



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0024949
(43) 공개일자 2024년02월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/19 (2006.01) A61K 38/37 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/22 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 7/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/19 (2013.01)
A61K 38/37 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7002191

(22) 출원일자(국제) 2022년06월23일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년01월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/034747

(87) 국제공개번호 WO 2022/271962

국제공개일자 2022년12월29일

(30) 우선권주장

63/214,245 2021년06월23일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

바이오버라티브 테라퓨틱스 인크.

미국 매사추세츠 (우편번호 02451) 월섬 2엔디 에비뉴 225

(72) 발명자

칼라지, 타일러

미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트 450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내

몰딘, 랜들

미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트 450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 장덕순

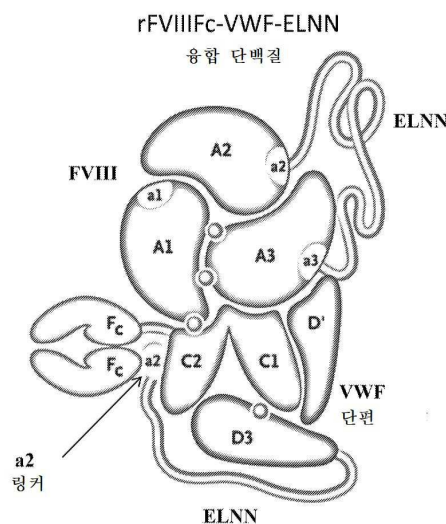
전체 청구항 수 : 총 195 항

(54) 발명의 명칭 인자 VIII 키메라 단백질의 제형 및 이의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 인자 VIII(FVIII) 폴리펩타이드 및 폰빌레브란트 인자(VWF) 폴리펩타이드를 포함하는 키메라 단백질의 약제학적 조성물을 제공한다. 또한 혈우병 A를 치료하기 위해 개시된 약제학적 조성물을 이용하는 약제학적 키트 및 방법이 개시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/183 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61P 7/04 (2018.01)

(72) 발명자

타지, 로브나 므잘라

미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트
 450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내

맥코이, 티모시 알.

미국 02141 매사추세츠 캠브리지 워터 스트리트
 450 사노피 페이턴트 디파트먼트 내

(30) 우선권주장

63/214,246	2021년06월23일	미국(US)
63/214,752	2021년06월24일	미국(US)
63/231,909	2021년08월11일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

약제학적 조성물로서,

(a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄, 및 폰빌레브란트 인자(von Willebrand Factor: "VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 키메라 단백질;

(b) 수크로스;

(c) 히스티딘;

(d) 아르기닌;

(e) 염화칼슘; 및

(f) 폴리소르베이트

를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v)의 수크로스를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 80인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 10

약제학적 조성물로서,

(a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 폰빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 키메라 단백질;

(b) 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v)의 수크로스;

(c) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;

(d) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;

(e) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및

(f) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 80인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

(a) 약 2%(w/v)의 수크로스;

(b) 약 10 mM의 히스티딘;

(c) 약 250 mM의 아르기닌;

(d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및

(e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 14

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

(a) 약 2%(w/v)의 수크로스;

(b) 약 10 mM의 L-히스티딘;

(c) 약 250 mM의 L-아르기닌-HCl;

(d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및

(e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 15

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

(a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;

(b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;

- (c) 40 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
 - (d) 0.4 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
 - (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 40 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.5 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 약 20 mg/ml의 수크로스;
- (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 약 52.7 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 약 0.7 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 약 20 mg/ml의 수크로스;
- (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 약 52.7 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 약 0.6 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 약 20 mg/ml의 수크로스;
- (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 약 43.6 mg/ml의 L-아르기닌;
- (d) 약 0.7 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 22

제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 약 20 mg/ml의 수크로스;
- (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 약 43.6 mg/ml의 L-아르기닌;
- (d) 약 0.6 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 23

제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 50 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.7 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 24

제15항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;
 - (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
 - (c) 50 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
 - (d) 0.4 mg/ml 내지 0.8 mg/ml의 염화칼슘; 및
 - (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 25

제15항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;
 - (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
 - (c) 40 mg/ml 내지 60 mg/ml의 L-아르기닌;
 - (d) 0.7 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
 - (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 26

제15항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;
 - (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
 - (c) 40 mg/ml 내지 60 mg/ml의 L-아르기닌;
 - (d) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
 - (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 27

제15항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
 - (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
 - (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
 - (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
 - (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 28

제15항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;

- (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
 - (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 29

제15항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
 - (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
 - (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
 - (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
 - (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 30

제15항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
 - (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
 - (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
 - (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
 - (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 pH가 약 6.5 내지 약 7.5인, 약제학적 조성물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 pH가 약 7.0인, 약제학적 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 pH가 약 6.8인, 약제학적 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 8.8 mg/ml 미만의 염화나트륨(NaCl)을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 NaCl을 포함하지 않는, 약제학적 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 히스티딘은 L-히스티딘인, 약제학적 조성물.

청구항 37

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기닌은 L-아르기닌인, 약제학적 조성물.

청구항 38

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 아르기닌-HCl을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 39

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, L-아르기닌-HCl을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 40

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 염화칼슘 이수화물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 키메라 단백질 농도가 약 0.8 내지 약 1.2 mg/ml인, 약제학적 조성물.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 75 IU/ml 내지 2,000 IU/ml의 상기 키메라 단백질을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 삼투압농도가 약 525 내지 약 725 mOsm/kg인, 약제학적 조성물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 삼투압농도가 약 600 내지 약 650 mOsm/kg인, 약제학적 조성물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 7 미만의 네펠로메트릭 탁도 단위(Nephelometric Turbidity Unit: NTU)를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드쇄는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 폴리펩타이드쇄는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하되, 상기 제1 폴리펩타이드쇄와 상기 제2 폴리펩타이드쇄는 상기 제1 폴리펩타이드쇄와 상기 제2 폴리펩타이드쇄의 Fc 도메인 사이의 2개의 이황화결합에 의해 공유적으로 연결된, 약제학적 조성물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라 단백질은 에파네스옥토코그 알파(efanesoctocog alfa)인, 약제학적 조성물.

청구항 48

제1항 내지 제41항 및 제43항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 약 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU 또는 4,000 IU의 상기 키메라 단백질을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 49

혈우병 A의 치료를 필요로 하는 대상체의 혈우병 A의 치료 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 자가 투여되는, 방법.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 52

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 20 IU/kg 내지 70 IU/kg의 용량으로 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 53

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 50 IU/kg의 용량으로 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 54

제49항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 7 내지 10일마다 1회 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 55

제49항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 매주 1회 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 56

약제학적 키트로서,

(i) (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 또는 이의 일부 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄, 및 폰빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 키메라 단백질;

(b) 약 30 mg 내지 약 135 mg의 수크로스;

(c) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 히스티딘;

(d) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 아르기닌;

(e) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및

(f) 약 1 mg 내지 약 5 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80

을 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함하는 제1 용기, 및

(ii) 멸균수를 포함하는 제2 용기

를 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 57

제56항에 있어서, NaCl을 포함하지 않는, 약제학적 키트.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서, 상기 히스티딘은 L-히스티딘인, 약제학적 키트.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기닌은 L-아르기닌인, 약제학적 키트.

청구항 60

제56항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 아르기닌-HCl을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 61

제56항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, L-아르기닌-HCl을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 62

제56항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 염화칼슘 이수화물을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 63

제56항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은,

- (a) 약 67.3 mg의 수크로스;
- (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
- (c) 약 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- (e) 약 1.7 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 64

제56항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은,

- (a) 약 67.3 mg의 수크로스;
- (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
- (c) 약 146.6 mg의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- (e) 약 1.7 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 65

제56항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은 수분 함량이 2% 미만인, 약제학적 키트.

청구항 66

제56항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은 수분 함량이 1.8% 미만인, 약제학적 키트.

청구항 67

제56항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은 수분 함량이 1.6% 미만인, 약제학적 키트.

청구항 68

제56항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은 동결건조된 케이크인, 약제학적 키트.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 동결건조된 케이크는 백색인, 약제학적 키트.

청구항 70

제68항 또는 제69항에 있어서, 상기 동결건조된 케이크는 유럽 약전 색척도(European Pharmacopoeia color scale)가 Y4보다 작은, 약제학적 키트.

청구항 71

제56항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 용기는 100 IU 내지 10,000 IU의 상기 키메라 단백질을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 72

제56항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 용기는 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU 또는 4,000 IU의 상기 키메라 단백질을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 73

제56항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합하기 위한 지침을 더 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 74

제56항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은 7 내지 12초 이내에 재구성되는, 약제학적 키트.

청구항 75

제56항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액의 삼투압농도는 약 525 내지 약 725 mOsm/kg인, 약제학적 키트.

청구항 76

제56항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액의 삼투압농도는 약 600 내지 약 650 mOsm/kg인, 약제학적 키트.

청구항 77

제56항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액의 pH는 약 6.5 내지 약 7.5인, 약제학적 키트.

청구항 78

제56항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액의 pH는 약 7.0인, 약제학적 키트.

청구항 79

제56항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액의 단백질 농도는 약 0.8 내지 약 1.2 mg/mL인, 약제학적 키트.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 단백질의 3% 미만은 응집된, 약제학적 키트.

청구항 81

제56항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액의 탁도는 약 7 미만의 네펠로메트릭 탁도 단위(NTU)인, 약제학적 키트.

청구항 82

제56항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- (a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 40 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.5 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 83

제56항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- (a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 40 mg/ml 내지 60 mg/ml의 L-아르기닌;
- (d) 0.5 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 84

제56항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 85

제56항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 86

제56항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 용기는 약 2 ml 내지 약 5 ml의 상기 멸균수를 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 87

제56항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 용기는 약 3 ml의 상기 멸균수를 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 88

제56항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 용기는 약 3.3 ml의 상기 멸균수를 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 89

제56항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 용기는 고무 마개를 포함하는 유리 바이알인, 약제학적 키트.

청구항 90

제56항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 용기는 주사기 몸체인, 약제학적 키트.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 멸균수는 상기 주사기 몸체에 있는, 약제학적 키트.

청구항 92

제90항 또는 제91항에 있어서, 상기 주사기 몸체는 플런저와 연결되는, 약제학적 키트.

청구항 93

제89항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유리 바이알을 상기 주사기 몸체에 연결하기 위한 어댑터를 더 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 94

제89항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 정맥내 주입에 적합한, 상기 주사기 몸체에 연결되는 바늘과 연결되는 주입관을 더 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 95

제56항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드쇄는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 폴리펩타이드쇄는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하되, 상기 제1 폴리펩타이드쇄와 상기 제2 폴리펩타이드쇄는 상기 제1 폴리펩타이드쇄와 상기 제2 폴리펩타이드쇄의 Fc 도메인 사이의 2개의 이황화결합에 의해 공유적으로 연결된, 약제학적 키트.

청구항 96

혈우병 A의 치료를 필요로 하는 대상체의 혈우병 A의 치료 방법으로서, 제56항 내지 제95항 중 어느 한 항의 키트의 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합치는 단계, 및 유효량의 얻어진 조합물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 대상체는 상기 키트의 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합치는, 방법.

청구항 98

제96항 또는 제97항에 있어서, 상기 조합물은 상기 대상체에 의해 자가-투여되는, 방법.

청구항 99

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스;
 - (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;
 - (c) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
 - (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
 - (e) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 100

제1항 내지 제9항 및 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 약 5%(w/v)의 수크로스;
 - (b) 약 10 mM의 히스티딘;
 - (c) 약 250 mM의 아르기닌;
 - (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
 - (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 101

제1항 내지 제9항 및 제99항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 약 5%(w/v)의 수크로스;
 - (b) 약 10 mM의 L-히스티딘;
 - (c) 약 250 mM의 L-아르기닌-HCl;
 - (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
 - (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 102

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
 - (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
 - (c) 40 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
 - (d) 0.4 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
 - (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;

- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
 - (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
 - (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
 - (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 104

제102항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 105

제102항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 40 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.5 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 106

제102항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 약 50 mg/ml의 수크로스;
- (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 약 52.7 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 약 0.7 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 107

제102항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 약 50 mg/ml의 수크로스;
- (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 약 52.7 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 약 0.6 mg/ml의 염화칼슘; 및

(e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80
을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 108

제102항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 약 50 mg/ml의 수크로스;
 - (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
 - (c) 약 43.6 mg/ml의 L-아르기닌;
 - (d) 약 0.7 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
 - (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 109

제102항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 약 50 mg/ml의 수크로스;
 - (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
 - (c) 약 43.6 mg/ml의 L-아르기닌;
 - (d) 약 0.6 mg/ml의 염화칼슘; 및
 - (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 110

제102항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
 - (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
 - (c) 50 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
 - (d) 0.7 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
 - (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 111

제102항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
 - (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
 - (c) 50 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
 - (d) 0.4 mg/ml 내지 0.8 mg/ml의 염화칼슘; 및
 - (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 112

제102항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 40 mg/ml 내지 60 mg/ml의 L-아르기닌;
- (d) 0.7 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 113

제102항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 40 mg/ml 내지 60 mg/ml의 L-아르기닌;
- (d) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 114

제102항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 115

제102항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 116

제102항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

- (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
 - (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
 - (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 117

제102항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은,

- (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
 - (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
 - (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
 - (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
 - (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 118

제99항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 pH가 약 6.5 내지 약 7.5인, 약제학적 조성물.

청구항 119

제118항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 pH가 약 7.0인, 약제학적 조성물.

청구항 120

제118항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 pH가 약 6.8인, 약제학적 조성물.

청구항 121

제99항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 8.8 mg/ml 미만의 염화나트륨(NaCl)을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 122

제99항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, NaCl을 포함하지 않는, 약제학적 조성물.

청구항 123

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 히스티딘은 L-히스티딘인, 약제학적 조성물.

청구항 124

제99항 또는 제100항에 있어서, 상기 아르기닌은 L-아르기닌인, 약제학적 조성물.

청구항 125

제99항 또는 제100항에 있어서, 아르기닌-HCl을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 126

제99항 또는 제100항에 있어서, L-아르기닌-HCl을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 127

제99항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 염화칼슘 이수화물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 128

제99항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 키메라 단백질 농도가 약 0.8 내지 약 1.2 mg/mL인, 약제학적 조성물.

청구항 129

제99항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 75 IU/mL 내지 2,000 IU/mL의 상기 키메라 단백질을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 130

제99항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 삼투압농도가 약 525 내지 약 725 mOsm/kg인, 약제학적 조성물.

청구항 131

제130항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 삼투압농도가 약 600 내지 약 650 mOsm/kg인, 약제학적 조성물.

청구항 132

제99항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약 7 미만의 네겔로메트릭 탁도 단위를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 133

제99항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드쇄는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 폴리펩타이드쇄는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하되, 상기 제1 폴리펩타이드쇄와 상기 제2 폴리펩타이드쇄는 상기 제1 폴리펩타이드쇄와 상기 제2 폴리펩타이드쇄의 Fc 도메인 사이의 2개의 이황화결합에 의해 공유적으로 연결된, 약제학적 조성물.

청구항 134

제99항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라 단백질은 에파네스옥토코그 알파인, 약제학적 조성물.

청구항 135

제99항 내지 제127항 및 제130항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 약 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU 또는 4,000 IU의 상기 키메라 단백질을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 136

혈우병 A의 치료를 필요로 하는 대상체의 혈우병 A의 치료 방법으로서, 유효량의 제99항 내지 제135항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 137

제136항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 자가 투여되는, 방법.

청구항 138

제136항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 139

제137항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 140

제136항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 20 IU/kg 내지 70 IU/kg의 용량으로 정

맥내로 투여되는, 방법.

청구항 141

제136항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 50 IU/kg의 용량으로 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 142

제136항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 7 내지 10일마다 1회 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 143

제136항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 매주 1회 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 144

약제학적 키트로서,

(i) (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 또는 이의 일부 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄, 및 폰빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 키메라 단백질;

(b) 수크로스;

(c) 히스티딘;

(d) 아르기닌;

(e) 염화칼슘; 및

(f) 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80

을 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함하는 제1 용기, 및

(ii) 멸균수를 포함하는 제2 용기

를 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 145

제144항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은,

(a) 약 160 mg 내지 약 200 mg의 수크로스;

(b) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 히스티딘;

(c) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 아르기닌;

(d) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및

(e) 약 1 mg 내지 약 5 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 146

제144항 또는 제145항에 있어서, NaCl을 포함하지 않는, 약제학적 키트.

청구항 147

제144항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 히스티딘은 L-히스티딘인, 약제학적 키트.

청구항 148

제144항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기닌은 L-아르기닌인, 약제학적 키트.

청구항 149

제144항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 아르기닌-HCl을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 150

제144항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, L-아르기닌-HCl을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 151

제144항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 염화칼슘 이수화물을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 152

제144항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은,

- (a) 약 168.3 mg의 수크로스;
 - (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
 - (c) 약 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
 - (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
 - (e) 약 1.7 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 153

제144항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은,

- (a) 약 168.3 mg의 수크로스;
 - (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
 - (c) 약 146.6 mg의 L-아르기닌-HCl;
 - (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
 - (e) 약 1.7 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- 을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 154

제144항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은 수분 함량이 2% 미만인, 약제학적 키트.

청구항 155

제144항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은 수분 함량이 1.8% 미만인, 약제학적 키트.

청구항 156

제144항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은 수분 함량이 1.6% 미만인, 약제학적 키트.

청구항 157

제144항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은 동결건조된 케이크인, 약제학적 키트.

청구항 158

제157항에 있어서, 상기 동결건조된 케이크는 백색인, 약제학적 키트.

청구항 159

제158항에 있어서, 상기 동결건조된 케이크는 유럽 약전 색척도가 Y4보다 적은, 약제학적 키트.

청구항 160

제144항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 용기는 100 IU 내지 10,000 IU의 상기 키메라 단백질을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 161

제144항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 용기는 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU 또는 4,000 IU의 상기 키메라 단백질을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 162

제144항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합하기 위한 지침을 더 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 163

제144항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 상기 동결건조된 약제학적 조성물은 7 내지 12초 이내에 재구성되는, 약제학적 키트.

청구항 164

제144항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액의 삼투압농도는 약 525 내지 약 725 mOsm/kg인, 약제학적 키트.

청구항 165

제144항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액의 삼투압농도는 약 600 내지 약 650 mOsm/kg인, 약제학적 키트.

청구항 166

제144항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액의 pH는 약 6.5 내지 약 7.5인, 약제학적 키트.

청구항 167

제144항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액의 pH는 약 7.0인, 약제학적 키트.

청구항 168

제144항 내지 제167항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액의 단백질 농도는 약 0.8 내지 약 1.2 mg/mL인, 약제학적 키트.

청구항 169

제168항에 있어서, 상기 단백질의 3% 미만은 응집된, 약제학적 키트.

청구항 170

제144항 내지 제169항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액의 탁도는 약 7 미만의 네펠로메트릭 탁도 단위인, 약제학적 키트.

청구항 171

제144항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 40 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.5 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 172

제171항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 40 mg/ml 내지 60 mg/ml의 L-아르기닌;
- (d) 0.5 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 173

제144항, 제171항 및 제172항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 174

제144항 및 제171항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 175

제144항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 용기는 약 2 mL 내지 약 5 mL의 상기 멸균수를 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 176

제144항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 용기는 약 3 mL의 상기 멸균수를 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 177

제144항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 용기는 약 3.3 mL의 상기 멸균수를 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 178

제144항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 용기는 고무 마개를 포함하는 유리 바이알인, 약제학적 키트.

청구항 179

제144항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 용기는 주사기 몸체인, 약제학적 키트.

청구항 180

제179항에 있어서, 상기 멸균수는 상기 주사기 몸체에 있는, 약제학적 키트.

청구항 181

제179항 또는 제180항에 있어서, 상기 주사기 몸체는 플런저와 연결되는, 약제학적 키트.

청구항 182

제179항 내지 제181항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유리 바이알을 상기 주사기 몸체에 연결하기 위한 어댑터를 더 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 183

제179항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, 정맥내 주입에 적합한, 주사기 몸체에 연결되는 바늘과 연결되는 주입관을 더 포함하는, 약제학적 키트.

청구항 184

제144항 내지 제183항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩타이드쇄는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 폴리펩타이드쇄는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하되, 상기 제1 폴리펩타이드쇄와 상기 제2 폴리펩타이드쇄는 상기 제1 폴리펩타이드쇄와 상기 제2 폴리펩타이드쇄의 Fc 도메인 사이의 2개의 이황화결합에 의해 공유적으로 연결된, 약제학적 키트.

청구항 185

혈우병 A의 치료를 필요로 하는 대상체의 혈우병 A의 치료 방법으로서, 제144항 내지 제184항 중 어느 한 항의 키트의 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합치는 단계, 및 유효량의 상기 얻어진 조합물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 186

제185항에 있어서, 상기 대상체는 상기 키트의 상기 동결건조된 약제학적 조성물과 상기 멸균수를 합치는, 방법.

청구항 187

제185항 또는 제186항에 있어서, 상기 조합물은 상기 대상체에 의해 자가-투여되는, 방법.

청구항 188

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 NaOH를 포함하지 않는, 약제학적 조성물.

청구항 189

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 나트륨 이온을 포함하지 않는, 약제학적 조성물.

청구항 190

제56항에 있어서, NaOH를 포함하지 않는, 약제학적 키트.

청구항 191

제56항에 있어서, 나트륨 이온을 포함하지 않는, 약제학적 키트.

청구항 192

제99항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, NaOH를 포함하지 않는, 약제학적 조성물.

청구항 193

제99항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 나트륨 이온을 포함하지 않는, 약제학적 조성물.

청구항 194

제144항 또는 제145항에 있어서, NaOH를 포함하지 않는, 약제학적 키트.

청구항 195

제144항 또는 제145항에 있어서, 나트륨 이온을 포함하지 않는, 약제학적 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 6월 23일자로 출원된 미국 특허 가출원 일련번호 제63/214,245호, 2021년 6월 23일자로 출원된 제63/214,246호, 2021년 6월 24일자로 출원된 제63/214,752호 및 2021년 8월 11일자로 출원된 제63/231,909호의 유익을 주장하며, 이들 각각은 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0003] 전자적으로 제출된 서열 목록의 참조

[0004] ASCII 텍스트 파일(파일명: SA9-480PC_ST25.txt; 용량: 158 kb; 생성일: 2022년 6월 22일)로 전자적으로 제출된 서열목록의 내용은 본 명세서에 전체가 참조에 의해 인용된다.

배경 기술

[0005] A형 혈우병은 응고인자 VIII(FVIII)를 암호화하는 유전자의 결함에 의해 야기되는 출혈 장애이며, 10,000명의 남아 출생 중 1 내지 2명에 영향을 미친다. 문헌[Graw *et al.*, *Nat. Rev. Genet.* 6(6): 488-501 (2005)]. A형 혈우병을 앓고 있는 환자는 정제된 혈장 FVIII 또는 재조합적으로 생산된 FVIII의 주입에 의해 치료될 수 있다. 환자에 대한 빈번한 정맥내 투여를 필요로 하는 다수의 상업적으로 입수 가능한 FVIII 제품은 약 8 내지 12시간의 반감기를 갖는 것으로 알려져 있다. 문헌[Weiner M.A. and Cairo, M.S., *Pediatric Hematology Secrets*, Lee, M.T., 12. Disorders of Coagulation, Elsevier Health Sciences, 2001; Lillicrap, D. *Thromb. Res.* 122 Suppl 4:S2-8 (2008)] 참조. 게다가, FVIII 반감기를 연장시키기 위한 다수의 접근이 시도되었다. 예를 들어, 응고 인자의 반감기를 연장시키기 위한 개발 중인 접근은 폐길화(pegylation), 글리코페길화 및 알부민과의 접합을 포함한다. 문헌[Dumont *et al.*, *Blood.* 119(13): 3024-3030 (2012)] 참조. 인간에서 일관된 결과가 입증되었고, 예를 들어, FVIII-Fc 융합 단백질은 A형 혈우병 환자에서 ADVATE[®]에 비해 반감기를 최대 대략 1.7배

까지 개선시키는 것으로 보고되었다. 문헌[Powell et al., *Blood*. 119(13): 3031-3037 (2012)] 참조. 따라서, 반감기 증가는, 약간의 개선에도 불구하고, 다른 반감기 제한 인자, 예컨대, VWF 클리어런스의 존재를 나타낸다. 문헌[Pipe et al., *Blood*. 128(16):2007-2016 (2016))].

[0006] 에파네스옥토코그 알파(Efanesoctocog alfa)(Efa 및 BIVV001로도 알려짐)는 순환에서 VWF로부터의 제조합 응고 인자 VIII에 결합하지 않는 것으로 설계되는 융합 단백질이다. 키메라 단백질은 이량체 Fc, VWF의 D'D3 도메인 및 2개의 ELNN 폴리펩타이드에 융합된 단일 제조합 인자 VIII 단백질을 포함한다. 문헌[Chhabra et al. *Blood* 135(17): 1484-1496 (2020)]. 중증의 혈우병 A를 갖는 환자에 관한 하나의 초기 연구에서, 에파네스옥토코그 알파의 단일 정맥내 주사는 제조합 인자 VIII과 관련된 반감기의 최대 4배인 반감기로 높은 지속 인자 VIII 활성 수준을 초래하였다. 문헌[Konkle et al., *NEJM*. 383:1018-27 (2020)] 참조.

[0007] 그러나, 개선된 약제학적 조성물에 대한 요구가 남아있다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용은, 특히, 인자 VIII("FVIII") 단백질을 포함하는 약제학적 조성물, 이러한 약제학적 조성물을 포함하는 키트, 및 치료 방법 및 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0009] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은, FVIII 단백질 또는 이의 일부 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 폰빌레브란트 인자(von Willebrand Factor: "VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 (i) FVIII 폴리펩타이드, FVIII 폴리펩타이드의 B 도메인 내에 삽입된(예를 들어, B 도메인의 적어도 일부를 대체하는) ELNN 폴리펩타이드 및 제1 Fc 영역을 포함하는, FVIII 단백질; 및 (ii) VWF 단편(예를 들어, VWF의 D'D3 도메인을 포함하는 단편으로서, 돌연변이를 포함할 수 있는, 단편), 제2 ELNN 폴리펩타이드, 트롬빈-절단 가능 링커(예컨대, a2 링커) 및 제2 Fc 영역을 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 키메라 단백질은 FVIII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fc 이형이량체이다.

[0010] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) FVIII 단백질; (b) 수크로스; (c) 히스티딘; (d) 아르기닌; (e) 염화칼슘; 및 (f) 폴리소르베이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) FVIII 단백질; (b) 수크로스; (c) L-히스티딘; (d) L-아르기닌; (e) 염화칼슘; 및 (f) 폴리소르베이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질; (b) 수크로스; (c) L-히스티딘; (d) L-아르기닌-HCl; (e) 염화칼슘 이수화물; 및 (f) 폴리소르베이트를 포함한다.

[0011] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) FVIII 단백질; (b) 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v)의 수크로스; (c) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘; (d) 약 150 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌; (e) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및 (f) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) FVIII 단백질; (b) 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v)의 수크로스; (c) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘; (d) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌; (e) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및 (f) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) FVIII 단백질; (b) 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v)의 수크로스; (c) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 L-히스티딘; (d) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌; (e) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및 (f) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질; (b) 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v)의 수크로스; (c) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 L-히스티딘; (d) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌-HCl; (e) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘 이수화물; 및 (f) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트를 포함한다.

[0012] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) FVIII 단백질; (b) 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스; (c) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘; (d) 약 150 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌; (e) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및 (f) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) FVIII 단백질; (b) 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스; (c) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘; (d) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌; (e) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및 (f) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 인자 VIII("FVIII")

단백질; (b) 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스; (c) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 L-히스티딘; (d) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌-HCl; (e) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘 이수화물; 및 (f) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트를 포함한다.

[0013] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 적어도 150 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 150 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 적어도 250 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0014] 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 약 250 mM의 L-아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 적어도 약 250 mM의 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 약 250 mM의 L-아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 약 250 mM의 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20을 포함한다.

[0015] 일부 실시형태에서,

[0016] (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 폰빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는, 키메라 단백질;

[0017] (b) 수크로스;

[0018] (c) 히스티딘;

[0019] (d) 아르기닌;

[0020] (e) 염화칼슘; 및

[0021] (f) 폴리소르베이트

[0022] 를 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.

[0023] 일부 실시형태에서,

[0024] (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 폰빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는, 키메라 단백질;

[0025] (b) 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v)의 수크로스;

[0026] (c) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;

[0027] (d) 약 150 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;

[0028] (e) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및

[0029] (f) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트

[0030] 를 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.

[0031] 일부 실시형태에서,

[0032] (a) 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스;

[0033] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;

[0034] (c) 약 150 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;

[0035] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및

- [0036] (e) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [0037] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0038] 일부 실시형태에서,
- [0039] (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 폰빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는, 키메라 단백질;
- [0040] (b) 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v)의 수크로스;
- [0041] (c) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;
- [0042] (d) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
- [0043] (e) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
- [0044] (f) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트
- [0045] 를 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0046] 일부 실시형태에서,
- [0047] (a) 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스;
- [0048] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;
- [0049] (c) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
- [0050] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
- [0051] (e) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [0052] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0053] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU 또는 4,000 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 폴리펩타이드쇄는 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩타이드쇄는 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하되, 제1 폴리펩타이드쇄와 제2 폴리펩타이드쇄는 제1 폴리펩타이드쇄와 제2 폴리펩타이드쇄의 Fc 도메인 사이의 2개의 이황화결합에 의해 공유적으로 연결된다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 에파네스옥토코그 알파이다.
- [0054] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 적어도 150 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 150 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 적어도 250 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0055] 일부 실시형태에서,
- [0056] (a) 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v)의 수크로스;
- [0057] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;
- [0058] (c) 약 150 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
- [0059] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
- [0060] (e) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [0061] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.

- [0062] 일부 실시형태에서,
- [0063] (a) 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v)의 수크로스;
- [0064] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;
- [0065] (c) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
- [0066] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
- [0067] (e) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [0068] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0069] 일부 실시형태에서,
- [0070] (a) 약 2%(w/v)의 수크로스;
- [0071] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0072] (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- [0073] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0074] (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [0075] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0076] 일부 실시형태에서,
- [0077] (a) 약 2%(w/v)의 수크로스;
- [0078] (b) 약 10 mM의 L-히스티딘;
- [0079] (c) 약 250 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0080] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0081] (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 80
- [0082] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0083] 일부 실시형태에서,
- [0084] (a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;
- [0085] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0086] (c) 40 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0087] (d) 0.4 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0088] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0089] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0090] 일부 실시형태에서,
- [0091] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0092] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0093] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0094] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0095] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0096] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0097] 일부 실시형태에서,

- [0098] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0099] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0100] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0101] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0102] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0103] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0104] 일부 실시형태에서,
- [0105] (a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;
- [0106] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0107] (c) 40 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0108] (d) 0.5 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0109] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0110] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0111] 일부 실시형태에서,
- [0112] (a) 약 20 mg/ml의 수크로스;
- [0113] (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0114] (c) 약 52.7 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0115] (d) 약 0.7 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0116] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0117] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0118] 일부 실시형태에서,
- [0119] (a) 약 20 mg/ml의 수크로스;
- [0120] (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0121] (c) 약 52.7 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0122] (d) 약 0.6 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0123] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0124] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0125] 일부 실시형태에서,
- [0126] (a) 약 20 mg/ml의 수크로스;
- [0127] (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0128] (c) 약 43.6 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0129] (d) 약 0.7 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0130] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0131] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0132] 일부 실시형태에서,
- [0133] (a) 약 20 mg/ml의 수크로스;

- [0134] (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0135] (c) 약 43.6 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0136] (d) 약 0.6 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0137] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0138] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0139] 일부 실시형태에서,
- [0140] (a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;
- [0141] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0142] (c) 50 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0143] (d) 0.7 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0144] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0145] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0146] 일부 실시형태에서,
- [0147] (a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;
- [0148] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0149] (c) 50 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0150] (d) 0.4 mg/ml 내지 0.8 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0151] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0152] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0153] 일부 실시형태에서,
- [0154] (a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;
- [0155] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0156] (c) 40 mg/ml 내지 60 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0157] (d) 0.7 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0158] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0159] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0160] 일부 실시형태에서,
- [0161] (a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;
- [0162] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0163] (c) 40 mg/ml 내지 60 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0164] (d) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0165] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0166] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0167] 일부 실시형태에서,
- [0168] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0169] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

- [0170] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0171] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0172] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0173] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0174] 일부 실시형태에서,
- [0175] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0176] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0177] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0178] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0179] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0180] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0181] 일부 실시형태에서,
- [0182] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0183] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0184] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0185] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0186] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0187] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0188] 일부 실시형태에서,
- [0189] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0190] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0191] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0192] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0193] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0194] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0195] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 적어도 150 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 150 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 적어도 250 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [0196] 일부 실시형태에서,
- [0197] (a) 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스;
- [0198] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;
- [0199] (c) 약 150 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;

- [0200] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
- [0201] (e) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [0202] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0203] 일부 실시형태에서,
- [0204] (a) 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스;
- [0205] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;
- [0206] (c) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
- [0207] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
- [0208] (e) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [0209] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0210] 일부 실시형태에서,
- [0211] (a) 약 5%(w/v)의 수크로스;
- [0212] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0213] (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- [0214] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0215] (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [0216] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0217] 일부 실시형태에서,
- [0218] (a) 약 5%(w/v)의 수크로스;
- [0219] (b) 약 10 mM의 L-히스티딘;
- [0220] (c) 약 250 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0221] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0222] (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 80
- [0223] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0224] 일부 실시형태에서,
- [0225] (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
- [0226] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0227] (c) 40 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0228] (d) 0.4 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0229] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0230] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0231] 일부 실시형태에서,
- [0232] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0233] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0234] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0235] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및

- [0236] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0237] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0238] 일부 실시형태에서,
- [0239] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0240] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0241] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0242] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0243] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0244] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0245] 일부 실시형태에서,
- [0246] (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
- [0247] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0248] (c) 40 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0249] (d) 0.5 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0250] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0251] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0252] 일부 실시형태에서,
- [0253] (a) 약 50 mg/ml의 수크로스;
- [0254] (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0255] (c) 약 52.7 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0256] (d) 약 0.7 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0257] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0258] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0259] 일부 실시형태에서,
- [0260] (a) 약 50 mg/ml의 수크로스;
- [0261] (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0262] (c) 약 52.7 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0263] (d) 약 0.6 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0264] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0265] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0266] 일부 실시형태에서,
- [0267] (a) 약 50 mg/ml의 수크로스;
- [0268] (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0269] (c) 약 43.6 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0270] (d) 약 0.7 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0271] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80

- [0272] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0273] 일부 실시형태에서,
- [0274] (a) 약 50 mg/ml의 수크로스;
- [0275] (b) 약 1.6 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0276] (c) 약 43.6 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0277] (d) 약 0.6 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0278] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0279] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0280] 일부 실시형태에서,
- [0281] (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
- [0282] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0283] (c) 50 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0284] (d) 0.7 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0285] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0286] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0287] 일부 실시형태에서,
- [0288] (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
- [0289] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0290] (c) 50 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0291] (d) 0.4 mg/ml 내지 0.8 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0292] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0293] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0294] 일부 실시형태에서,
- [0295] (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
- [0296] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0297] (c) 40 mg/ml 내지 60 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0298] (d) 0.7 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0299] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0300] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0301] 일부 실시형태에서,
- [0302] (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
- [0303] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0304] (c) 40 mg/ml 내지 60 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0305] (d) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0306] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0307] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.

- [0308] 일부 실시형태에서,
- [0309] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0310] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0311] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0312] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0313] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0314] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0315] 일부 실시형태에서,
- [0316] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0317] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0318] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0319] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0320] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0321] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0322] 일부 실시형태에서,
- [0323] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0324] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0325] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0326] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0327] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0328] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0329] 일부 실시형태에서,
- [0330] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0331] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0332] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0333] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0334] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0335] 을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다.
- [0336] 일부 실시형태에서, 약 6.5 내지 약 7.5의 pH를 추가로 포함하는 개시된 실시형태 중 어느 것에 따른 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 pH가 약 6.8 내지 약 7.3이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 pH가 약 7.0이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 pH가 약 6.8이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 NaCl을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 NaOH를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 나트륨 이온을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 8.8 mg/ml 미만의 염화나트륨(NaCl)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 L-히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 L-아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

- [0337] 일부 실시형태에서, 개시된 실시형태 중 어느 것에 따른 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시되되, 약제학적 조성물은 키메라 단백질 농도가 약 0.8 내지 약 1.2 mg/ml이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 75 IU/ml 내지 2,000 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 삼투압농도가 약 525 내지 약 725 mOsm/kg이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 삼투압농도가 약 600 내지 약 650 mOsm/kg이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 약 7 미만의 네펠로메트릭 탁도 단위(Nephelometric Turbidity Unit: NTU)의 탁도를 갖는다.
- [0338] 또한 유효량의, 본 명세서에 개시된 실시형태 중 어느 것에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈우병 A의 치료를 필요로 하는 대상체의 혈우병 A를 치료하는 방법이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 자가 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정맥 내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 20 IU/kg 내지 약 70 IU/kg의 용량으로 정맥 내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 50 IU/kg의 용량으로 정맥 내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 7 내지 10일마다 1회 정맥 내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 매주 1회 정맥 내로 투여된다.
- [0339] 또한, (i) 하기 (a) 내지 (f)를 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함하는 제1 용기
- [0340] (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 또는 이의 일부 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 폰빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하는, 키메라 단백질;
- [0341] (b) 수크로스;
- [0342] (c) 히스티딘;
- [0343] (d) 아르기닌;
- [0344] (e) 염화칼슘; 및
- [0345] (f) 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80, 및
- [0346] (ii) 멸균수를 포함하는 제2 용기
- [0347] 를 포함하는 약제학적 키트가 본 명세서에 개시된다.
- [0348] 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하되, 제1 폴리펩타이드 쇄와 제2 폴리펩타이드 쇄는 제1 폴리펩타이드 쇄와 제2 폴리펩타이드 쇄의 Fc 도메인 사이의 2개의 이황화결합에 의해 공유적으로 연결된다.
- [0349] 또한, (i) 하기 (a) 내지 (f)를 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함하는 제1 용기
- [0350] (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 또는 이의 일부 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 폰빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하는, 키메라 단백질;
- [0351] (b) 약 30 mg 내지 약 135 mg의 수크로스;
- [0352] (c) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 히스티딘;
- [0353] (d) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 아르기닌;
- [0354] (e) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및
- [0355] (f) 약 1 mg 내지 약 5 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80, 및
- [0356] (ii) 멸균수를 포함하는 제2 용기
- [0357] 를 포함하는 약제학적 키트가 본 명세서에 개시된다.
- [0358] 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하되, 제1 폴리펩타이드 쇄와 제2 폴리펩타이드 쇄는 제1 폴리펩타이드 쇄와 제2 폴리펩타이드 쇄의 Fc 도메인 사이의 2개의 이황화결합에 의해

공유적으로 연결된다.

[0359] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 키트는:

[0360] (a) 약 30 mg 내지 약 135 mg의 수크로스;

[0361] (b) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 히스티딘;

[0362] (c) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 아르기닌;

[0363] (d) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및

[0364] (e) 약 1 mg 내지 약 5 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80

[0365] 을 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함한다.

[0366] 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 NaCl을 포함하지 않는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 8.8 mg/ml 미만의 염화나트륨(NaCl)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 NaOH를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 나트륨 이온을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 L-히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 L-아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 동결건조된 약제학적 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

[0367] 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는,

[0368] (a) 약 67.3 mg의 수크로스;

[0369] (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;

[0370] (c) 약 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;

[0371] (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및

[0372] (e) 약 1.7 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80

[0373] 을 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함한다.

[0374] 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는,

[0375] (a) 약 67.3 mg의 수크로스;

[0376] (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;

[0377] (c) 약 146.6 mg의 L-아르기닌-HCl;

[0378] (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및

[0379] (e) 약 1.7 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80

[0380] 을 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함한다.

[0381] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 키트는,

[0382] (a) 약 160 mg 내지 약 200 mg의 수크로스;

[0383] (b) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 히스티딘;

[0384] (c) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 아르기닌;

[0385] (d) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및

[0386] (e) 약 1 mg 내지 약 5 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80

[0387] 을 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함한다.

[0388] 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 NaCl을 포함하지 않는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 8.8 mg/ml 미만의 염화나트륨(NaCl)을 포함한다. 일부 실시형태에서,

약제학적 조성물은 NaOH를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 나트륨 이온을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 L-히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 L-아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 동결건조된 약제학적 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

[0389] 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는:

[0390] (a) 약 168.3 mg의 수크로스;

[0391] (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;

[0392] (c) 약 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;

[0393] (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및

[0394] (e) 약 1.7 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80

[0395] 을 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함한다.

[0396] 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는:

[0397] (a) 약 168.3 mg의 수크로스;

[0398] (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;

[0399] (c) 약 146.6 mg의 L-아르기닌-HCl;

[0400] (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및

[0401] (e) 약 1.7 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80

[0402] 을 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함한다.

[0403] 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 수분 함량이 2% 미만인 동결건조된 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 수분 함량이 1.8% 미만이다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 수분 함량이 1.6% 미만이다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 동결건조된 케이크이다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 케이크는 백색이다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 케이크는 유럽 약전 색 척도(European Pharmacopoeia color scale)가 Y4보다 적다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 분말이다.

[0404] 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 100 IU 내지 10,000 IU의 키메라 단백질을 포함하는 제1 용기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 용기는 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU 또는 4,000 IU의 키메라 단백질을 포함한다.

[0405] 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합하기 위한 지침을 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합하면, 동결건조된 약제학적 조성물은 7 내지 12 초 이내에 재구성된다.

[0406] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 제1 용기의 동결건조된 분말과 합칠 때, 본 명세서에 개시된 주사용 용액을 생성하는 데 충분한 용적으로 멸균수를 포함하는 제2 용기를 포함한다.

[0407] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액의 삼투압농도는 약 525 내지 약 725 mOsm/kg이다. 일부 실시형태에서, 얻어진 용액의 삼투압농도는 약 600 내지 약 650 mOsm/kg이다. 일부 실시형태에서, 얻어진 용액의 pH는 약 6.5 내지 약 7.5이다. 일부 실시형태에서, 얻어진 용액의 pH는 약 7.0이다. 일부 실시형태에서, 얻어진 용액의 pH는 약 6.8이다. 일부 실시형태에서, 얻어진 용액의 탁도는 약 7 미만의 네펠로메트릭 탁도 단위(NTU)이다. 일부 실시형태에서, 얻어진 용액의 단백질 농도는 약 0.8 내지 약 1.2 mg/mL이다. 일부 실시형태에서, 3% 미만의 단백질이 응집된다.

[0408] 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 제1 용기의 동결건조된 약제학적 조성물과 합칠 때,

[0409] (a) 10 mg/mL 내지 40 mg/mL의 수크로스;

- [0410] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0411] (c) 40 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0412] (d) 0.5 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0413] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0414] 을 포함하는 용액을 생성하는 데 충분한 용적으로 멸균수를 포함하는 제2 용기를 포함한다.
- [0415] 본 명세서에 개시된 약제학적 키트의 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0416] (a) 10 mg/ml 내지 40 mg/ml의 수크로스;
- [0417] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0418] (c) 40 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0419] (d) 0.5 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0420] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0421] 을 포함한다.
- [0422] 본 명세서에 개시된 약제학적 키트의 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0423] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0424] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0425] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0426] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0427] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0428] 을 포함한다.
- [0429] 본 명세서에 개시된 약제학적 키트의 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0430] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0431] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0432] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0433] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0434] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0435] 을 포함한다.
- [0436] 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는, 제1 용기의 동결건조된 약제학적 조성물과 합칠 때,
- [0437] (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
- [0438] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0439] (c) 40 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0440] (d) 0.5 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0441] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0442] 을 포함하는 용액을 생성하는 데 충분한 용적으로 멸균수를 포함하는 제2 용기를 포함한다.
- [0443] 본 명세서에 개시된 약제학적 키트의 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻

어진 용액은,

- [0444] (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
 - [0445] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
 - [0446] (c) 40 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
 - [0447] (d) 0.5 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
 - [0448] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0449] 을 포함한다.

[0450] 본 명세서에 개시된 약제학적 키트의 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- [0451] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
 - [0452] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
 - [0453] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
 - [0454] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
 - [0455] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0456] 을 포함한다.

[0457] 본 명세서에 개시된 약제학적 키트의 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- [0458] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
 - [0459] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
 - [0460] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
 - [0461] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
 - [0462] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0463] 을 포함한다.

[0464] 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 약 2 ml 내지 약 5 ml의 멸균수를 포함하는 제2 용기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 약 3 ml의 멸균수를 포함하는 제2 용기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 약 3.3 ml의 멸균수를 포함하는 제2 용기를 포함한다.

[0465] 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 고무 마개를 포함하는 유리 바이알인 제1 용기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 주사기 몸체인 제2 용기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 멸균수는 주사기 몸체에 있다. 일부 실시형태에서, 주사기 몸체는 플런저와 연결된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 유리 바이알을 주사기 몸체에 연결하기 위한 어댑터를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 정맥내 주입에 적합한, 주사기 몸체에 연결되는 바늘과 연결되는 주입관을 더 포함한다.

[0466] 또한 본 명세서에 개시된 실시형태 중 어느 것에 따른 약제학적 키트의 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합치는 단계, 및 유효량의 얻어진 조합물(즉, 용액)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈우병 A의 치료를 필요로 하는 대상체의 혈우병 A의 치료 방법이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 키트의 동결건조된 약제학적 조성물을 멸균수와 합한다. 일부 실시형태에서, 조합물은 대상체에 의해 자가 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0467] 도 1은 예시적인 FVIII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fc 이형이량체인 에파네스옥토코그 알파의 개략적 표현이다. FVIII: 인자 VIII; VWF: 폰빌레브란트 인자; A1, A2, A3, C1, C2: FVIII의 도메인; D'D3: VWF의 도메인; Fc: 면역글로불린 불변 영역의 Fc 영역.

도 2는 1 mg/ml, 0.67 mg/ml(4000 IU/ml) 및 0.045 mg/ml(250 IU/ml)의 에파네스옥토코그 알파 농도에서 다양한 농도의 L-히스티딘(10 mM, 20 mM, 50 mM)을 함유하는 약제학적 조성물의 pH를 나타낸다. DS를 함유하지 않는 조성물, 부형제를 함유하지 않는 조성물 또는 부형제만을 함유하는 조성물이 대조군으로 제공된다. 약어: DP: 약물 제형. BDP: 벌크 약물 제형. DS: 원료 의약품. IU: 국제 단위.

도 3은 1 mg/ml, 0.67 mg/ml(4000 IU/ml) 및 0.045 mg/ml(250 IU/ml)의 에파네스옥토코그 알파 농도에서 다양한 농도의 L-히스티딘(10 mM, 20 mM, 50 mM)을 함유하는 약제학적 조성물의 측정된 탁도(NTU)를 나타낸다. 5, 25 및 40°C에서의 조성물의 결과를 도시한다. 시점은 T0 및 1주였다.

도 4는 1 mg/ml, 0.67 mg/ml(4000 IU/ml) 및 0.045 mg/ml(250 IU/ml)의 에파네스옥토코그 알파 농도에서 다양한 농도의 L-히스티딘(10 mM, 20 mM, 50 mM)을 함유하는 약제학적 조성물의 응집 수준(HMWS%)을 나타낸다. 5 및 25°C에서의 조성물의 결과를 도시한다. 시점은 T0 및 1주였다.

도 5는 시험한 13종의 완충제 조성물의 각각에 대해 측정된 에파네스옥토코그 알파 단백질 농도($\mu\text{g/ml}$)를 나타낸다. 조성물을 2 내지 8°C와 30°C에서 시험하였다. 측정한 시점은 실험 시작(T0), 1개월(T1) 및 3개월(T3) 및 6개월(T6)이다. 약어: DP: 약물 제형. DDS: 희석된 원료 의약품. DoE: 실험의 설계.

도 6은 시험한 13종의 완충제 조성물의 각각에 대해 측정된 에파네스옥토코그 알파 비활성(specific activity)(IU/mg)을 나타낸다. 조성물을 2 내지 8°C와 30°C에서 시험하였다. 측정한 시점은 실험 시작(T0), 1개월(T1) 및 3개월(T3)이다. 약어: DP: 약물 제형. DDS: 희석된 원료 의약품. DoE: 실험의 설계.

도 7은 시험한 13종의 완충제 조성물의 각각에 대해 측정된 에파네스옥토코그 알파 응집 수준(HMWS%)을 나타낸다. 조성물을 2 내지 8°C와 30°C에서 시험하였다. 측정한 시점은 실험 시작(T0), 1개월(T1) 및 3개월(T3) 및 6개월(T6)이다. 5% 규격 한계를 그래프에 표시한다. 약어: DP: 약물 제형. DDS: 희석된 원료 의약품. DoE: 실험의 설계.

도 8은 시험한 13종의 완충제 조성물 각각에 대해 DSC를 이용하여 측정된 유리 전이 온도(Tg)를 나타낸다. 조성물을 2 내지 8°C와 30°C에서 시험하였다. 측정한 시점은 실험 시작(T0), 1개월(T1), 3개월(T3), 6개월(T6) 및 12개월(T12)이다. 약어: DP: 약물 제형. DDS: 희석된 원료 의약품. DoE: 실험의 설계.

도 9는 실온(RT)/실내등(RL) 조건에서 5% 수크로스(파선) 또는 1% 수크로스(실선)를 함유하는 에파네스옥토코그 알파 원료 의약품(DS) 조성물(1 mg/ml)의 시간(hr)에 따른 응집 수준(HMWS%)을 나타낸다.

도 10은 2 내지 8°C에서 5% 수크로스(파선) 또는 1% 수크로스(실선)를 함유하는 에파네스옥토코그 알파 원료 의약품(DS) 조성물(1 mg/ml)의 시간(hr)에 따른 응집 수준(HMWS%)을 나타낸다.

도 11은 실온(RT)/실내등(RL) 조건에서 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스 농도를 함유하는 250 IU 에파네스옥토코그 알파 벌크 약물 제형(BDP) 조성물의 시간(hr)에 따른 응집 수준(HMWS%)을 나타낸다.

도 12는 2 내지 8°C에서 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스 농도를 함유하는 250 IU 에파네스옥토코그 알파 벌크 약물 제형(BDP) 조성물의 시간(hr)에 따른 응집 수준(HMWS%)을 나타낸다.

도 13은 5°C에서 250 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 약물 제형(Lyo DP)의 조성물의 응집 수준(HMWS%)을 나타낸다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. T0, 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월에 샘플을 시험하였다.

도 14는 30°C에서 250 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 약물 제형(Lyo DP)의 조성물의 응집 수준(HMWS%)을 나타낸다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. T0, 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월에 샘플을 시험하였다.

도 15는 40°C에서 250 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 약물 제형(Lyo DP)의 조성물의 응집 수준(HMWS%)을 나타낸다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. T0, 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월에 샘플을 시험하였다.

도 16은 5°C에서 4000 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 약물 제형(Lyo DP)의 조성물의 응집 수준(HMWS%)을 나타낸다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. T0, 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월에 샘플을 시험하였다.

도 17은 30°C에서 4000 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 약물 제형(Lyo DP)의 조성물의 응집 수준

(HMWS%)을 나타낸다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. T0, 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월에 샘플을 시험하였다.

도 18은 40℃에서 4000 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 약물 제품(Lyo DP)의 조성물의 응집 수준(HMWS%)을 나타낸다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. T0, 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월에 샘플을 시험하였다.

도 19는 2% w/v 수크로스(실선) 또는 5% w/v 수크로스(파선) 중 하나를 함유하는 에파네스옥토코그 알파 DS 및 4000 IU 벌크 약물 제품(BDP) 액체 조성물의 시간(hr)에 따른 응집 수준(HMWS%)을 나타낸다. 샘플을 실온 또는 5℃에서 유지하고, 0, 5, 7, 25, 43 및 55시간 후에 시험하였다.

도 20은 5℃에서 250 IU 또는 4000 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 DP의 조성물에 대한 DSC를 이용하여 측정된 유리 전이 온도(Tg)를 나타낸다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 조성물을 강도 둘 다에서 시험하였다. 측정된 시점은 실험 시작(T0), 1개월(T1), 3개월(T3) 및 6개월(T6)이다.

도 21은 30℃에서 250 IU 또는 4000 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 DP의 조성물에 대한 DSC를 이용하여 측정된 유리 전이 온도(Tg)를 나타낸다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 조성물을 강도 둘 다에서 시험하였다. 측정된 시점은 실험 시작(T0), 1개월(T1), 3개월(T3) 및 6개월(T6)이다.

도 22는 40℃에서 250 IU 또는 4000 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 DP의 조성물에 대한 DSC를 이용하여 측정된 유리 전이 온도(Tg)를 나타낸다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 조성물을 강도 둘 다에서 시험하였다. 측정된 시점은 실험 시작(T0), 1개월(T1), 3개월(T3) 및 6개월(T6)이다.

도 23은 250 IU 또는 4000 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 액체 BDP에 대한 DSC를 이용한 유리 전이 온도(Tg)를 나타낸다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 조성물을 강도 둘 다에서 시험하였다.

도 24는 5℃에서 250 IU 또는 4000 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 동결건조된 약물 제품(Lyo DP)의 조성물의 잔여 수분 함량을 나타낸다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. 측정된 시점은 실험 시작(T0), 1개월(T1), 3개월(T3) 및 6개월(T6)이다.

도 25는 30℃에서 250 IU 또는 4000 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 동결건조된 약물 제품(Lyo DP)의 조성물의 잔여 수분 함량을 나타낸다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. 측정된 시점은 실험 시작(T0), 1개월(T1), 3개월(T3) 및 6개월(T6)이다.

도 26은 40℃에서 250 IU 또는 4000 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 동결건조된 약물 제품(Lyo DP)의 조성물의 잔여 수분 함량을 나타낸다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. 측정된 시점은 실험 시작(T0), 1개월(T1), 3개월(T3) 및 6개월(T6)이다.

도 27은 다양한 아르기닌 농도의 완충제를 이용하는 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 분석할 때 에파네스 옥토코그 알파(BIVV001)의 고분자량(HMW) 응집물의 백분율의 그래프 도시이다(실험 1). 해동 후 0분, 40분, 80분, 120분 및 160분에 데이터를 수집하였다.

도 28은 다양한 아르기닌 농도의 완충제를 이용하는 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 분석할 때 에파네스 옥토코그 알파(BIVV001)의 고분자량(HMW) 응집물의 백분율의 그래프 도시이다(실험 2). 해동 후 0분, 40분, 80분, 120분 및 160분에 데이터를 수집하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0468]

본 개시내용은, 특히, FVIII 단백질을 포함하는 제형(수성 및 동결건조제형뿐만 아니라 관련된 키트 포함)에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, FVIII 단백질은 2개의 폴리펩타이드, 즉, 제1 Fc 영역에 융합된 제1 ELNN 폴리펩타이드 서열 삽입물을 포함하는 FVIII 단백질을 포함하는 제1 폴리펩타이드 및 제2 ELNN 폴리펩타이드 서열에 의해 제2 Ig 불변 영역에 융합된 VWF 단백질을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는 키메라 FVIII 단백질, 예컨대, 에파네스옥토코그 알파이되, 제1 ELNN 폴리펩타이드 서열은 약 288개의 아미노산을 포함하고, 제2 ELNN 폴리펩타이드 서열은 약 144개의 아미노산을 포함하며, 제1 Ig 불변 영역 및 제2 Ig 불변 영역은 이황화결합에 의해 함께 공유적으로 연결된다.

[0469]

본 개시내용은 (i) 인자 VIII(FVIII) 폴리펩타이드 및 (ii) VWF의 D' 도메인 및 VWF의 D3 도메인을 포함하는 폰 빌레브란트 인자(VWF) 단편을 포함하는, 키메라 단백질에 대한 제형(수성 및 동결건조 제형뿐만 아니라 관련 키트 포함)을 제공한다. 동결건조될 수 있는 조성물뿐만 아니라 희석제에 의한 동결건조 제형의 재구성 시 형성된

조성물이 본 명세서에 포함된다. 치료 방법 및 용도가 또한 제공된다.

[0470] I.정의

[0471] 용어 단수의 독립체는 하나 이상의 이러한 독립체를 지칭하며; 예를 들어 "뉴클레오타이드 서열"은 하나 이상의 뉴클레오타이드 서열을 나타내는 것으로 이해됨을 주목해야 한다. 이와 같이, 용어 "하나", "하나 이상", 및 "적어도 하나"는 본 명세서에서 상호 호환 가능하게 사용될 수 있다.

[0472] 더 나아가, 본 명세서에 사용된 "및/또는"은 두 가지의 명시된 특징 또는 구성요소의 각각을 다른 것과 함께 또는 다른 것 없이 구체적으로 개시하는 것으로서 간주되어야 한다. 따라서, 본 명세서에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A"(단독) 및 "B"(단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B 및/또는 C"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 하기의 양상 각각을 포함하는 것으로 의도된다: A, B 및 C; A, B 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).

[0473] 양상이 본 명세서에서 언어 "포함하는"과 함께 기재되어 있는 경우에는 언제나, "로 구성된" 및/또는 "로 본질적으로 구성된"의 면에서 기재된 다른 유사한 양상도 또한 제공되는 것으로 이해된다.

[0474] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 개시내용이 관련된 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌[Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]은 본 개시내용에서 사용된 용어 중 많은 것의 일반적인 사전을 당업자에게 제공할 수 있다.

[0475] 단위, 접두어 및 기호는 이들의 국제단위계(Système International de Unites; SI) 허용 형태로 표시된다. 숫자 범위는 범위를 정하는 숫자를 포함한다. 달리 표시되지 않는 한, 아미노산 서열은 좌측에서 우측으로 아미노에서 카르복시 방향으로 기재된다. 본 명세서에 제공된 표제는 본 개시내용의 다양한 양상의 제한이 아니다. 따라서, 바로 아래에 정의된 용어는 명세서 전체를 참조함으로써 더욱 완전하게 정의된다.

[0476] 용어 "약"은 본 명세서에서 대략, 거의, 근처 또는 ~정도를 의미하는 것으로 사용된다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용될 때, 제시된 수치 값의 위와 아래로 경계를 확장함으로써 그 범위를 조정한다. 일반적으로, 용어 "약"은, 예를 들어 10 퍼센트, 위 또는 아래(더 높거나 더 낮게)로의 변동만큼 명시된 값의 위와 아래로 수치 값을 조정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 용어는 $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0.9\%$, $\pm 0.8\%$, $\pm 0.7\%$, $\pm 0.6\%$, $\pm 0.5\%$, $\pm 0.4\%$, $\pm 0.3\%$, $\pm 0.2\%$, $\pm 0.1\%$, $\pm 0.05\%$ 또는 $\pm 0.01\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 10\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 5\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 4\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 3\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 2\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 1\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 0.9\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 0.8\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 0.7\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 0.6\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 0.5\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 0.4\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 0.3\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 0.1\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 0.05\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다. 일부 실시형태에서, "약"은 $\pm 0.01\%$ 만큼 표시된 값으로부터의 편차를 나타낸다.

[0477] 내용에 따라서, 용어 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드"는 단일 핵산뿐만 아니라 복수의 핵산을 포괄할 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 단리된 핵산 분자 또는 작제물, 예를 들어, 전령 RNA(mRNA) 또는 플라스미드 DNA(pDNA)이다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 통상적인 포스포디에스테르 결합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 비통상적 결합(예를 들어, 펩타이드 핵산(peptide nucleic acid: PNA)에서 발견되는 것과 같은 아마이드 결합)을 포함한다. 용어 "핵산"은 폴리뉴클레오타이드 내에 존재하는 임의의 하나 이상의 핵산 절편, 예를 들어 DNA 또는 RNA 단편을 지칭할 수 있다. "단리된" 핵산 또는 폴리뉴클레오타이드에 의해 그의 천연 환경으로부터 분리된, 핵산 분자, DNA 또는 RNA가 의

도된다. 예를 들어, 벡터에 함유된 인자 VIII 폴리펩타이드를 암호화하는 재조합 폴리뉴클레오타이드는 본 개시 내용의 목적을 위해 단리된 것으로 간주된다. 단리된 폴리뉴클레오타이드의 추가의 예는 이중 숙주 세포 내에서 유지되거나 또는 용액 중에서 다른 폴리뉴클레오타이드로부터 (부분적으로 또는 실질적으로) 정제된 재조합 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 단리된 RNA 분자는 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드의 생체내 또는 시험관내 RNA 전사체를 포함한다. 본 개시내용에 따른 단리된 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산은 합성적으로 생산된 이러한 분자를 추가로 포함한다. 또한, 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산은 프로모터, 인핸서, 리보솜 결합 부위, 또는 전사 종결 신호와 같은 조절 요소를 포함할 수 있다.

[0478] 포유류 세포에 의해 분비되는 특정 단백질은 분비 신호 펩타이드와 회합되며, 이는 일단 조면 소포체를 가로지르는 성장 중인 단백질 쇄의 유출이 개시되면, 성숙 단백질로부터 절단된다. 당업자는 신호 펩타이드가 일반적으로 폴리펩타이드의 N-말단에 융합되고, 완전한 또는 "전장" 폴리펩타이드로부터 절단되어 분비된 또는 "성숙" 형태의 폴리펩타이드를 생산함을 알고 있다. 일부 실시형태에서, 이와 작동 가능하게 회합되어 있는 폴리펩타이드의 분비를 지시하는 능력을 보유하는 천연 신호 펩타이드 또는 그 서열의 기능성 유도체. 대안적으로, 이중 포유류 신호 펩타이드, 예를 들어, 인간 조직 플라스미노겐 활성화인자(TPA) 또는 마우스 β -글루쿠코니다제 신호 펩타이드 또는 이의 기능적 유도체가 사용될 수 있다.

[0479] 본 명세서에서 사용되는 용어 "폴리펩타이드"는 단일 "폴리펩타이드" 및 복수의 "폴리펩타이드"를 포괄하는 의미이며, 아마이드 결합(펩타이드 결합이라고도 함)에 의해 선형으로 연결된 단량체(아미노산)로 구성된 분자를 지칭한다. 용어 "폴리펩타이드"는 2개 이상의 아미노산의 임의의 쇄 또는 쇄들을 지칭하며, 생산물의 특정 길이를 지칭하지 않는다. 따라서, 펩타이드, 디펩타이드, 트리펩타이드, 올리고펩타이드, "단백질", "아미노산 쇄", 또는 2개 이상의 아미노산으로 이루어진 쇄 또는 쇄들을 나타내기 위해 사용되는 임의의 다른 용어는 "폴리펩타이드"의 정의 내에 포함되며, 용어 "폴리펩타이드"는 이들 용어 대신, 또는 이들 용어와 상호 호환 가능하게 사용될 수 있다. 용어 "폴리펩타이드"는 또한 글리코실화, 아세틸화, 인산화, 아마이드화, 알려진 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질분해 절단, 또는 비천연 아미노산에 의한 변형을 제한 없이 포함하는, 폴리펩타이드의 발현후 변형의 산물을 나타내는 의미이다. 폴리펩타이드는 천연 생물학적 공급원 또는 생산된 재조합 기술로부터 유래될 수 있지만, 반드시 지정된 핵산 서열로부터 번역되는 것은 아니다. 이는 화학적 합성을 포함하여 어떤 방식으로든 생성될 수 있다.

[0480] "단리된" 폴리펩타이드 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체는 그의 천연적 환경에 있지 않는 폴리펩타이드를 지칭한다. 어떤 구체적인 수준의 정제도 필요하지 않다. 예를 들어, 단리된 폴리펩타이드는 그의 원래 또는 천연적 환경으로부터 단순히 분리될 수 있다. 숙주 세포에서 발현된 재조합으로 생산된 폴리펩타이드 및 단백질은, 임의의 적합한 기술에 의해 분리, 분별, 또는 부분적으로 또는 실질적으로 정제된 천연 또는 재조합 폴리펩타이드와 같이, 본 개시내용의 목적을 위해 단리된 것으로 고려된다.

[0481] 폴리펩타이드의 단편 또는 변이체, 및 이의 임의의 조합도 본 개시내용에 또한 포함된다. 용어 "단편" 또는 "변이체"는, 본 발명의 폴리펩타이드 결합 도메인 또는 결합 분자를 지칭할 때, 기준 폴리펩타이드의 적어도 약간의 특성(예를 들어, FcRn 결합 도메인 또는 Fc 변이체에 대한 FcRn 결합 친화도, FVIII 변이체에 대한 응고 활성 또는 VWF 단편에 대한 FVIII 결합 활성)을 보유하는 임의의 폴리펩타이드를 포함한다. 폴리펩타이드의 단편은 본 명세서의 다른 부분에서 논의된 특정 항체 단편에 더하여, 단백질 분해성 단편뿐만 아니라 결실 단편을 포함하나, 천연적으로 발생한 전장 폴리펩타이드(또는 성숙 폴리펩타이드)는 포함하지 않는다. 본 개시내용의 폴리펩타이드 결합 도메인 또는 결합 분자의 변이체는 상기 기재된 단편을 포함하고, 또한 아미노산 치환, 결실, 또는 삽입으로 인해 변경된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 변이체는 천연적 또는 비-천연적으로 발생할 수 있다. 비-천연적으로 발생한 변이체는 당업계에 공지된 돌연변이 유발 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 변이체 폴리펩타이드는 보존적 또는 비-보존적 아미노산 치환, 결실 또는 첨가를 포함할 수 있다.

[0482] 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "VWF 단백질"은 FVIII와 상호작용하고 전장 VWF에 의해 FVIII에 정상적으로 제공되는 적어도 하나 이상의 특성을 보유하는, 예를 들어, FVIIIa에 대한 조기 활성화를 방지하고/하거나, 조기 단백질 분해를 방지하고/하거나, 제거를 방지하고/하거나, 조기 제거를 야기할 수 있는 인지질막과의 회합을 방지하고/하거나, 네이키드 FVIII에 결합할 수 있지만 VWF-결합 FVIII에 결합할 수 없는 FVIII 제거 수용체에 결합치는 것을 방지하고/하거나, FVIII 중쇄와 경쇄 상호작용을 안정화시키는 임의의 VWF 단편을 의미한다. 본 명세서에서 언급되는 VWF 단편은 전장 VWF 단백질 미만인 VWF 폴리펩타이드이되, VWF 단편은 FVIII와 상호작용하고/하거나 결합치는 능력을 보유한다. 일부 실시형태에서, VWF 단백질은 FVIII 단백질이 전장 VWF(예를 들어, 대상체의 내인성 VWF)에 대한 감소된 결합을 갖거나 결합하지 않도록, FVIII 단백질에 결합치는 전장 VWF의 (돌

연변이될 수 있는) 단편이다.

[0483] "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함하는, 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리가 당업계에 정의되어 있다. 따라서, 폴리펩타이드 내의 아미노산이 동일한 측쇄 패밀리로부터의 또 다른 아미노산으로 대체되면, 치환은 보존적인 것으로 고려된다. 일부 실시형태에서, 아미노산의 스트링은 측쇄 패밀리 구성원의 순서 및/또는 조성이 상이한 구조적으로 유사한 스트링으로 보존적으로 대체될 수 있다.

[0484] 당업계에 알려져 있는 바와 같이, 두 폴리펩타이드 간의 "서열 동일성"은 하나의 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 제2 폴리펩타이드의 서열과 비교함으로써 결정된다. 유사하게, 두 폴리뉴클레오타이드 사이의 "서열 동일성"은 1개의 폴리뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 서열을 제2 폴리뉴클레오타이드의 서열과 비교함으로써 결정된다. 용어 "동일한 %", "동일성%" 또는 유사한 용어는 특히 비교될 서열 간의 최적 정렬에서 동일한 뉴클레오타이드 또는 (적용 가능한 경우) 아미노산의 백분율을 지칭하는 것으로 의도된다. 상기 백분율은 순전히 통계적이며, 두 서열 간의 차이는 비교될 서열의 전체 길이에 걸쳐 무작위로 분포될 수 있지만 반드시 그런 것은 아니다. 두 서열의 비교는 일반적으로 상응하는 서열의 국소 영역을 확인하기 위해, 세그먼트 또는 "비교창"에 대해 최적 정렬 후에 서열을 비교함으로써 수행된다. 예를 들어, 비교를 위한 최적의 정렬은 수동으로 또는 문헌[Smith and Waterman, 1981, *Adv. App. Math.* 2, 482]에 의한 국소 상동 알고리즘에 의해, 문헌[Neddleman and Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48, 443]에 의한 국소 상동성 알고리즘에 의해, 문헌[Pearson and Lipman, 1988, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 88, 2444]의 유사성 검색 알고리즘에 의해, 또는 이러한 알고리즘을 이용하는 컴퓨터 프로그램(위스콘신 제네틱스 소프트웨어 패키지(Wisconsin Genetics Software Package) 내의 GAP, BESTFIT, FASTA, BLAST P, BLAST N 및 TFASTA, 미국 위스콘신주 매디슨 사이언스 드라이브 575 소재의 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group))에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 두 서열의 동일성 백분율은 미국 국립생물공학정보센터(NCBI) 웹사이트에서(예를 들어, blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE_TYPE=BlastSearch&BLAST_SPEC=blast2seq&LINK_LOC=align2seq에서) 이용 가능한 경우 BLASTN 또는 BLASTP 알고리즘을 이용해서 결정된다. 일부 실시형태에서, NCBI 웹사이트 상에서 BLASTN 알고리즘에 대해 사용한 알고리즘 파라미터는 (i) 10으로 설정된 예상 역치; (ii) 28로 설정된 단어 크기; (iii) 0으로 설정된 질의 범위의 Max 매치; (iv) 1, -2로 설정된 매치/미스매치 점수; (v) 선형으로 설정된 갭 비용(Gap Cost); 및 (vi) 사용 중인 낮은 복잡도 영역에 대한 필터를 포함한다. 일부 실시형태에서, NCBI 웹사이트에 대한 BLASTP 알고리즘을 위해 사용한 알고리즘 파라미터는 (i) 10으로 설정한 예상 역치; (ii) 3으로 설정한 단어 크기; (iii) 0으로 설정한 질의 범위의 Max 매치; (iv) BLOSUM62로 설정한 매트릭스; (v) 존재(Existence): 11 확장: 1로 설정한 갭 비용; 및 (vi) 조건부 구성 점수 매트릭스 조정을 포함한다. 본 명세서에서 논의될 때, 임의의 특정 폴리펩타이드가 또 다른 폴리펩타이드와 적어도 약 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한 지의 여부는 당업계에 공지되어 있는 방법 및 컴퓨터 프로그램/소프트웨어, 예컨대, 이하로 제한되는 것은 아니지만, BESTFIT 프로그램(미국 위스콘신주 53711 매디슨 사이언스 드라이브 575 유니버시티 리서치 파크에 소재한 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group)의 위스콘신 서열 분석 패키지(Wisconsin Sequence Analysis Package), 유닉스용 버전 8)를 이용하여 결정될 수 있다. BESTFIT은 두 서열 간의 최적의 상동성 세그먼트를 찾기 위해 문헌[Smith and Waterman, *Advances in Applied Mathematics* 2:482-489 (1981)]의 국소 상동성 알고리즘을 사용한다. 특정 서열이, 예를 들어, 본 개시내용에 따른 기준 서열과 95% 동일한 지의 여부를 결정하기 위해 BESTFIT 또는 임의의 다른 서열 정렬 프로그램을 이용할 때, 물론, 동일성 백분율이 기준 폴리펩타이드 서열의 전장에 대해 계산되고 기준 서열 내의 아미노산 총 수의 최대 5%의 상동성에서의 갭이 허용되도록 파라미터가 설정된다.

[0485] VWF 서열 또는 FVIII 단백질 서열에서 본 명세서에서 사용된 바와 같은 "에 대응하는 아미노산" 또는 "동등한 아미노산"은 제1 VWF 또는 FVIII 서열과 제2 VWF 또는 FVIII 서열 간의 동일성 또는 유사성을 최대화하기 위한 정렬에 의해 동정된다. 제2 VWF 또는 FVIII 서열에서 동등한 아미노산을 동정하는 데 사용된 번호는 제1 VWF 또는 FVIII 서열에서 대응하는 아미노산을 동정하는 데 사용된 번호에 기반한다.

[0486] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "삽입 부위"는 반감기 연장 모이어티 또는 이중성 모이어티가 삽입될 수 있는 위치의 바로 앞인 FVIII 폴리펩타이드, 또는 이의 단편, 변이체 또는 유도체에서의 위치를 지칭한다.

"삽입 부위"는 숫자로서 구체화되고, 숫자는 삽입의 위치에 대해 바로 C-말단인 삽입 부위에 대응하는 성숙 천연 FVIII(서열 번호 8)에서의 아미노산의 수이다. 예를 들어, 어구 "서열 번호 8의 아미노산 1656에 상응하는 삽입 부위에서 ELNN 폴리펩타이드를 포함한다"는 이중성 모이어티가 서열 번호 8의 아미노산 1656 및 아미노산 1657에 상응하는 2개의 아미노산 사이에 위치된다는 것을 나타낸다.

[0487] 본 명세서에서 사용된 어구 "아미노산의 바로 하류"는 아미노산의 말단 카복실기 바로 옆의 위치를 지칭한다. 예를 들어, 성숙 야생형 FVIII 단백질(서열번호 8)에 상응하는 아미노산 745의 바로 하류의 삽입 부위는 삽입 부위가 성숙 야생형 FVIII 단백질에 상응하는 아미노산 745와 아미노산 746 사이에 있다는 것을 의미한다. 유사하게, 어구 "아미노산의 바로 상류"는 아미노산의 말단 아민기 바로 옆 위치를 지칭한다.

[0488] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 어구 "삽입 부위의 두 아미노산 사이"는 ELNN 폴리펩타이드 또는 임의의 다른 폴리펩타이드가 두 인접한 아미노산 사이에 삽입된 위치를 지칭한다. 따라서, 어구 "아미노산 바로 하류에 삽입된" 및 "삽입 부위의 두 아미노산 사이에 삽입된"은 "삽입 부위에서 삽입된"과 동의어로 사용된다.

[0489] FVIII에의 ELNN 폴리펩타이드의 삽입에 관해 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "삽입된", "삽입된다", "~에 삽입된" 또는 문법적으로 관련된 용어는 천연 성숙 인간 FVIII에서 유사한 위치에 대해 키메라 단백질에서의 ELNN 폴리펩타이드의 위치를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어는 천연 성숙 인간 FVIII에 대한 재조합 FVIII 폴리펩타이드의 특징을 지칭하며, 키메라 단백질이 생성되는 임의의 방법 또는 공정을 표시하거나, 의미하거나 암시하는 것은 아니다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 키메라 단백질에 관해, 어구 "ELNN 폴리펩타이드는 FVIII 폴리펩타이드의 잔기 745의 바로 하류에 삽입된다"는 키메라 단백질이 천연 성숙 인간 FVIII에서 아미노산 745에 상응하는 아미노산 바로 하류의, 예를 들어, (천연 성숙 인간 FVIII의 746에 상응하는 아미노산의 존재를 필요로 하지 않고) 천연 성숙 인간 FVIII의 아미노산 745 및 746에 상응하는 아미노산에 의해 결합되는 ELNN 폴리펩타이드를 포함하는 것을 의미하며, 키메라 단백질이 작제된 순서 또는 생산 방법을 함축하지 않는다.

[0490] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "ELNN 폴리펩타이드"와 "ELNN"은 동의어이며, 주로 작은 친수성 아미노산으로 구성된 비 천연 유래의, 실질적 비반복적인 서열을 갖는 연장된 길이의 폴리펩타이드를 지칭하고, 이때 상기 서열은 생리학적 조건 하에 2차 또는 3차 구조를 적은 정도로 갖거나 갖지 않는다. ELNN은 키메라 폴리펩타이드를 생성하기 위해 본 개시내용의 VWF 단백질 또는 FVIII 서열에 연결될 때 소정의 바람직한 약물동태학적, 물리화학적 및 약제학적 특성을 부여할 수 있다. 이러한 원하는 특성으로는 향상된 약동학 파라미터 및 용해도 특성을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "ELNN 폴리펩타이드" 및 "ELNN"은 단일-쇄 항체 또는 경쇄 또는 중쇄의 Fc 단편과 같은 항체 또는 항체 단편을 명확하게 제외한다. ELNN 폴리펩타이드는 당업계에 알려져 있으며, XTEN[®] 폴리펩타이드로 알려진 ELNN 폴리펩타이드에 관한 비제한적 설명 및 예는 문헌[Schellenberger et al., (2009) *Nat Biotechnol* 27(12):1186-90; Brandl et al., (2020) *Journal of Controlled Release* 327:186-197; 및 Radon et al., (2021) *Advanced Functional Materials* 31, 2101633 (pages 1-33)]에서 이용 가능하며, 이들 각각의 전문은 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0491] "융합" 또는 "키메라" 단백질은 천연에서 자연적으로는 연결되어 있지 않은 제2 아미노산 서열에 연결된 제1 아미노산 서열을 포함한다. 별개의 단백질에 보통 존재하는 아미노산 서열은 융합 폴리펩타이드에 함께 놓일 수 있거나, 동일한 단백질에 보통 존재하는 아미노산 서열은 융합 폴리펩타이드에서의 새로운 배열에, 예를 들어 Ig Fc 도메인에 의한 본 발명의 VIII 인자 도메인의 융합에 위치할 수 있다. 융합 단백질은, 예를 들어, 화학적 합성에 의해, 또는 펩타이드 영역이 원하는 관계에서 암호화되는 폴리뉴클레오타이드를 생성하고 번역함으로써 생성된다. 키메라 단백질은 공유, 비펩타이드 결합 또는 비공유 결합에 의해 제1 아미노산 서열과 회합된 제2 아미노산 서열을 추가로 포함할 수 있다.

[0492] 서열에 관해, 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "연결된"은 각각 제2 아미노산 서열 또는 뉴클레오타이드 서열에 공유로 또는 비공유로 연결된 제1 아미노산 서열 또는 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 제1 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열은 제2 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열에 직접 연결되거나 병치될 수 있거나, 대안적으로 개재 서열이 제1 서열을 제2 서열에 공유 연결할 수 있다. 문맥에 따라서, 용어 "연결"은 C-말단 또는 N-말단에서 제1 아미노산 서열이 제2 아미노산 서열에 융합되는 것을 의미할 뿐만 아니라, 전체 제1 아미노산 서열(또는 제2 아미노산 서열)이 제2 아미노산 서열(또는 제1 아미노산 서열)의 임의의 2개의 아미노산에 삽입되는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 아미노산 서열은 펩타이드 결합 또는 링커에 의해 제2 아미노산 서열에 연결될 수 있다. 제1 뉴클레오타이드 서열은 포스포디에스테르 결합 또는 링커에 의해 제2 뉴클레오타이드

드 서열에 연결될 수 있다. 링커는 펩타이드 또는 폴리펩타이드(폴리펩타이드 쇠의 경우) 또는 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 쇠(뉴클레오타이드 쇠의 경우) 또는 임의의 화학적 모이어티(폴리펩타이드 및 폴리뉴클레오타이드 쇠 둘 모두의 경우)일 수 있다. 용어 "연결"은 하이픈(-)으로도 표시될 수 있다.

[0493] 두 폴리펩타이드에 관해, 용어 "~와 회합된"은 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 사이에 형성된 하나 이상의 공유 또는 비공유 결합을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어 "회합된"은 공유, 비펩타이드 결합 또는 비공유 결합을 의미한다. 이 회합은 콜론, 즉, (:)으로 표시될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이는 펩타이드 결합을 제외한 공유 결합을 의미한다. 예를 들어, 아미노산 시스테인은 제2 시스테인 잔기 상의 티올기와 함께 디설파이드 결합 또는 가교를 형성할 수 있는 티올기를 포함한다. 대부분의 천연적으로 발생한 IgG 분자에서, CH1 영역과 CL 영역은 디설파이드 결합으로 회합되고 2 개의 중쇄는 Kabat 번호 체계를 사용하여 239 및 242에 상응하는 위치(위치 226 또는 229, EU 번호 체계)에서 2 개의 디설파이드 결합으로 회합된다. 공유 결합의 예로는 펩타이드 결합, 금속 결합, 수소 결합, 디설파이드 결합, 시그마 결합, 파이 결합, 델타 결합, 글리코시드 결합, 애그노스틱(agnostic) 결합, 굽은 결합, 이극성 결합, 파이 역결합, 이중 결합, 삼중 결합, 사중 결합, 오중 결합, 육중 결합, 접합, 하이퍼콘주게이션(hyperconjugation), 방향족성, 합도수(hapticity), 또는 반결합(antibonding)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 비공유결합의 비제한적인 예는 이온 결합(예를 들어, 양이온-파이 결합 또는 염 결합), 금속 결합, 수소 결합(예를 들어, 이수소 결합, 이수소 복합체, 저-장벽 수소 결합, 또는 대칭 수소 결합), 반 데르 발스 힘, 런던 분산력, 기계적 결합, 할로젠 결합, 친금성(aurophilicity), 개재(intercalation), 적층, 엔트로피 힘 또는 화학적 극성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 아미노산 쇠와 제2 아미노산 쇠 사이의 하나 이상의 공유 결합은 2개의 이황화 결합이다. 일부 실시형태에서, 제1 아미노산 쇠와 제2 아미노산 쇠 사이의 하나 이상의 공유 결합은 제1 아미노산 쇠 상의 제1 Fc 부분과 제2 아미노산 쇠 상의 제2 Fc 부분 사이의 2개의 이황화 결합이 되, 2개의 이황화 결합은 2개의 Fc 부분의 힌지 영역에서 생긴다.

[0494] 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 응고 캐스케이드 동안에 활성화되는 효소에 의해 절단되는 효소 절단 부위를 가지므로, 이러한 부위의 절단은 혈병 형성 부위에서 발생한다. 예시적인 이러한 부위는, 예를 들어, 트롬빈, 인자 XIa 또는 인자 Xa에 의해 인식되는 부위를 포함한다. 다른 효소적 절단 부위는 당업계에 공지되어 있으며, 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있다. 하나 초과와 가공 또는 절단 부위를 포함하는 작제물에서, 이러한 부위는 동일하거나 상이할 수 있음을 이해할 것이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "반감기"는 생체내 구체적인 폴리펩타이드의 생물학적 반감기를 지칭한다. 반감기는 순환에서 청소되는 대상체 및/또는 동물에서의 다른 조직에 투여되는 분량의 절반에 필요한 시간으로 표시될 수 있다. 일부 실시형태에서, 주어진 폴리펩타이드의 청소율 곡선이 시간의 함수로서 구성될 때, 곡선은 일반적으로 빠른 α -상 및 더 긴 β -상을 갖는 2 상이다. α -상은 전형적으로 혈관내 공간과 혈관외 공간 사이의 투여된 Fc 폴리펩타이드의 평형을 나타내고, 부분적으로 폴리펩타이드의 크기에 의해 결정된다. β -상은 전형적으로 혈관내 공간에서의 폴리펩타이드의 이화 작용을 나타낸다. 일부 실시 형태에서, FVIII 및 FVIII를 포함하는 키메라 단백질은 단상성이고, 이에 따라 알파 상을 갖지 않고, 단지 단일 베타 상을 갖는다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 사용된 용어 반감기는 β -상에서의 폴리펩타이드의 반감기를 지칭한다. 인간에서 인간 항체의 전형적인 베타상 반감기는 21일이다. 일부 실시형태에서, 반감기는 최종상의 반감기로서 표현된다.

[0495] 일부 실시형태에서, 대상체는 혈우병 A를 갖는다. 일부 실시형태에서, 혈우병 A는 중증의 혈우병 A이다.

[0496] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "투여하다" 또는 "투여하는"은 본 명세서에 기술된 조성물, 예를 들어, 키메라 단백질을 대상체에게 전달하는 것을 나타낸다. 조성물, 예를 들어, 키메라 단백질은 당업계에 공지된 방법을 이용하여 대상체에게 투여될 수 있다. 특히, 조성물은 정맥내로, 피하로, 근육내로, 피내로 또는 임의의 점막 표면을 통해, 예를 들어, 경구로, 설하로, 협측으로, 비강으로, 직장으로, 질내로 또는 폐 경로를 통해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여는 정맥내로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 투여는 피하로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 투여는 자가-투여이다. 일부 실시형태에서, 부모는 아이에게 키메라 단백질을 투여한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 건강관리 종사자, 예컨대, 의사, 의대생 또는 간호사에 의해 대상체에게 투여된다.

[0497] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "용량"은 대상체로의 조성물의 단일의 투여를 나타낸다. 단일 용량은 한꺼번에, 예를 들어, 볼루스로서 또는, 예를 들어, 정맥내 주입을 통해 일정 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 용어 "다회 용량"은 1회 초과와 용량, 예를 들어, 1회 초과와 투여를 의미한다.

[0498] 1가지 초과와 조성물의 동시-투여를 언급할 때, 조성물 A의 용량은 조성물 B의 용량과 동시에 투여될 수 있다.

대안적으로, 조성물 A의 용량은 조성물 B의 용량 전에 또는 후에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물 A 및 조성물 B는 단일 제형으로 조합된다.

[0499] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "간격" 또는 "투약 간격"은 조성물 A의 제1 용량과 대상체에게 투여되는 동일한 조성물의 후속 용량 사이에 경과되는 시간의 양을 나타낸다. 투약 간격은 제1 용량과 제2 용량 사이에 경과되는 시간을 나타낼 수 있거나, 또는 투약 간격은 다회 용량 사이에 경과되는 시간의 양을 나타낼 수 있다.

[0500] 본 명세서에 사용되는 용어 "투여 빈도"는 특정 투약 간격당 투여되는 용량의 수를 지칭한다. 예를 들어, 투약 빈도는 1주 1회, 2주마다 1회 등으로 기재될 수 있다. 따라서, 7일의 투약 간격은 또한 7일에 1회 또는 매주 1회 또는 1주 1회의 투약 간격으로 기재될 수 있다.

[0501] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "예방적 치료"는 혈우병 A의 치료를 위한 요법의 시행을 나타내며, 여기서, 이러한 치료는 혈우병 A의 하나 이상의 증상, 예를 들어, 출혈 에피소드, 예를 들어, 하나 이상의 자발적 출혈 에피소드 및/또는 관절 손상을 예방하거나 이의 중증도를 감소시키는 것으로 의도된다. 문헌[Jimenez-Yuste et al., Blood Transfus. 12(3):314-19 (2014)]. 이러한 증상, 예를 들어, 출혈 에피소드의 중증도 및 관절 질환의 진행을 감소시키거나 예방하기 위해, A형 혈우병 환자는 예방적 치료 요법의 부분으로서 응고 인자의 정기적 주입을 받을 수 있다. 이러한 예방적 치료의 기초는 1% 이상의 응고 인자, 예를 들어, FVIII 수준을 갖는 혈우병 환자가 자발적 출혈 에피소드를 거의 경험하지 않으며, 중증의 혈우병을 갖는 환자에 비해 소수의 혈우병-관련 동반질환을 가진다는 관찰이다. 예를 들어, 문헌[Coppola A. et al, Semin. Thromb. Hemost. 38(1): 79-94 (2012)]을 참조한다. 이들 혈우병 환자를 치료하는 건강 관리 종사자는 정기적 주입에 의해 인자 수준을 대략 1%로 유지하는 것이 출혈 에피소드 및 관절 손상을 비롯한 혈우병 증상의 위험을 잠재적으로 감소시킬 수 있었음을 추정하였다. 이하 참조. 후속 연구는 중증 혈우병을 갖는 사람들에게 대해 예방적 치료를 제공할 목적으로, 응고 인자에 의한 예방적 치료를 받은 소아 혈우병 환자에서 이들 이점을 확인하였다. 이하 참조.

[0502] "예방적" 치료는 또한 A형 혈우병의 하나 이상의 증상, 예를 들어, 출혈 에피소드의 발생 또는 중증도를 제어하거나, 관리하거나, 예방하거나 감소시키기 위한, 대상체로의 본 명세서에 기술된 조성물, 예를 들어, 키메라 단백질(예컨대, 키메라 단백질)의 선제적 투여를 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 응고 인자, 예를 들어, FVIII에 의한 예방적 치료는 중증의 혈우병 A를 갖는 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 예방적 치료는 혈우병 A의 한 가지 이상의 증상의 발생을 감소시키기 위해 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에 개시된 조성물을 투여하는 것을 지칭한다. 예방적 치료는 다회 용량의 투여를 포함할 수 있다. 예방적 치료에서 사용되는 다회 용량은 전형적으로 특정 투약 간격으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 연간 출혈률은 10회 미만, 9회 미만, 8회 미만, 7회 미만, 6회 미만, 5회 미만, 4회 미만, 3회 미만, 2회 미만 또는 1회 미만으로 감소될 수 있다.

[0503] 용어 "대증적 치료" 또는 "에피소드 치료"는 A형 혈우병의 증상, 예를 들어, 출혈 에피소드에 반응하여, 또는 출혈을 야기할 수 있는 활동 전에 키메라 분자의 "필요에 따른" 투여를 나타낸다. 일부 양상에서, 대증적 치료는 출혈이 시작할 때, 예컨대 손상 후 또는 출혈이 예상될 때, 예컨대 수술 전에 대상체에게 제공될 수 있다. 일부 양상에서, 대증적 치료는 접촉 스포츠와 같이 출혈의 위험을 증가시키는 활동 전에 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대증적 치료는 단일 용량으로서 제공된다. 일부 실시형태에서, 대증적 치료는 제1 용량에 이어 하나 이상의 추가의 용량으로서 제공된다. 키메라 단백질이 대증적으로 투여될 때, 하나 이상의 추가의 용량은 제1 용량 후 적어도 약 12시간, 적어도 약 24시간, 적어도 약 36시간, 적어도 약 48시간, 적어도 약 60시간, 적어도 약 72시간, 적어도 약 84시간, 적어도 약 96시간, 적어도 약 108시간 또는 적어도 약 120시간에 투여될 수 있다. 그러나, 대증적 치료와 연관된 투약 간격은 예방적 치료를 위해 사용되는 투약 간격과 동일하지 않다는 것을 주목하여야 한다.

[0504] 일부 실시형태에서, 일반 지혈제를 필요로 하는 대상체는 수술을 받고 있거나 곧 받을 예정이다. 본 개시내용의 키메라 단백질은 수술 전에 또는 수술 후에 투여될 수 있다. 본 개시내용의 키메라 단백질은 또한 급성 출혈 에피소드를 제어하기 위해 수술 동안에 또는 후에 투여될 수 있다. 키메라 단백질이 수술 전에 투여될 때, 투여는 수술 전 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 24시간, 적어도 약 36시간, 적어도 약 48시간, 또는 적어도 약 72시간일 수 있다. 키메라 단백질이 수술 후에 투여될 때, 투여는 수술 후 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 24시간, 적어도 약 36시간, 적어도 약 48시간, 또는 적어도 약 72시간일 수 있다. 수술은 간 이식, 간 절제, 치과 수술, 또는 줄기 세포 이식을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0505] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "치료한다", "치료", "치료하는"은, 예를 들어, 질병 또는 질환의 중증도의

감소; 질병 과정의 지속기간의 감소; 질병 또는 질환과 연관된 하나 이상의 증상의 개선; 질병 또는 질환을 반드시 치유하지 않고 질병 또는 질환을 갖는 대상체에 대한 유리한 효과의 제공; 또는 질병 또는 질환과 연관된 하나 이상의 증상의 예방을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 본 개시내용의 키메라 단백질을 투여함으로써 대상체에서 FVIII 최저 수준(trough level)을 적어도 약 1 IU/dL, 2 IU/dL, 3 IU/dL, 4 IU/dL, 5 IU/dL, 6 IU/dL, 7 IU/dL, 8 IU/dL, 9 IU/dL, 10 IU/dL, 11 IU/dL, 12 IU/dL, 13 IU/dL, 14 IU/dL, 15 IU/dL, 16 IU/dL, 17 IU/dL, 18 IU/dL, 19 IU/dL 또는 20 IU/dL로 유지시키는 것을 포함한다. 혈우병 A 환자에서, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "최저 수준"은, 다음 용량이 투여되기 전에, 인자 요법, 예를 들어, FVIII 요법에 의해 도달되는 최저 농도의 측정이다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 투약 간격 간에 적어도 약 1 IU/dL의 FVIII 최저 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 투약 간격 간에 적어도 약 3 IU/dL의 FVIII 최저 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 투약 간격 간에 적어도 약 5 IU/dL의 FVIII 최저 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 약 1 내지 약 20 IU/dL, 약 2 내지 약 20 IU/dL, 약 3 내지 약 20 IU/dL, 약 4 내지 약 20 IU/dL, 약 5 내지 약 20 IU/dL, 약 6 내지 약 20 IU/dL, 약 7 내지 약 20 IU/dL, 약 8 내지 약 20 IU/dL, 약 9 내지 약 20 IU/dL, 또는 약 10 내지 약 20 IU/dL의 FVIII 최저 수준을 유지하는 것을 의미한다.

[0506] 일부 실시형태에서, 질환 또는 병태의 치료 또는 이를 치료하는은 용량 사이에 비혈우병 대상체에서의 FVIII 활성의 적어도 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% 또는 20%와 비슷한 수준으로 대상체에서의 FVIII 활성을 유지하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 투약 간격 간에 적어도 약 1%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 투약 간격 간에 적어도 약 2%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 투약 간격 간에 적어도 약 3%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 투약 간격 간에 적어도 약 4%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 투약 간격 간에 적어도 약 5%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 투약 간격 간에 적어도 약 6%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 투약 간격 간에 적어도 약 7%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 투약 간격 간에 적어도 약 8%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 투약 간격 간에 적어도 약 9%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료하는 또는 치료는 투약 간격 간에 적어도 약 10%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료에 필요한 최소 최저 수준은 한 가지 이상의 알려진 방법(예를 들어, 당업계에 잘 알려진 활성화된 부분적 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 분석 또는 색소생산성 분석(chromogenic assay))에 의해 측정될 수 있고, 각 개인에 대해 조정(증가 또는 감소)될 수 있다. 최저 수준을 측정하기 위한 분석의 비제한적 예는 전문에 본 명세서에 참조에 의해 인용된 미국 특허 출원 공개 제20190375822호에 개시되어 있다.

[0507] II. 키메라 단백질

[0508] 양상에서, 본 개시내용은 인자 VIII("FVIII") 단백질 또는 이의 일부 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩타이드 쇄 및 폰빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 단백질 또는 키메라 단백질을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 (i) FVIII 폴리펩타이드, FVIII 폴리펩타이드의 B 도메인 내에 삽입된 ELNN 폴리펩타이드, 및 제1 Fc 영역을 포함하는 FVIII 단백질; 및 (ii) VWF 단편, 제2 ELNN 폴리펩타이드 서열, a2 링커 및 제2 Fc 영역을 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 키메라 단백질은 FVIII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fc 이형이량체이다. 다양한 실시형태에서 사용될 수 있는 키메라 단백질의 비제한적 예는 미국 특허 제10,138,291호 및 미국 특허 제11,192,936 B2호에 기재되어 있으며, 이들 각각의 전문은 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0509] 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 에파네스옥토코그 알파이다. "BIVV001", "에파네스옥토코그 알파" 및 "rFVIIIIFc-VWF-XTEN"으로도 알려진 에파네스옥토코그 알파는 문헌[Chhabra et al. *Blood* 135(17): 1484-1496 (2020)]에 기재되어 있으며, 이들의 전문은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된다. 예시적인 FVIII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fc 이형이량체로서 에파네스옥토코그 알파의 개략적 표현은 도 1에 제시된다.

[0510] 에파네스옥토코그 알파는 공유 결합 및 비공유 상호작용에 의해 회합된 두 폴리펩타이드 쇄의 각각에 대해 다중 부위를 포함하는 거대 단백질(300 kDa 초과)이다. 단백질은 L-아르기닌과 같은 부형제가 응집을 감소시키는 데 충분한 양으로 선택되고 존재하지 않는 한, 제형의 안정성을 감소시킬 수 있는 특정 조건 하에 응집되는 경향을

갖는다. 예를 들어, 응집은 고수준의 L-아르기닌(예를 들어, 약 250 mM)을 첨가함으로써 감소될 수 있다.

- [0511] 에파네스옥토코그 알파에 관한 추가 정보는 문헌[International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) WHO Drug Information, 2019, Vol. 33, No. 4, p.828-30]에서 찾을 수 있다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 (i) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 및 (ii) 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하는, FVIII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fc 이형이량체이다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 하나 이상의 이황화결합(예를 들어, 2개의 이황화결합)을 통해 공유적으로 연결된 (i) 제1 폴리펩타이드 및 (ii) 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 4의 핵산 서열에 의해 암호화된 FVIII 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 6의 핵산 서열에 의해 암호화된 VWF 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 에파네스옥토코그 알파는 적어도 1600 IU/mg의 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 에파네스옥토코그 알파는 적어도 1700 IU/mg의 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 에파네스옥토코그 알파는 적어도 1800 IU/mg의 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 에파네스옥토코그 알파는 적어도 1900 IU/mg의 활성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 에파네스옥토코그 알파는 1600 IU/mg 내지 2000 IU/mg의 활성을 갖는다.
- [0512] 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 다음의 위치 중 하나 이상에서 하나 이상의 이황화 브리지를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다: 서열번호 1의 잔기 153 내지 179, 248 내지 329, 528 내지 554, 630 내지 711, 1220 내지 1246, 1287 내지 1291, 1409 내지 1557, 1562 내지 1714, 1761 내지 1821, 및/또는 1867 내지 1925. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 다음의 위치 각각에서 하나 이상의 이황화 브리지를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다: 서열번호 1의 잔기 153 내지 179, 248 내지 329, 528 내지 554, 630 내지 711, 1220 내지 1246, 1287 내지 1291, 1409 내지 1557, 1562 내지 1714, 1761 내지 1821 및 1867 내지 1925. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 잔기 310, 692 및/또는 1388에서 하나 이상의 Cys-SH 잔기를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 잔기 310, 692 및/또는 1388의 각각에서 Cys-SH 잔기를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다.
- [0513] 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 잔기 N41, N239, N1198, N1506 및/또는 N1797에서 하나 이상의 N-글리코실화 부위를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 잔기 746 내지 1036 및/또는 링커 펩타이드의 Ser 및 Thr 잔기에서 하나 이상의 O-글리코실화 부위를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 잔기 346, 718, 719, 723, 729, 1052 및/또는 1068에서 하나 이상의 Tyr-황산화 부위를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다.
- [0514] 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 다음의 위치 중 하나 이상에서 하나 이상의 이황화 브리지를 포함하는 VWF 단백질을 포함한다: 서열번호 2의 잔기 4 내지 45, 13 내지 41, 25 내지 36, 29 내지 64, 47 내지 58, 66 내지 88, 83 내지 100, 86 내지 95, 104 내지 233, 126 내지 268, 135 내지 230, 151 내지 158, 283 내지 326, 297 내지 321, 308 내지 348, 328 내지 334, 338 내지 363, 367 내지 410, 386 내지 406, 390 내지 402, 394 내지 433, 414 내지 427, 436 내지 464, 459 내지 474, 462 내지 471, 698 내지 758 및/또는 804 내지 862. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 다음의 위치의 각각에서 하나 이상의 이황화 브리지를 포함하는 VWF 단백질을 포함한다: 서열번호 2의 잔기 4 내지 45, 13 내지 41, 25 내지 36, 29 내지 64, 47 내지 58, 66 내지 88, 83 내지 100, 86 내지 95, 104 내지 233, 126 내지 268, 135 내지 230, 151 내지 158, 283 내지 326, 297 내지 321, 308 내지 348, 328 내지 334, 338 내지 363, 367 내지 410, 386 내지 406, 390 내지 402, 394 내지 433, 414 내지 427, 436 내지 464, 459 내지 474, 462 내지 471, 698 내지 758 및/또는 804 내지 862.
- [0515] 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 2의 잔기 N94, N384, N734에서 하나 이상의 N-글리코실화 부위를 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 2의 잔기 478 내지 625 및/또는 링커 펩타이드의 Ser 및 Thr 잔기에서 하나 이상의 O-글리코실화 부위를 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 2의 잔기 632, 633, 637 및/또는 643에서 하나 이상의 Tyr-황산화 부위를 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, VWF 단백질은 VWF의 D1, D2, D', 및/또는 D3 도메인을 포함하는 VWF 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, VWF 단편은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VWF의 DID2 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, VWF 단백질은 VWF 신호 펩타이드 서열을 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, VWF 신호 펩타이드는 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 구체적 실시형태에서, VWF 단백질은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VWF 신호 펩타이드, 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VWF의 DID2 영역, 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VWF의 D' 도메인, 서열번호 22의 아미노산

서열을 포함하는 VWF의 D3 도메인, 서열번호 14(AE144_5A)의 아미노산 서열을 포함하는 ELNN 폴리펩타이드 서열, 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 a2 링커 및/또는 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다.

[0516] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 키메라 단백질은 (i) FVIII 폴리펩타이드, 제1 ELNN 폴리펩타이드 서열 및 제1 Fc 영역을 포함하는 FVIII 단백질; 및 (ii) VWF의 D' 도메인 및 VWF의 D3 도메인, 제2 ELNN 폴리펩타이드 서열, FVIII의 a2 링커 및 제2 Fc 영역을 포함하는 VWF 단편을 포함하되; FVIII 단백질은 성숙 FVIII에 상응하는 아미노산 746 내지 1648의 결실을 갖고; 제1 ELNN 폴리펩타이드 서열은 성숙 FVIII에 상응하는 아미노산 745 바로 하류의 FVIII 폴리펩타이드 내에 삽입되고; 제1 ELNN 폴리펩타이드 서열은 AE288의 아미노산 서열(서열번호 9)과 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 제1 Fc 영역은 FVIII 폴리펩타이드의 C-말단에 융합되며; 제2 ELNN 폴리펩타이드 서열은 VWF 단편의 C-말단에 융합되고; 제2 ELNN 폴리펩타이드 서열은 AE144_5A의 아미노산 서열(서열번호 14)과 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; a2 링커는 ELNN 폴리펩타이드의 C-말단에 융합되며; a2 링커는 서열번호 15의 아미노산 서열과 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며; 제2 Fc 영역은 a2 링커의 C-말단에 융합되고; 제1 Fc 영역은 이황화 결합(예를 들어, 2개의 이황화 결합)에 의해 제2 Fc 영역에 공유적으로 연결된다.

[0517] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩타이드 서열, 즉, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 서열; 및 VWF의 D' 도메인 및 VWF의 D3 도메인 및 Fc 영역을 포함하는 VWF 단편을 포함하는 제2 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩타이드 서열, 즉, FVIII 폴리펩타이드 및 Fc 영역을 포함하는, 제1 폴리펩타이드 서열; 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 90%, 95% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 제2 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩타이드 서열, 즉, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 90%, 95% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 제1 폴리펩타이드 서열 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 90%, 95% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, 제2 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩타이드 서열, 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 서열 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩타이드 서열, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 서열 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 서열을 포함하되, 제1 폴리펩타이드 서열 및 제2 폴리펩타이드 서열은 이황화 결합에 의해 서로 연결된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩타이드 서열, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 서열 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 서열을 포함하되, 제1 폴리펩타이드 서열 및 제2 폴리펩타이드 서열은 2개의 이황화 결합에 의해 서로 연결된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩타이드 서열, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 서열 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드 서열을 포함하되, 제1 폴리펩타이드 서열은 제1 Fc 부분을 포함하고, 제2 폴리펩타이드 서열은 제2 Fc 부분을 포함하며, 제1 Fc 부분 및 제2 Fc 부분은 힌지 영역에서 2개의 이황화 결합에 의해 서로 연결된다.

[0518] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 키메라 단백질은 서열번호 7, 서열번호 3 또는 서열번호 1과 적어도 약 80%, 90%, 95% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 FVIII 단백질; 및 서열번호 2 또는 서열번호 5와 적어도 약 80%, 90%, 95% 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VWF 단백질을 포함한다.

[0519] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 키메라 단백질은 (i) 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 제1 FVIII 폴리펩타이드 단편; 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 제1 ELNN 폴리펩타이드 서열(AE288); 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 제2 FVIII 폴리펩타이드 단편; 및 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 제1 Fc 영역을 포함하는, FVIII 단백질; 및 (ii) 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VWF의 D' 도메인; 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 VWF의 D3 도메인; 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 제2 ELNN 폴리펩타이드

이드 서열(AE144_5A); 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 a2 링커; 및 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 제2 Fc 영역을 포함하는, VWF 단백질을 포함하되, 제1 Fc 영역은 이황화 결합(예를 들어, 2개의 이황화 결합)에 의해 제2 Fc 영역에 공유적으로 연결된다.

[0520] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 키메라 단백질은 FVIII 폴리펩타이드, 제1 ELNN 폴리펩타이드 서열, 제1 Fc 영역을 포함하는, FVIII 단백질, 및 VWF의 D' 도메인, VWF의 D3 도메인, 제2 ELNN 폴리펩타이드 서열, FVIII의 a2 링커 및 제2 Fc 영역을 포함하는 VWF 단백질을 포함하되, FVIII 폴리펩타이드는 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하고, 제1 ELNN 폴리펩타이드 서열은 AE288의 아미노산 서열(서열번호 9)을 포함하고 서열번호 17의 C-말단에 융합되며, FVIII 폴리펩타이드는 추가로 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하고, 제1 Fc 영역은 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하며 서열번호 18의 C-말단에 융합되고; VWF의 D' 도메인은 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하며; VWF의 D3 도메인은 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 ELNN 폴리펩타이드 서열은 AE144_5A의 아미노산 서열(서열번호 14)을 포함하고 VWF의 D3 도메인의 C-말단에 융합되며; a2 링커는 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하고 제2 ELNN 폴리펩타이드 서열의 C-말단에 융합되며; 제2 Fc 영역은 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하고 a2 링커의 C-말단에 융합되며; 제1 Fc 영역은 이황화 결합에 의해 제2 Fc 영역에 공유적으로 연결된다.

[0521] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 키메라 단백질은 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 FVIII 신호 펩타이드를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VWF 신호 펩타이드를 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VWF의 D1D2 도메인을 포함하는 VWF 단백질을 포함한다.

[0522] 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함한다.

[0523] 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 사이에 하나 이상의 이황화 브리지를 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드 사이에 2개의 이황화 브리지를 포함한다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩타이드 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩타이드를 포함하되, 키메라 단백질은 서열번호 1의 잔기 1726과 서열번호 2의 잔기 663 사이에 이황화 브리지, 및 서열번호 1의 잔기 1729와 서열번호 2의 잔기 666 사이에 이황화 브리지를 포함한다.

[0524] IV. 약제학적 조성물

[0525] 양상에서, 본 개시내용은 단백질 안정성을 개선시키도록 제형화된 키메라 단백질의 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 개시된 약제학적 조성물은 육안검사, 단백질 농도, pH 안정성, 고분자량 종(HMWS)의 형성 및/또는 탁도의 변화에 의한 분석에 기반하여 증가된 안정성을 입증한다. 안정성의 이러한 특성의 분석은 크기 배제 크로마토그래피(SEC), 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC) 및 다수의 기타를 포함하는 통상적인 기법을 이용하여 이루어질 수 있다.

[0526] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 명시된 양의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.8 내지 약 1.2 mg/ml의 키메라 단백질 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.8 mg/ml의 키메라 단백질 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.9 mg/ml의 키메라 단백질 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1.0 mg/ml의 키메라 단백질 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1.1 mg/ml의 키메라 단백질 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1.2 mg/ml의 키메라 단백질 농도를 갖는다.

[0527] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 75 IU/ml 내지 약 2,000 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 75 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 150 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 200 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 250 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 300 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 350 IU/ml의 키메라

단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 400 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 450 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 500 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 550 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 600 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 650 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 700 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 750 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 800 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 850 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 900 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 950 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1000 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다.

[0528] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1100 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1150 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1200 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1250 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1300 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1350 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1400 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1450 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1500 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1550 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1600 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1650 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1700 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1750 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1800 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1850 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1900 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1950 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 2000 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다.

[0529] 본 개시내용의 키메라 단백질을 함유하는 조성물은 또한 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체를 함유할 수 있다. 예를 들어, 이들은 키메라 단백질의 향상된 안정성을 제공하거나 활성 화합물을 작용 부위에 대한 전달용으로 설계된 제조물로 가공하는 것을 촉진하는 부형제 및/또는 보조제를 함유할 수 있다.

[0530] 양상에서, 개시된 바와 같은 부형제와 함께 명시된 양의 키메라 단백질을 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 개시된다. 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 다양한 농도의 개시된 바와 같은 이러한 부형제를 포함하고, 농도는 다양한 방법으로 표현될 수 있다. 예를 들어, 주어진 부형제의 농도는 몰 농도(예를 들어, M 또는 mM)로서, 중량/용적 백분율(예를 들어, 100 ml 희석제당 g)로서 또는 밀리리터당 밀리그램(mg/ml)로서 표현될 수 있다. 본 명세서에 제공된 약제학적 조성물은 근사치 범위의 정확도 수준에서, 예를 들어, 하나의 유효숫자만으로 표현되는 농도(예를 들어, 약 0.1%(w/v)), 또는 더 많은 정확도로, 예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 6개 유효숫자의 정확도로(예를 들어, 3개의 유효숫자의 정확도로 약 3.88 mg/ml) 명시된 양의 다양한 부형제를 함유할 수 있다. 정확도의 필수 수준은, 예를 들어, 주어진 규제 기관의 요건, 또는 제조 공정에 따라 다를 수 있다.

[0531] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 안정제를 포함할 수 있다.

[0532] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 명시된 양 또는 농도의 수크로스를 포함한다.

[0533] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 4.5%(w/v) 내지 8%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스를 포함한다.

[0534] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 4.5%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 4.6%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 4.7%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 4.8%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 4.9%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5.0%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5.1%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5.2%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5.3%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5.4%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5.5%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학

[illegible]

[0535] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 168.3 mg 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 168.3 mg 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 수크로스의 양은 구체적 양의 최대 10%가 달라질 수 있다. 일부 실시형태에서, 수크로스의 구체적 양은 168.3 mg이다. 일부 실시형태에서, 수크로스의 양은 구체적 양의 최대 5%가 달라질 수 있다. 일부 실시형태에서, 수크로스의 구체적 양은 168.3 mg이다. 일부 실시형태에서, 수크로스의 양은 구체적 양의 최대 1%가 달라질 수 있다. 일부 실시형태에서, 수크로스의 구체적 양은 168.3 mg이다.

[0536] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1%(w/v) 내지 4%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 1.5%(w/v) 내지 약 2.5%(w/v)의 수크로스를 포함한다.

[illegible]

- [0538] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 67.34 mg의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 67.34 mg의 수크로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 수크로스의 양은 구체적 양의 최대 10%가 달라질 수 있다. 일부 실시형태에서, 수크로스의 구체적 양은 67.34 mg이다. 일부 실시형태에서, 수크로스의 양은 구체적 양의 최대 5%가 달라질 수 있다. 일부 실시형태에서, 수크로스의 구체적 양은 67.34 mg이다. 일부 실시형태에서, 수크로스의 양은 구체적 양의 최대 1%가 달라질 수 있다. 일부 실시형태에서, 수크로스의 구체적 양은 67.34 mg이다.
- [0539] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 완충제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 명시된 양 또는 농도의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물에 포함된 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘을 포함한다.
- [0540] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 6 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 6.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 7 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 7.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 8 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 8.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 9 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 9.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 11 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 11.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 12 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 12.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 13 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 13.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 14 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 14.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 15 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다.
- [0541] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 명시된 양 또는 농도의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 아르기닌 하이드로클로라이드(HCl)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다.
- [0542] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 적어도 150 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 적어도 200 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 적어도 250 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 150 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌을 포함한다.
- [0543] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌을 포함한다.
- [0544] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 150 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 160 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 170 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 180 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 190 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 200 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 210 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 220 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 230 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 240 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 250 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 260 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 270 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 280 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 290 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 300 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다.
- [0545] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 증량제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 명시된 양 또는 농도의 염화칼슘(CaCl_2)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CaCl_2 (무수), $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 또는 $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포

함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

[0546] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 2.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 3 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 3.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 4 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 4.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 5.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 6 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 6.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 7 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 7.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 8 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 8.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 9 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 9.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 10 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

[0547] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 염화칼슘 이외의 증량제를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 염화칼슘은 유일한 증량제이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 8.8 mg/ml 미만의 염화나트륨(NaCl)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 염화나트륨이 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 염화나트륨이 없다.

[0548] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물은 명시된 양 또는 농도의 폴리소르베이트 20(PS20) 또는 폴리소르베이트 80(PS80)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.008(w/v) 내지 약 0.1%(w/v) PS80 또는 PS20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 적어도 약 0.03% PS20 또는 PS80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.05% PS20 또는 PS80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 PS20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 PS80을 포함한다.

[0549] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.008(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.02%(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.03%(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.04%(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.05%(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.06%(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.07%(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.08%(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.09%(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20을 포함한다.

[0550] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.008(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.02%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.03%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.04%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.05%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.06%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.07%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.08%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.09%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0551] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다. 일부 실시형태에서, 사전 동결건조 용액은 NaCl을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 사전 동결건조 용액은 NaOH를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 사전 동결건조 용액은 나트륨 이온을 포함하지 않는다.

[0552] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,

[0553] (a) 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v)의 슈크로스;

[0554] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;

- [0555] (c) 약 150 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
- [0556] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
- [0557] (e) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [0558] 을 포함한다.
- [0559] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0560] (a) 약 1%(w/v) 내지 약 4%(w/v)의 수크로스;
- [0561] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;
- [0562] (c) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
- [0563] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
- [0564] (e) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0565] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0566] (a) 2%(w/v) 내지 3%(w/v)의 수크로스;
- [0567] (b) 7.5 mM 내지 12.5 mM의 히스티딘;
- [0568] (c) 225 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
- [0569] (d) 5 mM 내지 6 mM의 염화칼슘; 및
- [0570] (e) 0.01%(w/v) 내지 약 0.075%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 225 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 5 mM 내지 6 mM의 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0571] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0572] (a) 2%(w/v) 내지 3%(w/v)의 수크로스;
- [0573] (b) 7.5 mM 내지 12.5 mM의 L-히스티딘;
- [0574] (c) 225 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌;
- [0575] (d) 5 mM 내지 6 mM의 염화칼슘; 및
- [0576] (e) 0.01%(w/v) 내지 약 0.075%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0577] 을 포함한다.
- [0578] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0579] (a) 2%(w/v) 내지 3%(w/v)의 수크로스;
- [0580] (b) 7.5 mM 내지 12.5 mM의 L-히스티딘;
- [0581] (c) 225 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0582] (d) 5 mM 내지 6 mM의 염화칼슘; 및
- [0583] (e) 0.01%(w/v) 내지 약 0.075%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0584] 을 포함한다.

- [0585] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0586] (a) 2%(w/v) 내지 3%(w/v)의 수크로스;
- [0587] (b) 7.5 mM 내지 12.5 mM의 L-히스티딘;
- [0588] (c) 225 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0589] (d) 5 mM 내지 6 mM의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0590] (e) 0.01%(w/v) 내지 약 0.075%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0591] 을 포함한다.
- [0592] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0593] (a) 약 2.25 %(w/v)의 수크로스;
- [0594] (b) 약 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0595] (c) 약 280.58 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0596] (d) 약 5.61 mM의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0597] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0598] 을 포함한다.
- [0599] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0600] (a) 약 2.25 %(w/v)의 수크로스;
- [0601] (b) 약 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0602] (c) 약 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0603] (d) 약 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0604] (e) 약 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0605] 을 포함한다.
- [0606] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0607] (a) 2.25 %(w/v)의 수크로스;
- [0608] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0609] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0610] (d) 약 5.61 mM의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0611] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0612] 을 포함한다.
- [0613] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0614] (a) 2.25 %(w/v)의 수크로스;
- [0615] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0616] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0617] (d) 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0618] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0619] 을 포함한다.
- [0620] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- [0621] (a) 약 2.25 %(w/v)의 수크로스;
- [0622] (b) 약 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0623] (c) 약 280.58 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0624] (d) 약 5.61 mM의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0625] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0626] 을 포함한다.
- [0627] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0628] (a) 약 2.25 %(w/v)의 수크로스;
- [0629] (b) 약 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0630] (c) 약 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0631] (d) 약 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0632] (e) 약 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0633] 을 포함한다.
- [0634] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0635] (a) 2.25 %(w/v)의 수크로스;
- [0636] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0637] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0638] (d) 약 5.61 mM의 염화칼슘 이수화물(5.61 mM의 염화칼슘); 및
- [0639] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0640] 을 포함한다.
- [0641] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0642] (a) 2.25 %(w/v)의 수크로스;
- [0643] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0644] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0645] (d) 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0646] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0647] 을 포함한다.
- [0648] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0649] (a) 2%(w/v) 내지 3%(w/v)의 수크로스;
- [0650] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0651] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0652] (d) 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0653] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0654] 을 포함한다.
- [0655] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0656] (a) 2.25 %(w/v)의 수크로스;

- [0657] (b) 7.5 mM 내지 12.5 mM의 L-히스티딘;
- [0658] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0659] (d) 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0660] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0661] 을 포함한다.
- [0662] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0663] (a) 2.25 %(w/v)의 수크로스;
- [0664] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0665] (c) 225 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌;
- [0666] (d) 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0667] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0668] 을 포함한다.
- [0669] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0670] (a) 2.25 %(w/v)의 수크로스;
- [0671] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0672] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0673] (d) 5 mM 내지 6 mM의 염화칼슘; 및
- [0674] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0675] 을 포함한다.
- [0676] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0677] (a) 2.25 %(w/v)의 수크로스;
- [0678] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0679] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0680] (d) 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0681] (e) 0.01%(w/v) 내지 약 0.075%(w/v) (w/v) 폴리소르베이트 80
- [0682] 을 포함한다.
- [0683] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은 NaCl을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은 NaOH을 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은 나트륨 이온을 포함하지 않는다.
- [0684] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0685] (a) 약 2%(w/v)의 수크로스;
- [0686] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0687] (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- [0688] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0689] (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르

기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.

- [0690] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0691] (a) 약 2%(w/v) 내지 약 3%(w/v)의 수크로스;
- [0692] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0693] (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- [0694] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0695] (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0696] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0697] (a) 약 2%(w/v)의 수크로스;
- [0698] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;
- [0699] (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- [0700] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0701] (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0702] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0703] (a) 약 2%(w/v)의 수크로스;
- [0704] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0705] (c) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
- [0706] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0707] (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0708] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0709] (a) 약 2%(w/v)의 수크로스;
- [0710] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0711] (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- [0712] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
- [0713] (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0714] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0715] (a) 약 2%(w/v)의 수크로스;
- [0716] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0717] (c) 약 250 mM의 아르기닌;

- [0718] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0719] (e) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0720] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0721] (a) 약 20 mg/ml의 수크로스;
- [0722] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0723] (c) 약 52.665 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0724] (d) 약 0.735 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0725] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0726] 을 포함한다.
- [0727] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0728] (a) 약 20 mg/ml의 수크로스;
- [0729] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0730] (c) 약 52.665 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0731] (d) 약 0.735 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0732] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0733] 을 포함한다.
- [0734] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0735] (a) 약 20 mg/ml의 수크로스;
- [0736] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0737] (c) 약 52.665 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0738] (d) 약 0.555 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0739] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0740] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0741] (a) 약 20 mg/ml의 수크로스;
- [0742] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0743] (c) 약 43.550 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0744] (d) 약 0.735 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0745] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0746] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0747] (a) 약 20 mg/ml의 수크로스;
- [0748] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;

- [0749] (c) 약 43.550 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0750] (d) 약 0.735 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0751] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결 건조 용액이다.
- [0752] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0753] (a) 약 20 mg/ml의 수크로스;
- [0754] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0755] (c) 약 43.550 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0756] (d) 약 0.555 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0757] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결 건조 용액이다.
- [0758] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0759] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0760] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0761] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0762] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0763] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0764] 을 포함한다.
- [0765] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0766] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0767] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0768] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0769] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0770] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0771] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0772] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0773] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0774] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0775] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0776] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0777] 을 포함한다.
- [0778] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0779] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0780] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0781] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;

- [0782] (d) 0.62 mg/mL의 염화칼슘; 및
- [0783] (e) 0.56 mg/mL의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0784] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0785] (a) 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스;
- [0786] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;
- [0787] (c) 약 150 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
- [0788] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
- [0789] (e) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [0790] 을 포함한다.
- [0791] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0792] (a) 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스;
- [0793] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;
- [0794] (c) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
- [0795] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
- [0796] (e) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0797] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0798] (a) 5%(w/v) 내지 6%(w/v)의 수크로스;
- [0799] (b) 7.5 mM 내지 12.5 mM의 히스티딘;
- [0800] (c) 225 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
- [0801] (d) 5 mM 내지 6 mM의 염화칼슘; 및
- [0802] (e) 0.01%(w/v) 내지 약 0.075%(w/v)의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 225 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 5 mM 내지 6 mM의 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0803] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0804] (a) 5%(w/v) 내지 6%(w/v)의 수크로스;
- [0805] (b) 7.5 mM 내지 12.5 mM의 L-히스티딘;
- [0806] (c) 225 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌;
- [0807] (d) 5 mM 내지 6 mM의 염화칼슘; 및
- [0808] (e) 0.01%(w/v) 내지 약 0.075%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0809] 을 포함한다.
- [0810] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,

- [0811] (a) 5%(w/v) 내지 6%(w/v)의 수크로스;
- [0812] (b) 7.5 mM 내지 12.5 mM의 L-히스티딘;
- [0813] (c) 225 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0814] (d) 5 mM 내지 6 mM의 염화칼슘; 및
- [0815] (e) 0.01%(w/v) 내지 약 0.075%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0816] 을 포함한다.
- [0817] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0818] (a) 5%(w/v) 내지 6%(w/v)의 수크로스;
- [0819] (b) 7.5 mM 내지 12.5 mM의 L-히스티딘;
- [0820] (c) 225 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0821] (d) 5 mM 내지 6 mM의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0822] (e) 0.01%(w/v) 내지 약 0.075%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0823] 을 포함한다.
- [0824] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0825] (a) 약 5.61%(w/v)의 수크로스;
- [0826] (b) 약 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0827] (c) 약 280.58 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0828] (d) 약 5.61 mM의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0829] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0830] 을 포함한다.
- [0831] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0832] (a) 약 5.61%(w/v)의 수크로스;
- [0833] (b) 약 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0834] (c) 약 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0835] (d) 약 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0836] (e) 약 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0837] 을 포함한다.
- [0838] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0839] (a) 5.61%(w/v)의 수크로스;
- [0840] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0841] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0842] (d) 약 5.61 mM의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0843] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0844] 을 포함한다.
- [0845] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0846] (a) 5.61%(w/v)의 수크로스;

- [0847] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0848] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0849] (d) 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0850] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0851] 을 포함한다.
- [0852] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0853] (a) 약 5.61%(w/v)의 수크로스;
- [0854] (b) 약 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0855] (c) 약 280.58 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0856] (d) 약 5.61 mM의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0857] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0858] 을 포함한다.
- [0859] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0860] (a) 약 5.61%(w/v)의 수크로스;
- [0861] (b) 약 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0862] (c) 약 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0863] (d) 약 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0864] (e) 약 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0865] 을 포함한다.
- [0866] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0867] (a) 5.61%(w/v)의 수크로스;
- [0868] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0869] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0870] (d) 약 5.61 mM의 염화칼슘 이수화물(5.61 mM의 염화칼슘); 및
- [0871] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0872] 을 포함한다.
- [0873] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0874] (a) 5.61%(w/v)의 수크로스;
- [0875] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0876] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0877] (d) 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0878] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0879] 을 포함한다.
- [0880] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0881] (a) 5%(w/v) 내지 6%(w/v)의 수크로스;
- [0882] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;

- [0883] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0884] (d) 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0885] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0886] 을 포함한다.
- [0887] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0888] (a) 5.61%(w/v)의 수크로스;
- [0889] (b) 7.5 mM 내지 12.5 mM의 L-히스티딘;
- [0890] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0891] (d) 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0892] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0893] 을 포함한다.
- [0894] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0895] (a) 5.61%(w/v)의 수크로스;
- [0896] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0897] (c) 225 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌;
- [0898] (d) 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0899] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0900] 을 포함한다.
- [0901] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0902] (a) 5.61%(w/v)의 수크로스;
- [0903] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0904] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0905] (d) 5 mM 내지 6 mM의 염화칼슘; 및
- [0906] (e) 0.056%(w/v)의 폴리소르베이트 80
- [0907] 을 포함한다.
- [0908] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [0909] (a) 5.61%(w/v)의 수크로스;
- [0910] (b) 11.2 mM의 L-히스티딘;
- [0911] (c) 280.58 mM의 L-아르기닌;
- [0912] (d) 5.61 mM의 염화칼슘; 및
- [0913] (e) 0.01%(w/v) 내지 약 0.075%(w/v) (w/v) 폴리소르베이트 80
- [0914] 을 포함한다.
- [0915] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은 NaCl을 포함하지 않는다.
일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은 NaOH을 포함하지 않는다.
일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은 나트륨 이온을 포함하지 않는다.

- [0916] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0917] (a) 약 5%(w/v)의 수크로스;
- [0918] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0919] (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- [0920] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0921] (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0922] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0923] (a) 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스;
- [0924] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0925] (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- [0926] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0927] (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0928] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0929] (a) 약 5%(w/v)의 수크로스;
- [0930] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;
- [0931] (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- [0932] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0933] (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0934] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0935] (a) 약 5%(w/v)의 수크로스;
- [0936] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0937] (c) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
- [0938] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0939] (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0940] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0941] (a) 약 5%(w/v)의 수크로스;
- [0942] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0943] (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- [0944] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및

- [0945] (e) 약 0.05%의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0946] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0947] (a) 약 5%(w/v)의 수크로스;
- [0948] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0949] (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- [0950] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0951] (e) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 실시형태에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0952] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0953] (a) 약 50 mg/ml의 수크로스;
- [0954] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0955] (c) 약 52.665 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0956] (d) 약 0.735 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0957] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0958] 을 포함한다.
- [0959] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0960] (a) 약 50 mg/ml의 수크로스;
- [0961] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0962] (c) 약 52.665 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0963] (d) 약 0.735 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0964] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0965] 을 포함한다.
- [0966] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0967] (a) 약 50 mg/ml의 수크로스;
- [0968] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0969] (c) 약 52.665 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0970] (d) 약 0.555 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0971] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결건조 용액이다.
- [0972] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물,
- [0973] (a) 약 50 mg/ml의 수크로스;
- [0974] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0975] (c) 약 43.550 mg/ml의 L-아르기닌;

- [0976] (d) 약 0.735 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0977] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결 건조 용액이다.
- [0978] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0979] (a) 약 50 mg/ml의 수크로스;
- [0980] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0981] (c) 약 43.550 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0982] (d) 약 0.735 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0983] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결 건조 용액이다.
- [0984] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0985] (a) 약 50 mg/ml의 수크로스;
- [0986] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0987] (c) 약 43.550 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0988] (d) 약 0.555 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0989] (e) 약 0.5 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사전 동결 건조 용액이다.
- [0990] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0991] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0992] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0993] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0994] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0995] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [0996] 을 포함한다.
- [0997] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [0998] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0999] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1000] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1001] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1002] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1003] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [1004] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1005] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1006] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;

- [1007] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1008] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1009] 을 포함한다.
- [1010] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은,
- [1011] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1012] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1013] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1014] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1015] (e) 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1016] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 6.5 내지 약 7.5이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.0이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 6.8이다.
- [1017] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 6.5이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 6.6이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 6.7이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 6.8이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 6.9이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.0이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.1이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.2이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.3이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.4이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.5이다.
- [1018] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 6.5이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 6.6이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 6.7이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 6.8이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 6.9이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.0이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.1이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.2이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.3이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.4이다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.5이다.
- [1019] 일부 실시형태에서, 3.367 ml 용적의 사전 동결건조 용액이 용기 또는 바이알에 첨가된다. 일부 실시형태에서, 사전 동결건조 용액은 동결건조 처리되어, 동결건조된 약제학적 조성물을 생성한다.
- [1020] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1021] (a) 약 30 mg 내지 약 135 mg의 수크로스;
- [1022] (b) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 히스티딘;
- [1023] (c) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 아르기닌;
- [1024] (d) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1025] (e) 약 1 mg 내지 약 5 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [1026] 을 포함한다.
- [1027] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1028] (a) 약 30 mg 내지 약 135 mg의 수크로스;
- [1029] (b) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [1030] (c) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 L-아르기닌;
- [1031] (d) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1032] (e) 약 1 mg 내지 약 5 mg의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

- [1033] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1034] (a) 30 mg 내지 135 mg의 수크로스;
- [1035] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 히스티딘;
- [1036] (c) 140 mg 내지 200 mg의 아르기닌;
- [1037] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1038] (e) 1 mg 내지 5 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [1039] 을 포함한다.
- [1040] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1041] (a) 30 mg 내지 135 mg의 수크로스;
- [1042] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [1043] (c) 140 mg 내지 200 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1044] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1045] (e) 1 mg 내지 5 mg의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1046] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1047] (a) 30 mg 내지 135 mg의 수크로스;
- [1048] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [1049] (c) 140 mg 내지 200 mg의 L-아르기닌;
- [1050] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1051] (e) 1 mg 내지 5 mg의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1052] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1053] (a) 약 67.34 mg의 수크로스;
- [1054] (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1055] (c) 약 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1056] (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [1057] (e) 약 1.7 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [1058] 을 포함한다.
- [1059] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1060] (a) 약 67.34 mg의 수크로스;
- [1061] (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1062] (c) 약 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [1063] (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [1064] (e) 약 1.7 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [1065] 을 포함한다.
- [1066] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,

- [1067] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1068] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1069] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1070] (d) 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [1071] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1072] 을 포함한다.
- [1073] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1074] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1075] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1076] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [1077] (d) 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [1078] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1079] 을 포함한다.
- [1080] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1081] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1082] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1083] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1084] (d) 2.47 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1085] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1086] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1087] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1088] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1089] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [1090] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1091] 을 포함한다.
- [1092] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1093] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1094] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1095] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1096] (d) 2.47 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1097] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1098] 을 포함한다.
- [1099] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1100] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1101] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1102] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;

- [1103] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [1104] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1105] 을 포함한다.
- [1106] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1107] (a) 30 mg 내지 135 mg의 수크로스;
- [1108] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1109] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1110] (d) 2.5 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1111] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1112] 을 포함한다.
- [1113] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1114] (a) 30 mg 내지 135 mg의 수크로스;
- [1115] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1116] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1117] (d) 1.9 mg의 염화칼슘; 및
- [1118] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1119] 을 포함한다.
- [1120] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1121] (a) 30 mg 내지 135 mg의 수크로스;
- [1122] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1123] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [1124] (d) 2.5 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1125] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1126] 을 포함한다.
- [1127] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1128] (a) 30 mg 내지 135 mg의 수크로스;
- [1129] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1130] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [1131] (d) 1.9 mg의 염화칼슘; 및
- [1132] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1133] 을 포함한다.
- [1134] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1135] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1136] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [1137] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1138] (d) 2.5 mg 염화칼슘 이수화물; 및

- [1139] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1140] 을 포함한다.
- [1141] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1142] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1143] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [1144] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1145] (d) 1.9 mg의 염화칼슘; 및
- [1146] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1147] 을 포함한다.
- [1148] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1149] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1150] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [1151] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [1152] (d) 2.5 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1153] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1154] 을 포함한다.
- [1155] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1156] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1157] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [1158] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [1159] (d) 1.9 mg의 염화칼슘; 및
- [1160] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1161] 을 포함한다.
- [1162] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1163] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1164] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1165] (c) 140 mg 내지 200 mg의 L-아르기닌;
- [1166] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1167] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 140 mg 내지 200 mg의 L-아르기닌-HCl을 포함한다.
- [1168] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1169] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1170] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1171] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1172] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1173] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80

- [1174] 을 포함한다.
- [1175] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1176] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1177] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1178] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1179] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1180] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1181] 을 포함한다.
- [1182] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1183] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1184] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1185] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1186] (d) 2.47 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1187] (e) 1 mg 내지 5 mg의 폴리소르베이트 80
- [1188] 을 포함한다.
- [1189] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1190] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1191] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1192] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1193] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [1194] (e) 1 mg 내지 5 mg의 폴리소르베이트 80
- [1195] 을 포함한다.
- [1196] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1197] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1198] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1199] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1200] (d) 2.47 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1201] (e) 1 mg 내지 5 mg의 폴리소르베이트 80
- [1202] 을 포함한다.
- [1203] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1204] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1205] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1206] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1207] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [1208] (e) 1 mg 내지 5 mg의 폴리소르베이트 80
- [1209] 을 포함한다.

- [1210] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1211] (a) 약 160 mg 내지 약 200 mg의 수크로스;
- [1212] (b) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 히스티딘;
- [1213] (c) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 아르기닌;
- [1214] (d) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1215] (e) 약 1 mg 내지 약 5 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [1216] 을 포함한다.
- [1217] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1218] (a) 약 160 mg 내지 약 200 mg의 수크로스;
- [1219] (b) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [1220] (c) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 L-아르기닌;
- [1221] (d) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1222] (e) 약 1 mg 내지 약 5 mg의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1223] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1224] (a) 160 mg 내지 200 mg의 수크로스;
- [1225] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 히스티딘;
- [1226] (c) 140 mg 내지 200 mg의 아르기닌;
- [1227] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1228] (e) 1 mg 내지 5 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [1229] 을 포함한다.
- [1230] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1231] (a) 160 mg 내지 200 mg의 수크로스;
- [1232] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [1233] (c) 140 mg 내지 200 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1234] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1235] (e) 1 mg 내지 5 mg의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1236] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1237] (a) 160 mg 내지 200 mg의 수크로스;
- [1238] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [1239] (c) 140 mg 내지 200 mg의 L-아르기닌;
- [1240] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1241] (e) 1 mg 내지 5 mg의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1242] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,

- [1243] (a) 약 168.3 mg의 수크로스;
- [1244] (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1245] (c) 약 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1246] (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [1247] (e) 약 1.7 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [1248] 을 포함한다.
- [1249] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1250] (a) 약 168.3 mg의 수크로스;
- [1251] (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1252] (c) 약 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [1253] (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [1254] (e) 약 1.7 mg의 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80
- [1255] 을 포함한다.
- [1256] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1257] (a) 168.3 mg의 수크로스;
- [1258] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1259] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1260] (d) 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [1261] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1262] 을 포함한다.
- [1263] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1264] (a) 168.3 mg의 수크로스;
- [1265] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1266] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [1267] (d) 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [1268] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1269] 을 포함한다.
- [1270] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1271] (a) 168.35 mg의 수크로스;
- [1272] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1273] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1274] (d) 2.47 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1275] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1276] 을 포함한다.
- [1277] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1278] (a) 168.35 mg의 수크로스;

- [1279] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1280] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1281] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [1282] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1283] 을 포함한다.
- [1284] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1285] (a) 168.35 mg의 수크로스;
- [1286] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1287] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1288] (d) 2.47 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1289] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1290] 을 포함한다.
- [1291] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1292] (a) 168.35 mg의 수크로스;
- [1293] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1294] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1295] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [1296] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1297] 을 포함한다.
- [1298] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1299] (a) 160 mg 내지 200 mg의 수크로스;
- [1300] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1301] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1302] (d) 2.5 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1303] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1304] 을 포함한다.
- [1305] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1306] (a) 160 mg 내지 200 mg의 수크로스;
- [1307] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1308] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1309] (d) 1.9 mg의 염화칼슘; 및
- [1310] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1311] 을 포함한다.
- [1312] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1313] (a) 160 mg 내지 200 mg의 수크로스;
- [1314] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;

- [1315] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [1316] (d) 2.5 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1317] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1318] 을 포함한다.
- [1319] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1320] (a) 160 mg 내지 200 mg의 수크로스;
- [1321] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [1322] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [1323] (d) 1.9 mg의 염화칼슘; 및
- [1324] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1325] 을 포함한다.
- [1326] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1327] (a) 168.3 mg의 수크로스;
- [1328] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [1329] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1330] (d) 2.5 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1331] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1332] 을 포함한다.
- [1333] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1334] (a) 168.3 mg의 수크로스;
- [1335] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [1336] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1337] (d) 1.9 mg의 염화칼슘; 및
- [1338] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1339] 을 포함한다.
- [1340] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1341] (a) 168.3 mg의 수크로스;
- [1342] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [1343] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [1344] (d) 2.5 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1345] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1346] 을 포함한다.
- [1347] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1348] (a) 168.3 mg의 수크로스;
- [1349] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [1350] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;

- [1351] (d) 1.9 mg의 염화칼슘; 및
- [1352] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1353] 을 포함한다.
- [1354] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1355] (a) 168.35 mg의 수크로스;
- [1356] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1357] (c) 140 mg 내지 200 mg의 L-아르기닌;
- [1358] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1359] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 140 mg 내지 200 mg의 L-아르기닌-HCl을 포함한다.
- [1360] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1361] (a) 168.35 mg의 수크로스;
- [1362] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1363] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1364] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1365] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1366] 을 포함한다.
- [1367] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1368] (a) 168.35 mg의 수크로스;
- [1369] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1370] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1371] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1372] (e) 1.7 mg의 폴리소르베이트 80
- [1373] 을 포함한다.
- [1374] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1375] (a) 168.35 mg의 수크로스;
- [1376] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1377] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1378] (d) 2.47 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1379] (e) 1 mg 내지 5 mg의 폴리소르베이트 80
- [1380] 을 포함한다.
- [1381] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1382] (a) 168.35 mg의 수크로스;
- [1383] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1384] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1385] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및

- [1386] (e) 1 mg 내지 5 mg의 폴리소르베이트 80
- [1387] 을 포함한다.
- [1388] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1389] (a) 168.35 mg의 수크로스;
- [1390] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1391] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1392] (d) 2.47 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1393] (e) 1 mg 내지 5 mg의 폴리소르베이트 80
- [1394] 을 포함한다.
- [1395] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은,
- [1396] (a) 168.35 mg의 수크로스;
- [1397] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1398] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1399] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [1400] (e) 1 mg 내지 5 mg의 폴리소르베이트 80
- [1401] 을 포함한다.
- [1402] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 수분 함량이 2% 미만이다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 수분 함량이 1.8% 미만이다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 수분 함량이 1.6% 미만이다.
- [1403] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 동결건조된 케이크이다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 케이크는 백색이다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 케이크는 유럽 약전 색 척도가 Y4보다 적다. 문헌[Degree of Coloration of Liquids (Method 2.2.2), European Pharmacopoeia, 10th Ed. (2021)] 참조.
- [1404] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 멸균수와 합쳐져서 주사 가능 용액을 생성한다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 약 2 mL 내지 약 5 mL의 멸균수와 합쳐진다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 약 3 mL의 멸균수와 합쳐진다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물은 3 mL의 멸균수와 합쳐진다. 일부 실시형태에서, 멸균수는 USP 등급 멸균수이다. 일부 실시형태에서, 멸균수는 USP 등급 주사용 멸균수이다. 일부 실시형태에서, 멸균수는 무발열원 또는 비발열성이다. 일부 실시형태에서, 멸균수는 정균제 또는 항균제를 함유하지 않는다. 일부 실시형태에서, 멸균수는 정균제 또는 항균제를 함유한다. 일부 실시형태에서, 멸균수는 필터를 이용해서 멸균된다. 일부 실시형태에서, 멸균수는 0.1 μ m 필터를 이용해서 멸균된다. 일부 실시형태에서, 멸균수는 증류수이다. 일부 실시형태에서, 멸균수는 삼투압농도가 0 mOsmol/L 인 저장성, 멸균, 비발열성, 증류수이고, 정균제 또는 항균제를 함유하지 않는다.
- [1405] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1406] (a) 10 mg/mL 내지 40 mg/mL의 수크로스;
- [1407] (b) 1.5 mg/mL 내지 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- [1408] (c) 50 mg/mL 내지 70 mg/mL의 L-아르기닌;
- [1409] (d) 0.7 mg/mL 내지 0.9 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1410] (e) 0.4 mg/mL 내지 0.7 mg/mL의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1411] (a) 10 mg/mL 내지 40 mg/mL의 수크로스;

- [1412] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1413] (c) 50 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1414] (d) 0.5 mg/ml 내지 0.8 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1415] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1416] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1417] (a) 약 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [1418] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1419] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1420] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1421] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1422] 을 포함한다.
- [1423] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1424] (a) 약 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [1425] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1426] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1427] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1428] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1429] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1430] (a) 약 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [1431] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1432] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1433] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1434] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [1435] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1436] (a) 약 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [1437] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1438] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1439] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1440] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1441] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1442] (a) 약 10 mg/ml 내지 약 40 mg/ml의 수크로스;
- [1443] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1444] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;

- [1445] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1446] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [1447] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1448] (a) 약 10 mg/ml 내지 약 40 mg/ml의 수크로스;
- [1449] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1450] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1451] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1452] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1453] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1454] (a) 약 10 mg/ml 내지 약 40 mg/ml의 수크로스;
- [1455] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1456] (c) 약 44.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1457] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1458] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1459] 을 포함한다.
- [1460] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은 하기를 포함한다:
- [1461] (a) 약 10 mg/ml 내지 약 40 mg/ml의 수크로스;
- [1462] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1463] (c) 약 44.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1464] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1465] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1466] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1467] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1468] (b) 약 1.5 mg/ml 내지 약 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1469] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1470] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1471] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1472] 을 포함한다.
- [1473] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1474] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1475] (b) 약 1.5 mg/ml 내지 약 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1476] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1477] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1478] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한

다.

- [1479] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1480] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1481] (b) 약 1.5 mg/ml 내지 약 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1482] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1483] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1484] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1485] 을 포함한다.
- [1486] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1487] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1488] (b) 약 1.5 mg/ml 내지 약 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1489] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1490] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1491] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1492] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1493] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1494] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1495] (c) 약 50 mg/ml 내지 약 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1496] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1497] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1498] 을 포함한다.
- [1499] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1500] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1501] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1502] (c) 약 50 mg/ml 내지 약 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1503] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1504] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1505] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1506] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1507] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1508] (c) 약 40 mg/ml 내지 약 60 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1509] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1510] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1511] 을 포함한다.

- [1512] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1513] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1514] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1515] (c) 약 40 mg/ml 내지 약 60 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1516] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1517] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1518] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1519] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1520] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1521] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1522] (d) 약 0.7 mg/ml 내지 약 0.9 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1523] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1524] 을 포함한다.
- [1525] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1526] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1527] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1528] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1529] (d) 약 0.5 mg/ml 내지 약 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1530] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1531] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1532] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1533] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1534] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1535] (d) 약 0.7 mg/ml 내지 약 0.9 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1536] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다.
- [1537] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1538] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1539] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1540] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1541] (d) 약 0.5 mg/ml 내지 약 0.7 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1542] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1543] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1544] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;

- [1545] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1546] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1547] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1548] (e) 약 0.4 mg/ml 내지 약 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다.
- [1549] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1550] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1551] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1552] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1553] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1554] (e) 약 0.4 mg/ml 내지 약 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1555] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1556] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1557] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1558] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1559] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1560] (e) 약 0.4 mg/ml 내지 약 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1561] 을 포함한다.
- [1562] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1563] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1564] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1565] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1566] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1567] (e) 약 0.4 mg/ml 내지 약 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1568] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1569] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1570] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1571] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1572] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1573] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1574] 을 포함한다.
- [1575] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1576] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1577] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1578] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;

- [1579] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1580] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1581] 을 포함한다.
- [1582] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1583] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1584] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1585] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1586] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1587] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1588] 을 포함한다.
- [1589] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1590] (a) 약 22.45mg/ml의 수크로스;
- [1591] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1592] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1593] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1594] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1595] 을 포함한다.
- [1596] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은, 3 ml의 멸균수 중에,
- [1597] (a) 약 67.34 mg의 수크로스;
- [1598] (b) 약 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1599] (c) 약 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1600] (d) 약 2.47 mg의 염화칼슘; 및
- [1601] (e) 약 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1602] 을 포함한다.
- [1603] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은, 3 ml의 멸균수 중에,
- [1604] (a) 약 67.34 mg의 수크로스;
- [1605] (b) 약 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1606] (c) 약 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1607] (d) 약 2.47 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1608] (e) 약 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1609] 을 포함한다.
- [1610] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은, 3 ml의 멸균수 중에,
- [1611] (a) 약 67.34 mg의 수크로스;
- [1612] (b) 약 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1613] (c) 약 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1614] (d) 약 1.87 mg의 염화칼슘; 및

- [1615] (e) 약 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1616] 을 포함한다.
- [1617] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은, 3 ml의 멸균수 중에,
- [1618] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1619] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1620] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1621] (d) 2.47 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1622] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1623] 을 포함한다.
- [1624] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은, 3 ml의 멸균수 중에,
- [1625] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1626] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1627] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1628] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [1629] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1630] 을 포함한다.
- [1631] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은 3 ml의 멸균수 중에
- [1632] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1633] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1634] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1635] (d) 2.47 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1636] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1637] 을 포함한다.
- [1638] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은, 3 ml의 멸균수 중에,
- [1639] (a) 67.34 mg의 수크로스;
- [1640] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1641] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1642] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [1643] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1644] 을 포함한다.
- [1645] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1646] (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
- [1647] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1648] (c) 50 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1649] (d) 0.7 mg/ml 내지 0.9 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1650] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-

HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- [1651] (a) 45 mg/ml 내지 60 mg/ml의 수크로스;
- [1652] (b) 1.5 mg/ml 내지 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1653] (c) 50 mg/ml 내지 70 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1654] (d) 0.5 mg/ml 내지 0.8 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1655] (e) 0.4 mg/ml 내지 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- [1657] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1658] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1659] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1660] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1661] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함한다.

일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- [1664] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1665] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1666] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1667] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1668] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- [1670] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1671] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1672] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1673] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1674] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80

을 포함한다.

일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- [1677] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1678] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1679] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1680] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1681] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

- [1683] (a) 약 45 mg/ml 내지 약 60 mg/ml의 수크로스;

- [1684] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1685] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1686] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1687] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1688] 을 포함한다.
- [1689] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1690] (a) 약 45 mg/ml 내지 약 60 mg/ml의 수크로스;
- [1691] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1692] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1693] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1694] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1695] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1696] (a) 약 45 mg/ml 내지 약 60 mg/ml의 수크로스;
- [1697] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1698] (c) 약 44.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1699] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1700] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1701] 을 포함한다.
- [1702] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1703] (a) 약 45 mg/ml 내지 약 60 mg/ml의 수크로스;
- [1704] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1705] (c) 약 44.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1706] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1707] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1708] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1709] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1710] (b) 약 1.5 mg/ml 내지 약 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1711] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1712] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1713] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1714] 을 포함한다.
- [1715] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1716] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1717] (b) 약 1.5 mg/ml 내지 약 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;

- [1718] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1719] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1720] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1721] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1722] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1723] (b) 약 1.5 mg/ml 내지 약 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1724] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1725] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1726] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1727] 을 포함한다.
- [1728] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1729] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1730] (b) 약 1.5 mg/ml 내지 약 2.0 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1731] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1732] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1733] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1734] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1735] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1736] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1737] (c) 약 50 mg/ml 내지 약 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1738] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1739] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1740] 을 포함한다.
- [1741] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1742] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1743] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1744] (c) 약 50 mg/ml 내지 약 70 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1745] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1746] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1747] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1748] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1749] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1750] (c) 약 40 mg/ml 내지 약 60 mg/ml의 L-아르기닌;

- [1751] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1752] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1753] 을 포함한다.
- [1754] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1755] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1756] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1757] (c) 약 40 mg/ml 내지 약 60 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1758] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1759] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1760] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1761] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1762] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1763] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1764] (d) 약 0.7 mg/ml 내지 약 0.9 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1765] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1766] 을 포함한다.
- [1767] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1768] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1769] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1770] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1771] (d) 약 0.5 mg/ml 내지 약 0.9 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1772] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [1773] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1774] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1775] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1776] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1777] (d) 약 0.7 mg/ml 내지 약 0.9 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1778] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다.
- [1779] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1780] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1781] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1782] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1783] (d) 약 0.5 mg/ml 내지 약 0.7 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1784] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다.

일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

[1785] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

[1786] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;

[1787] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

[1788] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;

[1789] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및

[1790] (e) 약 0.4 mg/ml 내지 약 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80

[1791] 을 포함한다.

[1792] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

[1793] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;

[1794] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

[1795] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;

[1796] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및

[1797] (e) 약 0.4 mg/ml 내지 약 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

[1798] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

[1799] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;

[1800] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

[1801] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;

[1802] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및

[1803] (e) 약 0.4 mg/ml 내지 약 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80

[1804] 을 포함한다.

[1805] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

[1806] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;

[1807] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

[1808] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;

[1809] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및

[1810] (e) 약 0.4 mg/ml 내지 약 0.7 mg/ml의 폴리소르베이트 80을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

[1811] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,

[1812] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;

[1813] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

[1814] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;

[1815] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및

[1816] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80

[1817] 을 포함한다.

- [1818] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1819] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1820] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1821] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [1822] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1823] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1824] 을 포함한다.
- [1825] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1826] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1827] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1828] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1829] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [1830] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1831] 을 포함한다.
- [1832] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은,
- [1833] (a) 약 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [1834] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [1835] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [1836] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [1837] (e) 약 0.56 mg/ml의 폴리소르베이트 80
- [1838] 을 포함한다.
- [1839] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은, 3 ml의 멸균수 중에,
- [1840] (a) 약 168.4 mg의 수크로스;
- [1841] (b) 약 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1842] (c) 약 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1843] (d) 약 2.47 mg의 염화칼슘; 및
- [1844] (e) 약 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1845] 을 포함한다.
- [1846] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은, 3 ml의 멸균수 중에,
- [1847] (a) 약 168.4 mg의 수크로스;
- [1848] (b) 약 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1849] (c) 약 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1850] (d) 약 2.47 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1851] (e) 약 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1852] 을 포함한다.
- [1853] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은, 3 ml의 멸균수 중에,

- [1854] (a) 약 168.4 mg의 수크로스;
- [1855] (b) 약 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1856] (c) 약 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1857] (d) 약 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [1858] (e) 약 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1859] 을 포함한다.
- [1860] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은, 3 ml의 멸균수 중에,
- [1861] (a) 168.35 mg의 수크로스;
- [1862] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1863] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1864] (d) 2.47 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1865] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1866] 을 포함한다.
- [1867] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은, 3 ml의 멸균수 중에,
- [1868] (a) 168.35 mg의 수크로스;
- [1869] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1870] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [1871] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [1872] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1873] 을 포함한다.
- [1874] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은 3 ml의 멸균수 중에
- [1875] (a) 168.35 mg의 수크로스;
- [1876] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1877] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1878] (d) 2.47 mg 염화칼슘 이수화물; 및
- [1879] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1880] 을 포함한다.
- [1881] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합칠 때, 얻어진 용액은, 3 ml의 멸균수 중에,
- [1882] (a) 168.35 mg의 수크로스;
- [1883] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [1884] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [1885] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [1886] (e) 1.68 mg의 폴리소르베이트 80
- [1887] 을 포함한다.
- [1888] 일부 실시형태에서, 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합하면, 동결건조된 약제학적 조성물은 7 내지 12 초 이내에 재구성된다.

- [illegible]

[1898] V. 약제학적 키트

- [1899] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 멸균수를 포함하는 제2 용기와 함께 제공된다. 약제학적 조성물이 들어 있는 제1 용기 및 멸균수가 들어있는 제2 용기를 포함하는 약제학적 키트가 본 명세서에 개시된다.
- [1900] 본 명세서에서,
- [1901] (i) 하기 (a) 내지 (f)를 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함하는 제1 용기
- [1902] (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 폰빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는, 키메라 단백질;
- [1903] (b) 수크로스;
- [1904] (c) 히스티딘;
- [1905] (d) 아르기닌;
- [1906] (e) 염화칼슘; 및
- [1907] (f) 폴리소르베이트(예컨대, 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80), 및
- [1908] (ii) 멸균수를 포함하는 제2 용기
- [1909] 를 포함하는 약제학적 키트가 개시된다.
- [1910] 또한,
- [1911] (i) 하기 (a) 내지 (f)를 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함하는 제1 용기
- [1912] (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 폰빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는, 키메라 단백질;
- [1913] (b) 약 30 mg 내지 약 135 mg의 수크로스;
- [1914] (c) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 히스티딘;
- [1915] (d) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 아르기닌;
- [1916] (e) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1917] (f) 약 1 mg 내지 약 5 mg의 폴리소르베이트(예컨대, 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80), 및
- [1918] (ii) 멸균수를 포함하는 제2 용기
- [1919] 를 포함하는 약제학적 키트가 본 명세서에 개시된다.
- [1920] 또한,
- [1921] (i) 하기 (a) 내지 (f)를 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물을 포함하는 제1 용기
- [1922] (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩타이드쇄 및 폰빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩타이드쇄를 포함하는, 키메라 단백질;
- [1923] (b) 약 160 mg 내지 약 200 mg의 수크로스;
- [1924] (c) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 히스티딘;
- [1925] (d) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 아르기닌;
- [1926] (e) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및
- [1927] (f) 약 1 mg 내지 약 5 mg의 폴리소르베이트(예컨대, 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80), 및
- [1928] (ii) 멸균수를 포함하는 제2 용기
- [1929] 를 포함하는 약제학적 키트가 본 명세서에 개시된다.

- [1930] 일부 실시형태에서, 제1 용기는 100 IU 내지 10,000 IU의 키메라 단백질을 포함한다.
- [1931] 일부 실시형태에서, 제1 용기는 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU 또는 4,000 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 용기는 250 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 용기는 500 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 용기는 1000 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 용기는 2000 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 용기는 3000 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 용기는 4,000 IU의 키메라 단백질을 포함한다.
- [1932] 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 2 mL 내지 약 5 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 2 mL 내지 5 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 3 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 3 mL의 멸균수를 포함한다.
- [1933] 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 2 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 2.1 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 2.2 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 2.3 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 2.4 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 2.5 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 2.6 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 2.7 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 2.8 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 2.9 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 3 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 3.1 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 3.2 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 3.3 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 3.4 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 3.5 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 3.6 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 3.7 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 3.8 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 3.9 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 4 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 4.1 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 4.2 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 4.3 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 4.4 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 4.5 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 4.6 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 4.7 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 4.8 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 4.9 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 약 5 mL의 멸균수를 포함한다.
- [1934] 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 동결건조된 약제학적 조성물과 멸균수를 합하기 위한 지침을 더 포함한다.
- [1935] 일부 실시형태에서, 제1 용기는 고무 마개를 포함하는 유리 바이알이다.
- [1936] 일부 실시형태에서, 제2 용기는 주사기 몸체이다. 일부 실시형태에서, 주사기 몸체는 플런저와 연결된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 유리 바이알을 주사기 몸체에 연결하기 위한 어댑터를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 키트는 정맥내 주입에 적합한, 주사기 몸체에 연결되는 바늘과 연결되는 주입관을 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 용기는 사전 충전된 주사기이다.
- [1937] **VI. 약제학적 조성물의 방법 및 용도**
- [1938] 또한 유효량의 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 혈우병 A의 치료를 필요로 하는 대상체의 혈우병 A를 치료하기 위한 약제학적 조성물의 용도 또는 방법이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시형태에서, A형 혈우병의 치료는 A형 혈우병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 출혈 에피소드를 예방하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, A형 혈우병의 치료는 A형 혈우병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 출혈 에피소드를 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, A형 혈우병의 치료는 A형 혈우병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 출혈 에피소드의 발생률 또는 빈도를 제어하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, A형 혈우병의 치료는 A형 혈우병의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에서 출혈 에피소드의 발생률 또는 빈도를 감소하는 것을 포함한다.
- [1939] 일부 실시형태에서, 조성물은 출혈 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 출혈 질환 또는 병태를 치료하기 위해 사용된다. 출혈 질환 또는 질병은 출혈 응고 장애, 혈관질환, 근육 출혈, 구강 출혈, 대출혈, 근육으로의 대출혈, 구강 대출혈, 외상, 두부 외상, 위장관 출혈, 두개내 대출혈, 복부내 대출혈, 흉곽내 대출혈, 골절, 중추 신경계 출혈, 후인두 공간에서의 출혈, 후복막 공간에서의 출혈, 장요근초에서의 출혈 및 이의 임의

의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 대상체는 수술을 받을 예정이다. 일부 실시형태에서, 치료는 예방적 또는 대중적 치료이다.

[1940] 일부 실시형태에서, 상기 용도 또는 방법은 본 개시내용의 동결건조된 약제학적 조성물을 키트의 멸균수와 합치는 단계, 및 유효량의 얻어진 조합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 키트의 동결건조된 약제학적 조성물을 멸균수와 합한다. 일부 실시형태에서, 조합물은 대상체에 의해 자가 투여된다.

[1941] 일부 실시형태에서, 다회 용량은 적어도 2회 용량, 적어도 3회 용량, 적어도 4회 용량, 적어도 5회 용량, 적어도 6회 용량, 적어도 7회 용량, 적어도 8회 용량, 적어도 9회 용량, 적어도 10회 용량, 적어도 11회 용량, 적어도 12회 용량, 적어도 13회 용량, 적어도 14회 용량, 적어도 15회 용량, 적어도 16회 용량, 적어도 17회 용량, 적어도 18회 용량, 적어도 19회 용량, 적어도 20회 용량 이상을 포함한다. 일부 실시형태에서, 다회 용량은 적어도 약 1개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 적어도 약 5년, 적어도 약 10년, 적어도 약 15년, 적어도 약 20년 동안, 또는 적어도 약 25년 동안 투여된다.

[1942] 본 명세서에 기재된 키메라 단백질은 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 정맥내 주사, 정맥내 주입, 피하 투여, 근육내 투여, 경구 투여, 비강 투여 및 폐 투여로 이루어진 군으로부터 선택된 경로에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 키메라 단백질은 피하로 투여된다.

[1943] 지금까지 본 개시내용을 상세하게 기술하였지만, 단지 예시의 목적으로 본 원에 포함되고 본 개시내용을 한정하도록 의도되지 않는 하기의 실시예를 참조함으로써 본 개시내용을 보다 명확하게 이해할 것이다. 본 명세서에 언급된 모든 특허, 간행물 및 논문은 본 명세서에 참조에 의해 분명히 그리고 구체적으로 포함된다.

[1944] 실시예

[1945] 실시예 1: 키메라 단백질의 안정성에 대한 완충제 선택 및 목표 pH의 평가

[1946] 본 실시예의 실험은 4.0 내지 8.0의 넓은 pH 범위 내에서 아세테이트, 석시네이트, 히스티딘, 인산칼륨 및 Tris와 같은 다양한 완충제로부터의 완충제 중 및 바람직한 pH를 나타냈다. 1 mg/mL의 목표 농도에서 에파네스옥토코그 알파와 조합하여 11종의 완충제를 연구하였다. 완충제를 표 1에 나타낸다. 본 연구에서 약제학적 조성물에 추가 부형제를 포함시키지 않았다. 에파네스옥토코그 알파 및 특정 완충제를 포함하는 각각의 약제학적 조성물을, 실제 단백질 농도, pH, 육안 검사, 고분자량 중(HMWS) 및 탁도를 측정함으로써 평가하였다. 5℃, 25℃ 및 40℃에서 최대 4주동안 연구 샘플을 보관하였다.

표 1

연구한 완충제	
약어	전체 명칭
A4.0	10 mM 아세트산나트륨 pH 4.0
A5.0	10 mM 아세트산나트륨 pH 5.0
S5.5	10 mM 석신산나트륨 pH 5.5
H5.5	10 mM 히스티딘-HCl pH 5.5
H6.0	10 mM 히스티딘-HCl pH 6.0
H6.5	10 mM 히스티딘-HCl pH 6.5
H7.0	10 mM 히스티딘-HCl pH 7.0
H7.5	10 mM 히스티딘-HCl pH 7.5
KP6.5	10 mM 인산칼륨 pH 6.5
KP7.0	10 mM 인산칼륨 pH 7.0
T8.0	10 mM Tris pH 8.0

[1947]

[1948] 각 완충제 중 1 mg/mL 에파네스옥토코그 알파의 제제의 초기 시각적 외관, 측정된 단백질 농도 및 pH의 결과를 표 2에 나타낸다. H7.0, H7.5 및 T8.0의 경우, 측정된 pH는 각각 6.88, 7.05 및 7.84였고, 이는 목표(예상) pH보다 더 낮았다.

표 2

완충제	시각적 외관	측정된 농도 (mg/mL)	측정된 pH
A4.0	침전	측정되지 않음	측정되지 않음
A5.0	혼탁, 백색, 눈에 보이지 않는 입자	측정되지 않음	측정되지 않음
S5.5	맑음, 백색, 눈에 보이지 않는 입자	1.06	5.48
H5.5	맑음, 백색, 눈에 보이지 않는 입자	1.06	5.46
H6.0	맑음, 백색, 눈에 보이지 않는 입자	1.04	5.99
H6.5	맑음, 백색, 눈에 보이지 않는 입자	1.05	6.40
H7.0	맑음, 백색, 눈에 보이지 않는 입자	1.04	6.88
H7.5	맑음, 백색, 눈에 보이지 않는 입자	1.06	7.05
KP6.5	맑음, 백색, 눈에 보이지 않는 입자	1.03	6.49
KP7.0	맑음, 백색, 눈에 보이지 않는 입자	1.07	6.94
T8.0	혼탁, 백색, 눈에 보이지 않는 입자	1.04	7.84

[1949]

[1950]

약제학적 조성물 A4.0 및 A5.0은 이들이 침전 및 불량한 시각적 외관을 나타냈기 때문에 추가 연구로부터 제거하였다. 남아있는 약제학적 조성물을 5℃에 보관하였고, HMWS의 백분율(HMWS%)을 0, 7 및 30일에 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 측정하였다. 결과를 표 3에 나타낸다.

표 3

5℃에서 SEC에 의한 응집 (HMWS%)

샘플	제0일	제7일	제30일
S5.5	88.14	86.50	95.15
H5.5	58.21	60.79	87.86
H6.0	68.38	68.50	69.73
H6.5	28.39	27.64	28.64
H7.0	7.01	6.31	4.32
H7.5	6.63	7.07	4.29
KP6.5	24.00	22.15	23.92
KP7.0	18.48	17.34	16.86
T8.0	27.25	49.11	65.52
표준	2.56	2.48	2.85

[1951]

[1952]

pH 6.88(H7.0) 및 pH 7.05(H7.5)에서 히스티딘 완충제를 함유하는 약제학적 조성물은 가장 낮은 HMWS%를 나타냈다. 1개월(30일)에 HMWS의 약간의 손실이 관찰되었다. pH 6.5의 히스티딘 완충제(H6.5) 또는 pH 6.5의 인산칼륨 완충제(KP6.5) 및 pH 7의 인산칼륨 완충제(KP7.0)를 함유하는 약제학적 조성물은 비슷한 HMWS%를 생성하였지만, pH 6.88의 히스티딘 완충제(H7.0) 및 pH 7.05의 히스티딘 완충제(H7.5)를 함유하는 약제학적 조성물보다 유의미하게 더 높은 HMWS%를 나타냈다.

[1953]

약제학적 조성물을 25℃에 보관하였고, HMWS%를 0, 0.25, 4 및 7일에 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 측정하였다. 결과를 표 4에 나타낸다. 실험의 시작(제0일) 시 pH 6.88(H7.0) 및 pH 7.05(H7.5)에서 히스티딘 완충제를 함유하는 약제학적 조성물은 가장 낮은 HMWS%를 나타냈다.

표 4

25°C 에서 SEC에 의한 응집 (HMWS%)

샘플	제0일	제0.25일	제4일	제7일
S5.5	88.14	87.53	94.28	95.30
H5.5	58.21	87.23	93.53	93.63
H6.0	68.38	78.07	91.17	93.00
H6.5	28.39	28.39	39.27	65.32
H7.0	7.01	7.47	14.07	16.72
H7.5	6.63	5.23	39.41	46.55
KP6.5	24.00	22.99	24.77	25.26
KP7.0	18.48	19.43	19.61	20.22
T8.0	27.25	27.45	25.17	46.22
표준	2.56	2.36	2.85	2.27

[1954]

[1955] 약제학적 조성물을 40°C에 보관하였고, HMWS를 0, 0.25, 1 및 7일에 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 측정하였다. 결과를 표 5에 나타낸다.

표 5

40°C 에서 SEC에 의한 응집 (HMWS%)

샘플	제0일	제0.25일	제1일	제7일
S5.5	88.14	97.11	97.25	97.21
H5.5	58.21	98.85	97.44	98.35
H6.0	68.38	72.70	82.80	96.48
H6.5	28.39	73.51	85.18	93.39
H7.0	7.01	22.06	42.36	68.71
H7.5	6.63	7.79	14.71	46.99
KP6.5	24.00	23.14	25.82	35.79
KP7.0	18.48	18.69	20.00	28.70
T8.0	27.25	30.33	24.96	58.07
표준	2.56	2.28	2.79	2.79

[1956]

[1957] 시작 시 pH 6.88(H7.0) 및 pH 7.05(H7.5)에서 히스티딘 완충제를 함유하는 약제학적 조성물은 가장 낮은 HMWS%를 나타냈다. 40°C에서 시험한 모든 완충제에 대해 에파네스옥토코그 알파의 유의미한 분해가 관찰되었다.

[1958] 5°C, 25°C 및 40°C에서 다양한 시점에 약제학적 조성물에 대한 농도 안정성을 또한 평가하였다. 결과를 표 6에 나타낸다. 하나를 제외한 모든 샘플에 대해, 5°C에서 1개월에 농도(mg/ml)의 약간의 증가가 있었고, 이는 가능한 불안정성 또는 응집을 입증하며; pH 6.5의 인산칼륨(KP6.5)만이 농도의 증가를 나타내지 않았다. 샘플은 모든 온도에서 1주 후에 농도의 어떤 약간의 변화도 나타내지 않았다.

표 6

농도 안정성 결과

pH 완충제 연구: 농도 (mg/mL), 시간 (일수)																
5°C	샘플	0	7	30	25°C	샘플	0	0.25	4	7	40°C	샘플	0	0.25	1	7
	S5.5	1.01	1.01	1.25		S5.5	1.01	1.06	0.95	1.04		S5.5	1.01	1.02	0.97	1.04
	H5.5	1.05	1.04	1.68		H5.5	1.05	0.99	1.04	1.07		H5.5	1.05	1.06	0.96	1.06
	H6.0	1.05	1.05	1.50		H6.0	1.05	1.07	1.04	1.09		H6.0	1.05	1.06	1.01	1.12
	H6.5	1.06	1.06	1.62		H6.5	1.06	0.97	1.07	1.04		H6.5	1.06	1.11	1.08	1.11
	H6.8	1.06	1.04	1.38		H6.8	1.06	0.96	1.01	1.04		H6.8	1.06	1.10	1.07	1.07
	H7.3	1.07	1.06	1.41		H7.3	1.07	1.01	1.05	1.06		H7.3	1.07	1.03	1.05	1.03
	KP6.5	1.06	1.06	1.06		KP6.5	1.06	1.08	0.99	1.00		KP6.5	1.06	1.11	0.92	1.04
	KP7.0	1.07	1.01	1.36		KP7.0	1.07	1.07	1.04	1.04		KP7.0	1.07	1.08	1.08	1.02
	T8.0	1.10	1.00	1.55		T8.0	1.10	1.05	1.07	1.08		T8.0	1.10	1.11	1.03	1.06

[1959]

[1960]

5°C, 25°C 및 40°C에서 다양한 시점에 약제학적 조성물에 대한 pH 안정성을 또한 평가하였다. 샘플에 대한 pH 값은 5°C에서 1개월, 25°C에서 1주 또는 40°C에서 1주 동안 보관하였을 때 유의미하게 변하지 않았다(데이터 미제시). 측정된 값은 모두 시간 0 값으로부터 모든 시점에 걸쳐 +/- 0.5 단위 이내였다.

[1961]

5°C, 25°C 및 40°C에서 다양한 시점에 약제학적 조성물에 대한 탁도를 또한 평가하였다. 25°C 및 40°C에서 각각 7일 후에 인산칼륨 7.0(KP7.0) 및 히스티딘 5.5(H5.5)을 함유하는 조성물에서 흡광도의 2- 내지 3배 증가가 있었다. 전반적으로, 흡광도 값은 5°C에서 1개월, 25°C에서 1주 또는 40°C에서 1주 동안 보관하였을 때 유의미하게 변하지 않았다(데이터 미제시).

[1962]

요약

[1963]

6.8 내지 7.3의 pH 범위 내에서 히스티딘 및 인산칼륨을 함유하는 약제학적 조성물은 농도, pH 및 탁도뿐만 아니라 낮은 응집(HMWS%)의 최소 변화를 나타냈다. 에파네스옥토코그 알파는 6.8 내지 7.3의 pH 범위를 갖는 약제학적 조성물에서 가장 안정적인 것으로 나타난다.

[1964]

초기 응집은 인산칼륨 완충제에서보다 히스티딘 완충제에서 유의미하게 더 낮았다. 25°C 및 40°C의 스트레스 온도에서 7일에 걸쳐 pH 6.5 및 pH 7.0의 인산염 완충제에서 응집의 가장 작은 증가가 보였다.

[1965]

실시예 2: 에파네스옥토코그 알파의 안정성에 대한 히스티딘 물농도 및 단백질 농도의 평가

[1966]

이들은 7.0의 목표 pH를 달성함에 있어서 히스티딘의 물농도 및 단백질 농도의 효과를 결정하였다. 1, 0.67 및 0.045 mg/mL의 단백질 농도에서 에파네스옥토코그 알파의 안정성에 대한 완충제 물농도의 효과를 결정하기 위한 연구를 또한 수행하였다.

[1967]

연구 설계: 일정한 농도에서 다른 부형제의 존재 하에 3가지 상이한 물농도의 히스티딘(10 mM, 20 mM 및 50 mM) 중 하나 및 3가지 상이한 농도의 에파네스옥토코그 알파(1 mg/mL, 0.67 mg/mL(4000 IU/mL) 및 0.045 mg/mL(250 IU/mL)) 중 하나를 각각 함유하는 약제학적 조성물을 연구하였다. 히스티딘 및 에파네스옥토코그 알파에 추가로, 모든 약제학적 조성물은 다음의 부형제를 포함하도록 제형화하였다: 250 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드(ArgHCl), 5 mM CaCl₂, 5% 수크로스, 및 0.05%의 폴리소르베이트 80(PS80). 5°C, 25°C 및 40°C에서 1주 동안 액체 안정성을 평가하였다. 육안 검사, 탁도, 단백질 농도(Lunatic, Unchained Labs, 캘리포니아주 플레젠티 소재), pH, 삼투압농도, SEC에 의한 HMWS% 및 RP-HPLC에 의한 단백질 농도에 의해 각각의 약제학적 조성물의 안정성을 평가하였다.

[1968]

임의의 단백질 농도(1 mg/mL, 4000 IU/mL 또는 250 IU/mL)에서 10 mM, 20 mM 및 50 mM의 히스티딘을 포함하는 약제학적 조성물에 대한 최대 pH는 각각 6.8, 6.95 및 7.1이었다. 20 mM 및 50 mM의 히스티딘에서 목표 pH 7.0이 달성되었다. 히스티딘의 물농도가 증가됨에 따라, 잠재적으로 증가된 완충제 능력으로 인해 제형의 pH는 증가되었다. (도 2 참조). pH에 대한 단백질 농도의 유의미한 효과는 없었고, 시간 및 온도에 따른 pH의 유의미한 변화는 없었다(데이터 미제시).

[1969]

실험의 시작(T0) 시, 히스티딘 물농도가 10 mM에서 50mM로 증가됨에 따라 더 높은 삼투압농도가 관찰되었다.

육안 검사는 5℃, 25℃ 및 40℃에서 T0 및 제1주에 연구한 9종의 제형이 맑고 무색이었다는 것을 나타냈다. 그러나, 단백질은 40℃에서 1주 후에 유의미하게 응집되었고, 40℃에서 제1주에 HMWS%의 유의미한 증가가 있었다. 3가지 상이한 온도에서 1주에 걸쳐 농도 및 삼투압농도에 대한 물농도의 효과는 없었다(데이터 미제시).

[1970] 탁도 결과를 표 7에 나타낸다. 탁도(NTU)는 단백질 농도와 직접 관계를 나타냈다. 5℃ 및 25℃에서, 샘플은 T0에서 맑았고, 1주 후에 맑게 남아있었다. 탁도가 1mg/ml 및 4000IU 샘플에 대해 40℃에서 유의미하게 증가되었지만, 1mg/ml 샘플은 1주 후에 맑았다. 탁도 시험의 추가 결과를 도 3에 나타낸다.

표 7

샘플	NTU			
	T0	1 주		
	T0	5℃	25℃	40℃
10 mM HIS (1 mg/mL)	0.7	1.0	1.0	2.3
20 mM HIS (1 mg/mL)	0.7	1.3	1.0	3.0
50 mM HIS (1 mg/mL)	0.8	0.9	1.0	2.6
10 mM HIS 4000 IU	0.7	0.7	0.7	1.6
20 mM HIS 4000 IU	0.7	0.6	0.7	1.7
50 mM HIS 4000 IU	0.7	0.7	0.7	1.9
10 mM HIS 250 IU	0.7	0.1	0.1	0.1
20 mM HIS 250 IU	0.7	0.1	0.2	0.2
50 mM HIS 250 IU	0.7	0.1	n/a	0.2

[1971]

[1972] 5℃ 및 25℃에서 관찰한 샘플에 대해 SEC에 의한 HMWS%의 분석 결과를 도 4에 나타낸다. 40℃에서의 모든 물농도 및 단백질 농도에 대해 응집이 유의미하게 더 높았다(데이터 미제시). SEC 시험은 단백질 농도가 클수록, T0에서의 HMWS%가 더 크다는 것을 나타냈다. 또한 에파네스옥토코그 알파의 HMWS%는 5℃, 25℃ 및 40℃에서 시험한 히스티딘의 모든 농도(10, 20 또는 50 mM)에 걸쳐 비슷하였다는 것이 관찰되었다. 따라서, 히스티딘의 물농도 변화는 응집 수준에 대한 효과를 갖는 것으로 나타나지 않았다. 1mg/ml의 단백질을 함유하는 샘플은 온도에 따라 응집이 증가한다는 것을 나타냈다.

[1973] 4000 IU/ml(0.67mg/ml)의 단백질을 함유하는 샘플은 25℃에서 1주 후에 응집의 상실을 나타냈다. 250 IU/ml(0.045 mg/ml)를 함유하는 샘플은 25℃와 40℃ 둘 다에서 1주 후에 응집의 상실을 나타냈다. 일반적으로, 25℃에서, 일부 HMWS 응집이 있었지만, 시간에 걸쳐 HMWS는 더 작은 분자로 분해되는 것으로 나타났고, 짧은 지속기간(대략 25분) 후에 LMW 피크로서 제시되었다. 25℃와 대조적으로, HMWS는 40℃에서 LMW 종으로 분해되는 것으로 나타나지 않았다. 250 IU/ml(0.045 mg/ml) 샘플은 40℃에서 안정적이지 않았다.

[1974] 요약

[1975] 1 mg/ml, 4000 IU/ml 또는 250 IU/ml에서 에파네스옥토코그 알파; 10 mM의 히스티딘; 250 mM ArgHCl; 5% 수크로스; 5 mM CaCl₂; 및 0.05% PS80을 함유하는 약제학적 조성물에 대해 6.8의 최대 pH가 달성되었다. 히스티딘 완충제의 물농도 증가는 pH, 삼투압농도, 단백질 농도, 탁도, T0에서 HMWS%, 또는 5℃, 25℃ 및 40℃에서 1주 안정성에 대한 HMWS%에 대해 유의미한 증가를 나타내지 않았다. 에파네스옥토코그 알파는 연구한 모든 단백질 농도에 대해 1주 후에 40℃의 스트레스 온도에서 유의미한 응집을 나타냈다. 4000 IU/ml 및 250 IU/ml 단백질을 함유하는 약제학적 조성물의 경우, 1주에 걸쳐 25℃ 및 40℃에서 응집 피크의 유의미한 상실이 관찰되었다. 1 mg/ml 및 4000IU/ml의 에파네스옥토코그 알파를 함유하는 약제학적 조성물의 경우 40℃에서 1주에 탁도의 유의미한 증가가 있었다.

[1976] 실시예 3: 단백질 안정성에 대한 폴리소르베이트 80(PS80) 농도의 평가

[1977] 이러한 연구는 에파네스옥토코그 알파 제형의 안정성에 대한 PS80 농도의 효과를 결정하였다.

[1978] 10 mM의 히스티딘, 250 mM의 아르기닌 하이드로클로라이드(ArgHCl), 5 mM CaCl₂, 5% 수크로스 및 폴리소르베이트 80(PS80)에서 에파네스옥토코그 알파의 2가지 농도(0.67 mg/ml(4000 IU/ml) 및 0.045 mg/ml(250 IU/ml))를 연구하였다. 250 IU/ml 샘플에 대한 PS80의 농도 범위는 0.002% 내지 0.07%였다. 4000 IU/ml 샘플에 대한 PS80

의 농도 범위는 0.03% 내지 0.1%였다. 오비탈 교반(0, 6 및 24시간 동안 250 rpm) 또는 0, 1, 3 및 5주기 동안 냉동/해동(24시간보다 적지 않은 -80℃, 실온에서 해동)에 의해 샘플에 스트레스를 가하였다. 분석은 SEC에 의한 응집, 하전된 에어로졸 검출(CAD)을 이용하는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의한 PS80의 농도, 미세 흐름 영상화(MFI) 및 고정밀 액체 입자 계수기(HIAC)에 의한 입자 시험, pH, 탁도, 및 단백질 농도를 포함하였다. 각 분석의 결과를 표 8에 나타낸다.

요약

본 연구의 결과는 0.03% 이상의 PS80의 농도가 에파네스옥토코그 알파의 250IU와 4000IU 농도를 둘 다 안정화시켰다는 것을 나타낸다. 24시간의 교반 또는 5회의 냉동/해동 주기 후에 샘플에 대해 PS80 함량의 변화는 관찰되지 않았다. PS80 범위의 전체 연구에 대해 관찰된 미립자의 경향은 없었다. PS80 범위에 걸쳐 pH 또는 탁도의 경향 또는 변화는 관찰되지 않았다. 따라서, 0.03% 이상의 PS80의 농도를 함유하는 약제학적 조성물은 다른 조성물 특성에 최소 영향으로 250 IU의 최소 농도 및 4000 IU의 최대 농도에서 에파네스옥토코그 알파의 안정성을 증가시킬 수 있다.

표 8

MFI 및 HIAC에 의한 현미경으로 보이는 입자

	강도	PS80 농도 (%)	교반 연구						냉동/해동 연구					
			T0		T6hr		T24hr		F/T 1X		F/T 3X		F/T 5X	
			≥10µm	≥25µm	≥10µm	≥25µm	≥10µm	≥25µm	≥10µm	≥25µm	≥10µm	≥25µm	≥10µm	≥25µm
MFI 의 한 입자수	250 IU	0.002	44	11	14	5	23	2	14	7	7	2	28	5
		0.005	11	5	11	7	9	5	9	0	11	0	9	2
		0.010	14	2	11	5	28	5	14	0	11	5	28	9
		0.030	39	7	39	7	14	7	2	0	21	0	5	2
		0.050	18	0	9	5	41	11	50	7	57	0	32	9
		0.070	14	7	57	18	25	5	16	5	9	0	0	0
	4000 IU	0.030	7	2	9	2	257	64	18	5	5	0	21	5
		0.050	7	2	11	0	18	5	41	14	16	5	7	5
		0.070	9	0	7	0	156	48	41	5	32	7	9	0
		0.100	11	2	9	5	119	32	7	0	16	2	11	2
HIAC 의 한 입자수	250 IU	0.002	60	8	18	0	15	0	100	25	2	0	7	0
		0.005	27	0	27	0	7	2	0	0	0	0	0	0
		0.010	20	0	17	0	27	2	2	0	3	2	0	0
		0.030	28	3	20	0	33	2	2	2	3	0	2	0
		0.050	22	2	10	2	23	2	7	0	0	0	0	0
		0.070	17	2	43	2	10	0	23	7	2	0	2	0
	4000 IU	0.030	25	0	17	0	18	0	0	0	5	2	2	0
		0.050	12	2	25	0	12	2	2	0	2	0	2	0
		0.070	10	2	2	0	17	3	0	0	2	0	3	0
		0.100	32	0	12	0	13	2	2	0	52	22	2	0

실시에 4: 단백질 안정성에 대한 부형제 농도의 평가

본 실시예에 기재한 실험은 다양한 농도의 부형제를 함유하는 희석 완충제에 의해 제형화된 1000 IU에서 에파네스옥토코그 알파 약물 제품(DP)을 포함하는 약제학적 조성물의 안정성을 평가한다. 최소 및 최대 부형제 농도 범위는 제형 견고성을 문제삼기 위해 현재의 제작 공차로부터 벗어나도록 의도적으로 설계되었다. 일련의 13종의 상이한 희석 완충제를 평가하였다(표 9 참조). 실험 설계(Design of Experiment: DoE) 모델은 2개 수준(즉, 목표 값의 ± 5%)에서 5개 파라미터(즉, 5종의 부형제)에 기반하였다. 이는 목표 제형 부형제 양(즉, 완충제 #13)으로 대조군 중심점을 포함하였다.

에파네스옥토코그 알파 원료 의약품(DS)은 pH 7.01에서 10 mM의 L-히스티딘, 250 mM의 L-아르기닌 하이드로클로라이드(HCl), 5 mM의 염화칼슘, 5 % (w/v)의 수크로스 및 0.05% (w/v)의 폴리소르베이트 80(PS80) 중 1 mg/ml의 농도로 사전 제형화하였다. 에파네스옥토코그 알파 DS를 13종의 희석 완충제 중 하나를 이용해서 여러 강도 중 하나로 희석시켜 에파네스옥토코그 알파의 희석된 원료 의약품(DDS)을 생성하였다.

표 9

시험한 희석 완충제

완충제 번호	L-아르기닌 HCl (g/L)	수크로스 (g/L)	L-히스티딘 (g/L)	염화 칼슘 이수화물 (g/L)	폴리소르베이트 80 (g/L)
1	50.032	52.500	1.630	0.698	0.475
2	55.298	47.500	1.474	0.698	0.525
3	55.298	52.500	1.474	0.698	0.475
4	55.298	47.500	1.630	0.772	0.525
5	50.032	47.500	1.630	0.772	0.475
6	55.298	52.500	1.630	0.772	0.525
7	50.032	52.500	1.474	0.772	0.525
8	50.032	52.500	1.630	0.698	0.525
9	55.298	47.500	1.630	0.698	0.475
10	50.032	47.500	1.474	0.698	0.525
11	55.298	52.500	1.474	0.772	0.475
12	50.032	47.500	1.474	0.772	0.475
13	52.665	50.000	1.552	0.735	0.500

[1985]

[1986]

이어서, 에파네스옥토코그 알파 DDS를 동결건조시켜 1000 IU의 바이알당 의도된 강도로 에파네스옥토코그 알파 DP를 생성하였다. 1000 IU에서 에파네스옥토코그 알파 DP를 함유하는 얻어진 약제학적 조성물을 다양한 안정성 조건(2 내지 8℃ 및 30℃) 및 안정성 시점(T0, 1개월(T1), 3개월(T3), 6개월(T6) 및 12개월(T12))에 평가하였다. 약제학적 조성물 샘플을 비활성, 단백질 농도, 응집, 육안 검사, 재구성 시간, pH, 잔여 수분, 생성물/부형제 결정화 및 유리 전이 온도에 대해 시험하였다.

[1987]

형광 검출을 이용하는 RP-HPLC 방법을 이용해서 단백질 농도를 측정하였다. 초기 값의 75 내지 125%의 안정성 세부항목 범위는 단백질 농도를 목표로 하였다.

[1988]

표 10 및 도 11은 최대 6개월(T6)의 농도 안정성 데이터를 나타낸다. 농도값은 일반적으로 167 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 연관된 목표값보다 더 낮았지만, 초기 DP 농도값의 75 내지 125% 내에서 유지되었고, 따라서 세부항목의 허용 가능한 범위 내에 속한다.

표 10

단백질 농도 결과 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

완충제 번호	T0 DDS	T0 DP 2-8 °C	T1 DP 30 °C	T3 DP 2-8 °C	T3 DP 30 °C	T6 DP 2-8 °C	T6 DP 30 °C	DP % 감소 T0 → T6
1	159.7	156.1	151.6	160.6	148.1	138.5	138.6	11.21
2	165.2	158.2	148.9	154.5	149.5	139.7	142	10.24
3	151.5	158.5	144.7	152.5	151.7	138	139.2	12.18
4	160.4	160.6	144.7	160	154.5	139.6	139.9	12.89
5	155.6	161.8	150.1	159.7	153.2	144	140.3	13.29
6	159.6	156.0	152.8	162	156	140.2	138.9	10.96
7	165.8	163.8	154.7	153.6	NA	138.9	144.5	11.78
8	155.4	161.8	156.3	150.7	154.2	134.9	140.7	13.04
9	157	162.2	160.8	153.1	155.2	134.1	141.8	12.58
10	157.7	169.5	161.9	154	157.6	140.6	141.8	16.34
11	154.1	165.8	160.6	155.4	151.1	135.4	138.2	16.65
12	161.2	170.2	170.4	160.6	159.9	141.8	141.2	17.04
13	145.4	167.9	162.7	152.6	153.1	142.5	137.6	18.05
평균	157.58	162.49	155.40	156.10	156.62	139.09	140.36	N/A
표준편차	5.49	4.76	7.63	3.88	11.10	2.96	1.91	N/A

[1989]

[1990]

도 11로부터의 농도 데이터를 이용해서 DP 및 DDS의 비활성을 계산하였다. 결과를 표 11 및 도 13에 나타낸다. 비활성 세부항목은 DDS의 경우 1600 IU/mg 및 모든 강도의 DP의 경우 1280 IU/mg 초과이다. DP의 경우, 각각의 시험한 샘플의 비활성은 각 시점에 세부항목을 초과하였다.

[1991]

에파네스옥토코그 알파 DDS의 시험은 사전 동결건조 활성값이 세부항목의 80 내지 125%의 허용 가능한 범위 내

인 것을 발견하였다.

표 11

비활성 결과 (IU/mg)

완충제 번호	T0 DDS	DDS 세부항목	T0 DP (2-8 °C)	T1 DP (30 °C)	T3 DP (2-8 °C)	T3 DP (30°C)	DP 세부항목
1	1748.3	1600	2053.7	1528.5	N/A	1497.0	1280.0
2	1679.8	1600	2138.1	1409.6	N/A	1554.5	1280.0
3	2093.7	1600	2251.5	1361.5	N/A	1624.3	1280.0
4	1791.1	1600	2036.6	1563.5	N/A	1622.7	1280.0
5	1822.0	1600	2060.9	1416.6	N/A	1560.1	1280.0
6	1830.8	1600	1946.4	1550.0	N/A	1443.6	1280.0
7	1769.6	1600	2040.5	1473.7	N/A	1352.60	1280.0
8	1718.8	1600	2098.6	1542.0	N/A	1655.0	1280.0
9	1759.2	1600	1600.6	1496.3	N/A	1607.6	1280.0
10	1750.8	1600	1620.5	1423.6	N/A	N/A	1280.0
11	1835.8	1600	1591.8	1504.8	N/A	1653.9	1280.0
12	1719.6	1600	1608.5	1426.6	N/A	1627.9	1280.0
13	N/A	1600	1626.2	1432.4	N/A	1659.0	1280.0

[1992]

[1993]

DP 및 DDS 응집 시간을 SEC-HPLC에 의해 수행하였고, 결과를 도 7에 나타낸다. T0에, DP 응집은 1.8 내지 1.9%의 범위였다. T3 및 T6에, 30°C 샘플은 칼럼 성능 또는 시스템 변화로 인한 것일 수 있는 1.1%만큼 낮은 감소된 응집 값을 나타냈다. T0를 T6 2 내지 8°C 결과와 비교할 때, 응집의 유의미한 변화는 관찰되지 않았다. 얻어진 모든 응집 값은 에파네스옥토코그 알파 DP에 대해 5% 미만이다. T1 30°C 및 T3 2 내지 8°C 샘플 응집 분석은 아직 완료되지 않았다.

[1994]

잔여 수분 값은 안정성에 대해 유의미한 변화를 나타내지 않았고, 모든 결과는 3% 안정성 규격 한계 내에서 1.2% 미만으로 남아있다.

[1995]

육안검사 시, 에파네스옥토코그 알파 DP 동결건조 케이크는 색이 백색 내지 회백색으로 되는 것이 관찰되었다. 대략 60초 이내에 재구성 시 이러한 케이크는 완전히 용해되었다. T0 및 T1 시점에 재구성 값은 (25초 이내에) 약간 더 낮았다. 모든 에파네스옥토코그 알파 DP 샘플은 70초 이내에(제한된 3.5분 세부항목의 훨씬 미만) 재구성되었고, 예상된 외관 관찰은 언급하지 않았다.

[1996]

분말 X-선 회절을 이용하여 샘플을 시험하였다. 샘플은 회절도의 무정형 할로 패턴에 의해 확인되는 바와 같이 T1 내지 T6 시점에 무정형 함량으로서 나타났다. 결정화 피크와 같은 생성물 또는 부형제 결정화의 증거는 관찰되지 않았다.

[1997]

각 샘플에 대해 유리 전이 온도(Tg)를 시차주사 열량측정법(DSC)에 의해 2회 중복해서 측정하였고; 평균 결과로도 16에 나타낸다. Tg에 대한 가장 높은 값 및 가장 낮은 값은 각각 71.75°C(T6 30°C 완충제 #10) 및 61.95°C(완충제 #3 T6 2 내지 8°C)였다. 가장 높은 Tg 값(완충제 #10 T6 30°C)은 해당 시점에 샘플에 걸쳐 관찰된 가장 낮은 수분 함량(0.9%)과 일치되었다. 가장 낮은 Tg 값(완충제 #3 T6 2 내지 8°C)은 이 시점에 완충제 #3에 대해 관찰된 더 높은 상대 수분 함량(1.11%)과 일치되었다. 샘플은 안정성에 대해 상이한 보관 조건에서 Tg 값의 증가 또는 감소에 대해 임의의 분명한 경향을 나타내지 않았다. 엔탈피 값은 0.19 내지 0.46 J/g°C에서 측정되었다.

[1998]

도 16에 나타낸 모든 안정성 샘플 결과는 60°C 초과 Tg 값을 나타냈다. 이는 실온에서 6개월 보관을 포함하여, 2 내지 8°C의 온도에서 에파네스옥토코그 알파의 안정적인 장기간 보관에 바람직하다.

[1999]

실시예 5: 단백질 안정성에 대한 아르기닌 HCl 농도의 평가

[2000]

본 실시예에 기재한 실험을 사용해서 상이한 농도의 아르기닌 HCl에 의해 제형화된 약제학적 조성물에서의 에파네스옥토코그 알파의 안정성을 평가한다.

[2001]

L-아르기닌-HCl의 농도에만 차이가 있는 경우에 두 약제학적 조성물을 평가한다. 제1 조성물은 10 mM의 히스티딘, pH 7.0, 250 mM의 L-아르기닌-HCl, 5 mM CaCl₂, 5% 수크로스, 및 0.05%의 폴리소르베이트-80 중 1.0 mg/mL 에파네스옥토코그 알파를 함유한다. 제2 조성물은 10 mM의 히스티딘, pH 7.0, 175 mM의 L-아르기닌-HCl, 5 mM

CaCl₂, 5% 수크로스, 및 0.05%의 폴리소르베이트-80 중 1.0 mg/ml 에파네스옥토코그 알파를 함유한다. 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 분석을 위한 제조에서 실온에서 해동 후 대략 60, 120 및 240분에 각 조성물을 희석시킨다. 각 샘플의 이중 SEC 주사를 제조하고, 각 주사에 대해 HMWS%를 결정한다.

- [2002] 동결건조된 에파네스옥토코그 알파 약물 제품을 3.0 ml의 주사용수(WFI) 중에서 재구성한다. 분석을 위해 재구성된 용액의 분취액을 HPLC 바이알에 옮긴다.
- [2003] SEC 분석은 펌프, 온도 제어 오토샘플러, 칼럼 히터 및 형광 검출기를 구비한 HPLC를 사용한다. 다음의 장치 및 방법 파라미터를 이용하여 샘플 용액을 분석한다:
- [2004]
 - 이동상: 0.36 M 염화나트륨을 첨가하여 칼슘 및 마그네슘을 함유하는 돌베코 인산염- 완충 식염수(D-PBS)(0.9 mM의 염화칼슘, 0.5 mM의 염화마그네슘, 2.7 mM의 염화칼륨, 1.5 mM 인산칼륨 일염기성, 496 mM의 염화나트륨, 8.1 mM 인산나트륨 이염기성, pH 7. 0 ± 0.1)
- [2005]
 - 칼럼 히터: 26℃
- [2006]
 - 실행 시간: 40분
- [2007]
 - FL 검출기: Ex/Em = 280/350 nm, PMT 획득 = 5
- [2008]
 - 주사 질량 로드: 2 µg
- [2009]
 - 오토샘플러 온도 5℃
- [2010]
 - 유량: 0.5 ml/분, 등용매
- [2011] 에파네스옥토코그 알파 함유 250 mM의 L-아르기닌-HCl의 약제학적 조성물은 175 mM의 L-아르기닌-HCl을 함유하는 조성물보다 더 안정적인 것이 발견되었다.
- [2012] **실시예 6: 단백질 안정성에 대한 L-아르기닌-HCl 농도의 추가 평가**
- [2013] 더 넓은 범위에 걸쳐 아르기닌 농도의 효과를 또한 시험하였다. L-아르기닌-HCl의 8개 농도(50, 100, 125, 150, 175, 200, 250 및 300 mM)를 10 mM의 히스티딘, 5 mM의 염화칼슘, 5% 수크로스 및 0.05%의 폴리소르베이트 80의 염기 제형에 첨가하였다. 연구 설계의 요약을 표 12에 제공한다. 실온(25℃)에서 해동 시, 제형을 제조하였고, HPLC 바이알에 넣고, 오토샘플러에서 5℃ ± 3° 에서 보관하였다. 각 시점에 대한 HPLC 주사를 동일한 바이알로부터 취하였다. 각 제형에 대한 응집%를 얻었다. 각 샘플에 대해 SEC(HMWS%)에 의해 응집을 측정하였다.
- [2014] SEC 분석은 펌프, 온도 제어 오토샘플러, 칼럼 히터 및 형광 검출기를 구비한 HPLC를 사용한다. 다음의 장치 및 방법 파라미터를 이용하여 샘플 용액을 분석한다:
- [2015] 이동상: 0.36 M 염화나트륨을 첨가하여 칼슘 및 마그네슘을 함유하는 돌베코 인산염- 완충 식염수(D-PBS)(0.9 mM의 염화칼슘, 0.5 mM의 염화마그네슘, 2.7 mM의 염화칼륨, 1.5 mM 인산칼륨 일염기성, 496 mM의 염화나트륨, 8.1 mM 인산나트륨 이염기성, pH 7. 0 ± 0.1)
- [2016]
 - 칼럼 히터: 26℃
- [2017]
 - 실행 시간: 40분
- [2018]
 - FL 검출기: Ex/Em = 280/350 nm, PMT 획득 = 5
- [2019]
 - 주사 질량 로드: 2 µg
- [2020]
 - 오토샘플러 온도 5℃
- [2021]
 - 유량: 0.5 ml/분, 등용매

표 12

아르기닌 농도 연구 개요

연구	에파네스옥토코그 알파 농도	아르기닌 수준	연구 조건	연구 시점	품질 측정
안정화 부형제로서 L- 아르기닌 HCl의 선택	1 mg/mL	50, 100, 125, 150, 175, 200, 250 및 300 mM	-80°C에서 냉동 및 주위 실온 해동	해동 후 40- 80-, 120- 및 160-분	SE-HPLC에 의한 응집%

[2022]

[2023]

표 12에 약술한 조건을 이용해서 2회의 실험(각각 2회 중복해서 실행)을 실행하였다. 실험 1로부터의 결과를 표 13 및 도 27에 나타낸다. 실험 1에서, 고분자량(HMW) 응집물은 저농도의 아르기닌에 의한 제형에서 더 높은 백분율로 발견되었다. 더 고농도의 아르기닌(200 mM 내지 300 mM)은 해동 후 160분에 지속적으로 낮은 백분율의 HMW 응집물을 나타냈다.

표 13

고분자량 응집물 백분율 - 실험 1

아르기닌	HMW 면적%				
	0 min	40 min	80 min	120 min	160 min
0 mM	4.24	4.22	4.25	4.24	4.26
50 mM	8.38	8.27	8.16	8.05	7.93
100 mM	7.36	7.13	6.94	6.83	6.60
125 mM	7.35	6.92	6.56	6.12	5.85
150 mM	4.79	4.42	4.32	4.19	4.01
175 mM	5.73	5.13	4.46	4.26	3.97
200 mM	4.10	3.77	3.78	3.54	3.63
250 mM	3.72	3.71	3.70	3.71	3.70
300 mM	3.60	3.60	3.60	3.59	3.61

[2024]

[2025]

실험 2로부터의 결과를 표 14 및 도 28에서 알 수 있다. 실험 2에서, HMW 응집물은 더 낮은 농도의 아르기닌을 갖는 제형에서 더 높은 백분율로 발견되었다. 실험 1의 관찰과 일치되게, 실험 2는 또한 더 고농도의 아르기닌(200 mM 내지 300 mM)이 해동 후 160분에 지속적으로 낮은 백분율의 HMW 응집물을 나타냈다.

표 14

고분자량 응집물 백분율 - 실험 2

아르기닌	HMW 면적%				
	0 min	40 min	80 min	120 min	160 min
0 mM	4.24	4.22	4.25	4.24	4.26
50 mM	8.38	8.27	8.16	8.05	7.93
100 mM	7.36	7.13	6.94	6.83	6.60
125 mM	7.35	6.92	6.56	6.12	5.85
150 mM	4.79	4.42	4.32	4.19	4.01
175 mM	5.73	5.13	4.46	4.26	3.97
200 mM	4.10	3.77	3.78	3.54	3.63
250 mM	3.72	3.71	3.70	3.71	3.70
300 mM	3.60	3.60	3.60	3.59	3.61

[2026]

[2027]

아르기닌 농도 범위에 걸쳐 샘플의 삼투압농도를 또한 2회의 별개의 실험에서(각각 2회 중복해서 실행) 연구하였다. 제형의 삼투압농도(mOsm/kg)는 아르기닌의 농도가 증가함에 따라 증가되는 것으로 나타났다. 실험 1에서, 복제물의 제1 세트를 24시간 동안 실온에 둔 후에 삼투압계 상에서 분석하였다. 복제물의 제2 세트는 -80

℃에서 보관한 유지물로부터 유래된다. 실험 1로부터의 결과를 표 15에 나타낸다. 실험 #2에서, 복제물 샘플의 단일 세트는 -80℃에서 보관한 유지물로부터 유래된다. 실험 2로부터의 결과를 표 16에 나타낸다.

표 15

아르기닌 농도가 증가함에 따른 제형의 삼투압농도 - 실험 1

샘플 ID	실험 1	
	복제물 1 (RT)	복제물 2 (-80℃)
샘플 ID	mOsm/kg	mOsm/kg
290 참조	295	288
0 mM	218	n/a
50 mM Arg	327	331
100 mM Arg	371	420
125 mM Arg	408	425
150 mM Arg	495	484
175 mM Arg	530	524
200 mM Arg	534	537
250 mM Arg	655	667
300 mM Arg	758	699

[2028]

표 16

아르기닌 농도가 증가함에 따른 제형의 삼투압농도 - 실험 2

샘플 ID	실험 2 (-80℃)
	mOsm/kg
290 참조	288
0 mM	184
50 mM Arg	302
100 mM Arg	356
125 mM Arg	398
150 mM Arg	476
175 mM Arg	513
200 mM Arg	538
250 mM Arg	n/a
300 mM Arg	701

[2029]

[2030]

pH를 시험한 샘플에 대해 조정하지 않았고, 아르기닌 농도 범위에 걸친 제형의 pH를 후속적으로 평가하였다. 결과를 표 17에 나타낸다.

표 17

아르기닌 농도가 증가함에 따른 제형의 pH

샘플	목적하는 Arg 농도	복제물 1	복제물 2	복제물 3
		pH 미터 1에 의해 측정된 pH	pH 미터 2에 의해 측정된 pH	pH 미터 3에 의해 측정된 pH
제형 1	0	7.00	6.99	6.95
제형 2	50	6.74	6.74	6.76
제형 3	100	6.74	6.70	6.75
제형 4	125	6.74	6.69	6.70
제형 5	150	6.69	6.65	6.67
제형 6	175	6.69	6.62	6.67
제형 7	200	6.67	6.60	6.70
제형 8	250	6.54	6.54	6.65
제형 9	300	6.50	6.51	6.62

[2031]

[2032]

결론: 이러한 실험에서, 놀랍게도 적어도 250 mM 아르기닌을 갖는 에파네스옥토코그 알파를 포함하는 제형은 시간 0(T0) 및 시험한 후속 시점에 가장 낮은 HMW%를 나타냈지만(도 27 및 도 28 참조), 더 낮은 수준의 아르기닌이 T0에 응집을 증가시켰다. 시간 0의 시작 시, 대조군인 0% 아르기닌은 대략 4% HMW 면적의 T0를 가졌고, 50 mM, 100 mM, 125 mM 및 150 mM은 실질적으로 더 큰 HMW%로 시작하는데, 이는 50 mM 내지 200 mM의 저농도에서 아르기닌이 대조군인 0 mM의 아르기닌보다 더 큰 보다 높은 응집 수준에서 시작한다는 것을 나타낸다. 50 mM, 100 mM, 125 mM 및 150 mM 농도에서 시간에 따른 HMW% 면적의 감소가 있었다.

[2033]

따라서, 제형 중 적어도 250 mM의 아르기닌의 사용은 최소량의 응집에 의해 시간에 따라 에파네스옥토코그 알파를 안정화시키는 것으로 나타난다.

[2034]

실시예 7: 단백질 안정성에 대한 낮은 수크로스의 평가

[2035]

본 실시예에 기재한 실험은 상이한 농도의 수크로스에 의해 제형화된 약제학적 조성물에서의 에파네스옥토코그 알파의 안정성을 평가한다. 수크로스에 추가로, 각각의 조성물은 또한 6.8의 pH에서 10 mM의 L-히스티딘, 250 mM의 L-아르기닌-HCl, 5 mM CaCl₂ 및 0.05%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 함유하였다.

[2036]

에파네스옥토코그 알파 원료 의약품(DS)은 6.8의 pH에서 1 mg/mL 에파네스옥토코그 알파, 10 mM의 L-히스티딘, 250 mM의 L-아르기닌-HCl, 5 mM CaCl₂ 및 0.05%(w/v)의 폴리소르베이트 80 및 수크로스를 포함한다. 에파네스옥토코그 알파 약물 제품(DP)은 국제 단위(IU), 예컨대, 바이알당 IU(예를 들어, 바이알을 3.367 mL의 약물 제품으로 충전할 때 3.367 mL당 IU)의 목적하는 활성에서 목적하는 활성으로 희석시킨 DS이다. DP를 (예를 들어, 바이알에서) 동결건조시켜, 동결건조된 DP를 생성할 수 있고, 이는, 이후에, 주사 전에 재구성될 수 있다.

[2037]

5% 또는 1% 수크로스를 함유하는 에파네스옥토코그 알파 원료 의약품(DS) 조성물(1 mg/mL)의 응집을 실온(RT)/실내등(RL) 조건에서 또는 2 내지 8°C에서 시험하였다. 도 9 및 도 10에 나타낸 바와 같이, 5% 수크로스를 함유하는 DS 조성물은 1% 수크로스를 함유하는 DS 조성물보다 시간에 따라 더 적은 응집(HMW%)을 나타냈다.

[2038]

에파네스옥토코그 알파 조성물에 대한 수크로스 농도의 영향을 추가로 분석하기 위해, 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스에서 에파네스옥토코그 알파의 약제학적 조성물을 상이한 안정성 조건으로 처리하였고, 여러 방법을 이용해서 안정성을 평가하였다. 다음의 생산 단계에서 조성물을 시험하였다: 원료 의약품(임의의 특정 IU 강도를 위해 동결건조 또는 조정된 적이 없는 DS) 냉동 보관 안정성, DS 냉동/해동(FT) 안정성, 해동 후 액체 DS 안정성, 희석된 DS 및 약물 제품(DP) 안정성, DP 동결건조 안정성, 및 재구성 후 DP. 원료 의약품을 냉동 온도(-80°C 또는 -30°C)에서 시험하였다. 약물 제품 샘플을 실온(RT), 5°C, 30°C 및 40°C에서 시험하였다. 동결건조된 DP 샘플을 두 상이한 DP 농도(4000 IU 및 250 IU)에서 시험하였다.

[2039]

250 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 벌크 약물 제품(BDP) 조성물의 응집을 실온(RT)/실내등(RL) 조건에서 또는 2 내지 8°C에서 시험하였다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 BDP 조성물을 시험하였다. RT/RL에서의 결과를 도 11에 나타내고, 2 내지 8°C에서의 결과를 도 12에 나타낸다. 0% 수크로스를 함유하는 BDP 조성물은 조건 둘 다에 대해 가장 높은 응집 수준을 나타냈다. 그러나, 250 IU에서 BDP 조성물 중 어느 것도 시험한 24시간

기간에 걸쳐 HMWS%의 유의미한 증가를 나타냈다. 모든 조성물과 조건 둘 다에 대해, 약 7일 후 시간에 따라 응집 수준이 감소되기 시작하는 것이 관찰되었다(데이터 미제시).

[2040] 250 IU 또는 4000 IU에서 에파네스옥토코그 알파 동결건조 약물 제품(Lyo DP)의 조성물의 응집을 5℃, 30℃ 및 40℃에서 시험하였다. 각 샘플에 대해 SEC(HMWS%)에 의해 응집을 측정하였다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. T0, 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월에 샘플을 시험하였다. 250 IU에서 Lyo DP 조성물의 결과를 도 13(5℃), 도 14(30℃) 및 도 15(40℃)에 나타낸다. 4000 IU에서 Lyo DP 조성물의 결과를 도 16(5℃), 도 17(30℃) 및 도 18(40℃)에 나타낸다. 일반적으로, 모든 수크로스 농도는 5℃, 30℃ 및 40℃에서 6개월에 걸쳐 HMWS%의 유의미한 증가를 나타내지 않았다. 시험한 조성물 중 어느 것도 유의미한 응집 경향을 나타내지 않았다.

[2041] 2% 또는 5% 수크로스 중 하나를 함유하는 에파네스옥토코그 알파 DS 및 4000 IU 벌크 약물 제품(BDP) 액체 조성물의 응집을 SEC에 의해 시험하였다. 샘플을 실온 또는 5℃에서 유지하고, 0, 5, 7, 25, 43 및 55시간 후에 시험하였다. 또한 동결건조 후에 샘플을 시험하였다. 결과를 도 19에 나타내었다. 5% 수크로스를 함유하는 조성물에 대해 시간에 따라 더 적은 응집이 관찰되었다. 그러나, 2% 수크로스를 함유하는 조성물은 시험한 기간에 걸쳐 응집의 유의미한 증가를 나타내지 않았다.

[2042] 응집 시험의 결과의 요약을 표 18에 제공한다. 5% 수크로스에 대한 상응하는 값으로서 제시한 기준선 값으로부터 1.0 이상의 HMWS%의 증가는 허용 가능하지 않은 것으로 여겨졌다. 0% 수크로스는 허용 가능하지 않은 것이 발견되었다.

표 18

수크로스 선별 안정성 결과 (HMWS%).

수크로스 농도, %	냉동 보관, % (-80℃) (1 mg/mL)		액체 DS 속도 %/h (1 mg/mL)	액체 BDP 속도 %/h (4000 IU)		누적 %/h (4000 IU)	Lyo DP (Δ6M) (4000 IU)			Lyo DP (Δ6M) (250 IU)		
	Δ6M	Δ5XFT	RT	5℃	RT	5℃/RT	5℃	30℃	40℃	5℃	30℃	40℃
5	0.3	1.0	0.03	0.01	0.02	0.01	0.3	0.2	0.4	0.0	-0.1	0.0
2	0.3	1.2	0.02	0.02	0.02	0.02	0.5	0.7	0.9	0.0	0.2	0.0
1	0.3	1.3	0.08	0.03	0.04	0.03	0.7	0.9	0.3	0.1	0.0	0.0
0	0.6	2.2	ND	ND	ND	ND	0.2	0.0	-0.2	0.2	0.1	0.1

ND = 결정되지 않음

[2043]

[2044] 표 18에 나타낸 바와 같이, 안정성 결과는 냉동/해동 및 냉동 보관 안정성 데이터는 -80℃에서 1% 내지 5% w/v 수크로스에 대해 바람직하였다. 냉동/해동 보관 안정성은 -30℃의 모든 농도에서 바람직하지 않았다(데이터 미제시). DP 샘플은 1% 및 2% 제형의 경우 40℃에서 6개월 내내 소량이지만 허용 가능한 응집의 증가를 나타냈다.

[2045] 250 IU 또는 4000 IU에서 에파네스옥토코그 알파 DP의 조성물의 유리 전이 온도(Tg)를 5℃, 30℃ 및 40℃에서 시험하였다. Tg를 조절된 시차주사 열량측정법(DSC)에 의해 측정하였다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 DP 조성물을 시험하였다. T0, 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월에 샘플을 시험하였다. 결과를 도 20(5℃), 도 21(30℃) 및 도 22(40℃)에 나타낸다. 일반적으로, Tg는 수크로스 농도와 상관관계가 있는 것이 관찰되었고, 더 높은 수크로스 농도는 더 낮은 Tg를 나타낸다. 모든 조성물에 대해 6개월 내내 5℃, 30℃ 및 40℃에서 Tg의 유의미한 변화는 관찰되지 않았다. 상이한 DP 농도에서 Tg의 주된 변화는 관찰되지 않았다.

[2046] 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 에파네스옥토코그 알파 약물 제품(DP)의 유리 전이 온도(Tg)를 시차주사 열량측정법(DSC)에 의해 측정하였다. DP 샘플을 두 상이한 DP 농도(4000 IU 및 250 IU)에서 시험하였다. 결과를 도 23에 나타내었다.

[2047] Tg 결정을 위한 DSC 프로토콜은 하기를 포함한다:

[2048] (i) 15℃에서의 평형상태,

[2049] (ii) 1℃에서 60초마다 조절,

- [2050] (iii) 5분 동안 등온
- [2051] (iv) 130℃까지 3℃/분의 램프.
- [2052] 250 IU 또는 4000 IU에서의 에파네스옥토코그 알파 동결건조된 약물 제품(Lyo DP)의 조성물의 잔여 수분 함량을 5℃, 30℃ 및 40℃에서 시험하였다. 0, 1, 2 및 5% w/v 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. T0, 1개월, 2개월, 3개월 및 6개월에 샘플을 시험하였다. 결과를 도 24(5℃), 도 25(30℃) 및 도 26(40℃)에 나타낸다. 모든 조성물에 대해 6개월 내내 5℃, 30℃ 및 40℃에서 잔여 수분 함량의 유의미한 변화는 관찰되지 않았다. 모든 잔여 수분 값은 3%의 세부항목 미만으로 떨어졌다.
- [2053] 육안 검사 시, 수크로스의 농도는 2 내지 8℃, 30℃ 및 40℃에서 6개월에 걸쳐 케이크 외관에 효과가 없었다(테이터 미제시).
- [2054] 이러한 실험 결과에 기반하여, 1% 내지 2%(w/v)의 수크로스 농도는 에파네스옥토코그 알파의 약제학적 조성물의 허용 가능한 농도인 것으로 나타난다.
- [2055] 특정 실시형태의 전술한 설명은 다른 이들이, 과도한 실험 없이, 본 개시내용의 일반적인 개념을 벗어나지 않고, 이러한 특정 실시형태의 다양한 적용을 위해, 당업계 기술 내 지식을 적용함으로써, 용이하게 변경 및/또는 조정할 수 있는 본 개시내용의 일반적인 본질을 매우 충분히 드러낼 것이다. 따라서, 이러한 조정 및 변경은, 본 명세서에 제시된 교시 및 지침에 기반하여, 개시된 실시형태들의 등가물의 의미 및 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본 명세서의 자구 또는 용어는 설명의 목적을 위한 것이고 제한의 목적이 아니므로, 본 명세서의 용어 또는 자구는 교시 및 지침을 고려하여 당업자에 의해 해석될 것임이 이해되어야 한다.
- [2056] 본 개시내용의 다른 실시형태는 명세서의 고려 및 본 명세서에 개시된 본 개시내용의 실시로부터 당업자에게 명백할 것이다. 명세서 및 실시예는 단지 예시적인 것으로 고려되며, 본 개시내용의 진정한 범위 및 사상은 다음의 청구범위에 의해 표시되는 것으로 의도된다.
- [2057] 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 간행물은 본 명세서에 그 전문이 참조에 의해 포함된다.
- [2058] 서열

표 19

예시적인 키메라 단백질 서열

A-FVIII(ELNN)-Fc: 서열번호 1						
ATRRYYLGAV	ELSWDYMQSD	LGELPVDARF	PPRVPKSPFF	NTSVVYKKTLL	FVEFTDHLFN	60
IAKPRPPWMG	LLGPTIQAEV	YDTVVITLKN	MASHPVSLHA	VGVSYWKAASE	GAEYDDQTSQ	120
REKEDDKVFP	GGSHTYVWQV	LKENGPMASD	PLCLTYSYLS	HVDLVKDLNS	GLIGALLVCR	180
EGSLAKEKTQ	TLHKFILLFA	VFDEGKSWHS	ETKNSLMQDR	DAASARAWPK	MHTVNGYVNR	240
SLPGLIGCHR	KSVYWHVIGM	GTTPEVHSIF	LEGHTFLVRN	HRQASLEISP	ITFLTAQTLL	300
MDLGQFLLC	HISSHQHDGM	EAYVKVDSCP	EEPQLRMKN	EEAEDYDDDL	TDSEMDVVR	360
DDDNSSPSFIQ	IRSVAKKHPK	TWVHYIAAEE	EDWDYAPLVL	APDDRSYKSK	YLNNGPQRIG	420
RKYKKVRFMA	YTDFTFKTRE	AIQHEGSLIG	PLLYGEVGD	LLIIFKNQAS	RPYNIYPHGI	480
TDVRLPYSR	LPGVKHLKD	FPILEGEIFK	YKWTVTVEDG	PTKSDPRCLT	RYSSSFVNME	540
RDLASGLIGP	LLICYKESVD	QRGNQIMSDK	RNVILFSVFD	ENRSWYLTE	IQRFLPNPAG	600
VQLEDPPEFQA	SNIMHSINGY	VFDSLQLSVC	LHEVAYWYIL	SIGAQTDFLS	VFFSGYTEKH	660
KMVYEDTLTL	FPFSGETVFM	SMENPGLWIL	GCHNSDFRNR	GMTALLKVSS	CDKNTGDYEE	720
DSYEDISAYL	LSKNNAIEPR	SFSQNGTSES	ATPESGPGSE	PATSGSETPG	TSESATPESG	780
PGSEPATSGS	ETPGTSESAT	PESGPGTSTE	PESGAPGSP	AGSPTSTEEG	TSESATPESG	840
PGSEPATSGS	ETPGTSESAT	PESGPGSPAG	SPTSTEESGP	AGSPTSTEEG	TSTEPSEGS	900
PGTSESATPE	SGPGTSESAT	PESGPGTSES	ATPESGPGSE	PATSGSETPG	SEPATSGSET	960
PGSPAGSPTS	TEEGTSTEPS	EGSAPGTSTE	PESGAPGSE	PATSGSETPG	TSESATPESG	1020
PGTSTEPSEAG	SAPASSEITR	TTLQSDQEEI	DYDDTISVEM	KKEDFDIYDE	DENQSPRSFQ	1080
KKTRHYFIAA	VERLWDYGMS	SSPHVLNRRA	QSGSVQFKK	VVFQFTDGS	FTQPLYRGEL	1140
NEHLGLGPY	IRAGVEDNIM	VTFRNQASRP	YSFYSSLISY	EEDQDQGAEP	RKNFVKPNET	1200
KTYFSGQHH	MAPKDEFFC	KAWAYFSDVD	LEKDVHSGLI	GPLLVCNTNT	LNPAGGRQVT	1260
VQEFALFTTI	FDETKSWYFT	ENMERNCRAP	CNTQMEDPTF	KENYRFHAIN	GYIMDTLPGL	1320
VMAQQQRIRW	YLLSMGSNEN	IHSIHFSGHV	FTVRKKEEYK	MALYNLYPGV	FETVEMLPSC	1380
AGIHWVECLI	GEHHLWAGMT	LFLVYSNKCQ	TPLGMASGHI	RDTQITASGQ	YQWAPKLAR	1440
LHYSGSINAW	STKEPFWSIK	VDLLAPMIH	GIKTQGARQK	FSSLYISQFI	IMYSLDGKKW	1500
QTYRGNSTGT	LMVFFGNVDS	SGIKHNIFNP	PIIARYIRLH	PTHYSIRSTL	RMEIMGCDLN	1560
SCSMPLGME	KAISDAQITA	SSYFTNMFAT	WSPSKARLHL	QGRSNARWQP	VNNPKEWLQV	1620
DFQKTMKVTG	VTTQGVKSL	TSMYVKEFLI	SSSQDGHQWT	LFFQNGKVKV	FQGNQDSTTP	1680
VVNSLDPELL	TRYLRHPQS	VVHQIALRME	VLGCEAQDLY	DKTHTCPCPC	APPELLGGPSV	1740
FLFPPPKPDT	LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD	GVEVHNARKT	PREEQYNSTY	1800
RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT	LPPSRDELTK	1860
NQVSLTCLVK	GFYPDSIAVE	WESNGQPENN	YKTTTPVLD	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	1920
NVFSQSVNHE	ALHNHYTQKS	LSLSPG				
VWF(D'D3)- ELNN-a2 링커-Fc: 서열번호 2						
SLSCRPPMVK	LVCPADNLRA	EGLECTKTCQ	NYDLECMSMG	CVSGCLCPPG	MVRHENRCVA	60
LERCPCFHQG	KEYAPGETVK	IGCNTCVCRD	RKWNCTDHVC	DATCSTIGMA	HYLTFDGLKY	120
LFPGECCYVL	VQDYCCSNPG	TFRILVGNKG	CSHPSVKCKK	RVTILVEGGE	IELFDGEVNV	180
KRPMDKETHF	EVVESGRYTI	LLLKALSVV	WRHLISISVV	LQTYQEKVC	GLCGNFDGIQ	240
NNDLTSSNLQ	VEEDPVDFGN	SWKVSSQCAD	TRKVPILDSSP	ATCHNNIMKQ	TMVDSSCRIL	300
TSDDVQDCNK	LVDPEPYLDV	CIYDTCSCES	IGDCAAECDT	IAAYAHVCAQ	HGKVVTWRTA	360
TLCPQSCEER	NIRENGYEA	WRYNSCAPAC	QVTCQHPEPL	ACPVQCVGEC	HAHCPPGKIL	420
DELLQTCVDP	EDCPVCEVAG	RRFASGKKVT	LNPSDPEHCQ	ICHCDVNVLT	CEACQEPGTS	480
ESATPESGPG	SEPATSGSET	PGTSESATPE	SGPGSEPAT	GSETPGTSES	ATPESGPGTS	540
TEPSEGSAPG	SPAGSPTSTE	EGTSESATPE	SGPGSEPAT	GSETPGTSES	ATPESGPGSP	600
AGSPTSTEEG	SPAGSPTSTE	EGASSDKNTG	DYEDSYEDI	SAYLLSKNNA	IEPRSFSDKT	660
HTCPCPAPE	LLGGPSVFLF	PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV	VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE	720
VHNAKTKPRE	EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW	LNGKEYKCKV	SNKALPAPIE	KTISKAKGQP	780
REPQVYTLPP	SRDELTKNQV	SLTCLVKGFY	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT	TPPVLDSDGS	840
FFLYSKLTV	KSRWQGNVF	SCSVMEALH	NHYTQKSLSL	SPG		883

[2059]

FVIII 단백질의 아미노산 서열 (312A) - 신호 펩타이드를 포함함: 서열번호 3

1	MQIELSTCFF	LCLLRFCFSA	TRRYYLGAWE	LSWDYMQSDI	GELPVDARFP
51	PRVPKSFPPN	TSVVYKKTLE	VEFTDHLFNI	AKPRPPWMGL	LGPTIQAEVY
101	DTVVITLKNM	ASEPVSLEHAY	GVSYWKASEG	AEYDDQTSQR	EKEDDKVFPG
151	GSHTYVWQVL	KENGPMSADP	LCLTYSYLSH	VDLVKDLNSG	LIGALLVCRE
201	GSLAKEKTQT	LHKFILLFAV	FDEGKSWHSE	TKNSLMQDRD	AASARAWPKM
251	HTVNGYVNR	LPGLIGCHRK	SVYWHVIGMG	TTPEVHSIFL	EGHTFLVRNH
301	RQASLEISPI	TFLTAQTLLM	DLGQFLLFCH	ISSHQHDGME	AYVKVDSCPE
351	EPQLRMKNNE	EAEDYDDDLT	DSEMDVVRFD	DDNSPSFIQI	RSVAKKHPKT
401	WVHYIAAEEE	DWDYAPLVLA	PDDRSYKSQY	LNNGPQRIGR	KYKKVRFMAY
451	TDETFKTREA	IQHESGILGP	LLYGEVGDTL	LIIFKNQASR	PYNIYPHGIT
501	DVRPLYSRRL	PKGVLKHLKDF	PILPGEIFKY	KWTVTVEDGP	TKSDPRCLTR
551	YSSSFVNMER	DLASGLIGPL	LICYKESVDQ	RGNQIMSDKR	NVILFSVFDE
601	NRSWYLTENI	QRFLPNPAGV	QLEDPEFQAS	NIMHSINGYV	FDSLQLSVCL
651	HEVAYWYILS	IGAQTDFLSV	FFSGYTFKHK	MVYEDTLTLF	PFSGETVFMS
701	MENPGLWILG	CHNSDFNRNG	MTALLKVSSC	DKNTGDYIED	SYEDISAYLL
751	SKNNAIEPRS	FSQNGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP
801	GSEPATSGSE	TPGTSESATP	ESGPGTSTEP	SEGSAPGSPA	GSPTSTEEGT
851	SESATPESGP	GSEPATSGSE	TPGTSESATP	ESGPGSPAGS	PTSTEEGSPA
901	GSPTSTEEGT	STEPSEGSAP	GTSESATPES	GPGTSESATP	ESGPGTSESA
951	TPESGPGSEP	ATSGSETPGS	EPATSGSETP	GSPAGSPTST	EEGTSTEPSE
1001	GSAPGTSTEP	SEGSAPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP	GTSTEPSEGS
1051	APASSEITRT	TLQSDQEEID	YDDTISVEMK	KEDFDIYDED	ENQSPRSFQK
1101	KTRHYFIAAV	ERLWDYGMSS	SPHVLNRNAQ	SGSVPOFKKV	VFQEEFDGFS
1151	TQPLYRGELN	EHLGLLGPYI	RAEVEDNIMV	TFRNQASRPY	SFYSSLSISYE
1201	EDQRQGAEP	KNFVKPNETK	TYFWKVQHMM	APTKDEFDCK	AWAYFSDVDL
1251	EKDVHSLGIG	PLLVCHTNTL	NPAHGRQVTV	QEFALFFTIF	DETKSWYFTE
1301	NMERNCRAPC	NIQMEDPTFK	ENYRFHAING	YIMDTLPGLV	MAQDQIRIRWY
1351	LLSMGSNENI	HSIHFSGHVF	TVRKKEEYKM	ALYNLYPGVF	ETVEMLPSCA
1401	GIWRVECLIG	EHLHAGMSTL	FLVYSNKCQT	PLGMASGHIR	DFQITASGQY
1451	GQWAPKLARL	HYSGSINAW	TKEPFSWIKV	DLAPMIHIG	IKTQGARQKF
1501	SSLYISQFII	MYSLDGKKWQ	TYRGNSTGTL	MVFFGNVDSS	GIKHNIFNPP
1551	IIARYIRLHP	THYSIRSTLR	MELMGCDLNS	CSMPLGMESK	AISDAQITAS
1601	SYFTNMFATW	SPSKARLHLQ	GRSNAWRPQV	NNPKEWLQVD	FQKTMKVTGV
1651	TTQGVKSLLT	SMYVKEFLIS	SSQDGHQWTL	FFQNGKVKVF	QGNQDSFTPV
1701	VNSLDPPPLT	RYLRIHPQSW	VHQIALRMEV	LGCEAQDLYD	KTHTCPPCPA
1751	PELLGGPSVF	LFPPPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVVDVSHEDP	EVKFNWYVDG
1801	VEVHNAKTKP	REEQYNSTYR	VVSVLTVLHQ	DWLNKKEYKC	KVSNKALPAP
1851	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	PPSRDELTKN	QVSLTCLVKG	FYPSDIAVEW
1901	ESNGQPENNY	KTTTPVLDS	GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	VFSCSVMHFA
1951	LNNHYTQKSL	SLSPG*			

FVIII 312A 를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열: 서열번호 4

1	ATGCAAAATAG	AGCTCTCCAC	CTGCTTCTTT	CTGTGCCTTT	TGCGATTCTG
51	CTTTAGTGCC	ACCAGAAGAT	ACTACCTGGG	TGCAGTGGA	CTGTCATGGG

[2060]

101	ACTATATGCA	AAGTGATCTC	GGTGAGCTGC	CTGTGGACGC	AAGATTTCTT
151	CCTAGAGTGC	CAAAATCTTT	TCCATTCAAC	ACCTCAGTCG	TGTACAAAAA
201	GACTCTGTTT	GTAAGATTCA	CGGATCACCT	TTTCAACATC	GCTAAGCCAA
251	GGCCACCCCTG	GATGGGTCTG	CTAGGTCCTA	CCATCCAGGC	TGAGGTTTAT
301	GATACAGTGG	TCATTACACT	TAAGAACATG	GCTTCCCATC	CTGTCAGTCT
351	TCATGCTGTT	GGTGTATCCT	ACTGGAAAGC	TTCTGAGGGA	GCTGAATATG
401	ATGATCAGAC	CAGTCAAAGG	GAGAAAGAAG	ATGATAAAGT	CTTCCCTGGT
451	GGAAGCCATA	CATATGTCTG	GCAGGTCCTG	AAAGAGAATG	GTCCAATGGC
501	CTCTGACCCA	CTGTGCCTTA	CCTACTCATA	TCTTTCTCAT	GTGGACCTGG
551	TAAAAGACTT	GAATTCAGGC	CTCATTGGAG	CCCTACTAGT	ATGTAGAGAA
601	GGGAGTCTGG	CCAAGGAAAA	GACACAGACC	TTGCACAAAT	TTATACTACT
651	TTTTGCTGTA	TTTGATGAAG	GGAAAAGTTG	GCACTCAGAA	ACAAAGAACT
701	CCTTGATGCA	GGATAGGGAT	GCTGCATCTG	CTCGGGCCTG	GCCTAAAAATG
751	CACACAGTCA	ATGGTTATGT	AAACAGGTC	CTGCCAGGTC	TGATTGGATG
801	CCACAGGAAA	TCAGTCTATT	GGCATGTGAT	TGGAATGGGC	ACCCTCCTG
851	AAGTGCAGTC	AATATTCCTC	GAAGGTCACA	CATTTCCTGT	GAGGAACCAT
901	CGCCAGGCGT	CCTTGGAAT	CTCGCCAATA	ACTTTCCTTA	CTGCTCAAAC
951	ACTCTTGATG	GACCTTGGAC	AGTTTCTACT	GTTTGTGCAT	ATCTCTTCCC
1001	ACCAACATGA	TGGCATGGAA	GCTTATGTCA	AAGTAGACAG	CTGTCCAGAG
1051	GAACCCCAAC	TACGAATGAA	AAATAATGAA	GAAGCGGAAG	ACTATGATGA
1101	TGATCTTACT	GATTCTGAAA	TGGATGTGGT	CAGGTTTGAT	GATGACAACT
1151	CTCCTTCCCT	TATCCAAATT	CGCTCAGTTG	CCAAGAAGCA	TCCTAAAACT
1201	TGGGTACATT	ACATTGCTGC	TGAAGAGGAG	GACTGGGACT	ATGCTCCCTT
1251	AGTCCTCGCC	CCCGATGACA	GAAGTTATAA	AAGTCAATAT	TGAACAATG
1301	GCCCTCAGCG	GATTGGTAGG	AAGTACAAAA	AAGTCCGATT	TATGGCATA
1351	ACAGATGAAA	CCTTAAAGAC	TCGTGAAGCT	ATTTCAGCATG	AATCAGGAAT
1401	CTTGGGACCT	TTACTTTATG	GGGAAGTTGG	AGACACACTG	TTGATTATAT
1451	TTAAGAATCA	AGCAAGCAGA	CCATATAACA	TCTACCTCA	CGGAATCACT
1501	GATGTCCGTC	CTTTGTATTC	AAGGAGATTA	CCAAAAGGTG	TAAAACATTT
1551	GAAGGATTTT	CCAATTCTGC	CAGGAGAAAT	ATTCAAATAT	AAATGGACAG
1601	TGACTGTAGA	AGATGGGCCA	ACTAAATCAG	ATCCICGGTG	CCTGACCCGC
1651	TATTACTCTA	GTTTCGTTAA	TATGGAGAGA	GATCTAGCTT	CAGGACTCAT
1701	TGGCCCTCTC	CTCATCTGCT	ACAAAGAATC	TGTAGATCAA	AGAGGAAACC
1751	AGATAATGTC	AGACAAGAGG	AATGTCATCC	TGTTTTCTGT	ATTTGATGAG
1801	AACCGAAGCT	GGTACCTCAC	AGAGAATATA	CAACGCTTTC	TCCCCAATCC
1851	AGCTGGAGTG	CAGCTTGAGG	ATCCAGAGTT	CCAAGCCTCC	AACATCATGC
1901	ACAGCATCAA	TGGCTATGTT	TTTGATAGTT	TGCAGTTGTC	AGTTTGTGTTG
1951	CATGAGGTGG	CATACTGGTA	CATTCTAAGC	ATTGGAGCAC	AGACTGACTT
2001	CCTTTCTGTC	TTCTTCTCTG	GATATACCTT	CAAACACAAA	ATGGTCTATG
2051	AAGACACACT	CACCTATTC	CCATTCTCAG	GAGAACTGT	CTTCATGTCG
2101	ATGGAAGAAC	CAGGTCTATG	GATTCTGGGG	TGCCACAAC	CAGACTTTTCG
2151	GAACAGAGGC	ATGACCGCCT	TACTGAAGGT	TTCTAGTTGT	GACAAGAACA
2201	CTGGTGATTA	TTACGAGGAC	AGTTATGAAG	ATATTTCAGC	ATACTTGCTG
2251	AGTAAAAACA	ATGCCATTGA	ACCAAGAAGC	TTCTCTCAAA	ACGGTACCTC
2301	AGAGTCTGCT	ACCCCGGAGT	CAGGGCCAGG	ATCAGAGCCA	GCCACCTCCG
2351	GGTCTGAGAC	ACCCGGGACT	TCCGAGAGTG	CCACCCCTGA	GTCCGGACCC
2401	GGGTCGAGC	CCGCCACTTC	CGGCTCCGAA	ACTCCCGGCA	CAAGCGAGAG
2451	CGCTACCCCA	GAGTCAGGAC	CAGGAACATC	TACAGAGCCC	TCTGAAGGCT
2501	CCGCTCCAGG	GTCCCAGGCC	GGCAGTCCCA	CTAGCACCGA	GGAGGGAACC
2551	TCTGAAAGCG	CCACACCCGA	ATCAGGGCCA	GGGTCGAGC	CTGCTACCCAG
2601	CGGCAGCGAG	ACACCAGGCA	CCTCTGAGTC	CGCCACACCA	GAGTCCGGAC
2651	CCGGATCTCC	CGCTGGGAGC	CCCACCTCCA	CTGAGGAGGG	ATCTCTGCT

[2061]

2701	GGCTCTCCAA	CATCTACTGA	GGAAGGAACC	TCAACCGAGC	CATCCGAGGG
2751	ATCAGCTCCC	GGCACCTCAG	AGTCGGCAAC	CCCGGAGTCT	GGACCCGGAA
2801	CTTCCGAAAG	TGCCACACCA	GAGTCCGGTC	CCGGGACTTC	AGAATCAGCA
2851	ACACCCGAGT	CCGGCCCTGG	GTCTGAACCC	GCCACAAGTG	GTAGTGAGAC
2901	ACCAGGATCA	GAACCTGCTA	CCTCAGGGTC	AGAGACACCC	GGATCTCCGG
2951	CAGGCTCACC	AACCTCCACT	GAGGAGGGCA	CCAGCACAGA	ACCAAGCGAG
3001	GGCTCCGCAC	CCGGAACAAG	CAGTGAACCC	AGTGAGGGTT	CAGCACCCGG
3051	CTCTGAGCCG	GCCACAAGTG	GCAGTGAGAC	ACCCGGCACT	TCAGAGAGTG
3101	CCACCCCCGA	GAGTGGCCCA	GGCACTAGTA	CCGAGCCCTC	TGAAGGCAGT
3151	GCGCCAGCCT	CGAGCGAAAT	AACTCGTACT	ACTCTTCAGT	CAGATCAAGA
3201	GGAAATTGAC	TATGATGATA	CCATATCAGT	TGAAATGAAG	AAGGAAGATT
3251	TTGACATTTA	TGATGAGGAT	GAAAATCAGA	GCCCCCGCAG	CTTTCAAAAG
3301	AAAAACACGAC	ACTATTTTAT	TGCTGCAGTG	GAGAGGCTCT	GGGATTATGG
3351	GATGAGTAGC	TCCCCACATG	TTCTAAGAAA	CAGGGCTCAG	AGTGGCAGTG
3401	TCCCTCAGTT	CAAGAAAGTT	GTTTTCCAGG	AATTTACTGA	TGGCTCCTTT
3451	ACTCAGCCCT	TATACCGTGG	AGAACCTAAT	GAACATTTGG	GACTCCTGGG
3501	GCCATATATA	AGAGCAGAAG	TGAAGATAA	TATCATGGTA	ACTTTCAGAA
3551	ATCAGGCCCTC	TCGTCCCTAT	TCCTTCTATT	CTAGCCTTAT	TTCTTATGAG
3601	GAAGATCAGA	GGCAAGGAGC	AGAACCTAGA	AAAAACTTTG	TCAAGCCTAA
3651	TGAAACCAAA	ACTTACTTTT	GGAAAGTGCA	ACATCATATG	GCACCCACTA
3701	AAGATGAGTT	TGACTGCAAA	GCCTGGGCTT	ATTTCCTCTG	TGTTGACCTG
3751	GAAAAAGATG	TGCACTCAGG	CCTGATTGGA	CCCCTTCTGG	TCTGCCACAC
3801	TAACACATGC	AACCTGCTC	ATGGGAGACA	AGTGACAGTA	CAGGAATTG
3851	CTCTGTTTTT	CACCATCTTT	GATGAGACCA	AAAGCTGGTA	CTTCACTGAA
3901	AATATGSAAA	GAAACTGCAG	GGCTCCCTGC	AATATCCAGA	TGGAGATCC
3951	CACTTTTAAA	GAGAATTATC	GCTTCCATGC	AATCAATGGC	TACATAATGG
4001	ATACACTAGC	TGGCTTAGTA	ATGGCTCAGG	ATCAAAGGAT	TCGATGGTAT
4051	CTGCTCAGCA	TGGGCAGCAA	TGAAAACATC	CATTCTATTC	ATTTCACTGG
4101	ACATGTGTTC	ACTGTACGAA	AAAAAGAGGA	GTATAAAATG	GCACGTGTACA
4151	ATCTCTATCC	AGGTGTTTTT	GAGACAGTGG	AAATGTTACC	ATCCAAAGCT
4201	GGAAATTGGC	GGGTGGAATG	CCTTATTGGC	GAGCATCTAC	ATGCTGGGAT
4251	GAGCACACTT	TTTCTGGTGT	ACAGCAATAA	GTGTCAGACT	CCCCTGGGAA
4301	TGGCTTCTGG	ACACATTAGA	GATTTTCAGA	TTACAGCTTC	AGGACAAATAT
4351	GGACAGTGGG	CCCCAAAGCT	GGCCAGACTT	CATTATTCGG	GATCAATCAA
4401	TGCCTGGAGC	ACCAAGGAGC	CCTTTTCTTG	GATCAAGGTG	GATCTGTTGG
4451	CACCAATGAT	TATTCACGGC	ATCAAGACCC	AGGGTGCCCG	TCAGAAGTTC
4501	TCCAGCCTCT	ACATCTCTCA	GTTTATCATC	ATGTATAGTC	TTGATGGGAA
4551	GAAGTGGCAG	ACTTATCGAG	GAAATTCCAC	TGGAACCTTA	ATGGTCTTCT
4601	TTGGCAATGT	GGATTCACT	GGGATAAAAC	ACAATATTTT	TAACCTTCCA
4651	ATTATTGCTC	GATACATCCG	TTTGCACCCA	ACTCATTATA	GCATTCGCAG
4701	CACCTCTTCG	ATGGAGTTGA	TGGGCTGTGA	TTTAAATAGT	TGCAGCATGC
4751	CATTGGGAAT	GGAGAGTAAA	GCAATATCAG	ATGCACAGAT	TACTGTTCAT
4801	TCCTACTTTA	CCAATATGTT	TGCCACCTGG	TCTCCTTCAA	AAGCTCGACT
4851	TCACCTCCAA	GGGAGGAGTA	ATGCCCTGGAG	ACCTCAGGTG	AATAATCCAA
4901	AAGAGTGGCT	GCAAGTGGAC	TCCAGAAGA	CAATGAAAGT	CACAGGAGTA
4951	ACTACTCAGG	GAGTAAAATC	TCTGCTTACC	AGCATGTATG	TGAAGGAGTT
5001	CCTCATCTCC	AGCAGTCAAG	ATGGCCATCA	GTGGACTCTC	TTTTTTCAGA
5051	ATGGCAAAGT	AAAGGTTTTT	CAGGGAAATC	AAGACTCCTT	CACACCTGTG
5101	GTGAACTCTC	TAGACCCACC	GTTACTGACT	CGCTACCTTC	GAATTCACCC
5151	CCAGAGTTGG	GTGCACCAGA	TTGCCCTGAG	GATGGAGGTT	CTGGGCTGCG
5201	AGGCACAGGA	CCTCTACGAC	AAAATCACA	CATGCCCACC	GTGCCAGCT
5251	CCAGAACTCC	TGGGCGGACC	GTCAGTCTTC	CTCTTCCCCC	CAAAACCCAA

[2062]

5301	GGACACCCCTC	ATGATCTCCC	GGACCCCTGA	GGTCACATGC	GTGGTGGTGG
5351	ACGTGAGCCA	CGAAGACCCT	GAGGTCAAGT	TCAACTGGTA	TGTGGACGGC
5401	GTGGAAGTGC	ATAATGCCAA	GACAAAGCCG	CGGGAGGAGC	AGTACAACAG
5451	CACGTACCGT	GTGGTCAGCG	TCCTCACCGT	CCTGCACCAA	GACTGGCTGA
5501	ATGGCAAGGA	GTACAAGTGC	AAGGTCTCCA	ACAAAGCCCT	CCCAGCCCCC
5551	ATCGAGAAAA	CCATCTCCAA	AGCCAAAGGG	CAGCCCCGAG	AACCACAGGT
5601	GTACACCCCTG	CCCCCATCCC	GGGATGAGCT	GACCAAGAAC	CAAGTTAGCC
5651	TGACCTGCCT	GGTCAAAGGC	TTCTATCCCA	GCGACATCGC	CGTGGAGTGG
5701	GAGAGCAATG	GGCAGCCGGA	GAACAACCTAC	AAGACCACGC	CTCCCGTGT
5751	GGATCCCGAC	GGCTCCTTCT	TCCTCTACTC	CAAGCTCACC	GTGGACAAGA
5801	GCAGGTGGCA	GCAGGGGAAC	GTCTTCTCAT	GCTCCGTGAT	GCATGAGGCT
5851	CTGCACAACC	ACTACACGCA	GAAGAGCCTC	TCCCTGTCTC	CGGGTTGA
VWF059A 단백질의 아미노산 서열 - 신호 펩타이드 및 D1D2 영역을 포함함: 서열번호 5					
1	MIPARFAGVL	LALALILPGT	LCAEGTRGRS	STARCSLFGS	DFVNTFDGSM
51	YSFAGYCSYL	LAGGCQKRSE	SIIGDFQNGK	RVSLSVYLGE	FFDIHLFVNG
101	TVTQGDQKVS	MPYASKGLYL	ETEAGYYKLS	GEAYGFVARI	DGSGNFQVLL
151	SDRYFNKTCG	LCGNFNIFAE	DDFMTQEGTL	TSDPYDFANS	WALSSGEQWC
201	ERASPPSSSC	NISSGEMQKG	LWEQCQLLKS	TSVFARCHPL	VDPEPFVALC
251	EKTLCECAGG	LECACPALLE	YARTCAQEGM	VLYGWTDHSA	CSPVCPAGME
301	YRQCVSPCAR	TCQSLHINEM	CQERCVDGCS	CPEGQLLDEG	LCVESTECPC
351	VHSGKRYPPG	TSLSRDCNTC	ICRNSQWICS	NEECPEGELV	TGQSHFKSFD
401	NRYFTFSGIC	QYLLARDCQD	HSFSIVIEIV	QCADDRDAVC	TRSVTVRLPG
451	LHNSLVKLKH	GAGVAMDGGD	IQLPLLKGDL	RIQHTVTASV	RLSYGEDLQM
501	DWDGRGRLLV	KLSPVYAGKT	CGLCGNYNGN	QGDDFLTSPG	LAEPFRVEDFG
551	NAWKLHGDCQ	DLQKQHSDFC	ALNPRMTRES	EEACAVLTSP	TFEACHRAVS
601	PLPYLRNCRY	DVCSGSDGRE	CLCGALASYA	AACAGRGVRV	AWREPGRCEL
651	NCPKQVYLYQ	CGTPCNLTCR	SLSYPDEECN	EACLEGCFCP	PGLYMDERGD
701	CVPKACQPCY	YDGEIFQPED	IFSDHHTMCY	CEDGFMHCTM	SGVPGSLLPD
751	AVLSSPLSHR	SKRSLSCRPP	MVKLVCPADN	LRAEGLECTK	TCQNYDLECM
801	SMGCVSGCLC	PPGMVRHENR	CVALERCPCF	HQGKEYAPGE	TVKIGCNTCV
851	CRDRKWNCTD	HVCDATCSTI	GMAHYLTFDG	LKYLFPGECE	YVLVQDYCGS
901	NPGTFRILVG	NKGCSHPSVK	CKKRVITLVE	GGEIELFDGE	VNVKRPMDKE
951	THFEVVESEGR	YIILLGKAL	SVVWDRHLSI	SVVLKQTYQE	KVCGLCGNFD
1001	GIQNNDLTSS	NLQVEEDPVD	FGNSWKVSSQ	CADTRKVPLD	SSPATCHNNI
1051	MKQTMVDSSC	RILTSDFVQD	CNKLVDPPEY	LDVCIYDTCS	CESIGDCAAF
1101	CDTIAAYAHV	CAQHKGKVVW	RTATLCPPQC	EERNLRENGY	EAEWRYNSCA
1151	PACQVTCQHP	EPLACPVQCV	EGCHAHCPPG	KILDELLQTC	VPEDCPVCE
1201	VAGRRFASGK	KVTLNPSDPE	HCQICHCDVV	NLTCEACQEP	GTSESATPES
1251	GPGSEPATSG	SETPGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP
1301	GTSTEPSEGS	APGSPAGSPT	STEEGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT
1351	SESATPESGP	GSPAGSPTST	EEGSPAGSPT	STEEGASSDK	NTGDYEDSY
1401	EDISAYLLSK	NNAIEPRSFS	DKHTCPCPPC	APELLGGPSV	FLFPPKPKDT
1451	LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQYNSTY
1501	RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT
1551	LPPSRDELTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTTTPVLDL
1601	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVFSCSVMHE	ALHNYHTQKS	LSLSPG*

[2063]

VWF059A 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열: 서열번호 6

1	ATGATTCCTG	CCAGATTTCG	CGGGGTGCTG	CTTGCTCTGG	CCCTCATTTT
51	GCCAGGGACC	CTTTGTGCAG	AAGGAACTCG	CGGCAGGTCA	TCCACGGCCC
101	GATGCAGCCT	TTTCGGAAGT	GACTTCGTCA	ACACCTTTGA	TGGGAGCATG
151	TACAGCTTTG	CGGGATACTG	CAGTTACCTC	CTGGCAGGGG	GCTGCCAGAA
201	ACGCTCCTTC	TCGATTATTC	GGGACTTCCA	GAATGGCAAG	AGAGTGAGCC
251	TCTCCGTGTA	TCTTGGGGAA	TTTTTTGACA	TCCATTTGTT	TGTCAATGGT
301	ACCGTGACAC	AGGGGGACCA	AAGAGTCTCC	ATGCCCTATG	CCTCCAAAGG
351	GCTGTATCTA	GAAACTGAGG	CTGGGTACTA	CAAGCTGTCC	GGTGAGGCCT
401	ATGGCTTTGT	GGCCAGGATC	GATGGCAGCG	GCAACTTTCA	AGTCTGTCTG
451	TCAGACAGAT	ACTTCAACAA	GACCTGCGGG	CTGTGTGGCA	ACTTTAACAT
501	CTTTGTCTGA	GATGACTTTA	TGACCCAAGA	AGGGACCTTG	ACCTCGGACC
551	CTTATGACTT	TGCCAACTCA	TGGGCTCTGA	GCAGTGGAGA	ACAGTGGTGT
601	GAACGGGCAT	CTCCTCCCAG	CAGCTCATGC	AACATCTCCT	CTGGGGAAAT
651	GCAGAAGGGC	CTGTGGGAGC	AGTGCCAGCT	TCTGAAGAGC	ACCTCGGTGT
701	TTGCCCGGTG	CCACCCTCTG	GTGGACCCCG	AGCCTTTTGT	GGCCCTGTGT
751	GAGAAAGACT	TGTGTGAGTG	TGCTGGGGGG	CTGGAGTGCG	CCTGCCCTGC
801	CCTCTGAGG	TACGCCCAGA	CCTGTGCCCA	GGAGGGAATG	GTGCTGTACG
851	GCTGGACCGA	CCACAGCGCG	TGCAGCCAG	TGTGCCCTGC	TGGTATGGAG
901	TATAGGCAGT	GTGTGTCCCC	TGCGCCAGG	ACCTGCCAGA	GCCTGCACAT
951	CAATGAAATG	TGTCAGGAGC	GATGCGTGGA	TGGCTGCAGC	TGCCCTGAGG
1001	GACAGCTCCT	GGATGAAGGC	CTCTGCGTGG	AGAGCACCGA	GTGTCCCTGC
1051	GTGCATTCCG	GAAAGCGCTA	CCCTCCCGGC	ACCTCCCTCT	CTCGAGACTG
1101	CAACACCTGC	ATTTGCCGAA	ACAGCCAGTG	GATCTGCAGC	AATGAAGAAT
1151	GTCCAGGGGA	GTGCCTTGTC	ACTGGTCAAT	CCCACCTTCA	GAGCTTTGAC
1201	AACAGATACT	TCACCTTCAG	TGGGATCTGC	CAGTACCTGC	TGGCCCGGGA
1251	TTGCCAGGAC	CACTCCTTCT	CCATTGTGAT	TGAGACTGTC	CAGTGTGCTG
1301	ATGACCCGCG	CGCTGTGTGC	ACCCGCTCCG	TCACCGTCCG	GCTGCCCTGC
1351	CTGCACAACA	GCCTTGTTGA	ACTGAAGCAT	GGGGCAGGAG	TTGCCATGGA
1401	TGGCCAGGAC	ATCCAGCTCC	CCCTCCTGAA	AGGTGACCTC	CGCATCCAGC
1451	ATACAGTGAC	GGCCTCCGTG	CGCCTCAGCT	ACGGGGAGGA	CCTGCAGATG
1501	GACTGGGATG	GCCGCGGGAG	GCTGCTGGTG	AAGCTGTCCC	CCGTCTATGC
1551	CGGGAGAGAC	TGCGGCCTGT	GTGGGAATTA	CAATGGCAAC	CAGGGCGACG
1601	ACTTCCTTAC	CCCCTCTGGG	CTGGCGGAGC	CCCGGGTGGA	GGACTTCGGG
1651	AACGCCTGGA	AGCTGCACGG	GGACTGCCAG	GACCTGCAGA	AGCAGCACAG
1701	CGATCCCTGC	GCCCTCAACC	CGCGCATGAC	CAGGTCTCTC	GAGGAGGCGT
1751	GCGCGGTCCT	GACGTCCCCC	ACATTCGAGG	CCTGCCATCG	TGCCGTACGC
1801	CCGCTGCCCT	ACCTGCGGAA	CTGCCGCTAC	GACGTGTGCT	CCTGTCTCGA
1851	CGGCCGCGAG	TGCCTGTGCG	GCGCCCTGGC	CAGCTATGCC	GCGGCCCTGC
1901	CGGGGAGAGG	CGTGCGCGTC	GCGTGGCGCG	AGCCAGGCCG	CTGTGAGCTG
1951	AACTGCCCCA	AAGGCCAGGT	GTACCTGCAG	TGCGGGACCC	CCTGCAACCT
2001	GACCTGCCCG	TCTCTCTCTT	ACCCGGATGA	GGAATGCAAT	GAGGCCCTGCC
2051	TGGAGGGCTG	CTTCTGCCCC	CCAGGGCTCT	ACATGGATGA	GAGGGGGGAC
2101	TGCGTGCCCC	AGGCCCAGTG	CCCCTGTTAC	TATGACGGTG	AGATCTTCCA
2151	GCCAGAAGAC	ATCTTCTCAG	ACCATCACAC	CATGTGCTAC	TGTGAGGATG
2201	GCTTCATGCA	CTGTACCATG	AGTGGAGTCC	CCGGAAGCTT	GCTGCCTGAC
2251	GCTGTCTCTA	GCAGTCCCCT	GTCTCATCGC	AGCAAAAGGA	GCCTATCCTG
2301	TCGGCCCCCC	ATGGTCAAGC	TGGTGTGTCC	CGCTGACAAC	CTGCGGGCTG
2351	AAGGGCTCGA	GTGTACCAAA	ACGTGCCAGA	ACTATGACCT	GGAGTGCATG
2401	AGCATGGGCT	GTGTCTCTGG	CTGCCTCTGC	CCCCCGGGCA	TGGTCCGGCA

[2064]

2451	TGAGAACAGA	TGTGTGGCCC	TGGAAGGTG	TCCCTGCTTC	CATCAGGGCA
2501	AGGAGTATGC	CCCTGGAGAA	ACAGTGAAGA	TTGGCTGCAA	CACCTTGTGT
2551	TGTCGGGACC	GGAAAGTGAA	CTGCACAGAC	CATGTGTGTG	ATGCCACGTG
2601	CTCCACGATG	GGCATGGCCC	ACTACCTCAC	CTTCGACGGG	CTCAAATACC
2651	TGTTCCCCGG	GGAGTGGCAG	TACGTTCTGG	TGCAGGATTA	CTCGCGCAGT
2701	AACCTCGGGA	CCTTTCGGAT	CCTAGTGGGG	AATAAGGGAT	GCAGCCACCC
2751	CTCAGTGAAG	TGCAAGAAAC	GGGTCACCAT	CCTGGTGGAG	GGAGGAGAGA
2801	TTGAGCTGTT	TGACGGGGAG	GTGAATGTGA	AGAGGCCCAT	GAAGGATGAG
2851	ACTCACITTG	AGGTGGTGGG	GTCTGGCCGG	TACATCATTG	TGCTGTGGGG
2901	CAAAGCCCTC	TCCGTGGTCT	GGGACCGCCA	CCTGAGCATC	TCCGTGGTCC
2951	TGAAGCAGAC	ATACCAGGAG	AAAGTGTGTG	GCCTGTGTGG	GAATTTTGAT
3001	GGCATCCAGA	ACAATGACCT	CACCAGCAGC	AACCTCCAAG	TGGAGGAAGA
3051	CCCTGTGGAC	TTTGGGAACT	CCTGGAAGT	GAGCTCGCAG	TGTGCTGACA
3101	CCAGAAAATT	GCCTCTGGAC	TCATCCCTTG	CCACCTGCCA	TAACAACATC
3151	ATGAAGCAGA	CGATGGTGGG	TTCTCTCTGT	AGAATCCCTA	CCAGTGACGT
3201	CTTCCAGGAC	TGCAACAAGC	TGGTGGACCC	CGAGCCATAT	CTGGATGTCT
3251	GCATTTIACG	CACCTGTCTC	TGTGAGTCCA	TTGGGGACTG	CGCCGCATTG
3301	TGCGACACCA	TTGCTGCCTA	TGCCCACGTG	TGTGCCACGC	ATGGCAAGGT
3351	GGTGACCTGG	AGGACGGCCA	CATTGTGCCC	CCAGAGCTGC	GAGGAGAGGA
3401	ATCTCCGGGA	GAACGGGTAT	GAGGCTGAGT	GGCGCTATAA	CAGCTGTGCA
3451	CCTGCCTGTC	AAGTCACGTG	TCAGCACCTT	GAGCCACTGG	CCTGCCCTGT
3501	GCAGTGTGTG	GAGGGCTGCC	ATGCCCCACTG	CCCTCCAGGG	AAAATCCTGG
3551	ATGAGCTTTT	GCAGACCTGC	GTTGACCCTG	AAGACTGTCC	AGTGTGTGAG
3601	GTGGCTGGCC	GGCGTTTTGC	CTCAGGAAAG	AAAGTCACCT	TGAATCCCAG
3651	TGACCTTGAG	CACTGCCAGA	TTTGCCACTG	TGATGTGTGC	AACCTCACCT
3701	GTGAAGCCTG	CCAGGAGCCG	GGTACATCAG	AGAGCGCCAC	CCCTGAAAGT
3751	GGTCCCGGGA	GCGAGCCAGC	CACATCTGGG	TCGGAACCGC	CAGGCACATC
3801	CGAGTCTGCA	ACTCCCGAGT	CCGGACCTGG	CTCCGAGCCT	GCCACTAGCG
3851	GCTCCGAGAC	TCCGGGAACT	TCCGAGAGCG	CTACACCAGA	AAGCGGACCC
3901	GGAACCAGTA	CCGAACCTAG	CGAGGGCTCT	GCTCCGGGCA	GCCCAGCCGG
3951	CTCTCCTACA	TCCACGGAGG	AGGGCACTTC	CGAATCCGCC	ACCCCGGAGT
4001	CAGGGCCAGT	ATCTGAACCC	GCTACCTCAG	GCAGTGAGAC	GCCAGGAACG
4051	AGCGAGTCCG	CTACACCGGA	GAGTGGGCCA	GGGAGCCCTG	CTGGATCTCC
4101	TACGTCCACT	GAGGAAGGGT	CACCAGCGGG	CTCGCCACCC	AGCACTGAAG
4151	AAGGTGCCTC	GTCTGACAAG	AACACTGGTG	ATTATTACGA	GGACAGTTAT
4201	GAAGATATTT	CAGCATACTT	GCTGAGTAAA	AACAATGCCA	TTGAACCAAG
4251	AAGCTTCTCT	GACAAAACCT	ACACATGCCC	ACCGTGCCCA	GCTCCAGAAC
4301	TCCTGGGCGG	ACCGTCACTC	TTCTCTTCTC	CCCCAAAACC	CAAGGACACC
4351	CTCATGATCT	CCCGGACCCC	TGAGGTCACA	TGCGTGGTGG	TGGACGTGAG
4401	CCACGAAGAC	CCTGAGGTCA	AGTTCAACTG	GTATGTGGAC	GGCGTGGGAG
4451	TGCATAATGC	CAAGACAAAG	CCGCGGGAGG	AGCAGTACAA	CAGCACGTAC
4501	CGTGTGGTCA	CGCTCCTCAC	CGTCTGTCAC	CAAGACTGGC	TGAATGGCAA
4551	GGAGTACAAG	TGCAAGGTCT	CCAACAAAGC	CCTCCAGGCC	CCCATCGAGA
4601	AAACCATCTC	CAAAGCCAAA	GGGCGACCCC	GAGAACCACA	GGTGTACACC
4651	CTGCCCCCTC	CCCGGATGGA	GCTGACCAAG	AACCAAGTTA	GCCTGACCTG
4701	CCTGGTCAAA	GGCTTCTATC	CCAGCGACAT	CGCCGTGGAG	TGGGAGAGCA
4751	ATGGGACAGC	GGAGAACAAAC	TACAAGACCA	CGCCTCCCGT	GTGGACTCTC
4801	GACGGCTCCT	TCTTCTCTTA	CTCCAAGCTC	ACCGTGGACA	AGAGCAGGCT
4851	GCAGCAGGGG	AACGTCTTCT	CATGCTCCGT	GATGCATGAG	GCTCTGCACA
4901	ACCACTACAC	GCAGAAGAGC	CTCTCCCTGT	CTCCGGGTTG	A

[2065]

FVIII(ELNN)-Fc: 서열번호 7						
TRRYYLGAIVE	LSWDYMQSDI	GELPVDARFP	PRVPKSPFPN	TSVYVKTKLF	VEFTDHLFNI	60
AKRPPWWMGL	LGPTIQAEVY	DTVVITLKNM	ASHPVSLHAV	GVSYWKASEG	AEYDDQTSQR	120
EKEDDKVFP	GSHTYVWQVL	KENGPMASDP	LCLTYSVLSH	VDLVKDLNSG	LIGALLVCRE	180
GSIAKEKTQT	LHKFILLFAV	FDEGKSWHSE	TKNSLMQDRD	AASARAWPKM	HTVNGYVNR	240
LPGLIGCHRK	SVYWHVIGMG	TPEVHSIFL	EGHTFLVRNH	RQASLEISPI	TFLTQATLLM	300
DLGQFLLECH	ISSHQHDGME	AYVKVDSCEP	EPQLRMKNNE	EAEDYDDDLT	DSEMDVVRFD	360
DDNSPSFTQI	RSVAKKHPKT	WVHYIAAEEE	DWDYAPLVLA	PDDRSYKSQY	LNNGPQRIGR	420
KYKKVRFEMAY	TDETFTKREA	IQHESGILGP	LLYGEVGDTL	LIIFKNQASR	PYNIYPHGIT	480
DVRPLYSRRL	PKGVKHLKDF	PILPGEIFKY	KWTVTVEDGP	TKSDPRCLTR	YYSFVNMR	540
DLASGLIGPL	LICYKESVDQ	RGNQIMSDKR	NVILFSVDE	NRSWYLTENI	QRELPNPAVG	600
QLEDPEFQAS	NIMHSINGYV	FDSLQLSVCL	HEVAYWYILS	TGAQTFDLVS	FFSGYTFKHK	660
MYVEDTLTLF	PFSGETVFM	MENPGLWILG	CHNSDFRNRG	MTALLKVSSC	DKNTGDYIED	720
SYEDISAYLL	SKNNAIEPRS	FSQNGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP	780
GSEPATSGSE	TPGTSESATP	ESGPGTSTEP	SEGSAPGSPA	GSPTSSTEEGT	SESATPESGP	840
GSEPATSGSE	TPGTSESATP	ESGPGSPAGS	PTSTEESGPA	GSPTSSTEEGT	STEPSEGSAP	900
GTSESATPES	PGPTSESATP	ESGPGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGS	EPATSGSETP	960
GSAGSPPTST	EEGTSTEPSE	GSAPGTSTEP	SEGSAPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP	1020
GTSTEPSEGS	APASSEITRT	TQSDQEEID	YDDTISVEMK	KEDFDIYDED	ENQSPRSFQK	1080
KTRHYFTAAV	ERLWDYGMSS	SPHVLNRNRA	SGSVPPQFKV	VQEFTDGSF	TQPLYRGELN	1140
EHLGLLGPYI	RAEVEDNIMV	TFRNQASRPY	SFYSSLISYE	EDQRQGAEP	KNFVKPNETK	1200
TYFWKVGHHM	APTKDEFDCK	AWAYFSDVDL	EKDVHSLGIG	PLLVCHTNLT	NPAHGRQVT	1260
QEFALFTTIF	DETKSYWYTE	NMERNCRAPC	NIQMEDPTFK	ENYRFHAING	YIMDTLPGIV	1320
MAQDQRIRWY	LLSMGNSNEN	HSIHFSGHVF	TVRKKEEYKM	ALYNLYPGVF	ETVEMLPSCA	1380
GIWRVECLTG	EHLHAGMSTL	FLVYSNKCQT	PLGMASGHIR	DFQITASGOY	GQWAPKLARL	1440
HYSGSINAW	TKEPFSWIKV	DLLAPMIHIG	IKTQGARKQF	SSLYISQFII	MYSLDGKKWQ	1500
TYRGNSTGTL	MVFEFNVDS	GKHNIFNFP	IARYIRLHP	THYSIRSTLR	MELMGCDLNS	1560
CSMPLGMESK	ATISDAQITAS	SYFTNMFEATW	SPSKARLHLQ	GRSNAMRPQV	NNPKEWLQVD	1620
FQKTMKVTVG	TTQGVKSLTL	SMYVKEFLIS	SSQDGHQWTL	FFQNGKVKVF	QGNQDSFTPV	1680
VNSLDPPLLT	RYLRHPQSW	VHQIALRMEV	LGCEAQDLYD	KTHTCPPCPA	PELLGGPSVF	1740
LEPPKPKDIL	MISRTPEVTC	VVDVSHEDP	EVKFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQYNSTYR	1800
VVSVLTVLHQ	DWLNKGEYKC	KVSNKALPAP	IEKTSKAKG	QPREPQVYTL	PPSRDELTKN	1860
QVSLTCLVKG	FYPSDIAVEF	ESNGQPENNY	KTTPPVLDSD	GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	1920
VFSCSVMEHA	LHNHYTQKSL	SLSPG				1945

[2066]

표 20

추가적인 키메라 단백질 서열

설명/ 서열번호	서열
전장 FVIII 서열번호 8	ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSPFP NTSVVYKCTL FVEFTDHLFN 60
	IAKPRPPWVG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAHYDDQTSQ 120
	REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR 180
	EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR 240
	SLPGLIGCHR KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300
	MDLQGFLLCF HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EEAEDYDDDL TDSEMDVVRF 360
	DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG 420
	RKYKKVRFMA YTDTEFKTRE AIQHESGILG PLLYGEVGD TLLIIFKNQAS RPYNIYPHGI 480
	TDVRPLYRRR LPKGVKHLKD FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME 540
	RDLASGLIGP LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYL TEN IQRFLPNPAG 600
	VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS VFFSGYTFKH 660
	KMVEYDTLTL PPFSGETVFM SMENPGLWL GCHNSDFNR GMTALLKVSS CDKNTGDYVE 720
	DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS TRQKQFNAT IPENDIEKTD PWFARHTPMP 780
	KIQNVSSSDL LMLLRQSPPT HGLSLSDLQE AKYETFSDDP SPGAIDSNN SLEMTHERPQ 840
	LHHSQDMVFT PESGLQLRLN EKLGTAAATE LKKLDFKVSS TSNLISTIP SDNLAAGTCN 900
	TSGLGPPSPM VHYDSQLDT LFGKKSSPLT EGGGPLSLSE ENNSDKLLES GLMNSQESSW 960
	GKNVSSSTESG RLFKGRKRAHG PALITKDNL FKVYSISLLKT NKTSNNSATN RKTHIDGPSL 1020

[2067]

	LIENSPSPVWQ NILESDETEK KVTPLIHDM LMDKNATALR LNHMSNKTTS SKNMEMVQKQ 1080
	KEGPIPPDAQ NPDMSFFKML FLPEARWIQ RTHGKNSLNS GQGPSKQLV SLGPEKSVEG 1140
	QNFLSEKNKV VVGKGFEFTKD VGLKEMVFP S RNLFNLND NLHENNTHNQ EKKIQEEIEK 1200
	KETLIQENNV LPQIHTVTGT KNFMKNLFL STQNVEGSY DGAYAPVLQD FRSLNDSTNR 1260
	TKKHTAHFSK KGEENLEGL GNQTKQIVEK YACTTRISPN TSQQNFVTR SKRALKQFRL 1320
	PLEETELEKR IIVDDTSTQW SKNMKHLTPS TLTQIDYNEK EKGAITQSPL SDCLTRSHSI 1380
	PQANRSLPI AKVSSFPISIR PIYLTRVLQ DNSSHLPAAS YRKKDSGVQE SSHFLQGAKK 1440
	NNLSLAITLT EMTGDQREVQ SLGTSATNSV TYKKVENTVL PKPDLPKTS KVELLPKVHI 1500
	YQKDLFPET SNGSPGHLDL VEGSLQGT E GAIKWNEANR PGKVPLRVA TESSAKTPSK 1560
	LLDPLAWDNH YGTQIPKEEW KSQEKSEPKT AFKKKDTILS LNACESNHAI AAINEGONKP 1620
	EIEVTWAKQG RTERLCSQNP PVLKRHOREI TRTTLQSDQE EIDYDDTISV EMKEDFDIY 1680
	DERENQSPRS FQKTRHYFI AAVERLWDYG MSSSPHVLNR RAQSGSVQPF KKVVFEFTD 1740
	GSFTQPLYRG ELNEHLGLLG PYIAEVEDN IMVTRNQAS RPYSFYSLI SYEEDQRQGA 1800
	EPRKNFYKPN ETKTYFWKVQ HHMAPTKDEF DCKAWAYFSD VDLEKDVHSG LIGPLLCHT 1860
	NILNPAHGRQ VTVQEFALFF TIFDETKSWY FTEENMERNR APCNIQMEDP TFKENYRFHA 1920
	INGYIMDTLP GLVMAQDQRI RWYLLSMGNS ENIHSIHFSQ HVFTVRKKEE YKMALYNLYP 1980
	GVFTEVEMLP SKAGIWRVEC LIGELHLHAGM STLFLVYSNK QOTPLGMASG HIRDFQITAS 2040
	QGYQWAPKL ARLHYSGSIN AWSTKEPFSW IKVDLLAPMT IHGKTQGAR QKFSSLYISQ 2100
	FIIMYSLDGK KWQTYRGNST GTLMVFFGNV DSSGKHNIF NPPIIARYIR LHPTHYSIRS 2160
	TLRMEIMGCD LNSCSMPLGM ESKAISDAQI TASSYFTNMF ATWSPSKARL HLQGRSNAWR 2220
	PQVNNPKWEK QVDQKTMKV TGVTTQGVKS LLSMYVKEF LISSSQDGHQ WTLFFQNGKV 2280
	KVFNQNDQSF TPVNSLDPP LLTRYLRHP QSWVHQIALR MEVLGCEAQD LY 2332
AE288 서열번호 9	GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 60
	GTSTPESEGS APGSPAGSPT STEEGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 120
	GSPAGSPSTT EEGSPAGSPT STEEGTSTEP SEGSAPGTSE SATPESGPGT SESATPESGP 180
	GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGSEPAT SGSETPGSPA GSPTSTEEGT STEPSEGSAP 240
	GTSTPESEGS APGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGTST EPSEGSAP 288
pSYN VWF059 서열번호 10	TSTEEGASIS DKNTGDYYED SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FSDKTH
pSYN VWF059A 서열번호 11	TSTEEGASSD KNTGDYYEDS YEDISAYLLS KNNNAIEPRSF SDKTH
pSYN FVIII 312 서열번호 12	ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSPFP NTSVVYKCTL FVEFTDHLFN 60
	IAKPRPPWVG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAHYDDQTSQ 120
	REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR 180
	EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR 240
	SLPGLIGCHR KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300
	MDLQGFLLCF HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EEAEDYDDDL TDSEMDVVRF 360
	DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG 420
	RKYKKVRFMA YTDTEFKTRE AIQHESGILG PLLYGEVGD TLLIIFKNQAS RPYNIYPHGI 480
	TDVRPLYRRR LPKGVKHLKD FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME 540
	RDLASGLIGP LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYL TEN IQRFLPNPAG 600
	VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS VFFSGYTFKH 660
	KMVEYDTLTL PPFSGETVFM SMENPGLWL GCHNSDFNR GMTALLKVSS CDKNTGDYVE 720
	DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG TSESATPESG 780
	PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGTSTE PSEGSAPGSP ACSPTSTEEG TSESATPESG 840
	PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSPAG SPTSTEEGSP AGSPTSTEEG TSTEPSGESA 900
	PGTSESATPE SGPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG SEPATSGSET 960
	PGSPAGSPST TEEGTSTEPS EGSAPGTSTE PSEGSAPGSE PATSGSETPG TSESATPESG 1020
	PCTSTPESEG SAPASSEITR TTLQSDQEEI DYDDTISVEM KKEDFDIYDE DENQSPRSFQ 1080
	KTYRKFVIAA VERLWDYGMS SSPHVLNRRA QSGSVQPKK VVFQEFTDGS FTQPLYRGEL 1140
	NHHLGLGPRY IRAEVEDNIM VTFRNQASRP YSFYSSLSY EEDQRQGAEP RKNFVKPNET 1200
	KTYFWKQVHH MAPTKDEFDC KAWAYFSDVD LEKDVHSLI GPLLVCHTNT LNPAGRQVT 1260
	VQEFALFFTI FDETKSWYFT ENMERNCRAP CNIQMEDPTF KENYRFHAIN GYIMDTLPGL 1320
	VMAQDQRIW YLLSMGNSNEN IHSIHFSGHV FTVRKKREYK MALYNLYPGV FETVEMLPK 1380

[2068]

	AGIWRVECLI GEHLHAGMST LFLVYSNKCQ TPLGMASGHI RDFQITASGQ YGQWAPKLAR 1440 LHYSGSINAW STKEPFSWIK VDLAPMI IH GIKTQGARQK FSSLYISQFI IMYSLDGKKW 1500 QTYRGNSTGT LMVFFGNVDS SGIKHNIFNP PIITARYIRLH PTHYSIRSTL RMELMGCDLN 1560 SCSMPLGMES KAISDAQITA SSYFTNMFAT WSPSKARLHL QGRSNAWRPQ VNNPKEWLQV 1620 DFQKTMKVTG VTTQGVKSLT TSMYVKEFLI SSSQDGHQWT LFFQNGKVKV FQGNQDSFTF 1680 VVNSLDPPLL TRYLRHPQS WVHQIALRME VLGCEAQDLY DKHTCPCPCP APELLGGPSV 1740 FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY 1800 RVVSLTCLVH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK 1860 NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG 1920 NVFSCSVMHZ ALHNHYTQKS LSLSPGK	
ELNN_AE288_2 서열번호 13	GSPAGSPTST EEGTSESATP ESGPGSEPAT SGSETPGTSE SATPESGPST STEPSEGSAP 60 GTSTEPSEGS APTGSTEPSE GSAPGTSTEP SEGSAPGTST EPSEGSAPGT STEPSEGSAP 120 GSPAGSPTST EEGTSTEPSE GSAPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 180 GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGTSTEP SEGSAPGTSE SATPESGPGS PAGSPTSTEE 240 GSPAGSPTST EEGSPAGSPT STEEGTSESA TPESGPGTST EPSEGSAP 288	
ELNN AE144_5A 서열번호 14	TSESATPESG PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG 60 TSTEPSEGS A PGSPAGSPTS TEEGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG 120 SPAGSPTSTE EGSPAGSPTS TEEG	
키메라 단백질의 a2 링커 서열번호 15	DKNTGDYYED SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FS 32	
FVIII 의 신호 펩타이드 서열번호 16	MQIELSTCFLLCLLRFCFS	
키메라 단백질의 FVIII 단편 1 서열번호 17	ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPP NTSVYKCTL FVEFTDHLFN 60 IAKPRPPWVG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ 120 REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR 180 EGSLAKKTKT TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNLSMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR 240 SLPGLIGCHR KSVVWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300 MDLGQFLLCF HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EEAEDYDDL TDSEMDVVRF 360 DDNNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL APDDRSYKQ YLNNGPQRIG 420 RKYKVRPMA YTDFTFKTRE AIQHESGILG PLYGEVGD TLLIFKNQAS RPYNIYPHGI 480 TDVRPLYRRR LPKGVKHLKD FPILPGEIFK YKWTVTVEGD PTKSDPRCLT RYSSSFVNME 540 RDLASGLTGP LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVLFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS VFFSGYTFKH 660 KMYEDTLTL PFFSGETVEM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR GMTALLKVSS CDKNTGDYYE 720 DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQN	
키메라 단백질의 FVIII 단편 2 서열번호 18	EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY FIAAVERLWD 60 YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY RGELEHLGL LGPYIRAEVE 120 DNIMVTFERNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRO GAEPKKNFVK PNETKTYFVK VQHMHMPTKD 180 EFDCKAMAYF SDVDLEKDVH SGLICPLLVC HTNTLNPAHG RQVTYQEPAL FFTIFDETKS 240 WYFTENMERN CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG 300 SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EYKMALYNL YPGVFETVEM LPKAGIWRV ECLIGELHHA 360 GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASQYQGQWAP KLARLHYSGS INAWSTKEPF 420 SWIKVDLLAP MIHGIKTQG ARQKFSSLYI SQFIIMYSLD GKWKQTYRGN STGTIMVFFG 480 NVDSGSIKHN IFNPPIIARY IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA 540 QITASSYFTN MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV 600 KSLTSMYVK EFLISSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD PLLLTRYLRI 660 HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY	

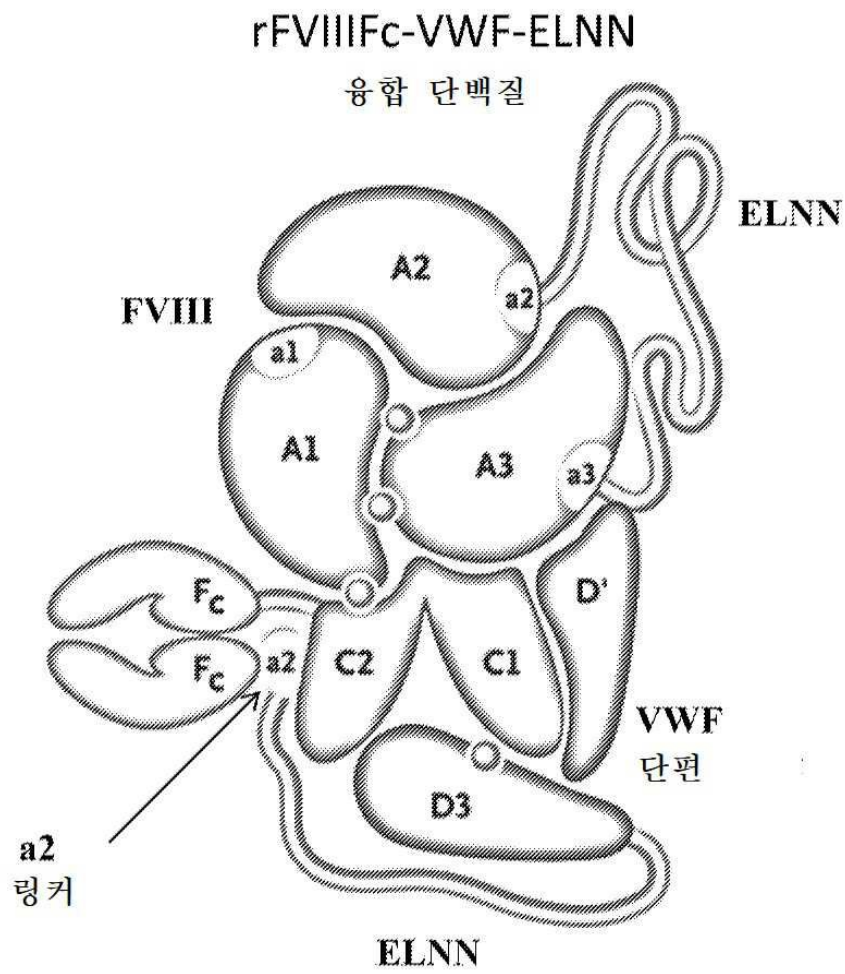
[2069]

VWF 신 호 펩 타이드 서열번호 19	MIPARFAGVL LALALILPST LC	
키메라 단백질의 VWF D1D2 도메인 서열번호 20	AEGTRGRSST ARCSLFGSDF VNTFDGSMYS FAGYCSYLLA GGCQKRSFSI IGDFQNGKRV 60 SLSVYLGEFF DIHLFVNGTV TQGDQRVSM YASKGLYLET EAGYYKLSGE AYGFVARIDG 120 SGNFQVLLSD RYFNKTCGLC GNFNIFAEED FMTQEGTLTS DPYDFANSWA LSSGEQWCER 180 ASPPSSSCNI SSGEMQKGLW EQCQLLKSTS VFARCHPLVD PEPFVALCEK TLCECAGGLE 240 CACPALLEYA RTCAQEGMVL YGWTDSHACS PVCPAGMEYR QCVSPCARTC QSLHINEMCQ 300 ERCVDGCSCP EGQLLDEGLC VESTCEPCVH SGKRVPPGTS LSRDONTIC RNSQWICSNE 360 ECPGECIVTG QSHFKSFDNR YFTFSGICQY LLARDQDHS FSVIETVQC ADDRDAVCTR 420 SVTVRLPGLH NSLVKLKHGA GVAMDGQDIQ LPLLKGDRLI QHTVTASVRL SYGEDLQMDW 480 DGRGRLLVKL SPVYAGKTCG LCGNYNGNQG DDFLTSPGLA EPRVEDFGNA WKLHGDCQDL 540 QKQHSDFCAL NPRMTRFSEE ACAVLTSPTF EACHRAVSP PLRLNRCRYDV CSCSDGRECL 600 CGALASYAAA CAGRGVRVAV REPGRCELNC PKGQVYLQCG TPCNLTCSRSL SYPDEECNEA 660 CLEGCFPPG LYMDERGDCV PKAQCPYYD GEIFQPEDIF SDHHTMCYCE DGFMHCTMSG 720 VPGSLLPDAV LSSPLSHRSK R	
키메라 단백질의 VWF D' 도메인 서열번호 21	SLSCRPPMVK LVCPADNLRA EGLECTKTQ NYDLECMMSG CVSGCLCPPG MVRHENRCVA 60 LERCPCFHQG KEYAPGETVK IGONTVCVRD RKNWCTDHVC DAT 103	
키메라 단백질의 VWF D3 도메인 서열번호 22	CSTIGMAHYL TFDGLKYLFP GECQYVLVD YCGSNPGTFR ILVGNKGC SH PSVKCKKRV 60 ILVEGGEIEL FDGEVNVKRP MKDETHFEV ESGRYILL L GKALS VVWDR HLSISVVLKQ 120 TYQKVCGLC GNFDGIQND LTSSNLQVEE DPVDFGNSWK VSSQCADTRK VPLDSSPATC 180 HNNIMQTMV DSSCRILTSD VFQDCNKLV D PEPYLDVCIY DTCSCESIGD CAAFCDTIAA 240 YAHVCAQH GK VVTWRATLC PQSCEERNLR ENG YEAEWRY NSCAPACQVT CQHPEPLACP 300 VQCVGEGCHAH CPPGKILDEL LQTCVDPEDC PVCEVAGRRF ASGKRVTLNP SDPEHCICH 360 CDVVNLCEA CQEP 374	
Fc 영역 서열번호 23	DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD 60 GVEVHNATK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTIKAK 120 GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS 180 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG	
ELNN AE288_3 서열번호 24	GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 60 GSTSTEPSEG APGSPAGSPT STEEGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 120 GSPAGSPTST EESGSPAGSPT STEEGTSTEP SEGSA PGTSE SATPESGPGT SESATPESGP 180 GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGSEPAT SGSETPGSPA GSPTSTEEGT STEPSEGSAP 240 GSTSTEPSEG APGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGTST EPSEGSAPAS S 291	

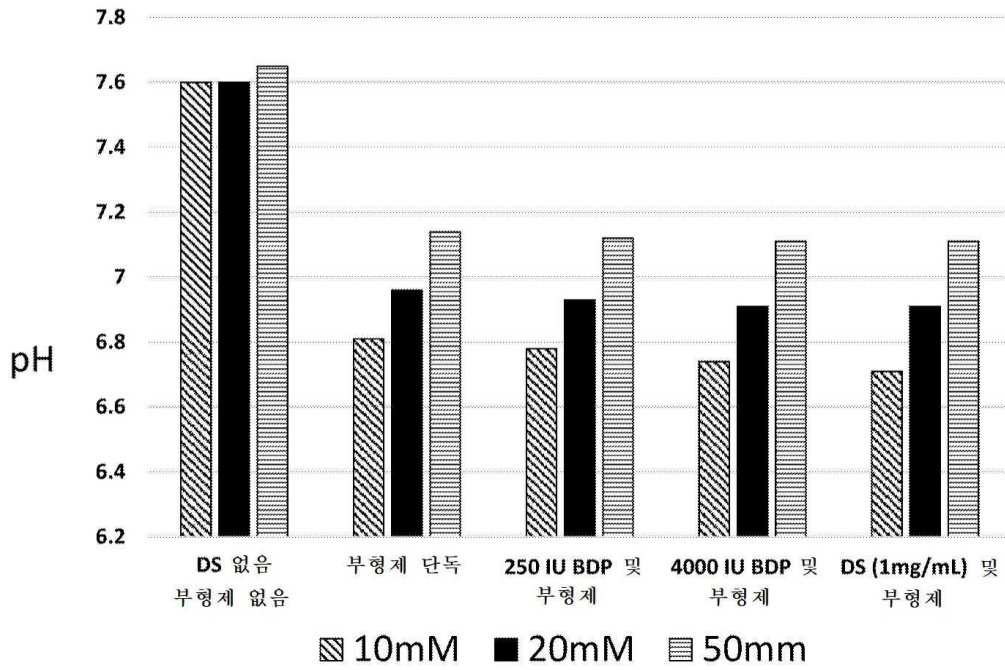
[2070]

도면

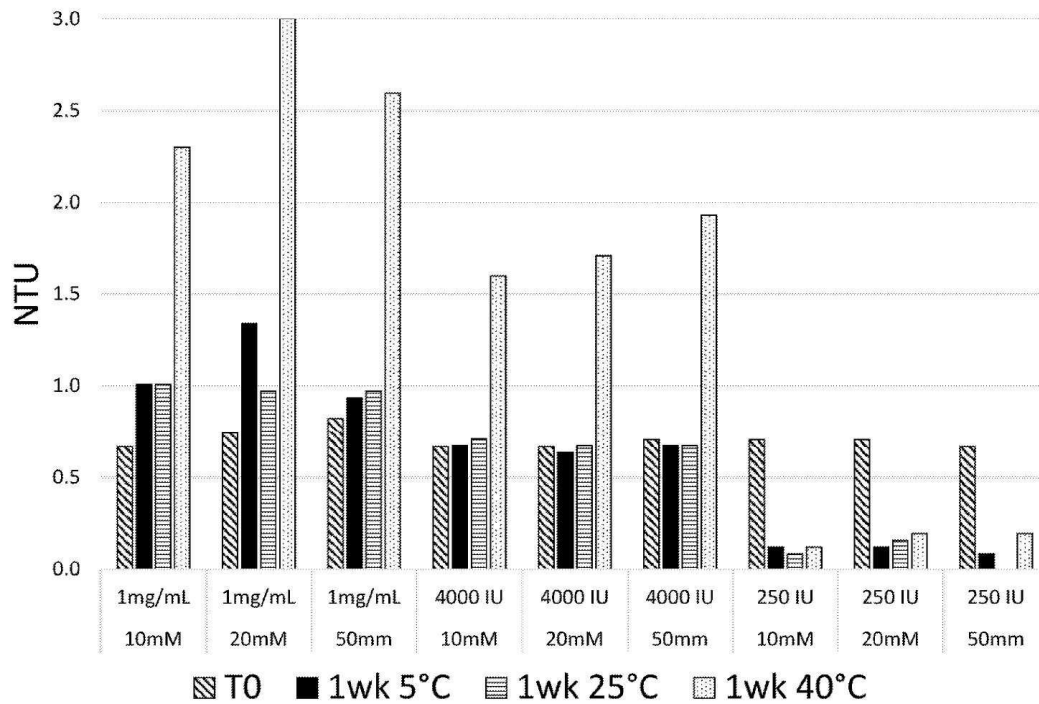
도면1



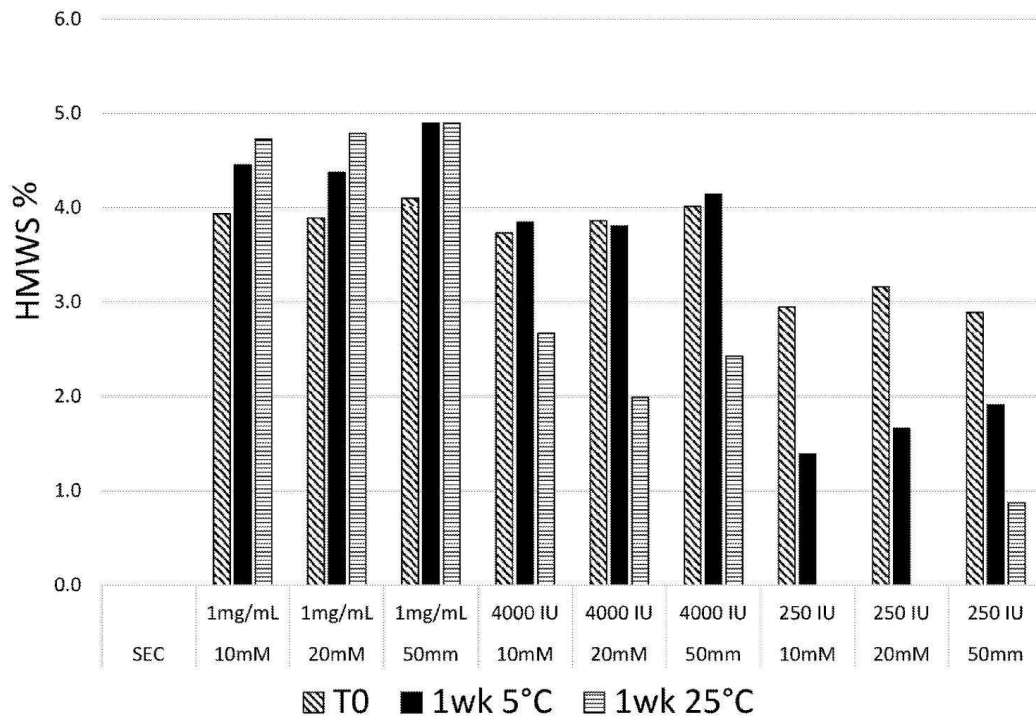
도면2



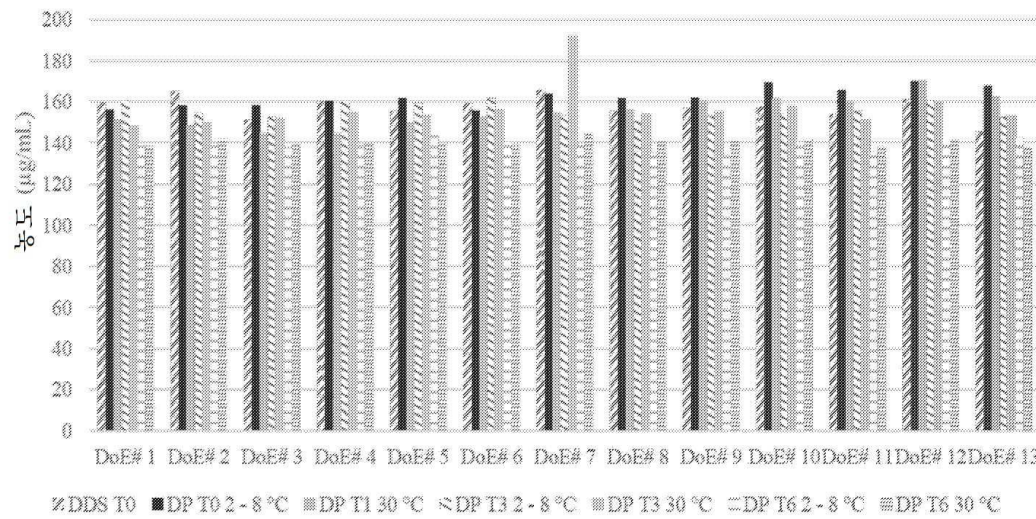
도면3



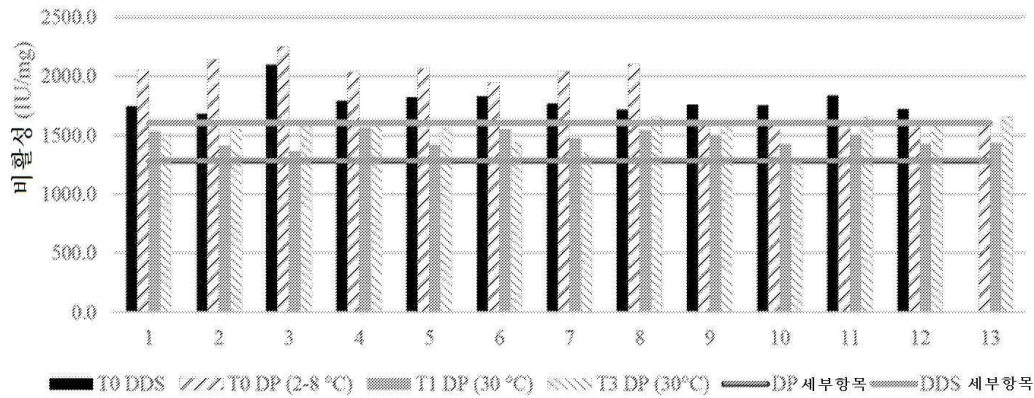
도면4



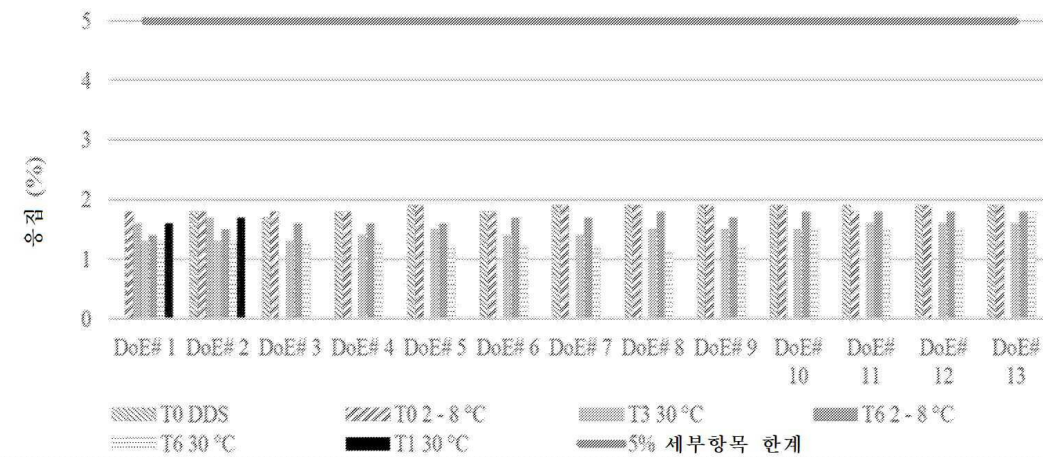
도면5



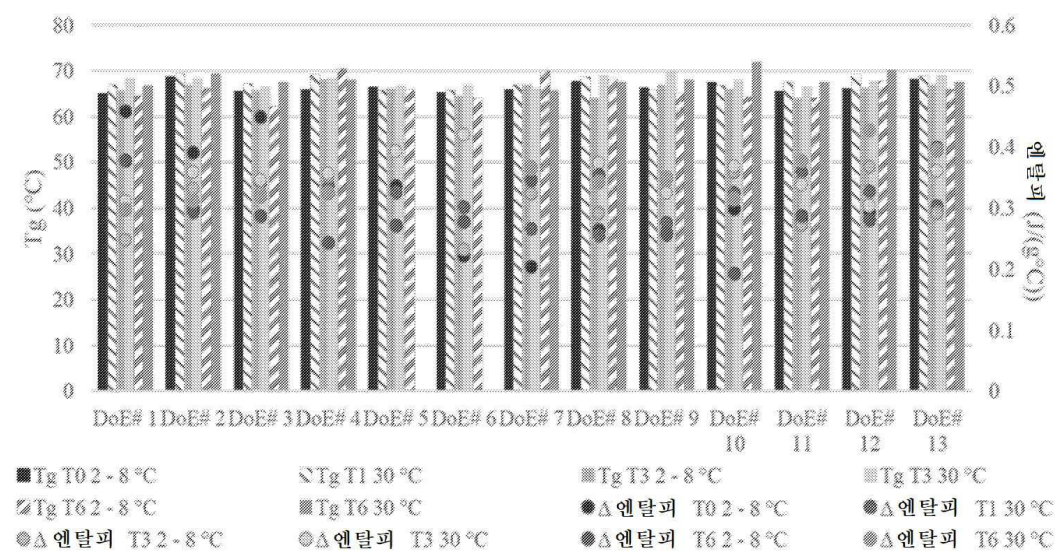
도면6



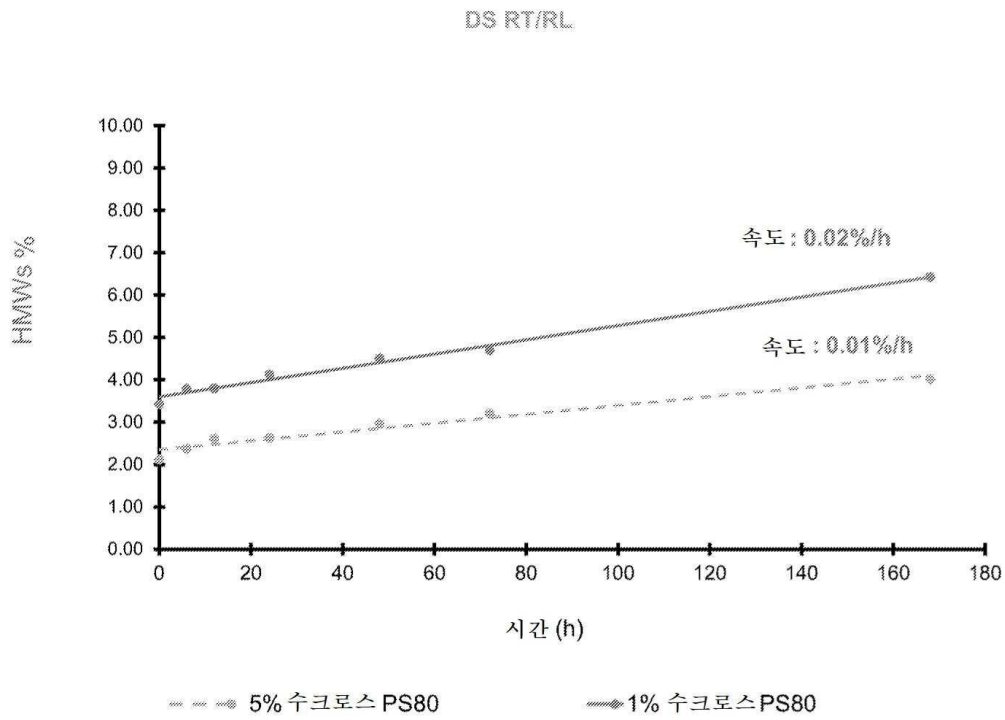
도면7



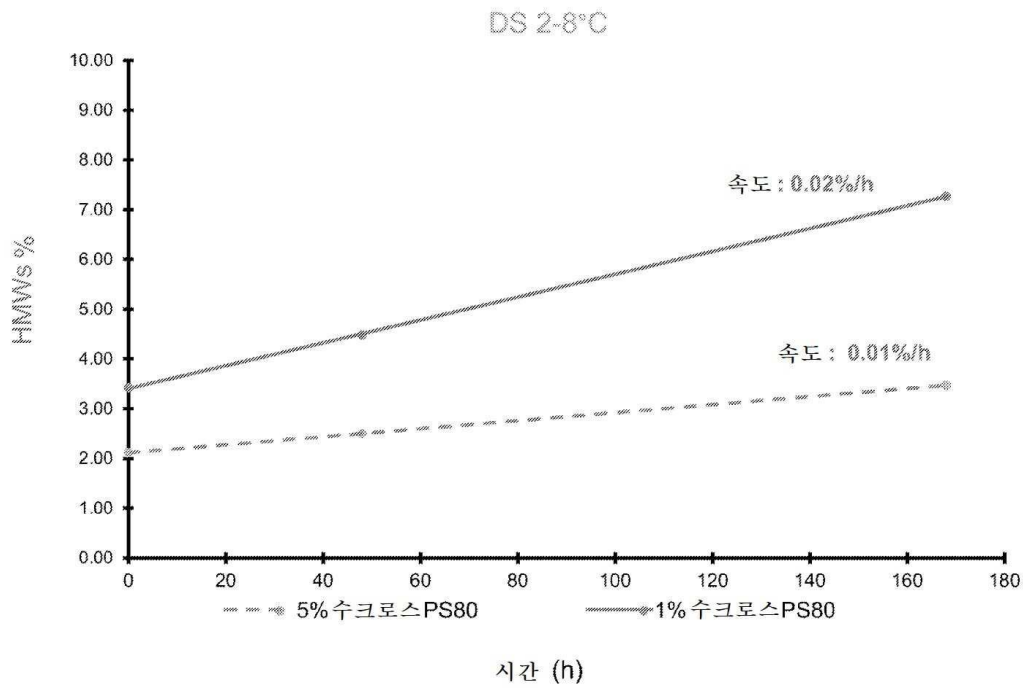
도면8



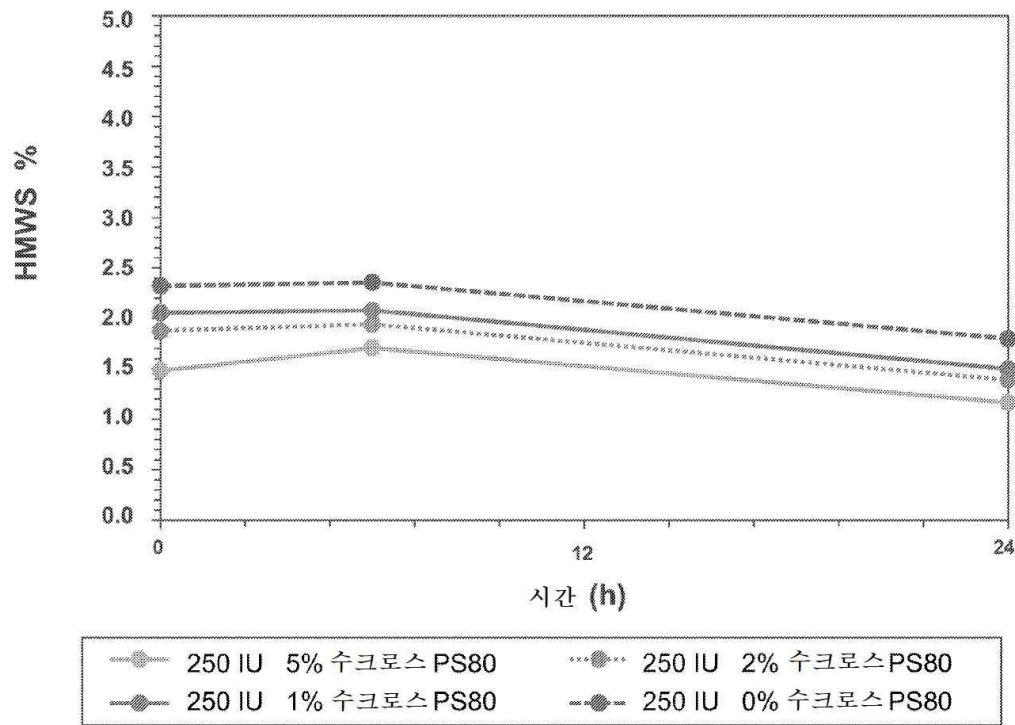
도면9



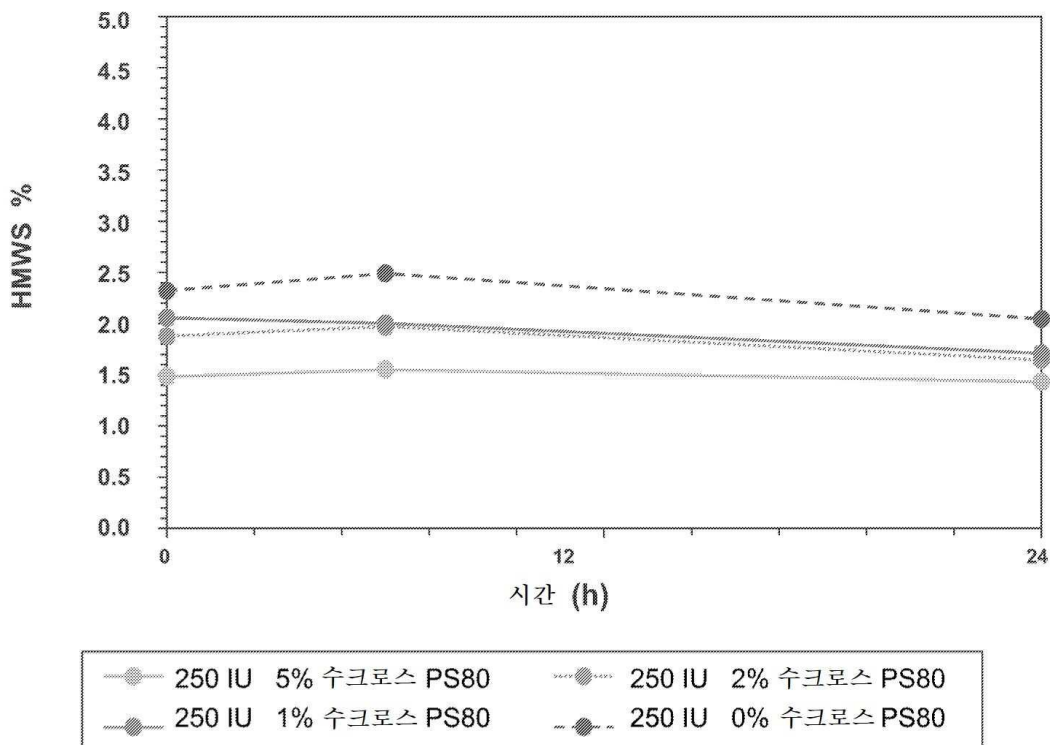
도면10



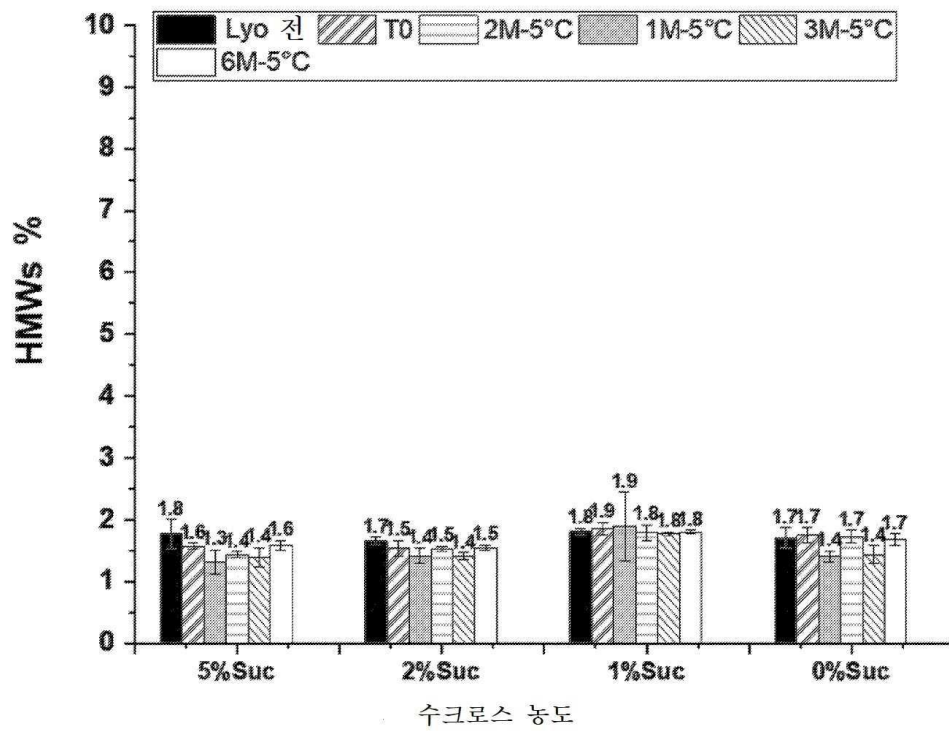
도면11



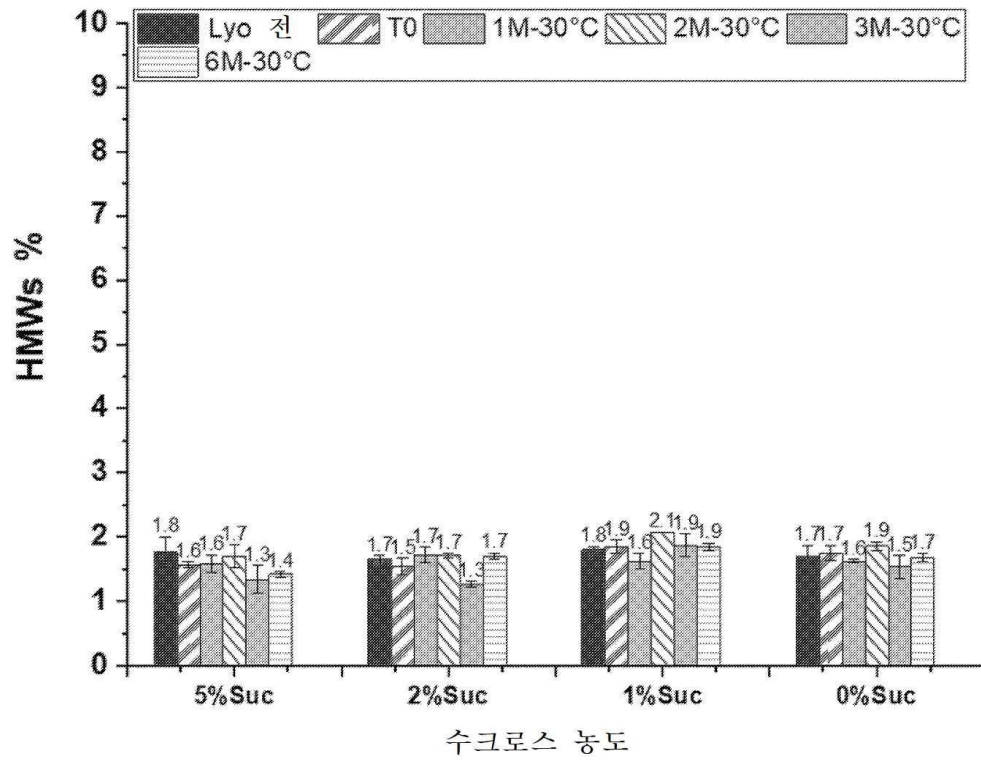
도면12



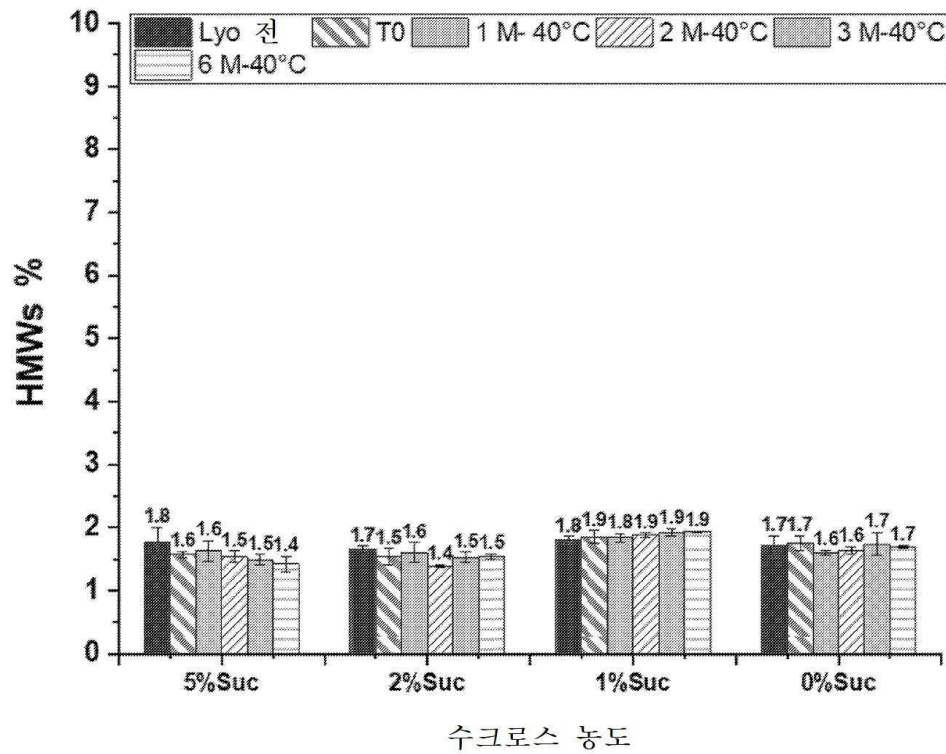
도면13



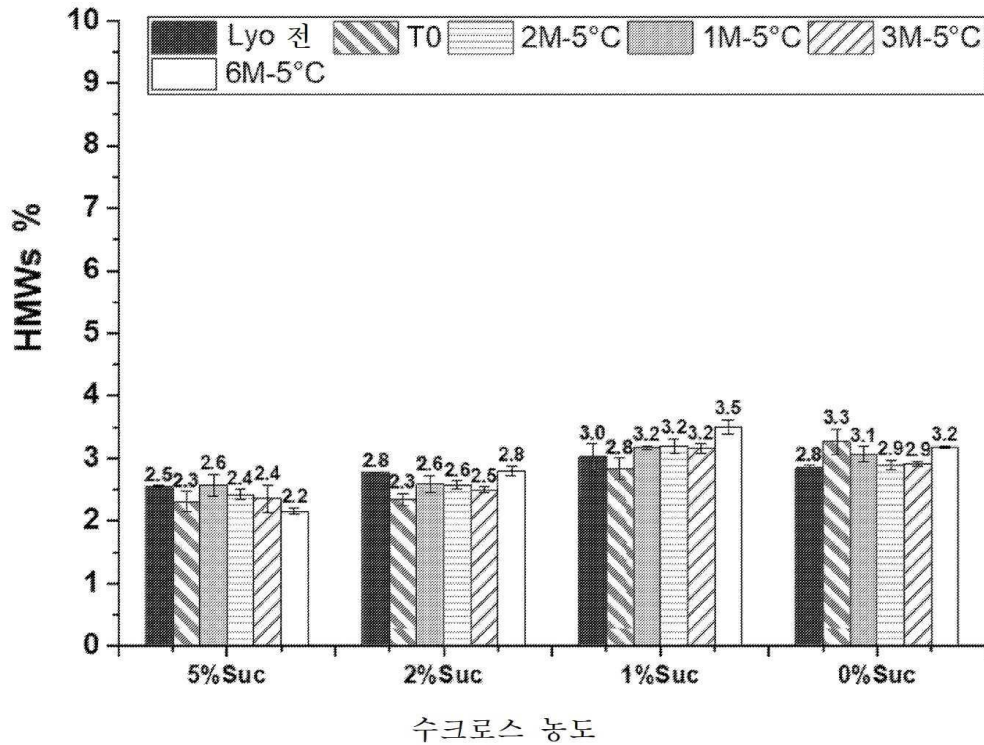
도면14



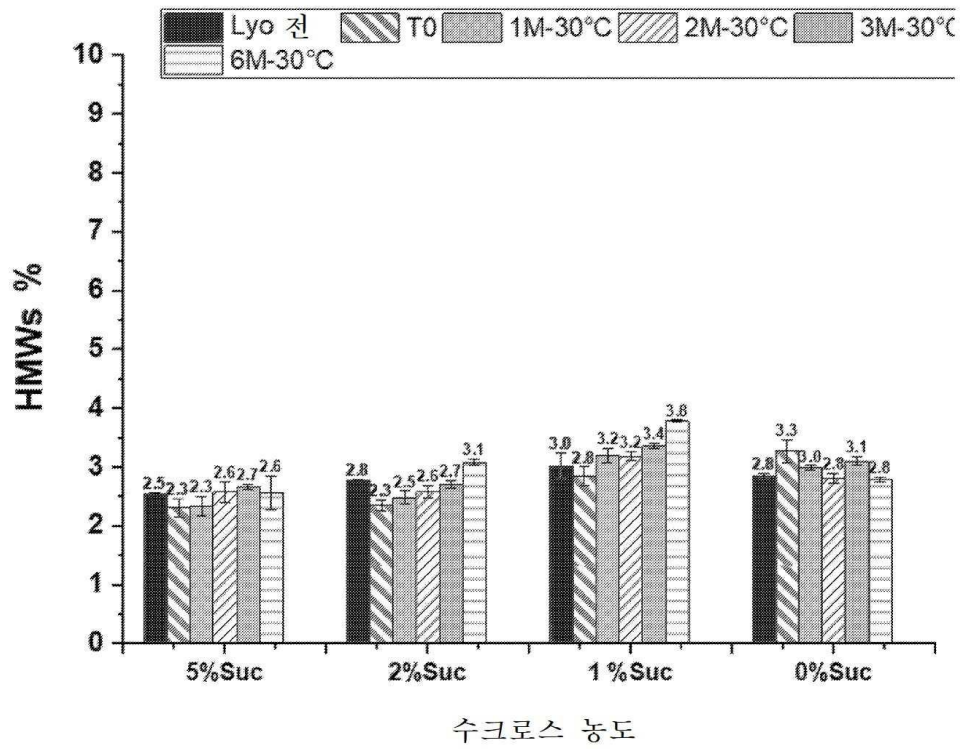
도면15



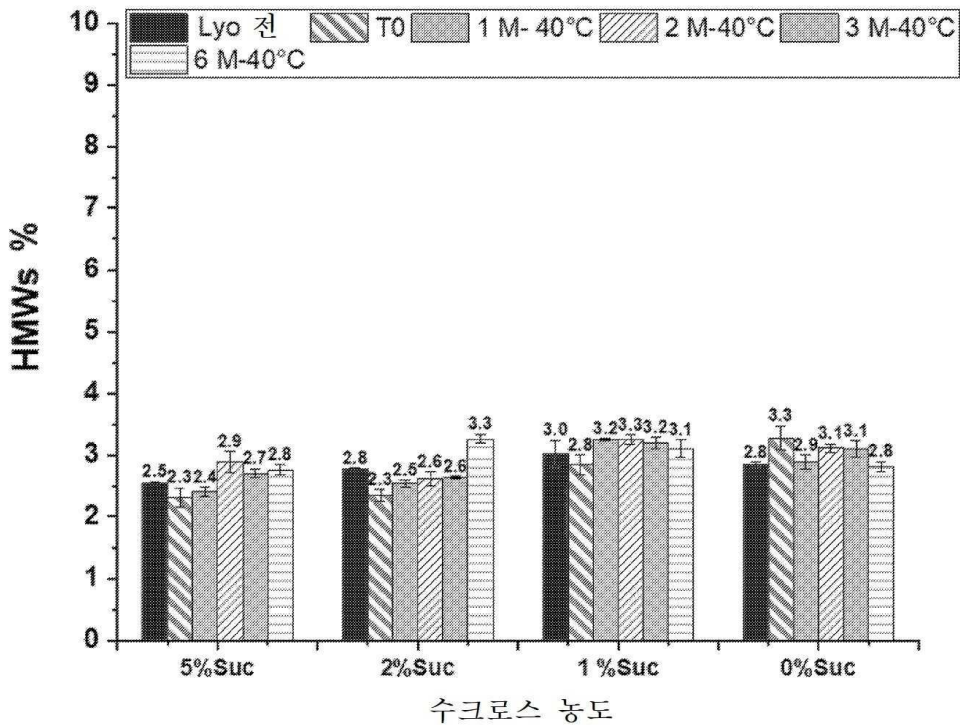
도면16



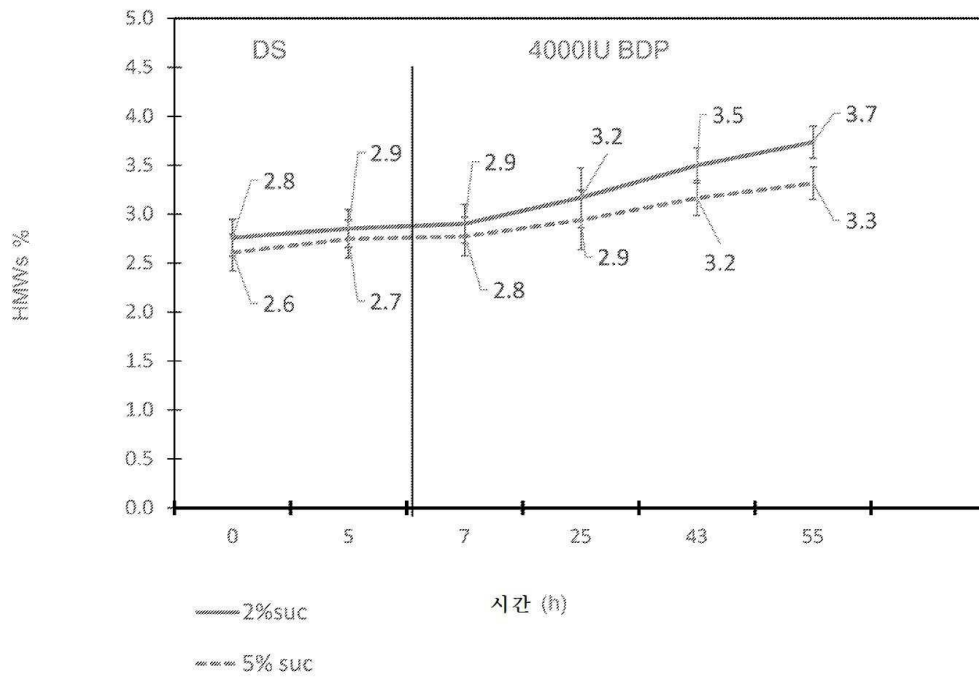
도면17



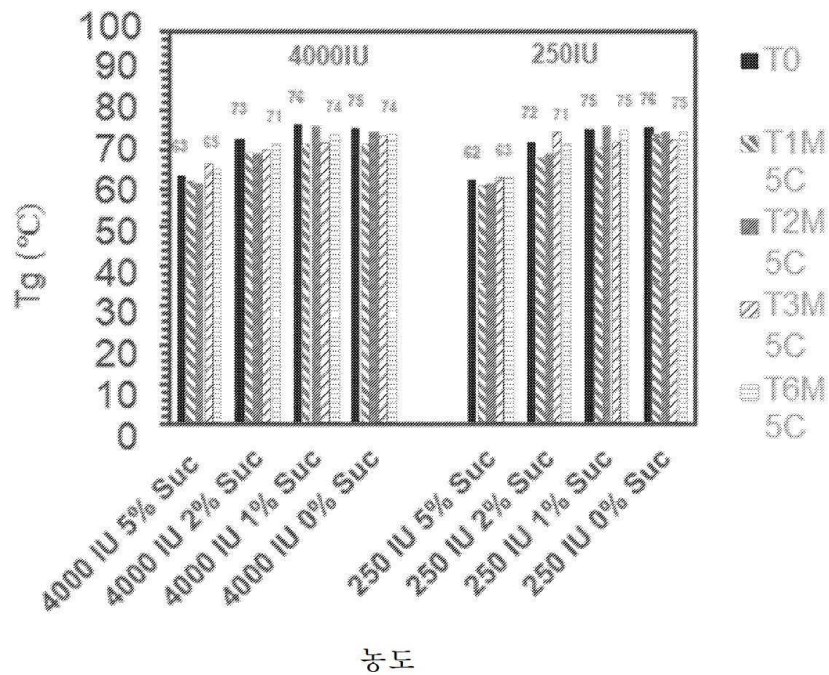
도면18



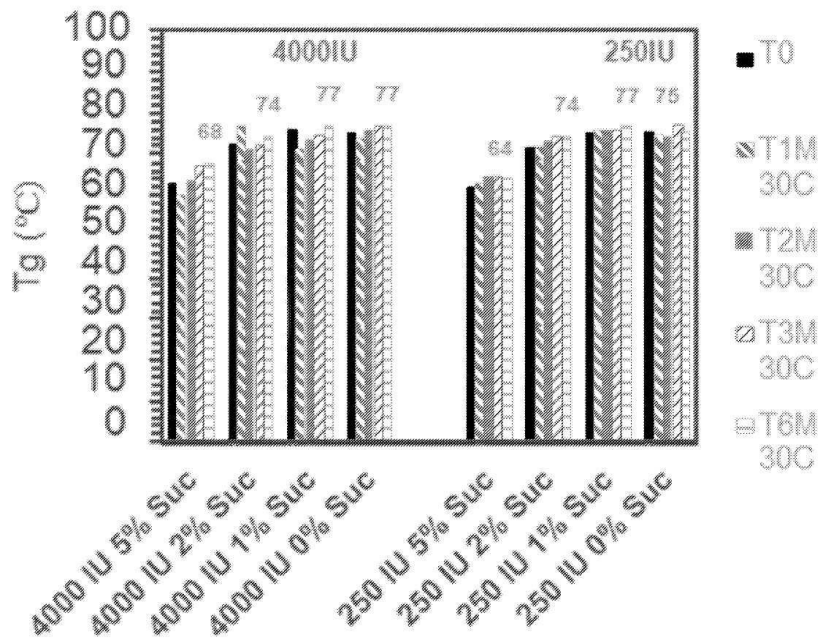
도면19



도면20

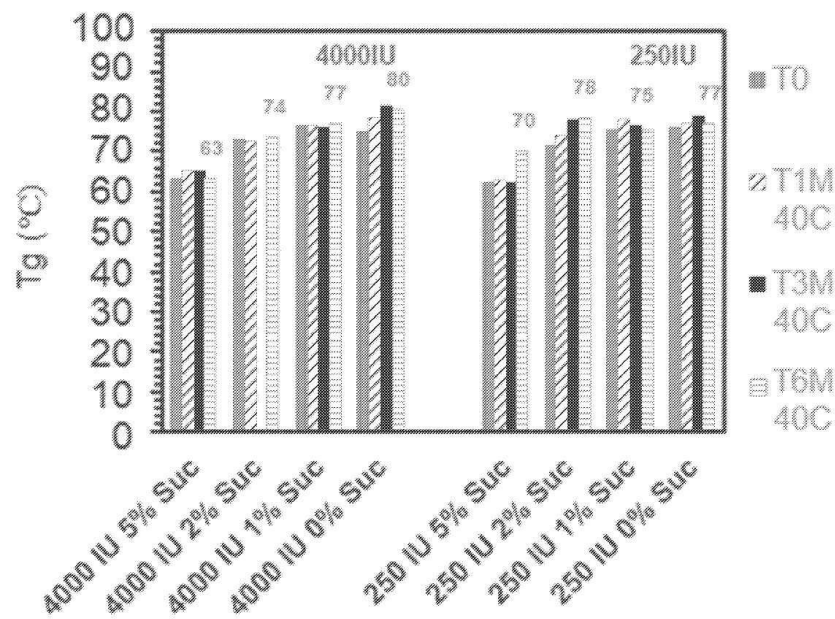


도면21



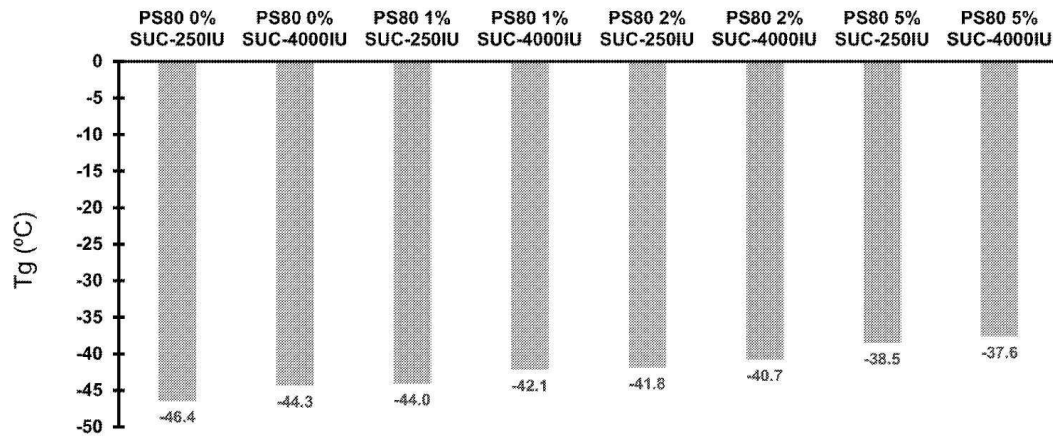
농도

도면22

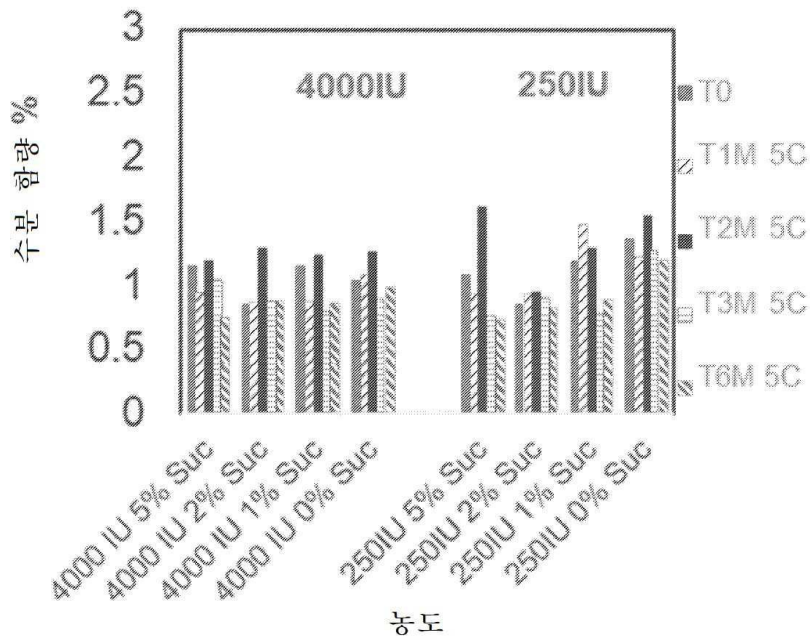


농도

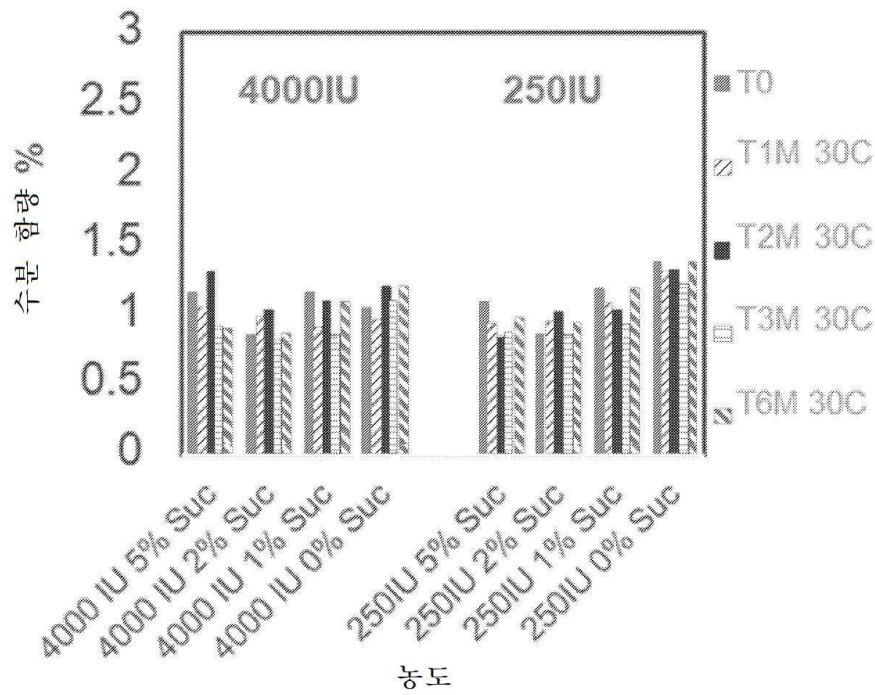
도면23



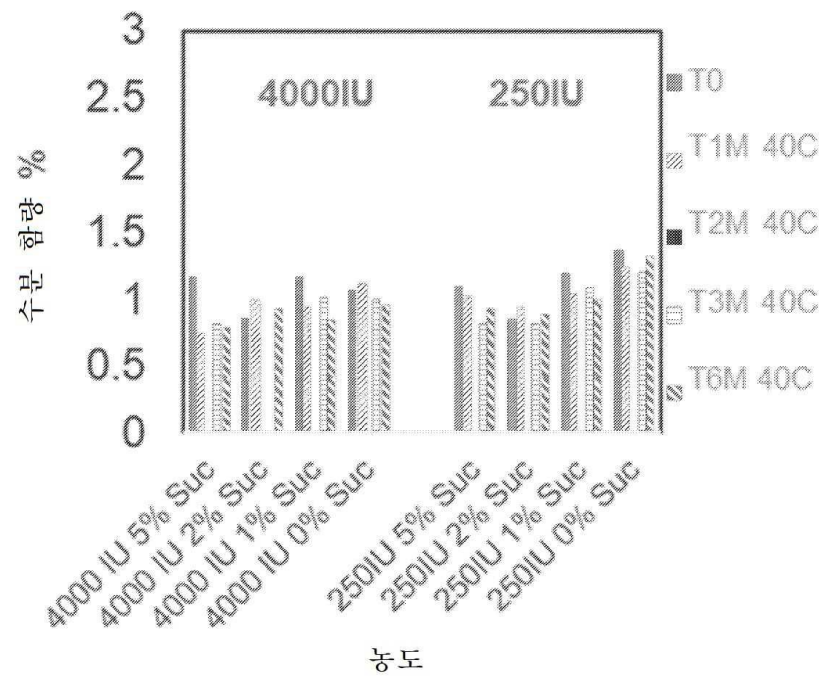
도면24



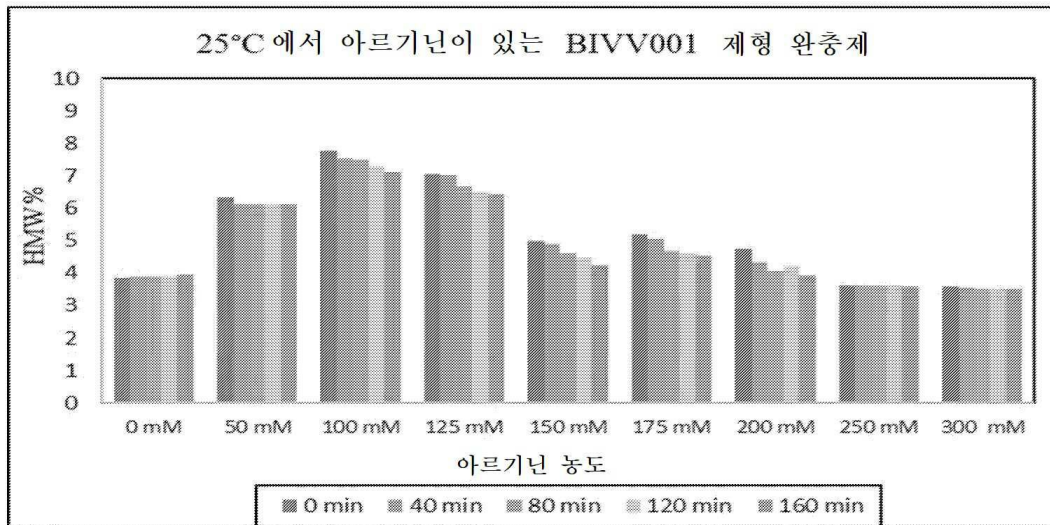
도면25



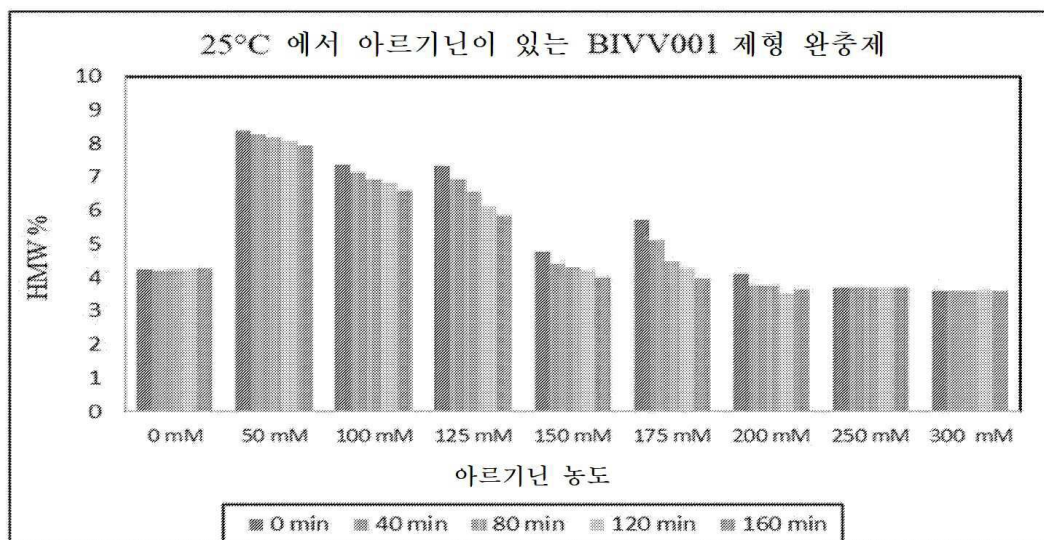
도면26



도면27



도면28



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Bioerativ Therapeutics, Inc.

<120> FORMULATIONS OF FACTOR VIII CHIMERIC PROTEINS AND

<130> 730463: SA9-480PC

<150> 63/214,245

<151> 2021-06-23

<150> 63/214,246

<151> 2021-06-23

<150> 63/214,752

<151> 2021-06-24

<150> 63/231,909

<151> 2021-08-11

<160> 24

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1946

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 1

Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr

1 5 10 15
Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro

20 25 30
Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys

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

50 55 60
Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val

65 70 75 80
Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val

85 90 95
Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala

100 105 110
Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val

115 120 125
Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn

130 135 140
Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser

145 150 155 160
His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu

165 170 175
 Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu
 180 185 190
 His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp

 195 200 205
 His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser
 210 215 220
 Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
 225 230 235 240
 Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His
 245 250 255
 Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu

 260 265 270
 Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile
 275 280 285
 Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly
 290 295 300
 Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met
 305 310 315 320
 Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg

 325 330 335
 Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp
 340 345 350
 Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe
 355 360 365
 Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His
 370 375 380
 Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu

 385 390 395 400
 Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro
 405 410 415

Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr
420 425 430

Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile
435 440 445

Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
450 455 460

Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile
465 470 475 480

Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys
485 490 495

His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys
500 505 510

Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
515 520 525

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala
530 535 540

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp
545 550 555 560

Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
565 570 575

Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln
580 585 590

Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe
595 600 605

Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
610 615 620

Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
625 630 635 640

Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr
645 650 655

Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro

660 665 670
 Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp
 675 680 685
 Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala
 690 695 700
 Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu

 705 710 715 720
 Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala
 725 730 735
 Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 740 745 750
 Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
 755 760 765
 Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu

 770 775 780
 Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 785 790 795 800
 Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
 805 810 815
 Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
 820 825 830
 Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser

 835 840 845
 Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 850 855 860
 Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro
 865 870 875 880
 Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
 885 890 895
 Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly

 900 905 910

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser
915 920 925

Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser
930 935 940

Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
945 950 955 960

Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
965 970 975

Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
980 985 990

Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
995 1000 1005

Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr
1010 1015 1020

Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Glu Ile
1025 1030 1035

Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp
1040 1045 1050

Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr
1055 1060 1065

Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr
1070 1075 1080

Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly
1085 1090 1095

Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser Gly
1100 1105 1110

Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr Asp
1115 1120 1125

Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu His
1130 1135 1140

Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn

1145	1150	1155
Ile Met Val Thr Phe Arg Asn	Gln Ala Ser Arg Pro	Tyr Ser Phe
1160	1165	1170
Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr	Glu Glu Asp Gln Arg	Gln Gly Ala
1175	1180	1185
Glu Pro Arg Lys Asn Phe Val	Lys Pro Asn Glu Thr	Lys Thr Tyr
1190	1195	1200
Phe Trp Lys Val Gln His His	Met Ala Pro Thr Lys	Asp Glu Phe

1205	1210	1215
Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr	Phe Ser Asp Val Asp	Leu Glu Lys
1220	1225	1230
Asp Val His Ser Gly Leu Ile	Gly Pro Leu Leu Val	Cys His Thr
1235	1240	1245
Asn Thr Leu Asn Pro Ala His	Gly Arg Gln Val Thr	Val Gln Glu
1250	1255	1260
Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile	Phe Asp Glu Thr Lys	Ser Trp Tyr

1265	1270	1275
Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg	Asn Cys Arg Ala Pro	Cys Asn Ile
1280	1285	1290
Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe	Lys Glu Asn Tyr Arg	Phe His Ala
1295	1300	1305
Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp	Thr Leu Pro Gly Leu	Val Met Ala
1310	1315	1320
Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp	Tyr Leu Leu Ser Met	Gly Ser Asn

1325	1330	1335
Glu Asn Ile His Ser Ile His	Phe Ser Gly His Val	Phe Thr Val
1340	1345	1350
Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys	Met Ala Leu Tyr Asn	Leu Tyr Pro
1355	1360	1365
Gly Val Phe Glu Thr Val Glu	Met Leu Pro Ser Lys	Ala Gly Ile
1370	1375	1380

Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu His Ala Gly Met

1385 1390 1395

Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu

1400 1405 1410

Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser

1415 1420 1425

Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr

1430 1435 1440

Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp

1445 1450 1455

Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile His Gly Ile Lys

1460 1465 1470

Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu Tyr Ile Ser Gln

1475 1480 1485

Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Lys Lys Trp Gln Thr Tyr

1490 1495 1500

Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe Phe Gly Asn Val

1505 1510 1515

Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn Pro Pro Ile Ile

1520 1525 1530

Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser

1535 1540 1545

Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu Asn Ser Cys Ser

1550 1555 1560

Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile Ser Asp Ala Gln Ile

1565 1570 1575

Thr Ala Ser Ser Tyr Phe Thr Asn Met Phe Ala Thr Trp Ser Pro

1580 1585 1590

Ser Lys Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Ser Asn Ala Trp Arg

1595 1600 1605

Pro Gln Val Asn Asn Pro Lys Glu Trp Leu Gln Val Asp Phe Gln

1610	1615	1620
Lys Thr Met Lys Val Thr Gly	Val Thr Thr Gln Gly	Val Lys Ser
1625	1630	1635
Leu Leu Thr Ser Met Tyr Val	Lys Glu Phe Leu Ile	Ser Ser Ser
1640	1645	1650
Gln Asp Gly His Gln Trp Thr	Leu Phe Phe Gln Asn	Gly Lys Val
1655	1660	1665
Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln	Asp Ser Phe Thr Pro	Val Val Asn
1670	1675	1680
Ser Leu Asp Pro Pro Leu Leu	Thr Arg Tyr Leu Arg	Ile His Pro
1685	1690	1695
Gln Ser Trp Val His Gln Ile	Ala Leu Arg Met Glu	Val Leu Gly
1700	1705	1710
Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr	Asp Lys Thr His Thr	Cys Pro Pro
1715	1720	1725
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu	Gly Gly Pro Ser Val	Phe Leu Phe
1730	1735	1740
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	Leu Met Ile Ser Arg	Thr Pro Glu
1745	1750	1755
Val Thr Cys Val Val Val Asp	Val Ser His Glu Asp	Pro Glu Val
1760	1765	1770
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp	Gly Val Glu Val His	Asn Ala Lys
1775	1780	1785
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln	Tyr Asn Ser Thr Tyr	Arg Val Val
1790	1795	1800
Ser Val Leu Thr Val Leu His	Gln Asp Trp Leu Asn	Gly Lys Glu
1805	1810	1815
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	Lys Ala Leu Pro Ala	Pro Ile Glu
1820	1825	1830
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys	Gly Gln Pro Arg Glu	Pro Gln Val
1835	1840	1845

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
1850 1855 1860

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

1865 1870 1875

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
1880 1885 1890

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
1895 1900 1905

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
1910 1915 1920

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

1925 1930 1935

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1940 1945

<210> 2

<211> 883

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 2

Ser Leu Ser Cys Arg Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp

1 5 10 15

Asn Leu Arg Ala Glu Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr

20 25 30

Asp Leu Glu Cys Met Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro

35 40 45

Pro Gly Met Val Arg His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys

50 55 60

Pro Cys Phe His Gln Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys

65 70 75 80

Ile Gly Cys Asn Thr Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr

85 90 95

Asp His Val Cys Asp Ala Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr

100 105 110

Leu Thr Phe Asp Gly Leu Lys Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr

115 120 125

Val Leu Val Gln Asp Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile

130 135 140

Leu Val Gly Asn Lys Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys

145 150 155 160

Arg Val Thr Ile Leu Val Glu Gly Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly

165 170 175

Glu Val Asn Val Lys Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val

180 185 190

Val Glu Ser Gly Arg Tyr Ile Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser

195 200 205

Val Val Trp Asp Arg His Leu Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Gln Thr

210 215 220

Tyr Gln Glu Lys Val Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln

225 230 235 240

Asn Asn Asp Leu Thr Ser Ser Asn Leu Gln Val Glu Glu Asp Pro Val

245 250 255

Asp Phe Gly Asn Ser Trp Lys Val Ser Ser Gln Cys Ala Asp Thr Arg

260 265 270

Lys Val Pro Leu Asp Ser Ser Pro Ala Thr Cys His Asn Asn Ile Met

275 280 285

Lys Gln Thr Met Val Asp Ser Ser Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val

290 295 300

Phe Gln Asp Cys Asn Lys Leu Val Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val

305 310 315 320

Cys Ile Tyr Asp Thr Cys Ser Cys Glu Ser Ile Gly Asp Cys Ala Ala

325 330 335

Phe Cys Asp Thr Ile Ala Ala Tyr Ala His Val Cys Ala Gln His Gly

340 345 350
 Lys Val Val Thr Trp Arg Thr Ala Thr Leu Cys Pro Gln Ser Cys Glu

 355 360 365
 Glu Arg Asn Leu Arg Glu Asn Gly Tyr Glu Ala Glu Trp Arg Tyr Asn
 370 375 380
 Ser Cys Ala Pro Ala Cys Gln Val Thr Cys Gln His Pro Glu Pro Leu
 385 390 395 400
 Ala Cys Pro Val Gln Cys Val Glu Gly Cys His Ala His Cys Pro Pro
 405 410 415
 Gly Lys Ile Leu Asp Glu Leu Leu Gln Thr Cys Val Asp Pro Glu Asp

 420 425 430
 Cys Pro Val Cys Glu Val Ala Gly Arg Arg Phe Ala Ser Gly Lys Lys
 435 440 445
 Val Thr Leu Asn Pro Ser Asp Pro Glu His Cys Gln Ile Cys His Cys
 450 455 460
 Asp Val Val Asn Leu Thr Cys Glu Ala Cys Gln Glu Pro Gly Thr Ser
 465 470 475 480
 Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser

 485 490 495
 Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 500 505 510
 Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser
 515 520 525
 Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
 530 535 540
 Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu

 545 550 555 560
 Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu
 565 570 575
 Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
 580 585 590

Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu
595 600 605

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

610 615 620

Ser Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile
625 630 635 640

Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe
645 650 655

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
660 665 670

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

675 680 685

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
690 695 700

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
705 710 715 720

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
725 730 735

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

740 745 750

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
755 760 765

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
770 775 780

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
785 790 795 800

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

805 810 815

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
820 825 830

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

835 840 845
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
850 855 860
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

865 870 875 880
Ser Pro Gly

<210> 3

<211> 1965

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 3

Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
1 5 10 15
Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
20 25 30
Trp Asp Tyr Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg

35 40 45
Phe Pro Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val
50 55 60
Tyr Lys Lys Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile
65 70 75 80
Ala Lys Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln
85 90 95
Ala Glu Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser

100 105 110
His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser
115 120 125
Glu Gly Ala Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp
130 135 140
Asp Lys Val Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu

145 150 155 160
 Lys Glu Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser

 165 170 175
 Tyr Leu Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile
 180 185 190
 Gly Ala Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr
 195 200 205
 Gln Thr Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly
 210 215 220
 Lys Ser Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp

 225 230 235 240
 Ala Ala Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr
 245 250 255
 Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val
 260 265 270
 Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile
 275 280 285
 Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser

 290 295 300
 Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met
 305 310 315 320
 Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His
 325 330 335
 Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro
 340 345 350
 Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp

 355 360 365
 Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser
 370 375 380
 Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr
 385 390 395 400

Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro
 405 410 415
 Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn
 420 425 430
 Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met
 435 440 445
 Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu
 450 455 460
 Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu
 465 470 475 480
 Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro
 485 490 495
 His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys
 500 505 510
 Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe
 515 520 525
 Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp
 530 535 540
 Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
 545 550 555 560
 Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu
 565 570 575
 Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val
 580 585 590
 Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu
 595 600 605
 Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp
 610 615 620
 Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val
 625 630 635 640
 Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp

645 650 655
 Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe
 660 665 670
 Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr

 675 680 685
 Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro
 690 695 700
 Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly
 705 710 715 720
 Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp
 725 730 735
 Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys

 740 745 750
 Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Thr Ser Glu
 755 760 765
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
 770 775 780
 Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 785 790 795 800
 Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu

 805 810 815
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 820 825 830
 Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 835 840 845
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 850 855 860
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro

 865 870 875 880
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 885 890 895

Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr
 900 905 910
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 915 920 925
 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 930 935 940
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 945 950 955 960
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
 965 970 975
 Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 980 985 990
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 995 1000 1005
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser
 1010 1015 1020
 Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser
 1025 1030 1035
 Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Ala
 1040 1045 1050
 Ser Ser Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu
 1055 1060 1065
 Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp
 1070 1075 1080
 Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe
 1085 1090 1095
 Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu
 1100 1105 1110
 Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg
 1115 1120 1125
 Ala Gln Ser Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln

1130	1135	1140
Glu Phe Thr Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu		
1145	1150	1155
Leu Asn Glu His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu		
1160	1165	1170
Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg		

1175	1180	1185
Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln		
1190	1195	1200
Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg Lys Asn Phe Val Lys Pro Asn Glu		
1205	1210	1215
Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His Met Ala Pro Thr		
1220	1225	1230
Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val		

1235	1240	1245
Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu		
1250	1255	1260
Val Cys His Thr Asn Thr Leu Asn Pro Ala His Gly Arg Gln Val		
1265	1270	1275
Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr		
1280	1285	1290
Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg Asn Cys Arg Ala		

1295	1300	1305
Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe Lys Glu Asn Tyr		
1310	1315	1320
Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp Thr Leu Pro Gly		
1325	1330	1335
Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser		
1340	1345	1350
Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe Ser Gly His		

1355	1360	1365
------	------	------

Val Phe Thr Val Arg Lys Lys	Glu Glu Tyr Lys Met	Ala Leu Tyr
1370	1375	1380
Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe	Glu Thr Val Glu Met	Leu Pro Ser
1385	1390	1395
Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val	Glu Cys Leu Ile Gly	Glu His Leu
1400	1405	1410
His Ala Gly Met Ser Thr Leu	Phe Leu Val Tyr Ser	Asn Lys Cys
1415	1420	1425
Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala	Ser Gly His Ile Arg	Asp Phe Gln
1430	1435	1440
Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr	Gly Gln Trp Ala Pro	Lys Leu Ala
1445	1450	1455
Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser	Ile Asn Ala Trp Ser	Thr Lys Glu
1460	1465	1470
Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val	Asp Leu Leu Ala Pro	Met Ile Ile
1475	1480	1485
His Gly Ile Lys Thr Gln Gly	Ala Arg Gln Lys Phe	Ser Ser Leu
1490	1495	1500
Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile	Met Tyr Ser Leu Asp	Gly Lys Lys
1505	1510	1515
Trp Gln Thr Tyr Arg Gly Asn	Ser Thr Gly Thr Leu	Met Val Phe
1520	1525	1530
Phe Gly Asn Val Asp Ser Ser	Gly Ile Lys His Asn	Ile Phe Asn
1535	1540	1545
Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr	Ile Arg Leu His Pro	Thr His Tyr
1550	1555	1560
Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg	Met Glu Leu Met Gly	Cys Asp Leu
1565	1570	1575
Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu	Gly Met Glu Ser Lys	Ala Ile Ser
1580	1585	1590
Asp Ala Gln Ile Thr Ala Ser	Ser Tyr Phe Thr Asn	Met Phe Ala

1595	1600	1605
Thr Trp Ser Pro Ser Lys Ala	Arg Leu His Leu Gln	Gly Arg Ser
1610	1615	1620
Asn Ala Trp Arg Pro Gln Val	Asn Asn Pro Lys Glu	Trp Leu Gln
1625	1630	1635
Val Asp Phe Gln Lys Thr Met	Lys Val Thr Gly Val	Thr Thr Gln
1640	1645	1650
Gly Val Lys Ser Leu Leu Thr	Ser Met Tyr Val Lys	Glu Phe Leu

1655	1660	1665
Ile Ser Ser Ser Gln Asp Gly	His Gln Trp Thr Leu	Phe Phe Gln
1670	1675	1680
Asn Gly Lys Val Lys Val Phe	Gln Gly Asn Gln Asp	Ser Phe Thr
1685	1690	1695
Pro Val Val Asn Ser Leu Asp	Pro Pro Leu Leu Thr	Arg Tyr Leu
1700	1705	1710
Arg Ile His Pro Gln Ser Trp	Val His Gln Ile Ala	Leu Arg Met

1715	1720	1725
Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala	Gln Asp Leu Tyr Asp	Lys Thr His
1730	1735	1740
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala	Pro Glu Leu Leu Gly	Gly Pro Ser
1745	1750	1755
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys	Pro Lys Asp Thr Leu	Met Ile Ser
1760	1765	1770
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	Val Val Val Asp Val	Ser His Glu

1775	1780	1785
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn	Trp Tyr Val Asp Gly	Val Glu Val
1790	1795	1800
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro	Arg Glu Glu Gln Tyr	Asn Ser Thr
1805	1810	1815
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu	Thr Val Leu His Gln	Asp Trp Leu
1820	1825	1830

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

1835 1840 1845

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

1850 1855 1860

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

1865 1870 1875

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

1880 1885 1890

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

1895 1900 1905

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

1910 1915 1920

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

1925 1930 1935

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

1940 1945 1950

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1955 1960 1965

<210> 4

<211> 5898

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 4

atgcaaatag agctctccac ctgcttcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc 60

accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc 120

ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct cctagagtgc caaaatcttt tccattcaac 180

acctcagtcg tgtacaaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct tttaacatc 240

gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggctcta ccatccaggc tgaggtttat 300

gatacagtgg tcattacact taagaacatg gcttcccatc ctgtcagtct tcatgtgtt 360

ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg 420

gagaaagaag atgataaagt cttccctggt ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg 480
 aaagagaatg gtccaatggc ctctgacca ctgtgcctta cctactcata tctttctcat 540
 gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctcatctggag ccctactagt atgtagagaa 600
 gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttatactact ttttgctgta 660
 ttgatgaag ggaaaagtgt gcactcagaa acaaagaact ccttgatgca ggatagggat 720

 gctgcatctg ctcgggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggctct 780
 ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggaatgggc 840
 accactcctg aagtgcactc aatattcttc gaaggtcaca ctttcttgt gaggaacct 900
 cgccaggcgt ccttggaat ctgcctaata actttcctta ctgctcaaac actcttgatg 960
 gaccttgac agtttctact gttttgtcat atctcttccc accaacaatga tggcatggaa 1020
 gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag gaacccaac tacgaatgaa aaataatgaa 1080
 gaagcggaag aciatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgtggt caggtttgat 1140

 gatgacaact ctcttctctt tatccaaatt cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact 1200
 tgggtacatt acattgtctg tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtcctcgcc 1260
 cccgatgaca gaagttataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gatttgtagg 1320
 aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa cctttaagac tcgtgaagct 1380
 attcagcatg aatcaggaat cttgggacct ttactttatg ggggaagtgg agacacactg 1440
 ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctaccctca cggaatcact 1500
 gatgtccgtc ctttgtattc aaggagatta ccaaaagggtg taaaacattt gaaggatttt 1560

 ccaattctgc caggagaaat attcaaatat aaatggacag tgactgtaga agatgggcca 1620
 actaaatcag atcctcggtg cctgacccgc tattactcta gtttcgttaa tatggagaga 1680
 gatctagctt caggactcat tggccctctc ctcatctgct acaaagaatc ttagatcaa 1740
 agaggaaacc agataatgtc agacaagagg aatgtcatcc tgttttctgt atttgatgag 1800
 aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgtttc tcccaatcc agctggagtg 1860
 cagcttgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggctatgtt 1920
 tttgatagtt tgcagttgtc agtttgtttg catgaggtgg catactggta cattctaagc 1980

 attggagcac agactgactt ctttctgtc ttcttctctg gataacctt caaacacaaa 2040
 atggtctatg aagacacact caccctattc ccattctcag gagaaactgt cttcatgtcg 2100
 atggaaaacc caggtctatg gattctgggg tgccacaact cagactttcg gaacagaggc 2160
 atgaccgcct tactgaaggt ttctagtgtg gacaagaaca ctggtgatta ttacaggac 2220
 agttatgaag atatttcagc atacttgctg agtaaaaaca atgccattga accaagaagc 2280

ttctctcaaa acggtacctc agagtctgct acccccaggt cagggccagg atcagagcca	2340
gccacctccg ggtctgagac acccgggact tccgagagtg ccaccctga gtccggaccc	2400
gggtccgagc ccgccacttc cggctccgaa actcccggca caagcgagag cgctacccca	2460
gagtcaggac caggaacatc tacagagccc tctgaaggct ccgctccagg gtccccagcc	2520
ggcagtccca ctaccaccga ggagggaacc tctgaaagcg ccacaccga atcagggcca	2580
gggtctgagc ctgctaccag cggcagcgag acaccaggca cctctgagtc cgccacacca	2640
gagtcaggac ccggtatctc cgctgggagc cccacctcca ctgaggaggg atctctctgt	2700
ggctctccaa catctactga ggaaggaacc tcaaccgagc catccgaggg atcagctccc	2760
ggcacctcag agtcggcaac cccggagtct ggacccggaa cttccgaaag tgccacacca	2820
gagtcgggtc ccgggacttc agaatcagca acaccaggt ccggccctgg gtctgaaccc	2880
gccacaagtg gtagtgagac accaggatca gaacctgcta cctcagggtc agagacaccc	2940
ggatctccgg caggctcacc aacctccact gaggagggca ccagcacaga accaagcgag	3000
ggctccgcac ccggaacaag cactgaaccc agtgagggtt cagcaccggg ctctgagccg	3060
gccacaagtg gcagtgagac acccggcact tcagagagtg ccacccccga gagtggccca	3120
ggcactagta ccgagccctc tgaaggcagt gcgccagcct cgagcgaaat aactcgtact	3180
actcttcagt cagatcaaga ggaaattgac tatgatgata ccatatcagt tgaaatgaag	3240
aaggaagatt ttgacattta tgatgaggat gaaaatcaga gccccgcag ctttcaaag	3300
aaaacacgac actattttat tgctgcagtg gagaggctct gggattatgg gatgagtagc	3360
tccccacatg ttctaagaaa cagggtcag agtggcagtg tccctcagtt caagaaagtt	3420
gttttccagg aatttactga tggctccttt actcagccct tataccgtgg agaactaaat	3480
gaacatttgg gactcctggg gccatatata agagcagaag ttgaagataa tatcatggta	3540
actttcagaa atcaggcctc tcgtccctat tccttctatt ctagccttat ttcttatgag	3600
gaagatcaga ggcaaggagc agaacctaga aaaaactttg tcaagcctaa tgaaacaaa	3660
acttactttt ggaaagtgca acatcatatg gcaccacta aagatgagtt tgactgcaaa	3720
gcctgggctt atttctctga tgttgacctg gaaaaagatg tgcactcagg cctgattgga	3780
ccccctctgg tctgccacac taacacactg aacctgctc atgggagaca agtgacagta	3840
caggaatttg ctctgtttt caccatcttt gatgagacca aaagctggta cttcactgaa	3900
aatatggaaa gaaactgcag ggctccctgc aatatccaga tggaagatcc cacttttaaa	3960
gagaattatc gtttccatgc aatcaatggc tacataatgg atacactacc tggcttagta	4020

atggctcagg atcaaaggat tcgatggat ctgctcagca tgggcagcaa tgaaaacatc	4080
cattctattc atttcagtgg acatgtgttc actgtacgaa aaaaagagga gtataaaatg	4140
gcactgtaca atctctatcc aggtgttttt gagacagtgg aaatgttacc atccaaagct	4200
ggaatttggc ggggtggaatg ccttattggc gagcatctac atgctgggat gagcacactt	4260
tttctggtgt acagcaataa gtgtcagact cccctgggaa tggcttctgg acacattaga	4320
gattttcaga ttacagcttc aggacaatat ggacagtggg ccccaaagct ggccagactt	4380
cattattccg gatcaatcaa tgcctggagc accaaggagc ccttttcttg gatcaaggtg	4440
gatctgttgg caccaatgat tattcacggc atcaagaccc agggtgcccg tcagaagttc	4500
tccagcctct acatctctca gtttatcatc atgtatagtc ttgatgggaa gaagtggcag	4560
acttatcgag gaaattccac tggaacctta atggtcttct ttggcaatgt ggattcatct	4620
gggataaaac acaatathtt taacctcca attattgttc gatacatccg ttgacacca	4680
actcattata gcattcgag cactcttcgc atggagtga tgggctgtga tttaaatagt	4740
tgcagcatgc cattgggaat ggagagtaaa gcaatatcag atgcacagat tactgcttca	4800
tcctacttta ccaatatgtt tgccacctgg tctccttcaa aagctcgact tcacctcaa	4860
gggaggagta atgcctggag acctcagggtg aataatcaa aagagtggct gcaagtggac	4920
ttccagaaga caatgaaagt cacaggagta actactcagg gagtaaaatc tctgcttacc	4980
agcatgtatg tgaaggagtt cctcatctcc agcagtcaag atggccatca gtggactctc	5040
ttttttcaga atggcaaagt aaaggttttt cagggaatc aagactcctt cacacctgtg	5100
gtgaactctc tagaccacc gttactgact cgtaccttc gaattcacc ccagagtgg	5160
gtgcaccaga ttgcccigag gatggagggt ctgggctgag aggcacagga cctctacgac	5220
aaaactcaca catgccacc gtgcccagct ccagaactcc tgggcggacc gtcagtcttc	5280
ctcttcccc caaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggacctctga ggtcacatgc	5340
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactgta tgtggacggc	5400
gtggaagtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	5460
gtggtcagcg tctcacctg cctgcacaa gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	5520
aaggtctcca acaaagcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaagg	5580
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac	5640
caagttagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctatcca gcgacatgc cgtggagtgg	5700
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgtgtt ggactccgac	5760

ggctcttctt tctctactc caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 5820
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 5880
tcctgtcttc cgggttga 5898

<210> 5

<211> 1646

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 5

Met Ile Pro Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Pro Gly Thr Leu Cys Ala Glu Gly Thr Arg Gly Arg Ser Ser Thr

20 25 30

Ala Arg Cys Ser Leu Phe Gly Ser Asp Phe Val Asn Thr Phe Asp Gly

35 40 45

Ser Met Tyr Ser Phe Ala Gly Tyr Cys Ser Tyr Leu Leu Ala Gly Gly

50 55 60

Cys Gln Lys Arg Ser Phe Ser Ile Ile Gly Asp Phe Gln Asn Gly Lys

65 70 75 80

Arg Val Ser Leu Ser Val Tyr Leu Gly Glu Phe Phe Asp Ile His Leu

85 90 95

Phe Val Asn Gly Thr Val Thr Gln Gly Asp Gln Arg Val Ser Met Pro

100 105 110

Tyr Ala Ser Lys Gly Leu Tyr Leu Glu Thr Glu Ala Gly Tyr Tyr Lys

115 120 125

Leu Ser Gly Glu Ala Tyr Gly Phe Val Ala Arg Ile Asp Gly Ser Gly

130 135 140

Asn Phe Gln Val Leu Leu Ser Asp Arg Tyr Phe Asn Lys Thr Cys Gly

145 150 155 160

Leu Cys Gly Asn Phe Asn Ile Phe Ala Glu Asp Asp Phe Met Thr Gln

165 170 175

Glu Gly Thr Leu Thr Ser Asp Pro Tyr Asp Phe Ala Asn Ser Trp Ala

180 185 190
 Leu Ser Ser Gly Glu Gln Trp Cys Glu Arg Ala Ser Pro Pro Ser Ser
 195 200 205
 Ser Cys Asn Ile Ser Ser Gly Glu Met Gln Lys Gly Leu Trp Glu Gln

210 215 220
 Cys Gln Leu Leu Lys Ser Thr Ser Val Phe Ala Arg Cys His Pro Leu
 225 230 235 240
 Val Asp Pro Glu Pro Phe Val Ala Leu Cys Glu Lys Thr Leu Cys Glu
 245 250 255
 Cys Ala Gly Gly Leu Glu Cys Ala Cys Pro Ala Leu Leu Glu Tyr Ala
 260 265 270
 Arg Thr Cys Ala Gln Glu Gly Met Val Leu Tyr Gly Trp Thr Asp His

275 280 285
 Ser Ala Cys Ser Pro Val Cys Pro Ala Gly Met Glu Tyr Arg Gln Cys
 290 295 300
 Val Ser Pro Cys Ala Arg Thr Cys Gln Ser Leu His Ile Asn Glu Met
 305 310 315 320
 Cys Gln Glu Arg Cys Val Asp Gly Cys Ser Cys Pro Glu Gly Gln Leu
 325 330 335
 Leu Asp Glu Gly Leu Cys Val Glu Ser Thr Glu Cys Pro Cys Val His

340 345 350
 Ser Gly Lys Arg Tyr Pro Pro Gly Thr Ser Leu Ser Arg Asp Cys Asn
 355 360 365
 Thr Cys Ile Cys Arg Asn Ser Gln Trp Ile Cys Ser Asn Glu Glu Cys
 370 375 380
 Pro Gly Glu Cys Leu Val Thr Gly Gln Ser His Phe Lys Ser Phe Asp
 385 390 395 400
 Asn Arg Tyr Phe Thr Phe Ser Gly Ile Cys Gln Tyr Leu Leu Ala Arg

405 410 415
 Asp Cys Gln Asp His Ser Phe Ser Ile Val Ile Glu Thr Val Gln Cys
 420 425 430

Ala Asp Asp Arg Asp Ala Val Cys Thr Arg Ser Val Thr Val Arg Leu
435 440 445

Pro Gly Leu His Asn Ser Leu Val Lys Leu Lys His Gly Ala Gly Val
450 455 460

Ala Met Asp Gly Gln Asp Ile Gln Leu Pro Leu Leu Lys Gly Asp Leu
465 470 475 480

Arg Ile Gln His Thr Val Thr Ala Ser Val Arg Leu Ser Tyr Gly Glu
485 490 495

Asp Leu Gln Met Asp Trp Asp Gly Arg Gly Arg Leu Leu Val Lys Leu
500 505 510

Ser Pro Val Tyr Ala Gly Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Tyr Asn
515 520 525

Gly Asn Gln Gly Asp Asp Phe Leu Thr Pro Ser Gly Leu Ala Glu Pro
530 535 540

Arg Val Glu Asp Phe Gly Asn Ala Trp Lys Leu His Gly Asp Cys Gln
545 550 555 560

Asp Leu Gln Lys Gln His Ser Asp Pro Cys Ala Leu Asn Pro Arg Met
565 570 575

Thr Arg Phe Ser Glu Glu Ala Cys Ala Val Leu Thr Ser Pro Thr Phe
580 585 590

Glu Ala Cys His Arg Ala Val Ser Pro Leu Pro Tyr Leu Arg Asn Cys
595 600 605

Arg Tyr Asp Val Cys Ser Cys Ser Asp Gly Arg Glu Cys Leu Cys Gly
610 615 620

Ala Leu Ala Ser Tyr Ala Ala Ala Cys Ala Gly Arg Gly Val Arg Val
625 630 635 640

Ala Trp Arg Glu Pro Gly Arg Cys Glu Leu Asn Cys Pro Lys Gly Gln
645 650 655

Val Tyr Leu Gln Cys Gly Thr Pro Cys Asn Leu Thr Cys Arg Ser Leu
660 665 670

Ser Tyr Pro Asp Glu Glu Cys Asn Glu Ala Cys Leu Glu Gly Cys Phe

675 680 685
 Cys Pro Pro Gly Leu Tyr Met Asp Glu Arg Gly Asp Cys Val Pro Lys
 690 695 700
 Ala Gln Cys Pro Cys Tyr Tyr Asp Gly Glu Ile Phe Gln Pro Glu Asp
 705 710 715 720
 Ile Phe Ser Asp His His Thr Met Cys Tyr Cys Glu Asp Gly Phe Met

 725 730 735
 His Cys Thr Met Ser Gly Val Pro Gly Ser Leu Leu Pro Asp Ala Val
 740 745 750
 Leu Ser Ser Pro Leu Ser His Arg Ser Lys Arg Ser Leu Ser Cys Arg
 755 760 765
 Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp Asn Leu Arg Ala Glu
 770 775 780
 Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr Asp Leu Glu Cys Met

 785 790 795 800
 Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg
 805 810 815
 His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys Pro Cys Phe His Gln
 820 825 830
 Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr
 835 840 845
 Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys Asp

 850 855 860
 Ala Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly
 865 870 875 880
 Leu Lys Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr Val Leu Val Gln Asp
 885 890 895
 Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys
 900 905 910
 Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu

 915 920 925

Val Glu Gly Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys
930 935 940

Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val Val Glu Ser Gly Arg
945 950 955 960

Tyr Ile Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser Val Val Trp Asp Arg
965 970 975

His Leu Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Gln Thr Tyr Gln Glu Lys Val

980 985 990

Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln Asn Asn Asp Leu Thr
995 1000 1005

Ser Ser Asn Leu Gln Val Glu Glu Asp Pro Val Asp Phe Gly Asn
1010 1015 1020

Ser Trp Lys Val Ser Ser Gln Cys Ala Asp Thr Arg Lys Val Pro
1025 1030 1035

Leu Asp Ser Ser Pro Ala Thr Cys His Asn Asn Ile Met Lys Gln

1040 1045 1050

Thr Met Val Asp Ser Ser Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val Phe
1055 1060 1065

Gln Asp Cys Asn Lys Leu Val Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val
1070 1075 1080

Cys Ile Tyr Asp Thr Cys Ser Cys Glu Ser Ile Gly Asp Cys Ala
1085 1090 1095

Ala Phe Cys Asp Thr Ile Ala Ala Tyr Ala His Val Cys Ala Gln

1100 1105 1110

His Gly Lys Val Val Thr Trp Arg Thr Ala Thr Leu Cys Pro Gln
1115 1120 1125

Ser Cys Glu Glu Arg Asn Leu Arg Glu Asn Gly Tyr Glu Ala Glu
1130 1135 1140

Trp Arg Tyr Asn Ser Cys Ala Pro Ala Cys Gln Val Thr Cys Gln
1145 1150 1155

His Pro Glu Pro Leu Ala Cys Pro Val Gln Cys Val Glu Gly Cys

1160	1165	1170
His Ala His Cys Pro Pro Gly Lys Ile Leu Asp Glu Leu Leu Gln		
1175	1180	1185
Thr Cys Val Asp Pro Glu Asp Cys Pro Val Cys Glu Val Ala Gly		
1190	1195	1200
Arg Arg Phe Ala Ser Gly Lys Lys Val Thr Leu Asn Pro Ser Asp		
1205	1210	1215
Pro Glu His Cys Gln Ile Cys His Cys Asp Val Val Asn Leu Thr		
1220	1225	1230
Cys Glu Ala Cys Gln Glu Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro		
1235	1240	1245
Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr		
1250	1255	1260
Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser		
1265	1270	1275
Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser		
1280	1285	1290
Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu		
1295	1300	1305
Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu		
1310	1315	1320
Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser		
1325	1330	1335
Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser		
1340	1345	1350
Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr		
1355	1360	1365
Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu		
1370	1375	1380
Glu Gly Ala Ser Ser Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp		
1385	1390	1395

Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala

1400 1405 1410

Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

1415 1420 1425

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

1430 1435 1440

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

1445 1450 1455

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

1460 1465 1470

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

1475 1480 1485

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

1490 1495 1500

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

1505 1510 1515

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

1520 1525 1530

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

1535 1540 1545

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

1550 1555 1560

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

1565 1570 1575

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

1580 1585 1590

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

1595 1600 1605

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

1610 1615 1620

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

1625	1630	1635
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1640	1645	
<210> 6		
<211> 4941		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Synthesized		
<400> 6		
atgattcctg ccagatttgc cggggtgctg cttgctctgg ccctcathtt gccagggacc	60	
ctttgtgcag aaggaactcg cggcaggtca tccacggccc gatgcagcct ttccggaagt	120	
gacttcgtca acacctttga tgggagcatg tacagctttg cgggatactg cagttacctc	180	
ctggcagggg gctgccagaa acgctccttc tcgattattg gggacttcca gaatggcaag	240	
agagtgagcc tctccgtgta tcttggggaa tttttgaca tccatttgtt tgtcaatggt	300	
accgtgacac agggggacca aagagtctcc atgccctatg cctccaaagg gctgtatcta	360	
gaaactgagg ctgggtacta caagctgtcc ggtgaggcct atggctttgt ggccaggatc	420	
gatggcagcg gcaactttca agtctctgtg tcagacagat acttcaacaa gacctgcggg	480	
ctgtgtggca actttaacat ctttctgtaa gatgacttta tgaccaaga agggaccttg	540	
acctcggacc cttatgactt tgccaactca tgggctctga gcagtggaga acagtgggtg	600	
gaacgggcat ctctcccag cagctcatgc aacatctcct ctggggaaat gcagaagggc	660	
ctgtgggagc agtgccagct tctgaagagc acctcgggtg ttgcccgctg ccacctctg	720	
gtggaccccg agccttttgt ggccctgtgt gagaagactt tgtgtgagtg tgctgggggg	780	
ctggagtgcg cctgccctgc cctcctggag tacgcccga cctgtgccca ggagggaatg	840	
gtgctgtacg gctggaccga ccacagcgcg tgcagcccag tgtgccctgc tggatggag	900	
tataggcagt gtgtgtcccc ttgcgccagg acctgccaga gcctgcacat caatgaaatg	960	
tgtcaggagc gatgcgtgga tggctgcagc tgcctgagg gacagctcct ggatgaaggc	1020	
ctctgcgtgg agagcaccga gtgtccctgc gtgcattccg gaaagcgcta ccctcccgc	1080	
acctccctct ctcgagactg caacacctgc atttgccgaa acagccagtg gatctgcagc	1140	
aatgaagaat gtccagggga gtgccttgtc actggtcaat ccacttcaa gagctttgac	1200	
aacagatact tcaccttcag tgggatctgc cagtacctgc tggcccggga ttgccaggac	1260	
cactccttct ccattgtcat tgagactgtc cagtgtgctg atgaccgca cgctgtgtgc	1320	

acccgctccg tcaccgtccg gctgcctggc ctgcacaaca gccttgtgaa actgaagcat	1380
ggggcaggag ttgcatgga tggccaggac atccagctcc ccctcctgaa aggtgacctc	1440
cgcattccagc atacagtac ggccctccgtg cgcctcagct acggggagga cctgcagatg	1500
gactgggatg gccgcgggag gctgctgggtg aagctgtccc ccgtctatgc cgggaagacc	1560
tgcggcctgt gtgggaatta caatggcaac cagggcgacg acttccttac cccctctggg	1620
ctggcggagc cccgggtgga ggacttcggg aacgcctgga agctgcacgg ggactgccag	1680
gacctgcaga agcagcacag cgatccctgc gccctcaacc cgcgcatgac caggttctcc	1740
gaggaggcgt gcgcggtcct gacgtcccc acattcgagg cctgccatcg tgccgtcagc	1800
ccgtgcccct acctgcggaa ctgccgctac gacgtgtgct cctgctcgga cggccgcgag	1860
tgctgtgctg gcgcccctggc cagctatgcc gcggcctgcg cggggagagg cgtgcgcgtc	1920
gcgtggcgcg agccaggccg ctgtgagctg aactgcccga aaggccaggt gtacctgcag	1980
tgcgggacct cctgcaacct gacctgccgc tctctctctt acccgatga ggaatgcaat	2040
gaggcctgcc tggagggtcg cttctgcccc ccagggtctt acatggatga gaggggggac	2100
tgctgcccc aggcccagtg cccctgttac tatgacggtg agatcttcca gccagaagac	2160
atcttctcag accatcacac catgtgctac tgtgaggatg gcttcattga ctgtaccatg	2220
agtggagtcc ccggaagctt gctgcctgac gctgtcctca gcagtccct gtctcatcgc	2280
agcaaaaagga gctatcctg tcggccccc atggtcaage tgggtgtgct cgctgacaac	2340
ctgcgggctg aagggtcga gtgtacaaa acgtgccaga actatgacct ggagtgcattg	2400
agcatgggct gtgtctctgg ctgcctctgc cccccgggca tgggtccgga tgagaacaga	2460
tgtgtggccc tggaaagggtg tccctgcttc catcagggca aggagtatgc ccctggagaa	2520
acagtgaaga ttggctgcaa cacttgtgtc tgtcgggacc ggaagtggaa ctgcacagac	2580
catgtgtgtg atgccacgtg ctccacgac ggcatggccc actacctcac cttcgacggg	2640
ctcaaatacc tgttccccgg ggagtgccag tacgttctgg tgcaggatta ctgcgagcgt	2700
aacctggga ctttcggat cctagtgggg aataagggat gcagccacc ctcagtgaaa	2760
tgcaaaaaac gggtcacat cctggtggag ggaggagaga ttgagctgtt tgacggggag	2820
gtgaatgtga agaggcccat gaaggatgag actcaccttg aggtggtgga gtctggccgg	2880
tacatcattc tgctgtggg caaagccctc tccgtggtct gggaccgcca cctgagcatc	2940
tccgtggtcc tgaagcagac ataccaggag aaagtgtgtg gcctgtgtgg gaattttgat	3000
ggcatccaga acaatgacct caccagcagc aacctccaag tggaggaaga ccctgtggac	3060
tttgggaact cctggaaagt gagctgcag tgtgtgaca ccagaaaagt gcctctggac	3120
tcatccctg ccacctgcca taacaacatc atgaagcaga cgatggtgga ttcctcctgt	3180

agaatcctta ccagtgacgt cttccaggac tgcaacaagc tggaggaccc cgagccatat	3240
ctggatgtct gcatttacga cactgtctcc tgtgagtcca ttggggactg cgccgcattc	3300
tgcgacacca ttgtgccta tgcccacgtg tgtgcccagc atggcaaggt ggtgacctgg	3360
aggacggcca cattgtgccc ccagagctgc gaggagagga atctccggga gaacgggtat	3420
gaggctgagt ggcgctataa cagctgtgca cctgcctgtc aagtacgtg tcagcacctt	3480
gagccactgg cctgcctgtg gcagtgtgtg gagggtgtgc atgcccactg ccctccaggg	3540
aaaatcctgg atgagctttt gcagacctgc gttgacctg aagactgtcc agtgtgtgag	3600
gtggctggcc ggcgttttgc ctcaggaaag aaagtcacct tgaatcccag tgacctgag	3660
cactgccaga ttigccactg tgatgttgc aacctacct gtgaagcctg ccaggagccg	3720
ggtacatcag agagcgccac ccctgaaagt ggtcccggga gcgagccagc cacatctggg	3780
tcggaacgc caggcacatc cgagctgtga actcccgagt ccggacctgg ctccgagcct	3840
gccactagcg gctccgagac tccgggaact tccgagagcg ctacaccaga aagcggaacc	3900
ggaaccagta ccgaacctag cgagggtctt gctccgggca gccagccgg ctctctaca	3960
tccacggagg agggcacttc cgaatccgc accccggagt cagggccagg atctgaacc	4020
gctacctcag gcagtgtgag gccaggaacg agcgagtcg ctacaccgga gaggggcca	4080
gggagccctg ctggatctcc tacgtccact gaggaagggt caccagcggg ctgcccacc	4140
agcactgaag aaggtgcctc gtctgacaag aacctggtg attattacga ggacagttat	4200
gaagatattt cagcatactt gctgagtaaa aacaatgcc tgaaccaag aagcttctct	4260
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gctccagaac tctgggagg accgtcagtc	4320
tctctcttc cccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggcacaca	4380
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtatgtggac	4440
ggcgtggaag tgcataatgc caagacaaag ccgaggagg agcagtacaa cagcacgtac	4500
cgtgtggtca gcgtctcac cgtctgcac caagactggc tgaatggcaa ggagtacaag	4560
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caagccaaa	4620
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggatga gctgaccaag	4680
aaccaagtta gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	4740
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gttggactcc	4800
gacggctcct tcttctcta ctccaagctc accgtggaca agagcagggt gcagcagggg	4860
aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	4920

ctctccctgt ctccgggttg a

4941

<210> 7

<211> 1945

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 7

Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr Met

1 5 10 15

Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro Arg

20 25 30

Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys Thr

35 40 45

Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro Arg

50 55 60

Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val Tyr

65 70 75 80

Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser

85 90 95

Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala Glu

100 105 110

Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val Phe

115 120 125

Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn Gly

130 135 140

Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser His

145 150 155 160

Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu Leu

165 170 175

Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu His

180 185 190

Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp His
 195 200 205
 Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser Ala
 210 215 220
 Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser
 225 230 235 240
 Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His Val
 245 250 255
 Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu Gly
 260 265 270
 His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile Ser
 275 280 285
 Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly Gln
 290 295 300
 Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met Glu
 305 310 315 320
 Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg Met
 325 330 335
 Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp Ser
 340 345 350
 Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe Ile
 355 360 365
 Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His Tyr
 370 375 380
 Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu Ala
 385 390 395 400
 Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro Gln
 405 410 415
 Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr Asp
 420 425 430
 Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile Leu

435 440 445
 Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe
 450 455 460
 Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile Thr
 465 470 475 480
 Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys His
 485 490 495
 Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys Trp

 500 505 510
 Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu
 515 520 525
 Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala Ser
 530 535 540
 Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp Gln
 545 550 555 560
 Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe Ser

 565 570 575
 Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln Arg
 580 585 590
 Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe Gln
 595 600 605
 Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser Leu
 610 615 620
 Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu Ser

 625 630 635 640
 Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr Thr
 645 650 655
 Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro Phe
 660 665 670
 Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp Ile
 675 680 685

Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala Leu

690

695

700

Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp

705

710

715

720

Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile

725

730

735

Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro

740

745

750

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

755

760

765

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

770

775

780

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

785

790

795

800

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

805

810

815

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

820

825

830

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

835

840

845

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

850

855

860

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

865

870

875

880

Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu

885

890

895

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

900

905

910

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

915

920

925

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

930 935 940
 Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro

 945 950 955 960
 Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr

 965 970 975
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu

 980 985 990
 Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro

 995 1000 1005
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser

 1010 1015 1020
 Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Glu Ile Thr

 1025 1030 1035
 Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp

 1040 1045 1050
 Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp

 1055 1060 1065
 Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg

 1070 1075 1080
 His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met

 1085 1090 1095
 Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser Gly Ser

 1100 1105 1110
 Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr Asp Gly

 1115 1120 1125
 Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu His Leu

 1130 1135 1140
 Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile

 1145 1150 1155
 Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr

 1160 1165 1170

Ser Ser	Leu Ile Ser Tyr Glu	Glu Asp Gln Arg Gln	Gly Ala Glu
1175	1180	1185	
Pro Arg	Lys Asn Phe Val Lys	Pro Asn Glu Thr Lys	Thr Tyr Phe
1190	1195	1200	
Trp Lys	Val Gln His His Met	Ala Pro Thr Lys Asp	Glu Phe Asp
1205	1210	1215	
Cys Lys	Ala Trp Ala Tyr Phe	Ser Asp Val Asp Leu	Glu Lys Asp
1220	1225	1230	
Val His	Ser Gly Leu Ile Gly	Pro Leu Leu Val Cys	His Thr Asn
1235	1240	1245	
Thr Leu	Asn Pro Ala His Gly	Arg Gln Val Thr Val	Gln Glu Phe
1250	1255	1260	
Ala Leu	Phe Phe Thr Ile Phe	Asp Glu Thr Lys Ser	Trp Tyr Phe
1265	1270	1275	
Thr Glu	Asn Met Glu Arg Asn	Cys Arg Ala Pro Cys	Asn Ile Gln
1280	1285	1290	
Met Glu	Asp Pro Thr Phe Lys	Glu Asn Tyr Arg Phe	His Ala Ile
1295	1300	1305	
Asn Gly	Tyr Ile Met Asp Thr	Leu Pro Gly Leu Val	Met Ala Gln
1310	1315	1320	
Asp Gln	Arg Ile Arg Trp Tyr	Leu Leu Ser Met Gly	Ser Asn Glu
1325	1330	1335	
Asn Ile	His Ser Ile His Phe	Ser Gly His Val Phe	Thr Val Arg
1340	1345	1350	
Lys Lys	Glu Glu Tyr Lys Met	Ala Leu Tyr Asn Leu	Tyr Pro Gly
1355	1360	1365	
Val Phe	Glu Thr Val Glu Met	Leu Pro Ser Lys Ala	Gly Ile Trp
1370	1375	1380	
Arg Val	Glu Cys Leu Ile Gly	Glu His Leu His Ala	Gly Met Ser
1385	1390	1395	
Thr Leu	Phe Leu Val Tyr Ser	Asn Lys Cys Gln Thr	Pro Leu Gly

1400 1405 1410
Met Ala Ser Gly His Ile Arg Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly
1415 1420 1425
Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser

1430 1435 1440
Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile
1445 1450 1455
Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile His Gly Ile Lys Thr
1460 1465 1470
Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu Tyr Ile Ser Gln Phe
1475 1480 1485
Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Lys Lys Trp Gln Thr Tyr Arg

1490 1495 1500
Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe Phe Gly Asn Val Asp
1505 1510 1515
Ser Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn Pro Pro Ile Ile Ala
1520 1525 1530
Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr
1535 1540 1545
Leu Arg Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu Asn Ser Cys Ser Met

1550 1555 1560
Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile Ser Asp Ala Gln Ile Thr
1565 1570 1575
Ala Ser Ser Tyr Phe Thr Asn Met Phe Ala Thr Trp Ser Pro Ser
1580 1585 1590
Lys Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Ser Asn Ala Trp Arg Pro
1595 1600 1605
Gln Val Asn Asn Pro Lys Glu Trp Leu Gln Val Asp Phe Gln Lys

1610 1615 1620
Thr Met Lys Val Thr Gly Val Thr Thr Gln Gly Val Lys Ser Leu
1625 1630 1635

Leu Thr Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu Ile Ser Ser Ser Gln		
1640	1645	1650
Asp Gly His Gln Trp Thr Leu Phe Phe Gln Asn Gly Lys Val Lys		
1655	1660	1665
Val Phe Gln Gly Asn Gln Asp Ser Phe Thr Pro Val Val Asn Ser		
1670	1675	1680
Leu Asp Pro Pro Leu Leu Thr Arg Tyr Leu Arg Ile His Pro Gln		
1685	1690	1695
Ser Trp Val His Gln Ile Ala Leu Arg Met Glu Val Leu Gly Cys		
1700	1705	1710
Glu Ala Gln Asp Leu Tyr Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
1715	1720	1725
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
1730	1735	1740
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val		
1745	1750	1755
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
1760	1765	1770
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
1775	1780	1785
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
1790	1795	1800
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
1805	1810	1815
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
1820	1825	1830
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
1835	1840	1845
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
1850	1855	1860
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		

1865 1870 1875
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 1880 1885 1890
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 1895 1900 1905
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

 1910 1915 1920
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 1925 1930 1935
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1940 1945
 <210> 8
 <211> 2332
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 8
 Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
 1 5 10 15
 Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro

 20 25 30
 Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys
 35 40 45
 Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile Ala Lys Pro
 50 55 60
 Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val
 65 70 75 80
 Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val

 85 90 95
 Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala
 100 105 110
 Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val
 115 120 125

Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn
 130 135 140
 Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser

 145 150 155 160
 His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu
 165 170 175
 Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu
 180 185 190
 His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp
 195 200 205
 His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser

 210 215 220
 Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
 225 230 235 240
 Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His
 245 250 255
 Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu
 260 265 270
 Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile

 275 280 285
 Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly
 290 295 300
 Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met
 305 310 315 320
 Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg
 325 330 335
 Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp

 340 345 350
 Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe
 355 360 365
 Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His

370 375 380
 Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu
 385 390 395 400
 Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro

 405 410 415
 Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr
 420 425 430
 Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile
 435 440 445
 Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
 450 455 460
 Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile

 465 470 475 480
 Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys
 485 490 495
 His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys
 500 505 510
 Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
 515 520 525
 Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala

 530 535 540
 Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp
 545 550 555 560
 Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
 565 570 575
 Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln
 580 585 590
 Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe

 595 600 605
 Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
 610 615 620

Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
 625 630 635 640
 Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr
 645 650 655
 Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro

 660 665 670
 Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp
 675 680 685
 Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala
 690 695 700
 Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu
 705 710 715 720
 Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala

 725 730 735
 Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Ser Arg His Pro Ser Thr Arg
 740 745 750
 Gln Lys Gln Phe Asn Ala Thr Thr Ile Pro Glu Asn Asp Ile Glu Lys
 755 760 765
 Thr Asp Pro Trp Phe Ala His Arg Thr Pro Met Pro Lys Ile Gln Asn
 770 775 780
 Val Ser Ser Ser Asp Leu Leu Met Leu Leu Arg Gln Ser Pro Thr Pro

 785 790 795 800
 His Gly Leu Ser Leu Ser Asp Leu Gln Glu Ala Lys Tyr Glu Thr Phe
 805 810 815
 Ser Asp Asp Pro Ser Pro Gly Ala Ile Asp Ser Asn Asn Ser Leu Ser
 820 825 830
 Glu Met Thr His Phe Arg Pro Gln Leu His His Ser Gly Asp Met Val
 835 840 845
 Phe Thr Pro Glu Ser Gly Leu Gln Leu Arg Leu Asn Glu Lys Leu Gly

 850 855 860
 Thr Thr Ala Ala Thr Glu Leu Lys Lys Leu Asp Phe Lys Val Ser Ser

865 870 875 880
 Thr Ser Asn Asn Leu Ile Ser Thr Ile Pro Ser Asp Asn Leu Ala Ala
 885 890 895
 Gly Thr Asp Asn Thr Ser Ser Leu Gly Pro Pro Ser Met Pro Val His
 900 905 910
 Tyr Asp Ser Gln Leu Asp Thr Thr Leu Phe Gly Lys Lys Ser Ser Pro

 915 920 925
 Leu Thr Glu Ser Gly Gly Pro Leu Ser Leu Ser Glu Glu Asn Asn Asp
 930 935 940
 Ser Lys Leu Leu Glu Ser Gly Leu Met Asn Ser Gln Glu Ser Ser Trp
 945 950 955 960
 Gly Lys Asn Val Ser Ser Thr Glu Ser Gly Arg Leu Phe Lys Gly Lys
 965 970 975
 Arg Ala His Gly Pro Ala Leu Leu Thr Lys Asp Asn Ala Leu Phe Lys

 980 985 990
 Val Ser Ile Ser Leu Leu Lys Thr Asn Lys Thr Ser Asn Asn Ser Ala
 995 1000 1005
 Thr Asn Arg Lys Thr His Ile Asp Gly Pro Ser Leu Leu Ile Glu
 1010 1015 1020
 Asn Ser Pro Ser Val Trp Gln Asn Ile Leu Glu Ser Asp Thr Glu
 1025 1030 1035
 Phe Lys Lys Val Thr Pro Leu Ile His Asp Arg Met Leu Met Asp

 1040 1045 1050
 Lys Asn Ala Thr Ala Leu Arg Leu Asn His Met Ser Asn Lys Thr
 1055 1060 1065
 Thr Ser Ser Lys Asn Met Glu Met Val Gln Gln Lys Lys Glu Gly
 1070 1075 1080
 Pro Ile Pro Pro Asp Ala Gln Asn Pro Asp Met Ser Phe Phe Lys
 1085 1090 1095
 Met Leu Phe Leu Pro Glu Ser Ala Arg Trp Ile Gln Arg Thr His

 1100 1105 1110

Gly Lys	Asn Ser	Leu Asn Ser	Gly Gln Gly Pro Ser	Pro Lys Gln
1115		1120		1125
Leu Val	Ser Leu Gly Pro Glu	Lys Ser Val Glu Gly	Gln Asn Phe	
1130		1135		1140
Leu Ser	Glu Lys Asn Lys Val	Val Val Gly Lys Gly	Glu Phe Thr	
1145		1150		1155
Lys Asp	Val Gly Leu Lys Glu	Met Val Phe Pro Ser	Ser Arg Asn	
1160		1165		1170
Leu Phe	Leu Thr Asn Leu Asp	Asn Leu His Glu Asn	Asn Thr His	
1175		1180		1185
Asn Gln	Glu Lys Lys Ile Gln	Glu Glu Ile Glu Lys	Lys Glu Thr	
1190		1195		1200
Leu Ile	Gln Glu Asn Val Val	Leu Pro Gln Ile His	Thr Val Thr	
1205		1210		1215
Gly Thr	Lys Asn Phe Met Lys	Asn Leu Phe Leu Leu	Ser Thr Arg	
1220		1225		1230
Gln Asn	Val Glu Gly Ser Tyr	Asp Gly Ala Tyr Ala	Pro Val Leu	
1235		1240		1245
Gln Asp	Phe Arg Ser Leu Asn	Asp Ser Thr Asn Arg	Thr Lys Lys	
1250		1255		1260
His Thr	Ala His Phe Ser Lys	Lys Gly Glu Glu Glu	Asn Leu Glu	
1265		1270		1275
Gly Leu	Gly Asn Gln Thr Lys	Gln Ile Val Glu Lys	Tyr Ala Cys	
1280		1285		1290
Thr Thr	Arg Ile Ser Pro Asn	Thr Ser Gln Gln Asn	Phe Val Thr	
1295		1300		1305
Gln Arg	Ser Lys Arg Ala Leu	Lys Gln Phe Arg Leu	Pro Leu Glu	
1310		1315		1320
Glu Thr	Glu Leu Glu Lys Arg	Ile Ile Val Asp Asp	Thr Ser Thr	
1325		1330		1335
Gln Trp	Ser Lys Asn Met Lys	His Leu Thr Pro Ser	Thr Leu Thr	

1340	1345	1350
Gln Ile Asp Tyr Asn Glu Lys	Glu Lys Gly Ala Ile Thr Gln Ser	
1355	1360	1365
Pro Leu Ser Asp Cys Leu Thr	Arg Ser His Ser Ile Pro Gln Ala	
1370	1375	1380
Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile	Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser	
1385	1390	1395
Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr	Arg Val Leu Phe Gln Asp Asn Ser	

1400	1405	1410
Ser His Leu Pro Ala Ala Ser	Tyr Arg Lys Lys Asp Ser Gly Val	
1415	1420	1425
Gln Glu Ser Ser His Phe Leu	Gln Gly Ala Lys Lys Asn Asn Leu	
1430	1435	1440
Ser Leu Ala Ile Leu Thr Leu	Glu Met Thr Gly Asp Gln Arg Glu	
1445	1450	1455
Val Gly Ser Leu Gly Thr Ser	Ala Thr Asn Ser Val Thr Tyr Lys	

1460	1465	1470
Lys Val Glu Asn Thr Val Leu	Pro Lys Pro Asp Leu Pro Lys Thr	
1475	1480	1485
Ser Gly Lys Val Glu Leu Leu	Pro Lys Val His Ile Tyr Gln Lys	
1490	1495	1500
Asp Leu Phe Pro Thr Glu Thr	Ser Asn Gly Ser Pro Gly His Leu	
1505	1510	1515
Asp Leu Val Glu Gly Ser Leu	Leu Gln Gly Thr Glu Gly Ala Ile	

1520	1525	1530
Lys Trp Asn Glu Ala Asn Arg	Pro Gly Lys Val Pro Phe Leu Arg	
1535	1540	1545
Val Ala Thr Glu Ser Ser Ala	Lys Thr Pro Ser Lys Leu Leu Asp	
1550	1555	1560
Pro Leu Ala Trp Asp Asn His	Tyr Gly Thr Gln Ile Pro Lys Glu	
1565	1570	1575

Glu Trp Lys Ser Gln Glu Lys Ser Pro Glu Lys Thr Ala Phe Lys

1580

1585

1590

Lys Lys Asp Thr Ile Leu Ser Leu Asn Ala Cys Glu Ser Asn His

1595

1600

1605

Ala Ile Ala Ala Ile Asn Glu Gly Gln Asn Lys Pro Glu Ile Glu

1610

1615

1620

Val Thr Trp Ala Lys Gln Gly Arg Thr Glu Arg Leu Cys Ser Gln

1625

1630

1635

Asn Pro Pro Val Leu Lys Arg His Gln Arg Glu Ile Thr Arg Thr

1640

1645

1650

Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile

1655

1660

1665

Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp

1670

1675

1680

Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr

1685

1690

1695

Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser

1700

1705

1710

Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser Gly Ser Val Pro

1715

1720

1725

Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr Asp Gly Ser Phe

1730

1735

1740

Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu His Leu Gly Leu

1745

1750

1755

Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val

1760

1765

1770

Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser

1775

1780

1785

Leu Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg

1790

1795

1800

Lys Asn Phe Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys

1805 1810 1815
Val Gln His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys

1820 1825 1830
Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His

1835 1840 1845
Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu

1850 1855 1860
Asn Pro Ala His Gly Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu

1865 1870 1875
Phe Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu

1880 1885 1890
Asn Met Glu Arg Asn Cys Arg Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu

1895 1900 1905
Asp Pro Thr Phe Lys Glu Asn Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly

1910 1915 1920
Tyr Ile Met Asp Thr Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln

1925 1930 1935
Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile

1940 1945 1950
His Ser Ile His Phe Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys

1955 1960 1965
Glu Glu Tyr Lys Met Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe

1970 1975 1980
Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val

1985 1990 1995
Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu

2000 2005 2010
Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala

2015 2020 2025
Ser Gly His Ile Arg Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr

2030 2035 2040

Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu	Ala Arg Leu His Tyr	Ser Gly Ser
2045	2050	2055
Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys	Glu Pro Phe Ser Trp	Ile Lys Val
2060	2065	2070
Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile	Ile His Gly Ile Lys	Thr Gln Gly
2075	2080	2085
Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser	Leu Tyr Ile Ser Gln	Phe Ile Ile
2090	2095	2100
Met Tyr Ser Leu Asp Gly Lys	Lys Trp Gln Thr Tyr	Arg Gly Asn
2105	2110	2115
Ser Thr Gly Thr Leu Met Val	Phe Phe Gly Asn Val	Asp Ser Ser
2120	2125	2130
Gly Ile Lys His Asn Ile Phe	Asn Pro Pro Ile Ile	Ala Arg Tyr
2135	2140	2145
Ile Arg Leu His Pro Thr His	Tyr Ser Ile Arg Ser	Thr Leu Arg
2150	2155	2160
Met Glu Leu Met Gly Cys Asp	Leu Asn Ser Cys Ser	Met Pro Leu
2165	2170	2175
Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile	Ser Asp Ala Gln Ile	Thr Ala Ser
2180	2185	2190
Ser Tyr Phe Thr Asn Met Phe	Ala Thr Trp Ser Pro	Ser Lys Ala
2195	2200	2205
Arg Leu His Leu Gln Gly Arg	Ser Asn Ala Trp Arg	Pro Gln Val
2210	2215	2220
Asn Asn Pro Lys Glu Trp Leu	Gln Val Asp Phe Gln	Lys Thr Met
2225	2230	2235
Lys Val Thr Gly Val Thr Thr	Gln Gly Val Lys Ser	Leu Leu Thr
2240	2245	2250
Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe	Leu Ile Ser Ser Ser	Gln Asp Gly
2255	2260	2265
His Gln Trp Thr Leu Phe Phe	Gln Asn Gly Lys Val	Lys Val Phe

2270 2275 2280
 Gln Gly Asn Gln Asp Ser Phe Thr Pro Val Val Asn Ser Leu Asp
 2285 2290 2295
 Pro Pro Leu Leu Thr Arg Tyr Leu Arg Ile His Pro Gln Ser Trp

 2300 2305 2310
 Val His Gln Ile Ala Leu Arg Met Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala
 2315 2320 2325
 Gln Asp Leu Tyr
 2330
 <210> 9
 <211> 288
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthesized
 <400> 9
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 1 5 10 15
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro

 20 25 30
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 35 40 45
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 50 55 60
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 65 70 75 80
 Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro

 85 90 95
 Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
 100 105 110
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 115 120 125
 Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu

130 135 140
Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu

145 150 155 160
Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro

165 170 175
Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro

180 185 190
Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro

195 200 205
Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr

210 215 220
Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro

225 230 235 240
Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro

245 250 255
Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro

260 265 270
Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro

275 280 285

<210> 10

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 10

Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ala Ser Ile Ser Asp Lys Asn Thr Gly Asp

1 5 10 15

Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys

20 25 30

Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Asp Lys Thr His

35 40 45

<210> 11

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 11

Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ala Ser Ser Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr

1 5 10 15

Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn

20 25 30

Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Asp Lys Thr His

35 40 45

<210> 12

<211> 1947

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 12

Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr

1 5 10 15

Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro

20 25 30

Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys

35 40 45

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

50 55 60

Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val

65 70 75 80

Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val

85 90 95

Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala

100 105 110

Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val

115 120 125

Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn

130 135 140

Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser

145 150 155 160

His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu

165 170 175

Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu

180 185 190

His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp

195 200 205

His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser

210 215 220

Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg

225 230 235 240

Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His

245 250 255

Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu

260 265 270

Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile

275 280 285

Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly

290 295 300

Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met

305 310 315 320

Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg

325 330 335

Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp

340 345 350

Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe

355 360 365
Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His

370 375 380
Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu
385 390 395 400
Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro
405 410 415
Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr
420 425 430
Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile

435 440 445
Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
450 455 460
Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile
465 470 475 480
Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys
485 490 495
His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys

500 505 510
Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
515 520 525
Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala
530 535 540
Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp
545 550 555 560
Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe

565 570 575
Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln
580 585 590
Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe
595 600 605

Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
610 615 620
Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu
625 630 635 640
Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe Ser Gly Tyr
645 650 655
Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr Leu Phe Pro
660 665 670
Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro Gly Leu Trp
675 680 685
Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly Met Thr Ala
690 695 700
Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu
705 710 715 720
Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala
725 730 735
Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
740 745 750
Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
755 760 765
Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu
770 775 780
Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr
785 790 795 800
Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala
805 810 815
Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
820 825 830
Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser
835 840 845
Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly

850 855 860
 Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro
 865 870 875 880
 Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser

 885 890 895
 Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly
 900 905 910
 Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser
 915 920 925
 Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser
 930 935 940
 Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr

 945 950 955 960
 Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser
 965 970 975
 Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser
 980 985 990
 Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr
 995 1000 1005
 Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr

 1010 1015 1020
 Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Glu Ile
 1025 1030 1035
 Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp
 1040 1045 1050
 Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr
 1055 1060 1065
 Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys Thr

 1070 1075 1080
 Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly
 1085 1090 1095

Met Ser Ser Ser Pro His Val	Leu Arg Asn Arg Ala	Gln Ser Gly
1100	1105	1110
Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys	Val Val Phe Gln Glu	Phe Thr Asp
1115	1120	1125
Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu	Tyr Arg Gly Glu Leu	Asn Glu His
1130	1135	1140
Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr	Ile Arg Ala Glu Val	Glu Asp Asn
1145	1150	1155
Ile Met Val Thr Phe Arg Asn	Gln Ala Ser Arg Pro	Tyr Ser Phe
1160	1165	1170
Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr	Glu Glu Asp Gln Arg	Gln Gly Ala
1175	1180	1185
Glu Pro Arg Lys Asn Phe Val	Lys Pro Asn Glu Thr	Lys Thr Tyr
1190	1195	1200
Phe Trp Lys Val Gln His His	Met Ala Pro Thr Lys	Asp Glu Phe
1205	1210	1215
Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr	Phe Ser Asp Val Asp	Leu Glu Lys
1220	1225	1230
Asp Val His Ser Gly Leu Ile	Gly Pro Leu Leu Val	Cys His Thr
1235	1240	1245
Asn Thr Leu Asn Pro Ala His	Gly Arg Gln Val Thr	Val Gln Glu
1250	1255	1260
Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile	Phe Asp Glu Thr Lys	Ser Trp Tyr
1265	1270	1275
Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg	Asn Cys Arg Ala Pro	Cys Asn Ile
1280	1285	1290
Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe	Lys Glu Asn Tyr Arg	Phe His Ala
1295	1300	1305
Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp	Thr Leu Pro Gly Leu	Val Met Ala
1310	1315	1320
Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp	Tyr Leu Leu Ser Met	Gly Ser Asn

1325	1330	1335
Glu Asn Ile His Ser Ile His	Phe Ser Gly His Val	Phe Thr Val
1340	1345	1350
Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys	Met Ala Leu Tyr Asn	Leu Tyr Pro
1355	1360	1365
Gly Val Phe Glu Thr Val Glu	Met Leu Pro Ser Lys	Ala Gly Ile

1370	1375	1380
Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile	Gly Glu His Leu His	Ala Gly Met
1385	1390	1395
Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr	Ser Asn Lys Cys Gln	Thr Pro Leu
1400	1405	1410
Gly Met Ala Ser Gly His Ile	Arg Asp Phe Gln Ile	Thr Ala Ser
1415	1420	1425
Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala	Pro Lys Leu Ala Arg	Leu His Tyr

1430	1435	1440
Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp	Ser Thr Lys Glu Pro	Phe Ser Trp
1445	1450	1455
Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala	Pro Met Ile Ile His	Gly Ile Lys
1460	1465	1470
Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys	Phe Ser Ser Leu Tyr	Ile Ser Gln
1475	1480	1485
Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu	Asp Gly Lys Lys Trp	Gln Thr Tyr

1490	1495	1500
Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr	Leu Met Val Phe Phe	Gly Asn Val
1505	1510	1515
Asp Ser Ser Gly Ile Lys His	Asn Ile Phe Asn Pro	Pro Ile Ile
1520	1525	1530
Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His	Pro Thr His Tyr Ser	Ile Arg Ser
1535	1540	1545
Thr Leu Arg Met Glu Leu Met	Gly Cys Asp Leu Asn	Ser Cys Ser

1550	1555	1560
------	------	------

Met Pro	Leu Gly Met Glu Ser	Lys Ala Ile Ser Asp	Ala Gln Ile
1565	1570	1575	
Thr Ala	Ser Ser Tyr Phe Thr	Asn Met Phe Ala Thr	Trp Ser Pro
1580	1585	1590	
Ser Lys	Ala Arg Leu His Leu	Gln Gly Arg Ser Asn	Ala Trp Arg
1595	1600	1605	
Pro Gln	Val Asn Asn Pro Lys	Glu Trp Leu Gln Val	Asp Phe Gln
1610	1615	1620	
Lys Thr	Met Lys Val Thr Gly	Val Thr Thr Gln Gly	Val Lys Ser
1625	1630	1635	
Leu Leu	Thr Ser Met Tyr Val	Lys Glu Phe Leu Ile	Ser Ser Ser
1640	1645	1650	
Gln Asp	Gly His Gln Trp Thr	Leu Phe Phe Gln Asn	Gly Lys Val
1655	1660	1665	
Lys Val	Phe Gln Gly Asn Gln	Asp Ser Phe Thr Pro	Val Val Asn
1670	1675	1680	
Ser Leu	Asp Pro Pro Leu Leu	Thr Arg Tyr Leu Arg	Ile His Pro
1685	1690	1695	
Gln Ser	Trp Val His Gln Ile	Ala Leu Arg Met Glu	Val Leu Gly
1700	1705	1710	
Cys Glu	Ala Gln Asp Leu Tyr	Asp Lys Thr His Thr	Cys Pro Pro
1715	1720	1725	
Cys Pro	Ala Pro Glu Leu Leu	Gly Gly Pro Ser Val	Phe Leu Phe
1730	1735	1740	
Pro Pro	Lys Pro Lys Asp Thr	Leu Met Ile Ser Arg	Thr Pro Glu
1745	1750	1755	
Val Thr	Cys Val Val Val Asp	Val Ser His Glu Asp	Pro Glu Val
1760	1765	1770	
Lys Phe	Asn Trp Tyr Val Asp	Gly Val Glu Val His	Asn Ala Lys
1775	1780	1785	
Thr Lys	Pro Arg Glu Glu Gln	Tyr Asn Ser Thr Tyr	Arg Val Val

1790 1795 1800
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 1805 1810 1815
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 1820 1825 1830
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 1835 1840 1845
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

1850 1855 1860
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 1865 1870 1875
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 1880 1885 1890
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 1895 1900 1905
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

1910 1915 1920
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 1925 1930 1935
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 1940 1945

<210> 13

<211> 288

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 13

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

Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly
 20 25 30

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

35 40 45
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 50 55 60
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu
 65 70 75 80

 Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 85 90 95
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Thr
 100 105 110
 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 115 120 125
 Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 130 135 140

 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro
 145 150 155 160
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 165 170 175
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
 180 185 190
 Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
 195 200 205

 Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 210 215 220
 Glu Ser Gly Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 225 230 235 240
 Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala
 245 250 255
 Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 260 265 270

 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 275 280 285

<210> 14

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 14

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

<210> 15

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 15

Asp Lys Asn Thr Gly Asp Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser

1 5 10 15

Ala Tyr Leu Leu Ser Lys Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser
20 25 30

<210> 16

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

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

Cys Phe Ser

<210> 17

<211> 745

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser Trp Asp Tyr
1 5 10 15

Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg Phe Pro Pro
20 25 30

Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val Tyr Lys Lys
35 40 45

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

Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln Ala Glu Val
65 70 75 80

Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val
85 90 95

Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser Glu Gly Ala
100 105 110

Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp Asp Lys Val
115 120 125

Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu Lys Glu Asn

130 135 140
 Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser Tyr Leu Ser
 145 150 155 160
 His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile Gly Ala Leu
 165 170 175
 Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr Gln Thr Leu
 180 185 190
 His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly Lys Ser Trp
 195 200 205

 His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp Ala Ala Ser
 210 215 220
 Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg
 225 230 235 240
 Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val Tyr Trp His
 245 250 255
 Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile Phe Leu Glu
 260 265 270

 Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser Leu Glu Ile
 275 280 285
 Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met Asp Leu Gly
 290 295 300
 Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His Asp Gly Met
 305 310 315 320
 Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro Gln Leu Arg
 325 330 335

 Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp Leu Thr Asp
 340 345 350
 Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser Pro Ser Phe
 355 360 365
 Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr Trp Val His
 370 375 380

Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro Leu Val Leu
385 390 395 400

Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn Asn Gly Pro
405 410 415

Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met Ala Tyr Thr
420 425 430

Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu Ser Gly Ile
435 440 445

Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile
450 455 460

Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro His Gly Ile
465 470 475 480

Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys Gly Val Lys
485 490 495

His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe Lys Tyr Lys
500 505 510

Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys
515 520 525

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg Asp Leu Ala
530 535 540

Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu Ser Val Asp
545 550 555 560

Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val Ile Leu Phe
565 570 575

Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu Asn Ile Gln
580 585 590

Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp Pro Glu Phe
595 600 605

Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val Phe Asp Ser
610 615 620

Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp Tyr Ile Leu

625	630										635					640				
Ser	Ile	Gly	Ala	Gln	Thr	Asp	Phe	Leu	Ser	Val	Phe	Phe	Ser	Gly	Tyr					
645					650					655										
Thr	Phe	Lys	His	Lys	Met	Val	Tyr	Glu	Asp	Thr	Leu	Thr	Leu	Phe	Pro					
660					665					670										
Phe	Ser	Gly	Glu	Thr	Val	Phe	Met	Ser	Met	Glu	Asn	Pro	Gly	Leu	Trp					
675					680					685										
Ile	Leu	Gly	Cys	His	Asn	Ser	Asp	Phe	Arg	Asn	Arg	Gly	Met	Thr	Ala					
690					695					700										
Leu	Leu	Lys	Val	Ser	Ser	Cys	Asp	Lys	Asn	Thr	Gly	Asp	Tyr	Tyr	Glu					
705					710					715					720					
Asp	Ser	Tyr	Glu	Asp	Ile	Ser	Ala	Tyr	Leu	Leu	Ser	Lys	Asn	Asn	Ala					
725					730					735										
Ile	Glu	Pro	Arg	Ser	Phe	Ser	Gln	Asn												
740					745															
<210>	18																			
<211>	684																			
<212>	PRT																			
<213>	Homo sapiens																			
<400>	18																			
Glu	Ile	Thr	Arg	Thr	Thr	Leu	Gln	Ser	Asp	Gln	Glu	Glu	Ile	Asp	Tyr					
1					5					10					15					
Asp	Asp	Thr	Ile	Ser	Val	Glu	Met	Lys	Lys	Glu	Asp	Phe	Asp	Ile	Tyr					
20					25					30										
Asp	Glu	Asp	Glu	Asn	Gln	Ser	Pro	Arg	Ser	Phe	Gln	Lys	Lys	Thr	Arg					
35					40					45										
His	Tyr	Phe	Ile	Ala	Ala	Val	Glu	Arg	Leu	Trp	Asp	Tyr	Gly	Met	Ser					
50					55					60										
Ser	Ser	Pro	His	Val	Leu	Arg	Asn	Arg	Ala	Gln	Ser	Gly	Ser	Val	Pro					
65					70					75					80					
Gln	Phe	Lys	Lys	Val	Val	Phe	Gln	Glu	Phe	Thr	Asp	Gly	Ser	Phe	Thr					

85

90

95

Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu His Leu Gly Leu Leu Gly

100

105

110

Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg

115

120

125

Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr

130

135

140

Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg Lys Asn Phe Val Lys

145

150

155

160

Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His Met Ala

165

170

175

Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp

180

185

190

Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu

195

200

205

Val Cys His Thr Asn Thr Leu Asn Pro Ala His Gly Arg Gln Val Thr

210

215

220

Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr Lys Ser

225

230

235

240

Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg Asn Cys Arg Ala Pro Cys Asn

245

250

255

Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe Lys Glu Asn Tyr Arg Phe His Ala

260

265

270

Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp Thr Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln

275

280

285

Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn

290

295

300

Ile His Ser Ile His Phe Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys

305

310

315

320

Glu Glu Tyr Lys Met Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu

325

330

335

Thr Val Glu Met Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys
340 345 350

Leu Ile Gly Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val
355 360 365

Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile
370 375 380

Arg Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro
385 390 395 400

Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr
405 410 415

Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile
420 425 430

Ile His Gly Ile Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu
435 440 445

Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Lys Lys Trp
450 455 460

Gln Thr Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe Phe Gly
465 470 475 480

Asn Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn Pro Pro Ile
485 490 495

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser
500 505 510

Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu Asn Ser Cys Ser Met
515 520 525

Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile Ser Asp Ala Gln Ile Thr Ala
530 535 540

Ser Ser Tyr Phe Thr Asn Met Phe Ala Thr Trp Ser Pro Ser Lys Ala
545 550 555 560

Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Ser Asn Ala Trp Arg Pro Gln Val Asn
565 570 575

Asn Pro Lys Glu Trp Leu Gln Val Asp Phe Gln Lys Thr Met Lys Val

580 585 590
 Thr Gly Val Thr Thr Gln Gly Val Lys Ser Leu Leu Thr Ser Met Tyr
 595 600 605

Val Lys Glu Phe Leu Ile Ser Ser Ser Gln Asp Gly His Gln Trp Thr
 610 615 620
 Leu Phe Phe Gln Asn Gly Lys Val Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln Asp
 625 630 635 640
 Ser Phe Thr Pro Val Val Asn Ser Leu Asp Pro Pro Leu Leu Thr Arg
 645 650 655
 Tyr Leu Arg Ile His Pro Gln Ser Trp Val His Gln Ile Ala Leu Arg
 660 665 670

Met Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr
 675 680

<210> 19
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 19

Met Ile Pro Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Pro Gly Thr Leu Cys
 20

<210> 20
 <211> 741
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 20

Ala Glu Gly Thr Arg Gly Arg Ser Ser Thr Ala Arg Cys Ser Leu Phe
 1 5 10 15

Gly Ser Asp Phe Val Asn Thr Phe Asp Gly Ser Met Tyr Ser Phe Ala
 20 25 30
 Gly Tyr Cys Ser Tyr Leu Leu Ala Gly Gly Cys Gln Lys Arg Ser Phe

35	40	45	
Ser Ile Ile Gly Asp Phe Gln Asn Gly Lys Arg Val Ser Leu Ser Val			
50	55	60	
Tyr Leu Gly Glu Phe Phe Asp Ile His Leu Phe Val Asn Gly Thr Val			
65	70	75	80
Thr Gln Gly Asp Gln Arg Val Ser Met Pro Tyr Ala Ser Lys Gly Leu			
85	90	95	
Tyr Leu Glu Thr Glu Ala Gly Tyr Tyr Lys Leu Ser Gly Glu Ala Tyr			
100	105	110	
Gly Phe Val Ala Arg Ile Asp Gly Ser Gly Asn Phe Gln Val Leu Leu			
115	120	125	
Ser Asp Arg Tyr Phe Asn Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asn			
130	135	140	
Ile Phe Ala Glu Asp Asp Phe Met Thr Gln Glu Gly Thr Leu Thr Ser			
145	150	155	160
Asp Pro Tyr Asp Phe Ala Asn Ser Trp Ala Leu Ser Ser Gly Glu Gln			
165	170	175	
Trp Cys Glu Arg Ala Ser Pro Pro Ser Ser Ser Cys Asn Ile Ser Ser			
180	185	190	
Gly Glu Met Gln Lys Gly Leu Trp Glu Gln Cys Gln Leu Leu Lys Ser			
195	200	205	
Thr Ser Val Phe Ala Arg Cys His Pro Leu Val Asp Pro Glu Pro Phe			
210	215	220	
Val Ala Leu Cys Glu Lys Thr Leu Cys Glu Cys Ala Gly Gly Leu Glu			
225	230	235	240
Cys Ala Cys Pro Ala Leu Leu Glu Tyr Ala Arg Thr Cys Ala Gln Glu			
245	250	255	
Gly Met Val Leu Tyr Gly Trp Thr Asp His Ser Ala Cys Ser Pro Val			
260	265	270	
Cys Pro Ala Gly Met Glu Tyr Arg Gln Cys Val Ser Pro Cys Ala Arg			
275	280	285	

Thr Cys Gln Ser Leu His Ile Asn Glu Met Cys Gln Glu Arg Cys Val
290 295 300

Asp Gly Cys Ser Cys Pro Glu Gly Gln Leu Leu Asp Glu Gly Leu Cys
305 310 315 320

Val Glu Ser Thr Glu Cys Pro Cys Val His Ser Gly Lys Arg Tyr Pro
325 330 335

Pro Gly Thr Ser Leu Ser Arg Asp Cys Asn Thr Cys Ile Cys Arg Asn
340 345 350

Ser Gln Trp Ile Cys Ser Asn Glu Glu Cys Pro Gly Glu Cys Leu Val
355 360 365

Thr Gly Gln Ser His Phe Lys Ser Phe Asp Asn Arg Tyr Phe Thr Phe
370 375 380

Ser Gly Ile Cys Gln Tyr Leu Leu Ala Arg Asp Cys Gln Asp His Ser
385 390 395 400

Phe Ser Ile Val Ile Glu Thr Val Gln Cys Ala Asp Asp Arg Asp Ala
405 410 415

Val Cys Thr Arg Ser Val Thr Val Arg Leu Pro Gly Leu His Asn Ser
420 425 430

Leu Val Lys Leu Lys His Gly Ala Gly Val Ala Met Asp Gly Gln Asp
435 440 445

Ile Gln Leu Pro Leu Leu Lys Gly Asp Leu Arg Ile Gln His Thr Val
450 455 460

Thr Ala Ser Val Arg Leu Ser Tyr Gly Glu Asp Leu Gln Met Asp Trp
465 470 475 480

Asp Gly Arg Gly Arg Leu Leu Val Lys Leu Ser Pro Val Tyr Ala Gly
485 490 495

Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Tyr Asn Gly Asn Gln Gly Asp Asp
500 505 510

Phe Leu Thr Pro Ser Gly Leu Ala Glu Pro Arg Val Glu Asp Phe Gly
515 520 525

Asn Ala Trp Lys Leu His Gly Asp Cys Gln Asp Leu Gln Lys Gln His

530 535 540
 Ser Asp Pro Cys Ala Leu Asn Pro Arg Met Thr Arg Phe Ser Glu Glu
 545 550 555 560
 Ala Cys Ala Val Leu Thr Ser Pro Thr Phe Glu Ala Cys His Arg Ala
 565 570 575
 Val Ser Pro Leu Pro Tyr Leu Arg Asn Cys Arg Tyr Asp Val Cys Ser
 580 585 590

 Cys Ser Asp Gly Arg Glu Cys Leu Cys Gly Ala Leu Ala Ser Tyr Ala
 595 600 605
 Ala Ala Cys Ala Gly Arg Gly Val Arg Val Ala Trp Arg Glu Pro Gly
 610 615 620
 Arg Cys Glu Leu Asn Cys Pro Lys Gly Gln Val Tyr Leu Gln Cys Gly
 625 630 635 640
 Thr Pro Cys Asn Leu Thr Cys Arg Ser Leu Ser Tyr Pro Asp Glu Glu
 645 650 655

 Cys Asn Glu Ala Cys Leu Glu Gly Cys Phe Cys Pro Pro Gly Leu Tyr
 660 665 670
 Met Asp Glu Arg Gly Asp Cys Val Pro Lys Ala Gln Cys Pro Cys Tyr
 675 680 685
 Tyr Asp Gly Glu Ile Phe Gln Pro Glu Asp Ile Phe Ser Asp His His
 690 695 700
 Thr Met Cys Tyr Cys Glu Asp Gly Phe Met His Cys Thr Met Ser Gly
 705 710 715 720

 Val Pro Gly Ser Leu Leu Pro Asp Ala Val Leu Ser Ser Pro Leu Ser
 725 730 735
 His Arg Ser Lys Arg
 740

<210> 21

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 21

Ser Leu Ser Cys Arg Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp

1 5 10 15

Asn Leu Arg Ala Glu Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr

20 25 30

Asp Leu Glu Cys Met Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro

35 40 45

Pro Gly Met Val Arg His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys

50 55 60

Pro Cys Phe His Gln Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys

65 70 75 80

Ile Gly Cys Asn Thr Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr

85 90 95

Asp His Val Cys Asp Ala Thr

100

<210> 22

<211> 374

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 22

Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly Leu Lys

1 5 10 15

Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr Val Leu Val Gln Asp Tyr Cys

20 25 30

Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys Gly Cys

35 40 45

Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu Val Glu

50 55 60

Gly Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys Arg Pro

65 70 75 80

Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val Val Glu Ser Gly Arg Tyr Ile

85 90 95
 Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser Val Val Trp Asp Arg His Leu
 100 105 110

Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Gln Thr Tyr Gln Glu Lys Val Cys Gly
 115 120 125

Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln Asn Asn Asp Leu Thr Ser Ser
 130 135 140

Asn Leu Gln Val Glu Glu Asp Pro Val Asp Phe Gly Asn Ser Trp Lys
 145 150 155 160

Val Ser Ser Gln Cys Ala Asp Thr Arg Lys Val Pro Leu Asp Ser Ser
 165 170 175

Pro Ala Thr Cys His Asn Asn Ile Met Lys Gln Thr Met Val Asp Ser
 180 185 190

Ser Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val Phe Gln Asp Cys Asn Lys Leu
 195 200 205

Val Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val Cys Ile Tyr Asp Thr Cys Ser
 210 215 220

Cys Glu Ser Ile Gly Asp Cys Ala Ala Phe Cys Asp Thr Ile Ala Ala
 225 230 235 240

Tyr Ala His Val Cys Ala Gln His Gly Lys Val Val Thr Trp Arg Thr
 245 250 255

Ala Thr Leu Cys Pro Gln Ser Cys Glu Glu Arg Asn Leu Arg Glu Asn
 260 265 270

Gly Tyr Glu Ala Glu Trp Arg Tyr Asn Ser Cys Ala Pro Ala Cys Gln
 275 280 285

Val Thr Cys Gln His Pro Glu Pro Leu Ala Cys Pro Val Gln Cys Val
 290 295 300

Glu Gly Cys His Ala His Cys Pro Pro Gly Lys Ile Leu Asp Glu Leu
 305 310 315 320

Leu Gln Thr Cys Val Asp Pro Glu Asp Cys Pro Val Cys Glu Val Ala
 325 330 335

Gly Arg Arg Phe Ala Ser Gly Lys Lys Val Thr Leu Asn Pro Ser Asp
340 345 350
Pro Glu His Cys Gln Ile Cys His Cys Asp Val Val Asn Leu Thr Cys
355 360 365

Glu Ala Cys Gln Glu Pro
370

<210> 23

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 23

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly

225

<210> 24

<211> 291

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthesized

<400> 24

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

Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
20 25 30

Glu Ser Gly Pro Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro
35 40 45

Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr
50 55 60

Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
65 70 75 80

Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
85 90 95

Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu
100 105 110

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

115 120 125

 Ser Thr Glu Glu Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr Ser Thr Glu Glu
 130 135 140
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Thr Ser Glu
 145 150 155 160
 Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 165 170 175
 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro Glu Ser Gly Pro
 180 185 190

 Gly Ser Glu Pro Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Glu Pro
 195 200 205
 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Ser Pro Ala Gly Ser Pro Thr
 210 215 220
 Ser Thr Glu Glu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 225 230 235 240
 Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro Gly Ser Glu Pro
 245 250 255

 Ala Thr Ser Gly Ser Glu Thr Pro Gly Thr Ser Glu Ser Ala Thr Pro
 260 265 270
 Glu Ser Gly Pro Gly Thr Ser Thr Glu Pro Ser Glu Gly Ser Ala Pro
 275 280 285
 Ala Ser Ser
 290