



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0016756
(43) 공개일자 2016년02월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/48 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)
(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)
A61K 38/48 (2013.01)
A61K 38/4886 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7028432
(22) 출원일자(국제) 2014년03월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년10월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/026747
(87) 국제공개번호 WO 2014/151968
국제공개일자 2014년09월25일
(30) 우선권주장
61/794,659 2013년03월15일 미국(US)

(71) 출원인
박스알타 인코퍼레이티드
미국, 일리노이즈 60015, 배녹번, 1200 레이크사
이드 드라이브
박스알타 게엠베하
스위스 8152 글라트파르크 (오프피콘) 투르가우에
르슈트라쎄 130
(72) 발명자
쉬비츠 알렉산드라 나탈리
오스트리아 아-1020 비엔나 세바스티안 크나이프
가쎄 9/19
힐리에글 베르너
오스트리아 아-2571 알텐마르크/트리스팅 텐베르
크 93
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 류현경

전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 ADAMTS13의 피하 투여

(57) 요약

본 발명은 ADAMTS13 및 VWF 기능이상과 관련된 질환 또는 병태를 치료하기 위한 ADAMTS13 제형의 피하 투여 방법
에 관한 것이다. 더욱이, 피하로 투여되는 ADAMTS13 제형의 예상외로 높은 생체이용률의 증거가 본원에
제공된다.

(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)

A61K 9/0019 (2013.01)

C12N 9/6489 (2013.01)

(72) 발명자

플라이마우어 바바라

오스트리아 아-1020 비엔나 외클린스트라쎄 102/10

로텐스타이너 한스페터

오스트리아 1020 비엔나 하이드가쎄 10/17

무치쉬 에바-마리아

오스트리아 1080 빈 랑게 가쎄 5-7/18

특허청구의 범위

청구항 1

포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법으로서, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 이를 필요로 하는 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 체중 킬로그램당 20 내지 4,000 활성 유닛인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 혈액 응고 장애는 선천적 TTP, 획득된 TTP, 뇌 경색, 심근경색증, 허혈성/재관류 손상, 심정맥 혈전증, 및 패혈증-관련된 파종성 혈관내 응고로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 50-80%인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 4

청구항 1 또는 2에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 50%인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 5

청구항 1 또는 2에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 55%인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 6

청구항 1 또는 2에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 60%인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 7

청구항 1 또는 2에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 65%인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 8

청구항 1 또는 2에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 70%인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 9

청구항 1 또는 2에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 75%인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 10

청구항 1 또는 2에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 80%인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 11

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈액 응고 장애는 선천적 TTP인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 12

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적으로 효과적인 양은 체중 킬로그램당 적어도 20-160 활성 유닛을 포함하는, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 13

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 출혈 에피소드는 획득된 TTP인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 치료적으로 효과적인 양은 체중 킬로그램당 40 내지 2,000 활성 유닛인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 15

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 출혈 에피소드는 뇌 경색 및/또는 허혈 재관류 손상인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 치료적으로 효과적인 양은 체중 킬로그램당 40 내지 4,000 활성 유닛인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 17

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 출혈 에피소드는 심근경색증 및/또는 허혈 재관류 손상인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 치료적으로 효과적인 양은 체중 킬로그램당 40 내지 2000 활성 유닛인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 19

청구항 1 내지 18 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADAMTS13은 매달, 격주, 매주, 매주 2회, 매일, 매 12 시간마다, 매 8 시간마다, 매 6 시간마다, 매 4 시간마다, 또는 매 2 시간마다 단일 볼러스 주사로 투여되는, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 20

청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADAMTS13은 재조합 ADAMTS13인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 21

청구항 1 내지 19 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADAMTS13은 혈장 유도된 ADAMTS13인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 22

청구항 1 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADAMTS13은 인간 ADAMTS13인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 23

청구항 1 내지 22 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 24

청구항 1 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 투여 준비된 안정한 수용액인, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 25

청구항 1 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 동결건조되는, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 조성물은 투여 전 주사에 적합한 약제학적으로 허용가능한 비히클로 재구성되는, 포유동물에서 혈액 응고 장애의 치료 방법.

청구항 27

포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법으로서, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 이를 필요로 하는 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 체중 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 표준 정맥내 용량의 적어도 120-300%의 양을 포함하는, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 특정 징후는 선천적 TTP이고, 상기 표준 정맥내 용량은 체중 킬로그램당 10 내지 80 활성 유닛인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 29

청구항 27에 있어서, 상기 특정 징후는 획득된 TTP이고 상기 표준 정맥내 용량은 체중 킬로그램당 20 내지 1,000 활성 유닛인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 30

청구항 27에 있어서, 상기 특정 징후는 심근경색증 및/또는 허혈 재관류 손상이고 상기 표준 정맥내 용량은 체중 킬로그램당 20 내지 2000 활성 유닛인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 31

청구항 27에 있어서, 상기 특정 징후는 뇌 경색 및/또는 허혈 재관류 손상이고 상기 표준 정맥내 용량은 체중 킬로그램당 20 내지 2,000 활성 유닛인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 32

청구항 27 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 50-80%인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 33

청구항 27 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 50%인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 34

청구항 27 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 55%인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 35

청구항 27 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해

정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 60%인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 36

청구항 27 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 65%인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 37

청구항 27 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 70%인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 38

청구항 27 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 75%인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 39

청구항 27 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 피하 투여 후 상기 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 80%인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 40

청구항 27 내지 39 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADAMTS13은 매달, 격주, 매주, 매주 2회, 매일, 매 12 시간마다, 매 8 시간마다, 매 6 시간마다, 매 4 시간마다, 또는 매 2 시간마다 단일 볼러스 주사로 투여되는, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 41

청구항 27 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADAMTS13은 재조합 ADAMTS13인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 42

청구항 27 내지 40 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADAMTS13은 혈장 유도된 ADAMTS13인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 43

청구항 27 내지 42 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADAMTS13은 인간 ADAMTS13인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 44

청구항 27 내지 43 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 45

청구항 27 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 투여 준비된 안정한 수용액인, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 46

청구항 27 내지 44 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 동결건조되는, 포유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

청구항 47

청구항 46에 있어서, 상기 조성물은 투여 전 주사에 적합한 약제학적으로 허용가능한 비히클로 재구성되는, 포

유동물에서 출혈 에피소드의 치료 방법.

명세서

기술분야

관련 출원에 대한 교차참조

본원은 U.S. 가특허 출원 시리즈 번호 61/794,659 (2013년 3월 15일 출원)를 우선권으로 주장하며, 그것의 개시 내용은 이로써 그 전체가 참고로 다목적으로 본원에 편입되어 있다.

배경기술

ADAMTS (트롬보스폰딘 유형 I 모티프를 갖는 디신테그린 및 메탈로프로테이나제) 단백질은 아연-의존적 촉매 도메인, 시스테인-풍부 도메인, 디신테그린-유사 도메인, 및 적어도 하나의, 및 대개의 경우 다중, 트롬보스폰딘 유형 I 반복체를 포함하는, 다수의 보존된 도메인을 함유하는 메탈로프로테이나제의 패밀리아 (검토를 위해, Nicholson 등, BMC Evol Biol. 2005 Feb. 4; 5(1):11 참고). 메탈로프로테이나제의 ADAM 및 MMP 패밀리와 진화론적으로 관련된 이들 단백질 (Jones G C, Curr Pharm Biotechnol. 2006 February ;7(1):25-31)은 하기를 포함하는 수많은 질환 및 병태와 연관된 분비 효소이다: 혈전성 혈소판감소성 자반병 (TTP) (Moake J L, Semin Hematol. 2004 January ;41(1):4-14), 결합 조직 장애, 암, 염증 (Nicholson 등), 및 심각한 열원충 열대열 말라리아 (Larkin 등, PLoS Pathog. 2009 March ;5(3):e1000349). 이들 연관성 때문에, ADAMTS 효소는 수많은 병리학에 대한 잠재적 치료 표적으로 인식되었다 (Jones G C, Curr Pharm Biotechnol. 2006 February;7(1):25-31).

하나의 ADAMTS 패밀리아 멤버인, ADAMTS13은 잔기 Tyr 1605 및 Met 1606 사이에 폰빌레브란트 인자 (vWF)를 절단한다. ADAMTS13 활성의 손실은 하기와 같은 수많은 병태와 연관되었다: TTP (Moake J L, Semin Hematol. 2004 January ;41(1):4-14), 급성 및 만성적 염증 (Chauhan 등, J Exp Med. 2008 Sep. 1 ;205(9):2065-74), 및 가장 최근에는, 심각한 열원충 열대열 말라리아 (Larkin 등, PLoS Pathog. 2009 March;5(3):e1000349).

혈전성 혈소판감소성 자반병 (TTP)은 다양한 정도의 조직 허혈 및 경색을 유발할 수 있는 혈전성 미세혈관병증, 혈소판감소증 및 미세혈관 혈전증을 특징으로 하는 장애이다. 임상적으로, TTP 환자는 혈소판감소증, 분열적혈구 (적혈구의 단편) 및 상승된 락테이트 탈수소효소 수준과 같은 증상으로 진단된다 (Moake J L. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med. 2002 ; 347:589-600; Moake J L. von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol. 2004 ; 41:4-14; Sadler J E, Moake J L, Miyata T, George J N. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program). 2004 : 407-423; Sadler J E. New concepts in von Willebrand disease. Annu Rev Med. 2005; 56:173-191).

2가지 주요 유형의 TTP가 존재한다: 획득된 TTP (비선천적/특발성) 및 가족성 TTP (선천적) (Tsai H M, Lian E C. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J. Med. 1998; 339:1585-1594; Furlan M, Lammle B. Deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Baillieres Clin Haematol. 1998; 11:509-514). ADAMTS13 유전자에서의 유전적 돌연변이는 가족성 형태의 TTP를 유발하며 반면에 획득된 TTP를 지닌 사람은 돌연변이를 갖지 않는다. 오히려, 획득된 TTP는 특이적 항체의 생산을 특징으로 한다.

1982년에, Moake 등은 만성적 재발성 TTP를 지닌 환자의 혈장에서 유래없는 거대 폰빌레브란트 인자 (UL-vWF) 다량체를 발견하였다 (Moake J L, Rudy C K, Troll J H, Weinstein M J, Colannino N M, Azocar J, Seder R H, Hong S L, Deykin D. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 1982 ; 307:1432-1435). UL-vWF 및 TTP 사이의 관련성은, TTP로 고통 받는 대부분의 환자가 vWF를 절단하는 현재 ADAMTS13인 것으로 공지된 혈장 메탈로프로테아제가 결핍되어 있다는 Furlan 등, 및 Tsai 및 Lian에 의한 독립적인 조사결과로 지지를 얻었다 (Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wassmer M, Sandoz P, Laemmle B. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 1997 ; 89:3097-3103; Tsai H M, Sussman, I I, Ginsburg D, Lankhof H, Sixma J J, Nagel R L. Proteolytic cleavage of recombinant type 2A von Willebrand factor mutants R834W and R834Q: inhibition by doxycycline and by monoclonal antibody VP-1. Blood. 1997 ; 89:1954-1962; Tsai H M, Lian E C.

Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998 ; 339:1585-1594).

[0008]

ADAMTS13 프로테아제는 주로 간에 의해 생산되는 190 kDa 당화된 단백질이다 (Levy G G, Nichols W C, Lian E C, Foroud T, McClintick J N, McGee B M, Yang A Y, Siemieniak D R, Stark K R, Gruppo R, Sarode R, Shurin S B, Chandrasekaran V, Stabler S P, Sabio H, Bouhassira E E, Upshaw J D, Jr., Ginsburg D, Tsai H M. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 2001 ; 413:488-494; Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood.* 2001 ; 98:1662-1666; Zheng X, Chung D, Takayama T K, Majerus E M, Sadler J E, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem.* 2001 ; 276:41059-41063; Soejima K, Mimura N, Hirashima M, Maeda H, Hamamoto T, Nakagaki T, Nozaki C. A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease; *J Biochem (Tokyo).* 2001 ; 130:475-480; Gerritsen H E, Robles R, Lammle B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor-cleaving protease. *Blood.* 2001 ; 98:1654-1661).

[0009]

ADAMTS13 유전자에서의 돌연변이는 TTP를 유발하는 것으로 나타났다 (Levy G G, Nichols W C, Lian E C, Foroud T, McClintick J N, McGee B M, Yang A Y, Siemieniak D R, Stark K R, Gruppo R, Sarode R, Shurin S B, Chandrasekaran V, Stabler S P, Sabio H, Bouhassira E E, Upshaw J D, Jr., Ginsburg D, Tsai H M. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 2001 ; 413:488-494). ADAMTS-13 활성을 억제하는 자가항체에 의해 종종 야기되는 특발성 TTP는 성인 및 소아에서 발생하는 더 공통의 장애이며 환자 중 11-36%에서 규칙적 간격으로 재발할 수 있다 (Tsai H M, Lian E C. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998 ; 339:1585-1594; Furlan M, Lammle B. Deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease in familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Baillieres Clin Haematol.* 1998 ; 11:509-514).

[0010]

비중화 자가항체는 또한 순환으로부터 청소를 유도하여 ADAMTS 활성을 억제할 수 있었다 (Scheifflinger F, Knobl P, Trattner B, Plaimauer B, Mohr G, Dockal M, Dorner F, Rieger M. Nonneutralizing IgM and IgG antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003 ; 102:3241-3243). 건강한 성인에서 혈장 ADAMTS13 활성은 50% 내지 178%의 범위이다 (Moake J L. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Arch Pathol Lab Med.* 2002 ; 126:1430-1433). 가측성 또는 획득된 TTP를 지닌 대부분의 환자에서, 혈장 ADAMTS13 활성은 부재하거나 정상치의 5% 미만이다. 치료하지 않으면 사망률은 90%를 초과하지만, 혈장 요법은 사망률을 약 20%로 감소시켰다 (Moake J L. Thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Arch Pathol Lab Med.* 2002 ; 126:1430-1433).

[0011]

거핵구 및 내피 세포에서 합성된 vWF는 초거대 vWF (UL-vWF)로서 각각 혈소판--과립 및 와이벨-팔레이드 바디 (Weibel-Palade body)에서 저장된다 (Moake J L, Rudy C K, Troll J H, Weinstein M J, Colanino N M, Azocar J, Seder R H, Hong S L, Deykin D. Unusually large plasma factor VIII:von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1982 ; 307:1432-1435; Wagner D D, Olmsted J B, Marder V J. Immunolocalization of von Willebrand protein in Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *J Cell Biol.* 1982; 95:355-360; Wagner D D, Bonfanti R. von Willebrand factor and the endothelium. *Mayo Clin Proc.* 1991 ; 66:621-627; Sporn L A, Marder V J, Wagner D D. von Willebrand factor released from Weibel-Palade bodies binds more avidly to extracellular matrix than that secreted constitutively. *Blood.* 1987 ; 69:1531-1534; Tsai H M, Nagel R L, Hatcher V B, Sussman, I I. Endothelial cell-derived high molecular weight von Willebrand factor is converted into the plasma multimer pattern by granulocyte proteases. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 ; 158:980-985; Tsai H M, Nagel R L, Hatcher V B, Sussman, I I. Multimeric composition of endothelial cell-derived von Willebrand factor. *Blood.* 1989 ; 73:2074-2076). 일단 내피 세포로부터 분리되면, 이들 UL-vWF 다량체는 vWF 분자 내의 특이적 절단 부위에서 순환 중 ADAMTS13에 의해 일련의 더 작은 다량체로 절단된다 (Tsai H M, Nagel R L, Hatcher V B, Sussman, I I. Endothelial cell-derived high molecular weight

von Willebrand factor is converted into the plasma multimer pattern by granulocyte proteases. Biochem Biophys Res Commun. 1989 ; 158:980-985; Dent J A, Galbusera M, Ruggeri Z M. Heterogeneity of plasma von Willebrand factor multimers resulting from proteolysis of the constituent subunit. J Clin Invest. 1991 ; 88:774-782; Furlan M, Robles R, Affolter D, Meyer D, Baillod P, Lammle B. Triplet structure of von Willebrand factor reflects proteolytic degradation of high molecular weight multimers. Proc Natl Acad Sci USA. 1993 ; 90:7503-7507).

[0012] ADAMTS13은 성숙한 vWF 서브유닛의 중심 A2 도메인 중 Tyr842-Met843 결합에서 절단하고 활성을 위해 아연 또는 칼슘을 필요로 한다 (Dent J A, Berkowitz S D, Ware J, Kasper C K, Ruggeri Z M. Identification of a cleavage site directing the immunochemical detection of molecular abnormalities in type IIA von Willebrand factor. Proc Natl Acad Sci USA. 1990 ; 87:6306-6310). vWF exists in "ball-of-yarn" and filamentous form as seen by electron microscopy (Slayter H, Loscalzo J, Bockenstedt P, Handin R I. Native conformation of human von Willebrand protein. Analysis by electron microscopy and quasi-elastic light scattering. J Biol. Chem. 1985 ; 260:8559-8563). 더욱이, 원자력 현미경검사에 의해, vWF가 정적 조건하에서는 구상 형태로 존재하고 전단 응력으로의 노출 후에는 접하지 않은 섬유상 상태로 존재한다는 것을 확증한다 (Siedlecki C A, Lestini B J, Kottke-Marchant K K, Eppell S J, Wilson D L, Marchant R E. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. Blood. 1996 ; 88:2939-2950). 이것은 또한 vWF 필라멘트의 한쪽 말단이 표면에 고정되는 경우 생체내에서 일어날 수 있다.

[0013] TTP 환자의 혈전은 아주 적은 섬유소 및 주로 vWF 및 혈소판으로 구성되며, 이는 vWF-매개된 혈소판 응집이 혈전증의 원인임을 시사한다 (Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T, Suzumiya J, Kaketani K. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. Thromb Res. 1985 ; 38:469-479). 재발성 TTP를 지닌 환자는 혈장에서 초대형 다량체를 갖는다. UL-vWF 다량체는, 억제제 (항-ADAMTS 13 Ab)의 지속성이 ADAMTS13 활성을 감소시키기 때문에 경시적으로 축적된다. UL-vWF 다량체는 과반응성이고 전단 응력으로 인해 접하지 않게 되어 혈소판 응집을 유발하고, 결국 혈관내 혈전증을 유발한다 (Tsai H M. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. J Mol Med. 2002 ; 80:639-647; Tsai H M. Deficiency of ADAMTS-13 in thrombotic and thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2003; 1:2038-2040; discussion 2040-2035).

[0014] ADAMTS13 결핍으로 인해 혈장 중 과-반응성 UL-vWF 다량체의 존재는 관상동맥 심장병과 연관된 동맥 혈전증의 위험 증가와 관련될 수 있다고 여겨진다. 더욱이, ADAMTS13은 뇌 경색, 심근경색증, 허혈성/재관류 손상, 심정맥 혈전증, 및 파종성 혈관내 응고와 연관되었다. 따라서, ADAMTS13 및 VWF 기능이상과 관련된 다양한 질환 및 병태의 치료에 적합한 ADAMTS13 단백질의 약제학적 제형에 대한 필요성이 존재한다.

[0015] 그러나, 매우 크고 불안정한 분자 예컨대 ADAMTS13을 포함하는 약제학적 제형은 일반적으로 정맥내로만 투여될 수 있다. 이것은 그와 같은 약제학적 제형이 피하로, 근육내로, 및 진피내로 주어진 때 불충분한 흡수 및 심각한 분해로 인해 통상적으로 아주 낮은 생체이용률을 나타내기 때문이다. 따라서, 낮은 생체이용률로 인해, 거대하고 불안정한 단백질은 통상적으로 혈류로 직접 이용가능하도록 정맥내로 투여된다.

[0016] ADAMTS13이 ADAMTS13 및 VWF 기능이상과 관련된 다양한 질환 및 병태를 치료하도록 정맥내로 투여될 수 있지만, 그것은 불편하고 환자가 취급하기 쉽지 않다. 특히, ADAMTS13 제형은 종종 환자의 생존 기간 전체에 걸쳐서 규칙적으로 투여된다. 예를 들면, 가족성 (선천적) TTP를 지닌 환자는 생애 첫 해에 정맥내 ADAMTS13에 의한 치료를 개시한다. 따라서, ADAMTS13의 약제학적 조성물을 피하로 투여하는 것이 유리할 것이다. 그러나, 피하로 투여되는 거대하고 불안정한 단백질 제형의 낮은 생체이용률은 그와 같은 피하 제형의 발달을 막았다.

[0017] 이전의 연구는, 피하 투여에 적합한 어떤 응고 인자 VII, VIII, 및 IX를 보고했다. 예를 들면, PCT/SE95/00348은, 첨가물 예컨대 가수분해된 젤라틴, 하이알루론산, 및 대두 오일 에멀전을 함유하는 고순도인 인자 VIII 제형을 보고한다. 정제 및 첨가물은 인자 VIII 제형을 고도로 농축시켰다. 이러한 고농축 제형은 정맥내 투여 후 생체이용률과 비교하여 피하, 근육내, 또는 진피내 투여 후 적어도 약 15%, 적당하게는 적어도 약 30%의 생체이용률을 초래했다. 그러나, 정맥내 투여와 비교하여 피하 투여의 15-30% 생체이용률은 여전히 매우 낮은 ADAMTS13 장애의 치료시 효과적이지 않을 것이다.

[0018] 더욱이, 이전의 연구는 거대하고 불안정한 단백질의 피하 투여를 위한 일반적인 원리를 제공하지 않는다. 오히려, 이전의 연구는, 거대하고 불안정한 단백질의 피하 약제학적 조성물이 피하 투여에 필요한 생체이용률이 부족하기 때문에 이러한 조성물을 제조하기 어렵다는 증거를 제시한다.

- [0019] ADAMTS13 및 VWF 기능이상과 관련된 질환 또는 병태를 치료하기 위해 ADAMTS13 제형을 피하로 투여하는 방법이 본원에 기재된다. 구체적으로, 피하로 투여되는 ADAMTS13의 최대 대략 70%까지의 예상외로 높은 생체이용률의 증거가 본원에 제공된다.
- [0020] **발명의 간단한 요약**
- [0021] 일 측면에서, 본 개시내용은 포유동물에서 혈액 응고 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 이를 필요로 하는 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 킬로그램당 20-4000 활성 유닛을 포함한다.
- [0022] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 응고 장애는 선천적 TTP, 획득된 TTP, 뇌 경색, 심근경색증, 허혈성/재관류 손상, 심정맥 혈전증, 및 폐혈증-관련된 파종성 혈관내 응고로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0023] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 50-80%이다.
- [0024] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 50%이다.
- [0025] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 55%이다.
- [0026] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 60%이다.
- [0027] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 65%이다.
- [0028] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 70%이다.
- [0029] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 75%이다.
- [0030] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 80%이다.
- [0031] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 출혈 에피소드는 선천적 TTP이다.
- [0032] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 치료적으로 효과적인 양은 킬로그램당 적어도 20-160 활성 유닛을 포함한다.
- [0033] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 출혈 에피소드는 획득된 TTP이다.
- [0034] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 치료적으로 효과적인 양은 킬로그램당 적어도 40-2000 활성 유닛을 포함한다.
- [0035] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 출혈 에피소드는 뇌 경색 및/또는 허혈 재관류 손상이다.
- [0036] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 치료적으로 효과적인 양은 킬로그램당 적어도 40-4000 활성 유닛을 포함한다.
- [0037] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 출혈 에피소드는 심근경색증 및/또는 허혈 재관류 손상이다.
- [0038] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 치료적으로 효과적인 양은 킬로그램당 적어도 40-2000 활성 유닛을 포함한다.
- [0039] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, ADAMTS13은 매달, 격주, 매주, 매주 2회, 매일, 매 12 시간마다, 매 8 시간마다, 매 6 시간마다, 매 4 시간마다, 또는 매 2 시간마다 단일 볼러스 주사로 투여된다.
- [0040] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, ADAMTS13은 재조합 ADAMTS13이다.
- [0041] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, ADAMTS13은 혈장 유도된 ADAMTS13이다.

- [0042] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 포유동물은 인간이다.
- [0043] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 본 조성물은 투여 준비된 안정한 수용액이다.
- [0044] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 본 조성물은 동결건조된다.
- [0045] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 본 조성물은 주사에 적합한 약제학적으로 허용가능한 비히클로 재구성된다.
- [0046] 일 측면에서, 본 개시내용은 포유동물에서 출혈 에피소드를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 이를 필요로 하는 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 킬로그램당 활성 유닛으로 측정될 때 특정 징후에 대한 표준 정맥내 용량의 적어도 120-300%의 양을 포함한다.
- [0047] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 특정 징후는 선천적 TTP이고 표준 정맥내 용량은 킬로그램당 10-80 활성 유닛이다.
- [0048] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 특정 징후는 획득된 TTP이고 표준 정맥내 용량은 킬로그램당 20-1000 활성 유닛이다.
- [0049] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 특정 징후는 심근경색증 및/또는 허혈 재관류 손상이고 표준 정맥내 용량은 킬로그램당 20-2000 활성 유닛이다.
- [0050] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 특정 징후는 뇌 경색 및/또는 허혈 재관류 손상이고 표준 정맥내 용량은 킬로그램당 20-2000 활성 유닛이다.
- [0051] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 50-80%이다.
- [0052] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 50%이다.
- [0053] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 55%이다.
- [0054] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 60%이다.
- [0055] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 65%이다.
- [0056] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 70%이다.
- [0057] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 75%이다.
- [0058] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 80%이다.
- [0059] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, ADAMTS13은 매달, 격주, 매주, 매주 2회, 매일, 매 12 시간마다, 매 8 시간마다, 매 6 시간마다, 매 4 시간마다, 또는 매 2 시간마다 단일 볼러스 주사로 투여된다.
- [0060] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, ADAMTS13은 재조합 ADAMTS13이다.
- [0061] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, ADAMTS13은 혈장 유도된 ADAMTS13이다.
- [0062] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 포유동물은 인간이다.
- [0063] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 본 조성물은 투여 준비된 안정한 수용액이다.
- [0064] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 본 조성물은 동결건조된다.
- [0065] 본원에 제공된 방법의 일 구현예에서, 본 조성물은 주사에 적합한 약제학적으로 허용가능한 비히클로 재구성된

다.

[0066] **도면의 간단한 설명**

[0067] 도 1. 도 1은 ADAMTS13 활성의 평균 혈장 농도를 보여준다. s.c. 투여 후 중앙 T_{max} 는 ADAMTS13 활성에 대해 24h 이었다.

[0068] 도 2. 도 2는 ADAMTS13 활성의 평균 혈장 농도를 보여준다. s.c. 투여 후 중앙 T_{max} 는 ADAMTS13 항원에 대해 28h 이었다.

[0069] 도 3. 도 3은 개별 동물에 대해 관측된 (원형) 및 예상된 농도 (실선)를 보여준다. i.v. 투여 후 농도는 2-구획 모델을 이용하여 피팅되었고 반면에 s.c. 투여 후 농도는 1차 흡수 및 1차 제거에 의한 1-구획 모델을 이용하여 피팅되었다. 두 모델은 추정된 일정한 내인성 ADAMTS13 활성을 모델링하기 위해 추가의 공변량을 포함시켜 변형되었다.

[0070] 도 4. 도 4는 경계선 값에 대해 조정된 관측된 농도 및 개별 동물에 대해 상응하는 예상 농도를 보여준다. i.v. 투여 후 농도는 2-구획 모델을 이용하여 예상되었고 반면에 s.c. 투여 후 농도는 1차 흡수 및 1차 제거에 의한 1-구획 모델을 이용하여 예상되었다.

[0071] **발명의 상세한 설명**

[0072] **도입**

[0073] ADAMTS13 (A13)은 폰빌레브란트 인자 (VWF) 다량체를 절단하고 혈소판 응집시 그것의 활성을 하향 조절하는 혈장 메탈로프로테아제이다. ADAMTS13은 선천적 혈전성 혈소판감소성 자반병 (TTP), 획득된 TTP, 뇌 경색, 심근경색증, 허혈성/재관류 손상, 심정맥 혈전증, 및 파종성 혈관내 응고 (DIC) 예컨대 패혈증-관련된 DIC와 같은 응고 장애와 관련된다.

[0074] 이들 응고 장애의 현재 치료는 ADAMTS13 제형의 정맥내 투여를 수반한다. ADAMTS13이 거대 단백질이고 피하 투여에 적합한 생체이용률이 높은 제형에서 거대 단백질이 일반적으로 안정하지 않기 때문에 치료는 현재 정맥내 투여로 제한된다. 성숙한 ADAMTS13은 약 145 kDa의 계산된 분자량을 갖고, 반면에 정제된 혈장-유도된 ADAMTS13은 약 180 kDa의 분명한 분자량을 가지며, 이것은 아마 TSP1 반복체에서 10개의 잠재적 N-당화 부위, 및 몇 개의 O-당화 부위 및 1개의 C-만노실화 부위에 대한 본 공통 서열과 일치하는 번역후 변형 때문일 것이다.

[0075] 거대하고 불안정한 단백질 및 분자 예컨대 ADAMTS13은, 피하로 투여될 때 제형의 생체이용률이 낮기 때문에 일반적으로 정맥내 투여로 제한된다. 예를 들면, 이전의 연구는, 170 내지 300kDa 단백질인 인자 VIII가 전형적으로 정맥내로 투여되며, 이는 인자 VIII 제형이 보통 피하로, 근육내로 또는 진피내로 투여될 때 불충분한 흡수 및 심각한 분해로 인해 아주 낮은 생체이용률을 나타내기 때문이라고 보고한다. 참고 PCT/SE95/00348.

[0076] 예를 들면, 분해를 방지하고 흡수를 증가시키는데 사용되는 첨가물로서 나트륨 시트레이트의 존재 및 부재 하에 근육내로 주사되는 인자 VIII 농축물은 정상 혈장 수준의 단지 1.4%의 최대 순환 수준을 가져온다고 보고했다 (Pool et al, New England J. Medicine, vol. 275, no. 10, p. 547-548, 1966). 상기 연구는 그와 같은 시트레이트가 상기 제제에 부가되었는지 여부와 무관하게 순환 중 회복된 활성에서의 유의미한 차이가 없음을 추가로 나타냈다. 이후 연구에서, 고-순도 인자 VIII를 혈우병 개 및 인간 지원자에게 근육내로 투여했다 (Johnson et al, Br. J. Hematology, vol. 21, p. 21-41, 1971). 상기 용량은 Pool 등에 의해 사용된 용량보다 훨씬 더 컸지만, 개에게도 인간 지원자에게도 혈장 인자 VIII 수준의 유의미한 상승을 보여주지 못했다. 사실상, 혈우병 인간 지원자에서 혈장 인자 VIII 농도는 정상 혈장 수준의 1% 미만으로 유지되었고, 즉, 심각한 혈우병 A는 심지어 생체이용률을 증가시키는 첨가물의 부재 하에서 투여 후에도 우세했다.

[0077] 분해되지 않고 거대한, 불안정한 단백질 예컨대 인자 VIII 및 ADAMTS13과 같이 응집하지 않는 작은 단백질 예컨대 인자 IX의 피하 전달에서 몇몇 성공이 있었다. 예를 들면, 첨가물 없이 인자 IX의 피하 투여는 문헌 (참고: Berettini 등, "Subcutaneous factor IX administration to patients with hemophilia B," Am. J. Hematology, 47(1):61-62, 1994)으로부터 공지되어 있다. 그러나, 심지어 단지 56 kDa의 인자 IX도 좋지 못한 매우 느린 순환으로의 수송을 나타냈다.

[0078] 상기 기재된 바와 같이 단백질 예컨대 인자 VIII 및 IX의 낮은 생체이용률로 인해, 거대하고 불안정한 단백질의 피하 전달 방법은 일반적으로 추구되지 않는다. 오히려, 그와 같은 단백질은 보통 정맥내로 주여지고, 이로써 제형은 혈류에서 직접 이용가능하다. 그러나, 피하 투여가 최소의 침습성 투여 방식이기 때문에 약제가 피하로

주어질 수 있다면 유리하게 될 것이다. 피하 투여는 또한 단기 및 장기간 요법에 사용될 수 있는 가장 다용도의 투여 방식이다. 피하 투여는 주사로 또는 피부 표면 밑에 지속적이고 적기 방출되는 디바이스의 이식에 의해 수행될 수 있다. 주사 부위 또는 디바이스는 다중 주사 또는 디바이스가 필요한 경우 순환될 수 있다.

[0079] 따라서, 피하 제형은, 특히 상기 제형이 전체 생애 (예를 들면, 아이의 생애 첫 해와 같이 일찍 개시함) 동안 규칙적으로 복용되어야 할 수 있으므로 환자가 취급하기에 훨씬 용이하다. 더욱이, 피하 전달의 용이성 및 속도는 환자의 수용상태 증가시키고 필요할 때 약물치료에 더 신속하게 접근할 수 있게 한다. 따라서, ADAMTS13의 피하 제형에 대한 이점 및 필요성이 있다.

[0080] 본 발명은 정제된 ADAMTS 단백질의 액체 및 동결건조된 제형을 피하로 투여하는 성공적인 방법의 예기치 못한 발견을 토대로 한다.

[0081] **정의**

[0082] 본원에서 사용된 바와 같이, "ADAMTS13" 또는 "A13"은 잔기 Tyr 1605 및 Met 1606 사이의 폰빌레브란트 인자 (vWF)를 절단하는 ADAMTS (트롬보스폰딘 유형 I 모티프를 갖는 메탈로프로테이나제 및 디신테그린) 패밀리의 메탈로프로테아제를 나타낸다. 본 발명의 맥락에서, "ADAMTS13 단백질"은 임의의 ADAMTS13 단백질, 예를 들면, 포유동물 예컨대 영장류, 인간 (NP620594), 원숭이, 토끼, 돼지, 소 (XP610784), 설치류, 마우스 (NP001001322), 랫트 (XP342396), 햄스터, 게르빌, 개과, 고양이, 개구리 (NP001083331), 닭 (XP415435) 유래의 ADAMTS13, 및 그것의 생물학적 활성 유도체를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "ADAMTS13 단백질"은 재조합 및 혈장 유도된 ADAMTS13 단백질을 나타낸다. 활성을 갖는 돌연변이체 및 변이체 ADAMTS13 단백질이 ADAMTS13 단백질의 기능적 단편 및 융합 단백질로서 또한 포함된다. 더욱이, 본 발명의 ADAMTS13 단백질은 정제, 검출, 또는 둘 모두를 용이하게 하는 태그를 추가로 포함할 수 있다. 본원에 기재된 ADAMTS13 단백질은 치료적 모이어티 또는 시험 관내 또는 생체내 이미징화에 적합한 모이어티에 의해 추가로 변형될 수 있다.

[0083] 인간 ADAMTS13 단백질은, 비제한적으로, 유전자은행 수납 번호 NP 620594의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드 또는 이의 가공된 폴리펩타이드, 예를 들면, 신호 펩타이드 (아미노산 1 내지 29) 및/또는 프로펩타이드 (아미노산 30-74)가 제거된 폴리펩타이드를 포함한다. 인간 ADAMTS13의 많은 천연 변이체가 당해분야에 공지되어 있고, 본 발명의 제형에 포괄되며, 이들 중 일부는 R7W, V88M, H96D, R102C, R193W, T196I, H234Q, A250V, R268P, W390C, R398H, Q448E, Q456H, P457L, P475S, C508Y, R528G, P618A, R625H, I673F, R692C, A732V, E740K, A900V, S903L, C908Y, C951G, G982R, C1024G, A1033T, R1095W, R1095W, R1123C, C1213Y, T1226I, G1239V, 및 R1336W로부터 선택된 돌연변이를 포함한다. 추가로, ADAMTS13 단백질은, 예를 들면, 비-필수 아미노산에서 하나 이상의 보존적 돌연변이에 의해 돌연변이된 천연 및 재조합 단백질을 포함한다. 바람직하게는, ADAMTS13의 효소 활성에 필수적인 아미노산은 돌연변이되지 않을 것이다. 이들은, 예를 들면, 금속 결합에 필수적인 것으로 공지되거나 추정된 잔기 예컨대 잔기 83, 173, 224, 228, 234, 281, 및 284, 및 효소의 활성 부위에서 발견되는 잔기, 예를 들면, 잔기 225를 포함한다. 유사하게, 본 발명의 맥락에서, ADAMTS13 단백질은 교대 동형체, 예를 들면, 전장 인간 단백질의 아미노산 275 내지 305 및/또는 1135 내지 1190이 결핍된 동형체를 포함한다.

[0084] 마찬가지로, ADAMTS13 단백질은, 예를 들면, 번역후 변형 (예를 들면, 인간 잔기 142, 146, 552, 579, 614, 667, 707, 828, 1235, 1354로부터 선택된 하나 이상의 아미노산, 또는 임의의 다른 천연 또는 조작된 변형 부위에서의 당화) 또는 비제한적으로, 당화, 수용성 폴리머에 의한 변형 (예를 들면, 페길화, 시알릴화 (sialylation), 헤실화(HESylation), 등), 태깅 등을 포함하는 생체외 화학적 또는 효소에 의한 변형에 의해 추가로 변형될 수 있다.

[0085] 본원에서 사용된 바와 같이, "혈액 응고 장애"는 기능이상 혈소판 동원 뿐만 아니라 기능이상 중성구 동원을 포함하는 장애로서 정의된다. "혈액 응고 장애"의 비-제한적인 예는 선천적 혈전성 혈소판감소성 자반병 (TTP), 획득된 TTP, 뇌 경색, 심근경색증, 허혈성/재관류 손상, 심정맥 혈전증, 및 파종성 혈관내 응고 (DIC) 예컨대 패혈증-관련된 DIC를 포함한다.

[0086] 본원에서 사용된 바와 같이, "1 유닛의 ADAMTS13 활성"은 사용될 검정과 무관하게 1 ml의 풀링된 정상 인간 혈장에서 활성의 양으로 정의된다. 예를 들면, 1 유닛의 ADAMTS13 FRETS-VWF73 활성은 1 ml의 풀링된 정상 인간 혈장에 의해 절단된 것과 동일한 양의 FRETS-VWF73 기질을 절단하는데 필요한 활성의 양이다 (Kokame 등, Br J Haematol. 2005 April ;129(1):93-100). 추가의 활성 검정은 또한 1 유닛의 ADAMTS13의 활성을 결정하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 직접적인 ADAMTS13 활성 검정은 SDS 아가로스 겔 전기영동을 사용한 전장 VWF 분자

또는 VWF 단편의 절단을 검출하는데 수행될 수 있으며, ADAMTS13 활성의 간접적인 검출은 콜라겐 결합 검정에 의해 검출될 수 있다.

[0087] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어들 "ADAMTS13" 및 "생물학적 활성 유도체"는 각각, 재조합 DNA 기술에 의해 수득된 폴리펩타이드를 또한 포함한다. 대안적으로, ADAMTS13은 또한 풀링된 인간 혈액으로부터 정제된 혈장 유도된 ADAMTS13을 나타낼 수 있다. 재조합 ADAMTS13 ("rADAMTS13"), 예를 들면 재조합 인간 ADAMTS13 ("r-hu-ADAMTS13")은 당해분야에 공지된 임의의 방법에 의해 생산될 수 있다. 하나의 구체적인 예는 재조합 ADAMTS13의 생산 방법에 대해 본원에 참고로 편입된 WO 02/42441에 개시된다. 이것은 (vi) 예를 들면 음이온 교환 크로마토그래피 또는 친화성 크로마토그래피에 의해 실질적으로 정제된 재조합 ADAMTS13을 얻기 위해 하기에 대해 당해분야에 공지된 임의의 방법을 포함할 수 있다: (i) 유전공학, 예를 들면 RNA의 역전사 및/또는 DNA의 증폭에 의한 재조합 DNA의 생산, (ii) 형질감염, 즉 전기천공 또는 미세주입에 의해 원핵 또는 진핵 세포 내로 재조합 DNA의 도입, (iii) 예를 들면, 연속적 또는 배치식 방식으로 상기 형질전환된 세포의 배양, (iv) 예를 들면, 항시적으로 또는 유도시 ADAMTS13의 발현, 및 (v) 예를 들면, 배양 배지로부터 또는 형질전환된 세포를 수확하여 상기 ADAMTS13의 분리. 용어 "생물학적 활성 유도체"는 또한, 예를 들면, 포유동물, 특히 인간의 순환 시스템에서 ADAMTS13의 반감기와 같은 생물학적/약리적 특성을 개선시키기 위해 키메라성 분자 예컨대, 예를 들면 ADAMTS13 (또는 그것의 생물학적 활성 유도체)을 Ig와 조합하여 포함한다. Ig는 또한 임의로 돌연변이된 Fc 수용체에 대한 결합 부위를 가질 수 있었다.

[0088] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "혈전"은 혈병, 특히 혈소판-포함 혈병, 미세혈전, 및/또는 색전을 나타낸다. 상기 혈전은 동맥 또는 정맥 혈관에 부착될 수 있거나 부착될 수 없고, 동맥 또는 정맥 혈관에서 혈류를 부분적으로 또는 완전히 차단할 수 있다.

[0089] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료적으로 효과적인 양 또는 용량" 또는 "충분한 양 또는 용량"은 투여되는 효과를 야기하는 용량을 나타낸다. 정확한 용량은 치료 목적에 의존적일 것이며, 당해분야의 숙련가에 의해 공지된 기술을 사용하여 확인할 수 있을 것이다 (참고, 예를 들면, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[0090] 본원에서 사용된 바와 같이, 염의 "생리적 농도"는 약제학적으로 허용가능한 염의 약 100 mM 내지 약 200 mM의 염 농도를 나타낸다. 약제학적으로 허용가능한 염의 비-제한적인 예는, 비제한적으로, 나트륨 및 칼륨 클로라이드, 나트륨 및 칼륨 아세테이트, 나트륨 및 칼륨 시트레이트, 나트륨 및 칼륨 포스페이트를 포함한다.

[0091] 본원에서 사용된 바와 같이, 염의 "하위-생리적 농도"는 약 100 mM 미만의 약제학적으로 허용가능한 염의 염 농도를 나타낸다. 바람직한 구현예에서, 염의 하위-생리적 농도는 약제학적 염의 약 80 mM 미만이다. 또 하나의 바람직한 구현예에서, 염의 하위-생리적 농도는 약제학적 염의 약 60 mM 미만이다.

[0092] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 명시된 값으로부터 플러스 또는 마이너스 10%의 대략적인 범위를 나타낸다. 예를 들면, 언어 "약 20%"는 18-22%의 범위를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 약은 또한 정확한 양을 포함한다. 그러므로 "약 20%"는 "약 20%" 및 또한 "20%"를 의미한다.

[0093] ADAMTS13 조성물 및 제형

[0094] 일 측면에서, 본 발명은 미국 특허 출원 공보 번호 2011/0229455에 기재된 바와 같이 혈장 유도된 ADAMTS13 및 재조합 ADAMTS13 (rADAMTS13) 단백질의 안정화된 제형을 제공한다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 제형은 연장된 기간 동안 보관되는 경우 유의미한 ADAMTS13 활성을 유지한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 제형은 ADAMTS13 단백질의 이합체화, 올리고머화, 및/또는 응집을 감소시키거나 지연시킨다.

[0095] 일 구현예에서, 본 발명은 ADAMTS13의 제형을 제공하고, 상기 제형은 ADAMTS13 단백질의 치료적으로 효과적인 양 또는 용량, 약제학적으로 허용가능한 염의 하위-생리적 내지 생리적 농도, 하나 이상의 당류 및/또는 당 알코올, 비-이온성 계면활성제, 제형에 중성 pH를 제공하는 완충제, 및 임의로 칼슘 및/또는 아연 염의 안정화 농도를 포함한다. 일반적으로, 본원에 제공된 안정화된 ADAMTS13 제형은 약제학적 투여에 적합하다. 바람직한 구현예에서, ADAMTS13 단백질은 미국 특허 출원 공보 번호 2011/0229455에 기재된 바와 같이 인간 ADAMTS13 또는 그것의 생물학적 활성 유도체 또는 단편이다.

[0096] 어떤 구현예에서, ADAMTS13 제형은 액체 제형이다. 다른 구현예에서, ADAMTS13 제형은 미국 특허 출원 공보 번호 2011/0229455에 기재된 바와 같이 액체 제형으로부터 동결건조된 동결건조 제형이다. 본원에 제공된 제형의

어떤 구현예에서, ADAMTS13 단백질은 미국 특허 출원 공보 번호 2011/0229455에 기재된 바와 같이 인간 ADAMTS13 또는 재조합 인간 ADAMTS13, 또는 그것의 생물학적 활성 유도체 또는 단편이다.

[0097]

어떤 구현예에서, ADAMTS13은 약 0.05 mg/mL 내지 약 10 mg/mL의 치료적으로 효과적인 용량으로 제공된다. 다른 구현예에서, ADAMTS13은 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL의 농도로 존재한다. 또 다른 구현예에서, ADAMTS13은 약 0.1 mg/mL 내지 약 5 mg/mL의 농도로 존재한다. 또 하나의 구현예에서, ADAMTS13은 약 0.1 mg/mL 내지 약 2 mg/mL의 농도로 존재한다. 또 다른 구현예에서, ADAMTS13은 약 0.01 mg/mL, 또는 약 0.02 mg/mL, 0.03 mg/mL, 0.04 mg/mL, 0.05 mg/mL, 0.06 mg/mL, 0.07 mg/mL, 0.08 mg/mL, 0.09 mg/mL, 0.1 mg/mL, 0.2 mg/mL, 0.3 mg/mL, 0.4 mg/mL, 0.5 mg/mL, 0.6 mg/mL, 0.7 mg/mL, 0.8 mg/mL, 0.9 mg/mL, 1.0 mg/mL, 1.1 mg/mL, 1.2 mg/mL, 1.3 mg/mL, 1.4 mg/mL, 1.5 mg/mL, 1.6 mg/mL, 1.7 mg/mL, 1.8 mg/mL, 1.9 mg/mL, 2.0 mg/mL, 2.5 mg/mL, 3.0 mg/mL, 3.5 mg/mL, 4.0 mg/mL, 4.5 mg/mL, 5.0 mg/mL, 5.5 mg/mL, 6.0 mg/mL, 6.5 mg/mL, 7.0 mg/mL, 7.5 mg/mL, 8.0 mg/mL, 8.5 mg/mL, 9.0 mg/mL, 9.5 mg/mL, 10.0 mg/mL, 또는 더 높은 농도로 존재할 수 있다. 일 구현예에서, 상대적으로 순수한 ADAMTS13 제형의 농도는 분광계 (즉, A280에서 측정된 총 단백질) 또는 다른 벌크 결정 (예를 들면, 브래드포드 검정, 은 염색, 동결건조된 분말의 중량 등)에 의해 결정될 수 있다. 다른 구현예에서, ADAMTS13의 농도는 ADAMTS13 ELISA 검정 (예를 들면, mg/mL 항원)에 의해 결정될 수 있다.

[0098]

또 다른 구현예에서, 본 발명에 의해 제공된 제형에서 ADAMTS13의 농도는 효소에 의한 활성 수준으로 표현될 수 있다. 예를 들면, 일 구현예에서 ADAMTS13 제형은 약 10 유닛의 FRETS-VWF73 활성 내지 약 10,000 유닛의 FRETS-VWF73 활성 또는 다른 적합한 ADAMTS13 효소 유닛 (IU)을 함유할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 제형은 약 20 유닛의 FRETS-VWF73 (U_{FV73}) 활성 내지 약 8,000 유닛의 FRETS-VWF73 활성, 또는 약 30 U_{FV73} 내지 약 6,000 U_{FV73} , 또는 약 40 U_{FV73} 내지 약 4,000 U_{FV73} , 또는 약 50 U_{FV73} 내지 약 3,000 U_{FV73} , 또는 약 75 U_{FV73} 내지 약 2,500 U_{FV73} , 또는 약 100 U_{FV73} 내지 약 2,000 U_{FV73} , 또는 약 200 U_{FV73} 내지 약 1,500 U_{FV73} , 또는 그 안의 약 다른 범위들을 함유할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 본원에 제공된 ADAMTS13 제형은 약 20 내지 약 10,000 U_{FV73} 을 함유한다. 어떤 구현예에서, 제형은 약 10 유닛의 FRETS-VWF73 활성, 또는 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,400, 1,500, 1,600, 1,700, 1,800, 1,900, 2,000, 2,100, 2,200, 2,300, 2,400, 2,500, 2,600, 2,700, 2,800, 2,900, 3,000, 3,100, 3,200, 3,300, 3,400, 3,500, 3,600, 3,700, 3,800, 3,900, 4,000, 4,100, 4,200, 4,300, 4,400, 4,500, 4,600, 4,700, 4,800, 4,900, 5,000, 5,100, 5,200, 5,300, 5,400, 5,500, 5,600, 5,700, 5,800, 5,900, 6,000, 6,100, 6,200, 6,300, 6,400, 6,500, 6,600, 6,700, 6,800, 6,900, 7,000, 7,100, 7,200, 7,300, 7,400, 7,500, 7,600, 7,700, 7,800, 7,900, 8,000, 8,100, 8,200, 8,300, 8,400, 8,500, 8,600, 8,700, 8,800, 8,900, 9,000, 9,100, 9,200, 9,300, 9,400, 9,500, 9,600, 9,700, 9,800, 9,900, 10,000 또는 그 초과 유닛의 FRETS-VWF73 활성을 함유한다.

[0099]

유사하게, 어떤 구현예에서, ADAMTS13의 농도는 단위 용적당 효소에 의한 활성, 예를 들면, ADAMTS13 효소 유닛 / mL (IU/mL)로 표현될 수 있다. 예를 들면, 일 구현예에서 ADAMTS13 제형은 약 10 IU/mL 내지 약 10,000 IU/mL를 함유할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 제형은 약 20 IU/mL 내지 약 10,000 IU/mL, 또는 약 20 IU/mL 내지 약 8,000 IU/mL, 또는 약 30 IU/mL 내지 약 6,000 IU/mL, 또는 약 40 IU/mL 내지 약 4,000 IU/mL, 또는 약 50 IU/mL 내지 약 3,000 IU/mL, 또는 약 75 IU/mL 내지 약 2,500 IU/mL, 또는 약 100 IU/mL 내지 약 2,000 IU/mL, 또는 약 200 IU/mL 내지 약 1,500 IU/mL, 또는 그 안의 약 다른 범위들을 함유할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 본원에 제공된 ADAMTS13 제형은 약 150 IU/mL 내지 약 600 IU/mL를 함유한다. 또 하나의 바람직한 구현예에서, 본원에 제공된 ADAMTS13 제형은 약 100 IU/mL 내지 약 1,000 IU/mL를 함유한다. 어떤 구현예에서, 제형은 약 10 IU/mL, 또는 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,400, 1,500, 1,600, 1,700, 1,800, 1,900, 2,000, 2,100, 2,200, 2,300, 2,400, 2,500, 2,600, 2,700, 2,800, 2,900, 3,000, 3,100, 3,200, 3,300, 3,400, 3,500, 3,600, 3,700, 3,800, 3,900, 4,000, 4,100, 4,200, 4,300, 4,400, 4,500, 4,600, 4,700, 4,800, 4,900, 5,000, 5,100, 5,200, 5,300, 5,400, 5,500, 5,600, 5,700, 5,800, 5,900, 6,000, 6,100, 6,200, 6,300, 6,400, 6,500, 6,600, 6,700, 6,800, 6,900, 7,000, 7,100, 7,200, 7,300, 7,400, 7,500, 7,600, 7,700, 7,800, 7,900, 8,000, 8,100, 8,200, 8,300, 8,400, 8,500, 8,600, 8,700, 8,800, 8,900, 9,000, 9,100, 9,200, 9,300, 9,400, 9,500, 9,600, 9,700, 9,800, 9,900, 10,000 또는 그 초과 IU/mL를 함유한다.

[0100]

일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADAMTS13 제형은 미국 특허 출원 번호 20110229455에 기재된 바와 같이 하나

이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제, 캐리어, 및/또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다. 더욱이, 일 구현예에서, 본원에 제공된 ADAMTS13 제형은 미국 특허 출원 공보 번호 2011/0229455에 기재된 범위에서 긴장성을 가질 것이다.

[0101] 추가 구현예에서, 본 발명은 미국 특허 출원 공보 번호 2011/0229455의 섹션 III ("ADAMTS13 조성물 및 제형")에 기재된 예시적인 제형을 포함하는 ADAMTS13의 제형을 제공한다.

[0102] 어떤 구현예에서 ADAMTS13 제형이 생산되고 상기 제형은 첨가물을 포함한다. 미국 특허 출원 공보 번호 2011/0229455, 섹션 IV 및 V에 기재된 바와 같이 ADAMTS13 제조 방법 및 이의 조성은 본원에 참고로 편입되어 있다.

[0103] 치료 방법

[0104] 본원에 기재된 제형은 치료적 또는 예방적 처치를 위해 피하로 투여될 수 있다. 일반적으로, 치료적 적용을 위해, 제형은 ADAMTS13 또는 VWF 기능이상과 연관된 질환 또는 병태를 지닌 대상체 또는 그렇지 않으면 이를 필요로 하는 대상체에게 "치료적으로 효과적인 용량"으로 투여된다. 이들 용도에 효과적인 제형 및 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 일반적인 환자의 건강 상태에 의존적일 것이다. 제형의 단일 또는 다중 투여는 환자에 의해 요구되고 용인되는 복용량 및 빈도에 따라 투여될 수 있다.

[0105] 본 발명을 위한 "환자" 또는 "대상체"는 인간 및 다른 동물, 특히 포유동물 모두를 포함한다. 따라서 상기 조성물, 제형, 및 방법은 인간 요법 및 수의적 적용 둘 모두에 적용될 수 있다. 특정 구현예에서 환자는 포유동물이고, 일 구현예에서, 환자는 인간이다. ADAMTS13 또는 VWF 기능이상과 연관된 병태를 위한 다른 공지된 치료 및 요법은 본 발명에 의해 제공된 제형 및 방법과 조합하여 사용될 수 있다.

[0106] 어떤 구현예에서, 피하 ADAMTS13 제형은 피하 주사로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 피하 ADAMTS13 제형은 반복 또는 연속적 주사를 위해 환자의 동일한 부위 (예를 들면, 상완, 허벅지의 전면, 복부의 하부, 또는 상배부로 투여됨) 내에 피하로 주사된다 다른 구현예에서, 피하 ADAMTS13 제형은 환자의 상이한 또는 순환 부위 내에 피하로 주사된다. 어떤 구현예에서, 피하 ADAMTS13 제형은 피하로 이식된 디바이스에 의해 투여된다. 어떤 구현예에서, 상기 이식된 디바이스는 ADAMTS13 제형의 적기 방출을 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 이식된 디바이스는 ADAMTS13 제형의 연속적 방출을 제공한다.

[0107] 어떤 구현예에서, 본원에 기재된 ADAMTS13 제형은 ADAMTS13 및 vWF 기능이상의 치료 및 예방에 사용된다. 어떤 구현예에서, 본원에 기재된 ADAMTS13 제형은 혈전성 질환 및 병태의 치료 및 예방에 사용된다. 어떤 구현예에서, 본원에 기재된 ADAMTS13 제형은 경색의 치료 및 예방에 사용된다.

[0108] 일 구현예에서, ADAMTS13은 20 U_{FV73}/kg 체중 내지 4000 U_{FV73}/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, ADAMTS13은 20 U_{FV73}/kg 체중 내지 2000 U_{FV73}/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, ADAMTS13은 20 U_{FV73}/kg 체중 내지 1000 U_{FV73}/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, ADAMTS13은 20 U_{FV73}/kg 체중 내지 500 U_{FV73}/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, ADAMTS13은 20 U_{FV73}/kg 체중 내지 200 U_{FV73}/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, ADAMTS13은 20 U_{FV73}/kg 체중 내지 100 U_{FV73}/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, ADAMTS13은 40 U_{FV73}/kg 체중 내지 200 U_{FV73}/kg 체중의 용량으로 투여된다. 일 구현예에서, ADAMTS13은 40 U_{FV73}/kg 체중 내지 100 U_{FV73}/kg 체중의 용량으로 투여된다. 다른 구현예에서, ADAMTS13은 약 20 U_{FV73}/kg 체중, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,400, 1,500, 1,600, 1,700, 1,800, 1,900, 2,000, 2,100, 2,200, 2,300, 2,400, 2,500, 2,600, 2,700, 2,800, 2,900, 3,000, 3,100, 3,200, 3,300, 3,400, 3,500, 3,600, 3,700, 3,800, 3,900, 4,000 U_{FV73}/kg 체중으로, 또는 그것의 중간 농도 또는 농도 범위로 투여된다.

[0109] 일반적으로, 포유동물에게 투여된 ADAMTS13의 용량은, 다른 인자들 중에서, 치료될 질환 또는 병태, 포유동물 종, 포유동물의 연령, 및 포유동물의 전반적 건강에 의존적일 것이다. 숙련가는 상이한 포유동물들 사이의 복용량, 예를 들면 마우스 용량에서 인간 용량까지 쉽게 해석할 수 있을 것이다. 동물 용량으로부터 인간 용량을 추론하기 위한 한 가지 수단은 다양한 포유동물에서 몇 개의 대사성 파라미터, 예를 들면, 혈액량, 순환 혈장, 및 신장 기능과 매우 관련 있는 것으로 공지된 체표면적의 사용을 포함한다. 따라서, 평균 체표면적에 대한 포유동물의 평균 중량과 관련 있는 전환 인자 (예를 들면, K_m)는 제 1 포유동물 유형(예를 들면, 마우스)에 사용된,

포유동물의 체중 (예를 들면, kg)당 단백질 유닛들 (예를 들면, 질량 또는 활성)로 표시된 약물 복용량 (예를 들면, ADAMTS13의 복용량)을 제 2 포유동물 유형 (예를 들면, 인간)에서의 상응하는 용량과 연관시키는데 사용될 수 있다. 검토를 위한, 참고 Reagan-Shaw 등, FASEB, 22:659-62 (2007). 예를 들면, 이것은 우선 제 1 포유동물 유형에 투여된 약물 복용량을 그 포유동물에 대해 결정된 전환 인자와 곱하고, 그 다음 상기 결과를 제 2 포유동물 유형에 대해 결정된 전환 인자로 나누어 수행될 수 있다. 그와 같은 전환 인자의 예는 하기 표 1에 주어지며, 이것은 건강한 성인 지원자에서 치료제에 대한 초기 임상시험시 최대 안전한 개시 용량을 추정하도록 미국 보건복지부 지침으로부터 채택된다.

표 1. 체표면적을 기반으로 한 동물 용량의 인간 동등 용량으로의 전환.

종	mg/kg의 동물 용량을 mg/m ² 의 용량으로 전환시키고, km을 곱함	mg/kg의 동물 용량을 mg/kg의 HED ^a 로 전환시키고, 하기 중 하나를 수행함:	
		동물 용량으로 나눔	동물 용량을 곱함
인간	37	---	---
어린이 (20 kg)	25	---	---
마우스	3	12.3	0.08
햄스터	5	7.4	0.13
랫트	6	6.2	0.16
흰담비	7	5.3	0.19
기니아 피그	8	4.6	0.22
토끼	12	3.1	0.32
개	20	1.8	0.54
영장류:			
원숭이 ^c	12	3.1	0.32
마모셋	6	6.2	0.16
다람쥐원숭이	7	5.3	0.19
개코원숭이	20	1.8	0.54
마이크로-피그	27	1.4	0.73
미니-피그	35	1.1	0.95

^a 60 kg 인간으로 가정. 열거되지 않은 종에 대해 또는 표준 범위 밖의 중량에 대해

HED는 아래의 식으로부터 계산될 수 있다:

$$HED = \text{mg/kg의 동물 용량} \times (\text{kg의 동물 용량/kg의 인간 체중})^{0.33}$$

^b 이러한 값이 단지 참조로서 제공되는 것은, 건강한 어린이가 단계 1 시험에 대해 드물게 지원자이기 때문이다.

^c 예를 들면, 사이노몰구스, 레수스 및 스텀프테일

어떤 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 50% 내지 적어도 80%이다. 어떤 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 60% 내지 적어도 80%이다. 어떤 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 50% 내지 70%이다. 어떤 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 55% 내지 65%이다. 어떤 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 55% 내지 70%이다.

어떤 구현예에서, 피하 투여 후 ADAMTS13의 생체이용률은 동일한 용량에 대해 정규화된 정맥내 투여와 비교하여 적어도 40%, 또는 적어도 45%, 또는 적어도 50%, 또는 적어도 51%, 또는 적어도 52%, 또는 적어도 53%, 또는 적어도 54%, 또는 적어도 55%, 또는 적어도 56%, 또는 적어도 57%, 또는 적어도 58%, 또는 적어도 59%, 또는 적어도

도 60%, 또는 적어도 61%, 또는 적어도 62%, 또는 적어도 63%, 또는 적어도 64%, 또는 적어도 65%, 또는 적어도 66%, 또는 적어도 67%, 또는 적어도 68%, 또는 적어도 69%, 또는 적어도 70%, 또는 적어도 71%, 또는 적어도 72%, 또는 적어도 73%, 또는 적어도 74%, 또는 적어도 75%, 또는 적어도 76%, 또는 적어도 77%, 또는 적어도 78%, 또는 적어도 79%, 또는 적어도 80%, 또는 적어도 81%, 또는 적어도 82%, 또는 적어도 83%, 또는 적어도 84%, 또는 적어도 85%이다.

[0114]

어떤 구현예에서, ADAMTS13 제형은 단일 볼러스 주사로 피하로 투여된다. 어떤 구현예에서, ADAMTS13 제형은 매 달 피하로 투여된다. 어떤 구현예에서, ADAMTS13 제형은 격주마다 피하로 투여된다. 어떤 구현예에서, ADAMTS13 제형은 매주 피하로 투여된다. 어떤 구현예에서, ADAMTS13 제형은 매주 2회 피하로 투여된다. 어떤 구현예에서, ADAMTS13 제형은 매일 피하로 피하로 투여된다. 어떤 구현예에서, ADAMTS13 제형은 매 12 시간마다 피하로 투여된다. 어떤 구현예에서, ADAMTS13 제형은 매 8 시간마다 피하로 투여된다. 어떤 구현예에서, ADAMTS13 제형은 매 6 시간마다 피하로 투여된다. 어떤 구현예에서, ADAMTS13 제형은 매 4 시간마다 피하로 투여된다. 어떤 구현예에서, ADAMTS13 제형은 매 2 시간마다 피하로 투여된다.

[0115]

일 구현예에서, ADAMTS13 제형은 표 2에서 변화 1 내지 1133으로부터 선택된 용량 및 빈도 조합으로 피하로 투여된다. 일반적으로, 포유동물에게 투여된 ADAMTS13의 용량 및 빈도는, 다른 인자들 중에서, 치료될 질환 또는 병태, 포유동물 종, 포유동물의 연령, 및 포유동물의 전반적 건강에 의존적일 것이다

[0116] 표 2. 피하 투여를 위한 ADAMTS13 복용량 및 빈도의 유용한 조합.

용량 (UFV73/kg 체중)	매달 1회	매달 2회	매달 3회	매주 1회	매주 2회	격일	매일 1회	2회 매일	매일 3회	매일 4회	매일 6회
20-4000	변화 1	변화 104	변화 207	변화 310	변화 413	변화 516	변화 619	변화 722	변화 825	변화 928	변화 1031
20-3000	변화 2	변화 105	변화 208	변화 311	변화 414	변화 517	변화 620	변화 723	변화 826	변화 929	변화 1032
20-2000	변화 3	변화 106	변화 209	변화 312	변화 415	변화 518	변화 621	변화 724	변화 827	변화 930	변화 1033
20-1000	변화 4	변화 107	변화 210	변화 313	변화 416	변화 519	변화 622	변화 725	변화 828	변화 931	변화 1034
20-750	변화 5	변화 108	변화 211	변화 314	변화 417	변화 520	변화 623	변화 726	변화 829	변화 932	변화 1035
20-500	변화 6	변화 109	변화 212	변화 315	변화 418	변화 521	변화 624	변화 727	변화 830	변화 933	변화 1036
20-250	변화 7	변화 110	변화 213	변화 316	변화 419	변화 522	변화 625	변화 728	변화 831	변화 934	변화 1037
20-200	변화 8	변화 111	변화 214	변화 317	변화 420	변화 523	변화 626	변화 729	변화 832	변화 935	변화 1038
20-150	변화 9	변화 112	변화 215	변화 318	변화 421	변화 524	변화 627	변화 730	변화 833	변화 936	변화 1039
20-100	변화 10	변화 113	변화 216	변화 319	변화 422	변화 525	변화 628	변화 731	변화 834	변화 937	변화 1040
20-75	변화 11	변화 114	변화 217	변화 320	변화 423	변화 526	변화 629	변화 732	변화 835	변화 938	변화 1041
20-50	변화 12	변화 115	변화 218	변화 321	변화 424	변화 527	변화 630	변화 733	변화 836	변화 939	변화 1042
20-40	변화 13	변화 116	변화 219	변화 322	변화 425	변화 528	변화 631	변화 734	변화 837	변화 940	변화 1043
40-4000	변화 14	변화 117	변화 220	변화 323	변화 426	변화 529	변화 632	변화 735	변화 838	변화 941	변화 1044
40-3000	변화 15	변화 118	변화 221	변화 324	변화 427	변화 530	변화 633	변화 736	변화 839	변화 942	변화 1045
40-2000	변화 16	변화 119	변화 222	변화 325	변화 428	변화 531	변화 634	변화 737	변화 840	변화 943	변화 1046
40-1000	변화 17	변화 120	변화 223	변화 326	변화 429	변화 532	변화 635	변화 738	변화 841	변화 944	변화 1047
40-750	변화 18	변화 121	변화 224	변화 327	변화 430	변화 533	변화 636	변화 739	변화 842	변화 945	변화 1048
40-500	변화 19	변화 122	변화 225	변화 328	변화 431	변화 534	변화 637	변화 740	변화 843	변화 946	변화 1049
40-250	변화	변화	변화	변화	변화	변화	변화	변화	변화	변화	변화

[0117]

	20	123	226	329	432	535	638	741	844	947	1050
40-200	변화 21	변화 124	변화 227	변화 330	변화 433	변화 536	변화 639	변화 742	변화 845	변화 948	변화 1051
40-150	변화 22	변화 125	변화 228	변화 331	변화 434	변화 537	변화 640	변화 743	변화 846	변화 949	변화 1052
40-100	변화 23	변화 126	변화 229	변화 332	변화 435	변화 538	변화 641	변화 744	변화 847	변화 950	변화 1053
40-75	변화 24	변화 127	변화 230	변화 333	변화 436	변화 539	변화 642	변화 745	변화 848	변화 951	변화 1054
60-4000	변화 25	변화 128	변화 231	변화 334	변화 437	변화 540	변화 643	변화 746	변화 849	변화 952	변화 1055
60-3000	변화 26	변화 129	변화 232	변화 335	변화 438	변화 541	변화 644	변화 747	변화 850	변화 953	변화 1056
60-2000	변화 27	변화 130	변화 233	변화 336	변화 439	변화 542	변화 645	변화 748	변화 851	변화 954	변화 1057
60-1000	변화 28	변화 131	변화 234	변화 337	변화 440	변화 543	변화 646	변화 749	변화 852	변화 955	변화 1058
60-750	변화 29	변화 132	변화 235	변화 338	변화 441	변화 544	변화 647	변화 750	변화 853	변화 956	변화 1059
60-500	변화 30	변화 133	변화 236	변화 339	변화 442	변화 545	변화 648	변화 751	변화 854	변화 957	변화 1060
60-250	변화 31	변화 134	변화 237	변화 340	변화 443	변화 546	변화 649	변화 752	변화 855	변화 958	변화 1061
60-200	변화 32	변화 135	변화 238	변화 341	변화 444	변화 547	변화 650	변화 753	변화 856	변화 959	변화 1062
60-150	변화 33	변화 136	변화 239	변화 342	변화 445	변화 548	변화 651	변화 754	변화 857	변화 960	변화 1063
60-100	변화 34	변화 137	변화 240	변화 343	변화 446	변화 549	변화 652	변화 755	변화 858	변화 961	변화 1064
80-4000	변화 35	변화 138	변화 241	변화 344	변화 447	변화 550	변화 653	변화 756	변화 859	변화 962	변화 1065
80-3000	변화 36	변화 139	변화 242	변화 345	변화 448	변화 551	변화 654	변화 757	변화 860	변화 963	변화 1066
80-2000	변화 37	변화 140	변화 243	변화 346	변화 449	변화 552	변화 655	변화 758	변화 861	변화 964	변화 1067
80-1000	변화 38	변화 141	변화 244	변화 347	변화 450	변화 553	변화 656	변화 759	변화 862	변화 965	변화 1068
80-750	변화 39	변화 142	변화 245	변화 348	변화 451	변화 554	변화 657	변화 760	변화 863	변화 966	변화 1069
80-500	변화 40	변화 143	변화 246	변화 349	변화 452	변화 555	변화 658	변화 761	변화 864	변화 967	변화 1070
80-250	변화 41	변화 144	변화 247	변화 350	변화 453	변화 556	변화 659	변화 762	변화 865	변화 968	변화 1071
80-200	변화 42	변화 145	변화 248	변화 351	변화 454	변화 557	변화 660	변화 763	변화 866	변화 969	변화 1072

[0118]

80-150	변화 43	변화 146	변화 249	변화 352	변화 455	변화 558	변화 661	변화 764	변화 867	변화 970	변화 1073
80-100	변화 44	변화 147	변화 250	변화 353	변화 456	변화 559	변화 662	변화 765	변화 868	변화 971	변화 1074
100-4000	변화 45	변화 148	변화 251	변화 354	변화 457	변화 560	변화 663	변화 766	변화 869	변화 972	변화 1075
100-3000	변화 46	변화 149	변화 252	변화 355	변화 458	변화 561	변화 664	변화 767	변화 870	변화 973	변화 1076
100-2000	변화 47	변화 150	변화 253	변화 356	변화 459	변화 562	변화 665	변화 768	변화 871	변화 974	변화 1077
100-1000	변화 48	변화 151	변화 254	변화 357	변화 460	변화 563	변화 666	변화 769	변화 872	변화 975	변화 1078
100-750	변화 49	변화 152	변화 255	변화 358	변화 461	변화 564	변화 667	변화 770	변화 873	변화 976	변화 1079
100-500	변화 50	변화 153	변화 256	변화 359	변화 462	변화 565	변화 668	변화 771	변화 874	변화 977	변화 1080
100-250	변화 51	변화 154	변화 257	변화 360	변화 463	변화 566	변화 669	변화 772	변화 875	변화 978	변화 1081
100-200	변화 52	변화 155	변화 258	변화 361	변화 464	변화 567	변화 670	변화 773	변화 876	변화 979	변화 1082
100-150	변화 53	변화 156	변화 259	변화 362	변화 465	변화 568	변화 671	변화 774	변화 877	변화 980	변화 1083
200-4000	변화 54	변화 157	변화 260	변화 363	변화 466	변화 569	변화 672	변화 775	변화 878	변화 981	변화 1084
200-3000	변화 55	변화 158	변화 261	변화 364	변화 467	변화 570	변화 673	변화 776	변화 879	변화 982	변화 1085
200-2000	변화 56	변화 159	변화 262	변화 365	변화 468	변화 571	변화 674	변화 777	변화 880	변화 983	변화 1086
200-1000	변화 57	변화 160	변화 263	변화 366	변화 469	변화 572	변화 675	변화 778	변화 881	변화 984	변화 1087
200-750	변화 58	변화 161	변화 264	변화 367	변화 470	변화 573	변화 676	변화 779	변화 882	변화 985	변화 1088
200-500	변화 59	변화 162	변화 265	변화 368	변화 471	변화 574	변화 677	변화 780	변화 883	변화 986	변화 1089
200-250	변화 60	변화 163	변화 266	변화 369	변화 472	변화 575	변화 678	변화 781	변화 884	변화 987	변화 1090
400-4000	변화 61	변화 164	변화 267	변화 370	변화 473	변화 576	변화 679	변화 782	변화 885	변화 988	변화 1091
400-3000	변화 62	변화 165	변화 268	변화 371	변화 474	변화 577	변화 680	변화 783	변화 886	변화 989	변화 1092
400-2000	변화 63	변화 166	변화 269	변화 372	변화 475	변화 578	변화 681	변화 784	변화 887	변화 990	변화 1093
400-1000	변화 64	변화 167	변화 270	변화 373	변화 476	변화 579	변화 682	변화 785	변화 888	변화 991	변화 1094
400-750	변화	변화	변화	변화	변화	변화	변화	변화	변화	변화	변화

	65	168	271	374	477	580	683	786	889	992	1095
400-500	변화 66	변화 169	변화 272	변화 375	변화 478	변화 581	변화 684	변화 787	변화 890	변화 993	변화 1096
600-4000	변화 67	변화 170	변화 273	변화 376	변화 479	변화 582	변화 685	변화 788	변화 891	변화 994	변화 1097
600-3000	변화 68	변화 171	변화 274	변화 377	변화 480	변화 583	변화 686	변화 789	변화 892	변화 995	변화 1098
600-2000	변화 69	변화 172	변화 275	변화 378	변화 481	변화 584	변화 687	변화 790	변화 893	변화 996	변화 1099
600-1000	변화 70	변화 173	변화 276	변화 379	변화 482	변화 585	변화 688	변화 791	변화 894	변화 997	변화 1100
600-750	변화 71	변화 174	변화 277	변화 380	변화 483	변화 586	변화 689	변화 792	변화 895	변화 998	변화 1101
1000-4000	변화 72	변화 175	변화 278	변화 381	변화 484	변화 587	변화 690	변화 793	변화 896	변화 999	변화 1102
1000-3000	변화 73	변화 176	변화 279	변화 382	변화 485	변화 588	변화 691	변화 794	변화 897	변화 1000	변화 1103
1000-2000	변화 74	변화 177	변화 280	변화 383	변화 486	변화 589	변화 692	변화 795	변화 898	변화 1001	변화 1104
2000-4000	변화 75	변화 178	변화 281	변화 384	변화 487	변화 590	변화 693	변화 796	변화 899	변화 1002	변화 1105
2000-3000	변화 76	변화 179	변화 282	변화 385	변화 488	변화 591	변화 694	변화 797	변화 900	변화 1003	변화 1106
3000-4000	변화 77	변화 180	변화 283	변화 386	변화 489	변화 592	변화 695	변화 798	변화 901	변화 1004	변화 1107
20±10%	변화 78	변화 181	변화 284	변화 387	변화 490	변화 593	변화 696	변화 799	변화 902	변화 1005	변화 1108
40±10%	변화 79	변화 182	변화 285	변화 388	변화 491	변화 594	변화 697	변화 800	변화 903	변화 1006	변화 1109
60±10%	변화 80	변화 183	변화 286	변화 389	변화 492	변화 595	변화 698	변화 801	변화 904	변화 1007	변화 1110
80±10%	변화 81	변화 184	변화 287	변화 390	변화 493	변화 596	변화 699	변화 802	변화 905	변화 1008	변화 1111
100±10%	변화 82	변화 185	변화 288	변화 391	변화 494	변화 597	변화 700	변화 803	변화 906	변화 1009	변화 1112
150±10%	변화 83	변화 186	변화 289	변화 392	변화 495	변화 598	변화 701	변화 804	변화 907	변화 1010	변화 1113
200±10%	변화 84	변화 187	변화 290	변화 393	변화 496	변화 599	변화 702	변화 805	변화 908	변화 1011	변화 1114
250±10%	변화 85	변화 188	변화 291	변화 394	변화 497	변화 600	변화 703	변화 806	변화 909	변화 1012	변화 1115
300±10%	변화 86	변화 189	변화 292	변화 395	변화 498	변화 601	변화 704	변화 807	변화 910	변화 1013	변화 1116
350±10%	변화 87	변화 190	변화 293	변화 396	변화 499	변화 602	변화 705	변화 808	변화 911	변화 1014	변화 1117

[0120]

400±10%	변화 88	변화 191	변화 294	변화 397	변화 500	변화 603	변화 706	변화 809	변화 912	변화 1015	변화 1118
450±10%	변화 89	변화 192	변화 295	변화 398	변화 501	변화 604	변화 707	변화 810	변화 913	변화 1016	변화 1119
500±10%	변화 90	변화 193	변화 296	변화 399	변화 502	변화 605	변화 708	변화 811	변화 914	변화 1017	변화 1120
600±10%	변화 91	변화 194	변화 297	변화 400	변화 503	변화 606	변화 709	변화 812	변화 915	변화 1018	변화 1121
700±10%	변화 92	변화 195	변화 298	변화 401	변화 504	변화 607	변화 710	변화 813	변화 916	변화 1019	변화 1122
800±10%	변화 93	변화 196	변화 299	변화 402	변화 505	변화 608	변화 711	변화 814	변화 917	변화 1020	변화 1123
900±10%	변화 94	변화 197	변화 300	변화 403	변화 506	변화 609	변화 712	변화 815	변화 918	변화 1021	변화 1124
1000±10%	변화 95	변화 198	변화 301	변화 404	변화 507	변화 610	변화 713	변화 816	변화 919	변화 1022	변화 1125
1250±10%	변화 96	변화 199	변화 302	변화 405	변화 508	변화 611	변화 714	변화 817	변화 920	변화 1023	변화 1126
1500±10%	변화 97	변화 200	변화 303	변화 406	변화 509	변화 612	변화 715	변화 818	변화 921	변화 1024	변화 1127
1750±10%	변화 98	변화 201	변화 304	변화 407	변화 510	변화 613	변화 716	변화 819	변화 922	변화 1025	변화 1128
2000±10%	변화 99	변화 202	변화 305	변화 408	변화 511	변화 614	변화 717	변화 820	변화 923	변화 1026	변화 1129
2500±10%	변화 100	변화 203	변화 306	변화 409	변화 512	변화 615	변화 718	변화 821	변화 924	변화 1027	변화 1130
3000±10%	변화 101	변화 204	변화 307	변화 410	변화 513	변화 616	변화 719	변화 822	변화 925	변화 1028	변화 1131
3500±10%	변화 102	변화 205	변화 308	변화 411	변화 514	변화 617	변화 720	변화 823	변화 926	변화 1029	변화 1132
4000±10%	변화 103	변화 206	변화 309	변화 412	변화 515	변화 618	변화 721	변화 824	변화 927	변화 1030	변화 1133

[0121]

[0122]

어떤 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 120-300%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 120%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 130%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 140%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 150%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 160%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 170%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 180%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 190%의 양이 피하로 투여된다.

[0123]

구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 200%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 210%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 220%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 230%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 240%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 250%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 260%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 270%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성

유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 280%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 290%의 양이 피하로 투여된다. 구체적인 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 300%의 양이 피하로 투여된다.

[0124]

어떤 구현예에서, 킬로그램당 활성 유닛으로 측정된 특정 징후에 대한 ADAMTS13 제형의 표준 정맥내 용량의 약 120%, 약 122%, 약 125%, 약 127%, 약 130%, 약 132%, 약 135%, 약 137%, 약 140%, 약 142%, 약 145%, 약 147%, 약 150%, 약 152%, 약 155%, 약 157%, 약 160%, 약 162%, 약 165%, 약 167%, 약 170%, 약 172%, 약 175%, 약 177%, 약 180%, 약 182%, 약 185%, 약 187%, 약 190%, 약 192%, 약 195%, 약 97%, 약 200%, 약 202%, 약 205%, 약 207%, 약 210%, 약 212%, 약 215%, 약 217%, 약 220%, 약 222%, 약 225%, 약 227%, 약 230%, 약 232%, 약 235%, 약 237%, 약 240%, 약 242%, 약 245%, 약 247%, 약 250%, 약 252%, 약 255%, 약 257%, 약 260%, 약 262%, 약 265%, 약 267%, 약 270%, 약 272%, 약 275%, 약 277%, 약 280%, 약 282%, 약 285%, 약 287%, 약 290%, 약 292%, 약 295%, 약 297%, 또는 약 300%의 양이 피하로 투여된다.

[0125]

일 구현예에서, ADAMTS13 제형은 응고 장애 (예를 들면, 경색)에 의해 야기된 염증을 감소시키도록 피하로 투여되며, 그렇게 함으로써 조직 손상 (예를 들면, 뇌 손상으로의 손상)을 방지하거나 감소시키고/시키거나 백혈구 침윤 및 손상을 방지하여 재관류 손상을 감소시킨다. 일 구현예에서, ADAMTS13 제형은 재관류에 의해 야기된 경색 조직 (예를 들면, 뇌 조직 및 심근 조직)으로의 2차 손상으로부터 보호하도록 피하로 투여된다.

[0126]

선천적 TTP

[0127]

일 구현예에서, 본원에 기재된 ADAMTS13 제형은 선천적 TTP의 치료 및 예방에 사용된다. 선천적 TTP는 ADAMTS13 유전자의 유전적 돌연변이에 기인한다. 선천적 TTP는 신경 징후 (예를 들면, 정신 상태, 뇌졸중, 발작, 편마비, 지각이상증, 시각 장애, 및 언어상실증), 피로, 및 심각한 출혈을 야기할 수 있다. 치료되지 않은 채로 둔다면, 획득된 TTP는 치명적일 수 있거나 영구적인 생리적 손상을 유발할 수 있다. 더욱이, 선천적 TTP가 유전적 돌연변이에 기인하기 때문에, 평생 동안의 치료가 필요하고 환자 수용상태가 요구된다. ADAMTS13 제형의 정맥내 전달이 선천적 TTP를 치료하는데 효과적이지만, 약물의 정맥내 전달은 환자 (특히 선천적 TTP를 지닌 소아)가 취급하기 용이하지 않고 환자 수용상태를 감소시킨다. 따라서, 피하 ADAMTS13 제형 및 ADAMTS13 피하 전달 방법을 개발하는 것이 유익할 것이다.

[0128]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 선천적 TTP를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 4000 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0129]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 선천적 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 2000 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0130]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 선천적 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것

을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 1000 유닛의 FRETs-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매월 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매월 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0131]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 선천적 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 500 유닛의 FRETs-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매월 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매월 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0132]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 선천적 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 200 유닛의 FRETs-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매월 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매월 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0133]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 선천적 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 100 유닛의 FRETs-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매월 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매월 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0134]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 선천적 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 40 내지 200 유닛의 FRETs-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 40 U_{FV73} 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매월 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매월 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약

1회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0135]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 선천적 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양 및 투여 빈도는 표 2에서 변화 1 내지 1133으로부터 선택된다. 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다.

[0136]

획득된 TTP

[0137]

구체적인 구현예에서, 본원에 기재된 ADAMTS13 제형은 획득된 TTP의 치료 및 예방에 사용된다. 획득된 TTP에서, 환자는 ADAMTS13을 겨냥한 자가면역 항체의 발달로 인해 ADAMTS13 활성이 낮다. 면역-복합된 ADAMTS13은 혈류 및 환자 혈장으로부터 불활성화, 중화 및/또는 청소된다. 감소된 ADAMTS13 활성은 거대한 절단되지 않은 VWF 다량체의 축적을 야기하고, 동시에 혈소판에 부착될 수 있고, 미세순환에서 혈소판-VWF-풍부 혈전을 야기한다. 선천적 TTP와 같이, 획득된 TTP도 신경 징후 (예를 들면, 정신 상태, 뇌졸중, 발작, 편마비, 지각이상증, 시각 장애, 및 언어상실증), 피로, 및 심각한 출혈을 야기할 수 있다. 치료되지 않은 채로 둔다면, 획득된 TTP는 치명적일 수 있거나 영구적인 생리적 손상을 유발할 수 있다. 따라서, ADAMTS13 투여의 환자 수용상태는 영구적 손상 및 최종적인 사망을 방지하는데 필요하다. 따라서, 상기에서 기재된 바와 같이 환자 용이성 및 수용상태를 증가시키도록 피하 ADAMTS13 제형 및 ADAMTS13 피하 전달 방법을 개발하는 것이 유익할 것이다.

[0138]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 획득된 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 4000 유닛의 FRETs-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0139]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 획득된 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 2000 유닛의 FRETs-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0140]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 획득된 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 1000 유닛의 FRETs-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

- [0141] 일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 획득된 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 500 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.
- [0142] 일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 획득된 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 200 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.
- [0143] 일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 획득된 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 100 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.
- [0144] 일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 획득된 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 40 내지 200 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 40 U_{FV73} 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.
- [0145] 일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 획득된 TTP를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양 및 투여 빈도는 표 2에서 변화 1 내지 1133으로부터 선택된다. 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다.
- [0146] 심근경색증 및 재관류 손상
- [0147] 구체적인 구현예에서, 본원에 기재된 ADAMTS13 제형은 심근경색증의 치료 및 예방에 사용된다. 구체적인 구현예

에서, 본원에 기재된 ADAMTS13 제형은 허혈성/재관류 손상의 치료 및 예방에 사용된다. 재관류는 혈액 공급의 감소로 인한, 허혈성인 조직으로의 혈액 공급의 복원이다. 재관류는 생존가능 허혈성 조직을 회복시켜, 이에 따라 추가의 괴사를 제한하는, 경색 (예를 들면, 심근경색증 및 뇌 경색) 또는 다른 허혈의 치료 절차이다. 그러나, 재관류는 그 자체로 허혈성 조직을 추가로 손상시켜 재관류 손상을 야기할 수 있다. 예를 들면, 급성 심근경색증 (AMI)은 관상동맥의 혈전성 폐색에 의해 야기된다. 혈류 결핍 동안 일어나는 즉각적인 손상 이외에, 허혈성/재관류 손상은 재관류로부터 혈류가 회복된 후 일어나는 조직 손상을 수반한다.

[0148] 더욱이, ADAMTS13은 허혈성 재관류 동안 2차 손상을 방지하거나 감소시키는 항-염증 효과를 갖는 것으로 보고되었다. De Meyer 등 ("Protective anti-inflammatory effect of ADAMTS13 on myocardial ischemia/reperfusion injury in mice," *Blood*, 2012, 120(26):5217-5223). De Meyer 등에 의해 기재된 바와 같이, VWF 및 ADAMTS13은, ADAMTS13이 대부분의 혈전형성 VWF 다량체를 더 작고 덜 지혈 활성인 VWF 단편으로 절단하기 때문에 혈소판 부착 및 혈전 형성에 연루된다. De Meyer 등은 또한 다운-조절 염증성 반응에서의 ADAMTS의 역할을 기재한다. 또한, ADAMTS13은 혈전증 및 염증 (예를 들면, 죽상동맥경화증)을 감소시킬 수 있다는 것을 보여주었다. Chauhan 등 ("ADAMTS13: a new link between thrombosis and inflammation," *J Exp Med.*, 2008, 205:2065-2074); Chauhan 등 ("Systemic antithrombotic effects of ADAMTS13," *J Exp Med.*, 2006, 203:767-776; Gandhi 등 ("ADAMTS13 reduces vascular inflammation and the development of early atherosclerosis in mice," *Blood*, 2012, 119(10):2385-2391.

[0149] De Meyer 등은, ADAMTS13이 VWF를 절단하여 허혈성 심근에서 과도한 VWF-매개된 혈소판 및 백혈구 동원을 방지한다고 제안한다. 이 가설을 토대로, De Meyer 등은, 심근경색증이 유도된 동물의 심근에서 중성구 침윤이 ADAMTS13으로 처리된 동물에서보다 9배 더 낮았음을 보여준다. 따라서, De Meyer 등 은, ADAMTS13이 허혈성 심근에서 염증성 반응을 감소시킨다는 것을 보여준다. 이러한 감소된 염증은 또한 백혈구 침윤 및 손상을 방지하여 재관류 손상을 감소시킨다. 따라서, 경색 (예를 들면, 심근경색증 및 뇌 경색증) 및 재관류 동안 조직 손상을 야기하는 염증을 피하기 위해 ADAMTS13 제형을 환자에게 피하로 투여하는 것이 유익할 것이며, 이는 피하 투여가 의료 전문가에 의해 일반적으로 투여되는 정맥내 조성물보다 투여하기에 더 용이하고 더 빠르기 때문이다.

[0150] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 경색 및/또는 재관류 손상의 치료를 위해 심근경색증의 발견시 즉시, 예를 들면, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 35 분, 40 분, 45 분, 50 분, 55 분, 60 분, 90 분, 110 분, 120 분, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간, 19 시간, 20 시간, 21 시간, 22 시간, 23 시간, 24 시간, 25 또는 그 초과 시간, 또는 이들의 임의의 조합 내에 투여된다. 따라서, 빠르고 용이하게 투여될 수 있는 약제학적 조성물을 갖는 것이 중요하다.

[0151] 일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 심근경색증의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 4000 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 10분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 30분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0152] 일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 심근경색증의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 2000 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000

U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0153]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 심근경색증의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 1000 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0154]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 심근경색증의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 500 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0155]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 심근경색증의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 200 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0156]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 심근경색증의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 100 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100

U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0157]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 심근경색증의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 40 내지 200 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 40 U_{FV73} 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심근경색증의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0158]

뇌 경색

[0159]

일 구현예에서, 본원에 기재된 ADAMTS13 제형은 뇌 경색의 치료 및/또는 예방에 사용된다. 통상적으로 뇌졸중이라 불리는 뇌 경색은 뇌의 일부로의 혈류가 막힌 경우 일어난다. 뇌 경색은, 예를 들면, 뇌로 혈액을 공급하는 혈관이 혈병으로 차단되는 경우 일어날 수 있다. 뇌 경색은 또한 둔기 외상(blunt force trauma) 및 기계적 손상의 결과일 수 있다. 이것은 뇌 동맥에서의 응괴 (혈전성 뇌졸중) 또는 뇌로 이동하는 신체의 또 하나의 부분으로부터의 응괴 (색전성 뇌졸중)에 의해 야기될 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 발명은 뇌 경색 후 환자에게 감각 및/또는 운동 기능의 회복 (또는 감각 및/또는 운동 기능에 대한 손상의 감소)을 개선시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 ADAMTS13 단백질 또는 그것의 생물학적 활성 유도체의 치료적으로 효과적인 양을 포함하는 약제학적 조성물을 개체에게 투여하고, 그렇게 함으로써 뇌 경색 후 개체에게 감각 및/또는 운동 기능의 회복 (또는 감각 및/또는 운동 기능에 대한 손상의 감소)을 개선시키는 단계를 포함한다.

[0160]

일부 구현예에서, 상기 약제학적 조성물은 뇌 경색의 발견시 즉시, 예를 들면, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 35 분, 40 분, 45 분, 50 분, 55 분, 60 분, 90 분, 110 분, 120 분, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간, 19 시간, 20 시간, 21 시간, 22 시간, 23 시간, 24 시간, 25 또는 그 초과 시간, 또는 이들의 임의의 조합 내에 투여된다. 따라서, 빠르고 용이하게 투여될 수 있는 약제학적 조성물을 갖는 것이 중요하다.

[0161]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에게 뇌 경색을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 4000 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 10분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 30분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 60분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 4시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 12시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 24시간 내에 투여된다.

[0162]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에게 뇌 경색을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 2000 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 10분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 30분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg

ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 60분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 4시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 12시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 24시간 내에 투여된다.

[0163]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에게 뇌 경색을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 1000 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 10분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 30분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 60분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 4시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 12시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 24시간 내에 투여된다.

[0164]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에게 뇌 경색을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 500 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 10분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 30분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 60분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 4시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 12시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 24시간 내에 투여된다.

[0165]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에게 뇌 경색을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 200 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 10분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 30분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 60분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 4시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 12시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 24시간 내에 투여된다.

[0166]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에게 뇌 경색을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 100 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 10분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 30분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 60분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 4시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물

에서 뇌 경색의 발견 12시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 24시간 내에 투여된다.

[0167]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에게 뇌 경색을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 40 내지 200 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 40 U_{FV73} 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 10분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 30분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 60분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 4시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 12시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 뇌 경색의 발견 24시간 내에 투여된다.

[0168]

심정맥 혈전증

[0169]

일 구현예에서, 본원에 기재된 ADAMTS13 제형은 심정맥 혈전증 (DVT)의 치료 및/또는 예방에 사용된다. DVT는 신체의 심부, 정맥에서 형성되는 혈병이다. 대부분의 심정맥 응고는 하퇴 또는 허벅지에서 발생하지만, 이들은 신체 전체에 걸쳐 발생할 수 있다. DVT는 혈병이 분리되어, 예를 들면, 심장, 폐, 또는 뇌로 혈류를 통해 이동하기 때문에 (색전) 특히 위험한 질환이다. 그와 같은 색전증은 기관에 대한 손상을 유발할 수 있으며 사망을 야기할 수 있다. 따라서, 상기에서 기재된 바와 같이, ADAMTS13 제형은 DVT 및 그 결과로 초래된 색전증을 치료하는데 사용될 수 있다. 더욱이, DVT는 발병하여 빠르게 손상을 유발할 수 있기 때문에, 빠르고 용이하게 투여될 수 있는 약제학적 조성물을 갖는 것이 중요하다. 따라서, 피하 ADAMTS13 제형 및 ADAMTS13 피하 전달 방법을 개발하는 것이 유익할 것이다.

[0170]

일부 구현예에서, ADAMTS13 약제학적 조성물은 심정맥 혈전증의 발견시 즉시, 예를 들면, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 35 분, 40 분, 45 분, 50 분, 55 분, 60 분, 90 분, 110 분, 120 분, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간, 19 시간, 20 시간, 21 시간, 22 시간, 23 시간, 24 시간, 25 또는 그 초과 시간, 또는 이들의 임의의 조합 내에 투여된다. 따라서, 빠르고 용이하게 투여될 수 있는 약제학적 조성물을 갖는 것이 중요하다.

[0171]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 심정맥 혈전증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 4000 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0172]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 심정맥 혈전증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 2000 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지

2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0173]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 심정맥 혈전증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 1000 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0174]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 심정맥 혈전증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 500 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0175]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 심정맥 혈전증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 200 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0176]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 심정맥 혈전증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 100 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100

U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0177]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 심정맥 혈전증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 40 내지 200 유닛의 FRETs-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 40 U_{FV73} 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 심정맥 혈전증의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0178]

일 구현예에서, 본 개시내용은 심정맥 혈전증의 발병 위험이 있는 포유동물의 예방적 처치 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 이를 필요로 하는 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 4000 유닛의 FRETs-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0179]

일 구현예에서, 본 개시내용은 심정맥 혈전증의 발병 위험이 있는 포유동물의 예방적 처치 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 2000 유닛의 FRETs-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0180]

일 구현예에서, 본 개시내용은 심정맥 혈전증의 발병 위험이 있는 포유동물의 예방적 처치 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 1000 유닛의 FRETs-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0181]

일 구현예에서, 본 개시내용은 심정맥 혈전증의 발병 위험이 있는 포유동물의 예방적 처치 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 500 유닛의 FRETs-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 매일

약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 UFV73/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 UFV73/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 UFV73/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 UFV73/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 UFV73/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0182]

일 구현예에서, 본 개시내용은 심장맥 혈전증의 발병 위험이 있는 포유동물의 예방적 처치 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 200 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (UFV73/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 UFV73 내지 200 UFV73/kg ADAMTS13은 매월 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 UFV73/kg ADAMTS13은 매월 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 UFV73/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 UFV73/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 UFV73/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 UFV73/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 UFV73/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0183]

일 구현예에서, 본 개시내용은 심장맥 혈전증의 발병 위험이 있는 포유동물의 예방적 처치 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 100 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (UFV73/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 UFV73 내지 100 UFV73/kg ADAMTS13은 매월 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 UFV73/kg ADAMTS13은 매월 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 UFV73/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 UFV73/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 UFV73/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 UFV73/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 UFV73/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0184]

일 구현예에서, 본 개시내용은 심장맥 혈전증의 발병 위험이 있는 포유동물의 예방적 처치 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 40 내지 200 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (UFV73/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 40 UFV73 내지 200 UFV73/kg ADAMTS13은 매월 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 UFV73/kg ADAMTS13은 매월 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 UFV73/kg ADAMTS13은 매주 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 UFV73/kg ADAMTS13은 매주 약 2회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 UFV73/kg ADAMTS13은 매 48 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 UFV73/kg ADAMTS13은 매 24 시간마다 약 1회 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 UFV73/kg ADAMTS13은 매 12 시간마다 약 1회 투여된다.

[0185]

일 구현예에서, 본 개시내용은 심장맥 혈전증의 발병 위험이 있는 포유동물의 예방적 처치 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양 및 투여 빈도는 표 2에서 변화 1 내지 1133으로부터 선택된다. 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다.

[0186]

과중성 혈관내 응고

[0187]

구체적인 구현예에서, 본원에 기재된 ADAMTS13 제형은 과중성 혈관내 응고 (DIC), 구체적으로, 패혈증-관련된 DIC의 치료 및 예방에 사용된다. DIC는 혈병이 신체 소혈관 전체에 걸쳐 형성된 상태이다. 이들 혈병은 신체 전체에 걸쳐 혈류를 감소시키거나 차단할 수 있고 조직 및 기관에 대한 손상을 야기할 수 있다. 소혈관 중 혈병은 응고 활성의 증가로부터 야기된다. 이러한 전체의 활성 증가는 이용가능한 혈소판 및 응고 인자를 이용하고, 그렇게 함으로써 또한 혈소판 및 응고 인자의 이용가능한 공급원을 고갈시켜 심각한 내부 및 외부 출혈 기회를 증가시킨다. 따라서, DIC를 지닌 환자는 종종 혈병 및 심각한 출혈성 장애로 고통 받을 것이다.

[0188]

어떤 질환 예컨대 패혈증, 수술/트라우마, 암, 출산/임신의 합병증, 독사에 의한 교상 (방울뱀 및 독사), 동상, 및 화상은 응고 인자가 과민성이 되게 할 수 있고 DIC를 야기할 수 있다. DIC는 또한 급성 (수시간 또는 수일에 걸쳐 빠르게 발병함) 또는 만성 (수주 또는 수개월에 걸쳐 발병함)일 수 있다. DIC의 두 유형이 의료 치료를 필요로 하더라도, 급성 DIC는 빠르게 심각한 출혈을 유도하는 소혈관 중 과도한 혈액 응고를 즉시 방지하도록 치료되어야 한다. 따라서, DIC, 특히 급성 DIC 예컨대 패혈증-관련된 DIC를 치료하는데 빠르고 용이하게 투여될 수 있는 약제학적 조성물을 갖는 것이 중요하다. 따라서, 피하 ADAMTS13 제형 및 ADAMTS13 피하 전달 방법을 개

발하는 것이 유익할 것이다.

[0189] 일부 구현예에서, 상기 약제학적 조성물은 파종성 혈관내 응고 발견시 즉시, 예를 들면, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 25 분, 30 분, 35 분, 40 분, 45 분, 50 분, 55 분, 60 분, 90 분, 110 분, 120 분, 3 시간, 4 시간, 5 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간, 18 시간, 19 시간, 20 시간, 21 시간, 22 시간, 23 시간, 24 시간, 25 또는 그 초과 시간, 또는 이들의 임의의 조합 내에 투여된다. 따라서, 빠르고 용이하게 투여될 수 있는 약제학적 조성물을 갖는 것이 중요하다.

[0190] 일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 파종성 혈관내 응고를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 4000 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 4000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0191] 일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 파종성 혈관내 응고를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 2000 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 2000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0192] 일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 파종성 혈관내 응고를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 1000 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 1000 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0193] 일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 파종성 혈관내 응고를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당

20 내지 500 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 500 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0194]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 파종성 혈관내 응고를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 200 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0195]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 파종성 혈관내 응고를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 20 내지 100 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 20 U_{FV73} 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 20 내지 100 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0196]

일 구현예에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 포유동물에서 파종성 혈관내 응고를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 ADAMTS13을 포함하는 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 상기 포유동물에게 피하로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 ADAMTS13의 치료적으로 효과적인 양은 포유동물의 체중 킬로그램당 40 내지 200 유닛의 FRETS-VWF73 활성이다 (U_{FV73}/kg). 구체적인 구현예에서, 포유동물은 인간이다. 일 구현예에서, 40 U_{FV73} 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 10 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 30 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 60 분 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 4 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 12 시간 내에 투여된다. 일 구현예에서, 40 내지 200 U_{FV73}/kg ADAMTS13은 포유동물에서 파종성 혈관내 응고의 발견 24 시간 내에 투여된다.

[0197]

ADAMTS13 키트

[0198]

또 하나의 측면에서, ADAMTS13 또는 VWF 기능이상과 연관된 질환 또는 병태의 치료를 위한 키트가 제공된다. 일 구현예에서, 상기 키트는 rADAMTS13의 제형을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 키트는 본원에서 제공된 바와 같은 액체 또는 동결건조된 제형의 하나 이상의 용량을 함유할 수 있다. 상기 키트가 동결건조된 rADAMTS13 제형을 포함하는 경우, 일반적으로 상기 키트는 또한 액체 제형의 재구성에 적합한 액체, 예를 들면, 멸균수 또는 약제학적으로 허용가능한 버퍼를 함유할 것이다. 일부 구현예에서, 키트는 건강 관리 전문가에 의한 피하 투여용 또는 가정용 주사기에 미리 포장된 ADAMTS13 제형을 포함한다.

[0199]

일 구현예에서, 약 10 유닛의 FRETS-VWF73 활성 내지 약 10,000 유닛의 FRETS-VWF73 활성을 포함하는 키트가 제공된다. 다른 구현예에서, 상기 키트는, 예를 들면, 약 20 유닛의 FRETS-VWF73 (U_{FV73}) 활성 내지 약 8,000 유닛의 FRETS-VWF73 활성, 또는 약 30 U_{FV73} 내지 약 6,000 U_{FV73} , 또는 약 40 U_{FV73} 내지 약 4,000 U_{FV73} , 또는 약 50 U_{FV73} 내지 약 3,000 U_{FV73} , 또는 약 75 U_{FV73} 내지 약 2,500 U_{FV73} , 또는 약 100 U_{FV73} 내지 약 2,000 U_{FV73} , 또는 약 200 U_{FV73} 내지 약 1,500 U_{FV73} , 또는 그 안의 약 다른 범위를 제공할 수 있다. 어떤 구현예에서, 키트는 약 10 유닛의 FRETS-VWF73 활성, 또는 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,400, 1,500, 1,600, 1,700, 1,800, 1,900, 2,000, 2,100, 2,200, 2,300, 2,400, 2,500, 2,600, 2,700, 2,800, 2,900, 3,000, 3,100, 3,200, 3,300, 3,400, 3,500, 3,600, 3,700, 3,800, 3,900, 4,000, 4,100, 4,200, 4,300, 4,400, 4,500, 4,600, 4,700, 4,800, 4,900, 5,000, 5,100, 5,200, 5,300, 5,400, 5,500, 5,600, 5,700, 5,800, 5,900, 6,000, 6,100, 6,200, 6,300, 6,400, 6,500, 6,600, 6,700, 6,800, 6,900, 7,000, 7,100, 7,200, 7,300, 7,400, 7,500, 7,600, 7,700, 7,800, 7,900, 8,000, 8,100, 8,200, 8,300, 8,400, 8,500, 8,600, 8,700, 8,800, 8,900, 9,000, 9,100, 9,200, 9,300, 9,400, 9,500, 9,600, 9,700, 9,800, 9,900, 10,000, 11,000, 12,000, 13,000, 14,000, 15,000, 16,000, 17,000, 18,000, 19,000, 20,000 또는 그 초과 유닛의 FRETS-VWF73 활성을 제공할 수 있다.

[0200]

어떤 구현예에서, 키트는 ADAMTS13의 단일 투여 또는 용량을 위한 것이다. 다른 구현예에서, 키트는 피하 투여를 위한 다중 용량의 ADAMTS13을 함유할 수 있다. 일 구현예에서, 키트는 건강 관리 전문가에 의한 피하 투여용 또는 가정용 주사기에 미리 포장된 ADAMTS13 제형을 포함할 수 있다.

[0201]

실시예

[0202]

실시예 1: 정맥내 및 피하 투여에 의한 rADAMTS13의 약력학적 특성

[0203]

이 연구는 정맥내 (i.v.) 또는 피하 (s.c.) 투여 후 괴팅겐 미니돼지에서 재조합 ADAMTS13의 약력학적 특성을 평가하도록 수행되었다. 이 연구에서, 4마리의 수컷 괴팅겐 미니돼지에게 ADAMTS13을 i.v. 투여했고 ("정맥내 그룹"), 4마리의 수컷 괴팅겐 미니돼지에게 ADAMTS13을 s.c. 투여했다 ("피하 그룹")

[0204]

본 연구의 개시 전에 연구 절차와 협력되도록 수컷 괴팅겐 미니돼지를 훈련시켰다. 따라서, 마취제 또는 시험 물품의 투여 및 혈액 샘플링 동안 동물을 제한하지 않았다.

[0205]

카테터 이식을 위해 1.11 mg/kg 티레타민, 1.11 mg/kg 졸라제팜, 0.56 mg/kg 크실라진, 0.56 mg/kg 케타민, 및 0.11 mg/kg 부토르파놀 (i.m.)로 이루어진 조레틸(Zoletil) 혼합물을 사용하여 동물을 마취했다. 필요할 경우 마취의 유지를 위해 이소플루란을 사용했다. 수술 동안 마스크 또는 기관내 튜브를 통해 동물에게 순수한 산소를 공급했다. 경정맥 영역을 면도하고 소독했다. 셀딩거(Seldinger) 기술을 이용하여 중심 카테터를 두개 대정맥(cranial V. cava) 내에 삽입했다. 마취 회복 전에 무통증을 위해 4 mg/kg 카프로펜을 투여했다.

[0206]

명목 용량의 200 FRETS-U/kg rADAMTS13을 정맥내 그룹에 i.v. 제공했다 (0.085 mL/kg). 명목 용량의 1000 FRETS-U/kg rADAMTS13을 피하 그룹에 s.c. 제공했다 (0.456 mL/kg). 중심 정맥 카테터를 통해 시험 물품의 투여 전 및 시험 물품의 투여 5 분, 1 시간, 3 시간, 6 시간, 9 시간, 24 시간, 32 시간, 48 시간, 56 시간 및 72 시간 후 혈액을 샘플링했다. 혈액 샘플을 하기와 같이 제조했다: 카테터 록 용액(lock solution) (염수)에 의한 희석을 피하기 위해 첫 번째 0.5-0.7 mL를 버렸다. 그 다음, 0.8 mL 혈액을 수집하고 0.2 mL 나트륨 시트레이트와 혼합했다. 혈액 샘플을 5700 rpm으로 원심분리했다 (1x 10 분, 1x 5 분). 혈장을 < -60 ° C에서 보관했다.

[0207]

ADAMTS13 활성을 ELISA에 의해 FRETS 검정 및 항원을 사용하여 결정했다. 더욱이, 인간 rADAMTS13에 대한 결합 항체의 잠재적 발달 및 내인성 VWF의 다량체 패턴에 대한 rADAMTS13의 영향을 평가했다.

[0208] 예상대로, i.v. 투여 후 중앙 Tmax (Cmax에 대한 시간)는 5 분이었고, 이것은 즉각적인 생체이용률을 명시한다. s.c. 투여 후 중앙 Tmax 는 ADAMTS13 활성에 대해 24 시간이었고 ADAMTS13 항원에 대해 28 시간이었다. ADAMTS13 활성의 평균 혈장 농도는 도 1에 요약되고, ADAMTS13 항원의 평균 농도는 도 2에 요약된다.

[0209] i.v. 투여 후 용량-조정된 AUC0-tlast [h*U/mL/U/kg 및 h*µg/mL/µg/kg]는 활성에 대해 0.306이었고 항원에 대해 0.373이었다. 시점 0에서 마지막 샘플링 시간 (tlast)까지 사다리꼴 규칙을 사용하여 AUC0-tlast 를 계산했다 (Hauschke 등 2007). s.c. 투여 후 용량-조정된 AUC0-tlast 는 활성에 대해 0.198이었고 항원에 대해 0.243이었다. 따라서, s.c. 및 i.v. 투여 후 용량-조정된 AUC0-tlast 의 비는 활성에 대해 0.646이었고 항원에 대해 0.651이었다. i.v. 투여 후 IVR [%]은 55.8 (활성) 및 79.3 (항원)이었고 s.c. 투여 후 IVR [%]은 13.8 (활성) 및 17.3 (항원)이었다.

[0210] rADAMTS13의 혈장 수준이 관찰 기간 동안 충분히 감소하지 않았기 때문에, 말단 및 초기 반감기의 추정을 주의 깊게 검증해야 한다. 따라서, 종속 파라미터 (MRT, Vss, Cls, AUC0-inf)도 마찬가지로 신뢰할 수 없을 수 있다. 이들 파라미터를 평가하기 위해 후속조치 연구를 수행할 것이다. rADAMTS13에 대한 결합 항체의 평가는 모든 동물로부터의 모든 샘플에 대해 음성이었다.

[0211] 미니돼지의 VWF 다량체 패턴의 평가 결과는 재조합 ADAMTS13에 의한 내인성 VWF의 매우 제한된 절단을 암시했다 (표 3). 낮은 VWF-mer에 근접한 위성 밴드는 s.c. 투여된 동물에서 경시적으로 세기가 약간 증가하지만, i.v. 투여된 동물에서는 아니었다. VWF 다량체 패턴의 높이는 양쪽 그룹에서 모두 변하지 않았다.

[0212] 표 3. 저 및 고 분해능 아가로스 겔로부터 재조합 ADAMTS13의 다량체 분석.

실험 그룹	동물의 수	VWF 절단
정맥내 그룹 (200 IU/kg i.v.)	1	없음
	2	없음
	3	없음
	4	없음
피하 그룹 (1000 IU/kg s.c.)	1	하나의 위성 밴드 세기가 약간 증가
	2	하나의 위성 밴드 세기가 약간 증가
	3	하나의 위성 밴드 세기가 약간 증가
	4	하나의 위성 밴드 세기가 약간 증가

[0213]

[0214] 실시예 2: 정맥내 및 피하 투여에 의한 rADAMTS13의 약력학적 특성

[0215] 이 연구는 정맥내 (i.v.) 또는 피하 (s.c.) 투여 후 괴팅겐 미니돼지에서 재조합 ADAMTS13의 약력학적 특성을 평가하도록 수행되었다. 이 연구에서, 4마리의 수컷 괴팅겐 미니돼지에게 ADAMTS13을 i.v. 투여했고 ("정맥내 그룹"), 4마리의 수컷 괴팅겐 미니돼지에게 ADAMTS13을 s.c. 투여했다 ("피하 그룹")

[0216] 실시예 1에 기재된 바와 같이 수컷 괴팅겐 미니돼지를 연구 절차에 순응시키고 카테터 이식을 위해 마취했다.

[0217] 본 연구는 그룹당 3 및 5 마리의 수컷 괴팅겐 미니돼지를 사용한 시험이었다. 모든 그룹에 명목 용량의 200 FRETS-U/kg rADAMTS13을 제공했다. 3마리의 동물은 i.v.로 투여되었고, 다른 5마리의 동물은 s.c.로 투여되었다. 시험 물품 투여 전 및 시험 물품 투여 5 분, 1 시간, 2 시간, 6 시간, 5 시간, 23 시간, 30 시간, 47 시간, 54 시간, 71 시간, 78 시간, 95 시간 및 102 시간 후 중심 정맥 카테터를 통해 혈액을 샘플링했다.

[0218] 혈액 샘플을 하기와 같이 제조했다: 카테터 록 용액 (염수)에 의한 희석을 피하기 위해 첫 번째 0.5-0.7 mL를 버렸다. 그 다음, 0.8 mL 혈액을 수집하고 0.2 mL 나트륨 시트레이트와 혼합했다. 혈액 샘플을 5700 rpm으로 원심분리했다 (1x 10 분, 1x 5 분). 혈장을 < -60° C에서 보관했다.

[0219] ADAMTS13 활성을 ELISA에 의해 FRETS 검정 및 항원을 사용하여 결정했다.

[0220] 예상대로, i.v. 투여 후 중앙 Tmax (Cmax에 대한 시간)는 5 분이었고, 이것은 즉각적인 생체이용률을 명시한다. s.c. 투여 후 중앙 Tmax 는 30 시간이었다. ADAMTS13 활성의 평균 혈장 농도는 도 3에 요약되고, ADAMTS13 항원의 평균 농도는 도 4에 요약된다.

[0221] i.v. 투여 후 AUC0-tlast [U/mL*h 및 µg/mL*h]는 활성에 대해 68.25였고 항원에 대해 39.81이었다. s.c. 투여 후 AUC0-tlast 는 활성에 대해 47.16이었고 항원에 대해 26.23이었다. i.v. 투여 후 IVR [%]은 61.0 (활성) 및 45.6 (항원)이었고 s.c. 투여 후 IVR [%]은 13.0 (활성) 및 9.6 (항원)이었다.

[0222]

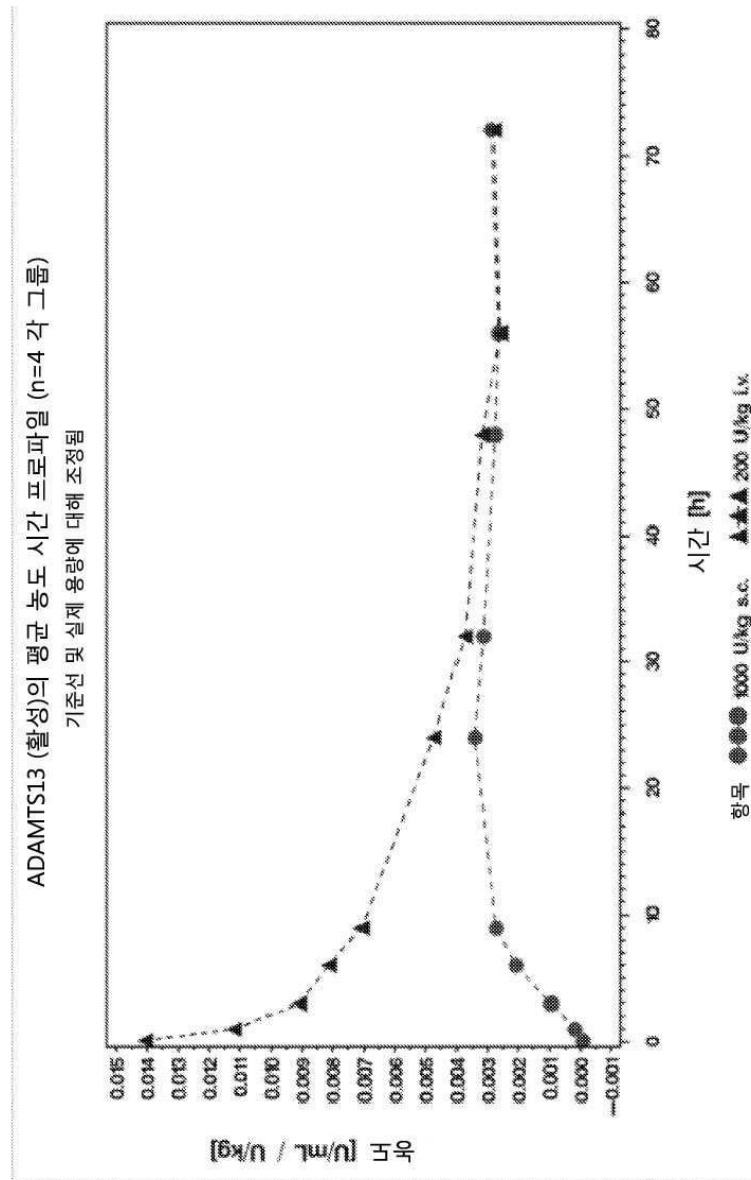
i.v. 투여 후 말단 반감기 [h]는 활성에 대해 46.96이었고 항원에 대해 48.83이었다. s.c. 투여 후 말단 반감기는 활성에 대해 56.76이었고 항원에 대해 41.25였다. i.v. 투여 후 MRT [h]는 64.08 (활성) 및 66.26 (항원)이었고 s.c. 투여 후 MRT [h]는 104.2 (활성) 및 77.52 (항원)였다.

[0223]

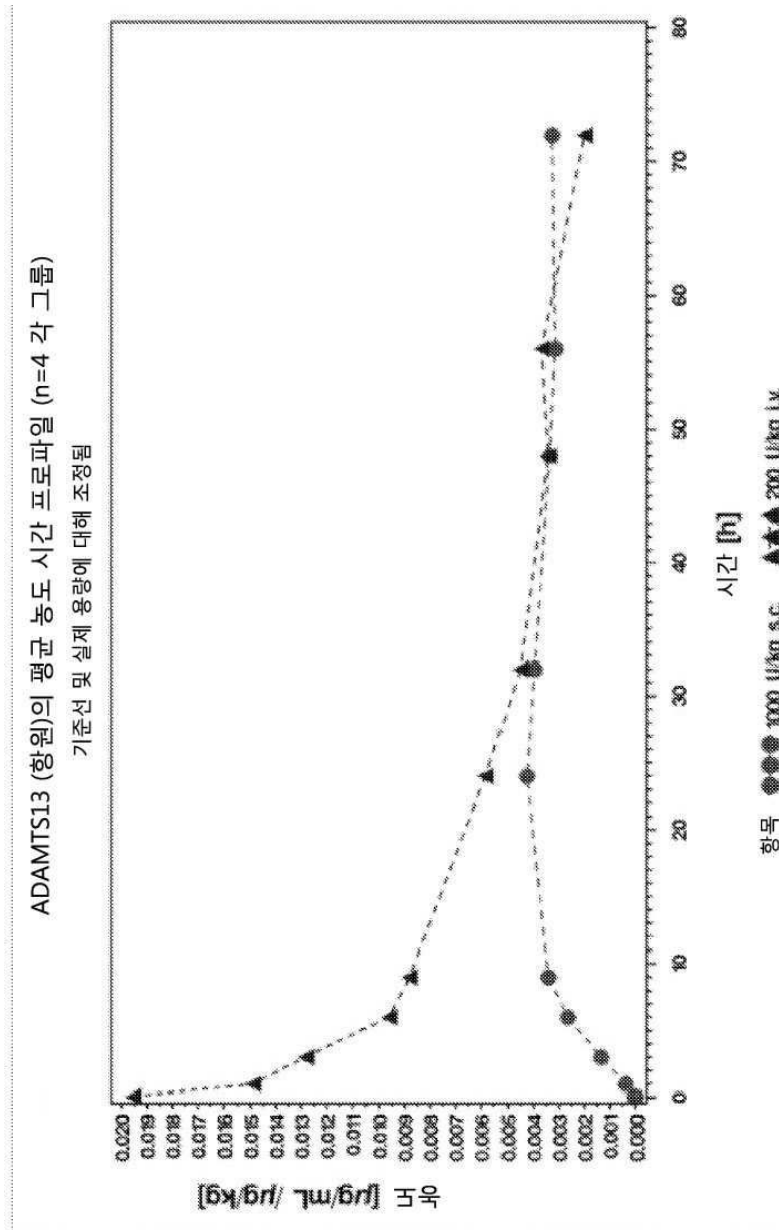
요약하면, i.v. 투여에 대한 s.c. 투여의 생체이용률은 각각 ADAMTS13 항원 및 ADAMTS13 활성에 대해 65.9% 및 69.1%였다.

도면

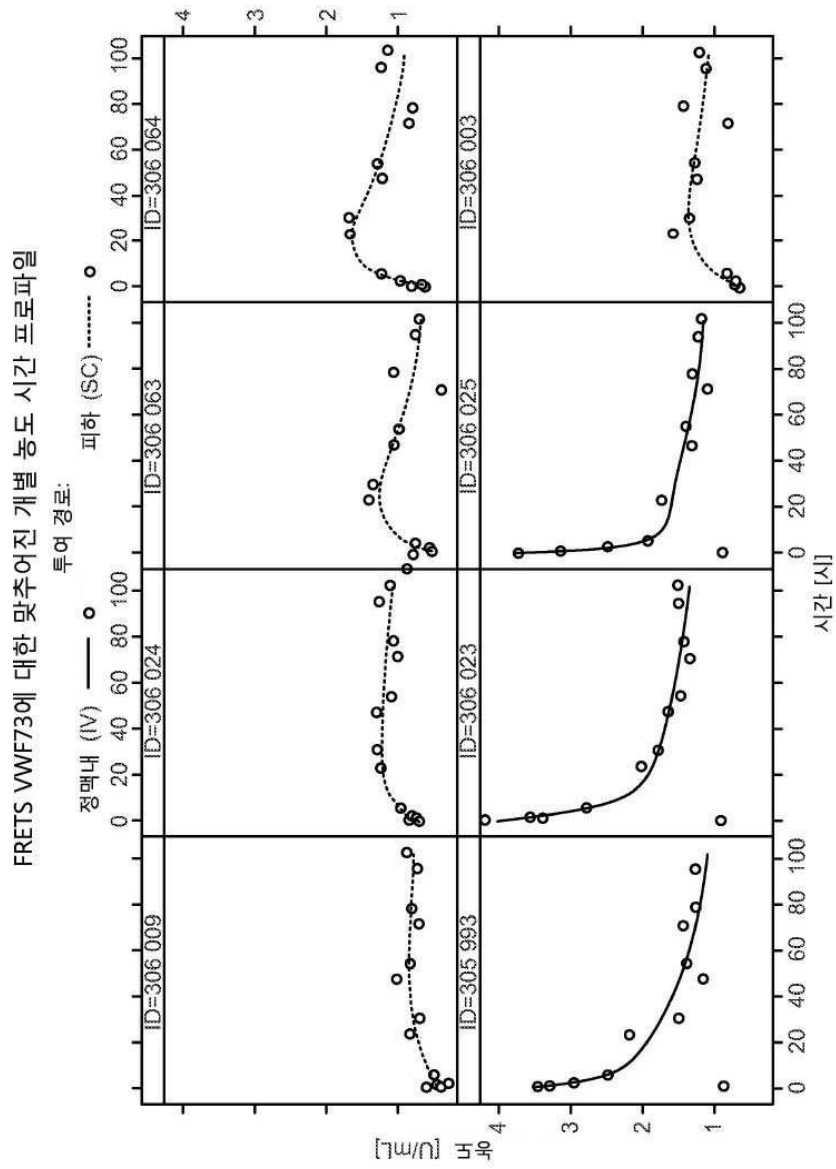
도면1



도면2



도면3



도면4

A13 Ag ELISA에 대한 맞추어진 개별 농도 시간 프로파일

