Tyr Ile Gly Tyr Asn Gly Gly Arg  
 85 90 95  
 Gly Phe Pro His Asp Trp Leu Phe Trp Pro Ser Met Gly Tyr Ile Cys  
 100 105 110  
 Phe Val Met Asp Thr Arg Gly Gln Gly Ser Gly Trp Leu Lys Gly Asp  
 115 120 125  
 Thr Pro Asp Tyr Pro Glu Gly Pro Val Asp Pro Gln Tyr Pro Gly Phe  
 130 135 140  
 Met Thr Arg Gly Ile Leu Asp Pro Arg Thr Tyr Tyr Tyr Arg Arg Val  
 145 150 155 160  
 Phe Thr Asp Ala Val Arg Ala Val Glu Ala Ala Ala Ser Phe Pro Gln  
 165 170 175  
 Val Asp Gln Glu Arg Ile Val Ile Ala Gly Gly Ser Gln Gly Gly Gly  
 180 185 190  
 Ile Ala Leu Ala Val Ser Ala Leu Ser Lys Lys Ala Lys Ala Leu Leu  
 195 200 205  
 Cys Asp Val Pro Phe Leu Cys His Phe Arg Arg Ala Val Gln Leu Val  
 210 215 220  
 Asp Thr His Pro Tyr Ala Glu Ile Thr Asn Phe Leu Lys Thr His Arg  
 225 230 235 240  
 Asp Lys Glu Glu Ile Val Phe Arg Thr Leu Ser Tyr Phe Asp Gly Val  
 245 250 255  
 Asn Phe Ala Ala Arg Ala Lys Ile Pro Ala Leu Phe Ser Val Gly Leu  
 260 265 270  
 Met Asp Asn Ile Ser Pro Pro Ser Thr Val Phe Ala Ala Tyr Asn Tyr  
 275 280 285  
 Tyr Ala Gly Pro Lys Glu Ile Arg Ile Tyr Pro Tyr Asn Asn His Glu  
 290 295 300  
 Gly Gly Gly Ser Phe Gln Ala Val Glu Gln Val Lys Phe Leu Lys Lys  
 305 310 315 320

ES 2 598 082 T3

Leu Phe Glu Lys Gly Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu  
325 330 335

Pro Glu Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gly Gly Ala Gly Ser Pro Gly Ser  
340 345 350

Ala Gly Gly Pro Gly Ser Leu Arg Phe Leu Ala Arg Arg Phe Leu Lys  
355 360 365

Leu Arg Arg Ala Arg Lys Trp Trp Asn Ala Trp Lys Val Trp Val Thr  
370 375 380

Arg His His His His His His  
385 390

**REIVINDICACIONES**

1. Un paquete que comprende un material deformable configurado para formar por lo menos dos cámaras selladas, el paquete comprende:
- una primera cámara;
- 5 una segunda cámara; y
- opcionalmente cámaras adicionales,
- en el que las cámaras se separan por una o más barreras frágiles o desgarrables, en el que la primera cámara contiene una solución líquida de baja velocidad que comprende una enzima que tiene actividad perhidrolítica, en la que la enzima comprende SEQ ID NO: 1, y
- 10 la segunda cámara comprende por lo menos un sustrato donante de acilo, en el que el sustrato donante de acilo es triacetina, y
- en el que la segunda o cámara adicional opcional contiene una fuente de peróxido y un gelificante, de tal manera que cuando una o más barreras entre las cámaras se rompen luego de apretar la primera cámara, la solución líquida de baja velocidad se mezcla con la fuente de peróxido y el sustrato donante de acilo, la enzima que tiene actividad perhidrolítica cataliza una reacción entre el peróxido liberado por la fuente de peróxido y el sustrato donante de acilo para formar un perácido, en el que luego de mezcla y formación del perácido, se forma un gel extrudible por el líquido y el gelificante, que comprende el perácido, cuyo gel extrudible es adecuado para extrusión y aplicación a una superficie dental, durante tiempo suficiente para blanquear los dientes,
- 15 en el que el gelificante, peróxido y compuesto de éster de ácido carboxílico son todos en forma de polvo, y en el que el paquete tiene un medio de abertura, opcionalmente una región marcada, tapa o tapón para permitir la apertura del empaque, para proporcionar una salida a través de la cual se puede suministrar la mezcla.
- 20 2. El paquete de la reivindicación 1 en el que la enzima que tiene actividad perhidrolítica comprende adicionalmente un dominio de unión fusionado al terminal N o C de la enzima, dicho dominio de unión tiene afinidad para un tejido oral.
- 25 3. El paquete de la reivindicación 2, en el que el dominio de unión que tiene afinidad para un tejido oral comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NOs: 178-197.
4. El paquete de la reivindicación 2 o reivindicación 3, en el que la enzima que tiene actividad perhidrolítica tiene afinidad para un tejido oral y comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 2, y una secuencia de aminoácidos que tiene por lo menos 80% de identidad de secuencia de aminoácidos con la SEQ ID NO: 2.
- 30 5. El paquete de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la fuente de peróxido es una fuente de peróxido sólida seleccionada de peróxido de urea, un complejo de polivinilpirrolidona - peróxido de hidrógeno, percarbonato de sodio, perborato de sodio, y peróxidos de metal por ejemplo peróxido de zinc y peróxido de calcio.
- 35 6. El paquete de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el gelificante se selecciona de un gelificante de carbómero, una goma de polisacárido, un almidón alimenticio modificado, una gelatina a base de animal o pescado, una sílice; y una combinación de dos o más de los mismos.
7. Un paquete de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la solución acuosa de baja viscosidad comprende adicionalmente un regulador.
8. Una composición para el cuidado oral de múltiples partes que comprende una primera parte que se separa físicamente de una segunda parte durante almacenamiento y se combina con una segunda parte justo antes de uso, en la que la primera parte comprende una enzima que tiene actividad perhidrolítica, en la que la enzima comprende la SEQ ID NO: 1 y se proporciona en una solución líquida de baja velocidad, y
- 40 la segunda parte comprende una fuente de peróxido, un gelificante, y por lo menos un sustrato donante de acilo, en el que el sustrato donante de acilo es triacetina, y
- 45 en el que la fuente de peróxido y por lo menos un sustrato donante de acilo reacciona en la presencia de la enzima que tiene actividad perhidrolítica para formar un perácido, y

en la que el gelificante, peróxido y compuesto de éster de ácido carboxílico están todos en forma de polvo están todos en forma de polvo.

5 9. La composición para cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 8 en la que la fuente de peróxido es una fuente de peróxido sólida seleccionada de peróxido de urea, complejo de polivinilpirrolidona - peróxidos de hidrógeno, percarbonato de sodio, perborato de sodio, y peróxidos de metal.

10. La composición para cuidado oral de acuerdo con la reivindicación 8 o reivindicación 9 en la que la fuente de peróxido es peróxido de urea o un complejo de polivinilpirrolidona - peróxido de hidrógeno.

11. Un método para blanquear los dientes que comprende

10 a. activar un paquete de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición para el cuidado oral de múltiples partes de acuerdo con la reivindicación 8 al combinar los materiales en las diferentes cámaras o partes respectivamente; y

b. aplicar una cantidad efectiva de la mezcla obtenida de esta manera a los dientes durante suficiente tiempo para blanquear los dientes.

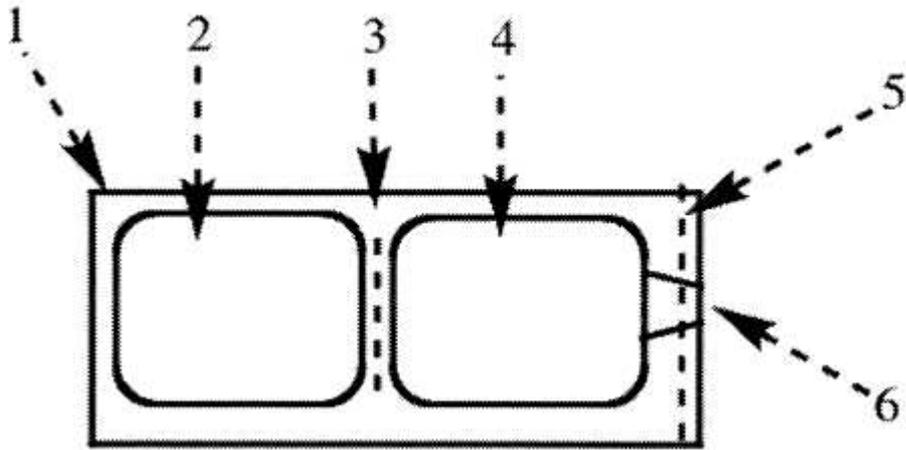


Figura 1

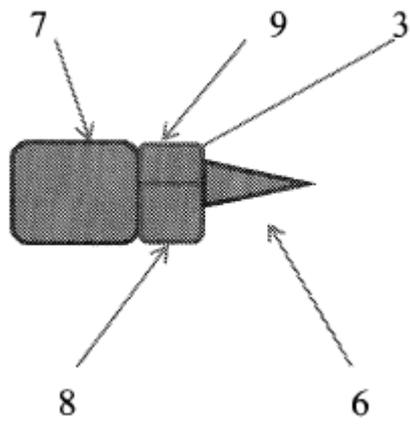


Figura 2