



(21)申請案號：111139016

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 14 日

(51)Int. Cl. :

C07K16/46 (2006.01)C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)A61P7/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/10/15美國63/256,432

(71)申請人：美商百歐維拉提夫治療公司 (美國) BIOVERATIV THERAPEUTICS INC. (US)
美國

(72)發明人：卡雷吉 泰勒 CARLAGE, TYLER (US)；馬爾丁 藍道 MALDIN, RANDALL (US)；麥克寇伊 堤莫席 MCCOY, TIMOTHY (IE)；塔茲 羅伯納 TAZI, LOUBNA MZAALAK (US)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無申請專利範圍項數：83 項圖式數：21共 196 頁

(54)名稱
因子 V I I I 嵌合蛋白的配製品及其用途

(57)摘要

本公開文本提供了包含因子 VIII (FVIII) 多肽和血管性血友病因子 (VWF) 多肽的嵌合蛋白的醫藥組合物。還揭示醫藥套組和使用所公開的醫藥組合物治療 A 型血友病的方法。

The present disclosure provides pharmaceutical compositions of a chimeric protein comprising a factor VIII (FVIII) polypeptide and a von Willebrand factor (VWF) polypeptide. Also disclosed are pharmaceutical kits and methods of using the disclosed pharmaceutical compositions to treat hemophilia A.

指定代表圖：

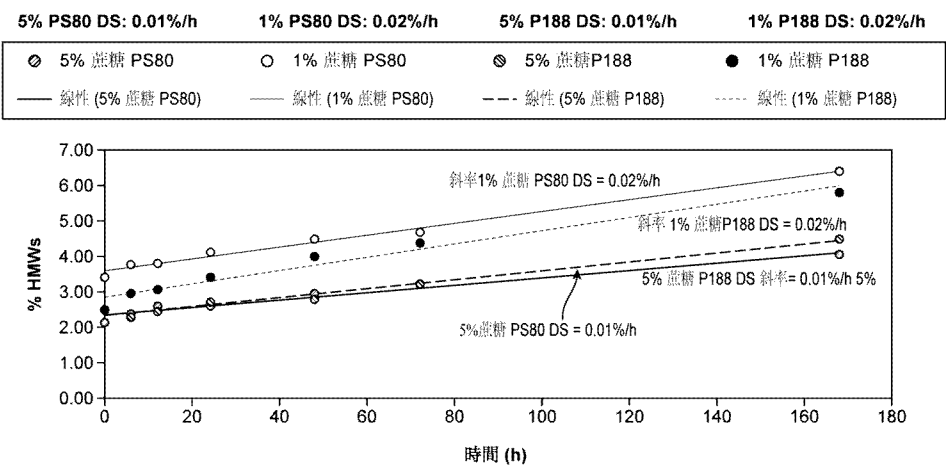


圖2



【發明摘要】

【中文發明名稱】因子VIII嵌合蛋白的配製品及其用途

【英文發明名稱】 FORMULATIONS OF FACTOR VIII CHIMERIC PROTEINS

AND USES THEREOF

【中文】

本公開文本提供了包含因子VIII（FVIII）多肽和血管性血友病因子（VWF）多肽的嵌合蛋白的醫藥組合物。還揭示醫藥套組和使用所公開的醫藥組合物治療A型血友病的方法。

【英文】

The present disclosure provides pharmaceutical compositions of a chimeric protein comprising a factor VIII (FVIII) polypeptide and a von Willebrand factor (VWF) polypeptide. Also disclosed are pharmaceutical kits and methods of using the disclosed pharmaceutical compositions to treat hemophilia A.

【指定代表圖】 圖2。

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】 無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】因子VIII嵌合蛋白的配製品及其用途

【英文發明名稱】 FORMULATIONS OF FACTOR VIII CHIMERIC PROTEINS
AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本公開文本提供了包含因子VIII（FVIII）多肽和血管性血友病因子（VWF）多肽的嵌合蛋白的醫藥組合物。還揭示醫藥套組和使用所公開的醫藥組合物治療A型血友病的方法。

【先前技術】

【0002】 A型血友病是由編碼凝血因子VIII（FVIII）的基因缺陷引起的出血障礙，並且在10,000例出生男性中有1-2例受其影響。Graw等人, *Nat. Rev. Genet.* 6(6): 488-501 (2005)。患有A型血友病的患者可以藉由輸注純化的血漿FVIII或重組產生的FVIII治療。已知許多可商購的FVIII產品具有約8-12小時的半衰期，從而需要頻繁向患者靜脈內投予。參見Weiner M.A.和Cairo, M.S., *Pediatric Hematology Secrets*, Lee, M.T., 12. Disorders of Coagulation, Elsevier Health Sciences, 2001；Lillicrap, D. *Thromb. Res.* 122 增刊4:S2-8 (2008)。另外，為延長FVIII半衰期已經嘗試了多種方法。例如，在開發中用於延長凝血因子半衰期的方法包括聚乙二醇化、糖基聚乙二醇化和與白蛋白綴合。參見Dumont等人, *Blood.* 119(13): 3024-3030 (2012)。在人中展示出一致的結果，例如，據報導在A型血友病患者中，與ADVATE[®]相比，rFVIII-Fc改善半衰期多至約1.7倍。參見Powell等人, *Blood.* 119(13): 3031-3037 (2012)。因此，半衰期增加，但改善量很小，表明存在其他半衰期限制因素，諸如被VWF清除。Pipe等人, *Blood.* 128(16):2007-2016

(2016)。

【0003】 艾凡凝血素 α (Efanesoctocog alfa) (也稱為Efa和BIVV001) 是一種融合蛋白，其被設計為在循環中將VWF與重組凝血因子VIII解聯(uncouple)。所述嵌合蛋白包含與二聚體Fc融合的單個重組因子VIII蛋白、VWF的D'D3結構域和兩個ELNN多肽。Chhabra等人Blood 135(17): 1484-1496 (2020)。在一項涉及患有嚴重A型血友病的患者的早期研究中，單次靜脈注射艾凡凝血素 α 導致高的持續的因子VIII活性水準，半衰期高達重組因子VIII相關半衰期的四倍。參見Konkle等人, NEJM. 383:1018-27 (2020)。

【0004】 然而，仍然需要改進的醫藥組合物。

【發明內容】

【0005】 本公開文本內容尤其涉及包含因子VIII (“FVIII”) 蛋白的醫藥組合物、包含此類醫藥組合物的套組以及所述醫藥組合物的治療方法和用途。

【0006】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含含有第一多肽鏈和第二多肽鏈的嵌合蛋白，所述第一多肽鏈包含FVIII蛋白或其部分和第一免疫球蛋白 (“Ig”) 恒定區或其部分，所述第二多肽鏈包含血管性血友病因子 (“VWF”) 蛋白和第二Ig恒定區或其部分。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含 (i) FVIII蛋白，所述FVIII蛋白包含FVIII多肽、插入FVIII多肽的B結構域 (例如，替代B結構域的至少一部分) 內的ELNN多肽、和第一Fc區；和 (ii) VWF蛋白，所述VWF蛋白包含VWF片段 (例如，包含VWF的D'D3結構域的片段，所述片段可以包含突變)、第二ELNN多肽、凝血酶可切割連接子 (諸如a2連接子)、和第二Fc區。在一些實施例中，本文公開的嵌合蛋白是FVIII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fc異二聚體。

【0007】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：(a)FVIII蛋白；(b)約1% (w/v) 至約7.5% (w/v) 蔗糖；(c)約5 mM至約15 mM組胺酸；(d)約200 mM至約300 mM精胺酸；(e)約2.5 mM至約10 mM氯化鈣；和 (f)約0.01% (w/v) 至約1.0% (w/v) 的泊洛沙姆(poloxamer)。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：(a)FVIII蛋白；(b)約1% (w/v) 至約7.5% (w/v) 蔗糖；(c)約5 mM至約15 mM L-組胺酸；(d)約200 mM至約300 mM L-精胺酸；(e)約2.5 mM至約10 mM氯化鈣；和 (f)約0.01% (w/v) 至約1.0% (w/v) 的泊洛沙姆。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：(a)因子VIII (“FVIII”) 蛋白；(b)約1% (w/v) 至約7.5% (w/v) 蔗糖；(c)約5 mM至約15 mM L-組胺酸；(d)約200 mM至約300 mM L-精胺酸-HCl；(e)約2.5 mM至約10 mM氯化鈣二水合物；和 (f)約0.008% (w/v) 至約0.1% (w/v) 的泊洛沙姆。

【0008】 在一些實施例中，所述組合物包含約250 mM L-精胺酸。在一些實施例中，所述組合物包含約250 mM L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述泊洛沙姆是泊洛沙姆188（泊洛沙姆188，也稱為P188）。泊洛沙姆188是本領域熟知的。

【0009】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

(a)包含第一多肽鏈和第二多肽鏈的嵌合蛋白，所述第一多肽鏈包含因子VIII (“FVIII”) 蛋白和第一免疫球蛋白 (“Ig”) 恒定區或其部分，所述第二多肽鏈包含血管性血友病因子 (“VWF”) 蛋白和第二Ig恒定區或其部分；

(b)約1% (w/v) 至約7.5% (w/v) 蔗糖；

(c)約5 mM至約15 mM組胺酸；

(d)約200 mM至約300 mM精胺酸；

(e)約2.5 mM至約10 mM氯化鈣；和

(f)約0.01% (w/v) 至約1.0% (w/v) 泊洛沙姆188。

【0010】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU、3000 IU或4,000 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含多於約250 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含多於約300 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含多於約500 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含至少約500 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含多於約85 IU/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含多於約100 IU/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含多於約200 IU/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含至少約200 IU/ml的嵌合蛋白。

【0011】 在一些實施例中，所述第一多肽鏈包含如SEQ ID NO: 1所示的胺基酸序列，並且所述第二多肽鏈包含如SEQ ID NO: 2所示的胺基酸序列，其中所述第一多肽鏈和所述第二多肽鏈藉由所述第一多肽鏈中的Fc結構域與第二多肽鏈中的Fc結構域之間的兩個二硫鍵共價連接。在一些實施例中，所述嵌合蛋白是艾凡凝血素 α 。

【0012】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1% (w/v)至約5% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5 mM至約15 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約200 mM至約300 mM精胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2.5 mM至約10 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含泊洛沙姆188 (P188)。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含

約0.01% (w/v) 至約1.0% (w/v) 泊洛沙姆188。

【0013】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a)約1% (w/v) 至約5% (w/v) 蔗糖；
- (b)約5 mM至約15 mM組胺酸；
- (c)約200 mM至約300 mM精胺酸；
- (d)約2.5 mM至約10 mM氯化鈣；和
- (e)約0.01% (w/v) 至約1.0% (w/v) 泊洛沙姆188。

【0014】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a)約1%、2%或5% (w/v) 蔗糖；
- (b)約10 mM組胺酸；
- (c)約250 mM精胺酸；
- (d)約5 mM氯化鈣；和
- (e)約0.1% (w/v) 泊洛沙姆188。

【0015】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a)約5% (w/v) 蔗糖；
- (b)約10 mM L-組胺酸；
- (c)約250 mM L-精胺酸-HCl；
- (d)約5 mM氯化鈣；和
- (e)約0.1% (w/v) 泊洛沙姆188。

【0016】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a)約2% (w/v) 蔗糖；
- (b)約10 mM L-組胺酸；
- (c)約250 mM L-精胺酸-HCl；
- (d)約5 mM氯化鈣；和
- (e)約0.1% (w/v) 泊洛沙姆188。

【0017】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a)約1% (w/v) 蔗糖；
- (b)約10 mM L-組胺酸；
- (c)約250 mM L-精胺酸-HCl；
- (d)約5 mM氯化鈣；和
- (e)約0.1% (w/v) 泊洛沙姆188。

【0018】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a)10 mg/mL至60 mg/mL蔗糖；
- (b)1.5 mg/mL至2.0 mg/mL L-組胺酸；
- (c)40 mg/mL至70 mg/mL L-精胺酸-HCl；
- (d)0.4 mg/mL至0.9 mg/mL氯化鈣；和
- (e)0.6 mg/mL至1.6 mg/mL泊洛沙姆188。

【0019】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包

含：

- (a) 56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0020】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 22.45 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0021】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 22.45 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0022】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0023】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0024】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 10 mg/mL至60 mg/mL蔗糖；
- (b) 1.5 mg/mL至2.0 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 40 mg/mL至70 mg/mL L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.5 mg/mL至0.9 mg/mL氯化鈣二水合物；和
- (e) 0.6 mg/mL至1.6 mg/mL泊洛沙姆188。

【0025】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 約50 mg/mL蔗糖；

- (b)約1.6 mg/mL L-組胺酸；
- (c)約52.7 mg/mL L-精胺酸-HCl；
- (d)約0.7 mg/mL氯化鈣二水合物；和
- (e)約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【0026】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a)約20 mg/mL蔗糖；
- (b)約1.6 mg/mL L-組胺酸；
- (c)約52.7 mg/mL L-精胺酸-HCl；
- (d)約0.7 mg/mL氯化鈣二水合物；和
- (e)約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【0027】 在一些實施例中，本文公開了一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a)約20 mg/mL蔗糖；
- (b)約1.6 mg/mL L-組胺酸；
- (c)約52.7 mg/mL L-精胺酸-HCl；
- (d)約0.6 mg/mL氯化鈣；和
- (e)約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【0028】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a)約20 mg/mL蔗糖；
- (b)約1.6 mg/mL L-組胺酸；

- (c)約43.6 mg/mL L-精胺酸；
- (d)約0.7 mg/mL氯化鈣二水合物；和
- (e)約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【0029】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a)約10 mg/mL蔗糖；
- (b)約1.6 mg/mL L-組胺酸；
- (c)約43.6 mg/mL L-精胺酸；
- (d)約0.6 mg/mL氯化鈣；和
- (e)約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【0030】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a)約10 mg/mL蔗糖；
- (b)約1.6 mg/mL L-組胺酸；
- (c)約52.7 mg/mL L-精胺酸-HCl；
- (d)約0.7 mg/mL氯化鈣二水合物；和
- (e)約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【0031】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a)約10 mg/mL蔗糖；
- (b)約1.6 mg/mL L-組胺酸；
- (c)約52.7 mg/mL L-精胺酸-HCl；

(d)約0.6 mg/mL氯化鈣；和

(e)約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【0032】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

(a)約10 mg/mL蔗糖；

(b)約1.6 mg/mL L-組胺酸；

(c)約43.6 mg/mL L-精胺酸；

(d)約0.7 mg/mL氯化鈣二水合物；和

(e)約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【0033】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

(a)約10 mg/mL蔗糖；

(b)約1.6 mg/mL L-組胺酸；

(c)約43.6 mg/mL L-精胺酸；

(d)約0.6 mg/mL氯化鈣；和

(e)約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【0034】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

(a)10 mg/mL至60 mg/mL蔗糖；

(b)1.5 mg/mL至2.0 mg/mL L-組胺酸；

(c)50 mg/mL至70 mg/mL L-精胺酸-HCl；

(d)0.7 mg/mL至0.9 mg/mL氯化鈣二水合物；和

(e) 0.6 mg/mL 至 1.6 mg/mL 泊洛沙姆188。

【0035】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 10 mg/mL 至 60 mg/mL 蔗糖；
- (b) 1.5 mg/mL 至 2.0 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 50 mg/mL 至 70 mg/mL L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.4 mg/mL 至 0.8 mg/mL 氯化鈣；和
- (e) 0.6 mg/mL 至 1.6 mg/mL 泊洛沙姆188。

【0036】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 10 mg/mL 至 60 mg/mL 蔗糖；
- (b) 1.5 mg/mL 至 2.0 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 40 mg/mL 至 60 mg/mL L-精胺酸；
- (d) 0.7 mg/mL 至 0.9 mg/mL 氯化鈣；和
- (e) 0.6 mg/mL 至 1.6 mg/mL 泊洛沙姆188。

【0037】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 10 mg/mL 至 60 mg/mL 蔗糖；
- (b) 1.5 mg/mL 至 2.0 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 40 mg/mL 至 60 mg/mL L-精胺酸；
- (d) 0.4 mg/mL 至 0.7 mg/mL 氯化鈣二水合物；和
- (e) 0.6 mg/mL 至 1.6 mg/mL 泊洛沙姆188。

【0038】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0039】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 22.45 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0040】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 22.45 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0041】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包

含：

- (a) 22.45 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0042】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 22.45 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0043】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0044】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0045】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0046】 在一些實施例中，本文揭示一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0047】 在一些實施例中，本文揭示根據所公開的實施例中任一項所述的醫藥組合物，所述醫藥組合物進一步的pH為約6.5至約7.5。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物的pH為約7.0。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物的

pH為約6.8。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物不包含NaCl。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物包含小於8.8 mg/mL的氯化鈉（NaCl）。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物包含L-組胺酸。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物包含L-精胺酸。在一些實施例中，本文公開的醫藥組合物包含精胺酸-HCl。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物包含氯化鈣二水合物。

【0048】 在一些實施例中，本文揭示根據所揭示的實施例中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物的嵌合蛋白濃度為約0.8至約1.2 mg/mL。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物包含75 IU/mL至2,000 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約525至約725 mOsm/kg。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約500至約650 mOsm/kg。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約600至約650 mOsm/kg。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物的濁度小於約7個比濁法濁度單位（NTU）。

【0049】 在一些實施例中，本文揭示了一種儲存醫藥組合物的方法，所述方法包括將本文揭示的醫藥組合物在從約-20°C至約-40°C的溫度下維持至少約1至約36個月。在一些實施例中，將所述醫藥組合物在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月。在一些實施例中，將所述醫藥組合物在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約3、6、9、12、18、21、24、27、30、33或36個月。在一些實施例中，將所述醫藥組合物在約-30°C的溫度下儲存至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、11或12個月。

【0050】 在一些實施例中，已經將所述醫藥組合物在從約-20°C至約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月。在一些實施例中，已經將所述醫藥組合物在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月。在一些實施例中，已經將所述醫藥組合物在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約3、6、9、12、18、21、24、27、30、33或36個月。在一些實施例中，已經將所述醫藥組合物在約-30°C的溫度下儲存至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、11或12個月。

【0051】 在一些實施例中，所述醫藥組合物是已經冷凍並且然後解凍2-5次的液體醫藥組合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是已經冷凍並且然後解凍2次的液體醫藥組合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是已經冷凍並且然後解凍3次的液體醫藥組合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是已經冷凍並且然後解凍4次的液體醫藥組合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是已經冷凍並且然後解凍5次的液體醫藥組合物。

【0052】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.5 mg/ml至約10 mg/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.5 mg/ml至約5 mg/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.5 mg/ml至約2 mg/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.5 mg/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1 mg/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1.5 mg/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2 mg/ml的嵌合蛋白。

【0053】 本文還揭示一種治療有需要的個體的A型血友病的方法，所述方法包括向所述個體投予有效量的根據本文揭示的實施例中任一項所述的醫藥組

合物。在一些實施例中，將所述醫藥組合物自我投予。在一些實施例中，將所述醫藥組合物靜脈內投予。在一些實施例中，將所述醫藥組合物以約20 IU/kg至約70 IU/kg的劑量靜脈內投予。在一些實施例中，將所述醫藥組合物以約50 IU/kg的劑量靜脈內投予。在一些實施例中，將所述醫藥組合物每7-10天一次靜脈內投予。在一些實施例中，將所述醫藥組合物每週一次靜脈內投予。

【0054】 本文還揭示了一種醫藥套組，所述醫藥套組包含 (i) 第一容器，所述第一容器包含凍乾醫藥組合物，所述凍乾醫藥組合物包含

(a) 包含第一多肽鏈和第二多肽鏈的嵌合蛋白，所述第一多肽鏈包含因子VIII (“FVIII”) 蛋白或其部分和第一免疫球蛋白 (“Ig”) 恒定區或其部分，所述第二多肽鏈包含血管性血友病因子 (“VWF”) 蛋白和第二Ig恒定區或其部分；

(b) 約10 mg至約200 mg蔗糖；

(c) 約2.5 mg至約7.5 mg組胺酸；

(d) 約140 mg至約200 mg精胺酸；

(e) 約1.5 mg至約5 mg氯化鈣；和

(f) 約1 mg至約10 mg泊洛沙姆188，以及

(ii) 第二容器，所述第二容器包含無菌水。

【0055】 在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含第一多肽鏈和第二多肽鏈，所述第一多肽鏈包含如SEQ ID NO: 1所示的胺基酸序列，所述第二多肽鏈包含如SEQ ID NO: 2所示的胺基酸序列，其中所述第一多肽鏈和所述第二多肽鏈藉由所述第一中的Fc結構域與第二多肽鏈中的Fc結構域之間的兩個二硫鍵共價連接。

【0056】 在一些實施例中，本文揭示的醫藥套組包含凍乾醫藥組合物，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a)約10 mg至約200 mg蔗糖；
- (b)約2.5 mg至約7.5 mg組胺酸；
- (c)約140 mg至約200 mg精胺酸；
- (d)約1.5 mg至約5 mg氯化鈣；和
- (e)約1 mg至約10 mg泊洛沙姆188。

【0057】 在一些實施例中，所述醫藥套組包含不包含NaCl的凍乾醫藥組合物。在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含小於8.8 mg/mL的氯化鈉(NaCl)。在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含L-組胺酸。在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含L-精胺酸。在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，本文揭示的凍乾醫藥組合物包含氯化鈣二水合物。

【0058】 在一些實施例中，所述醫藥套組包含凍乾醫藥組合物，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a)約33.7 mg蔗糖；
- (b)約5.2 mg L-組胺酸；
- (c)約177.3 mg L-精胺酸-HCl；
- (d)約2.5 mg氯化鈣；和
- (e)約3.4 mg泊洛沙姆188。

【0059】 在一些實施例中，所述醫藥套組包含凍乾醫藥組合物，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a)約67.3 mg蔗糖；
- (b)約5.2 mg L-組胺酸；

(c)約177.3 mg L-精胺酸-HCl；

(d)約2.5 mg氯化鈣；和

(e)約3.4 mg泊洛沙姆188。

【0060】 在一些實施例中，所述醫藥套組包含凍乾醫藥組合物，所述凍乾醫藥組合物包含：

(a)約67.3 mg蔗糖；

(b)約5.2 mg L-組胺酸；

(c)約146.6 mg L-精胺酸-HCl；

(d)約2.5 mg氯化鈣；和

(e)約3.4 mg泊洛沙姆188。

【0061】 在一些實施例中，所述醫藥套組包含凍乾醫藥組合物，所述凍乾醫藥組合物包含：

(a)約168.3 mg蔗糖；

(b)約5.2 mg L-組胺酸；

(c)約177.3 mg L-精胺酸-HCl；

(d)約2.5 mg氯化鈣；和

(e)約3.4 mg泊洛沙姆188。

【0062】 在一些實施例中，所述醫藥套組包含水分含量小於2%的凍乾醫藥組合物。在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物的水分含量小於1.8%。在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物的水分含量小於1.6%。在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物呈凍乾餅。在一些實施例中，所述凍乾餅是白色的。在一些實施例中，所述凍乾餅小於歐洲藥典顏色量表中的Y4。在一些實施例中，所述凍

乾醫藥組合物是粉末。

【0063】 在一些實施例中，所述醫藥套組包含第一容器，所述第一容器包含100 IU至10,000 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU、3000 IU或4,000 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含多於約250 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含多於約300 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含多於約500 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含至少約500 IU的嵌合蛋白。

【0064】 在一些實施例中，所述醫藥套組進一步包含用於將凍乾醫藥組合物與無菌水合併的說明書。在一些實施例中，當將所述凍乾醫藥組合物和所述無菌水合併時，那麼將所述凍乾醫藥組合物在7至12秒內重構。

【0065】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含第二容器，所述第二容器包含無菌水，所述無菌水的體積足以在與第一容器的凍乾粉末合併時產生溶液，所述溶液包含

【0066】 在一些實施例中，當將所述凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，那麼所得溶液的重量滲透壓莫耳濃度為約525至約725 mOsm/kg。在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約500至約650 mOsm/kg。在一些實施例中，所得溶液的重量滲透壓莫耳濃度為約600至約650 mOsm/kg。在一些實施例中，所得溶液的pH為約6.5至約7.5。在一些實施例中，所得溶液的pH為約7.0。在一些實施例中，所得溶液的pH為約6.8。在一些實施例中，所得溶液的濁度小於約7個比濁法濁度單位（NTU）。在一些實施例中，所得溶液的蛋白質濃度為約0.8至約1.2 mg/mL。在一些實施例中，小於3%的蛋白質被聚集。

【0067】 在一些實施例中，所述醫藥套組包含第二容器，所述第二容器包

含無菌水，所述無菌水的體積足以在與第一容器的凍乾醫藥組合物合併時產生溶液，所述溶液包含：

- (a) 10 mg/mL至60 mg/mL蔗糖；
- (b) 1.5 mg/mL至2.0 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 40 mg/mL至70 mg/mL L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.5 mg/mL至0.9 mg/mL氯化鈣；和
- (e) 0.6 mg/mL至1.6 mg/mL泊洛沙姆188。

【0068】 在本文揭示的醫藥套組的一些實施例中，當將所述凍乾醫藥組合物和所述無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 10 mg/mL至60 mg/mL蔗糖；
- (b) 1.5 mg/mL至2.0 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 40 mg/mL至70 mg/mL L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.5 mg/mL至0.9 mg/mL氯化鈣；和
- (e) 0.6 mg/mL至1.6 mg/mL泊洛沙姆188。

【0069】 在本文揭示的醫藥套組的一些實施例中，當將所述凍乾醫藥組合物和所述無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 11.23 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0070】 在本文揭示的醫藥套組的一些實施例中，當將所述凍乾醫藥組合

物和所述無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 22.45 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0071】 在本文揭示的醫藥套組的一些實施例中，當將所述凍乾醫藥組合物和所述無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 22.45 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0072】 在本文揭示的醫藥套組的一些實施例中，當將所述凍乾醫藥組合物和所述無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0073】 在一些實施例中，所述醫藥套組包含第二容器，所述第二容器包含約2 mL至約5 mL無菌水。在一些實施例中，所述醫藥套組包含第二容器，所

述第二容器包含約3 mL無菌水。在一些實施例中，所述醫藥套組包含第二容器，所述第二容器包含約3.3 mL無菌水。

【0074】 在一些實施例中，將所述醫藥套組在從約-20°C至約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月。在一些實施例中，將所述醫藥套組在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月。在一些實施例中，將所述醫藥套組在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約3、6、9、12、18、21、24、27、30、33或36個月。在一些實施例中，將所述醫藥套組在約-30°C的溫度下儲存至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、11或12個月。

【0075】 在一些實施例中，已經將所述醫藥套組在從約-20°C至約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月。在一些實施例中，已經將所述醫藥套組在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月。在一些實施例中，已經將所述醫藥套組在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約3、6、9、12、18、21、24、27、30、33或36個月。在一些實施例中，已經將所述醫藥套組在約-30°C的溫度下儲存至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、11或12個月。

【0076】 在一些實施例中，所述醫藥套組包含第一容器，所述第一容器是包含橡膠塞的玻璃小瓶。在一些實施例中，所述醫藥套組包含第二容器，所述第二容器是注射器主體。在一些實施例中，所述無菌水在注射器主體內。在一些實施例中，所述注射器主體與柱塞締合。在一些實施例中，所述醫藥套組進一步包含用於將所述玻璃小瓶與所述注射器主體連接的適配器。在一些實施例中，所述醫藥套組進一步包含與待連接到注射器主體的針頭關聯的輸注管，適

於靜脈內輸注。

【0077】 本文還揭示了一種治療有需要的個體的A型血友病的方法，所述方法包括將根據本文揭示的實施例中任一項所述的醫藥套組的凍乾醫藥組合物和無菌水合併，並且向所述個體投予有效量的所得組合（即溶液）。在一些實施例中，所述個體將所述套組的凍乾醫藥組合物和無菌水合併。在一些實施例中，所述組合由所述個體自我投予。

【圖式簡單說明】

【0078】 圖1是艾凡凝血素 α ，示例性FVIII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fc異二聚體的示意圖。FVIII：因子VIII；VWF：血管性血友病因子；A1、A2、A3、C1、C2：FVIII的結構域；D'D3：VWF的結構域；Fc：免疫球蛋白恒定區的Fc區。

【0079】 圖2示出了含有0.05%（w/v）PS80或0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑和1%或5%（w/v）蔗糖的艾凡凝血素 α 藥物物質（DS）組合物（1 mg/mL）在室溫（RT）/室內光（RL）條件下的聚集水準（%HMWS）隨時間（小時）的變化。還提供了聚集水準的變化率（斜率）（%/小時）。

【0080】 圖3示出了含有0.05%（w/v）PS80或0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑和1%或5%（w/v）蔗糖的艾凡凝血素 α 藥物物質（DS）組合物（1 mg/mL）在2°C-8°C下的聚集水準（%HMWS）隨時間的變化。還提供了聚集水準的變化率（斜率）（%/小時）。

【0081】 圖4在7小時通過稀釋流動到4000 IU原料藥物產品並且含有0.05%（w/v）PS80或0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑和1%或5%（w/v）蔗糖的艾凡凝血素 α 藥物物質（DS）組合物的聚集水準（%HMWS）。將樣品保持在

室溫下並且在0、5、7、25、43和55小時後進行測試。也在凍乾後（Post-Lyo）測試樣品。

【0082】 圖5示出了測量含有0.05%（w/v）PS80作為表面活性劑的艾凡凝血素 α DS組合物（1 mg/mL）的聚集水準（%HMWS）的冷凍儲存穩定性研究。將含有0、1%、2%或5%（w/v）蔗糖的組合物保持在冷凍溫度（-80°C或-30°C）。測量的時間點為冷凍前、實驗開始（T0）、一個月（T1M）、3個月（T3M）和6個月（T6M）。

【0083】 圖6示出了測量含有0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑的艾凡凝血素 α DS組合物（1 mg/mL）的聚集水準（%HMWS）的冷凍儲存穩定性研究。將含有0、1%、2%或5%（w/v）蔗糖的組合物保持在冷凍溫度（-80°C或-30°C）。測量的時間點為冷凍前、實驗開始（T0）、一個月（T1M）、3個月（T3M）和6個月（T6M）。

【0084】 圖7示出了使用高精度液體顆粒計數器（HIAC）藉由顆粒測試對艾凡凝血素 α DS組合物（1 mg/mL）進行分析的結果。將含有0.1%（w/v）泊洛沙姆188和0、1%、2%或5%（w/v）蔗糖的DS組合物保持在-80°C並且在以下時間點評估：冷凍前、實驗開始（T0）、一個月（T1M）、3個月（T3M）和6個月（T6M）。 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 顆粒的結果示出於圖7A中。 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 顆粒的結果示出於圖7B中。

【0085】 圖8示出了具有250 IU的艾凡凝血素 α 凍乾藥物產品（Lyo DP）並且包含0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑的組合物的聚集水準（%HMWS）。測試了含有1%或5%（w/v）蔗糖的Lyo DP組合物。將樣品保持在5°C、30°C或40°C，並且在T0、1個月、2個月、3個月和6個月進行測試。結果示出於圖8A（5°C）、

圖8B (30°C) 和圖8C (40°C) 中。

【0086】 圖9示出了具有4000 IU的艾凡凝血素 α 凍乾藥物產品 (Lyo DP) 並且包含0.1% (w/v) 泊洛沙姆188作為表面活性劑的組合物的聚集水準 (%HMWS)。測試了含有1%或5% (w/v) 蔗糖的Lyo DP組合物。將樣品保持在5°C、30°C或40°C，並且在T0、1個月、2個月、3個月和6個月進行測試。結果示出於圖9A (5°C)、圖9B (30°C) 和圖9C (40°C)。

【0087】 圖10示出了藉由在-80°C或-30°C下冷凍/解凍 (F/T) 應激5個循環 (5X) (不少於24 h，在室溫下解凍) 之前 (冷凍前) 和之後的艾凡凝血素 α DS (1 mg/mL) 的組合物的聚集水準 (%HMWS)。圖10示出了含有0.05% (w/v) PS80和0、1%、2%或5% (w/v) 蔗糖的DS組合物的結果。

【0088】 圖11示出了藉由在-80°C或-30°C下冷凍/解凍 (F/T) 應激5個循環 (5X) (不少於24 h，在室溫下解凍) 之前 (冷凍前) 和之後的艾凡凝血素 α DS (1 mg/mL) 的組合物的聚集水準 (%HMWS)。圖11示出了含有0.1% (w/v) 泊洛沙姆188和0、1%、2%或5% (w/v) 蔗糖的DS組合物的結果。

【0089】 圖12示出了在F/T應激後，艾凡凝血素 α DS (1 mg/mL) 組合物中的不同蔗糖濃度的藉由A280 (在280 nm處的吸光度) 的蛋白質濃度分析。在1、3或5個F/T循環之前 (冷凍前) 和之後分析樣品。含有0.05% (w/v) PS80和0、1%、2%或5% (w/v) 蔗糖的DS組合物的結果示出於圖12A中。含有0.1% (w/v) 泊洛沙姆188和0、1%、2%或5% (w/v) 蔗糖的DS組合物的結果示出於圖12B中。

【0090】 圖13示出了含有0.05% (w/v) PS80或0.1% (w/v) 泊洛沙姆188作為表面活性劑和0、1%、2%或5% (w/v) 蔗糖的艾凡凝血素 α DS組合物在F/T應激後的pH分析。在0、1、3或5個F/T循環後測量pH。

【0091】 圖14示出了250 IU的艾凡凝血素 α 凍乾藥物產品 (Lyo DP) 的組合物在實驗開始 (T0) 時的玻璃化轉變溫度 (T_g) 和殘餘水分含量 (%)。測試含有0.05% (w/v) PS80或0.1% (w/v) 泊洛沙姆188和0、1%、2%或5% (w/v) 蔗糖的Lyo DP組合物。

【0092】 圖15示出了4000 IU的艾凡凝血素 α 凍乾藥物產品 (Lyo DP) 的組合物在實驗開始 (T0) 時的玻璃化轉變溫度 (T_g) 和殘餘水分含量 (%)。測試含有0.05% (w/v) PS80或0.1% (w/v) 泊洛沙姆188和0、1%、2%或5% (w/v) 蔗糖的Lyo DP組合物。

【0093】 圖16示出了4000 IU或250 IU並且含有0.1% (w/v) 泊洛沙姆188作為表面活性劑和5%或1% (w/v) 蔗糖的艾凡凝血素 α 凍乾藥物產品 (Lyo DP) 組合物的玻璃化轉變溫度 (T_g)。將樣品保持在5°C、30°C或40°C，並且在T0、1個月、2個月、3個月和6個月進行測試。結果示出於圖16A (5°C)、圖16B (30°C) 和圖16C (40°C)。

【0094】 圖17示出了250 IU或4000 IU並且含有0.05% (w/v) PS80或0.1% (w/v) 泊洛沙姆188作為表面活性劑和0、1%、2%或5% (w/v) 蔗糖的艾凡凝血素 α 液體原料藥物產品 (BDP) 組合物的玻璃化轉變溫度 (T_g)。

【0095】 圖18示出了4000 IU或250 IU的艾凡凝血素 α 凍乾藥物產品 (Lyo DP) 的組合物的殘餘水分含量 (%)。測試含有0.1% (w/v) 泊洛沙姆188作為表面活性劑和1%或5% (w/v) 蔗糖的Lyo DP組合物。將樣品保持在5°C、30°C或40°C，並且在T0、1個月、2個月、3個月和6個月進行測試。結果示出於圖18A (5°C)、圖18B (30°C) 和圖18C (40°C) 中。

【0096】 圖19示出了包含漸增濃度的精胺酸 (Arg) 的艾凡凝血素 α DS (濃

度： $> 2 \text{ mg/mL}$)的組合物在藉由冷凍/解凍(F/T)應激後的聚集水準(%HMWS)。測試的組合物中所含的精胺酸濃度為100、125、150、175、200和250 mM。每個柱代表在室溫下解凍30分鐘後從同一小瓶重複注射。測量的時間點是解凍後立即以及解凍後40、80、120和160分鐘。

【0097】 圖20示出了在單次IV推注注射包含PS80或P188的組合物後如藉由ELISA確定的艾凡凝血素 α 的平均濃度(ng/mL)隨時間的變化。媒劑1：10 mM L-組胺酸、250 mM精胺酸-HCl、5 mM氯化鈣、5% w/v蔗糖、0.05%聚山梨醇酯-80。媒劑2：10 mM L-組胺酸、250 mM精胺酸-HCl、5 mM氯化鈣、5% w/v蔗糖、0.1%泊洛沙姆-188。

【0098】 圖21示出了在單次IV推注注射包含PS80或P188的組合物後如藉由生色測定確定的艾凡凝血素 α 的平均FVIII活性(mIU/mL)隨時間的變化。媒劑1：10 mM L-組胺酸、250 mM精胺酸-HCl、5 mM氯化鈣、5% w/v蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80。媒劑2：10 mM L-組胺酸、250 mM精胺酸-HCl、5 mM氯化鈣、5% w/v蔗糖、0.1%泊洛沙姆188。

【實施方式】**相關申請的交叉引用**

【0099】 本申請要求2021年10月15日提交的美國臨時申請號63/256,432的優先權，將其揭示內容以其整體併入本文。

對電子提交的序列表的引用

【0100】 以XML文件形式電子提交的序列表（名稱：SA9-483PC_SL_ST26.xml；大小：55,697位元組；創建日期：2022年10月4日）的內容藉由引用以其整體併入本文。

【0101】 本公開文本尤其涉及包含FVIII蛋白的配製品（包括水性和凍乾配製品以及相關套組）。在一些實施例中，所述FVIII蛋白是包含兩條多肽（即第一多肽和第二多肽）的嵌合FVIII蛋白，諸如艾凡凝血素 α ，第一多肽包含含有與第一Fc區融合的第一ELNN多肽序列插入物的FVIII蛋白，並且第二多肽包含藉由第二ELNN多肽序列與第二Ig恒定區融合的VWF蛋白，其中第一ELNN多肽序列含有約288個胺基酸並且第二ELNN多肽序列含有約144個胺基酸，並且第一Ig恒定區和第二Ig恒定區藉由二硫鍵共價連接。

【0102】 本公開文本提供了嵌合蛋白的配製品（包括水性和凍乾配製品以及相關套組），所述嵌合蛋白包含：(i) 因子VIII（FVIII）多肽和(ii) 包含血管性血友病因子（VWF）的D'結構域和VWF的D3結構域的VWF片段。本文包括可以凍乾的組合物以及將凍乾配製品用稀釋劑重構後形成的組合物。還提供了治療方法和用途。

I. 定義

【0103】 應注意，術語“一個/一種（a）”或“一個/一種（an）”實體是指一個/一種或多個/多種所述實體：例如，“一個核苷酸序列”應理解為代表一個或多個核苷酸序列。因此，術語“一個/一種（a）”（或“一個/一種（an）”）、“一個/一種或多個/多種”和“至少一個/至少一種”在本文中可以互換使用。

【0104】 此外，本文使用的“和/或”被視為兩個指定特徵或組分中的每一個與或不與其他特徵或組分的特定公開。因此，如在本文中以短語諸如“A和/或B”使用的術語“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”（單獨）和“B”（單獨）。同樣，如以短語諸如“A、B和/或C”使用的術語“和/或”旨在涵蓋以下方面中的每一個：A、B和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A（單獨）；B（單獨）；以及C（單獨）。

【0105】 應當理解，無論在本文中將多方面用語言“包括/包含（comprising）”來描述的情況如何，還提供了以“由……組成”和/或“基本上由……組成”措辭描述的其他類似方面。

【0106】 除非另外定義，否則本文所使用的所有技術和科學術語均具有與本公開文本所涉及領域的普通技術人員通常所理解的相同的含義。例如，Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第2版, 2002, CRC Press；The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第3版, 1999, Academic Press；以及Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 修訂版, 2000, Oxford University Press，為本領域技術人員提供本公開文本中所使用的許多術語的一般解釋。

【0107】 單位、首碼和符號以其國際單位制（SI）認可的形式表示。數值

第 31 頁，共 122 頁(發明說明書)

範圍包含限定範圍的數位。除非另有指明，否則胺基酸序列以氨基到羧基的方向從左到右書寫。本文提供的標題不是對本公開文本的各個方面的限制。因此，藉由從整體上參考說明書，可以更全面地定義下文緊接著定義的術語。

【0108】 術語“約”在本文中用於表示大約、大致、大約地或在……左右。當術語“約”與數值範圍結合使用時，它藉由擴展高於和低於所述數值的邊界來修飾該範圍。通常，術語“約”可以藉由方差（例如，10%、向上或向下）將數值修飾為高於和低於所述值（更高或更低）。在一些實施例中，術語指示偏離所指示的數值 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.9\%$ 、 $\pm 0.8\%$ 、 $\pm 0.7\%$ 、 $\pm 0.6\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、 $\pm 0.4\%$ 、 $\pm 0.3\%$ 、 $\pm 0.2\%$ 、 $\pm 0.1\%$ 、 $\pm 0.05\%$ 或 $\pm 0.01\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 10\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 5\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 4\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 3\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 2\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 1\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 0.9\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 0.8\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 0.7\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 0.6\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 0.5\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 0.4\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 0.3\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 0.1\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 0.05\%$ 。在一些實施例中，“約”指示偏離所指示的數值 $\pm 0.01\%$ 。

【0109】 根據上下文，術語“多核苷酸”或“核苷酸”可以涵蓋單個核酸以及多個核酸。在一些實施例中，多核苷酸是分離的核酸分子或構建體，例如信使

RNA (mRNA) 或質粒DNA (pDNA)。在一些實施例中，多核苷酸包含常規磷酸二酯鍵。在一些實施例中，多核苷酸包含非常規鍵（例如醯胺鍵，諸如見於肽核酸 (PNA) 中）。術語“核酸”可以指代存在於多核苷酸中的任何一個或多個核酸區段，例如DNA或RNA片段。“分離的”核酸或多核苷酸是指已從其天然環境中移除的核酸分子、DNA或RNA。例如，出於本公開文本的目的，認為編碼載體中包含的因子VIII多肽的重組多核苷酸是分離的。分離的多核苷酸的其他例子包括在異源宿主細胞中維持或從溶液中的其他多核苷酸純化（部分或基本）的重組多核苷酸。分離的RNA分子包括本公開文本的多核苷酸的體內或體外RNA轉錄物。根據本公開文本的分離的多核苷酸或核酸進一步包括合成產生的此類分子。另外，多核苷酸或核酸可以包括調節元件，諸如啟動子、增強子、核糖體結合位點或轉錄終止信號。

【0110】 哺乳動物細胞分泌的某些蛋白質與分泌信號肽締合，所述分泌信號肽是在生長中的蛋白質鏈跨越糙面內質網的輸出起始後從成熟蛋白質切割下來的。本領域普通技術人員知道，信號肽通常與多肽的N末端融合，並從完整或“全長”多肽切割，以產生多肽的分泌或“成熟”形式。在一些實施例中，天然信號肽或該序列的保留指導多肽分泌的能力的功能衍生物與所述多肽可操作地締合。可替代地，可以使用異源哺乳動物信號肽，例如人組織型纖溶酶原啟動物 (TPA) 或小鼠 β -葡萄糖醛酸糖苷酶信號肽，或其功能衍生物。

【0111】 如本文所用，術語“多肽”意在涵蓋單數“多肽”以及複數“多肽”，並且是指由藉由醯胺鍵（也稱為肽鍵）線性連接的單體（胺基酸）構成的分子。術語“多肽”是指兩個或更多個胺基酸的任何一條或多條鏈，而不是指特定長度的產物。因此，肽、二肽、三肽、寡肽、“蛋白質”、“胺基酸鏈”或用於指代兩個或

更多個胺基酸的一條或多條鏈的任何其他術語均包括在“多肽”的定義中，且術語“多肽”可以代替這些術語中的任何術語使用，或可以與這些術語中的任何術語互換使用。術語“多肽”還意指多肽的表達後修飾的產物，所述表達後修飾包括但不限於糖基化、乙醯化、磷酸化、醯胺化、藉由已知保護/封閉基團衍生化、蛋白水解切割或藉由非天然存在胺基酸進行的修飾。多肽可以衍生自天然生物來源或藉由重組技術產生，但不一定從指定的核酸序列轉譯。它可以以任何方式生成，包括藉由化學合成。

【0112】 “分離的”多肽或其片段、變體或衍生物是指不在其天然環境中的多肽。不要求具體純化水準。例如，分離的多肽可以僅僅從其天然或自然環境中除去。出於本公開文本的目的，宿主細胞中表達的重組產生的多肽和蛋白質被視為是分離的，已經藉由任何適當的技術分離、分級分離或部分或基本上純化的天然或重組多肽也被視為是分離的。

【0113】 本公開文本還包括多肽的片段或變體及其任何組合。術語“片段”或“變體”在涉及本公開文本的多肽結合結構域或結合分子時包括保留參考多肽的至少一些特性（例如，對FcRn結合結構域或Fc變體的FcRn結合親和力、對FVIII變體的凝結活性或對VWF片段的FVIII結合活性）的任何多肽。除了本文中其他地方討論的特定抗體片段以外，多肽片段包括蛋白質水解片段以及缺失片段，但是不包括天然存在的全長多肽（或成熟多肽）。本公開文本的多肽結合結構域或結合分子的變體包括如上所述的片段，以及由於胺基酸取代、缺失或插入而具有改變的胺基酸序列的多肽。變體可以是天然存在的或非天然存在的。非天然存在的變體可以使用本領域中已知的誘變技術來產生。變體多肽可以包含保守或非保守胺基酸取代、缺失或添加。

【0114】 如本文所用的術語“VWF蛋白”意指任何VWF片段，其與FVIII相互作用並且保留至少一種或多種通常由全長VWF提供給FVIII的特性，所述特性是例如防止過早啟動為FVIIIa、防止過早蛋白質水解、防止清除、防止可導致過早清除的與磷脂膜的締合、防止與可以結合裸FVIII而不是VWF結合FVIII的FVIII清除受體結合和/或穩定FVIII重鏈和輕鏈相互作用。本文所提及的VWF片段是小於全長VWF蛋白的VWF多肽，其中VWF片段保留與FVIII相互作用和/或結合FVIII的能力。在一些實施例中，VWF蛋白是與FVIII蛋白結合的全長VWF的片段（其可突變），使得FVIII蛋白與全長VWF（例如，個體中的內源性VWF）結合減少或不結合。

【0115】 “保守性胺基酸取代”是其中用具有類似側鏈的胺基酸殘基替代胺基酸殘基的取代。本領域已經定義了具有相似側鏈的胺基酸殘基家族，包括鹼性側鏈（例如離胺酸、精胺酸、組胺酸）、酸性側鏈（例如天門冬胺酸、麩胺酸）、不帶電荷的極性側鏈（例如甘胺酸、天門冬醯胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸）、非極性的側鏈（例如丙胺酸、缬胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸）、 β -分支側鏈（例如蘇胺酸、缬胺酸、異白胺酸）、以及芳香族側鏈（例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸）。因此，如果多肽中的胺基酸被來自相同側鏈家族的另一種胺基酸替代，則所述取代被認為是保守性的。在一些實施例中，胺基酸串可以用結構上類似但側鏈家族成員的順序和/或組成不同的串來保守地替代。

【0116】 如本領域中已知的，藉由將一條多肽的胺基酸序列與第二多肽的序列進行比較來確定兩條多肽之間的“序列同一性”。類似地，藉由比較一個多核苷酸的核苷酸序列與第二多核苷酸的序列來確定兩個多核苷酸之間的“序列同

一性”。術語“相同%”、“同一性%”或類似術語旨在具體是指在待比較的序列之間的最佳比對中相同的核苷酸或胺基酸（如適用）的百分比。所述百分比是純粹統計學的，並且兩個序列之間的差異可以但不一定隨機分佈在待比較的序列的整個長度上。兩個序列的比較通常藉由以下方式進行：在最佳比對之後，關於區段或“比較視窗”比較所述序列，以鑑定相應序列的局部區域。例如，用於比較的最佳比對可以手動進行，或借助Smith和Waterman, 1981, *Ads App. Math.* 2, 482的局部同源性演算法進行、借助Neddleman和Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48, 443的局部同源性演算法進行、借助Pearson和Lipman, 1988, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 88, 2444的局部同源性演算法進行、或借助使用所述演算法的電腦程式（Wisconsin遺傳學套裝軟體中的GAP、BESTFIT、FASTA、BLASTP、BLASTN和TFASTA，Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wis.）進行。在一些實施例中，使用如美國國家生物技術資訊中心（United States National Center for Biotechnology Information，NCBI）網站（例如，blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE_TYPE=BlastSearch&BLAST_SPEC=blast2seq&LINK_LOC=align2seq）上可用的BLASTN或BLASTP演算法確定兩個序列的同一性百分比。在一些實施例中，用於NCBI網站上的BLASTN演算法的演算法參數包括：(i) 期望閾值設置為10；(ii) 字長設置為28；(iii) 查詢範圍內的最大匹配設置為0；(iv) 匹配/不匹配得分設置為1、-2；(v) 空位罰分設置為線性；以及(vi) 正在使用的低複雜度區域的篩檢程式。在一些實施例中，用於NCBI網站上的BLASTP演算法的演算法參數包括：(i) 期望閾值設置為10；(ii) 字長設置為3；(iii) 查詢範圍內的最大匹配設置為0；(iv) 矩陣設置為BLOSUM62；(v) 空位罰分設置為：存在：11 擴展：1；以及(vi) 條件組成得分矩陣調節。當在本文中討論時，

可以使用本領域已知的方法和電腦程式/軟體，諸如但不限於BESTFIT程式（Wisconsin序列分析包，Unix第8版，Genetics Computer Group，University Research Park, 575 Science Drive, Madison, WI 53711）來確定任何特定多肽是否與另一多肽至少約50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或100%相同。BESTFIT使用Smith和Waterman, *Advances in Applied Mathematics* 2:482-489 (1981)的局部同源性演算法來找到兩個序列之間的最佳同源性區段。當使用BESTFIT或任何其他序列比對程式來確定特定序列是否與根據本公開文本的參考序列例如95%相同時，當然設置參數以使得在參考多肽序列的全長上計算同一性百分比並且允許同源性空位最多占參考序列中胺基酸總數的5%。

【0117】 如本文所用，藉由比對來鑑定VWF序列或FVIII蛋白質序列中的“對應胺基酸”或“等效胺基酸”，以最大化第一VWF或FVIII序列與第二VWF或FVIII之間的同一性或相似性。用於鑑定第二VWF或FVIII序列中的等效胺基酸的編號是基於用於鑑定第一VWF或FVIII序列中的相應胺基酸的編號。

【0118】 如本文所用，術語“插入位點”是指FVIII多肽或其片段、變體或衍生物中的如下位置，其緊鄰可以插入半衰期延長部分或異源部分的位置的下游。“插入位點”被指定為一個編號，所述編號是成熟天然FVIII（SEQ ID NO: 9）中插入位點對應的胺基酸的編號，其緊鄰插入位置的C末端。例如，短語“在對應於SEQ ID NO: 9的胺基酸1656的插入位點處包含ELNN多肽”表明異源部分位於對應於SEQ ID NO: 9的胺基酸1656和胺基酸1657的兩個胺基酸之間。

【0119】 如本文所用的短語“緊接胺基酸的下游”是指緊挨胺基酸的末端羧基的位置。例如，緊鄰對應於成熟野生型FVIII蛋白的胺基酸745的下游的插入位點意指插入位點在對應於成熟野生型FVIII蛋白（SEQ ID NO: 9）的胺基酸745

與胺基酸746之間。類似地，短語“緊接胺基酸的上游”是指緊挨胺基酸的末端胺基的位置。

【0120】 如本文所用，短語“在插入位點的兩個胺基酸之間”是指ELNN多肽或任何其他多肽在兩個相鄰胺基酸之間插入的位置。因此，短語“在緊鄰胺基酸的下流插入”和“插入在插入位點的兩個胺基酸之間”與“在插入位點插入”同義使用。

【0121】 如本文關於ELNN多肽插入FVIII中所用的術語“插入(inserted)”、“插入(is inserted)”、“插入(inserted into)”或語法相關術語是指相對於天然成熟人FVIII中的類似位置，ELNN多肽在嵌合蛋白中的位置。如本文所用，所述術語是指重組FVIII多肽相對於天然成熟人FVIII的特徵，並且不指示、暗示或推斷製備嵌合蛋白的任何方法或過程。例如，關於本文提供的嵌合蛋白，短語“ELNN多肽直接插入FVIII多肽的殘基745的下流”意指所述嵌合蛋白包含緊鄰下述胺基酸的下流的ELNN多肽，所述胺基酸對應於天然成熟人FVIII中的胺基酸745，例如，由對應於天然成熟人FVIII的胺基酸745和746的胺基酸限定（不需要對應於天然成熟人FVIII的746的胺基酸的存在），並且不表示構建嵌合蛋白的生產順序或方法。

【0122】 如本文所用，術語“ELNN多肽”和“ELNN”是同義的，並且是指具有主要由小親水性胺基酸構成的非天然存在的、基本上不重複的序列的延長長度的多肽，並且所述序列在生理條件下具有較低程度的或沒有二級或三級結構。當與本公開文本的VWF蛋白或FVIII序列連接以產生嵌合多肽時，ELNN可以賦予某些期望的藥動學、理化和藥學特性。這些期望的特性包括但不限於增強的藥動學參數和溶解度特徵。如本文所用，術語“ELNN多肽”和“ELNN”具體地排

除抗體或抗體片段，諸如輕鏈或重鏈的單鏈抗體或Fc片段。ELNN多肽是本領域已知的，並且關於ELNN多肽（稱為XTEN[®]多肽）的非限制性描述和例子可在Schellenberger等人, (2009) *Nat Biotechnol* 27(12):1186-90；Brandl等人, (2020) *Journal of Controlled Release* 327:186-197；和Radon等人, (2021) *Advanced Functional Materials* 31, 2101633（第1-33頁）中獲得，將其各自的全部內容藉由引用併入本文。

【0123】 “融合”或“嵌合”蛋白質包含與第二胺基酸序列連接的第一胺基酸序列，所述第一胺基酸序列與所述第二胺基酸序列在自然界中不天然連接。可以使通常存在於單獨蛋白質中的胺基酸序列在融合多肽中聚在一起，或者可以將通常存在於相同蛋白質中的胺基酸序列以新排列置於融合多肽（例如，本公開文本的因子VIII結構域與Ig Fc結構域的融合物）中。例如，藉由化學合成，或藉由產生和轉譯多核苷酸來產生融合蛋白，在所述多核苷酸中以所需關係編碼肽區域。嵌合蛋白還可以包含藉由共價非肽鍵或非共價鍵與第一胺基酸序列締合的第二胺基酸序列。

【0124】 關於序列，如本文所用的術語“連接”是指第一胺基酸序列或核苷酸序列分別與第二胺基酸序列或核苷酸序列共價或非共價接合。第一胺基酸或核苷酸序列可以與第二胺基酸或核苷酸序列直接接合或並置，或者可替代地，間插序列可以將第一序列與第二序列共價接合。根據上下文，術語“連接”不僅意指第一胺基酸序列在C末端或N末端與第二胺基酸序列融合，還包括將整個第一胺基酸序列（或第二胺基酸序列）插入第二胺基酸序列（或第一胺基酸序列，分別地）中的任何兩個胺基酸中。在一些實施例中，第一胺基酸序列可以藉由肽鍵或連接子連接至第二胺基酸序列。第一核苷酸序列可以藉由磷酸二酯鍵或

連接子連接至第二核苷酸序列。連接子可以是肽或多肽（對於多肽鏈）或者核苷酸或核苷酸鏈（對於核苷酸鏈）或任何化學部分（對於多肽和多核苷酸鏈二者）。術語“連結”也可以藉由連字號（-）指示。

【0125】 關於兩個多肽，術語“與.....締合”是指在第一多肽與第二多肽之間形成的一個或多個共價鍵或非共價鍵。在一些實施例中，術語“與.....締合”是指共價、非肽鍵或非共價鍵。這種締合可以用冒號表示，即（:）。在一些實施例中，它意指除肽鍵外的共價鍵。例如，胺基酸半胱胺酸包含硫醇基，所述硫醇基可與第二半胱胺酸殘基上的硫醇基形成二硫鍵或二硫橋。在大多數天然存在的IgG分子中，CH1區域和CL區域藉由二硫鍵締合，並且這兩個重鏈使用Kabat編號系統（位置226或229，EU編號系統）在對應於239和242的位置處藉由兩個二硫鍵締合。共價鍵的例子包括但不限於肽鍵、金屬鍵、氫鍵、二硫鍵、 σ 鍵、 π 鍵、 δ 鍵、糖苷鍵、抓氫鍵、彎曲鍵、偶極鍵、回饋 π 鍵、雙鍵、三鍵、四鍵、五鍵、六鍵、共軛、超共軛、芳香、哈普托數或反鍵。非共價鍵的非限制性例子包括離子鍵（例如陽離子- π 鍵或鹽鍵）、金屬鍵、氫鍵（例如二氫鍵、分子氫配合物、低勢壘氫鍵或對稱氫鍵）、范德華力、倫敦分散力、機械鍵、鹵素鍵、親金作用、嵌入、堆積、熵力或化學極性。在一些實施例中，第一胺基酸鏈與第二胺基酸鏈之間的一個或多個共價鍵是兩個二硫鍵。在一些實施例中，第一胺基酸鏈與第二胺基酸鏈之間的一個或多個共價鍵是第一胺基酸鏈上的第一Fc部分與第二胺基酸鏈上的第二Fc部分之間的兩個二硫鍵，其中所述兩個二硫鍵出現在所述兩個Fc部分的銜接區中。

【0126】 在一些實施例中，多肽具有被凝血級聯反應期間啟動的酶切割的酶促切割位點，使得此類位點的切割發生在凝塊形成的位點。示例性的此類位

點包括，例如由凝血酶、因子XIa或因子Xa識別的那些位點。SEQ ID NO: 9SEQ ID NO: 15其他酶促切割位點是本領域已知的，並且描述於本文的其他地方。在包含多於一個加工或切割位點的構建體中，應理解這些位點可以相同或不同。如本文所用，術語“半衰期”是指具體多肽在體內的生物半衰期。半衰期可以表示為投予於個體的數量的一半被從動物的循環和/或其他組織中清除所需的時間。在一些實施例中，在將給定多肽的清除曲線構建為時間的函數時，所述曲線通常是雙相的，具有快速的 α 相和較長的 β 相。 α 相典型地表示所投予的Fc多肽在血管內與血管外空間之間的平衡，並且部分取決於多肽的大小。 β 相典型地表示多肽在血管內空間中的分解代謝。在一些實施例中，FVIII和包含FVIII的嵌合蛋白是單相的，並且因此不具有 α 相，而是只具有單一 β 相。因此，在一些實施例中，如本文所用的術語半衰期是指多肽在 β 相中的半衰期。在人體中，人抗體的典型 β 相半衰期為21天。在一些實施例中，半衰期表示為終末期的半衰期。

【0127】 在一些實施例中，個體患有A型血友病。在一些實施例中，所述A型血友病是重度A型血友病。

【0128】 如本文所用，“投予（administer）”或“投予（administering）”是指向個體遞送本文所述的組合物（例如嵌合蛋白）。可以使用本領域已知的方法將組合物（例如嵌合蛋白）投予於個體。特別地，可以將所述組合物靜脈內、皮下、肌內、皮內或經由任何粘膜表面，例如口服、舌下、經頰、經鼻、經直腸、經陰道或經由肺途徑投予。在一些實施例中，所述投予是靜脈內的。在一些實施例中，所述投予是皮下的。在一些實施例中，所述投予是自我投予。在一些實施例中，父母將嵌合蛋白投予於兒童。在一些實施例中，藉由醫療保健從業者（諸如醫生、醫務人員或護士）將嵌合蛋白投予於個體。

【0129】 如本文所用，術語“劑量”是指將組合物向個體的單一投予。單劑量可以一次性投予，例如作為推注，或在一段時間內投予，例如經由靜脈內輸注。術語“多個劑量”意指多於一個劑量，例如多於一次投予。

【0130】 當提及多於一種組合物的共同投予時，可以將一定劑量的組合物A與一定劑量的組合物B同步投予。可替代地，可以在一定劑量的組合物B之前或之後投予一定劑量的組合物A。在一些實施例中，將組合物A和組合物B組合成單一配製品。

【0131】 如本文所用，術語“間隔”或“用劑間隔”是指在投予於個體的組合物A的第一劑量與相同組合物的後續劑量之間所經過的時間量。用劑間隔可以是指在第一劑量與第二劑量之間所經過的時間，或者用劑間隔可以是指在多個劑量之間所經過的時間量。

【0132】 如本文所用，術語“用劑頻率”是指每特定用劑間隔所投予的劑量數目。例如，用劑頻率可以被描述為一週一次、每兩週一次等。因此，也可以將7天的用劑間隔描述為7天一次或每週一次或一週一次用劑間隔。

【0133】 如本文所用，術語“預防性治療”是指投予用於治療A型血友病的療法，其中這種治療旨在預防或減輕A型血友病的一種或多種症狀的嚴重程度，所述症狀為例如出血發作（例如一種或多種自發性出血發作）和/或關節損傷。參見Jimenez-Yuste等人, Blood Transfus. 12(3): 314-19 (2014)。為了預防或減輕此類症狀的嚴重程度（例如出血發作和關節疾病的進展），A型血友病患者可以接受作為預防性治療方案的一部分的凝血因子的定期輸注。這種預防性治療的基礎是以下觀察結果：與重度血友病患者相比，凝血因子（例如FVIII）水準為1%或更高的血友病患者很少經歷自發性出血發作並且具有更少的血友病相關合併

症。參見例如Coppola A.等人, *Semin. Thromb. Hemost.* 38(1): 79-94 (2012)。對這些血友病患者進行治療的醫療保健從業者推測，藉由定期輸注將因子水準維持在1%左右可能潛在地降低血友病症狀（包括出血發作和關節損傷）的風險。參考同上。隨後的研究已經在接受用凝血因子進行的預防性治療的兒科血友病患者中確認了這些益處，從而使預防性治療成為重度血友病患者的目標。參考同上。

【0134】 “預防性”治療還可以是指向個體先發投予本文所述的組合物（例如蛋白質，諸如嵌合蛋白），以控制、管理、預防A型血友病的一種或多種症狀（例如出血發作）或降低所述一種或多種症狀的發生率或嚴重程度。在一些實施例中，將用凝血因子（例如FVIII）的預防性治療用於治療患有重度A型血友病的個體。在一些實施例中，預防性治療是指向有需要的個體投予本文揭示的組合物以降低A型血友病的一種或多種症狀的發生率。預防性治療可以包括投予多個劑量。預防性治療中使用的多個劑量典型地以特定的用劑間隔投予。在一些實施例中，年度化出血率可以降低至小於10、小於9、小於8、小於7、小於6、小於5、小於4、小於3、小於2或小於1。

【0135】 術語“按需治療”或“發作性治療”是指回應於A型血友病（例如出血發作）的症狀或在可能引起出血的活動之前“按需”投予嵌合分子。在一些方面，可以在出血開始時（諸如在損傷後）或在預期要出血時（諸如在手術前），將按需治療給予個體。在一些方面，可以在增加出血風險的活動（諸如接觸運動）之前給予按需治療。在一些實施例中，將按需治療以單劑量給予。在一些實施例中，將按需治療以第一劑量、隨後一個或多個另外的劑量給予。當按需投予嵌合蛋白時，可以在第一劑量後至少約12小時、至少約24小時、至少約36小時、

至少約48小時、至少約60小時、至少約72小時、至少約84小時、至少約96小時、至少約108小時或至少約120投予一個或多個另外的劑量。然而，應指出的是，與按需治療相關的用劑間隔與預防性治療所用的用劑間隔不同。

【0136】 在一些實施例中，需要通用止血劑的個體正在進行或即將進行手術。本公開文本的嵌合蛋白可以在手術之前或之後投予。本公開文本的嵌合蛋白也可以在手術期間或之後投予以控制急性出血發作。當在手術之前投予嵌合蛋白時，所述投予可以是在手術之前至少約1小時、至少約2小時、至少約4小時、至少約8小時、至少約12小時、至少約24小時、至少約36小時、至少約48小時或至少約72小時。當在手術之後投予嵌合蛋白時，所述投予可以是手術之後至少約1小時、至少約2小時、至少約4小時、至少約8小時、至少約12小時、至少約24小時、至少約36小時、至少約48小時或至少約72小時。手術可以包括但不限於肝移植、肝切除、牙科手術或乾細胞移植。

【0137】 如本文所用，“治療(treat)”、“治療(treatment)”、“治療(treating)”是指例如疾病或病症的嚴重程度的降低；病程持續時間的減少；與疾病或病症相關的一種或多種症狀的改善；向患有疾病或病症的個體提供有益作用，但不一定治癒所述疾病或病症；或者預防與疾病或病症相關的一種或多種症狀。在一個實施例中，治療(treating或treatment)包括藉由投予本公開文本的嵌合蛋白，將個體中FVIII谷值水準維持在至少約1 IU/dL、2 IU/dL、3 IU/dL、4 IU/dL、5 IU/dL、6 IU/dL、7 IU/dL、8 IU/dL、9 IU/dL、10 IU/dL、11 IU/dL、12 IU/dL、13 IU/dL、14 IU/dL、15 IU/dL、16 IU /dL、17 IU/dL、18 IU/dL、19 IU/dL或20 IU/dL。如本文所用，A型血友病患者中的“谷值水準”是在投予下一劑量之前對藉由因子療法（例如FVIII療法）達到的最低濃度的測量值。在一些實施例中，治療(treating

或treatment) 意指在用劑間隔之間維持至少約1 IU/dL的FVIII谷值水準。在一些實施例中，治療 (treating或treatment) 意指在用劑間隔之間維持至少約3 IU/dL的FVIII谷值水準。在一些實施例中，治療 (treating或treatment) 意指在用劑間隔之間維持至少約5 IU/dL的FVIII谷值水準。在一些實施例中，治療 (treating或treatment) 意指在用劑間隔期間將FVIII谷值水準維持在約1 IU/dL與約20 IU/dL之間、約2 IU/dL與約20 IU/dL之間、約3 IU/dL與約20 IU/dL之間、約4 IU/dL與約20 IU/dL之間、約5 IU/dL與約20 IU/dL之間、約6 IU/dL與約20 IU/dL之間、約7 IU/dL與約20 IU/dL之間、約8 IU/dL與約20 IU/dL之間、約9 IU/dL與約20 IU/dL之間、或約10 IU/dL與約20 IU/dL之間。

【0138】 在一些實施例中，疾病或病症的治療 (treating或treatment) 包括在用劑間隔之間將個體中的FVIII活性維持在相當於非血友病個體中FVIII活性的至少約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或20%的水準。在一些實施例中，治療 (treating或treatment) 意指在用劑間隔之間維持至少約1%的FVIII活性水準。在一些實施例中，治療 (treating或treatment) 意指在用劑間隔之間維持至少約2%的FVIII活性水準。在一些實施例中，治療 (treating或treatment) 意指在用劑間隔之間維持至少約3%的FVIII活性水準。在一些實施例中，治療 (treating或treatment) 意指在用劑間隔之間維持至少約4%的FVIII活性水準。在一些實施例中，治療 (treating或treatment) 意指在用劑間隔之間維持至少約5%的FVIII活性水準。在一些實施例中，治療 (treating或treatment) 意指在用劑間隔之間維持至少約6%的FVIII活性水準。在一些實施例中，治療 (treating或treatment) 意指在用劑間隔之間維持至少約7%的FVIII活性水準。在一些實施例中，治療 (treating或treatment) 意指

在用劑間隔之間維持至少約8%的FVIII活性水準。在一些實施例中，治療(treating或treatment)意指在用劑間隔之間維持至少約9%的FVIII活性水準。在一些實施例中，治療(treating或treatment)意指在用劑間隔之間維持至少約10%的FVIII活性水準。在一些實施例中，治療所需的最低谷值水準可以藉由一種或多種已知方法(例如，本領域熟知的啟動部分凝血活酶時間(aPTT)測定或生色測定)測量，並且可以針對每個人進行調節(增加或減少)。用於測量谷值水準的測定的非限制性例子揭示於美國申請公開號20190375822中，將其藉由引用以其整體特此併入。

II. 嵌合蛋白

【0139】 在一方面，本公開文本涉及包含含有第一多肽鏈和第二多肽鏈的嵌合蛋白或蛋白的醫藥組合物，所述第一多肽鏈包含因子VIII(“FVIII”)蛋白或其部分和第一免疫球蛋白(“Ig”)恒定區或其部分，所述第二多肽鏈包含血管性血友病因子(“VWF”)蛋白和第二Ig恒定區或其部分。在一個實施例中，所述嵌合蛋白包含 (i) FVIII蛋白，所述FVIII蛋白包含FVIII多肽、插入FVIII多肽的B結構域內的ELNN多肽、和第一Fc區；和(ii) VWF蛋白，所述VWF蛋白含有VWF片段、第二ELNN多肽序列、a2連接子和第二Fc區。在一些實施例中，本文揭示的嵌合蛋白是FVIII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fc異二聚體。

【0140】 在一些實施例中，所述嵌合蛋白是艾凡凝血素 α 。艾凡凝血素 α ，也稱為“BIVV001”、“艾凡凝血素膠 α (efanesoctocogum alfa)”、“rFVIII-Fc-VWF-ELNN”和“rFVIII-Fc-VWF-XTEN”，描述於Chhabra等人*Blood* 135(17): 1484-1496 (2020)中，將其全部內容藉由引用以其整體特此併入。作為示例性FVIII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fc異二聚體的艾凡凝血素 α 的示意圖呈現於

圖1中。

【0141】 艾凡凝血素 α 是大蛋白質（超過300 kDa），其在兩個多肽鏈的每一個上包含藉由共價鍵和非共價相互作用締合的多個部分。蛋白質在某些條件下具有聚集的趨勢，這可能降低配製品的穩定性，除非選擇賦形劑諸如L-精胺酸並且以足以減少聚集的量存在。例如，可以藉由添加高水準的L-精胺酸（例如，約250 mM）來減少聚集。

【0142】 關於艾凡凝血素 α 的其他資訊可以在International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) WHO Drug Information, 2019, 第33卷, 第4期, 第828-30頁中找到。在一些實施例中，所述嵌合蛋白是包含以下的FVIII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fc異二聚體：(i) 包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的第一多肽和 (ii) 包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的第二多肽。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含經由一個或多個二硫鍵（例如，兩個二硫鍵）共價連接的 (i) 第一多肽和 (ii) 第二多肽。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含由SEQ ID NO: 4的核酸序列編碼的FVIII蛋白。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含由SEQ ID NO: 6的核酸序列編碼的VWF蛋白。在一些實施例中，所述艾凡凝血素 α 的活性為至少1600 IU/mg。在一些實施例中，所述艾凡凝血素 α 的活性為至少1700 IU/mg。在一些實施例中，所述艾凡凝血素 α 的活性為至少1800 IU/mg。在一些實施例中，所述艾凡凝血素 α 的活性為至少1900 IU/mg。在一些實施例中，所述艾凡凝血素 α 的活性為1600 IU/mg至2000 IU/mg。

【0143】 在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含含有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的FVIII蛋白。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含在一個或多個以下位置處包含一個或多個二硫橋的FVIII蛋白：SEQ ID NO: 1的殘基153-179、248-329、

528-554、630-711、1220-1246、1287-1291、1409-1557、1562-1714、1761-1821和/或1867-1925。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含在以下位置的每一處包含一個或多個二硫橋的FVIII蛋白：SEQ ID NO: 1的殘基153-179、248-329、528-554、630-711、1220-1246、1287-1291、1409-1557、1562-1714、1761-1821和1867-1925。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含在SEQ ID NO: 1的殘基310、692和/或1388處包含一個或多個Cys-SH殘基的FVIII蛋白。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含在SEQ ID NO: 1的殘基310、692和/或1388的每一處包含Cys-SH殘基的FVIII蛋白。

【0144】 在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含在SEQ ID NO: 1的殘基N41、N239、N1198、N1506和/或N1797處包含一個或多個N糖基化位點的FVIII蛋白。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含在SEQ ID NO: 1的殘基746-1036處包含一個或多個O糖基化位點和/或在連接子肽中包含Ser和Thr殘基的FVIII蛋白。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含在SEQ ID NO: 1的殘基346、718、719、723、729、1052和/或1068處包含一個或多個Tyr硫酸化位點的FVIII蛋白。

【0145】 在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含含有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的VWF蛋白。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含在一個或多個以下位置處包含一個或多個二硫橋的VWF蛋白：SEQ ID NO: 2的殘基4-45、13-41、25-36、29-64、47-58、66-88、83-100、86-95、104-233、126-268、135-230、151-158、283-326、297-321、308-348、328-334、338-363、367-410、386-406、390-402、394-433、414-427、436-464、459-474、462-471、698-758和/或804-862。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含在以下位置的每一處包含一個或多個二硫橋的VWF蛋白：SEQ ID NO: 2的殘基4-45、13-41、25-36、29-64、47-58、66-88、83-100、

86-95、104-233、126-268、135-230、151-158、283-326、297-321、308-348、328-334、338-363、367-410、386-406、390-402、394-433、414-427、436-464、459-474、462-471、698-758和/或804-862。

【0146】 在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含在SEQ ID NO: 2的殘基N94、N384、N734處包含一個或多個N糖基化位點的VWF蛋白。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含在SEQ ID NO: 2的殘基478-625處包含一個或多個O糖基化位點和/或在連接子肽中包含Ser和Thr殘基的VWF蛋白。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含在SEQ ID NO: 2的殘基632、633、637和/或643處包含一個或多個Tyr硫酸化位點的VWF蛋白。在一些實施例中，所述VWF蛋白包含含有VWF的D1、D2、D'和/或D3結構域的VWF片段。在一個實施例中，VWF片段包含含有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的VWF D1D2區。在一些實施例中，VWF蛋白進一步包含VWF信號肽序列。在一個實施例中，VWF信號肽包含SEQ ID NO: 19的胺基酸序列。在一個具體的實施例中，所述VWF蛋白包含含有SEQ ID NO: 19的胺基酸序列的VWF信號肽、含有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的VWF D1D2區、含有SEQ ID NO: 21的胺基酸序列的VWF D'結構域、含有SEQ ID NO: 22的胺基酸序列的VWF D3結構域、含有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列（AE144_5A）的ELNN多肽序列、含有SEQ ID NO: 15的胺基酸序列的a2連接子、和/或含有SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的Fc區。

【0147】 在一些實施例中，本公開文本的嵌合蛋白包含：(i) 包含FVIII多肽、第一ELNN多肽序列和第一Fc區的FVIII蛋白；和(ii) 包含VWF的D'結構域和VWF的D3結構域、第二ELNN多肽序列、FVIII的a2連接子和第二Fc區的VWF片段；其中：FVIII蛋白具有對應於成熟FVIII的胺基酸746至1648的缺失；第一ELNN

多肽序列插入到緊鄰對應於成熟FVIII的胺基酸745的下游的FVIII多肽內；第一ELNN多肽序列包含與AE288（SEQ ID NO: 9）的胺基酸序列具有至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%序列同一性的胺基酸序列；第一Fc區與FVIII多肽的C末端融合；第二ELNN多肽序列與VWF片段的C末端融合；第二ELNN多肽序列包含與AE144_5A（SEQ ID NO: 14）的胺基酸序列具有至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%序列同一性的胺基酸序列；a2連接子與ELNN多肽的C末端融合；a2連接子包含與SEQ ID NO: 9的胺基酸序列具有至少約70%、至少約75%、至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%序列同一性的胺基酸序列；第二Fc區與a2連接子的C末端融合；並且第一Fc區與第二Fc區藉由二硫鍵（例如，兩個二硫鍵）共價連接。

【0148】 在一些實施例中，本公開文本的嵌合蛋白包含兩個多肽序列，即包含與SEQ ID NO: 1所示的胺基酸序列至少約80%、90%、95%或100%相同的胺基酸序列的第一多肽序列；和包含含有VWF的D'結構域和VWF的D3結構域的VWF片段以及Fc區的第二多肽序列。在一些實施例中，本公開文本的嵌合蛋白包含兩個多肽序列，即包含FVIII多肽和Fc區的第一多肽序列；和包含與SEQ ID NO: 2所示的胺基酸序列至少約80%、90%、95%或100%相同的胺基酸序列的第二多肽序列。在一些實施例中，本公開文本的嵌合蛋白包含兩個多肽序列，即包含與SEQ ID NO: 1所示的胺基酸序列至少約80%、90%、95%或100%相同的胺基酸序列的第一多肽序列和包含與SEQ ID NO: 2所示的胺基酸序列至少約80%、

90%、95%或100%相同的胺基酸序列的第二多肽序列。在一些實施例中，本公開文本的嵌合蛋白包含兩個多肽序列，即包含SEQ ID NO: 7所示的胺基酸序列的第一多肽序列和包含SEQ ID NO: 2所示的胺基酸序列的第二多肽序列。在一些實施例中，本公開文本的嵌合蛋白包含兩個多肽序列，即包含SEQ ID NO: 1所示的胺基酸序列的第一多肽序列和包含SEQ ID NO: 2所示的胺基酸序列的第二多肽序列，其中第一多肽序列和第二多肽序列藉由二硫鍵彼此連接。在一些實施例中，本公開文本的嵌合蛋白包含兩個多肽序列，即包含SEQ ID NO: 1所示的胺基酸序列的第一多肽序列和包含SEQ ID NO: 2所示的胺基酸序列的第二多肽序列，其中第一多肽序列和第二多肽序列藉由兩個二硫鍵彼此連接。在一些實施例中，本公開文本的嵌合蛋白包含兩個多肽序列，即包含SEQ ID NO: 1所示的胺基酸序列的第一多肽序列和包含SEQ ID NO: 2所示的胺基酸序列的第二多肽序列，其中第一多肽序列包含第一Fc部分，其中第二多肽序列包含第二Fc部分，其中第一Fc部分和第二Fc部分藉由鉸鏈區中的兩個二硫鍵彼此連接。

【0149】 在一些實施例中，本公開文本的嵌合蛋白包含含有與SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 1至少約80%、90%、95%或100%相同的胺基酸序列的FVIII蛋白和含有與SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 5至少約80%、90%、95%或100%相同的胺基酸序列的VWF蛋白。

【0150】 在一些實施例中，本公開文本的嵌合蛋白包含：(i) FVIII蛋白，所述FVIII蛋白包含：含有SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的第一FVIII多肽片段；含有SEQ ID NO: 9 (AE288) 的胺基酸序列的第一ELNN多肽序列；含有SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的第二FVIII多肽片段；和含有SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的第一Fc區；以及(ii) VWF蛋白，所述VWF蛋白包含：含有SEQ ID NO: 21的胺

基酸序列的VWF D'結構域；包含SEQ ID NO: 22的胺基酸序列的VWF D3結構域；含有SEQ ID NO: 14 (AE144_5A)的胺基酸序列的第二ELNN多肽序列；含有SEQ ID NO: 15的胺基酸序列的a2連接子；和含有SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的第二Fc區，並且其中第一Fc區域與第二Fc區藉由二硫鍵（例如，兩個二硫鍵）共價連接。

【0151】 在一些實施例中，本公開文本的嵌合蛋白包含含有FVIII多肽、第一ELNN多肽序列、第一Fc區的FVIII蛋白和含有VWF的D'結構域、VWF的D3結構域、第二ELNN多肽序列、FVIII的a2連接子和第二Fc區的VWF蛋白，其中所述FVIII多肽包含SEQ ID NO: 17的胺基酸序列，第一ELNN多肽序列包含AE288 (SEQ ID NO: 9)的胺基酸序列並且與SEQ ID NO: 17的C末端融合，FVIII多肽進一步包含SEQ ID NO: 18的胺基酸序列，第一Fc區包含SEQ ID NO: 23的胺基酸序列並且與SEQ ID NO: 18的C末端融合；VWF的D'結構域包含SEQ ID NO: 21的胺基酸序列；VWF的D3結構域包含SEQ ID NO: 214的胺基酸序列，第二ELNN多肽序列包含AE144_5A (SEQ ID NO: 14)的胺基酸序列並且與VWF的D3結構域的C末端融合；a2連接子包含SEQ ID NO: 15的胺基酸序列並且與第二ELNN多肽序列的C末端融合；第二Fc區包含SEQ ID NO: 23的胺基酸序列並且與a2連接子的C末端融合；並且其中第一Fc區與第二Fc區藉由二硫鍵共價連接。

【0152】 在一些實施例中，本公開文本的嵌合蛋白包含FVIII蛋白，所述FVIII蛋白包含含有SEQ ID NO: 16的胺基酸序列的FVIII信號肽。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含VWF蛋白，所述VWF蛋白包含含有SEQ ID NO: 19的胺基酸序列的VWF信號肽。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含VWF蛋白，所述VWF蛋白包含VWF的含有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的D1D2結構域。

【0153】 在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含第一多肽和第二多肽，第一多肽包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列並且第二多肽包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含第一多肽和第二多肽，第一多肽包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列並且第二多肽包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含第一多肽和第二多肽，第一多肽包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列並且第二多肽包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列。

【0154】 在一些實施例中，所述嵌合蛋白在第一多肽與第二多肽之間包含一個或多個二硫橋。在一些實施例中，所述嵌合蛋白在第一多肽與第二多肽之間包含兩個二硫橋。在一些實施例中，所述嵌合蛋白包含第一多肽和第二多肽，第一多肽包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列並且第二多肽包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列，其中所述嵌合蛋白在SEQ ID NO: 1的殘基1726與SEQ ID NO: 2的殘基663之間包含二硫橋並且在SEQ ID NO: 1的殘基1729與SEQ ID NO: 2的殘基666之間包含二硫橋。

IV. 醫藥組合物

【0155】 在一方面，本公開文本涉及嵌合蛋白的醫藥組合物，所述嵌合蛋白被配製以改善蛋白質穩定性。在一些實施例中，所公開的醫藥組合物基於藉由視覺檢查、蛋白質濃度、pH穩定性、高分子量物質（HMWS）的形成和/或濁度變化的分析展現出增加的穩定性。可以使用包括尺寸排阻層析（SEC）、反相高效液相層析（RP-HPLC）等常規技術分析這些穩定性特性。

【0156】 本文揭示的醫藥組合物包含特定量的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物的嵌合蛋白濃度為約0.8至約1.2 mg/mL。在一些實施例中，所述醫藥組合物的嵌合蛋白濃度為約0.8 mg/mL。在一些實施例中，所述醫藥組合物

的嵌合蛋白濃度為約0.9 mg/mL。在一些實施例中，所述醫藥組合物的嵌合蛋白濃度為約1.0 mg/mL。在一些實施例中，所述醫藥組合物的嵌合蛋白濃度為約1.1 mg/mL。在一些實施例中，所述醫藥組合物的嵌合蛋白濃度為約1.2 mg/mL。

【0157】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約75 IU/mL至約2,000 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約75 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約100 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約150 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約200 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約250 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約300 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約350 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約400 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約450 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約500 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約550 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約600 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約650 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約700 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約750 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約800 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約850 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約900 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約950 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1000 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含多於約250 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合

物包含多於約300 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含多於約500 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含至少約500 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含多於約85 IU/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含多於約100 IU/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含多於約200 IU/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含至少約200 IU/ml的嵌合蛋白。

【0158】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1100 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1150 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1200 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1250 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1300 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1350 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1400 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1450 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1500 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1550 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1600 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1650 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1700 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1750 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1800 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1850 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1900 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1950 IU/mL的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2000

IU/mL的嵌合蛋白。

【0159】 含有本公開文本之嵌合蛋白的醫藥組合物還可以含有合適的醫藥上可接受的載劑。例如，所述組合物可以含有提供嵌合蛋白的增強的穩定性或者有助於將活性化合物加工成被設計用於遞送至作用位點的製劑的賦形劑和/或助劑。

【0160】 在一方面，本文揭示包含指定量的嵌合蛋白連同如所公開的賦形劑的醫藥組合物。本文公開的醫藥組合物包含如所公開的各種濃度的這些賦形劑，並且所述濃度可以以各種方式表示。例如，給定賦形劑的濃度可以表示為莫耳濃度（例如，M或mM）、表示為重量/體積百分比（例如，克/100 ml稀釋劑）或表示為毫克/毫升（mg/ml）。本文提供的醫藥組合物可以含有指定量的各種賦形劑，其精確水準的範圍為近似值，例如僅表示到一個有效數字的濃度（例如約0.1%（w/v））或更精確地例如至2、3、4、5或6個有效數字（例如約3.88 mg/ml，精確至三個有效數字）。必要的精確水準可以根據例如給定監管機構的要求或製造過程而變化。

【0161】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含1%（w/v）至4%（w/v）蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含2%（w/v）至5%（w/v）蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含4%（w/v）至8%（w/v）蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1.5%（w/v）至約2.5%（w/v）蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5%（w/v）至約7.5%（w/v）蔗糖。

【0162】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1.0%（w/v）蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1.1%（w/v）蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1.2%（w/v）蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含

約1.3% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1.4% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1.5% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1.6% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1.7% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1.8% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1.9% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2.0% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2.1% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2.2% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2.3% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2.4% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2.5% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2.6% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2.7% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2.8% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2.9% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約3.0% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約3.1% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約3.2% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約3.3% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約3.4% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約3.5% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約3.6% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約3.7% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約3.8% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約3.9% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約4.0% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約4.1% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約4.2% (w/v) 蔗糖。

蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約4.3% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約4.4% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約4.5%(w/v)蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約4.4%(w/v)蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約4.7% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約4.8% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約4.9%(w/v)蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5%(w/v)蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5.1% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5.2% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5.3%(w/v)蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5.4%(w/v)蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5.5% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5.6% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5.7%(w/v)蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5.8%(w/v)蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5.9% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約6% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約6.1%(w/v)蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約6.2%(w/v)蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約6.3% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約6.4% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約6.5%(w/v)蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約6.6%(w/v)蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約6.7% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約6.8% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約6.9%(w/v)蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約7%(w/v)蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約7.1% (w/v) 蔗糖。在一些實施

例中，所述醫藥組合物包含約7.2% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約7.3% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約7.4% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約7.5% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約7.6% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約7.7% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約7.8% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約7.9% (w/v) 蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約8% (w/v) 蔗糖。

【0163】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約33.67 mg蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約67.34 mg蔗糖。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約168.35 mg蔗糖。在一些實施例中，蔗糖的量可以變化高達指定量的10%。在一些實施例中，蔗糖的量可以變化高達指定量的5%。在一些實施例中，蔗糖的量可以變化高達指定量的1%。在一些實施例中，蔗糖的指定量是33.67 mg、67.34 mg或168.35 mg。

【0164】 本文揭示的醫藥組合物可以包含緩衝液。在一些實施例中，本文公開的醫藥組合物包含指定量或濃度的組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物中包含的組胺酸是L-組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5 mM至約15 mM組胺酸。

【0165】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5.5 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約6 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約6.5 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約7 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約7.5 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含

約8 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約8.5 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約9 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約9.5 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約10 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約10.5 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約11 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約11.5 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約12 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約12.5 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約13 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約13.5 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約14 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約14.5 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約15 mM組胺酸。在一些實施例中，所述組胺酸是L-組胺酸。

【0166】 在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物包含指定量或濃度的精胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含精胺酸鹽酸鹽（HCl）。在一些實施例中，所述精胺酸是L-精胺酸。在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。

【0167】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約200 mM至約300 mM精胺酸。

【0168】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約200 mM精胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約210 mM精胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約220 mM精胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約230 mM精胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約240 mM精胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約250 mM精胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合

物包含約260 mM精胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約270 mM精胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約280 mM精胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約290 mM精胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約300 mM精胺酸。在一些實施例中，所述精胺酸是L-精胺酸。在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。

【0169】 本文揭示的醫藥組合物可以包含增量劑。在一些實施例中，本文公開的醫藥組合物包含指定量或濃度的氯化鈣 (CaCl_2)。在一些實施例中，所述組合物包含 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 CaCl_2 （無水）、 $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 或 $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2.5 mM至約10 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0170】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2.5 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約3 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約3.5 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約4 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約4.5 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5.5 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約6 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約6.5 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約7 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約7.5 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約8 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約8.5 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約9 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約9.5 mM氯化鈣。在一

些實施例中，所述醫藥組合物包含約10 mM氯化鈣。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0171】 在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物不包含除氯化鈣之外的增量劑。在一些實施例中，氯化鈣是唯一的增量劑。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含少於8.8 mg/mL氯化鈉（NaCl）。在一些實施例中，所述醫藥組合物基本上不含氯化鈉。在一些實施例中，所述醫藥組合物不含氯化鈉。

【0172】 在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物包含指定量或濃度的泊洛沙姆188（P188）。在一些實施例中，所述泊洛沙姆是泊洛沙姆101、105、108、122、123、124、181、182、183、184、185、188、212、215、217、231、234、235、237、238、282、284、288、331、333、334、335、338、401、402、403或407。在一些實施例中，所述泊洛沙姆是泊洛沙姆407。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.01 mg/ml至約10 mg/ml的泊洛沙姆。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含至少約1 mg/ml的泊洛沙姆。

【0173】 在一些實施例中，本文揭示的醫藥組合物包含指定量或濃度的泊洛沙姆188（P188）。關於P188的非限制性披露可以在Strickley和Lambert (2021) *Journal of Pharmaceutical Sciences* 110 2590–2608中找到，將其中每一個的全部內容藉由引用併入本文。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.01%（w/v）至約1.0%（w/v）泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含至少約0.1%泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.1%泊洛沙姆188。

【0174】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.01%（w/v）泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.02%（w/v）泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.03%（w/v）泊洛沙姆188。在一些實施

例中，所述醫藥組合物包含約0.04% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.05% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.06% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.07%(w/v)泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.08%(w/v)泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.09% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.1% (w/v) 泊洛沙姆188。

【0175】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.11% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.12% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.13% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.14% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.15% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.16% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.17%(w/v)泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.18%(w/v)泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.19% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.2% (w/v) 泊洛沙姆188。

【0176】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.3%(w/v)泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.4% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.5% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.6% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.7% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.8% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.9% (w/v) 泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1.0% (w/v) 泊

洛沙姆188。

【0177】 在一些實施例中，所述醫藥組合物是凍乾前溶液。在一些實施例中，凍乾前溶液不包含NaCl。

【0178】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含

(a)約1% (w/v) 至約8% (w/v) 蔗糖；

(b)約5 mM至約15 mM組胺酸；

(c)約200 mM至約300 mM精胺酸；

(d)約2.5 mM至約10 mM氯化鈣；和

(e)約0.1% (w/v) 至約1.0% (w/v) 泊洛沙姆。

在一些實施例中，所述泊洛沙姆是泊洛沙姆188(P188)。在一些實施例中，所述組合物包含泊洛沙姆188。在一些實施例中，所述組胺酸是L-組胺酸。在一些實施例中，所述精胺酸是L-精胺酸。在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是凍乾前溶液。

【0179】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液不包含NaCl。

【0180】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含

(a)約1% (w/v) 蔗糖；

(b)約10 mM組胺酸；

(c)約250 mM精胺酸；

(d)約5 mM氯化鈣；和

(e)約0.1%泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組胺酸是L-組胺酸。在一些實施例中，所述精胺酸是L-精胺酸。在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是凍乾前溶液。

【0181】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含

- (a)約2% (w/v) 蔗糖；
- (b)約10 mM組胺酸；
- (c)約250 mM精胺酸；
- (d)約5 mM氯化鈣；和
- (e)約0.1%泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組胺酸是L-組胺酸。在一些實施例中，所述精胺酸是L-精胺酸。在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是凍乾前溶液。

【0182】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含

- (a)約5% (w/v) 蔗糖；
- (b)約10 mM組胺酸；
- (c)約250 mM精胺酸；
- (d)約5 mM氯化鈣；和
- (e)約0.1%泊洛沙姆188。

【0183】 在一些實施例中，所述組胺酸是L-組胺酸。在一些實施例中，所述精胺酸是L-精胺酸。在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些

實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是凍乾前溶液。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含

(a)約1% (w/v) 至約5% (w/v) 蔗糖；

(b)約10 mM組胺酸；

(c)約250 mM精胺酸；

(d)約5 mM氯化鈣；和

(e)約0.1%泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組胺酸是L-組胺酸。在一些實施例中，所述精胺酸是L-精胺酸。在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是凍乾前溶液。

【0184】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含

(a)約1%、2%或5% (w/v) 蔗糖；

(b)約5 mM至約15 mM組胺酸；

(c)約250 mM精胺酸；

(d)約5 mM氯化鈣；和

(e)約0.1%泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組胺酸是L-組胺酸。在一些實施例中，所述精胺酸是L-精胺酸。在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是凍乾前溶液。

【0185】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含

- (a)約1%、2%或5% (w/v) 蔗糖；
- (b)約10 mM組胺酸；
- (c)約200 mM至約300 mM精胺酸；
- (d)約5 mM氯化鈣；和
- (e)約0.1%泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組胺酸是L-組胺酸。在一些實施例中，所述精胺酸是L-精胺酸。在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是凍乾前溶液。

【0186】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含

- (a)約1%、2%或5% (w/v) 蔗糖；
- (b)約10 mM組胺酸；
- (c)約250 mM精胺酸；
- (d)約2.5 mM至約10 mM氯化鈣；和
- (e)約0.1%泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組胺酸是L-組胺酸。在一些實施例中，所述精胺酸是L-精胺酸。在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是凍乾前溶液。

【0187】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含

- (a)約1%、2%或5% (w/v) 蔗糖；
- (b)約10 mM組胺酸；

(c)約250 mM精胺酸；

(d)約5 mM氯化鈣；和

(e)約0.008% (w/v) 至約0.1% (w/v) 泊洛沙姆188。

【0188】 在一些實施例中，所述組胺酸是L-組胺酸。在一些實施例中，所述精胺酸是L-精胺酸。在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是凍乾前溶液。

【0189】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：

(a) 約10、20或50 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.552 mg/ml L-組胺酸；

(c) 約52.665 mg/ml L-精胺酸-HCl；

(d) 約0.735 mg/ml氯化鈣；和

(e)約1 mg/ml泊洛沙姆188。

【0190】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：

(a) 約10、20或50 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.552 mg/ml L-組胺酸；

(c) 約52.665 mg/ml L-精胺酸-HCl；

(d) 約0.735 mg/ml氯化鈣二水合物；和

(e)約1 mg/ml泊洛沙姆188。

【0191】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：

(a) 約10、20或50 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.552 mg/ml L-組胺酸；

(c) 約52.665 mg/ml L-精胺酸-HCl；

(d) 約0.555 mg/ml氯化鈣；和

(e) 約1 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是凍乾前溶液。

【0192】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：

(a) 約10、20或50 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.552 mg/ml L-組胺酸；

(c) 約43.550 mg/ml L-精胺酸；

(d) 約0.735 mg/ml氯化鈣二水合物；和

(e) 約1 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是凍乾前溶液。

【0193】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：

(a) 約10、20或50 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.552 mg/ml L-組胺酸；

(c) 約43.550 mg/ml L-精胺酸；

(d) 約0.735 mg/ml氯化鈣；和

(e) 約1 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是凍乾前溶液。

【0194】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：

- (a) 約10、20或50 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.552 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約43.550 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 約0.555 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 約1 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是凍乾前溶液。

【0195】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0196】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0197】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；

- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0198】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0199】 在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約6.5至約7.5。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約7.0。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約6.8。

【0200】 在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約6.5。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約6.6。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約6.7。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約6.8。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約6.9。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約7.0。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約7.1。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約7.2。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約7.3。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約7.4。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約

7.5。

【0201】 在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為6.5。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為6.6。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為6.7。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為6.8。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為6.9。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為7.0。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為7.1。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為7.2。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為7.3。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為7.4。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為7.5。

【0202】 在一些實施例中，將體積為3.367 mL的凍乾前溶液添加到容器或小瓶中。在一些實施例中，使凍乾前溶液經受凍乾，得到凍乾醫藥組合物。

【0203】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a)約10 mg至約200 mg蔗糖；
- (b)約2.5 mg至約7.5 mg組胺酸；
- (c)約140 mg至約200 mg精胺酸；
- (d)約1.5 mg至約5 mg氯化鈣；和
- (e)約1 mg至約10 mg泊洛沙姆188。

【0204】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a)約10 mg至約200 mg蔗糖；
- (b)約2.5 mg至約7.5 mg L-組胺酸；
- (c)約140 mg至約200 mg L-精胺酸；
- (d)約1.5 mg至約5 mg氯化鈣；和
- (e)約1 mg至約10 mg泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0205】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a) 10 mg至200 mg蔗糖；
- (b) 2.5 mg至7.5 mg組胺酸；
- (c) 140 mg至200 mg精胺酸；
- (d) 1.5 mg至5 mg氯化鈣；和
- (e) 1 mg至10 mg泊洛沙姆188。

【0206】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a) 10 mg至200 mg蔗糖；
- (b) 2.5 mg至7.5 mg L-組胺酸；
- (c) 140 mg至200 mg L-精胺酸-HCl；
- (d) 1.5 mg至5 mg氯化鈣；和
- (e) 1 mg至10 mg泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0207】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a) 10 mg至200 mg蔗糖；
- (b) 2.5 mg至7.5 mg L-組胺酸；
- (c) 140 mg至200 mg L-精胺酸；
- (d) 1.5 mg至5 mg氯化鈣；和
- (e) 1 mg至10 mg泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述

組合物包含氯化鈣二水合物。

【0208】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a)約33.7、67.3或168.4 mg蔗糖；
- (b)約5.2 mg L-組胺酸；
- (c)約177.3 mg L-精胺酸-HCl；
- (d)約2.5 mg氯化鈣；和
- (e)約3.4 mg泊洛沙姆188。

【0209】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a)約33.7、67.3或168.4 mg蔗糖；
- (b)約5.2 mg L-組胺酸；
- (c)約146.6 mg L-精胺酸；
- (d)約2.5 mg氯化鈣；和
- (e)約3.4 mg泊洛沙姆188。

【0210】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a)33.7、67.3或168.4 mg蔗糖；
- (b)5.2 mg L-組胺酸；
- (c)177.3 mg L-精胺酸-HCl；
- (d)2.5 mg氯化鈣；和
- (e)3.4 mg泊洛沙姆188。

【0211】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a)33.7、67.3或168.4 mg蔗糖；
- (b)5.2 mg L-組胺酸；

(c)146.6 mg L-精胺酸；

(d)2.5 mg氯化鈣；和

(e)3.4 mg泊洛沙姆188。

【0212】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

(a)33.67、67.34或168.35 mg蔗糖；

(b)5.23 mg L-組胺酸；

(c)177.32 mg L-精胺酸-HCl；

(d)2.47 mg氯化鈣二水合物；和

(e)3.37 mg泊洛沙姆188。

【0213】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

(a)33.67、67.34或168.35mg蔗糖；

(b)5.23 mg L-組胺酸；

(c)177.32 mg L-精胺酸-HCl；

(d)1.87 mg氯化鈣；和

(e)3.37 mg泊洛沙姆188。

【0214】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

(a)33.67、67.34或168.35mg蔗糖；

(b)5.23 mg L-組胺酸；

(c)146.63 mg L-精胺酸；

(d)2.47 mg氯化鈣二水合物；和

(e)3.37 mg泊洛沙姆188。

【0215】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

第 75 頁，共 122 頁(發明說明書)

(a) 33.67、67.34 或 168.35 mg 蔗糖；

(b) 5.23 mg L-組胺酸；

(c) 146.63 mg L-精胺酸；

(d) 1.87 mg 氯化鈣；和

(e) 3.37 mg 泊洛沙姆 188。

【0216】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

(a) 10 mg 至 200 mg 蔗糖；

(b) 5.2 mg L-組胺酸；

(c) 177.3 mg L-精胺酸-HCl；

(d) 2.5 mg 氯化鈣二水合物；和

(e) 3.4 mg 泊洛沙姆 188。

【0217】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

(a) 10 mg 至 200 mg 蔗糖；

(b) 5.2 mg L-組胺酸；

(c) 177.3 mg L-精胺酸-HCl；

(d) 1.9 mg 氯化鈣；和

(e) 3.4 mg 泊洛沙姆 188。

【0218】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

(a) 10 mg 至 200 mg 蔗糖；

(b) 5.2 mg L-組胺酸；

(c) 146.6 mg L-精胺酸；

(d) 2.5 mg 氯化鈣二水合物；和

(e)3.4 mg泊洛沙姆188。

【0219】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

(a)10 mg至200 mg蔗糖；

(b)5.2 mg L-組胺酸；

(c)146.6 mg L-精胺酸；

(d)1.9 mg氯化鈣；和

(e)3.4 mg泊洛沙姆188。

【0220】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

(a)33.7、67.3或168.4mg蔗糖；

(b)2.5 mg至7.5 mg L-組胺酸；

(c)177.3 mg L-精胺酸-HCl；

(d)2.5 mg氯化鈣二水合物；和

(e)3.4 mg泊洛沙姆188。

【0221】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

(a)33.7、67.3或168.4mg蔗糖；

(b)2.5 mg至7.5 mg L-組胺酸；

(c)177.3 mg L-精胺酸-HCl；

(d)1.9 mg氯化鈣；和

(e)3.4 mg泊洛沙姆188。

【0222】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

(a)33.7、67.3或168.4mg蔗糖；

(b)2.5 mg至7.5 mg L-組胺酸；

- (c) 146.6 mg L-精胺酸；
- (d) 2.5 mg 氯化鈣二水合物；和
- (e) 3.4 mg 泊洛沙姆188。

【0223】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a) 33.7、67.3或168.4mg蔗糖；
- (b) 2.5 mg至7.5 mg L-組胺酸；
- (c) 146.6 mg L-精胺酸；
- (d) 1.9 mg 氯化鈣；和
- (e) 3.4 mg 泊洛沙姆188。

【0224】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a) 33.67、67.34或168.35mg蔗糖；
- (b) 5.23 mg L-組胺酸；
- (c) 140 mg至200 mg L-精胺酸；
- (d) 1.5 mg至5 mg 氯化鈣；和
- (e) 3.37 mg 泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含140 mg至200 mg L-精胺酸-HCl。

【0225】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a) 33.67、67.34或168.35mg蔗糖；
- (b) 5.23 mg L-組胺酸；
- (c) 177.32 mg L-精胺酸-HCl；
- (d) 1.5 mg至5 mg 氯化鈣；和
- (e) 3.37 mg 泊洛沙姆188。

【0226】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a) 33.67、67.34或168.35mg蔗糖；
- (b) 5.23 mg L-組胺酸；
- (c) 146.63 mg L-精胺酸；
- (d) 1.5 mg至5 mg氯化鈣；和
- (e) 3.37 mg泊洛沙姆188。

【0227】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a) 33.67、67.34或168.35mg蔗糖；
- (b) 5.23 mg L-組胺酸；
- (c) 177.32 mg L-精胺酸-HCl；
- (d) 2.47 mg氯化鈣二水合物；和
- (e) 1 mg至10 mg泊洛沙姆188。

【0228】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a) 33.67、67.34或168.35mg蔗糖；
- (b) 5.23 mg L-組胺酸；
- (c) 177.32 mg L-精胺酸-HCl；
- (d) 1.87 mg氯化鈣；和
- (e) 1 mg至10 mg泊洛沙姆188。

【0229】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a) 33.67、67.34或168.35mg蔗糖；
- (b) 5.23 mg L-組胺酸；
- (c) 146.63 mg L-精胺酸；

(d) 2.47 mg 氯化鈣二水合物；和

(e) 1 mg 至 10 mg 泊洛沙姆 188。

【0230】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物包含：

(a) 33.67、67.34 或 168.35 mg 蔗糖；

(b) 5.23 mg L-組胺酸；

(c) 146.63 mg L-精胺酸；

(d) 1.87 mg 氯化鈣；和

(e) 1 mg 至 10 mg 泊洛沙姆 188。

【0231】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物的水分含量小於 2%。在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物的水分含量小於 1.8%。在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物的水分含量小於 1.6%。

【0232】 在一些實施例中，所述凍乾醫藥組合物呈凍乾餅。在一些實施例中，所述凍乾餅是白色的。在一些實施例中，所述凍乾餅小於歐洲藥典顏色量表中的 Y4。參見 Degree of Coloration of Liquids (Method 2.2.2), European Pharmacopoeia, 第 10 版 (2021)。

【0233】 在一些實施例中，將凍乾醫藥組合物與無菌水合併以產生可注射溶液。在一些實施例中，將凍乾醫藥組合物與約 2 mL 至約 5 mL 無菌水合併。在一些實施例中，將凍乾醫藥組合物與約 3 mL 無菌水合併。在一些實施例中，將凍乾醫藥組合物與 3 mL 無菌水合併。在一些實施例中，所述無菌水是 USP 級無菌水。在一些實施例中，所述無菌水是 USP 級注射用水。在一些實施例中，所述無菌水是無熱原或非熱原的。在一些實施例中，所述無菌水不含有抑細菌劑或抗微生物劑。在一些實施例中，所述無菌水含有抑細菌劑或抗微生物劑。在一

些實施例中，將無菌水使用篩檢程式滅菌。在一些實施例中，將無菌水使用0.1 μm 篩檢程式滅菌。在一些實施例中，所述無菌水是蒸餾水。在一些實施例中，所述無菌水是無菌非熱原的蒸餾水，低滲，具有零mOsmol/L的容量滲透壓莫耳濃度，並且不含抑細菌劑或抗微生物劑。

【0234】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 10 mg/mL至60 mg/mL蔗糖；
- (b) 1.5 mg/mL至2.0 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 50 mg/mL至70 mg/mL L-精胺酸；
- (d) 0.7 mg/mL至0.9 mg/mL氯化鈣二水合物；和
- (e) 0.6 mg/mL至1.6 mg/mL泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。

【0235】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 10 mg/mL至60 mg/mL蔗糖；
- (b) 1.5 mg/mL至2.0 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 50 mg/mL至70 mg/mL L-精胺酸；
- (d) 0.5 mg/mL至0.8 mg/mL氯化鈣；和
- (e) 0.6 mg/mL至1.6 mg/mL泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0236】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得

溶液包含：

- (a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 約0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0237】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 約0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0238】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 約0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0239】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得

溶液包含：

- (a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 約0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0240】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約10 mg/mL至約60 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 約0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0241】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約10 mg/mL至約60 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 約0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0242】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約10 mg/mL至約60 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約44.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 約0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0243】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約10 mg/mL至約60 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約44.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 約0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0244】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.5 mg/mL至約2.0 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 約59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；

(d) 約0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和

(e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0245】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

(a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.5 mg/mL至約2.0 mg/mL L-組胺酸；

(c) 約59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；

(d) 約0.62 mg/ml氯化鈣；和

(e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0246】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

(a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.5 mg/mL至約2.0 mg/mL L-組胺酸；

(c) 約48.88 mg/ml L-精胺酸；

(d) 約0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和

(e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0247】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

(a) 約22.45 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.5 mg/mL至約2.0 mg/mL L-組胺酸；

(c) 約48.88 mg/ml L-精胺酸；

(d) 約0.62 mg/ml氯化鈣；和

(e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0248】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

(a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；

(c) 約50 mg/mL至約70 mg/mL L-精胺酸-HCl；

(d) 約0.62 mg/ml氯化鈣二水合物；和

(e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0249】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

(a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；

(c) 約50 mg/mL至約70 mg/mL L-精胺酸-HCl；

(d) 約0.62 mg/ml氯化鈣；和

(e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0250】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

(a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；

- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約40 mg/mL至約60 mg/mL L-精胺酸；
- (d) 約0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0251】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約40 mg/mL至約60 mg/mL L-精胺酸；
- (d) 約0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0252】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 約0.7 mg/mL至約0.9 mg/mL氯化鈣二水合物；和
- (e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0253】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 約0.5 mg/mL至約0.9 mg/mL氯化鈣；和
- (e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0254】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 約0.7 mg/mL至約0.9 mg/mL氯化鈣二水合物；和
- (e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。

【0255】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 約0.5 mg/mL至約0.7 mg/mL氯化鈣；和
- (e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述

組合物包含氯化鈣二水合物。

【0256】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 約0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 約0.6 mg/mL至約1.6 mg/mL泊洛沙姆188。

【0257】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 約0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 約0.6 mg/mL至約1.6 mg/mL泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0258】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

- (a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 約48.88 mg/ml L-精胺酸；

(d) 約0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和

(e) 約0.6 mg/mL至約1.6 mg/mL泊洛沙姆188。

【0259】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

(a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；

(c) 約48.88 mg/ml L-精胺酸；

(d) 約0.62 mg/ml氯化鈣；和

(e) 約0.6 mg/mL至約1.6 mg/mL泊洛沙姆188。

在一些實施例中，所述組合物包含L-精胺酸-HCl。在一些實施例中，所述組合物包含氯化鈣二水合物。

【0260】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

(a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；

(c) 約59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；

(d) 約0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和

(e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0261】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

(a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；

(c) 約59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；

(d) 約0.62 mg/ml氯化鈣；和

(e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0262】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

(a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；

(c) 約48.88 mg/ml L-精胺酸；

(d) 約0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和

(e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0263】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：

(a) 約11.23、22.45或56.12 mg/ml蔗糖；

(b) 約1.74 mg/ml L-組胺酸；

(c) 約48.88 mg/ml L-精胺酸；

(d) 約0.62 mg/ml氯化鈣；和

(e) 約1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【0264】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：在3 mL無菌水中，

(a) 約33.67、67.34或168.35 mg蔗糖；

(b) 約5.23 mg L-組胺酸；

(c) 約177.32 mg L-精胺酸-HCl；

(d) 約2.47 mg氯化鈣；和

(e) 約3.37 mg泊洛沙姆188。

【0265】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：在3 mL無菌水中，

(a) 約33.67、67.34或168.35 mg蔗糖；

(b) 約5.23 mg L-組胺酸；

(c) 約146.63 mg L-精胺酸；

(d) 約2.47 mg氯化鈣二水合物；和

(e) 約3.37 mg泊洛沙姆188。

【0266】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：在3 mL無菌水中，

(a) 約33.67、67.34或168.35 mg蔗糖；

(b) 約5.23 mg L-組胺酸；

(c) 約146.63 mg L-精胺酸；

(d) 約1.87 mg氯化鈣；和

(e) 約3.37 mg泊洛沙姆188。

【0267】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：在3 mL無菌水中，

(a) 33.67、67.34或168.35 mg蔗糖；

(b) 5.23 mg L-組胺酸；

(c) 177.32 mg L-精胺酸-HCl；

(d) 2.47 mg氯化鈣二水合物；和

(e) 3.37 mg泊洛沙姆188。

【0268】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：在3 mL無菌水中，

(a) 33.67、67.34或168.35 mg蔗糖；

(b) 5.23 mg L-組胺酸；

(c) 177.32 mg L-精胺酸-HCl；

(d) 1.87 mg氯化鈣；和

(e) 3.37 mg泊洛沙姆188。

【0269】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：在3 mL無菌水中，

(a) 33.67、67.34或168.35 mg蔗糖；

(b) 5.23 mg L-組胺酸；

(c) 146.63 mg L-精胺酸；

(d) 2.47 mg氯化鈣二水合物；和

(e) 3.37 mg泊洛沙姆188。

【0270】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液包含：在3 mL無菌水中，

(a) 33.67、67.34或168.35 mg蔗糖；

(b) 5.23 mg L-組胺酸；

(c) 146.63 mg L-精胺酸；

(d) 1.87 mg氯化鈣；和

(e) 3.37 mg泊洛沙姆188。

【0271】 在一些實施例中，當將所述凍乾醫藥組合物和所述無菌水合併時，那麼將所述凍乾醫藥組合物在7至12秒內重構。

【0272】 在一些實施例中，當將所述凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，那麼所得溶液的重量滲透壓莫耳濃度為約525至約725 mOsm/kg。在一些實施例中，本文公開的醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約500至約650 mOsm/kg。在一些實施例中，當將所述凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，那麼所得溶液的重量滲透壓莫耳濃度為約600至約650 mOsm/kg。

【0273】 在一些實施例中，所述醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約525 mOsm/kg。在一些實施例中，所述醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約550 mOsm/kg。在一些實施例中，所述醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約575 mOsm/kg。在一些實施例中，所述醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約600 mOsm/kg。在一些實施例中，所述醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約625 mOsm/kg。在一些實施例中，所述醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約650 mOsm/kg。在一些實施例中，所述醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約675 mOsm/kg。在一些實施例中，所述醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約700 mOsm/kg。在一些實施例中，所述醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約725 mOsm/kg。

【0274】 在一些實施例中，當將所述凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的pH為約6.5至約7.5。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約7.0。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約6.8。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為6.8。

【0275】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得

溶液的pH為約6.5。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的pH為約6.6。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的pH為約6.7。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的pH為約6.8。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的pH為約6.9。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的pH為約7.0。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的pH為約7.1。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的pH為約7.2。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的pH為約7.3。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的pH為約7.4。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的pH為約7.5。

【0276】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的蛋白質濃度為約0.8至約1.2 mg/mL。

【0277】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的蛋白質濃度為約0.8 mg/mL。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的蛋白質濃度為約0.9 mg/mL。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的蛋白質濃度為約1.0 mg/mL。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的蛋白質濃度為約1.1 mg/mL。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的蛋白質濃度為約1.2 mg/mL。

【0278】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的蛋白質濃度為0.8 mg/mL。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌

水合併時，則所得溶液的蛋白質濃度為0.9 mg/mL。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的蛋白質濃度為1.0 mg/mL。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的蛋白質濃度為1.1 mg/mL。在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的蛋白質濃度為1.2 mg/mL。

【0279】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，則所得溶液的濁度小於約7個比濁法濁度單位。

【0280】 在一些實施例中，當將凍乾醫藥組合物與無菌水合併時，小於3%的嵌合蛋白被聚集。

【0281】 本文揭示一種儲存醫藥組合物的方法，所述方法包括將本文公開的醫藥組合物在從約-20°C至約-40°C的溫度下維持至少約1至約36個月。在一些實施例中，將所述醫藥組合物在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月。在一些實施例中，將所述醫藥組合物在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約3、6、9、12、18、21、24、27、30、33或36個月。在一些實施例中，將所述醫藥組合物在約-30°C的溫度下儲存至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、11或12個月。

【0282】 在一些實施例中，已經將所述醫藥組合物在從約-20°C至約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月。在一些實施例中，已經將所述醫藥組合物在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月。在一些實施例中，已經將所述醫藥組合物在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約3、6、9、12、18、21、24、27、30、33或36個月。在一些實施例中，已經將所述醫藥組合物在約-30°C的溫度下儲存至

少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、11或12個月。

【0283】 在一些實施例中，所述醫藥組合物是已經冷凍並且然後解凍2-5次的液體醫藥組合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是已經冷凍並且然後解凍2次的液體醫藥組合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是已經冷凍並且然後解凍3次的液體醫藥組合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是已經冷凍並且然後解凍4次的液體醫藥組合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是已經冷凍並且然後解凍5次的液體醫藥組合物。

【0284】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.5 mg/ml至約10 mg/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.5 mg/ml至約5 mg/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.5 mg/ml至約2 mg/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.5 mg/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1 mg/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1.5 mg/ml的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2 mg/ml的嵌合蛋白。

V. 醫藥套組

【0285】 在一些實施例中，將所述醫藥組合物用包含無菌水的第二容器提供。本文揭示醫藥套組，所述醫藥套組包含含有所述醫藥組合物的第一容器和含有無菌水的第二容器。

【0286】 本文揭示醫藥套組，所述醫藥套組包含：

(i) 第一容器，所述第一容器包含凍乾醫藥組合物，所述凍乾醫藥組合物包含

(a) 包含第一多肽鏈和第二多肽鏈的嵌合蛋白，所述第一多肽鏈包含因子

VIII (“FVIII”) 蛋白或其部分和第一免疫球蛋白 (“Ig”) 恒定區或其部分，所述第二多肽鏈包含血管性血友病因子 (“VWF”) 蛋白和第二Ig恒定區或其部分；

(b)約10 mg至約200 mg蔗糖；

(c)約2.5 mg至約7.5 mg組胺酸；

(d)約140 mg至約200 mg精胺酸；

(e)約1.5 mg至約5 mg氯化鈣；和

(f) 約0.5 mg至約10 mg泊洛沙姆188，以及

(ii) 第二容器，所述第二容器包含無菌水。

【0287】 在一些實施例中，所述第一容器包含100 IU至10,000 IU的嵌合蛋白。

【0288】 在一些實施例中，所述第一容器包含250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU、3000 IU或4,000 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含250 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含500 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含1000 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含2000 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含3000 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含4,000 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含多於約250 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含多於約300 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含多於約500 IU的嵌合蛋白。在一些實施例中，所述第一容器包含至少約500 IU的嵌合蛋白。

【0289】 在一些實施例中，所述第二容器包含約2 mL至約5 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含2 mL至5 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約3 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含3 mL無菌水。

【0290】 在一些實施例中，所述第二容器包含約2 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約2.1 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約2.2 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約2.3 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約2.4 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約2.5 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約2.6 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約2.7 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約2.8 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約2.9 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約3 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約3.1 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約3.2 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約3.3 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約3.4 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約3.5 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約3.6 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約3.7 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約3.8 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約3.9 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約4 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約4.1 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約4.2 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約4.3 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約4.4 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約4.5 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約4.6 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約4.7 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約4.8 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約4.9 mL無菌水。在一些實施例中，所述第二容器包含約5 mL無菌水。

【0291】 在一些實施例中，所述醫藥套組進一步包含用於將凍乾醫藥組合物與無菌水合併的說明書。

【0292】 在一些實施例中，所述第一容器是包含橡膠塞的玻璃小瓶。

【0293】 在一些實施例中，所述第二容器是注射器主體。在一些實施例中，所述注射器主體與柱塞締合。在一些實施例中，所述醫藥套組進一步包含用於將所述玻璃小瓶與所述注射器主體連接的適配器。在一些實施例中，所述醫藥套組進一步包含與待連接到注射器主體的針頭關聯的輸注管，適於靜脈內輸注。在一些實施例中，所述第二容器是預填充注射器。

【0294】 本文揭示一種儲存醫藥套組的方法，所述方法包括將本文揭示的醫藥套組在從約-20°C至約-40°C的溫度下維持至少約1至約36個月。在一些實施例中，將所述醫藥套組在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月。在一些實施例中，將所述醫藥套組在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約3、6、9、12、18、21、24、27、30、33或36個月。在一些實施例中，將所述醫藥套組在約-30°C的溫度下儲存至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、11或12個月。

【0295】 在一些實施例中，已經將所述醫藥套組在從約-20°C至約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月。在一些實施例中，已經將所述醫藥套組在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月。在一些實施例中，已經將所述醫藥套組在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約3、6、9、12、18、21、24、27、30、33或36個月。在一些實施例中，已經將所述醫藥套組在約-30°C的溫度下儲存至少約1、2、3、4、5、6、7、8、9、11或12個月。

VI. 醫藥組合物的方法和用途

【0296】 本文還揭示所述醫藥組合物的用途或用於治療有需要的個體的A型血友病的方法，所述方法包括向所述個體投予有效量的本公開文本的醫藥組合物。在一些實施例中，A型血友病的治療包括預防有需要的人個體中的出血發作。在一些實施例中，對A型血友病的治療包括治療有需要的人個體中的出血發作。在一些實施例中，對A型血友病的治療包括控制有需要的人個體中的出血發作的發生率或頻率。在一些實施例中，對A型血友病的治療包括降低有需要的人個體中的出血發作的發生率或頻率。

【0297】 在一些實施例中，所述組合物用於治療有需要的個體中的出血性疾病或病症。所述出血性疾病或病症選自出血凝結障礙、關節積血、肌肉出血、口腔出血、出血症、出血至肌肉中、口腔出血症、創傷、頭部創傷、胃腸出血、顱內出血、腹內出血、胸腔內出血、骨折、中樞神經系統出血、咽後間隙出血、腹膜後間隙出血、髂腰肌鞘出血及其任何組合。在仍其他實施例中，安排個體進行手術。在一些實施例中，所述治療是預防性的或按需的。

【0298】 在一些實施例中，所述用途或方法包括將本公開文本的套組的凍乾醫藥組合物與無菌水合併，並且向所述個體投予有效量的所得組合。在一些實施例中，所述個體將所述套組的凍乾醫藥組合物和無菌水合併。在一些實施例中，所述組合由所述個體自我投予。

【0299】 在一些實施例中，所述多個劑量包括至少兩個劑量、至少三個劑量、至少四個劑量、至少五個劑量、至少六個劑量、至少七個劑量、至少八個劑量、至少九個劑量、至少十個劑量、至少十一個劑量、至少十二個劑量、至少十三個劑量、至少十四個劑量、至少十五個劑量、至少十六個劑量、至少十

七個劑量、至少十八個劑量、至少十九個劑量、至少二十個劑量或更多。在一些實施例中，將多個劑量投予至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約2年、至少約3年、至少約4年、至少約5年、至少約10年、至少約15年、至少約20年或至少約25年。

【0300】 可以將本文所述的嵌合蛋白藉由本領域已知的任何手段投予。在一些實施例中，所述嵌合蛋白是藉由選自以下的途徑投予：靜脈內注射、靜脈內輸注、皮下投予、肌內投予、口服投予、鼻腔投予和肺部投予。在一些實施例中，將所述嵌合蛋白靜脈內投予。在一些實施例中，將所述嵌合蛋白皮下投予。

【0301】 現已詳細描述本公開文本，藉由參考以下實例將更明確地瞭解本發明，所述實例是僅出於說明目的包括於此並且不旨在限制本公開文本。本文所引用的所有專利、出版物和文章均明確地且具體地藉由引用併入本文。

實例

實例1：包含不同表面活性劑的艾凡凝血素 α 組合物的聚集的評估

【0302】 此實例中所述的實驗評估了艾凡凝血素 α 在用不同濃度的蔗糖配製的包含不同表面活性劑(泊洛沙姆188)的醫藥組合物中的穩定性。除蔗糖外，每種組合物還含有10 mM L-組胺酸、250 mM L-精胺酸-HCl、5 mM CaCl_2 和0.1% (w/v) 泊洛沙姆188 (泊洛沙姆188)，pH為6.8。還將泊洛沙姆188組合物的穩定性屬性與其他相同的PS80組合物的穩定性屬性進行比較，以評估選定的表面活性劑的效果。

【0303】 為了進一步分析蔗糖濃度對含有泊洛沙姆188的艾凡凝血素 α 組合物的影響，使0、1、2和5% w/v蔗糖的艾凡凝血素 α 的醫藥組合物經受不同的穩定性條件，並且使用多種方法評估穩定性。在以下產品階段測試組合物：藥物物質（未凍乾或未針對任何特定IU強度進行調節的DS）冷凍儲存穩定性、DS冷凍/解凍（FT）穩定性、液體DS解凍後穩定性、稀釋的DS和藥物產品（DP）穩定性、DP凍乾穩定性、和重構後DP。

【0304】 藉由SEC測定（%HMWS）測量艾凡凝血素 α 組合物的聚集。SEC測定使用配備有泵、溫度控制自動進樣器、柱加熱器和螢光檢測器的HPLC儀器。使用以下儀器和方法參數分析樣品溶液：

- 移動相：添加0.36 M氯化鈉（0.9 mM氯化鈣，0.5 mM氯化鎂，2.7 mM氯化鉀，1.5 mM磷酸二氫鉀，496 mM氯化鈉，8.1 mM磷酸氫二鈉，pH 7.0 $\pm$ 0.1）的含有鈣和鎂的杜氏磷酸鹽緩衝鹽水（D-PBS）

- 柱加熱器：26°C
- 執行時間：40分鐘
- FL檢測器：Ex/Em = 280/350 nm，PMT增益 = 5
- 注射品質負載：2 μ g
- 自動進樣器溫度：5°C
- 流速：0.5 mL/min，等度

【0305】 在室溫（RT）/室內光（RL）條件下或在2°C-8°C下測試含有0.5%（w/v）PS80或0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑和1%或5%（w/v）蔗糖的艾凡凝血素 α 藥物物質（DS）組合物（1 mg/mL）的聚集。RT/RL條件的聚集結果隨時間（小時）的變化示出於圖2中。在RT/RL條件下，蔗糖從5%降低至1%

將含有任一種表面活性劑的組合物的聚集增加2X。在RT/RL條件下，泊洛沙姆188組合物和PS80組合物兩者的聚集速率增加大致相同。

【0306】 在2°C-8°C下的聚集結果隨時間（小時）的變化示出於圖3中。在2°C-8°C條件下，蔗糖從5%降低至1%將在PS80組合物中的聚集增加了2X，這與RT/RL條件下的結果相似。然而，在2°C-8°C下，蔗糖從5%降低至1%將PS80組合物的聚集增加了10X。在2°C-8°C下，泊洛沙姆188組合物中的聚集速率增加低於PS80組合物中的聚集速率增加。

【0307】 在累積保持時間測定中評估4000 IU並且含有0.5%（w/v）PS80或0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑的艾凡凝血素 α 藥物物質（DS）液體組合物的聚集。將艾凡凝血素 α 液體組合物保持在室溫並且在0、5、7、25、43和55小時後測試。也在凍乾後測試樣品。

【0308】 累積保持時間測定的結果示出於圖4中。包含1%蔗糖和0.05% PS80的隨後被稀釋至4000 IU的艾凡凝血素 α 藥物物質（DS）液體組合物顯示出最高的聚集增加（參見圖4，方形圖）。這一累積保持時間測定的結果還顯示，包含泊洛沙姆188的組合物在室溫下可以比液體狀態的PS80組合物適度更穩定。

【0309】 評估包含0.5%（w/v）PS80或0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑的組合物的1 mg/mL的艾凡凝血素 α DS的組合物的冷凍儲存穩定性。將含有0、1%、2%或5%（w/v）蔗糖的組合物保持在冷凍溫度（-80°C或-30°C）。測量的時間點為冷凍前、實驗開始（T0）、一個月（T1M）、3個月（T3M）和6個月（T6M）。

【0310】 包含0.5%（w/v）PS80的組合物的冷凍儲存穩定性測定的結果示

出於圖5中。包含0.1% (w/v) 泊洛沙姆188的組合物的冷凍儲存穩定性測定的結果示出於圖6中。在-80°C下，未觀察到任何測試組合物的聚集趨勢。然而，在-30°C下，包含PS80表面活性劑的組合物顯示出聚集的增加（參見圖5）。這一效應在較低的蔗糖濃度下最為明顯（參見例如圖5，0%蔗糖結果）。相比之下，包含泊洛沙姆188的組合物在-30°C下沒有顯示出聚集的增加（參見圖6）。包含泊洛沙姆188的組合物在-80°C和-30°C下均顯示出相當的聚集水準。因此，使用泊洛沙姆188作為表面活性劑可以為艾凡凝血素 α 組合物提供改善的冷凍儲存穩定性，特別是如果將組合物儲存在-30°C的話。

【0311】 藉由使用高準確度液體顆粒計數器（HIAC）的顆粒測試進一步分析包含0.1% (w/v) 泊洛沙姆188的艾凡凝血素 α DS組合物（1 mg/mL）的冷凍儲存穩定性。將含有0.1% (w/v) 泊洛沙姆188和0、1%、2%或5% (w/v) 蔗糖的DS組合物保持在-80°C並且在以下時間點進行評估：冷凍前、實驗開始（T0）、一個月（T1M）、3個月（T3M）和6個月（T6M）。 $\geq 10 \mu\text{m}$ 顆粒的結果示出於圖7A中。 $\geq 25 \mu\text{m}$ 顆粒的結果示出於圖7B中。 $\geq 10 \mu\text{m}$ 顆粒少於6000個顆粒並且 $\geq 25 \mu\text{m}$ 顆粒少於600個顆粒，並且在<USP 787>的極限內。在儲存期間未觀察到顆粒的顯著趨勢。

【0312】 在5°C、30°C和40°C下測試250 IU或4000 IU並且含有0.1% (w/v) 泊洛沙姆188的艾凡凝血素 α 凍乾藥物產品（Lyo DP）的組合物的聚集。測試含有1%和5% w/v蔗糖的Lyo DP組合物。將樣品在T0、1個月、2個月、3個月和6個月進行測試。

【0313】 250 IU的Lyo DP組合物的結果示出於圖8A（5°C）、圖8B（30°C）和圖8C（40°C）中。對於250 IU組合物，泊洛沙姆188組合物通常比PS80組合物

展現出更高的聚集（資料未示出）。包含0.1%（w/v）泊洛沙姆188和1%蔗糖的250 IU組合物在所有溫度下均展現出聚集顯著增加。

【0314】 4000 IU的Lyo DP組合物的結果示出於圖9A（5°C）、圖9B（30°C）和圖9C（40°C）中。對於所有的包含0.1%（w/v）泊洛沙姆188的4000 IU組合物，對於兩種蔗糖濃度，在任何溫度下均未觀察到聚集趨勢。這一結果與包含0.5%（w/v）PS80的4000 IU的Lyo DP組合物（其也未顯示出基於蔗糖濃度或溫度的顯著聚集趨勢（資料未示出））的結果一致。

【0315】 還針對每種表面活性劑分析冷凍/解凍（F/T）應激後，艾凡凝血素 α 組合物的聚集。使1 mg/mL並且包含0.5%（w/v）PS80或0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑和0、1%、2%或5%（w/v）蔗糖的艾凡凝血素 α DS的組合物經受在-80°C或-30°C下的F/T應激持續5個循環（5X）（不少於24 h，在室溫下解凍）。在冷凍之前（冷凍前）和5x F/T循環之後測試樣品。

【0316】 包含0.5%（w/v）PS80的組合物的結果示出於圖10中。包含0.1%（w/v）泊洛沙姆188的組合物的結果示出於圖11中。包含0.5%（w/v）PS80的DS組合物在-80°C下5x F/T循環後顯示出聚集的適度增加（參見圖10）。然而，包含0.1%（w/v）泊洛沙姆188的DS組合物在-80°C下5x F/T循環後沒有顯示出聚集的變化（參見圖11）。包含任一種表面活性劑的組合物在-30°C下5x F/T循環後顯示出聚集的增加。然而，包含0.5%（w/v）PS80的DS組合物中的聚集增加顯著大於包含0.1%（w/v）泊洛沙姆188的組合物（比較圖10和圖11）。因此，似乎在艾凡凝血素 α 組合物中0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑（與0.5%（w/v）PS80作為表面活性劑相比）可以提供在-80°C下略微改善的F/T穩定性和在-30°C下顯著改善的F/T穩定性。

【0317】 包含0.1%（w/v）泊洛沙姆188的艾凡凝血素α組合物的聚集測試的結果的總結提供於表1中。

表1：0.1%（w/v）泊洛沙姆188配製品的聚集分析（%HMWS）的總結。

蔗糖濃度，%	冷凍儲存，% (-80°C) (1 mg/mL)		液體DS 速率%/h (1 mg/mL)	液體BDP 速率%/h (4000 IU)		累積 %/h (4000 IU)	Lyo DP(Δ6M) (4000 IU)			Lyo DP(Δ6M) (250 IU)		
	Δ6M	Δ5XFT	室溫	5°C	室溫	5°C/室溫	5°C	30°C	40°C	5°C	30°C	40°C
5	0.5	0.2	0.00	0.00	0.05	0.02	0.2	0.0	0.0	1.2	0.8	-0.3
2	0.7	1.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1	0.3	1.3	0.08	0.03	0.04	0.03	0.2	0.3	-0.1	-0.2	-0.1	3.34
0	0.7	0.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND = 未確定

【0318】 總的來說，這些聚集研究表明，當用0.1%（w/v）泊洛沙姆188而不是0.5%(w/v)PS80配製時，艾凡凝血素α組合物可以具有改善的穩定性。與PS80組合物相比，泊洛沙姆188組合物在F/T和在所有蔗糖濃度下在-30°C下的冷凍儲存穩定性測定中顯示出顯著的改善。因此，對於在-30°C下儲存的任何艾凡凝血素α組合物，泊洛沙姆188可優選於PS80。與PS80組合物相比，使用泊洛沙姆188組合物的艾凡凝血素α DS和BDP液體組合物還顯示出改善的穩定性。對於艾凡凝血素α凍乾DP的組合物，4000 IU的泊洛沙姆188組合物在40°C下在6個月內顯示出良好的穩定性。然而，與泊洛沙姆188相比，250 IU的PS80凍乾藥物產品顯示出顯著增加的穩定性。

實例2：包含不同表面活性劑的艾凡凝血素α組合物的另外的穩定性屬性的評估

【0319】 除了聚集，還評估了包含不同表面活性劑的艾凡凝血素α組合物

的穩定性的其他量度。

【0320】 藉由高效液相層析（HPLC）分析F/T應激後的艾凡凝血素 α 組合物中表面活性劑的濃度。使1 mg/mL並且包含0.5%（w/v）PS80或0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑和0、1%、2%或5%（w/v）蔗糖的艾凡凝血素 α DS的組合物經受在-80°C或-30°C下的F/T應激持續5個F/T循環（不少於24 h，在室溫下解凍）。在冷凍之前（冷凍前）和1、3或5個F/T循環之後測試樣品。含有0.5%（w/v）PS80和0、1%、2%或5%（w/v）蔗糖的DS組合物的結果示出於圖12A中。含有0.1%（w/v）泊洛沙姆188和0、1%、2%或5%（w/v）蔗糖的DS組合物的結果示出於圖12B中。對於表面活性劑或蔗糖濃度，在所有F/T循環中均未觀察到表面活性劑濃度的變化。

【0321】 還分析了F/T應激後艾凡凝血素 α 組合物的pH的變化。使1 mg/mL並且包含0.5%（w/v）PS80或0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑和0、1%、2%或5%（w/v）蔗糖的艾凡凝血素 α DS的組合物經受在-80°C或-30°C下的F/T應激持續5個F/T循環（不少於24 h，在室溫下解凍）。在冷凍之前（冷凍前）和1、3或5個F/T循環之後測試樣品。pH分析的結果示出於圖13中。對於任何測試的組合物，未觀察到顯著的pH趨勢或變化。

【0322】 測試包含1 mg/mL的艾凡凝血素 α DS和泊洛沙姆188的組合物的濁度。測試包含1%或5%蔗糖的組合物，並且將結果與包含PS80的1 mg/mL的艾凡凝血素 α DS組合物的濁度結果進行比較。對於任何測試的泊洛沙姆188組合物，沒有觀察到濁度的趨勢或變化（資料未示出）。

【0323】 測量250 IU或4000 IU並且含有0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑和0、1%、2%或5%（w/v）蔗糖的艾凡凝血素 α 凍乾藥物產品（Lyo DP）

組合物的玻璃化轉變溫度（ T_g ）。藉由調製式差示掃描量熱法（DSC）根據以下步驟測量 T_g ：(i) 在 15°C 下平衡，(ii) 每60秒調節 1°C ，(iii) 等溫5分鐘；以及 (iv) 以 $3^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速度上升至 130°C 。還測量所有樣品的殘餘水分含量（%）。T0時的Lyo DP 250 IU的 T_g 和殘餘水分含量示出於圖14中。T0時的Lyo DP 4000 IU的 T_g 和殘餘水分含量結果示出於圖15中。

【0324】 確定4000 IU或250 IU並且含有0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑和5%或1%（w/v）蔗糖的艾凡凝血素 α 凍乾藥物產品（Lyo DP）組合物的 T_g 。將樣品保持在 5°C 、 30°C 或 40°C ，並且在T0、1個月、2個月、3個月和6個月進行測試。結果示出於圖16A（ 5°C ）、圖16B（ 30°C ）和圖16C（ 40°C ）。

【0325】 還確定了250 IU或4000 IU並且含有0.5%（w/v）PS80或0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑和0、1%、2%或5%（w/v）蔗糖的艾凡凝血素 α 液體原料藥物產品（BDP）組合物的玻璃化轉變溫度（ T_g ）。兩種表面活性劑在所有強度和蔗糖濃度下的 T_g 結果示出於圖17中。

【0326】 對於包含任一表面活性劑的250 IU或4000 IU組合物兩者，通常觀察到 T_g 與蔗糖濃度相關，並且較高的蔗糖濃度顯示出較低的 T_g 。對於250 IU或4000 IU濃度，沒有觀察到 T_g 基於表面活性劑類型的顯著差異。

【0327】 確定了250 IU或4000 IU並且含有0.1%（w/v）泊洛沙姆188作為表面活性劑和1%或5%（w/v）蔗糖的艾凡凝血素 α 凍乾藥物產品（Lyo DP）組合物的殘餘水分含量。將樣品保持在 5°C 、 30°C 或 40°C ，並且在T0、1個月、2個月、3個月和6個月進行測試。結果示出於圖18A（ 5°C ）、圖18B（ 30°C ）和圖18C（ 40°C ）中。在任何溫度下都沒有觀察到任何泊洛沙姆188組合物的殘餘水分含量的顯著變化。6個月後，所有殘餘水分值均低於3%的規格。

【0328】 經視覺檢查，在2°C-8°C、30°C和40°C下，在6個月內蔗糖的濃度對泊洛沙姆188配製品餅外觀沒有影響（資料未示出）。

【0329】 這項研究的結果顯示，除了聚集之外，用0.5% (w/v) PS80或0.1% (w/v) 泊洛沙姆188配製的艾凡凝血素 α 的組合物具有相似的穩定性屬性。基於表面活性劑的選擇，對其他穩定性屬性（諸如玻璃化轉變溫度、濁度和殘餘水分）的評估沒有顯示出任何顯著差異。

實例3：精胺酸濃度對艾凡凝血素 α 組合物的穩定性的影響

【0330】 艾凡凝血素 α 已經展現出在冷凍/解凍 (F/T) 應激後發生可逆的自締合的趨勢。在艾凡凝血素 α 組合物中使用精胺酸可能對這種F/T誘導的分子自締合提供保護性作用。為了確定艾凡凝血素 α 組合物的精胺酸的最佳濃度，製備幾種包含各種濃度的精胺酸的組合物，並且藉由SEC測試聚集水準。每種測試組合物包含濃縮的艾凡凝血素 α (> 2 mg/mL)、10 mM L-組胺酸、5 mM CaCl₂、5% (w/v) 蔗糖、0.1% (w/v) 泊洛沙姆188 (P188) 和濃度為125、150、175、200或250 mM的L-精胺酸-HCl。

【0331】 為了製備用於測試的組合物，將艾凡凝血素 α 組合物使用LyoStar2開發量表凍乾器 (Protein Pharmaceutical Development Laboratories, Cambridge, MA) 進行凍乾。為了測試每個樣品，將組合物解凍並且立即注入HPLC中用於SEC分析。在解凍後立即並且在解凍後40、80、120和160分鐘後分析樣品。

【0332】 所有樣品的聚集評估結果 (%HMWS) 示出於圖19中。包含低於250 mM的精胺酸HCl水準的艾凡凝血素 α 組合物在解凍後立即顯示出增加的聚集水準，隨後聚集水準隨時間的推移而降低 (圖18)。這種聚集趨勢表明，由

於F/T誘導的艾凡凝血素 α 的分子自締合而形成的HMWS的形成和解離。然而，包含250 mM的精胺酸HCl濃度的艾凡凝血素 α 組合物在解凍後立即顯示出相對低的聚集水準，並且這些水準隨時間的推移保持一致（參見圖18，最右邊的柱）。

【0333】 這項研究的結果表明，精胺酸HCl濃度為250 mM的艾凡凝血素 α 組合物可以更好地保護免受F/T誘導的分子自締合。因此，250 mM似乎是用於配製艾凡凝血素 α 組合物的精胺酸HCl的優選濃度。

實例4：包含不同表面活性劑的艾凡凝血素 α 組合物在非人靈長類動物中的藥動學的評估

【0334】 這項研究的目的是比較包含聚山梨醇酯80（PS80）或泊洛沙姆188（P188）的艾凡凝血素 α 組合物在食蟹猴中的藥動學（PK）特徵。

【0335】 測試以下兩種媒劑：

【0336】 媒劑1：10 mM L-組胺酸、250 mM精胺酸-HCl、5 mM氯化鈣、5% w/v蔗糖、0.05%聚山梨醇酯80

【0337】 媒劑2：10 mM L-組胺酸、250 mM精胺酸-HCl、5 mM氯化鈣、5% w/v蔗糖、0.1%泊洛沙姆188

【0338】 向第一組個體單次靜脈（IV）推注注射投予在媒劑1中的75 IU/kg/劑量的艾凡凝血素 α 。向第二組個體單次靜脈（IV）推注注射投予在媒劑2中的75 IU/kg/劑量的艾凡凝血素 α 。兩種組合物均包含濃度為37.5 IU/mL的艾凡凝血素 α 。向每個個體投予2 mL的體積。在用劑前、0.25、1、3、8、24、48、96、168、240和336小時收集血液樣品進行PK分析。

【0339】 對於劑量配製品，分析的配製品樣品的濃度分別為第1組和第2組

的各自理論濃度的88.6%和92.0%。所分析的配製品樣品的生色活性（在重複分析之後）在較低的範圍內，並且分別為第1組和第2組的各自理論濃度的70.5%和64.9%。

【0340】 藉由ELISA確定艾凡凝血素 α 蛋白濃度。艾凡凝血素 α 蛋白濃度隨時間的變化示出於圖20中。使用生色測定確定艾凡凝血素 α 蛋白活性。艾凡凝血素 α 活性隨時間的變化示出於圖21中。對於包含PS80或P188的組合物，蛋白濃度和活性特徵兩者均是相當的。

【0341】 確定艾凡凝血素 α 蛋白濃度和活性的PK參數，並且呈現於表2中。值呈現為平均值（ $\pm$ SD），並且從每組的4只動物中生成。如表2中可以看出，對於包含PS80或P188的組合物，PK參數是相當的。

【0342】 在接受P188或PS80組合物的個體之間直接比較艾凡凝血素 α 蛋白濃度和活性參數。對於蛋白質濃度，確定 $C_{\max}$ 比率和 $AUC_{(0-t)}$ 比率分別為91.8%和89.8%。對於生色活性，確定 $C_{\max}$ 比率和 $AUC_{(0-t)}$ 比率分別為106%和105%。

【0343】 在用劑後的第一時間點（即用劑後0.25小時）觀察艾凡凝血素 α 和艾凡凝血素 α 活性的 $T_{\max}$ 。分別對於媒劑1和2，艾凡凝血素 α 濃度的平均 $C_{\max}$ 是841和772 ng/mL並且艾凡凝血素 α 活性的平均 $C_{\max}$ 是2110和2230 mIU/mL。分別對於媒劑1和2，艾凡凝血素 α 濃度的平均 $AUC_{(0-t)}$ 是25400和22800 hr*ng/mL並且艾凡凝血素 α 活性的平均 $AUC_{(0-t)}$ 是59600和62800 hr*mIU/mL。分別對於媒劑1和2，艾凡凝血素 α 濃度的平均 $t_{1/2}$ 是36.1和35.8小時並且艾凡凝血素 α 活性的平均 $t_{1/2}$ 是34.4和35.3小時。分別對於媒劑1和2，艾凡凝血素 α 濃度的平均 $CL_{\text{血漿}}$ 是1.33和1.44 mL/hr/kg並且艾凡凝血素 α 活性的平均 $CL_{\text{血漿}}$ 是1.29和1.20 mL/hr/kg。分別對於媒劑1和2，艾凡凝血素 α 濃度的平均 V_d 是69.0和74.4 mL/kg並且BIVV001活

性的平均Vd是63.8和61.4 mL/kg。

【0344】 總之，在PS80與P188之間不論媒劑的選擇如何，艾凡凝血素α組合物的PK參數均相對相似。投予於個體後，沒有注意到與測試項目相關的臨床體征或任何注射部位刺激。每組的所有毒代動力學參數均由4只動物生成。將值四捨五入為3位有效數字（T_{max}除外）。

表2. 艾凡凝血素α組合物在食蟹猴中的PK參數。

分析物	媒劑	C _{max} (ng/mL)	T _{max} 中值(範圍) (h)	AUC _(0-t) (h*ng/mL)	t _{1/2} (h)	CL _{血漿} (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)
Efa濃度	PS80	841 ± 119	0.25 (0.25 – 0.25)	25400 ± 4940	36.1 ± 3.53	1.33 ± 0.300	69.0 ± 14.2
	P188	772 ± 101	0.25 (0.25 – 0.25)	22800 ± 2200	35.8 ± 5.50	1.44 ± 0.133	74.4 ± 15.4
分析物	媒劑	C _{max} (mIU/mL)	T _{max} 中值(範圍) (h)	AUC _(0-t) (h*mIU/mL)	t _{1/2} (h)	CL _{血漿} (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)
Efa活性	PS80	2110 ± 382	0.25 (0.25 – 0.25)	59600 ± 14300	34.4 ± 3.05	1.29 ± 0.276	63.8 ± 11.7
	P188	2330 ± 342	0.25 (0.25 – 0.25)	62800 ± 8640	35.3 ± 5.96	1.20 ± 0.153	61.4 ± 16.2

【0345】 上文對特定實施例的描述將如此充分地揭示本公開文本的一般性質，其他人可以藉由應用本領域技術範圍內的知識，無需過度實驗即可針對各種應用容易地修改和/或調整此類特定實施例，不會背離本公開文本的一般概念。因此，基於本文給出的傳授內容和指導，這些調整和修改意圖在所公開實施例的等效方案的含義和範圍內。應理解，本文中的措辭或術語是出於描述而非限制的目的，使得本說明書的術語或措辭將由本領域技術人員根據傳授內容和指導來解釋。

【0346】 考慮到本文公開的公開文本的說明書和實踐，本公開文本的其他實施例對於本領域技術人員而言是顯而易見的。說明書和實例旨在被視為僅是

示例性的，本公開文本的真實範圍和精神是藉由以下申請專利範圍來指示。

【0347】 本文引用的所有專利和出版物均藉由引用以其整體併入本文。

序列

表3：示例性嵌合蛋白序列

A-FVIII(ELNN)-Fc：SEQ ID NO： 1						
ATTRYYLGAV	ELSWDYMQSD	LGELPVDARF	PPRVKSPFF	NTSVVYKCTL	FVEFTDHLFN	60
IAKPRPPWMG	LLGPTIQAEV	YDTVVITLKN	MASHPVSLHA	VGVSYWKA	GAEYDDQTSQ	120
REKEDDKVFP	GGSHTYVWQV	LKENGPMASD	PLCLTYSYLS	HVDLVKDLNS	GLIGALLVCR	180
EGSLAKEKTQ	TLHKFILLFA	VFDEGKSWHS	ETKNSLMQDR	DAASARAWPK	MHTVNGYVNR	240
SLPGLIGCHR	KSVYWHVIGM	GTTPEVHSIF	LEGHTFLVRN	HRQASLEISP	ITFLTAQTLL	300
MDLGQFLLFC	HISSHQHDGM	EAYVKVDSCP	EEPQLRMKNN	EEAEDYDDDL	TDSEMDVVR	360
DDDNPSFQI	IRSVAKKHPK	TWVHYIAAEE	EDWDYAPLVL	APDDRSYKSQ	YLNNGPQRIG	420
RKYKKVRFMA	YTDETFKTR	AIQHESGILG	PLLYGEVGD	LLIIFKNQAS	RPYNIYPHGI	480
TDVRPLYSRR	LPGKGVHLKD	FPILPGEIFK	YKWTVTVEDG	PTKSDPRCLT	RYSSSFVNME	540
RDLASGLIGP	LLICYKESVD	QRGNQIMSDK	RNVILFSVFD	ENRSWYLTEN	IQRFLNPAG	600
VQLEDPEFQA	SNIMHSINGY	VFDSLQLSVC	LHEVAYWYIL	SIGAQTDFLS	VFFSGYTFKH	660
KMVYEDTLTL	FPFSGETVFM	SMENPGLWIL	GCHNSDFRNR	GMTALLKVSS	CDKNTGDYYE	720
DSYEDISAYL	LSKNNAIETR	SFSQNGTSES	ATPESGPGSE	PATSGSETPG	TSESATPESG	780
PGSEPATSGS	ETPGTSESAT	PESGPGTSTE	PSEGSAPGSP	AGSPTSTEEG	TSESATPESG	840
PGSEPATSGS	ETPGTSESAT	PESGPGSPAG	SPTSTEEGSP	AGSPTSTEEG	TSTEPSEGS	900
PGTSESATPE	SGPGTSESAT	PESGPGTSES	ATPESGPGSE	PATSGSETPG	SEPATSGSET	960
PGSPAGSPTS	TEEGTSTEPS	EGSAPGTSTE	PSEGSAPGSE	PATSGSETPG	TSESATPESG	1020
PGTSTEPSEG	SAPASSEITR	TTLQSDQEEI	DYDDTISVEM	KKEDFDIYDE	DENQSPRSFQ	1080
KKTRHYFIAA	VERLWDYGMS	SSPHVLNRRA	QSGSVPPQFK	VVFQEFTDGS	FTQPLYRGEL	1140
NEHLGLLGPY	IRAEVEDNIM	VTFRNQASRP	YSFYSSLISY	EEDQRQGAEP	RKNFVKPNET	1200
KTYFWKVQHH	MAPTKDEFDC	KAWAYFSDVD	LEKDVHSGLI	GPLLVCHTNT	LNPAHGRQVT	1260
VQEFALFFTI	FDETKSWYFT	ENMERNCRAP	CNIQMEDPTF	KENYRFHAIN	GYIMDTLPGL	1320
VMAQDQRIRW	YLLSMGSENEN	IHSIHFSGHV	FTVRKKEEYK	MALYNLYPGV	FETVEMLPSK	1380
AGIWRVECLI	GEHLHAGMST	LFLVYSNKCQ	TPLGMASGHI	RDFQITASGQ	YGQWAPKLAR	1440
LHYSGSINAW	STKEPFSWIK	VDLLAPMIH	GIKTQGARQK	FSSLYISQFI	IMYSLDGKKW	1500
QTYRGNSTGT	LMVFFGNVDS	SGIKHNIFNP	PIIARYIRLH	PTHYSIRSTL	RMELMGCDLN	1560
SCSMPLGMES	KAISDAQITA	SSYFTNMFAT	WSPSKARLHL	QGRSNAWRPQ	VNNPKEWLQV	1620
DFQKTMKVTG	VTTQGVKSLL	TSMYVKEFLI	SSSQDGHQWT	LFFQNGKVKV	FQGNQDSFTP	1680
VVNSLDPELL	TRYLRHPQS	VNHQIALRME	VLGCEAQDLY	DKTHTCPCP	APELLGGPSV	1740
FLFPPKPKDT	LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQYNSTY	1800
RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT	LPPSRDELTK	1860
NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTTTPVLDS	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	1920
NVFSQSVMEH	ALHNHYTQKS	LSLSPG				
VWF(D'D3)-ELNN-a2連接子-Fc：SEQ ID NO： 2						
SLSCRPPMVK	LVCPADNLRA	EGLECTKTCQ	NYDLECMSMG	CVSGCLCPPG	MVRHENRCVA	60
LERPCPFHQG	KEYAPGETVK	IGCNTVCVRD	RKWNCTDHVC	DATCSTIGMA	HYLTFDGLKY	120
LFPGEQYVQL	VQDYCGSNPG	TFRILVGNKG	CSHPSVKCKK	RVTILVEGGE	IELFDGEVNV	180
KRPMKDETHF	EVVESGRYII	LLLKGALSIV	WDRHLSISV	LKQTYQEKVC	GLCGNFDGIQ	240
NNDLTSSNLQ	VEEDPVDVFGN	SWKVSSQCAD	TRKVPLDSSP	ATCHNNIMKQ	TMVDSSCRIL	300
TSDVFQDCNK	LVDPEPYLDV	CIYDTCSCES	IGDCAAFCDT	IAAYAHVCAQ	HGKVVTWRTA	360
TLCPQSCCEER	NLRENGYEA	WRYNSCAPAC	QVTCQHPEPL	ACPVQCVEGC	HAHCPPGKIL	420
DELLQTCVDP	EDCPVCEVAG	RRFASGKKVT	LNPSPDEHCQ	ICHCDVNL	CEACQEPGTS	480
ESATPESGPG	SEPATSGSET	PGTSESATPE	SGPGSEFATS	GSETPGTSES	ATPESGPGTS	540
TEPSEGSAPG	SPAGSPTSTE	EGTSESATPE	SGPGSEFATS	GSETPGTSES	ATPESGPGSP	600
AGSPTSTEEG	SPAGSPTSTE	EGASSDKNTG	DYYEDSYEDI	SAYLLSKNNA	IEPRSFSDKT	660
HTCPPCPAPE	LLGGPSVFLF	PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV	VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE	720
VHNAKTKPRE	EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW	LNGKEYKCKV	SNKALPAPIE	KTISKAKGQP	780
REPQVYTLPP	SRDELTKNQV	SLTCLVKGFY	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT	TPPVLDSDGS	840
FFLYSKLTVD	KSRWQQGNVF	SCSVMEHALH	NHYTQKSLSL	SPG		883
FVIII蛋白（312A）-包括信號肽的氨基酸序列：SEQ ID NO： 3						

1	MQIELSTCFF	LCLLRFCFSA	TRRYYLGAVE	LSWDYMQSDL	GELPVDARFP
51	PRVPKSPFFN	TSVVYKKTLF	VEFTDHLFNI	AKPRPPWMGL	LGPTIQAEVY
101	DTVVITLKNM	ASHPVSLHAV	GVSYWKASEG	AEYDDQTSQR	EKEDDKVFPG
151	GSHTYVWQVL	KENGPMASDP	LCLTYSYLSH	VDLVKDLNSG	LIGALLVCRE
201	GSLAKEKTQT	LHKFILLFAV	FDEGKSWHSE	TKNSLMQDRD	AASARAWPKM
251	HTVNGYVNR	LPGLIGCHRK	SVYWHVIGMG	TTPEVHSIFL	EGHTFLVRNH
301	RQASLEISPI	TFLTAQTLLM	DLGQFLLFCH	ISSHQHDGME	AYVKVDSCPE
351	EPQLRMKNNE	EAEDYDDDLT	DSEMDVVRFD	DDNSPSFIQI	RSVAKKHPKT
401	WVHYIAEEEE	DWDYAPLVLA	PDDRSYKSQY	LNNGPQRIGR	KYKKVRFEMAY
451	TDETFKTREA	IQHESGILGP	LLYGEVGDTL	LIIFKNQASR	PYNIYPHGIT
501	DVRPLYSRRL	PKGVKHLKDF	PILPGEIFKY	KWTVTVEDGP	TKSDPRCLTR
551	YSSSFVNMR	DLASGLLGPL	LICYKESVDQ	RGNQIMSDKR	NVILFSVFDE
601	NRSWYLTENI	QRFLPNPAGV	QLEDPEFQAS	NIMHSINGYV	FDSLQLSVCL
651	HEVAYWYILS	IGAQTDFLSV	FFSGYTFKHK	MVYEDTLTLF	PFSGETVFMS
701	MENPGLWILG	CHNSDFRNRG	MTALLKVSSC	DKNTGDYDED	SYEDISAYLL
751	SKNNAIEPRS	FSQNGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP
801	GSEPATSGSE	TPGTSESATP	ESGPGTSTEP	SEGSAPGSPA	GSPTSTEEGT
851	SESATPESGP	GSEPATSGSE	TPGTSESATP	ESGPGSPAGS	PTSTEEGSPA
901	GSPTSTEEGT	STEPSEGSAP	GTSESATPES	GPGTSESATP	ESGPGTSESA
951	TPESGPGSEP	ATSGSETPGS	EPATSGSETP	GSPAGSPTST	EEGTSTEPSE
1001	GSAPGTSTEP	SEGSAPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP	GTSTEPSEGS
1051	APASSEITRT	TLQSDQEEID	YDDTISVEMK	KEDFDIYDED	ENQSPRSFQK
1101	KTRHYFIAAV	ERLWDYGMSS	SPHVLRNRAQ	SGSVPPQFKKV	VFQEFDTGSF
1151	TQPLYRGELN	EHLGLLGPIY	RAEVEDNIMV	TFRNQASRPY	SFYSSLISYE
1201	EDQRQGAEP	KNFVKPNETK	TYFWKVQHMM	APTKDEFDCK	AWAYFSDVDL
1251	EKDVHSGLIG	PLLVCHTNTL	NPAHGRQVTV	QEFALFFTIF	DETKSWYFTE
1301	NMERNCRAPC	NIQMEDPTFK	ENYRFHAING	YIMDTLPLGLV	MAQDQIRIRWY
1351	LLSMGNSENI	HSIHFSGHVF	TVRKKEEYKM	ALYNLYPGVF	ETVEMLPSKA
1401	GIWRVECLIG	EHLHAGMSTL	FLVYSNKCQT	PLGMASGHIR	DFQITASGQY
1451	GQWAPKLARL	HYSGSINAWS	TKEPFSWIKV	DLLAPMI IHG	IKTQGARGQKF
1501	SSLYISQFII	MYSLDGKKWQ	TYRGNSTGTL	MVFFGNVDSS	GIKHNI FNPP
1551	IIARYIRLHP	THYSIRSTLR	MELMGCDLNS	CSMPLGMESK	AISDAQITAS
1601	SYFTNMFATW	SPSKARLHLQ	GRSNAWRPQV	NNPKEWLQVD	FQKTMKVTGV
1651	TTQGVKSLLT	SMYVKEFLIS	SSQDGHQWTL	FFQNGKVKVF	QGNQDSFTPV
1701	VNSLDPPLLT	RYLRIHPQSW	VHQIALRMEV	LGCEAQDLYD	KTHTCPPCPA
1751	PELLGGPSVF	LFPPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVVDVSHEDP	EVKFNWYVDG
1801	VEVHNAKTKP	REEQYNSTYR	VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKALPAP
1851	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	PPSRDELTKN	QVSLTCLVKG	FYPSDIAVEW
1901	ESNGQPENNY	KTTPPVLDSD	GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	VFSCSVMHEA
1951	LHNHYTQKSL	SLSPG*			

編碼FVIIII 312A的核苷酸序列：SEQ ID NO：4

1	ATGCAAATAG	AGCTCTCCAC	CTGCTTCTTT	CTGTGCCTTT	TGCGATTCTG
51	CTTTAGTGCC	ACCAGAAGAT	ACTACCTGGG	TGCAGTGGAA	CTGTCATGGG
101	ACTATATGCA	AAGTGATCTC	GGTGAGCTGC	CTGTGGACGC	AAGATTTCCT
151	CCTAGAGTGC	CAAAATCTTT	TCCATTCAAC	ACCTCAGTCG	TGTACAAAAA
201	GACTCTGTTT	GTAGAATTCA	CGGATCACCT	TTTCAACATC	GCTAAGCCAA
251	GGCCACCCTG	GATGGGTCTG	CTAGGTCCTA	CCATCCAGGC	TGAGGTTTAT
301	GATACAGTGG	TCATTACACT	TAAGAACATG	GCTTCCCATC	CTGTCACTCT
351	TCATGCTGTT	GGTGTATCCT	ACTGAAAAGC	TTCTGAGGGA	GCTGAATATG
401	ATGATCAGAC	CAGTCAAAGG	GAGAAAAGAG	ATGATAAAGT	CTTCCCTGGT
451	GGAAGCCATA	CATATGTCTG	GCAGGTCTTG	AAAGAGAATG	GTCCAATGGC
501	CTCTGACCCA	CTGTGCCTTA	CCTACTCATA	TCTTTCTCAT	GTGGACCTGG
551	TAAAAGACTT	GAATTCAGGC	CTCATTGGAG	CCCTACTAGT	ATGTAGAGAA
601	GGGAGTCTGG	CCAAGGAAAA	GACACAGACC	TTGCACAAAT	TTATACTACT
651	TTTTGTCTGTA	TTTGATGAAG	GGAAAAGTTG	GCACTCAGAA	ACAAAGAACT
701	CCTTGATGCA	GGATAGGGAT	GCTGCATCTG	CTCGGGCCTG	GCCTAAAAATG
751	CACACAGTCA	ATGGTTATGT	AAACAGGTCT	CTGCCAGGTC	TGATTGGATG
801	CCACAGGAAA	TCAGTCTATT	GGCATGTGAT	TGGAATGGGC	ACCACTCCTG
851	AAGTGCACCT	AATATTCCTC	GAAGGTCACA	CATTTCTTGT	GAGGAACCAT
901	CGCCAGGCGT	CCTTGGAAT	CTCGCCAATA	ACTTTCCTTA	CTGCTCAAAC
951	ACTCTTGATG	GACCTTGGAC	AGTTTCTACT	GTTTTGTCAT	ATCTCTTCCC
1001	ACCAACATGA	TGGCATGGAA	GCTTATGTCA	AAGTAGACAG	CTGTCCAGAG
1051	GAACCCCAAC	TACGAATGAA	AAATAATGAA	GAAGCGGAAG	ACTATGATGA
1101	TGATCTTACT	GATTCTGAAA	TGGATGTGGT	CAGGTTTGAT	GATGACAACT
1151	CTCCTTCCCT	TATCCAAATT	CGCTCAGTTG	CCAAGAAGCA	TCCTAAAACT

1201	TGGGTACATT	ACATTGCTGC	TGAAGAGGAG	GAAGTTATAA	AACTCAATAT	TTGAACAATG
1251	AGTCCTCGCC	CCCGATGACA	GAAGTTATAA	AACTCAATAT	TTGAACAATG	
1301	GCCCTCAGCG	GATTGGTAGG	AAGTACAAAA	AAGTCCGATT	TATGGCATA	
1351	ACAGATGAAA	CCTTTAAGAC	TCGTGAAGCT	ATTGAGCATG	AATCAGGAAT	
1401	CTTGGGACCT	TACTTTATG	GGGAAGTTGG	AGACACACTG	TTGATTATAT	
1451	TTAAGATCA	AGCAAGCAGA	CCATATAACA	TCTACCTCA	CGGAATCACT	
1501	GATGTCGGTC	CTTTGTATTC	AAGGAGATTA	CCAAAAGGTG	TAAAACATTT	
1551	GAAGGATTTT	CCAATTCTGC	CAGGAGAAAT	ATTCAAATAT	AAATGGACAG	
1601	TGACTGTAGA	AGATGGGCCA	ACTAAATCAG	ATCCTCGGTG	CCTGACCCGC	
1651	TATTACTCTA	GTTTCGTAA	TATGGAGAGA	GATCTAGCTT	CAGGACTCAT	
1701	TGGCCCTCTC	CTCATCTGCT	ACAAAGAATC	TGTAGATCAA	AGAGGAAACC	
1751	AGATAATGTC	AGACAAGAGG	AATGTCATCC	TGTTTTCTGT	ATTTGATGAG	
1801	AACCGAAGCT	GGTACCTCAC	AGAGAATATA	CAACGCTTTC	TCCCCAATCC	
1851	AGCTGGAGTG	CAGCTTGAGG	ATCCAGAGTT	CCAAGCCTCC	AACATCATGC	
1901	ACAGCATCAA	TGGCTATGTT	TTTGATAGTT	TGCAGTTGTC	AGTTTGTTTG	
1951	CATGAGGTGG	CATACTGGTA	CATTCTAAGC	ATTGGAGCAC	AGACTGACTT	
2001	CCTTTCTGTC	TTCTTCTCTG	GATATACCTT	CAAACACAAA	ATGGTCTATG	
2051	AAGACACACT	CACCTTATTC	CCATTCTCAG	GAGAAACTGT	CTTCATGTCG	
2101	ATGGAAAACC	CAGGTCTATG	GATTCTGGGG	TGCCACAAC	CAGACTTTTCG	
2151	GAACAGAGGC	ATGACCGCCT	TACTGAAGGT	TTCTAGTTGT	GACAAGAACA	
2201	CTGGTGATTA	TTACGAGGAC	AGTTATGAAG	ATATTTGAGC	ATACTTGCTG	
2251	AGTAAAAACA	ATGCCATTGA	ACCAAGAAGC	TTCTCTCAA	ACGGTACCTC	
2301	AGAGTCTGCT	ACCCCCGAGT	CAGGGCCAGG	ATCAGAGCCA	GCCACCTCCG	
2351	GGTCTGAGAC	ACCCGGGACT	TCCGAGAGTG	CCACCCCTGA	GTCCGGACCC	
2401	GGGTCCGAGC	CCGCCACTTC	CGGCTCCGAA	ACTCCCGGCA	CAAGCGAGAG	
2451	CGCTACCCCA	GAGTCAGGAC	CAGGAACATC	TACAGAGCCC	TCTGAAGGCT	
2501	CCGCTCCAGG	GTCCCCAGCC	GGCAGTCCCA	CTAGCACCGA	GGAGGGAACC	
2551	TCTGAAAGCG	CCACACCCGA	ATCAGGGCCA	GGGTCTGAGC	CTGCTACCAG	
2601	CGGCAGCGAG	ACACCAGGCA	CCTCTGAGTC	CGCCACACCA	GAGTCCGGAC	
2651	CCGGATCTCC	CGCTGGGAGC	CCCACCTCCA	CTGAGGAGGG	ATCTCCTGCT	
2701	GGCTCTCCAA	CATCTACTGA	GGAAGGAACC	TCAACCGAGC	CATCCGAGGG	
2751	ATCAGTCCCC	GGCACCTCAG	AGTCGGCAAC	CCCGGAGTCT	GGACCCGAA	
2801	CTTCCGAAAG	TGCCACACCA	GAGTCCGGTC	CCGGGACTTC	AGAATCAGCA	
2851	ACACCCGAGT	CCGGCCCTGG	GTCTGAACCC	GCCACAAGTG	GATGTGAGAC	
2901	ACCAGGATCA	GAACCTGCTA	CCTCAGGGTC	AGAGACACCC	GGATCTCCGG	
2951	CAGGCTCACC	AACCTCCACT	GAGGAGGGCA	CCAGCACAGA	ACCAAGCGAG	
3001	GGCTCCGCAC	CCGGAACAAG	CACTGAACCC	AGTGAGGGTT	CAGCACCCGG	
3051	CTCTGAGCCG	GCCACAAGTG	GCAGTGAGAC	ACCCGGCACT	TCAGAGAGTG	
3101	CCACCCCCGA	GAGTGGCCCA	GGCACTAGTA	CCGAGCCCTC	TGAAGGCAGT	
3151	GCGCCAGCCT	CGAGCGAAAT	AACTCGTACT	ACTCTTCAGT	CAGATCAAGA	
3201	GGAAATTGAC	TATGATGATA	CCATATCAGT	TGAAATGAAG	AAGGAAGATT	
3251	TTGACATTTA	TGATGAGGAT	GAAAATCAGA	GCCCCCGCAG	CTTTCAAAAG	
3301	AAAACACGAC	ACTATTTTAT	TGCTGCAGTG	GAGAGGCTCT	GGGATTATGG	
3351	GATGAGTAGC	TCCCCACATG	TTCTAAGAAA	CAGGGCTCAG	AGTGGCAGTG	
3401	TCCCTCAGTT	CAAGAAAGTT	GTTTTCCAGG	AATTTACTGA	TGGCTCCTTT	
3451	ACTCAGCCCT	TATACCGTGG	AGAATAAAT	GAACATTTGG	GACTCCTGGG	
3501	GCCATATATA	AGAGCAGAAG	TTGAAGATAA	TATCATGGTA	ACTTTCAGAA	
3551	ATCAGGCCTC	TCGTCCCTAT	TCCTTCTATT	CTAGCCTTAT	TTCTTATGAG	
3601	GAAGATCAGA	GGCAAGGAGC	AGAACCCTAG	AAAACTTTTG	TCAAGCCTAA	
3651	TGAAACCAAA	ACTTACTTTT	GGAAAGTGCA	ACATCATATG	GCACCCACTA	
3701	AAGATGAGTT	TGACTGCAAA	GCCTGGGCTT	ATTTCTCTGA	TGTTGACCTG	
3751	GAAAAAGATG	TGCACTCAGG	CCTGATTGGA	CCCCTTCTGG	TCTGCCACAC	
3801	TAACACACTG	AACCCTGCTC	ATGGGAGACA	AGTGACAGTA	CAGGAATTTG	
3851	CTCTGTTTTT	CACCATCTTT	GATGAGACCA	AAAGCTGGTA	CTTCACTGAA	
3901	AATATGGAAA	GAAACTGCAG	GGCTCCCTGC	AATATCCAGA	TGGAAGATCC	
3951	CACTTTTAAA	GAGAATTATC	GCTTCCATGC	AATCAATGGC	TACATAATGG	
4001	ATACACTACC	TGGCTTAGTA	ATGGCTCAGG	ATCAAAGGAT	TCGATGGTAT	
4051	CTGCTCAGCA	TGGGCAGCAA	TGAAAACATC	CATTCTATT	ATTTCACTGG	
4101	ACATGTGTTC	ACTGTACGAA	AAAAAGAGGA	GTATAAAATG	GCACTGTACA	
4151	ATCTCTATCC	AGGTGTTTTT	GAGACAGTGG	AAATGTTACC	ATCCAAAGCT	
4201	GGAATTTGGC	GGGTGGAATG	CCTTATTGGC	GAGCATCTAC	ATGCTGGGAT	
4251	GAGCACACTT	TTTCTGGTGT	ACAGCAATAA	GTGTCAGACT	CCCTTGGGAA	
4301	TGGCTTCTGG	ACACATTAGA	GATTTTCAGA	TTACAGCTTC	AGGACAATAT	
4351	GGCAGTGGG	CCCCAAAGCT	GGCCAGACTT	CATTATTCG	GATCAATCAA	
4401	TGCCTGGAGC	ACCAAGGAGC	CCTTTTCTTG	GATCAAGGTG	GATCTGTTGG	
4451	CACCAATGAT	TATTCACGGC	ATCAAGACCC	AGGGTGCCCG	TCAGAAGTTC	
4501	TCCAGCCTCT	ACATCTCTCA	GTTTATCATC	ATGTATAGTC	TTGATGGGAA	
4551	GAAGTGGCAG	ACTTATCGAG	GAAATTCAC	TGGAACCTTA	ATGGTCTTCT	
4601	TTGGCAATGT	GGATTCTCT	GGGATAAAAC	ACAATATTTT	TAACCTCCA	
4651	ATTATTGCTC	GATACATCCG	TTTGACCCCA	ACTCATTATA	GCATTGCGAG	

4701	CACTCTTCGC	ATGGAGTTGA	TGGGCTGTGA	TTTAAATAGT	TGCAGCATGC
4751	CATTGGGAAT	GGAGAGTAAA	GCAATATCAG	ATGCACAGAT	TACTGCTTCA
4801	TCCTACTTTA	CCAATATGTT	TGCCACCTGG	TCTCCTTCAA	AAGCTCGACT
4851	TCACCTCCAA	GGGAGGAGTA	ATGCCTGGAG	ACCTCAGGTG	AATAATCCAA
4901	AAGAGTGGCT	GCAAGTGGAC	TTCCAGAAGA	CAATGAAAGT	CACAGGAGTA
4951	ACTACTCAGG	GAGTAAAATC	TCTGCTTACC	AGCATGTATG	TGAAGGAGTT
5001	CCTCATCTCC	AGCAGTCAAG	ATGGCCATCA	GTGGACTCTC	TTTTTTCAGA
5051	ATGGCAAAGT	AAAGGTTTTT	CAGGGAAATC	AAGACTCCTT	CACACCTGTG
5101	GTGAACTCTC	TAGACCCACC	GTTACTGACT	CGCTACCTTC	GAATTCACCC
5151	CCAGAGTTGG	GTGCACCAGA	TTGCCCTGAG	GATGGAGGTT	CTGGGCTGCG
5201	AGGCACAGGA	CCTCTACGAC	AAAACCTACA	CATGCCCACC	GTGCCCAGCT
5251	CCAGAAGCTC	TGGGCGGACC	GTCAGTCTTC	CTCTTCCCCC	CAAAACCCAA
5301	GGACACCCTC	ATGATCTCCC	GGACCCCTGA	GGTCACATGC	GTGGTGGTGG
5351	ACGTGAGCCA	CGAAGACCCT	GAGGTCAAGT	TCAACTGGTA	TGTGGACGGC
5401	GTGGAAGTGC	ATAATGCCAA	GACAAAGCCG	CGGGAGGAGC	AGTACAACAG
5451	CACGTACCGT	GTGGTCAGCG	TCCTCACCGT	CCTGCACCAA	GACTGGCTGA
5501	ATGGCAAGGA	GTACAAGTGC	AAGGTCTCCA	ACAAAGCCCT	CCCAGCCCCC
5551	ATCGAGAAAA	CCATCTCCAA	AGCCAAAGGG	CAGCCCCGAG	AACCACAGGT
5601	GTACACCTTG	CCCCCATCCC	GGGATGAGCT	GACCAAGAAC	CAAGTTAGCC
5651	TGACCTGCCT	GGTCAAAGGC	TTCTATCCCA	GCGACATCGC	CGTGGAGTGG
5701	GAGAGCAATG	GGCAGCCGGA	GAACAACTAC	AAGACCACGC	CTCCCGTGTT
5751	GGACTCCGAC	GGCTCCTTCT	TCCTCTACTC	CAAGCTCACC	GTGGACAAGA
5801	GCAGGTGGCA	GCAGGGGAAC	GTCTTCTCAT	GCTCCGTGAT	GCATGAGGCT
5851	CTGCACAACC	ACTACACGCA	GAAGAGCCTC	TCCCTGTCTC	CGGGTTGA
VWF059A蛋白 - 包括信號肽和D1D2區的胺基酸序列：SEQ ID NO： 5					
1	MIPARFAGVL	LALALILPGT	LCAEGTRGRS	STARCSLFGS	DFVNTFDGSM
51	YSFAGYCSYL	LAGGCQKRSF	SIIGDFQNGK	RVSLSVYLGE	FFDIHLFVNG
101	TVTQGDQRV	MPYASKGLYL	ETEAGYYKLS	GEAYGFVARI	DGSGNFQVLL
151	SDRYFNKTCG	LCGNFNIFAE	DDFMTQEGTL	TSDPYDFANS	WALSSGEQWC
201	ERASPPSSSC	NISSGEMQKG	LWEQCQLLKS	TSVFARCHPL	VDPEPFVALC
251	EKTLCECAG	LECACPALLE	YARTCAQEGM	VLYGWDHSA	CSPVCPAGME
301	YRQCVSFCAR	TCQSLHINEM	CQERCVDGCS	CPEGQLLDEG	LCVESTECPC
351	VHSGKRYPPG	TSLSRDCNTC	ICRNSQWICS	NEECPGECLV	TGQSHFKSFD
401	NRYFTFSGIC	QYLLARDCQD	HSFSIVIETV	QCADDRDAVC	TRSVTVRLPG
451	LHNSLVKLKH	GAGVAMDGQD	IQLPLLKGDL	RIQHTVTASV	RLSYGEDLQM
501	DWDGRGRLLV	KLSPVYAGKT	CGLCGNYNGN	QGDDFLTPSG	LAEPERVEDFG
551	NAWKLHGDCQ	DLQKQHSDFC	ALNPRMTRFS	EEACAVLTSP	TFEACHRAVS
601	PLPYLRNCRY	DVCSGSDGRE	CLCGALASYA	AACAGRGVRV	AWREPGRCEL
651	NCPKGQVYLQ	CGTPCNLTCT	SLSYPDEECN	EACLEGCFCP	PGLYMDERGD
701	CVPKACQPCY	YDGEIFQPED	IFSDHHTMCY	CEDGFMHCTM	SGVPGSLLPD
751	AVLSSPLSHR	SKRSLSCRPP	MVKLVCPADN	LRAEGLECTK	TCQNYDLECM
801	SMGCVSGCLC	PPGMVRHENR	CVALERCPCF	HQGKEYAPGE	TVKIGCNTCV
851	CRDRKWNCTD	HVCDATCSTI	GMAHYLTFDG	LKYLFPGECQ	YVLVQDYCGS
901	NPGETFRILVG	NKGCSHPSVK	CKKRVTILVE	GGEIELFDGE	VNVKRPMKDE
951	THFEVVESGR	YIILLGKAL	SVVWDRHLSI	SVVLKQTYQE	KVCGLCGNFD
1001	GIQNNDLTSS	NLQVEEDPVD	FGNSWKVSSQ	CADTRKVPDL	SSPATCHNNI
1051	MKQTMVDSSC	RILTSDVFQD	CNKLVDPPEY	LDVCIYDTCS	CESIGDCAAF
1101	CDTIAAYAHV	CAQHGKVVTW	RTATLCPQSC	EERNLRENGY	EAEWRYNSCA
1151	PACQVTCQHP	EPLACPVCQV	EGCHAHCPPG	KILDELLQTC	VPEDCPVCE
1201	VAGRRFASGK	KVTLNPSDPE	HCQICHCDVV	NLTCEACQEP	GTSESATPES
1251	GPGSEPATSG	SETPGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP
1301	GTSTEPSEGS	APGSPAGSPT	STEEGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT
1351	SESATPESGP	GSPAGSPTST	EEGSPAGSPT	STEEGASSDK	NTGDYYEDSY
1401	EDISAYLLSK	NNAIEPRSFS	DKTHTCPPCP	APELLGGPSV	FLFPPKPKDT
1451	LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQYNSTY
1501	RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT
1551	LPPSRDELTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTPPVLDLS
1601	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVFSCSVMHE	ALHNHYTQKS	LSLSPG*
編碼VWF059A蛋白的核苷酸序列：SEQ ID NO： 6					
1	ATGATTCCTG	CCAGATTTGC	CGGGGTGCTG	CTTGCTCTGG	CCCTCATTTT
51	GCCAGGGACC	CTTTGTGCAG	AAGGAACTCG	CGGCAGGTCA	TCCACGGCCC
101	GATGCAGCCT	TTTCGGAAGT	GACTTCGTCA	ACACCTTTGA	TGGGAGCATG
151	TACAGCTTTG	CGGGATACTG	CAGTTACCTC	CTGGCAGGGG	GCTGCCAGAA

201	ACGCTCCTTC	TCGATTATTG	GGGACTTCCA	GAATGGCAAG	AGAGTGAGCC
251	TCTCCGTGTA	TCTTGGGGAA	TTTTTTGACA	TCCATTGTGT	TGTCAATGGT
301	ACCGTGACAC	AGGGGGACCA	AAGAGTCTCC	ATGCCCTATG	CCTCCAAAGG
351	GCTGTATCTA	GAAACTGAGG	CTGGGTACTA	CAAGCTGTCC	GGTGAGGCCT
401	ATGGCTTTGT	GGCCAGGATC	GATGGCAGCG	GCAACTTTCA	AGTCCTGCTG
451	TCAGACAGAT	ACTTCAACAA	GACCTGCGGG	CTGTGTGGCA	ACTTTAACAT
501	CTTTGCTGAA	GATGACTTTA	TGACCCAAGA	AGGGACCTTG	ACCTCGGACC
551	CTTATGACTT	TGCCAACTCA	TGGGCTCTGA	GCAGTGGAGA	ACAGTGGTGT
601	GAACGGGCAT	CTCCTCCCAG	CAGCTCATGC	AACATCTCCT	CTGGGGAAAT
651	GCAGAAGGGC	CTGTGGGAGC	AGTGCCAGCT	TCTGAAGAGC	ACCTCGGTGT
701	TTGCCCCTGT	CCACCCCTCT	GTGGACCCCG	AGCCTTTTGT	GGCCCTGTGT
751	GAGAAGACTT	TGTGTGAGTG	TGCTGGGGGG	CTGGAGTGCG	CCTGCCCTGC
801	CCTCCTGGAG	TACGCCCGGA	CCTGTGCCCA	GGAGGGAATG	GTGCTGTACG
851	GCTGGACCGA	CCACAGCGCG	TGCAGCCCAG	TGTGCCCTGC	TGGTATGGAG
901	TATAGGCAGT	GTGTGTCCCC	TTGCGCCAGG	ACCTGCCAGA	GCCTGCACAT
951	CAATGAAATG	TGTCAGGAGC	GATGCGTGGA	TGGCTGCAGC	TGCCCTGAGG
1001	GACAGTCCTC	GGATGAAGGC	CTCTGCGTGG	AGAGCACCGA	GTGTCCCTGC
1051	GTGCATTCCG	GAAAGCGCTA	CCCTCCCAGC	ACCTCCCTCT	CTCGAGACTG
1101	CAACACCTGC	ATTTGCCGAA	ACAGCCAGTG	GATCTGCAGC	AATGAAGAAT
1151	GTCCAGGGGA	GTGCCTTGTC	ACTGGTCAAT	CCCCTTCAA	GAGCTTTGAC
1201	AACAGATACT	TCACCTTCAG	TGGGATCTGC	CAGTACCTGC	TGGCCCCGGA
1251	TTGCCAGGAC	CACCTCTTCT	CCATTGTGTC	TGAGACTGTC	CAGTGTGCTG
1301	ATGACCGCGA	CGCTGTGTGC	ACCCGCTCCG	TCACCGTCCG	GCTGCCTGGC
1351	CTGCACAACA	GCCTTGTAAG	ACTGAAGCAT	GGGGCAGGAG	TTGCCATGGA
1401	TGGCCAGGAC	ATCCAGCTCC	CCCTCCTGAA	AGGTGACCTC	CGCATCCAGC
1451	ATACAGTGAC	GGCCTCCGTG	CGCCTCAGCT	ACGGGGAGGA	CCTGCAGATG
1501	GACTGGGATG	GCCGCGGGAG	GCTGCTGGTG	AAGCTGTCCC	CCGTCTATGC
1551	CGGGAAGACC	TGCGGCCTGT	GTGGGAATTA	CAATGGCAAC	CAGGGCGACG
1601	ACTTCTTTAC	CCCCCTGTTG	CTGGCGGAGC	CCCGGGTGGA	GGACTTCGGG
1651	AACGCCCTGA	AGCTGCACGG	GGACTGCCAG	GACCTGCAGA	AGCAGCACAG
1701	CGATCCCTGC	GCCCCTCAAC	CGCGCATGAC	CAGGTTCTCC	GAGGAGGCGT
1751	GCGCGTCTCT	GACGTCCCCC	ACATTGAGAG	CCTGCCATCG	TGCCGTCAGC
1801	CCGCTGCCCT	ACCTGCGGAA	CTGCCGCTAC	GACGTGTGCT	CCTGCTCGGA
1851	CGGCCGCGAG	TGCCTGTGCG	GCGCCCTGGC	CAGCTATGCC	GCGGCTGCG
1901	CGGGGAGAGG	CGTGCGCGTG	GCGTGCGCGG	AGCCAGGCCG	CTGTGAGCTG
1951	AACCTGCCGA	AAGGCCAGGT	GTACCTGCAG	TGCGGGACCC	CCTGCAACCT
2001	GACCTGCCGC	TCTCTCTCTT	ACCCGGATGA	GGAATGCAAT	GAGGCCTGCC
2051	TGGAGGGCTG	CTTCTGCCCC	CCAGGGCTCT	ACATGGATGA	GAGGGGGGAC
2101	TGCGTGCCCA	AGGCCAGTG	CCCCTGTTAC	TATGACGGTG	AGATCTTCCA
2151	GCCAGAAAGC	ATCTTCTCAG	ACCATCACAC	CATGTGCTAC	TGTGAGGATG
2201	GCTTCATGCA	CTGTACCATG	AGTGGAGTCC	CCGGAAGCTT	GCTGCCTGAC
2251	GCTGTCTTCA	GCAGTCCCCT	GTCTCATCGC	AGCAAAAGGA	GCCTATCCTG
2301	TCGGCCCCCC	ATGGTCAAGC	TGGTGTGTCC	CGCTGACAAC	CTGCGGGCTG
2351	AAGGGCTCGA	GTGTACCAAA	ACGTGCCAGA	ACTATGACCT	GGAGTGCATG
2401	AGCATGGGCT	GTGTCTCTGG	CTGCCTCTGC	CCCCCGGGCA	TGGTCCGGCA
2451	TGAGAACAGA	TGTGTGGCCC	TGGAAGGTG	TCCCTGCTTC	CATCAGGGCA
2501	AGGAGTATGC	CCCTGGAGAA	ACAGTGAAGA	TTGGGTGCAA	CACCTGTGTC
2551	TGTCGGGATC	GGAGTGGAA	CTGCACAGAC	CATGTGTGTG	ATGCCACGTG
2601	CTCCAGGACC	GGCATGGCCC	ACTACCTCAC	CTTCGACGGG	CTCAAATACC
2651	TGTTCCCCCG	GGAGTGCCAG	TACGTTCTGG	TGCAGGATTA	CTGCGGCAGT
2701	AACCCTGGGA	CCTTTCGGAT	CCTAGTGGGG	AATAAGGGAT	GCAGCCACCC
2751	CTCAGTGAAA	TGCAAGAAAC	GGGTCACCAT	CCTGGTGGAG	GGAGGAGAGA
2801	TTGAGCTGTT	TGACGGGGAG	GTGAATGTGA	AGAGGCCCAT	GAAGGATGAG
2851	ACTCACTTTG	AGGTGGTGGA	GTCTGGCCCG	TACATCATTC	TGCTGTCTGG
2901	CAAAGCCCTC	TCCGTGGTCT	GGGACCGCCA	CCTGAGCATC	TCCGTGGTCC
2951	TGAAGCAGAC	ATACCAGGAG	AAAGTGTGTG	GCCTGTGTGG	GAATTTTGAT
3001	GGCATCCAGA	ACAATGACCT	CACCAGCAGC	AACCTCCAAG	TGGAGGAAGA
3051	CCCTGTGGAC	TTTGGGAACT	CCTGGAAAGT	GAGCTCGCAG	TGTGCTGACA
3101	CCAGAAAAGT	GCCTCTGGAC	TCATCCCCTG	CCACCTGCCA	TAACAACATC
3151	ATGAAGCAGA	CGATGGTGGA	TTCTCCTGTG	AGAATCCTTA	CCAGTGACGT
3201	CTTCCAGGAC	TGCAACAAGC	TGGTGGACCC	CGAGCCATAT	CTGGATGTCT
3251	GCATTTACGA	CACCTGCTCC	TGTGAGTCCA	TTGGGGACTG	CGCCGCATTC
3301	TGCGACACCA	TTGCTGCCTA	TGCCACGTG	TGTGCCCAGC	ATGGCAAGGT
3351	GGTGACCTGG	AGGACGGCCA	CATTGTGCCC	CCAGAGCTGC	GAGGAGAGGA
3401	ATCTCCGGGA	GAACGGGTAT	GAGGCTGAGT	GGCGCTATAA	CAGCTGTGCA
3451	CCTGCCTGTC	AAGTCACGTG	TCAGCACCTC	GAGCCACTGG	CCTGCCCTGT
3501	GCAGTGTGTG	GAGGGCTGCC	ATGCCCCTG	CCCTCCAGGG	AAAATCCTGG
3551	ATGAGCTTTT	GCAGACCTGC	GTTGACCCTG	AAGACTGTCC	AGTGTGTGAG
3601	GTGGCTGGCC	GCGTTTTTCG	CTCAGGAAAG	AAAGTCACCT	TGAATCCAG
3651	TGACCCTGAG	CACTGCCAGA	TTTGCCACTG	TGATGTTGTC	AACCTCACCT

3701	GTGAAGCCTG	CCAGGAGCCG	GGTACATCAG	AGAGCGCCAC	CCCTGAAAGT	
3751	GGTCCCGGGA	GCGAGCCAGC	CACATCTGGG	TCGGAAACGC	CAGGCACATC	
3801	CGAGTCTGCA	ACTCCCGAGT	CCGGACCTGG	CTCCGAGCCT	GCCACTAGCG	
3851	GCTCCGAGAC	TCCGGGAACT	TCCGAGAGCG	CTACACCAGA	AAGCGGACCC	
3901	GGAACCAGTA	CCGAACCTAG	CGAGGGCTCT	GCTCCGGGCA	GCCCAGCCGG	
3951	CTCTCCTACA	TCCACGGAGG	AGGGCACTTC	CGAATCCGCC	ACCCCGGAGT	
4001	CAGGGCCAGG	ATCTGAACCC	GCTACCTCAG	GCAGTGAGAC	GCCAGGAACG	
4051	AGCGAGTCCG	CTACACCGGA	GAGTGGGCCA	GGGAGCCCTG	CTGGATCTCC	
4101	TACGTCCACT	GAGGAAGGGT	CACCAGCGGG	CTCGCCCACT	AGCACTGAAG	
4151	AAGGTGCCTC	GTCTGACAAG	AACACTGGTG	ATTATTACGA	GGACAGTTAT	
4201	GAAGATATTT	CAGCATACTT	GCTGAGTAAA	AACAATGCCA	TTGAACCAAG	
4251	AAGCTTCTCT	GACAAAACCT	ACACATGCCC	ACCGTGCCCA	GCTCCAGAAC	
4301	TCCTGGGCGG	ACCGTCAGTC	TTCTCTTCTC	CCCCAAAACC	CAAGGACACC	
4351	CTCATGATCT	CCCGGACCCC	TGAGGTCACA	TGCGTGGTGG	TGGACGTGAG	
4401	CCACGAAGAC	CCTGAGGTCA	AGTTCAACTG	GTATGTGGAG	GGCGTGGGAG	
4451	TGCATAATGC	CAAGACAAAG	CCGCGGGAGG	AGCAGTACAA	CAGCACGTAC	
4501	CGTGTGGTCA	CGGTCTCTAC	CGTCCTGCAC	CAAGACTGGC	TGAATGGCAA	
4551	GGAGTACAAG	TGCAAGGTCT	CCAACAAAGC	CCTCCCAGCC	CCCATCGAGA	
4601	AAACCATCTC	CAAAGCCAAA	GGGCAGCCCC	GAGAACCACA	GGTGTACACC	
4651	CTGCCCCCAT	CCCGGGATGA	GCTGACCAAG	AACCAAGTTA	GCCTGACCTG	
4701	CCTGGTCAAA	GGCTTCTATC	CCAGCGACAT	CGCCGTGGAG	TGGGAGAGCA	
4751	ATGGGCAGCC	GGAGAACAAC	TACAAGACCA	CGCCTCCCGT	GTTGGACTCC	
4801	GACGGTCTCT	TCTTCTCTCT	CTCCAAGCTC	ACCGTGAGCA	AGAGCAGGTG	
4851	GCAGCAGGGG	AACGTCTTCT	CATGCTCCGT	GATGCATGAG	GCTCTGCACA	
4901	ACCACTACAC	GCAGAAGAGC	CTCTCCCTGT	CTCCGGGTTG	A	
FVIII (ELNN) -Fc : SEQ ID NO: 7						
TRRYL	LGAVE	LSWDYMQSDL	GELPVDARFP	PRVPKSFPFN	TSVVYKKTLE	VEFTDHLFNI 60
AKPRPP	PWMGL	LGPTIQAEVY	DTVVITLKNM	ASHPVSLHAV	GVSYWKASEG	AEYDDQTSQR 120
EKEDDK	VFPF	GSHTYVWQVL	KENGPMASDP	LCLTYSYLSH	VDLVKDLNSG	LIGALLVCRE 180
GSLAKE	KTQT	LHKFILLFAV	FDEGKSWHSE	TKNSLMQDRD	AASARAWPKM	HTVNGYVNRS 240
LPGLIG	CHRK	SVYWHVIGMG	TTPEVHSIFL	EGHTFLVRNH	RQASLEISPI	TFLTAQTLLM 300
DLGQFLL	FCH	ISSHQHDGME	AYVKVDSCPE	EPQLRMKNNE	EAEDYDDDLT	DSEMDVVRFD 360
DDNSPS	FIIQI	RSVAKKHPKT	WVHYIAAEEE	DWDYAPLVLA	PDDRSYKSQY	LNNGPQRIGR 420
KYKKVRE	MAY	TDETFKTREA	IQHESGILGP	LLYGEVGDTL	LIIFKNQASR	PYNIYPHGIT 480
DVRPLY	SRRL	PKGKVLKDF	PILPGEIFKY	KWTVTVEDGP	TKSDPRCLTR	YYSSFVNMER 540
DLASGL	IGPL	LICIKESVDQ	RGNQIMSDKR	NVILFSVFDE	NRSWYLTENI	QRFLPNPAGV 600
QLEDEP	EFQAS	NIMHESVYV	FDSLQLSVCL	HEVAYWYILS	IGAQTDFLSV	FFSGYTFKHK 660
MVYEDT	LTLE	PFSGETVFMS	MENPGLWILG	CHNSDFRNRG	MTALLKVSSC	DKNTGDYDYE 720
SYEDIS	AYLL	SKNNAIEPRS	FSQNGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP 780
GSEPAT	SGSE	TPGTSESATP	ESGPGTSTEP	SEGSAPGSPA	GSPTSTEEGT	SESATPESGP 840
GSEPAT	SGSE	TPGTSESATP	ESGPGSPAGS	PTSTEEGSPA	GSPTSTEEGT	STEPSEGSAP 900
GTSESAT	PES	PGTSESATP	ESGPGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGS	EPATSGSETP 960
GSPAGS	PST	EEGTSTEPSE	GSAPGTSTEP	SEGSAPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP 1020
GTSTEP	SEGS	APASSEITRT	TLQSDQEEID	YDDTISVEMK	KEDFDIYDED	ENQSPRSFQK 1080
KTRHYF	IAAV	ERLWDYGMSS	SPHVLNRNAQ	SGSVPEQFKV	VFQEFTDGSF	TQPLYRGELN 1140
EHLGLL	GPYI	RAEVEDNIMV	TFRNQASRPY	SFYSSLISYE	EDQRQGAEP	KNFVKPNETK 1200
TYFWK	VQHMH	APTKDEFDCK	AWAYFSDVDL	EKDVHSGLIG	PLLCHTNTL	NPAHGRQVTV 1260
QEFALF	FTIF	DETKSWYFTE	NMERNCRAPC	NIQMEDPTFK	ENYRFHAING	YIMDTLPGLV 1320
MAQDQ	RIRWY	LLSMGSNENI	HSIHFSGHVF	TVRKKEEYKM	ALYNLYPGVF	ETVEMLPSKA 1380
GIWRV	ECG	ELHAGMSTL	FLVYSNKCQT	PLGMASGHIR	DFQITASGQY	GQWAPKLARL 1440
HYSGS	INAW	TKEPFSWIKV	DLLAPMIHIG	IKTQGARQKF	SSLYISQFII	MYSLDGKKWQ 1500
TYRGN	STGL	MVFFGNVDSS	GIKHNI FNPP	IIARYIRLHP	THYSIRSTLR	MELMGCDLNS 1560
CSMPL	GME	SK	AI	SDAQITAS	SYFTNMFATW	SPSKARLHLQ 1620
FQKTM	KVTGV	TTQGVKSLLT	SMYVKEFLIS	SSQDGHQWTL	FFQNGKVKVF	QGNQDSFTPV 1680
VNSLD	PPLT	RYLRIHPSW	VHQIALRMEV	LGCEAQDLYD	KTHTCPPCPA	PELLGGPSVF 1740
LFPK	PKDTL	MISRTPEVTC	VVDVSHEDP	EVKFNWYVDG	VEVHNAKTKP	REEQYNSTYR 1800
VVSVLT	VLHQ	DWLNKEYKC	KVSNKALPAP	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	PPSRDELTKN 1860
QVSLT	CLVK	G	FYP	SDIAVEW	ESNGQPENNY	KTPPVLDSD 1920
GF	FLYSKLT	VDKSRWQQGN				
VFSCSV	MHEA	LHNHYTQKSL	SLSPG			1945

表4.另外的嵌合蛋白序列

描述/ SEQ ID NO.	序列	
全長FVIII	ATRRYYLGAV ELSDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKKTLE FVEFTDHLFN	60

SEQ ID NO: 8	IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVS LHA VGVSYWKASE GA EYDDQTSQ	120
	REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR	180
	EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNLSMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR	240
	SLPGLIGCHR KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL	300
	MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEYDDDL TDSEMDVVR	360
	DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG	420
	RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG PLLYGEVGD T LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI	480
	TDVRPLYSRRLPKGVKHLKD FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME	540
	RDLASGLIGP LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYL T EN IQRF L PNPAG	600
	VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTD FLS VFFSGYT FKH	660
	KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR GMTALLKVSS CDKNTGDYYE	720
	DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS TRQKQFNATT IPENDIEKTD PWF AHRTPMP	780
	KIQNVSSSDL LMLLRQSPTP HGLSLSDLQE AKYETFSDDP SPGAIDSNN S LSEMTHFRPQ	840
	LHHS GDMVFT PESGLQLRLN EKLGT TAATE LKKLDFKVSS TSNNLISTIP SDNLAAGTDN	900
	TSSLGPPSMP VHYDSQLDTT LFGKKSSPLT ESGGPLSLSE ENNDSK LLES GLMNSQESSW	960
	GKNVSSSTESG RLFKGKRAHG PALLTKDNAL FKVSISLLKT NKTSNNSATN RKTHIDGPSL	1020
	LIENSPSVWQ NILES DTEFK KVTPLIHDRM LMDKNATALR LNHMSNKTTS SKNMEMVQQK	1080
	KEGPIPPDAQ NPDMSFFKML FLPE SARW IQ RTHGKNSLNS GQGPSPKQLV SLGPEKSVEG	1140
	QNFLSEKNKV VVGKG EFTK VGLKEMVFP S SRNFLTLND NLHENNTHNQ EKKI QEEIEK	1200
	KETLIQENNV LPQIHTVTGT KNFMKNLFL STRQNVESGY DGAYAPVLQD FRSLNDSTNR	1260
	TKKHTAHFSK KGEEENLEGL GNQTKQIVEK YACTTRISP N TSQQNFVTQR SKRALKQFRL	1320
	PLEETELEKR IIVDDTSTQW SKNMKHLTPS TLTQIDYNEK EKGAITQSPL SDCLTRSHSI	1380
	PQANRSP LPI AKVSSFPSIR PIYLTRVL FQ DNSSHLPAAS YRKKDSGVQE SSHFLQGA	1440
	NNLSLAILTL EMTGDQREVG SLGTSATNSV TYKKVENTVL PKPDLPKTSG KVELLPKVHI	1500
	YQKDLFP TET SNGSPGHLDL VEGSLLQGTE GAIKWNEANR PGKVPFLRVA TESSAKTPSK	1560
	LLDPLAWDNH YGTQIPKEEW KSQEK SPEKT AFKKKDTILS LNACESNHAI AAINEGQNK	1620
	EIEVTWAKQG RTERLCSQNP PVLKRHQREI TRTTLQSDQE EIDYDDTISV EMKKEDFDIY	1680
	DEDENQSPRS FQKKTRHYFI AAVERLWDYG MSSSPHVLNR RAQSGSV PQF KKVVFQEFTD	1740
	GSFTQPLYRG ELNEHLGLLG PYIRAEVEDN IMVTFRNQAS RPYSFYSSLI SYEEDQRQGA	1800
	EPRKNFVKPN ETKYFWKVQ HHMAPTKDEF DCKAWAYFSD VDLEKDVHSG LIGPLLVCHT	1860
	NTLNPAGHRQ VTVQEFALFF TIFDETKSWY FTENMERNCR APCNIQMEDP TFKENYRFHA	1920
	INGYIMDTLP GLVMAQDQRI RWYLLSMGSN ENIHSIHFSG HVFTVRKKEE YKMALYNLYP	1980
	GVFETVEMLP SKAGIWRVEC LIGEHLHAGM STLFLVYSNK CQTPLGMASG HIRDFQITAS	2040
	GQYGQWAPKL ARLHYSGSIN AWSTKEPFSW IKVDLLAPMI IHGIKTQGAR QKFSSLYISQ	2100
	FIIMYSLDGK KWQTYRGNST GTLMVFFGNV DSSGIKH NIF NPPIIARYIR LHPTHYSIRS	2160
	TLRMELMGCD LNSCSMPLGM ESKAISDAQI TASSYFTNMF ATWSPSKARL HLQGRSNAWR	2220
	PQVNNPKEWL QVDFQKTMKV TGVTTQGVKS LLTSMYVKEF LISSSQDGHQ WTLFFQNGKV	2280
	KVFQGNQDSF TPVVNSLDP LTRYLRIHP QSVWHQIALR MEVLGCEAQD LY	2332
AE288	GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP	60
SEQ ID NO: 9	GTSTEPSEGS APGSPAGSPT STEEGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP	120
	GSPAGSPTST EEGSPAGSPT STEEGTSTEP SEGSA PGTSE SATPESGP GT SESATPESGP	180
	GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGSEPA TSGSETPGSPA GSPTSTE EGT STEPSEGSAP	240
	GTSTEPSEGS APGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGTST EPSEGSAP	288
pSYN VWF059	TSTEEGASIS DKNTGDY YEDISAYLL SKNNAIEPRS FSDKTH	
SEQ ID NO: 10		
pSYN VWF059A	TSTEEGASSD KNTGDY YEDISAYLLS KNNNAIEPRSF SDKTH	
SEQ ID NO: 11		
pSYN FVIII 312	ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVYK KTL FVEFTDHLFN	60
SEQ ID NO: 12	IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVS LHA VGVSYWKASE GA EYDDQTSQ	120
	REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR	180
	EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNLSMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR	240
	SLPGLIGCHR KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL	300
	MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEYDDDL TDSEMDVVR	360
	DDDNSPSFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG	420
	RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG PLLYGEVGD T LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI	480
	TDVRPLYSRRLPKGVKHLKD FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME	540
	RDLASGLIGP LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYL T EN IQRF L PNPAG	600
	VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTD FLS VFFSGYT FKH	660
	KMVYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR GMTALLKVSS CDKNTGDYYE	720

	DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG TSESATPESG 780 PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGTSTE PSEGSAPGSP AGSPTSTEEG TSESATPESG 840 PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSPAG SPTSTEEGSP AGSPTSTEEG TSTEPSEGS 900 PGTSESATPE SGPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG SEPATSGSET 960 PGSPAGSPTS TEEGTSTEPS EGSAPGTSTE PSEGSAPGSE PATSGSETPG TSESATPESG 1020 PGTSTEPSEG SAPASSEITR TTLQSDQEEI DYDDTISVEM KKEDFDIYDE DENQSPRSFQ 1080 KKTRHYFIAA VERLWDYGMS SSPHVLNRRA QSGSVPQFKK VVFQEFTDGS FTQPLYRGEL 1140 NEHLGLLGFPY IRAEVEDNIM VTFRNQASRP YSFYSSLISY EEDQRQGAEP RKNFVKPNET 1200 KTYFWKVQHH MAPTKDEFDC KAWAYFSDVD LEKDVHSGLI GPLLVCHTNT LNPAHGRQVT 1260 VQEFALFFTI FDETKSWYFT ENMERNCRAP CNIQMEDPTF KENYRFHAIN GYIMDTLPGL 1320 VMAQDQRIRW YLLSMGSNEN IHSIHFSGHV FTVRKKEEYK MALYNLYPGV FETVEMLPK 1380 AGIWRVECLI GEHLHAGMST LFLVYSNKCQ TPLGMASGHI RDFQITASGQ YGQWAPKLAR 1440 LHYSGSINAW STKEPFSWIK VDLLAPMIH GIKTQGARQK FSSLYISQFI IMYSLDGKKW 1500 QTYRGNSTGT LMFVFGNVDS SGIKHNIFNP PIIARYIRLH PTHYSIRSTL RMELMGCDLN 1560 SCSMPLGMES KAISDAQITA SSYFTNMFAT WSPSKARLHL QGRSNAWRPQ VNNPKEWLQV 1620 DFQKTMKVTG VTTQGVKSLL TSMYVKEFLI SSSQDGHQWT LFFQNGKVKV FQGNQDSFTP 1680 VVNSLDPPLL TRYLRHPQS VWHQIALRME VLGCEAQDLY DKHTTCPPCP APELLGGPSV 1740 FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK FREEQYNSTY 1800 RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPFSRDELTK 1860 NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG 1920 NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK
ELNN_AE288_2 SEQ ID NO: 13	GSPAGSPTST EEGTSESATP ESGPGSEPAT SGSETPGTSE SATPESGPGT STEPSEGSAP 60 GTSTEPSEGS APGTSTEPSE GSAPGTSTEP SEGSAPGTST EPSEGSAPGT STEPSEGSAP 120 GSPAGSPTST EEGTSTEPSE GSAPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 180 GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGTSTEP SEGSAPGTSE SATPESGPGS PAGSPTSTEE 240 GSPAGSPTST EEGSPAGSPT STEEGTSESA TPESGPGTST EPSEGSAP 288
ELNN AE144_5A SEQ ID NO: 14	TSESATPESG PGSEPATSGS ETPGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG 60 TSTEPSEGS PGSPAGSPTS TEEGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG 120 SPAGSPTSTE EGSPAGSPTS TEEG
嵌合蛋白的a2 連接子 SEQ ID NO: 15	DKNTGDYYED SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FS 32
FVIII的信號 肽 SEQ ID NO: 16	MQIELSTCFFLCLLRFCFS
嵌合蛋白的 FVIII片段1 SEQ ID NO.17	ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPKSFPF NTSVVYKCTL FVEFTDHLFN 60 IAKPRPPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAEYDDQTSQ 120 REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR 180 EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR 240 SLPGLIGCHR KSVYWHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300 MDLGQFLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNN EEAEDYDDL TDSEMDVVR 360 DDDNSPSFIQ IRSAKKHPK TWVHYIAAEE EDWDYAPLVL APDDRSYKSQ YLNNGPQRIG 420 RKYKKVRFMA YTDETFKTRE AIQHESGILG PLYGEVGD LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI 480 TDVRPLYSRR LPKGVKHLKD FPILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNME 540 RDLASGLIGP LLICYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS VVFSGYTFKH 660 KMYEDTLTL FPFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR GMTALLKVSS CDKNTGDYYE 720 DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQN
嵌合蛋白的 FVIII 片段2 SEQ ID NO.18	EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY FIAAVERLWD 60 YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY RGELNEHLGL LGPYIRAEVE 120 DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHHMAPTKD 180 EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS 240 WYFTENMERN CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG 300 SNENIHSIH SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV ECLIGEHLHA 360

	GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYGQWAP KLARLHYSGS INAWSTKEPF 420 SWIKVDLLAP MIIHGIKTQG ARQKFSSLYI SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG 480 NVDSSGIKHN IFNPPIIARY IRLHPHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA 540 QITASSYFTN MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV 600 KSLLTSMYVK EFLISSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD PLLTRYLRI 660 HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY
VWF信號肽 SEQ ID NO: 19	MIPARFAGVL LALALILPGT LC
嵌合蛋白的 VWF D1D2結構域 SEQ ID NO: 20	AEGTRGRSST ARCSLFGSDF VNTFDGSMYS FAGYCSYLLA GGCQKRSFSI IGDFQNGKRV 60 SLSVYLGEFF DIHLFVNGTV TQGDQRVSMF YASKGLYLET EAGYYKLSGE AYGFVARIDG 120 SGNFQVLLSD RYFNKTCGLC GNFNIFAEDD FMTQEGTLTS DPYDFANSWA LSSGEQWCER 180 ASPPSSSCNI SSGEMQKGLW EQCQLLKSTS VFARCHPLVD PEPFVALCEK TLCECAGGLE 240 CACPALLEYA RTCAQEGMVL YGWTDHSA SCS PVCAPAGMEYR QCVSPCARTC QSLHINEMCQ 300 ERCVDGCSCP EGQLLDEGLC VESTECPCVH SGKRYPPGTS LSRDCNTCIC RNSQWICSNE 360 ECPGECLVTG QSHFKSFDNR YFTFSGICQY LLARDCQDHS FSIVIVETVQC ADDRDAVCTR 420 SVTVRLPGLH NSLVKLKHA GVAMDGQDIQ LPLLKGDRLI QHTVTASVRL SYGEDLQMDW 480 DGRGRLLVKL SPVYAGKTCG LCGNYNGNQG DDFTLPSGLA EPRVEDFGNA WKLHGDCQDL 540 QKQHSDFCAL NPRMTRFSEE ACAVLTSPTF EACHRAVSPL PYLRNCRYDV CSCSDGRECL 600 CGALASYAAA CAGRGVRVAW REPGRCELNC PKGQVYLQCG TPCNLTCRSL SYPDEECNEA 660 CLEGCFCPPG LYMDERGDV PKAQCPYYD GEIFQPEDIF SDHHTMCYCE DGFMHCTMSG 720 VPGSLLPDAV LSSPLSHRSK R
嵌合蛋白的 VWF D'結構域 SEQ ID NO: 21	SLSCRPPMVK LVCPADNLRA EGLECTKTCQ NYDLECMMSG CVSGCLCPPG MVRHENRCVA 60 LERPCPFHQG KEYAPGETVK IGCNTCVCRD RKWNCTDHVC DAT 103
嵌合蛋白的 VWF D3結構域 SEQ ID NO: 22	CSTIGMAHYL TFDGLKYLFP GECQYVLVQD YCGSNPGTFR ILVGNKGCSH PSVKCKKRV 60 ILVEGGEIEL FDGEVNVKRP MKDETHFEV ESGRYIILLL GKALSVVWDR HLSISVVLKQ 120 TYQEKVCGLC GNFDGIQNNL LTSSNLQVEE DPVDFGNSWK VSSQCADTRK VPLDSSPATC 180 HNNIMKQTMV DSSCRILTSD VFQDCNKLVD PEPYLDVCIY DTCSCESIGD CAAFCDTIAA 240 YAHVCAQHKG VVTWRTATLC PQSCEERNLR ENGYEAEWRY NSCAPACQVT CQHPEPLACP 300 VQCVEGCHAH CPPGKILDEL LQTCVDPEDC PVCEVAGRRF ASGKKVTLNP SDPEHCQICH 360 CDVNLNLTCEA CQEP 374
Fc區 SEQ ID NO: 23	DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD 60 GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK 120 GQPREPQVYF LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLD 180 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG
ELNN AE288_3 SEQ ID NO: 24	GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 60 GTSTEPSEGS APGSPAGSPT STEEGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 120 GSPAGSPTST EEGSPAGSPT STEEGTSTEP SEGSA PGTSE SATPESGP GT SESATPESGP 180 GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGSEPAT SGSETPGSPA GSPTSTEEGT STEPSEGSAP 240 GTSTEPSEGS APGSEPATSG SETPGTSESA TPESGPGTST EPSEGSAPAS S 291

【符號說明】無。

【生物材料寄存】無。


```

<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="111361-
SeqListing-final.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2023-03-28">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
    <FilingDate></FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>733515: SA9-483TW</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63256432</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-10-15</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商百歐維拉提夫治療公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>Bioverativ Therapeutics Inc.</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">因子VIII嵌合蛋白的配製品及其用途
</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>24</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>1946</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..1946</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>

```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..1946</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q2">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>ATTRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPFRVPKSFNFNTSVVYKKTFLVEFTDHLFNIA
KPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTPVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYDDQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLK
ENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREGLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDA
ASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIITFLTAQTLLMD
LGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTSEMDEVRFDDDNPSFIIQIRSVAKKHPKTW
VHYIAAEEEDWDYAPLVLAPDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLLYGEVGDITLL
IIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYIYSSFFVNMERD
LASGLIGPLLICYESVDQGRNQIMSDKRNVLFSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVF
DSLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMYEDTLTLFPFSGETVFMSENPGLWILGCHNSDFRNRGM
TALLKVSSCDKNTGDYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFSQNGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPG
SEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPE
SGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPA
TSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPG
TSTEPSEGSAPASSEITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSS
PHVLRNRAQSGSVPQFKKVVVFQFTDGSFTQPLYRGELNEHLGLLPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEE
DQRQGAEPKRFVKNPNETKTYFWKVQHMAPTKDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVQ
EFALFFTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQIRIYLLSMGSNENIH
SIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTFLVYSNKCQTPLGMASGHIRD
FQITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQT
YRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNIFNPPIIARYIRLHPHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASS
YFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSLLTSMYVKEFLISSSQDGHQWTLF
FQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIRHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLYDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
```

VSNKALPAPIEKTISKAKGPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGD
SFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>883</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..883</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q3">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..883</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q4">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SLSCRPPMVKLVCPADNLRAEGLECTKTCQNYDLECMGCVSGCLCPPGMVRHENRCVALE
RCPCFHQKEYAPGETVKIGCNTCVCRRKWNCTDHVCDATCSTIGMAHYLTFDGLKYLFPGECQYVLVQDYCGSNPGTF
RILVGNGKGCSPSVKCKKRVTILVEGGEIELFDGEVNVKRPMDETHFEVVESGRYIILLGKALSVVWDRHLSISVVLK

```
QTYQEKVCGLCGNFDGIQNNDLTSSNLQVEEDPVDFGNSWKVSSQCADTRKVPLDSSPATCHNNIMKQTMVDSSCRILTS
DVFQDCNKLVDPEPYLDVCIYDTCSCESIGDCAAFCDTIAAYAHVCAQHGKVVTWRTATLCPQSCEERNLRENGYEAWE
YNSCAPACQVTCQHPEPLACPVCVEGCHAHCPPGKILDELLQTCVDPEDCPVCEVAGRRFASGKKVTLNPSDPEHCQIC
HCDVNLTCCEACQEPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTE
PSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEG
ASSDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1965</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1965</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1965</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q6">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPFPRVPKSFPFNTS
VVKKTLFVEFTDHLFNI AKPRPPWMGLLGPT IQAEVYDTVVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYDDQTSQREK
EDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREGLAKEKTQTLHKFILLFAVFD
EGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQ
ASLEISPITFLTAQTLMDLGQFLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFD
NSPSFIQIRSVAKKHPKTWWHYIAAEEEDWDYAPLV LAPDDRSYKSQYLNNGPQRI GRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQ
HESGILGPLLYGEVGD TLLIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGPTK
SDPRCLTRYSSFVNMERDLASGLIGPLICYKESVDQGRNQIMSDKRNVI LFSVFDENRSWYL TENIQRFLPNPAGVQL
EDPEFQASNIMHSINGYVFD SLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMYVEDTLTLFPFSGETVFMSME
NPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSF SQNGTSESATPESGPGSEPAT
SGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGS
EPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPES
GPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPAT
SGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPASSEITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKKT
RHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNAQSGSVPQFKKVVFQEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTF
RNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPKRFVKPNETKTYFWKVQHMAPTKDEFDC KAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPL
LVCHTNLNP AHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMA
QDQIRWYLLSMGSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLP SKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLFL
VYSNKCQTP LGMASGHIRDFQITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMI IHGIKTQGARQKFSS
LYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNIFNPPIIARYIRLHP THYSIRSTLRMELMGCDLN SCS
MPLGMESKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQG VKSLLTSM
YVKEFLISSSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLR IHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLYDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequenc
e>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5898</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..5898</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q7">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..5898</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

</INSDSeq_feature-table>

```
<INSDSeq_sequence>atgcaaataagagctctccacctgcttctttctgtgccttttgcgattctgcttttagtgccac
cagaagatactacctgggtgcagtggaactgtcatgggactatatgcaaagtgatctcggtgagctgcctgtggacgcaa
gatttcctcctagagtgcacaaatctttccattcaacacctcagtcgtgtacaaaaagactctgtttgtagaattcacg
gatcaccttttcaacatcgctaagccaaggccaccctggatgggtctgcttaggtcctaccatccaggctgaggtttatga
tacagtgggtcattacacttaagaacatggcttcccatcctgtcagtcctcatgctgttggtgtatcctactggaaagctt
ctgaggggagctgaatatgatgatcagaccagtcaaaggagaaagaagatgataaagtcttccctgggtggaagccataca
tatgtctggcaggtcctgaaagagaatgggtccaatggcctctgaccactgtgccttacctactcatatctttctcatgt
ggacctggtaaaagacttgaattcaggcctcattggagccctactagtatgtagagaaggagctctggccaaggaaaaga
cacagaccttgacaaaatttatactactttttgctgtatgtgatgaagggaaggttggcactcagaaacaaagaactcc
ttgatgcaggatagggatgctgcacatctgctcgggcctggcctaaaatgcacacagtcaatggttatgtaaacaggctctt
gccaggctctgattggatgccacaggaaatcagtcctattggcatgtgattggaatgggcaccactcctgaagtgcactcaa
tattcctcgaaggtcacacatttcttgtgaggaacctcgccaggcgtccttggaatctcgccaataactttccttact
gctcaaacactcttgatggaccttggaacagtttctactgttttgcataatcttctccaccaacatgatggcatggaagc
```

ttatgtcaaagtagacagctgtccagaggaaccccaactacgaatgaaaaataatgaagaagcgggaagactatgatgatg
atcttactgatttctgaaatggatgtggtcagggtttgatgatgacaactctccttccctttatccaaattcgctcagttgcc
aagaagcatcctaaaacttgggtacattacattgctgctgaagaggaggactgggactatgctcccttagtccctgcccc
cgatgacagaagttataaaagtcaatatgtgaacaatggccctcagcggattggtaggaagtacaaaaaagtcggattta
tggcatacacagatgaaacctttaagactcgtgaagctattcagcatgaatcaggaatcttgggacctttactttatggg
gaagttggagacacactgttgattatatttaagaatcaagcaagcagaccatataacatctaccctcacggaatcactga
tgtccgtcctttgtattcaaggagattaccaaagggtgtaaaacatttgaaggattttccaattctgccaggagaaatat
tcaaataataatggacagtgactgtagaagatgggccaactaaatcagatccctcggtgcctgacctgctattactctagt
ttcgttaatatggagagagatctagcttcaggactcattggccctctcctcatctgctacaaagaatctgtagatcaaag
aggaaaccagataatgtcagacaagaggaatgtcatcctgttttctgtatttggatgagaaccgaagctggtacctcacag
agaatatacaacgctttctccccaatccagctggagtgcagcttgaggatccagagttccaagcctccaacatcatgcac
agcatcaatggctatgtttttgatagtttgagttgtcagtttgtttgcatgaggtggcatactggtacattctaagcat
tggagcacagactgacttctttctgtcttcttctcttgatataaccttcaaacacaaaaatggctctatgaagacacactca
ccctatttccattctcaggagaaactgtcttcatgtcgtatggaaaaccagggtctatggattctggggtgccacaactca
gactttcggaaacagaggcatgaccgccttactgaaggtttctagtgtgacaagaacactggtgattattacgaggacag
ttatgaagatatttcagcatacttgcctgagtaaaaacaatgccattgaaccaagaagcttctctcaaaacggtacctcag
agtctgctacccccgagtcagggccaggatcagagccagccacctccgggtctgagacacccgggacttccgagagtgcc
accctgagtcgggacccgggtccgagccccgccacttccgggtccgaaactcccggcacaagcgagagcgctacccaga
gtcaggaccaggaacatctacagagccctctgaaggctccgctccagggtccccagccggcagtcacctagcaccgagg
agggaacctctgaaagcgccacacccgaatcagggccagggtctgagcctgtctaccagcggcagcgagacaccaggcacc
tctgagtcgccacaccagagtccggacccggatctcccgctgggagccccacctccactgaggagggatctcctgctgg
ctctccaacatctactgaggaaggaacctcaaccgagccatccgagggatcagctcccggcacctcagagtcggcaaccc
cggagtctggacccggaacttccgaaagtgccacaccagagtccggtcccgggacttcagaatcagcaacacccgagtcc
ggccctgggtctgaacccgccacaagtggtagtgagacaccaggatcagaacctgctacctcagggtcagagacacccgg
atctccggcaggctcaccaacctccactgaggagggcaccagcacagaaccaagcgagggtccgcacccggaacaagca
ctgaaccagtgagggttcagcacccggctctgagccggccacaagtggcagtgagacacccggcacttcagagagtgcc
accccgagagtggcccaggcactagtaccgagccctctgaaggcagtgcccgacctcgagcgaaataactcgtactac
tcttcagtcagatcaagaggaaattgactatgatgataccatatcagttgaaatgaagaaggaagattttgacatttatg
atgaggatgaaaaatcagagccccgcagctttcaaaagaaaacacgacactattttatttgcctgcagtgaggaggtcttg
gattatgggatgagtagctccccacatgttctaagaaacagggtcagagtggcagtgctccctcagttcaagaaagtgt
ttccaggaatttactgatggctcctttactcagcccttataccgtggagaactaaatgaacatttgggactcctggggc
catatataagagcagaagttgaagataatatcatggtaactttcagaaatcaggcctctcgtccctatttcttctattct
agccttatttcttatgaggaagatcagaggcaaggagcagaacctagaaaaaactttgtcaagcctaataaaccacaaac
ttacttttggaaagtgaacatcatatggcaccacactaaagatgagtttgactgcaaagcctgggcttatttctctgatg
ttgacctggaaaaagatgtgcactcaggcctgattggaccccttctggcttgccacactaacacactgaacctgtcat
gggagacaagtgcagtagcaggaatttgcctgtttttcaccatctttgatgagacaaaagctggtacttcaactgaaaa
tatggaaagaaactgcagggtccctgcaatatccagatggaagatcccacttttaagagaattatcgcttccatgcaa
tcaatggctacataatggatacactacctggcttagtaatggctcaggatcaaaggattcgatgggtatctgctcagcatg
ggcagcaatgaaaacatccattctattcatttcagtgagcatgtgttctactgtacgaaaaaaagaggagtataaaatggc
actgtacaatctctatccaggtgtttttgagacagtggaatgtttaccatccaaagctggaatttggcgggtggaatgcc

ttattggcgagcatctacatgctgggatgagcacactttttctggtgtacagcaataagtgtcagactccccctgggaatg
gcttctggacacattagagattttcagattacagcttcaggacaatatggacagtgggccccaaagctggccagacttca
ttattccggatcaatcaatgcctggagcaccaaggagcccttttcttgatcaaggtggatctgttggcaccaatgatta
ttcacggcatcaagaccagggtgcccgtcagaagttctccagcctctacatctctcagtttatcatcatgtatagtctt
gatgggaagaagtggcagacttatcgaggaaattccactggaaccttaatggtcttctttggcaatgtggattcatctgg
gataaaacacaatatttttaaccctccaattattgctcgatacatccgtttgcaccaactcattatagcattcgcagca
ctcttcgcatggagttagtgggctgtgatttaaatagttgcagcatgccattgggaatggagagtaaagcaatatcagat
gcacagattactgcttcatcctactttaccaatatgtttgccacctggtctccttcaaaagctcgacttcacctccaagg
gaggagtaatgcctggagacctcaggtgaataatccaaaagagtggctgcaagtggacttccagaagacaatgaaagtca
caggagtaactactcaggaggataaaatctctgcttaccagcatgtatgtgaaggagtctctcatctccagcagtcagat
ggccatcagtggactctcttttttcagaatggcaaagtaaaggtttttcagggaatcaagactccttcacacctgtggt
gaactctctagaccaccgttactgactcgctaccttcgaattcacccccagagttagggtgcaccagattgccctgagga
tgagggttctgggctgagggcacaggacctctacgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagctccagaactcctg
ggcggaccgtcagttctcttcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggacccctgagggtcacatgcgt
ggtggtggacgtgagccacgaagaccctgagggtcaagttcaactggatgtggacggcgtggaagtgcataatgccaaaga
caaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacctcctgcaccaagactggctgaat
ggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggca
gccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaagttagcctgacctgcctgg
tcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct
cccgtgttgactccgacggctccttcttctctactccaagctcacctggacaagagcaggtggcagcaggggaacgt
cttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggttga</IN
SDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="5">

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>1646</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..1646</INSDFeature_location>

<INSDFeature_qual>

<INSDQualifier id="q9">

<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>

<NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>

</INSDQualifier>


```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..1646</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="ql0">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MIPARFAGVLLALALILPGTLC AEGTRGRSSTARCSLFGSDFVNTFDGSMYSFAGYCSYLLA
GGCQKRFSFIIGDFQNGKRVSLSVYLGEFFDIHLFVNGTVTQGDQRVSMPLYASKGLYLETEAGYYKLSGEAYGFVARIDG
SGNFQVLLSDRYFNKTCGLCGNFNIFAEDDFMTQEGTLTSDPYDFANSWALSSGEQWCERASPPSSSCNISSGEMQKGLW
EQCQLLKSTSVFARCHPLVDPEPFVALCEKTLCECAGGLECACPALLEYARTCAQEGMVLYGWTDHSA CSPVCPAGMEYR
QCVSPCARTCQSLHINEMCQERCVDGCSCPEGQLLDEGLCVESTECPCVHSGKRYPPGTSLSRDCNTCICRNSQWICSNE
ECPGECLVTGQSHFKSFDNRYFTFSGICQYLLARDCQDHSFSIVIETVQCADDRDAVCTRSVTVRLPGLHNSLVKLKHGA
GVAMDGQDIQLPLLKGDRLIQTHTVTSVRLSYGEDLQMDWDGRGRLLVKLSPVYAGKTCGLCGNYNGNQGD DFLTPSGLA
EPRVEDFGNAWKLHGDCQDLQKHSDPCALNPRMTRFSEEACAVLTSPTFEACHRAVSPLPYLRNCRYDVCSCSDGRECL
CGALASYAAACAGRGVRVAWREPGRCELNCPKGQVYLQCGTPCNLTCRSLSYPD EECNEACLEGCFPPGLYMDERGDCV
PKAQCPCYDGEIFQPEDIFSDHHTMCYCEDGMHCTMSGVPGSLLPDAVLSSPLSHRSKRSLSCRPPMVKLVCPADNLR
AEGLECTKTCQNYDLECM SMGCVSGCLCPPGMVRHENRCVALERCPCFHQKEYAPGETVKIGCNTCVCRDRKWNCTDHV
CDATCSTIGMAHYLTFDGLKYLPGECCQYVLVQDYCGSNPGTFRILVGNKGCSHPSVKCKKRV TILVEGGEIELFDGEVN
VKRPMKDETHFEVVESGRYIILLGKALSVVWDRHLSISVVLKQTYQEKVCGLCGNFDG IQNNDLTSSNLQVEEDPVDFG
NSWKVSSQCADTRKVPLDSSPATCHNNIMKQTMVDSSCRILTSDFVQDCNKLVDPEPYLDVCIYDTCSESIGDCAAFCD
TIAAYAHVCAQH GKVVWTRTATLCPQSCEERNLRENGYEA EWRYNSCAPACQVTCQHPEPLACPVCVEGCHAHCPPGKI
LDELLQTCVPEDCPVCEVAGRRFASGKKVTLNPSDPEHCQICHCDV VNLTCACQEPGTSESATPESGPGSE PATSGSE
TPGTSESATPESGPGSE PATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSE PAT
SGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGASSDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFS SDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequen
ce>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>4941</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..4941</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q11">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..4941</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q12">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>atgattcctgccagatttgccggggtgctgcttgctctggccctcattttgccaggggaccct
ttgtgcagaaggaactgcgggcagggtcatccacggcccgatgcagccttttcggaagtgacttcgtcaacacctttgatg
ggagcatgtacagctttgcgggatactgcagttacctcctggcagggggctgccagaaacgctccttctcgattattggg
gacttcagaatggcaagagagtgagcctctccgtgtatcttggggaatTTTTTgacatccatttgtttgtcaatggtac
cgtgacacagggggaccaaagagtctccatgccttatgcctccaaagggctgtatctagaaactgaggctgggtactaca
```

agctgtccggtgaggcctatggctttgtggccaggatcgatggcagcggcaactttcaagtcctgctgtcagacagatac
ttcaacaagacctgcgggctgtgtggcaactttaacatctttgctgaagatgactttatgacccaagaaggaccttgac
ctcggacccttatgactttgccaactcatgggctctgagcagtgaggaaacagtggtgtgaacgggcatctcctcccagca
gctcatgcaacatctcctctggggaatgcagaagggcctgtgggagcagtgccagcttctgaagagcacctcggtgttt
gcccgtgccaccctctggtggaccccgagccttttgtggccctgtgtgagaagactttgtgtgagtgctgtgggggct
ggagtgcgcctgccctgccctcctggagtacgcccggacctgtgcccaggagggaatggtgctgtacggctggaccgacc
acagcgcgtgcagcccagtggtgctgtggtatggagtataggcagtggtgtgttcccccttgcgccaggacctgccagagc
ctgcacatcaatgaaatgtgtcaggagcgatgcgtggatggctgcagctgccctgaggggacagctcctggatgaaggcct
ctgctgtggagagcaccgagtgctcctgcgtgcattccggaagcgctaccctccccggcacctccctctctcgagactgca
acacctgcatttgccgaacagccagtggtatctgcagcaatgaagaatgtccaggggagtgccctgtcactgggtcaatcc
cacttcaagagctttgacaacagatacttcaccttcagtgggactctgccagtacctgctggccccgggattgccaggacca
ctccttctccattgtcattgagactgtccagtgtgtgatgaccgcgacgctgtgtgcacccgctccgtcaccgtccggc
tgcttgccctgcacaacagccttgtgaaactgaagcatggggcaggagtggcatggatggccaggacatccagctcccc
ctcctgaaaggtgacctccgcatccagcatacagtgcggcctccgtgcgcctcagctacggggaggacctgcagatgga
ctgggatggccgcgggaggctgctggtgaagctgtcccccgctctatgccgggaagacctgcggcctgtgtgggaattaca
atggcaaccaggggcgacgacttccctacccccctctgggctggcgaggacccccgggtggaggacttcgggaacgcctggaag
ctgcacggggactgccaggacctgcagaagcagcacagcgatccctgcgcctcaacccgcgcatgaccaggttctccga
ggaggcgtgcgcggtcctgacgtcccccacattcgaggcctgccatcgctgcgcctcagctacggggaggacctgcagatgga
gccgctacgacgtgtgctcctgctcggacggccgcgagtgctgtgcggcgccctggccagctatgcccgggcctgcgcg
gggagaggcgtgcgcgtgcgctggcgcgagccaggccgctgtgagctgaactgcccgaaggccaggtgtacctgcagtg
cgggacccccctgcaacctgacctgccgctctctctcttaccggatgaggaaatgcaatgaggcctgcctggaggggctgct
tctgccccccagggtctctacatggatgagaggggggactgcgtgcccgaaggccagtgccccctgttactatgacggtgag
atcttccagccagaagacatcttctcagaccatcacaccatgtgctactgtgaggatggcttcatgcactgtaccatgag
tgaggtccccggaagcttgcctgacgtgtcctcagcagtgccccctgtctcatcgcagcaaaaggagacctatcctgtc
ggccccccatggtcaagctggtgtgtccccgtgacaacctgcgggctgaagggtcgagtgtacaaaaacgtgccagaac
tatgacctggagtgcattgagcatgggctgtgtctcttggtgcctctgccccccgggcatgggtccggcatgagaacagatg
tgtggccctggaaaggtgtccctgcttccatcagggaaggagatgccccctggagaaacagtgaaattggctgcaaca
cttgtgtctgtcgggaccggaagtggaactgcacagaccatgtgtgtgatgccacgtgctccacgatcgccatggccccac
tacctcaccttcgacgggctcaaatacctgttccccggggagtgccagtacgttctggtgcaggattactgcggcagtaa
ccctgggacctttcggtaccttagtggggaataagggatgcagccacccccagtgaaatgcaagaaacgggtcaccatcc
tggtggaggaggagagattgagctgtttgacggggagggtgaatgtgaagaggcccatgaaggatgagactcactttgag
gtggtggagtctggccggtacatcattctgctgctgggcaaagccctctccgtgggtctgggaccgccacctgagcatctc
cgtggtcctgaagcagacataccaggagaaagtgtgtggcctgtgtgggaattttgatggcatccagaacaatgacctca
ccagcagcaacctccaagtggaggaagacctgtggactttgggaactcctggaaagtgagctcgcagtgctgtgacacc
agaaaagtgcctctggactcatccccctgccacctgccataacaacatcatgaagcagacgatggtggattcctcctgtag
aatccttaccagtgcgtcttccaggactgcaacaagctggtggaccccgagccatatctggatgtctgcatttacgaca
cctgctcctgtgagtgcatggggactgcgcccattctgcgacaccattgctgcctatgcccacgtgtgtgcccagcat
ggcaaggtggtgacctggaggacggccacattgtgccccagagctgcgaggagaggaaatctccgggagaacgggtatga
ggctgagtggcgctataacagctgtgcacctgcctgtcaagtcacgtgtcagcaccctgagccactggcctgcctgtgc
agtgtgtggagggtgccatgccactgccctccagggaataatcctggatgagcttttgcagacctgcgttgacctgaa

gactgtccagtgtgtgaggtggctggccggcgTTTTgcctcaggaaagaaagtcaccttgaatcccagtgaccctgagca
ctgccagatttgccactgtgatgttgtcaacctcacctgtgaagcctgccaggagccgggtacatcagagagcgccaccc
ctgaaagtgggtcccgggagcgagccagccacatctgggtcggaacgccaggcacatccgagttctgcaactcccaggtcc
ggacctggctccgagcctgccactagcggctccgagactccgggaacttccgagagcgctacaccagaaagcggacccgg
aaccagtaccgaacctagcaggggtctgtctccgggcagcccagccggctctctacatccacggaggaggggcacttccg
aatccgccaccccgagtcagggccaggatctgaacctgctacctcaggcagtgagacgccaggaacgagcgagtcgct
acaccggagagtggtggccaggagccctgctggatctctacgtccactgaggaaggggtaccagcgggctcgcccaccag
cactgaagaaggtgcctcgtctgacaagaacactggtgattattacgaggacagttatgaagatatttcagcatacttgc
tgagtaaaaacaatgccattgaaccaagaagcttctctgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagctccagaactc
ctgggaggaccgtcagttctctcttccccccaaaacccaaggacacccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatg
cgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgggtatgtggacggcggtggaagtgcataatgcc
agacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgctcctcaccgtcctgcaccaagactggctg
aatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagg
gcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaagttagcctgacctgcc
tggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccag
cctcccgtgttgactccgacggctccttcttctctactccaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaa
cgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtga<

/INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="7">

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>1945</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..1945</INSDFeature_location>

<INSDFeature_qual>

<INSDQualifier id="q13">

<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>

<NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature_qual>

</INSDFeature>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..1945</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
 <INSDQualifier>
 <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
 <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
 </INSDQualifier>
 <INSDQualifier id="ql4">
 <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
 <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
 <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
 </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>TRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRVPKSFPFNTSVVYKKTLFVEFTDHLFNI AK
PRPPWMGLLGPTIQAEVYDVTVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYDDQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKE
NGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREGLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAA
SARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPITFLTAQTLLMDL
GQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDLTDSEMDVVRFDNNSPSFIQIRSVAKKHPKTWV
HYIAAEEDWDYAPLVLPDDRYSQYLNGPQIRGRYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLLYGEVGDTLI
IFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYSSFVNMERDL
ASGLIGPLLICYESVDQRGNQIMSDKRNVLFSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFD
SLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSENPGLWILGCHNSDFRNRGMT
ALLKVSSCDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFSFQNGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGS
EPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPES
GPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPAT
SGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGT
STEPSEGSAPASSEITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSP
HVLNRNAQSGSVPQFKKVVFQEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEED
QRQGAEPKRNFKPNETKTYFWKVQHMAPTKDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVQE
FALFFTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQIRWYLLSMGSNENIHS
IHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTPLGMASGHIRDF
QITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMI IHG IKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTY
RGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNI FNPPIIARYIRLHPTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSY
FTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSLTSMYVKEFLISSSQDGHQWTLFF
QNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLR IHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLYDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPI EKTISKAKGQPREPVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>2332</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..2332</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q15">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPFPRVPKSFNFNTSVVYKKTLFVEFTDHLFNIA
    KPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTPVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYDDQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLK
    ENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREGLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDA
    ASARAWPKMHTVNGYVNRSLPLIGCHRKSVMYWHVIGMGTTPVHVSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIITFLTAQTLMD
    LGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDNDDNSPSFIQIRSVAKKHPKTW
    VHYIAAEEDWDYAPLVLAPDDRSYKSQYLNNGPQIRGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLLYGEVGD TLL
    IIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYSSFVNMERD
    LASGLIGPLLCYKESVDQGRNQIMSDKRNVLFSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVF
    DSLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSENPGLWILGCHNSDFRNRGM
    TALLKVSSCDKNTGDYEDSYEDI SAYLLSKNNAIEPRSFQNSRHPSTRQKQFNATTIPENDIEKTDPPFAHRTMPK I
    QNVSSD LLM LLRQSPTPHGLSLSDLQEAKYETFSDDPSPGAIDSNNSLSEMTHFRPQLHHSGDMVFTPE SGLQLRLNEK
    LGTTAATELKKLDFKVSSTSNL ISTIPSDNLAAGTDNTSSLGPPSMPVHYDSQLDTTLFGKKSSPLTESGGPLSLSEEN
    NDSKLLSGLMNSQESSWGKNVSTESGRLFKGKRAHGPA LLTKDNALFKVSI SLLKTNKTSNNSATNRKTHIDGPSLLI
    ENSPSVWQNI LESDTEFKKVTPLIHDRMLMDKNATALRLNHSNKTSSKNMEMVQQKKEGPIPPDAQNPDMSSFFKMLFL
    PESARWIQRTHGKNSLNSGQGPSKQLVSLGPEKSVEGQNFLSEKNKVVVGKGEFTKDVGLKEMVFPSSRNLF LTNLDNL
    HENNTHNQEKKIQEEIEKKETLIQENVVLPQIHTVTGTKNFMKNLFLSTRQNVEGSYDGAYAPVLQDFRSLNDSTNR TK
```

KHTAHFSKKGEEENLEGLNQTKQIVEKYACTTRISPNTSQQNFVTQRSKRALKQFRLPLEETELEKRIIVDDTSTQWSK
NMKHLTPSTLTQIDYNEKEKGAITQSPLSDCLTRSHSIPQANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLTRVLFQDNSSHLPAASYR
KKDSGVQESSHFLQGAKKNNLSLAILTLEMTGDQREVGSLGTSATNSVTYKKVENTVLPKPDLPKTSKGKVELLPKVHIYQ
KDLFPTETSNGSPGHLDLVEGSLLQGTEGAIKWNEANRPGKVPFLRVATESSAKTPSKLLDPLAWDNHYGTQIPKEEWS
QEKSPKTAFKKKDTILSLNACESNHAAIAINEGQNKPEIEVTWAKQGRTERLCSQNPPVLKRHQREITRTTLQSDQEEI
DYDDTISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNAQSGSVFPQFKKVVFQEFTDGS
FTQPLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPKRFVKNPNETKTYFWKVQHH
MAPTKDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSLIGPLLCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALFFTIFDETksWYFTENMERNCRAP
CNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQIRWYLLSMGSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGV
FETVEMLPKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTPLGMASGHIRDQITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAW
STKEPFSWIKVDLLAPMIHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNIFNP
PIIARYIRLHPHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQ
VNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTQGVKSLTSMYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLL
TRYLRIHQPQSVWHQIALRMEVLGCEAQDLY</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="9">

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>288</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..288</INSDFeature_location>

<INSDFeature_qual>

<INSDQualifier id="q16">

<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>

<NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature_qual>

</INSDFeature>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..288</INSDFeature_location>

<INSDFeature_qual>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql7">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGT
STEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTST
EEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGS
PTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP</INSDSeq_sequ
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>46</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..46</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="ql8">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..46</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
```



```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q19">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TSTEEGASISDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFSDKTH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>45</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..45</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..45</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q21">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TSTEEGASSDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFSDKTH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1947</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1947</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q22">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1947</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q23">
```

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPFRVPKSFNFNTSVVYKKTFLVEFTDHLFNIA
KPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTPVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYDDQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLK
ENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREGLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDA
ASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIITFLTAQTLLMD
LGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDNNSPSFIQIRSVAKKHPKTW
VHYIAAEEEDWDYAPLVLPDDRYSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLLYGEVGDITLL
IIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYYSFVNMERD
LASGLIGPLLCYKESVDQGRNQIMSDKRNVLFSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVF
DSLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSVFFSGYTFKHKVMYEDTLTLFPFSGETVFMENPGLWILGCHNSDFRNRGM
TALLKVSSCDKNTGDYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRFSQNGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPG
SEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPE
SGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPA
TSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPG
TSTEPSEGSAPASSEITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSS
PHVLRNRAQSGSVPQFKKVVFEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGLLPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEE
DQRQGAEPKRFVKNETKTYFWKVQHMAPTKDEFDCAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVQ
EFALFFTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQIRWYLLSMGSNENIH
SIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTFLVYSNKCQTPLGMASGHIRD
FQITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQT
YRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNI FNPPIIARYIRLHPHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASS
YFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSLLTSMYVKEFLISSSQDGHQWTLF
FQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLR IHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLYDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMI SRTPVETCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>288</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..288</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q24">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..288</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q25">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGT
STEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSTEPSEGS
APGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPGTSESA
TPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAP</INSDSeq_sequ
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>144</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_mol type>AA</INSDSeq_mol type>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..144</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q26">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..144</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q27">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTS
TEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTSTE
EG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q28">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q29">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q30">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQIELSTCFFLCLLRFCFS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>745</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..745</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q31">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>ATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPFRVPKSFPFNTSVVYKKTLFVEFTDHLFNIA
KPRPPWMGLLGPTIQAEVYD TVVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYDDQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLK
ENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDA
ASARAWPKMHTVNGYVNRSLPLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPIITFLTAQTLLMD
LGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDNDDNSPSFIQIRSVAKKHPKTW
VHYIAAEEEDWDYAPLVLAPDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLYGEVGD TLL
IIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGPTKSDPRCLTRYSSSFVNMERD
LASGLIGPLLICYKESVDQGRNQIMSDKRNVLFSVFDENRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVF
DSLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFM MENPGLWILGCHNSDFRNRGM
TALLKVSSCDKNTGDYYESYEDISAYLLSKNNAIEPRSF SQN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
 <INSDSeq>
 <INSDSeq_length>684</INSDSeq_length>
 <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
 <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
 <INSDSeq_feature-table>
 <INSDFeature>
 <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1..684</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_qual>
 <INSDQualifier>
 <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
 <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
 </INSDQualifier>
 <INSDQualifier id="q32">
 <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
 <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
 <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
 </INSDQualifier>
 </INSDFeature_qual>
 </INSDFeature>
 </INSDSeq_feature-table>
 <INSDSeq_sequence>EITR TTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYG
MSSSPHVLNRNAQSGSVPQFKKVVFQEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGLLPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLI
SYEEDQRQGAEPKRFVKNPNETKTYFWKVQHMAPTKDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLL VCHTNTLNP AHGRQ
VTVQEFALFFTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAI NGYIMDTLPGLVMAQDQIRWYLLSMGSN
ENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTFLVYSNKCQTPLGMASG
HIRDFQITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMI IHG IKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGK


```
KWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNIFNPPIIARYIRLHPHTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQI
TASSYFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTQGVKSLLTSMYVKEFLISSSQDGHQ
WTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHQPQSVWHQIALRMEVLGCEAQDLY</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q33">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MIPARFAGVLLALALILPGTLC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>741</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..741</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q34">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AEGTRGRSSTARCSLFGSDFVNTFDGSMYSFAGYCSYLLAGGCQKRSFSIIGDFQNGKRVSL
SVYLGEFFDIHLFVNGTVTQGDQRVSMFYASKGLYLETEAGYYKLSGEAYGFVARIDGSGNFQVLLSDRYFNKTCGLCGN
FNIFAEDDFMTQEGTLTSDPYDFANSWALSSGEQWCERASPPSSSCNISSGEMQKGLWEQCQLLKSTSVFARCHPLVDPE
PFVALCEKTLCECAGGLECACPALLEYARTCAQEGMVLVGWTDHSACSPVCPAGMEYRQCVSPCARTCQSLHINEMCQER
CVDGCSCPEGQLLDEGLCVESTECPCVHSGKRYPPGTSLSRDCNTICIRNSQWICSNEECPGECLVTGQSHFKSFDNRYF
TFSGICQYLLARDCQDHSFSIVIETVQCADDRDAVCTRSVTVRLPGLHNSLVKLKHGAGVAMDGQDIQLPLLKGDRLIQH
TVTASVRLSYGEDLQMDWDGRGRLLVKLSPVYAGKTCGLCGNYNGNQGDFTLTPSGLAEPRVEDFGNAWKLHGDCQDLQK
QHSDPCALNPRMTRFSEEACAVLTSPTFEACHRAVSPLPYLRNCRYDVCSCSDGRECLCGALASYAAACAGRGVRVAVRE
PGRCELNCPKGQVYLQCGTPCNLTCSRSLYPDEECNEACLEGCFPPGLYMDERGDCVPKAQCPCYYDGEIFQPEDIFSD
HHTMCYCEDGFMHCTMSGVPGSLLPDAVLSSPLSHRSKR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>103</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q35">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q36">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SLSCRPPMVKLVC PADNLRAEGLECTKTCQNYDLECM SMGCVSGCLCPPGMVRHENRCVALE
RCPCFHQGKEYAPGETVKIGCNTCVC RDRKWNCTDHVCDAT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>374</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..374</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q37">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..374</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q38">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>CSTIGMAHYLTFDGLKYLFPGECQYVLVQDYCGSNPGTFRILVGNKGCSHPSVKCKKRVITL
VEGGEIELFDGEVNVKRPMDETHFEVVESGRYI ILLLGKALSVVWDRHLSISVVLKQTYQEKVCGLCGNFDGIQNNDLT
SSNLQVEEDPVDGNSWKVSSQCADTRKVPLDSSPATCHNNIMKQTMVDSSCRILTSDVFQDCNKLVDPEPYLDVCITYDT
CSCESIGDCAAFCDTIAAYAHVCAQHGVVWTRTATLCPQSCEERNLRENGYEAERYNSCAPACQVTCQHPEPLACPVQ
CVEGCHAHCPPGKILDELLQTCVPEDCPVCEVAGRRFASGKKVTLNPSDPEHCQICHCDVVNLTCEACQEP</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q39">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Synthesized</INSDQualifier_value>
```



```

    <NonEnglishQualifier_value>合成的</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..291</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q42">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGT
STEPSEGSAPGSPAGSPTSTEEGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGSPAGSPTSTEEGSPAGSPTST
EEGTSTEPSEGSAPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGTSESATPESGPGSEPATSGSETPGSEPATSGSETPGSPAGS
PTSTEEGTSTEPSEGSAPGTSTEPSEGSAPGSEPATSGSETPGTSESATPESGPGTSTEPSEGSAPASS</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種醫藥組合物，其包含：

(a)包含第一多肽鏈和第二多肽鏈的嵌合蛋白，

所述第一多肽鏈包含因子VIII（“FVIII”）蛋白和第一免疫球蛋白（“Ig”）恒定區或其部分，

所述第二多肽鏈包含血管性血友病因子（von Willebrand Factor；“VWF”）蛋白和第二Ig恒定區或其部分；

(b)蔗糖；

(c)組胺酸；

(d)精胺酸；

(e)氯化鈣；和

(f)泊洛沙姆(poloxamer)。

【請求項2】 如請求項1所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含約1%（w/v）至約7.5%（w/v）蔗糖。

【請求項3】 如請求項1或2所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含約1%（w/v）至約5%（w/v）蔗糖。

【請求項4】 如請求項1-3中任一項所述的醫藥組合物，其中所述泊洛沙姆是泊洛沙姆188（P188）。

【請求項5】 如請求項1-4中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含約5 mM至約15 mM組胺酸。

【請求項6】 如請求項1-5中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含約200 mM至約300 mM精胺酸。

【請求項7】 如請求項1-6中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含約2.5 mM至約10 mM氯化鈣。

【請求項8】 如請求項1-7中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含約0.01% (w/v) 至約1.0% (w/v) 泊洛沙姆188 (P188)。

【請求項9】 如請求項1-8中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 約1% (w/v) 至約5% (w/v) 蔗糖；
- (b) 約5 mM至約15 mM組胺酸；
- (c) 約200 mM至約300 mM精胺酸；
- (d) 約2.5 mM至約10 mM氯化鈣；和
- (e) 約0.01% (w/v) 至約1.0% (w/v) 泊洛沙姆188。

【請求項10】 如請求項1-9中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 約5% (w/v) 蔗糖；
- (b) 約10 mM組胺酸；
- (c) 約250 mM精胺酸；
- (d) 約5 mM氯化鈣；和
- (e) 約0.1% (w/v) 泊洛沙姆188。

【請求項11】 如請求項1-10中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 約5% (w/v) 蔗糖；
- (b) 約10 mM L-組胺酸；

- (c) 約250 mM L-精胺酸-HCl；
- (d) 約5 mM氯化鈣；和
- (e) 約0.1% (w/v) 泊洛沙姆188。

【請求項12】 如請求項1-11中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 約1% (w/v) 蔗糖；
- (b) 約10 mM組胺酸；
- (c) 約250 mM精胺酸；
- (d) 約5 mM氯化鈣；和
- (e) 約0.1% (w/v) 泊洛沙姆188。

【請求項13】 如請求項1-12中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 約1% (w/v) 蔗糖；
- (b) 約10 mM L-組胺酸；
- (c) 約250 mM L-精胺酸-HCl；
- (d) 約5 mM氯化鈣；和
- (e) 約0.1% (w/v) 泊洛沙姆188。

【請求項14】 如請求項1所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 10 mg/mL至60 mg/mL蔗糖；
- (b) 1.5 mg/mL至2.0 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 40 mg/mL至70 mg/mL L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.4 mg/mL至0.9 mg/mL氯化鈣；和

(e) 0.6 mg/mL至1.6 mg/mL泊洛沙姆188。

【請求項15】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【請求項16】 如請求項14-15中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【請求項17】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【請求項18】 如請求項17-18中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【請求項19】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 約50 mg/mL蔗糖；
- (b) 約1.6 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 約52.7 mg/mL L-精胺酸-HCl；
- (d) 約0.7 mg/mL氯化鈣二水合物；和
- (e) 約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【請求項20】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 約50 mg/mL蔗糖；
- (b) 約1.6 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 約43.6 mg/mL L-精胺酸；
- (d) 約0.7 mg/mL氯化鈣二水合物；和
- (e) 約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【請求項21】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 約50 mg/mL蔗糖；
- (b) 約1.6 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 約52.7 mg/mL L-精胺酸-HCl；
- (d) 約0.6 mg/mL氯化鈣；和

(e) 約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【請求項22】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 約10 mg/mL蔗糖；
- (b) 約1.6 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 約52.7 mg/mL L-精胺酸-HCl；
- (d) 約0.7 mg/mL氯化鈣二水合物；和
- (e) 約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【請求項23】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 約10 mg/mL蔗糖；
- (b) 約1.6 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 約43.6 mg/mL L-精胺酸；
- (d) 約0.7 mg/mL氯化鈣二水合物；和
- (e) 約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【請求項24】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 約10 mg/mL蔗糖；
- (b) 約1.6 mg/mL L-組胺酸；
- (c) 約52.7 mg/mL L-精胺酸-HCl；
- (d) 約0.6 mg/mL氯化鈣；和
- (e) 約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【請求項25】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 約10 mg/mL蔗糖；
- (b) 約1.6 mg/mL L-組胺酸；

- (c) 約43.6 mg/mL L-精胺酸；
- (d) 約0.6 mg/mL氯化鈣；和
- (e) 約1 mg/mL泊洛沙姆188。

【請求項26】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【請求項27】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【請求項28】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 56.12 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【請求項29】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 0.82 mg/ml氯化鈣二水合物；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【請求項30】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 59.11 mg/ml L-精胺酸-HCl；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【請求項31】 如請求項14所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含：

- (a) 11.23 mg/ml蔗糖；
- (b) 1.74 mg/ml L-組胺酸；
- (c) 48.88 mg/ml L-精胺酸；
- (d) 0.62 mg/ml氯化鈣；和
- (e) 1.12 mg/ml泊洛沙姆188。

【請求項32】 如請求項1至31中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物的pH為約6.5至約7.5。

【請求項33】 如請求項1至32中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物的pH為約7.0。

【請求項34】 如請求項1至32中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組

合物的pH為約6.8。

【請求項35】 如請求項1至34中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含小於8.8 mg/mL的氯化鈉（NaCl）。

【請求項36】 如請求項1至35中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物不包含NaCl。

【請求項37】 如請求項1至10中任一項所述的醫藥組合物，其中所述組胺酸是L-組胺酸。

【請求項38】 如請求項1至10中任一項所述的醫藥組合物，其中所述精胺酸是L-精胺酸。

【請求項39】 如請求項1至10中任一項所述的醫藥組合物，其包含精胺酸-HCl。

【請求項40】 如請求項1至10中任一項所述的醫藥組合物，其包含L-精胺酸-HCl。

【請求項41】 如請求項1至10中任一項所述的醫藥組合物，其包含氯化鈣二水合物。

【請求項42】 如請求項1至41中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約525至約725 mOsm/kg。

【請求項43】 如請求項1至41中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物的重量滲透壓莫耳濃度為約500至約650 mOsm/kg。

【請求項44】 如請求項1至43中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物的濁度小於約7個比濁法濁度單位（NTU）。

【請求項45】 如請求項1至44中任一項所述的醫藥組合物，其中所述第一多

肽鏈包含如SEQ ID NO: 1所示的胺基酸序列，並且所述第二多肽鏈包含如SEQ ID NO: 2所示的胺基酸序列，其中所述第一多肽鏈和所述第二多肽鏈藉由所述第一多肽鏈中的Fc結構域與第二多肽鏈中的Fc結構域之間的兩個二硫鍵共價連接。

【請求項46】 如請求項1至45中任一項所述的醫藥組合物，其中所述嵌合蛋白是艾凡凝血素 α (efanesoctocog alfa)。

【請求項47】 如請求項1至46中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物的嵌合蛋白濃度為約0.8至約1.2 mg/mL。

【請求項48】 如請求項1至47中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含75 IU/mL至2,000 IU/mL的所述嵌合蛋白。

【請求項49】 如請求項48所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含約250 IU、500 IU、1000 IU、2000 IU、3000 IU或4,000 IU的所述嵌合蛋白。

【請求項50】 如請求項1至48中任一項所述的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包含至少約500 IU的所述嵌合蛋白或從約0.5 mg/ml至約5 mg/ml的所述嵌合蛋白。

【請求項51】 如請求項1-50中任一項所述的醫藥組合物，所述醫藥組合物 (i) 已經在約-20°C至約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月；和/或 (ii) 是已經冷凍並且接著解凍2-5次的液體配製品。

【請求項52】 一種治療有需要的個體的A型血友病的方法，所述方法包括向所述個體投予有效量的如請求項1至51中任一項所述的醫藥組合物。

【請求項53】 如請求項52所述的方法，其中將所述醫藥組合物自我投予。

【請求項54】 如請求項52或53所述的方法，其中將所述醫藥組合物靜脈內投予。

【請求項55】 如請求項52至54中任一項所述的方法，其中將所述醫藥組合物以20 IU/kg至70 IU/kg的劑量靜脈內投予。

【請求項56】 如請求項52至55中任一項所述的方法，其中將所述醫藥組合物以50 IU/kg的劑量靜脈內投予。

【請求項57】 如請求項52至56中任一項所述的方法，其中將所述醫藥組合物每7-10天一次靜脈內投予。

【請求項58】 如請求項52至57中任一項的方法，其中將所述醫藥組合物每週一次靜脈內投予。

【請求項59】 一種醫藥套組，其包含：

(i) 第一容器，其包含凍乾醫藥組合物，所述凍乾醫藥組合物包含

(a) 包含第一多肽鏈和第二多肽鏈的嵌合蛋白，

所述第一多肽鏈包含因子VIII（“FVIII”）蛋白或其部分和第一免疫球蛋白（“Ig”）恒定區或其部分，且

所述第二多肽鏈包含血管性血友病因子（“VWF”）蛋白和第二Ig恒定區或其部分；

(b) 蔗糖；

(c) 組胺酸；

(d) 精胺酸；

(e) 氯化鈣；和

(f) 泊洛沙姆188，以及

(ii) 第二容器，其包含無菌水。

【請求項60】 如請求項59所述的醫藥套組，其中所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a) 約10 mg至約200 mg蔗糖；
- (b) 約2.5 mg至約7.5 mg組胺酸；
- (c) 約140 mg至約200 mg精胺酸；
- (d) 約1.5 mg至約5 mg氯化鈣；和
- (e) 約1 mg至約10 mg泊洛沙姆188。

【請求項61】 如請求項59-60中任一項所述的醫藥套組，其不包含NaCl。

【請求項62】 如請求項59-61中任一項所述的醫藥套組，其中所述組胺酸是L-組胺酸。

【請求項63】 如請求項59-62中任一項所述的醫藥套組，其中所述精胺酸是L-精胺酸。

【請求項64】 如請求項59-63中任一項所述的醫藥套組，其包含精胺酸-HCl。

【請求項65】 如請求項59-64中任一項所述的醫藥套組，其包含L-精胺酸-HCl。

【請求項66】 如請求項59-65中任一項所述的醫藥套組，其包含氯化鈣二水合物。

【請求項67】 如請求項59-66中任一項所述的醫藥套組，其中所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a) 約168.3 mg蔗糖；
- (b) 約5.2 mg L-組胺酸；
- (c) 約177.3 mg L-精胺酸-HCl；
- (d) 約2.5 mg氯化鈣；和

(e) 約3.3 mg泊洛沙姆188。

【請求項68】 如請求項59-66中任一項所述的醫藥套組，其中所述凍乾醫藥組合物包含：

- (a) 約33.7 mg蔗糖；
- (b) 約5.2 mg L-組胺酸；
- (c) 約146.6 mg L-精胺酸-HCl；
- (d) 約2.5 mg氯化鈣；和
- (e) 約3.3 mg泊洛沙姆188。

【請求項69】 如請求項59-68中任一項所述的醫藥套組，其中所述第二容器包含約2 mL至約5 mL的所述無菌水。

【請求項70】 如請求項59-68中任一項所述的醫藥套組，其中所述第二容器包含約3 mL的所述無菌水。

【請求項71】 如請求項59-68中任一項所述的醫藥套組，其中所述第二容器包含約3.3 mL的所述無菌水。

【請求項72】 如請求項59-71中任一項所述的醫藥套組，其中所述第一容器是包含橡膠塞的玻璃小瓶。

【請求項73】 如請求項59-72中任一項所述的醫藥套組，其中所述第二容器是注射器主體。

【請求項74】 如請求項73所述的醫藥套組，其中所述無菌水在所述注射器主體內。

【請求項75】 如請求項73或74所述的醫藥套組，其中所述注射器主體與柱塞關聯。

【請求項76】 如請求項73-75中任一項所述的醫藥套組，其進一步包含用於將所述玻璃小瓶與所述注射器主體連接的適配器。

【請求項77】 如請求項73-76中任一項所述的醫藥套組，所述醫藥套組進一步包含與待連接到所述注射器主體的針頭關聯的輸注管，適於靜脈內輸注。

【請求項78】 如請求項59-77中任一項所述的醫藥套組，其中所述第一多肽鏈包含如SEQ ID NO: 1所示的胺基酸序列，並且所述第二多肽鏈包含如SEQ ID NO: 2所示的胺基酸序列，其中所述第一多肽鏈和所述第二多肽鏈藉由所述第一多肽鏈中的Fc結構域與第二多肽鏈中的Fc結構域之間的兩個二硫鍵共價連接。

【請求項79】 如請求項59-78中任一項所述的醫藥套組，其已經在約-20°C、約-25°C、約-30°C、約-35°C或約-40°C的溫度下儲存至少約1至約36個月。

【請求項80】 一種治療有需要的個體的A型血友病的方法，所述方法包括將如請求項59-79中任一項所述的套組的凍乾醫藥組合物和無菌水合併，並且向所述個體投予有效量的所得組合。

【請求項81】 如請求項80所述的方法，其中所述個體將所述套組的凍乾醫藥組合物和無菌水合併。

【請求項82】 如請求項80或81所述的方法，其中所述組合由所述個體自我投予。

【請求項83】 一種儲存醫藥組合物或套組的方法，其包括將如請求項1-50中任一項所述的醫藥組合物或如請求項59-78中任一項所述的套組在從約-20°C至約-40°C的溫度下維持至少約1至約36個月。

【發明圖式】

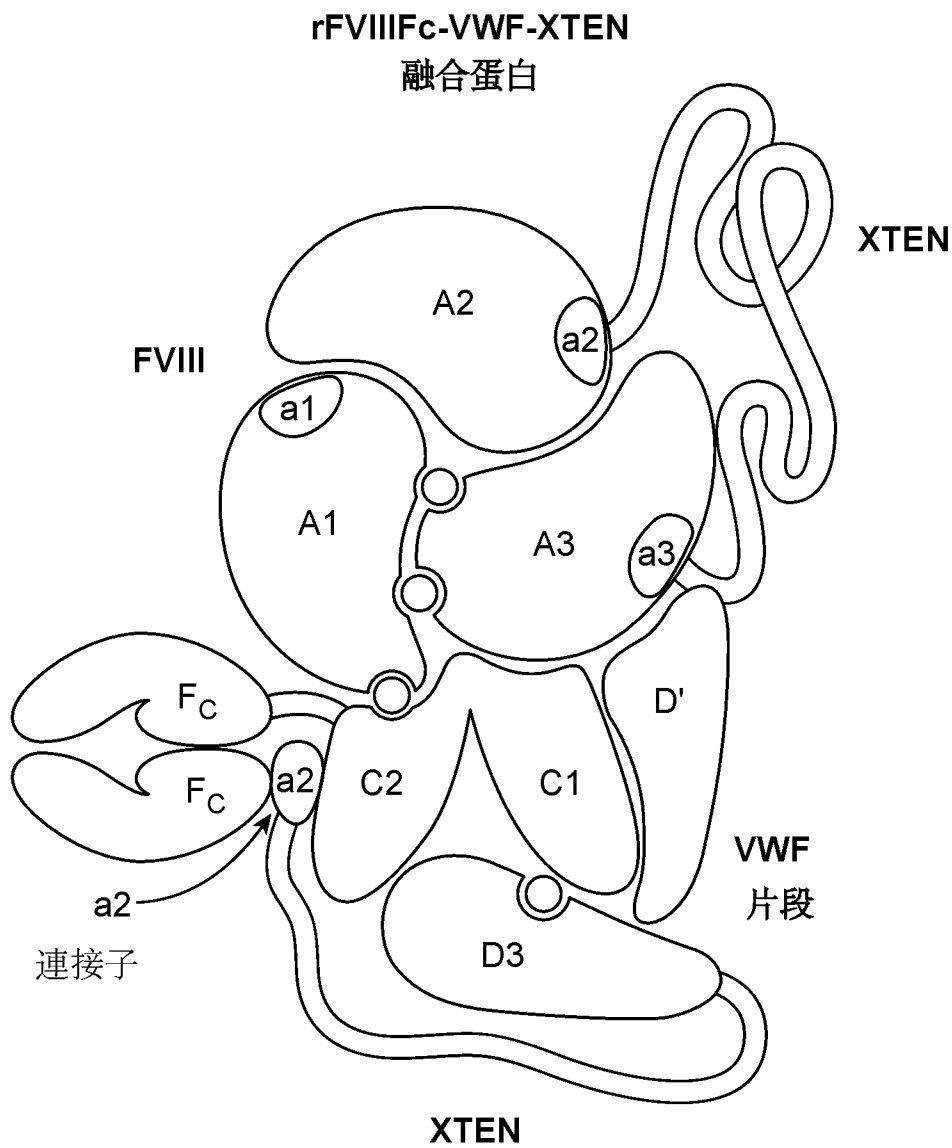
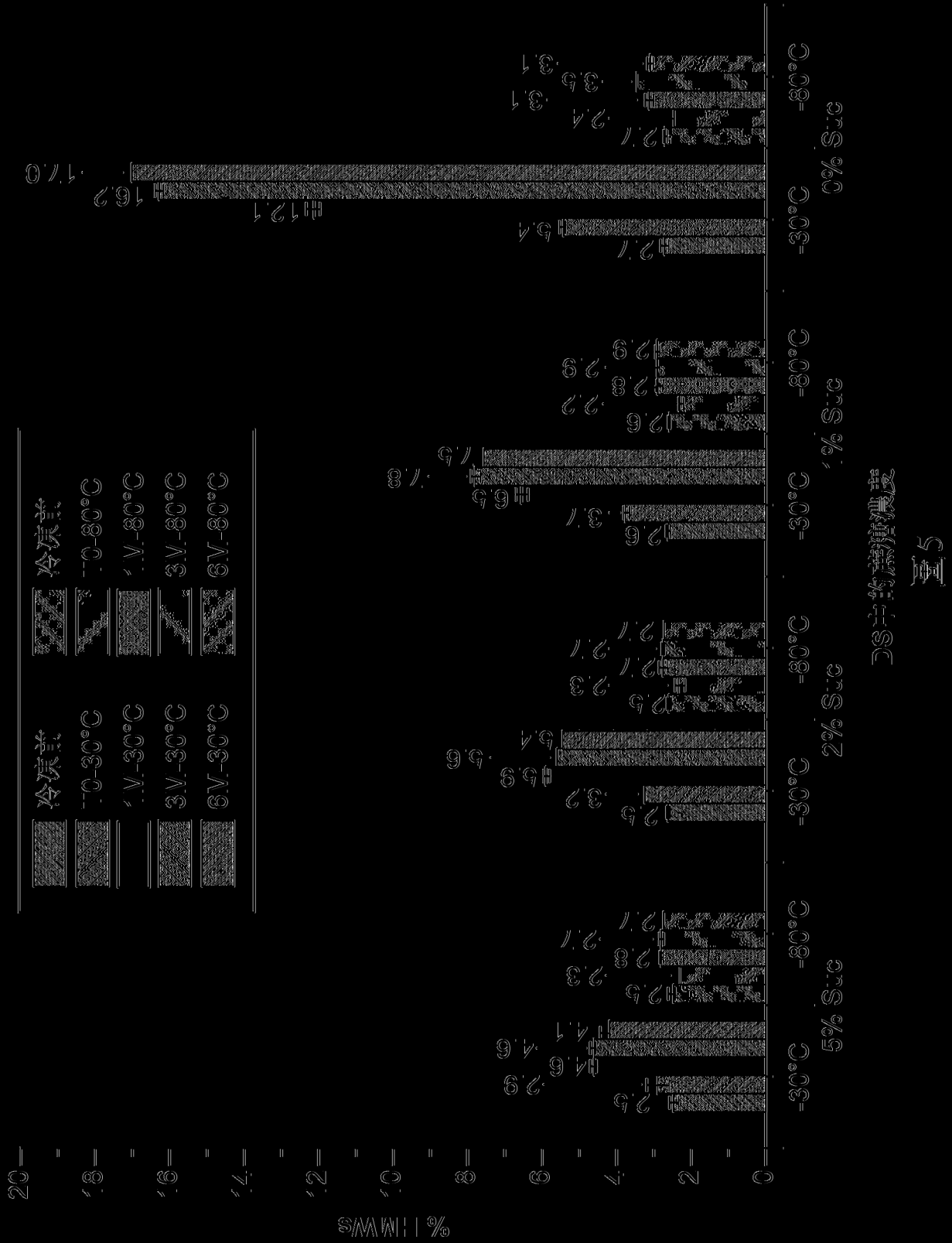


圖 1



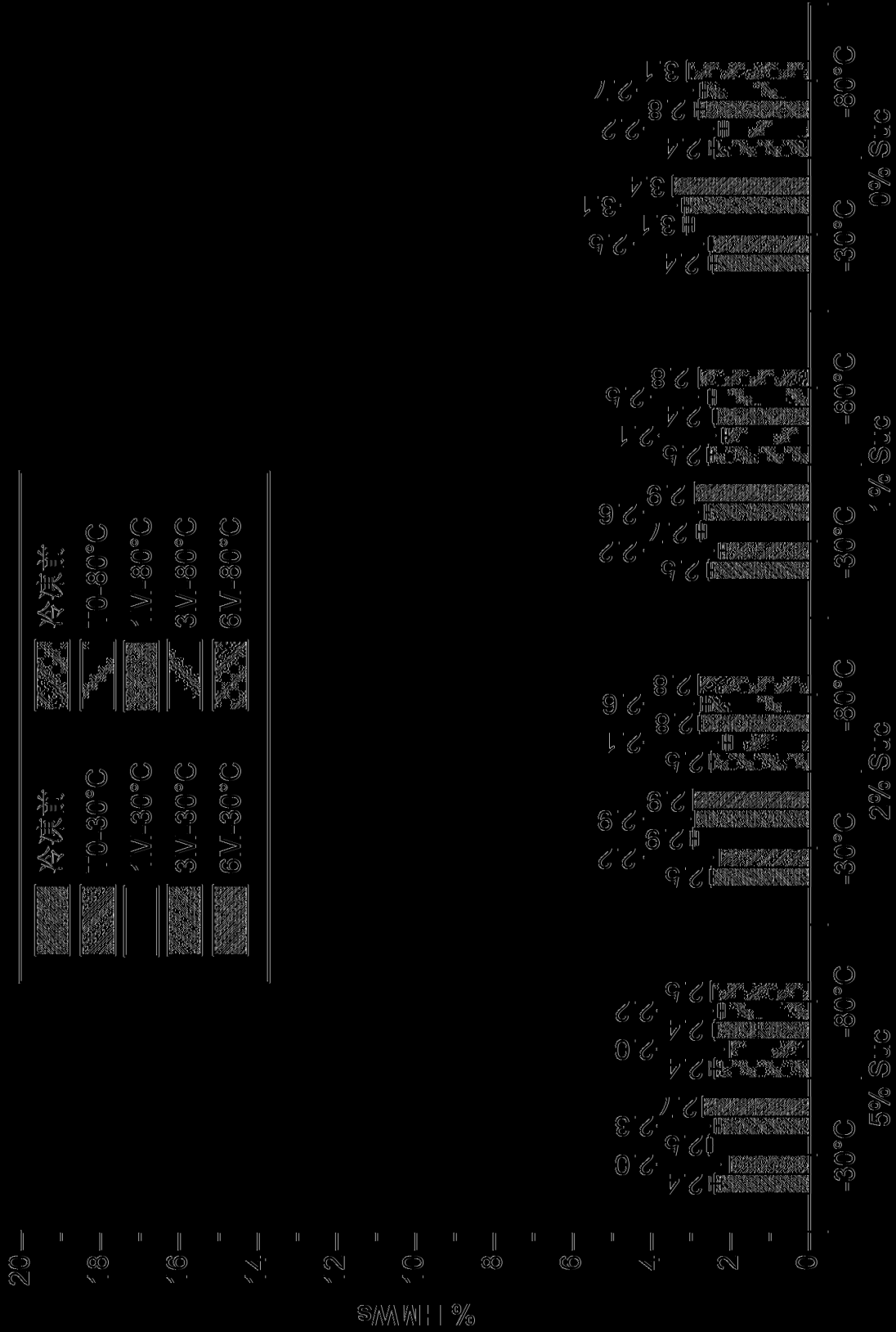
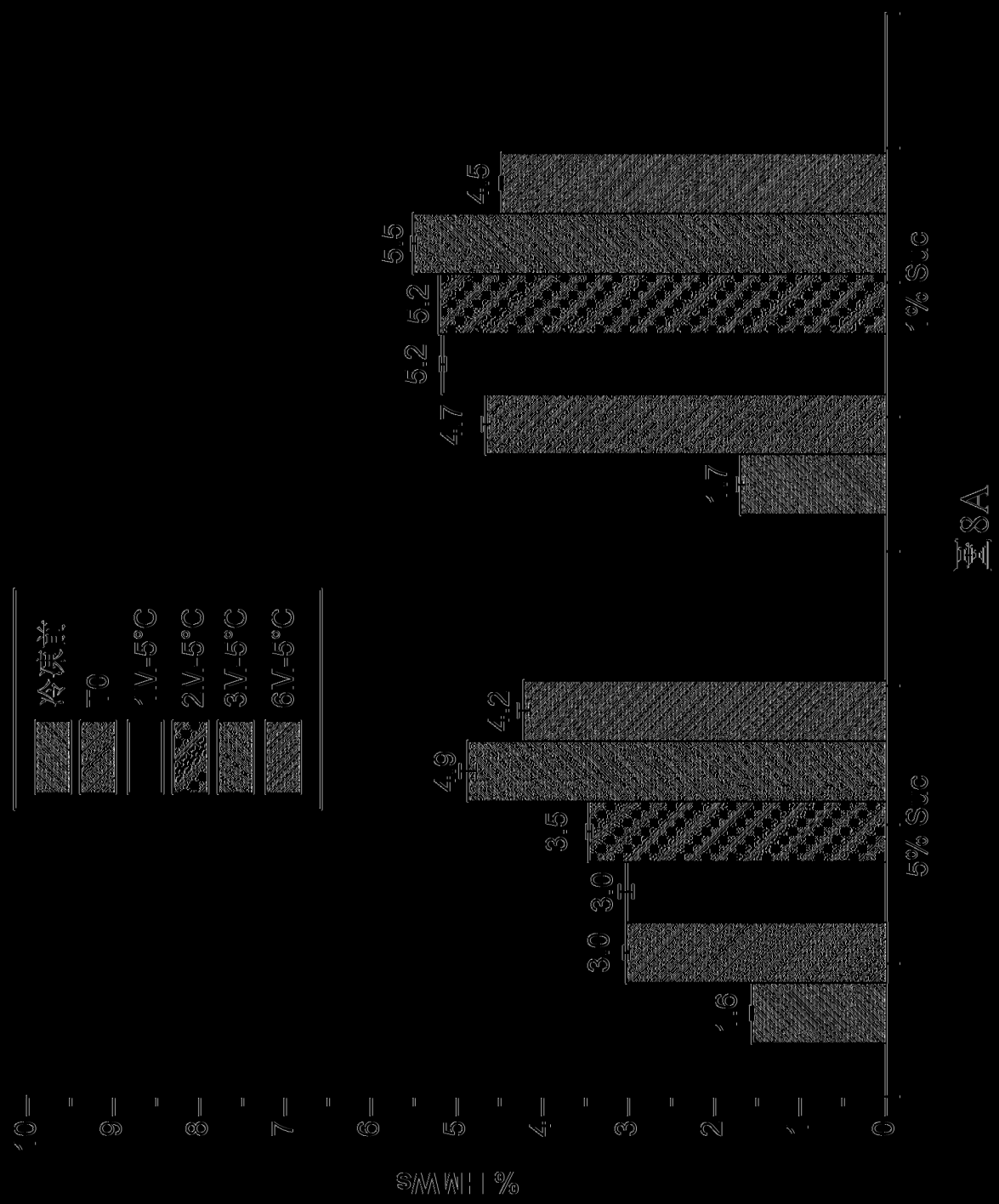
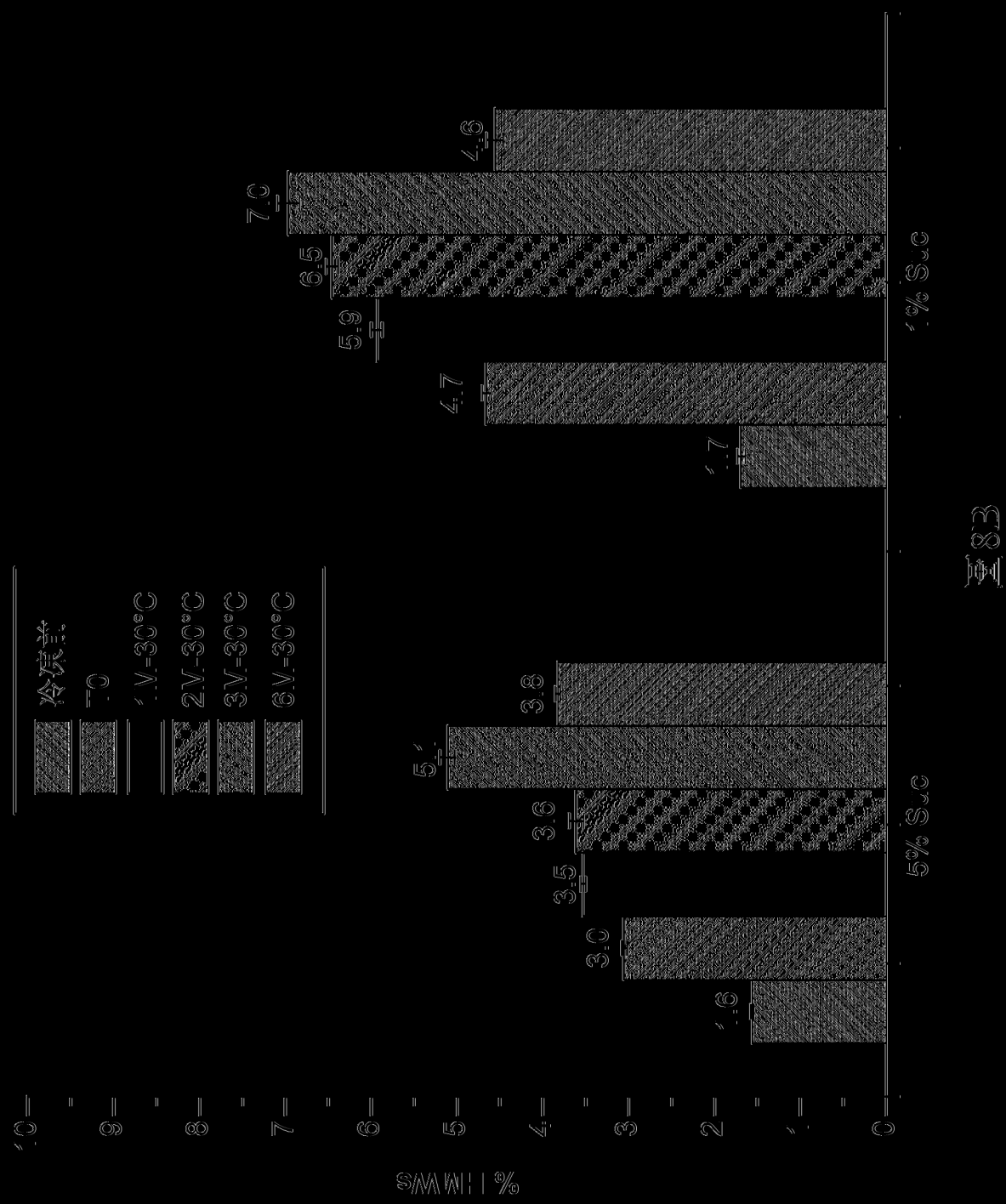
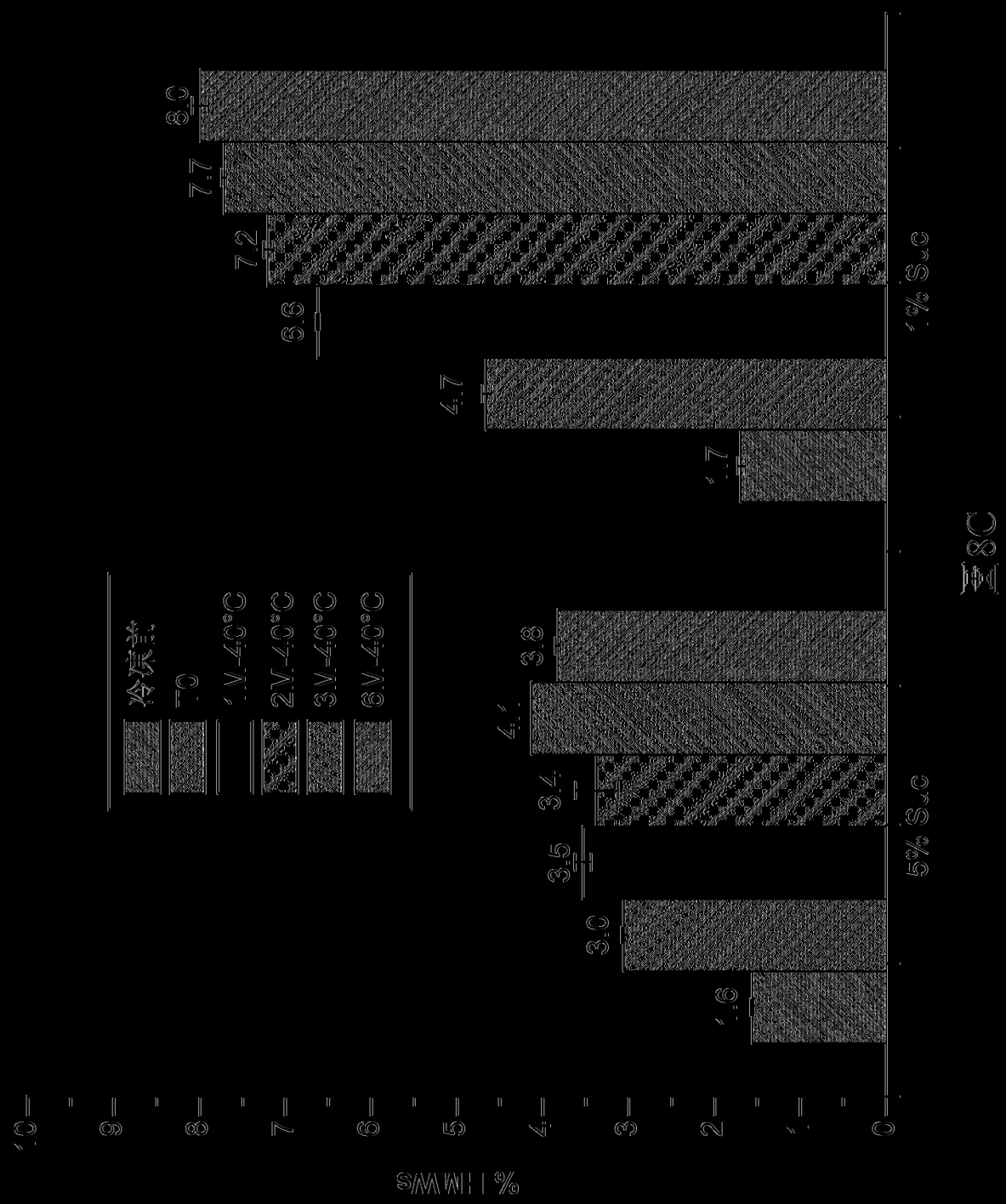
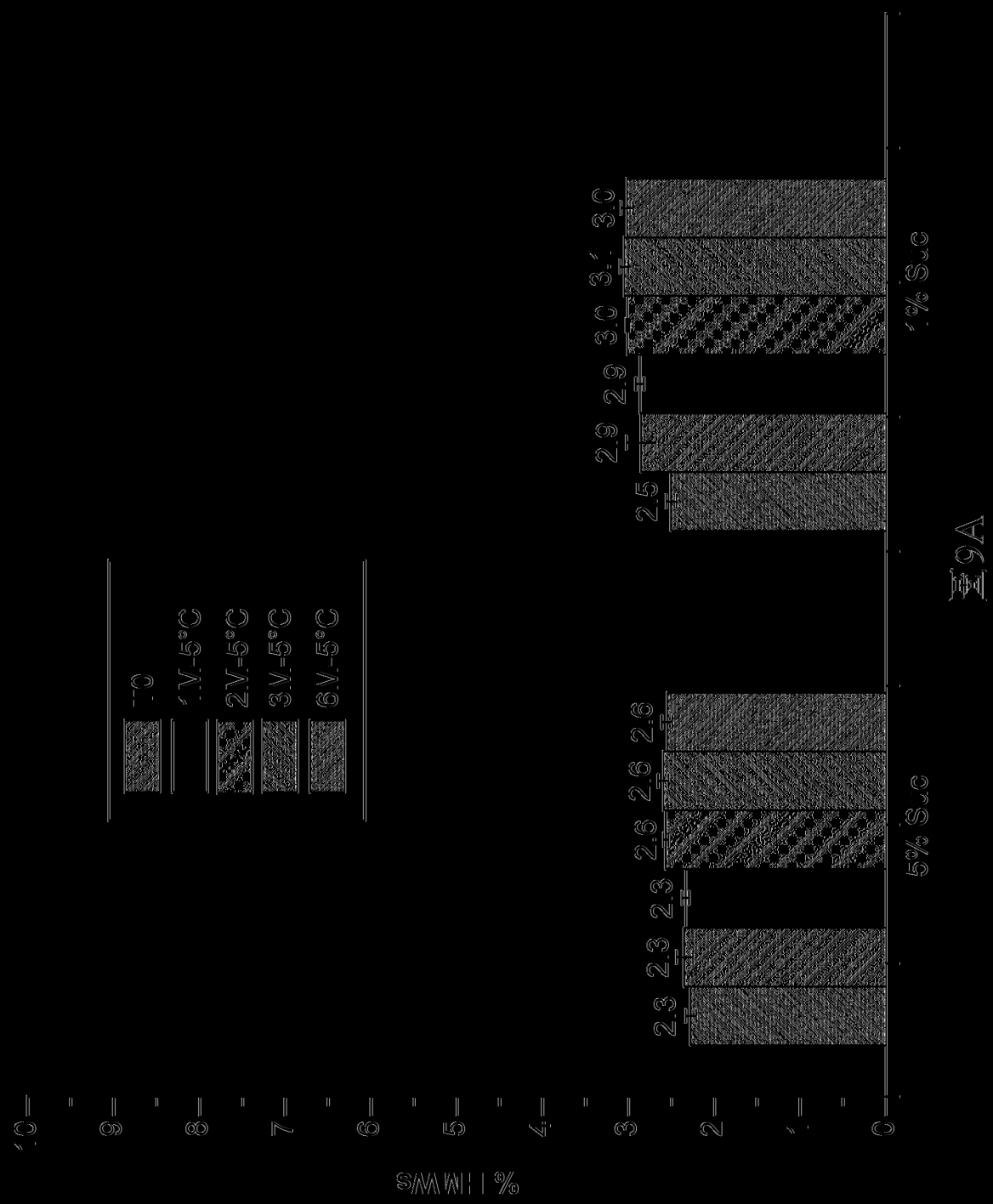


図6









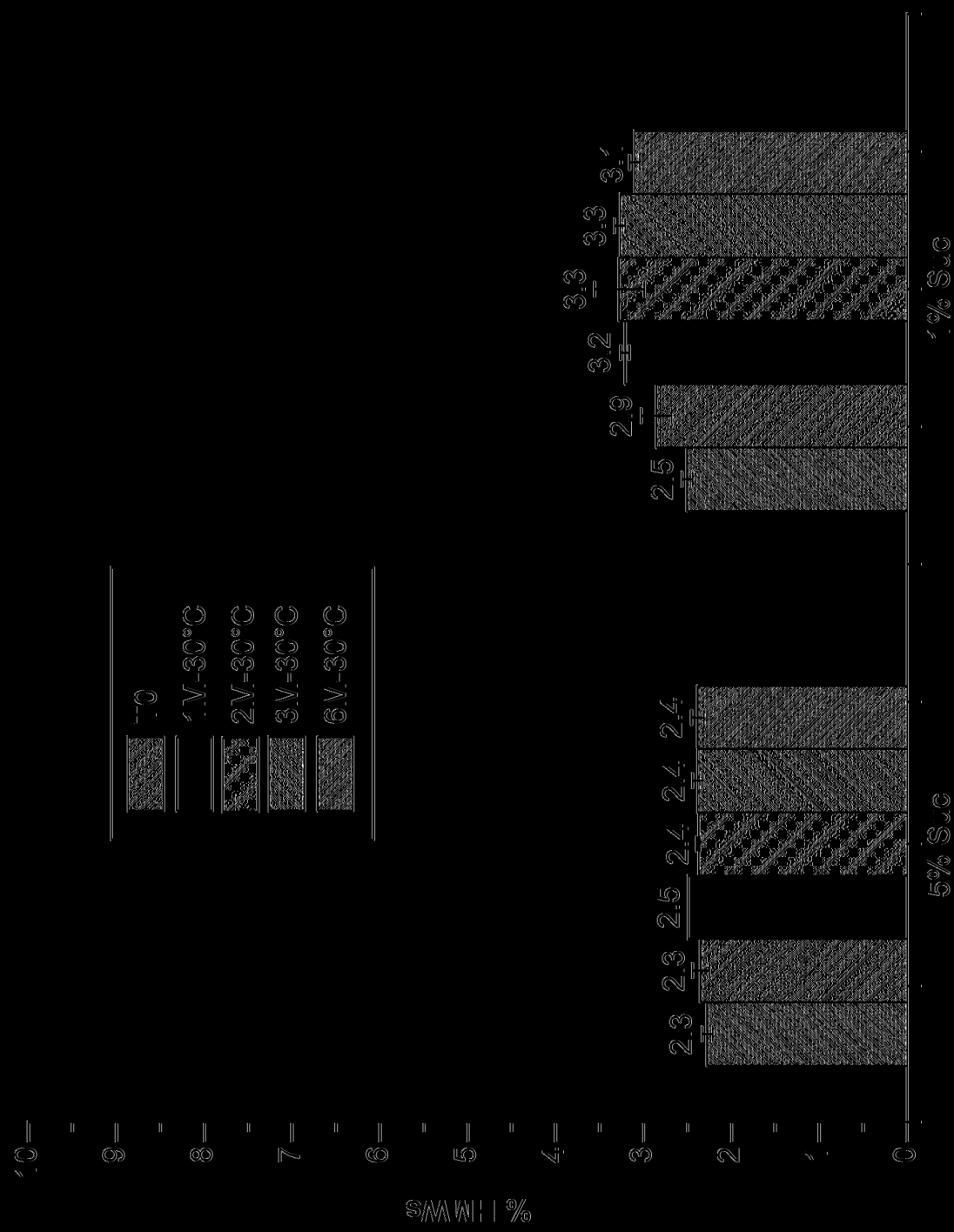
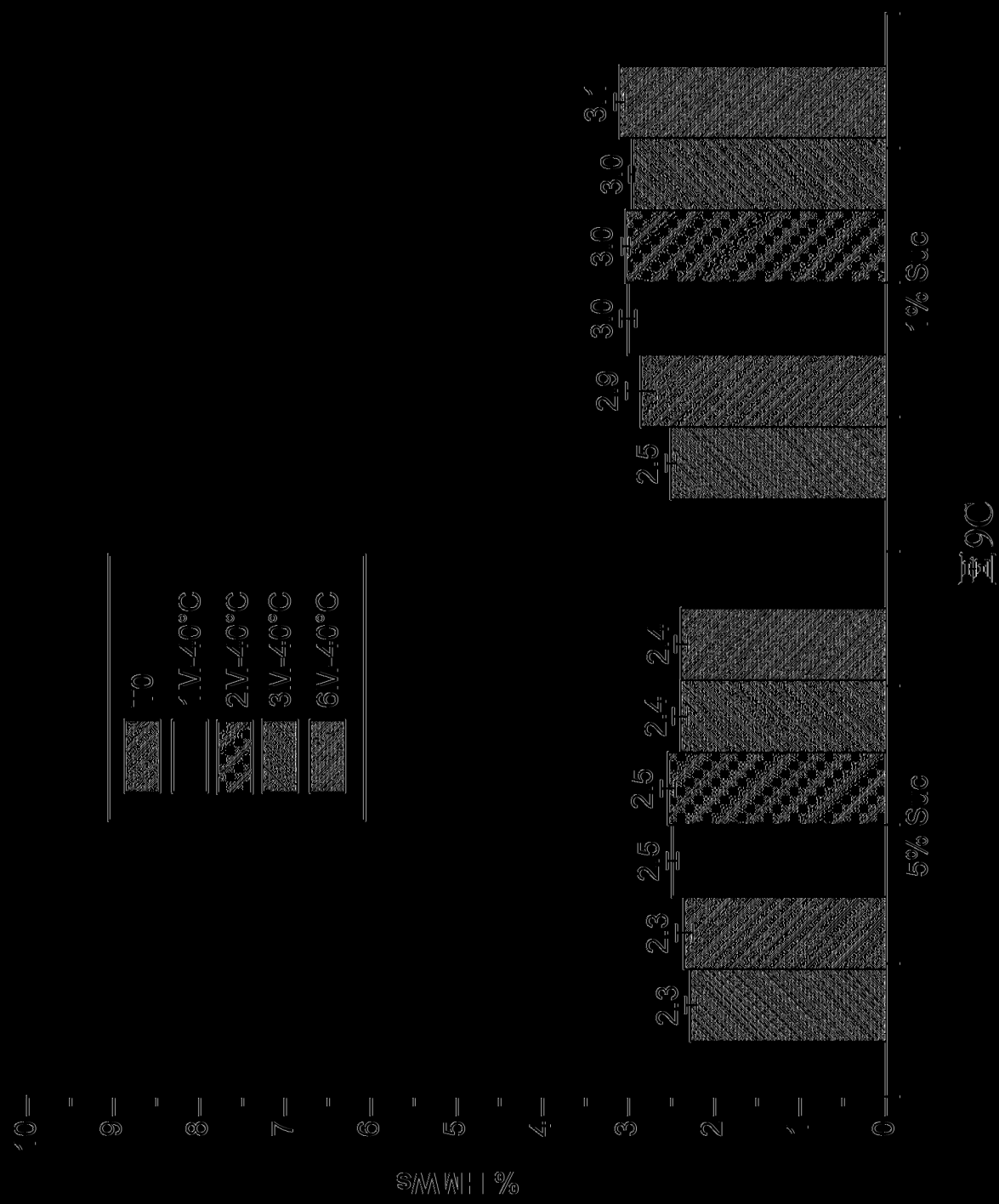
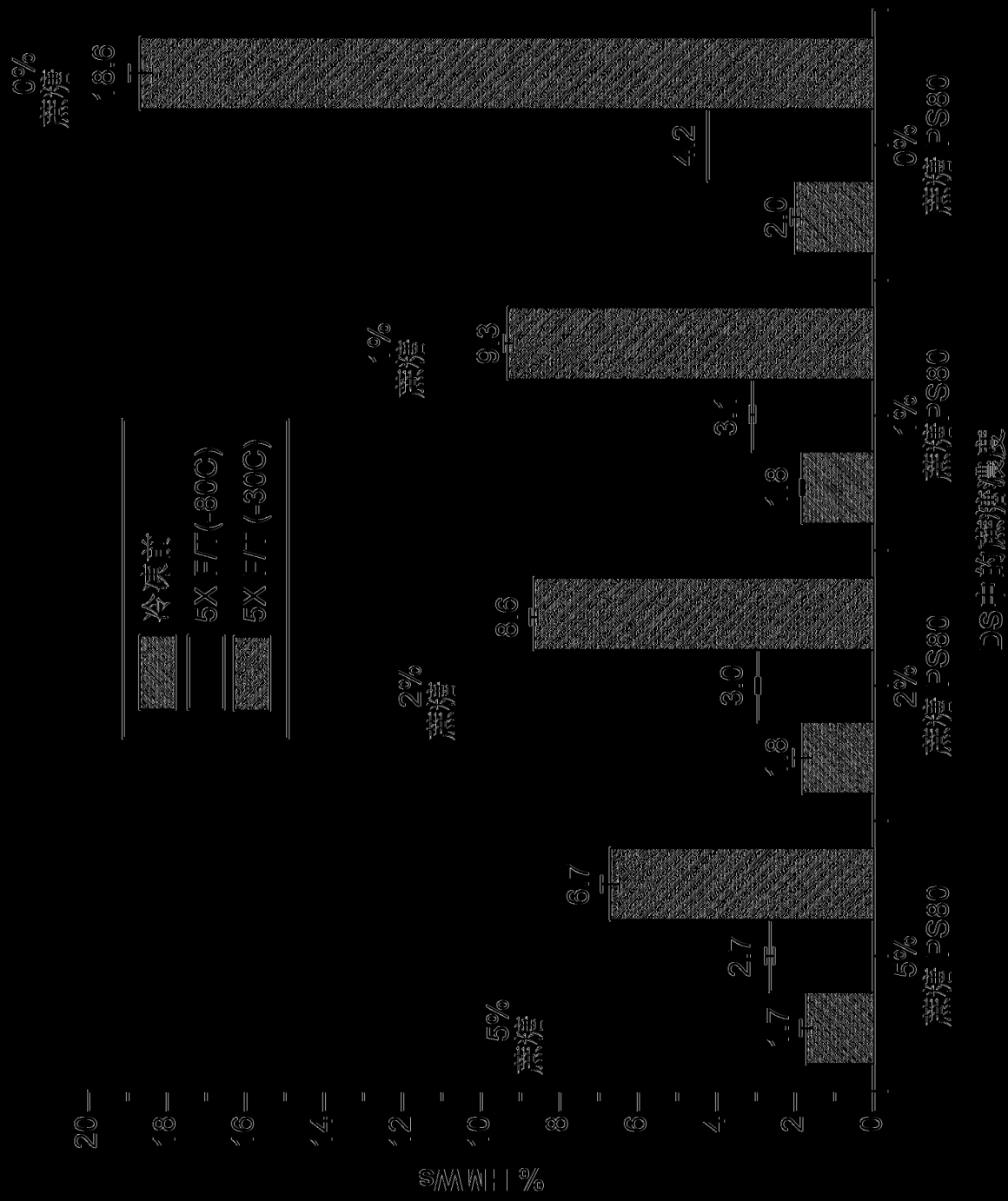
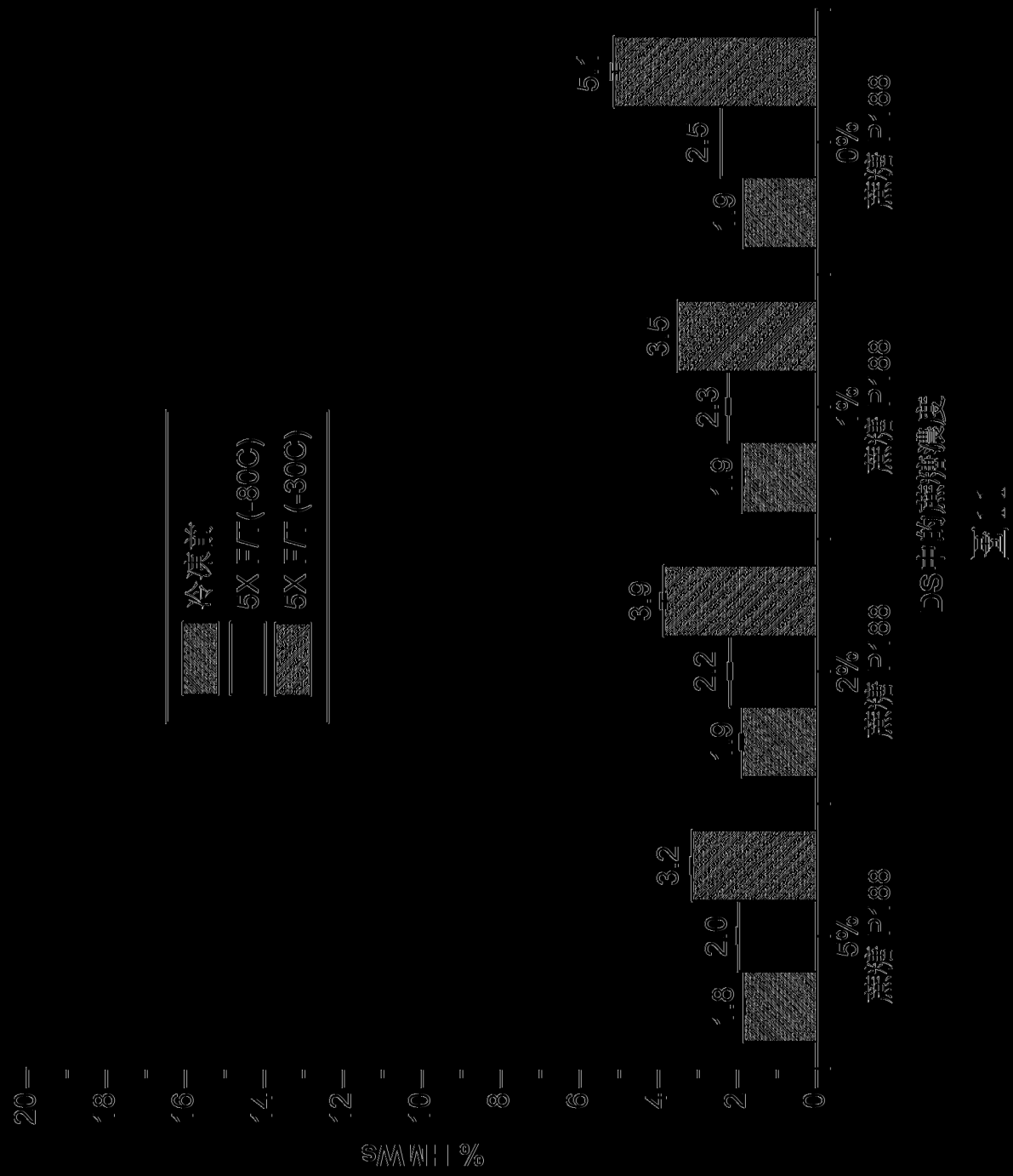


圖 93





蒸溜中のSWMI



7.5 =

7.4 =

7.3 =

7.2 =

7.1 =

7.0 =

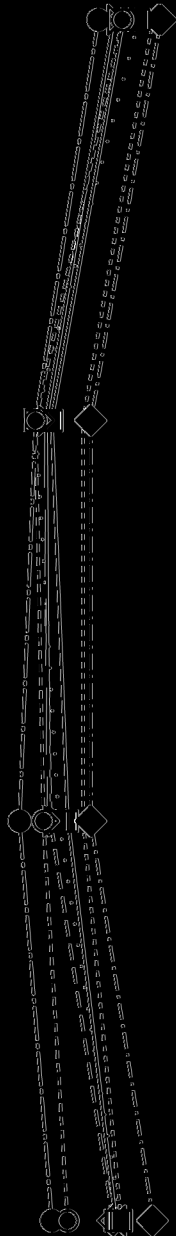
6.9 =

6.8 =

6.7 =

6.6 =

6.5 =



—□—	1% SUC	380	—◇—	2% SUC	380	—□—	5% SUC	380
—△—	0% SUC	388	—▽—	1% SUC	388	—○—	2% SUC	388
—○—	5% SUC	388	—◇—	0% SUC	380			

5X

3X

1X

冷房-暖房

3

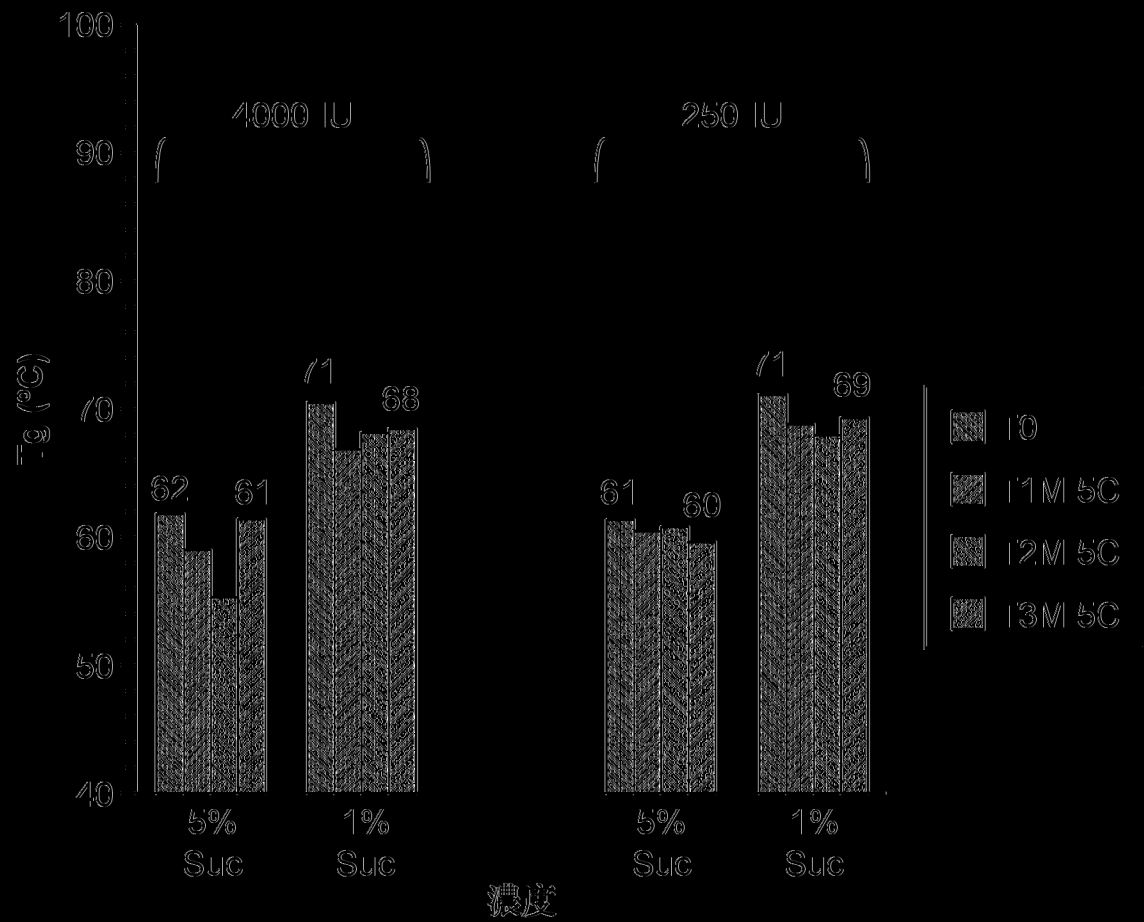


圖16A

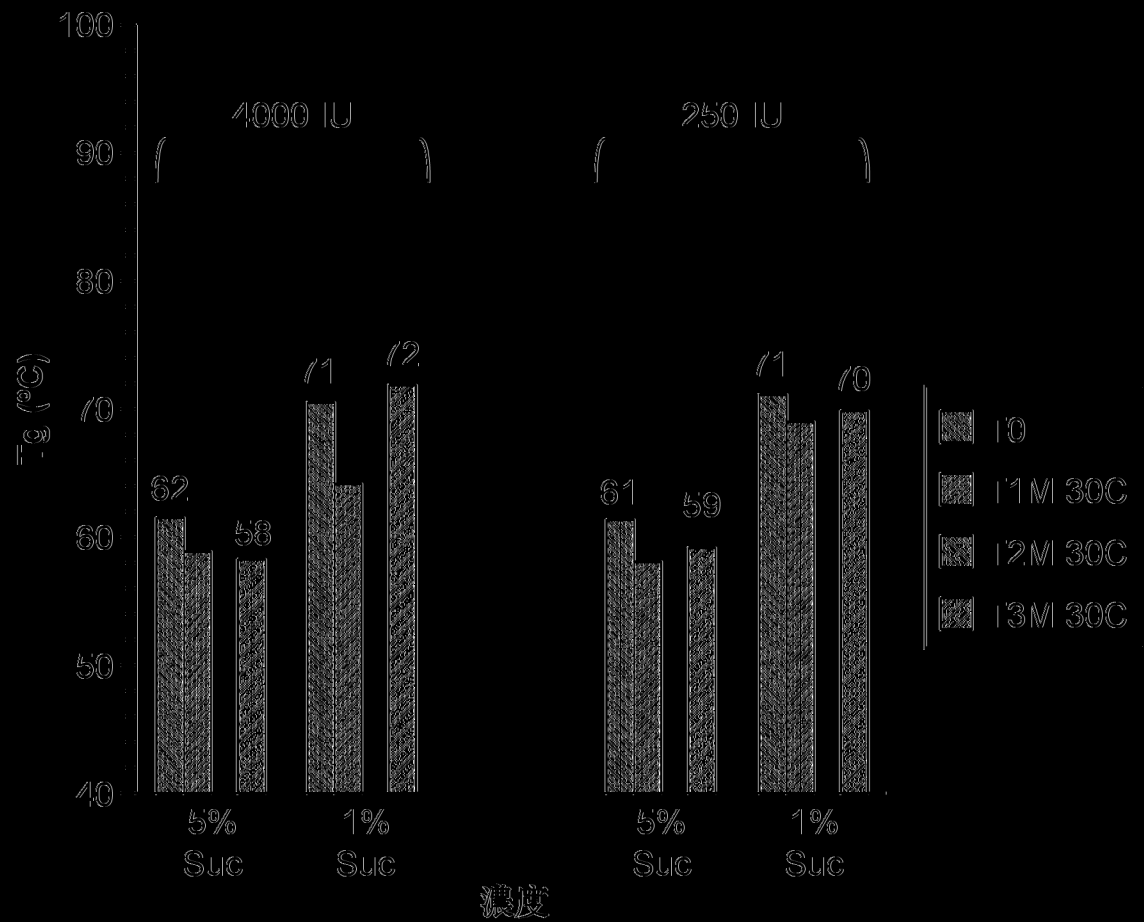


圖 16B

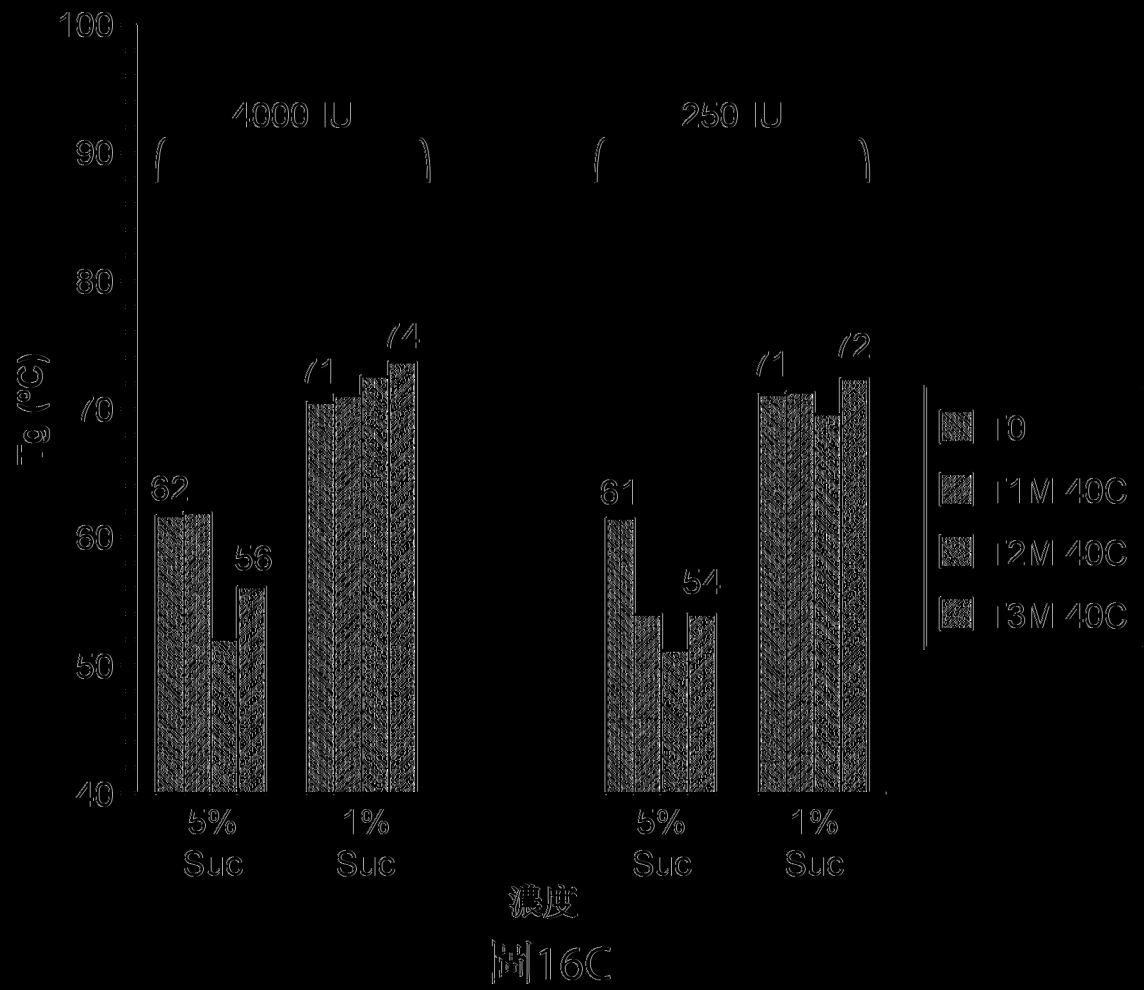


圖16C

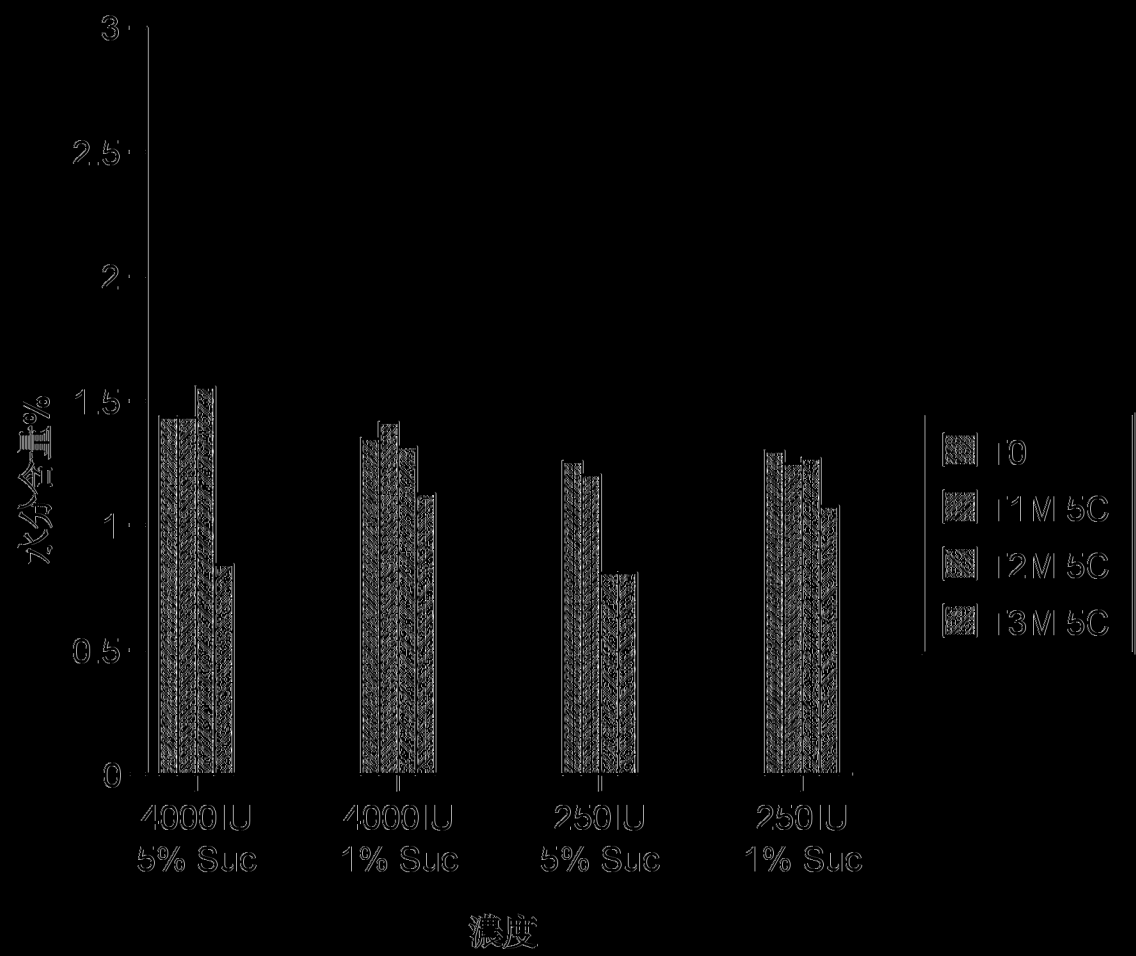


圖18A

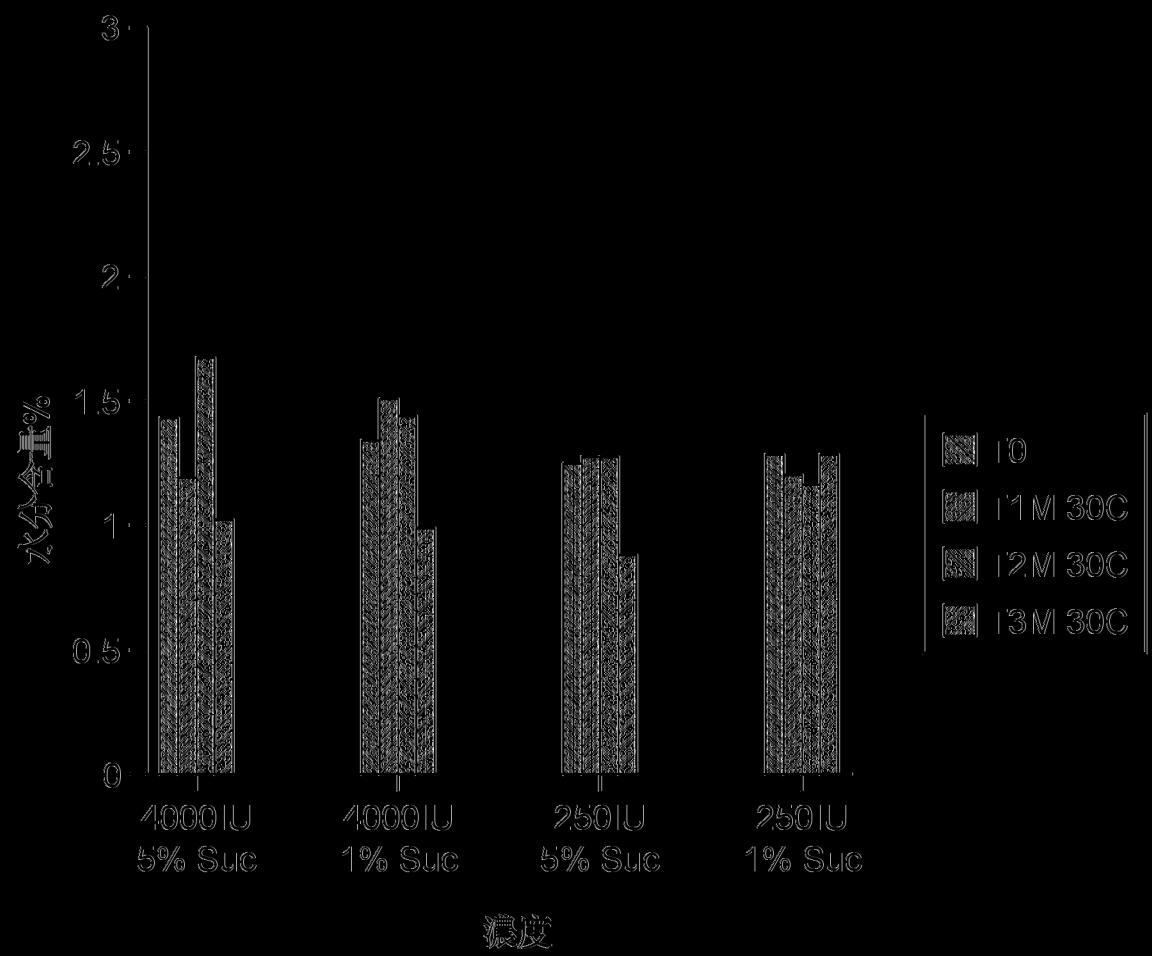
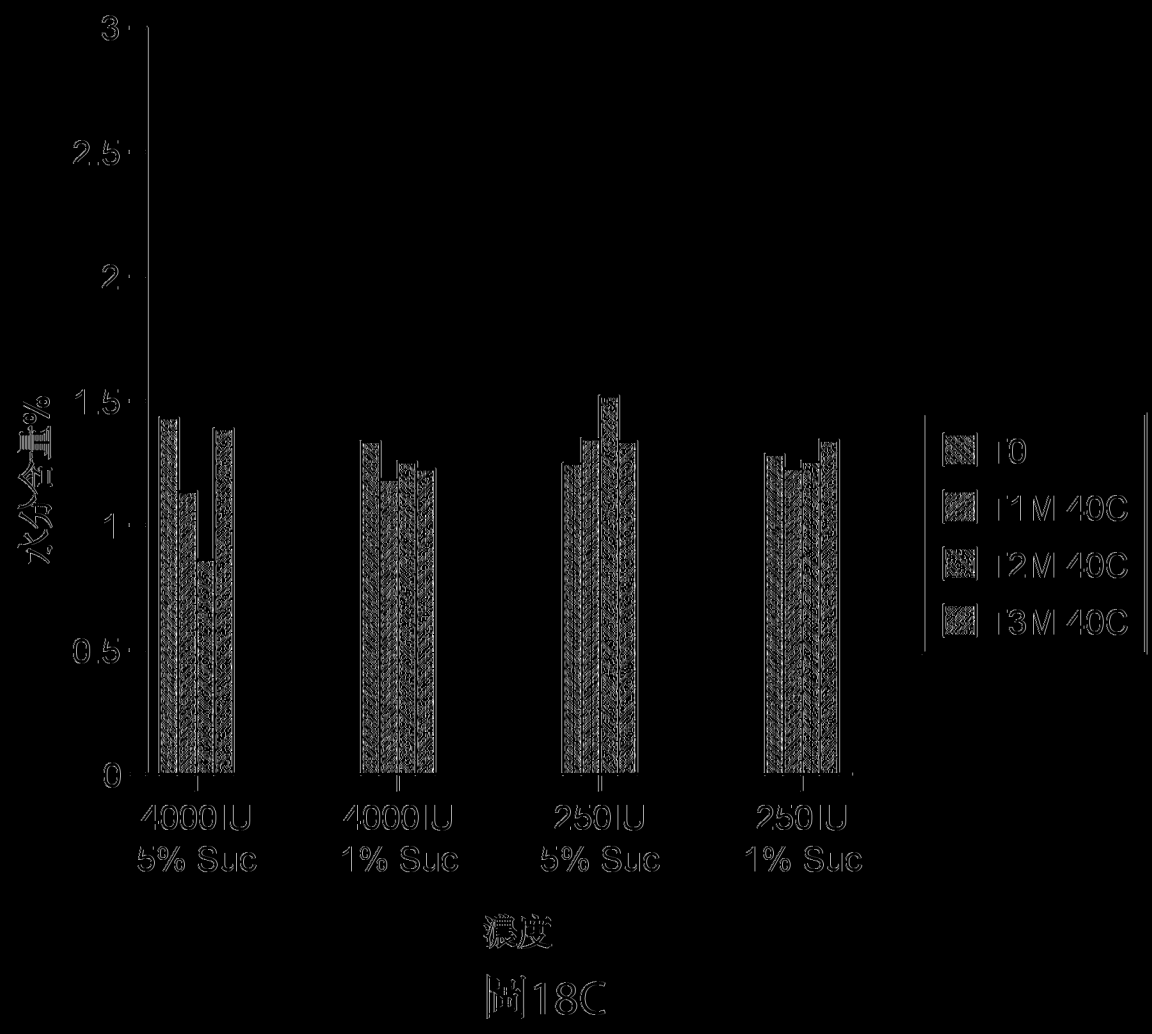


圖18B



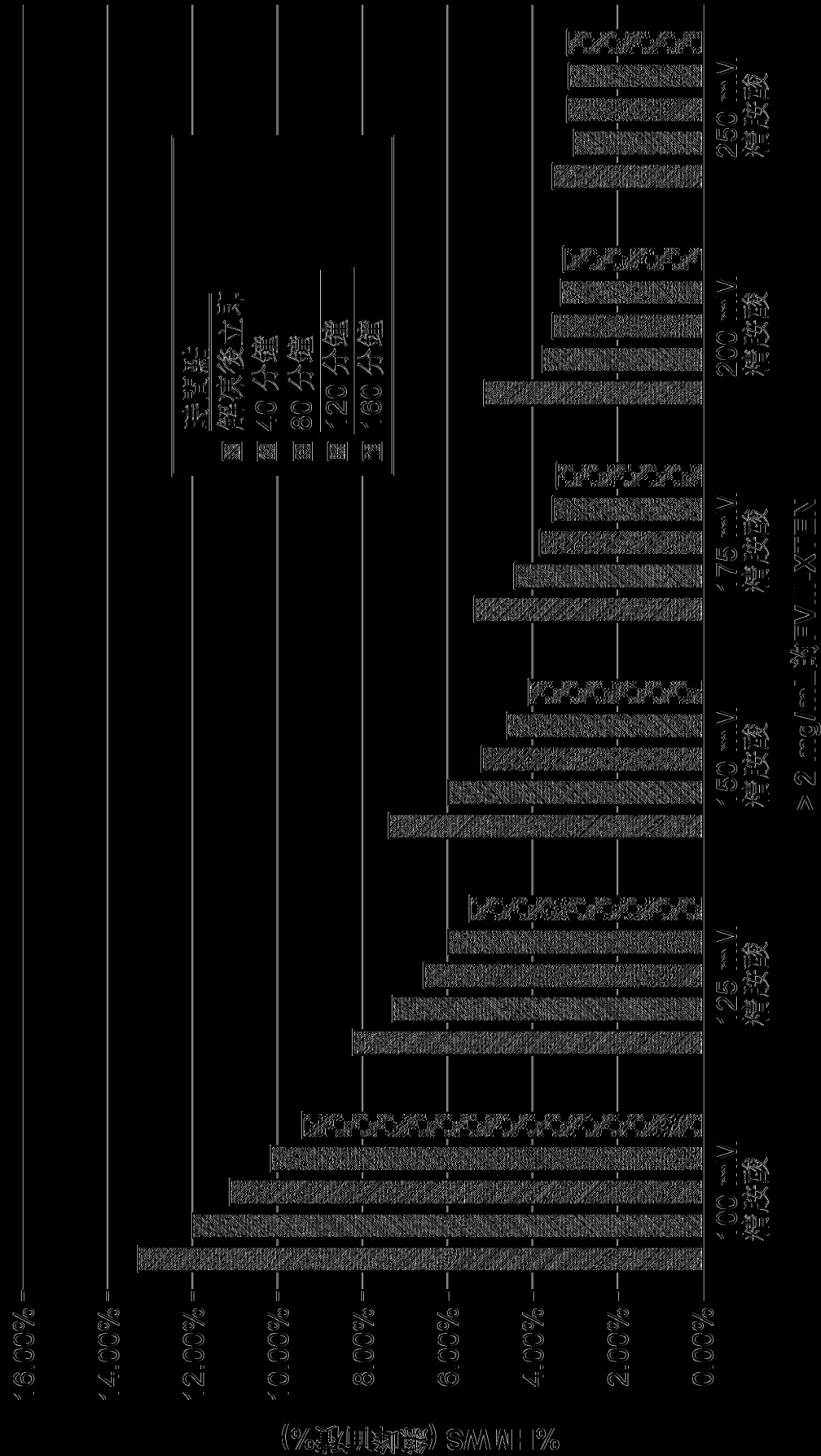


圖 9

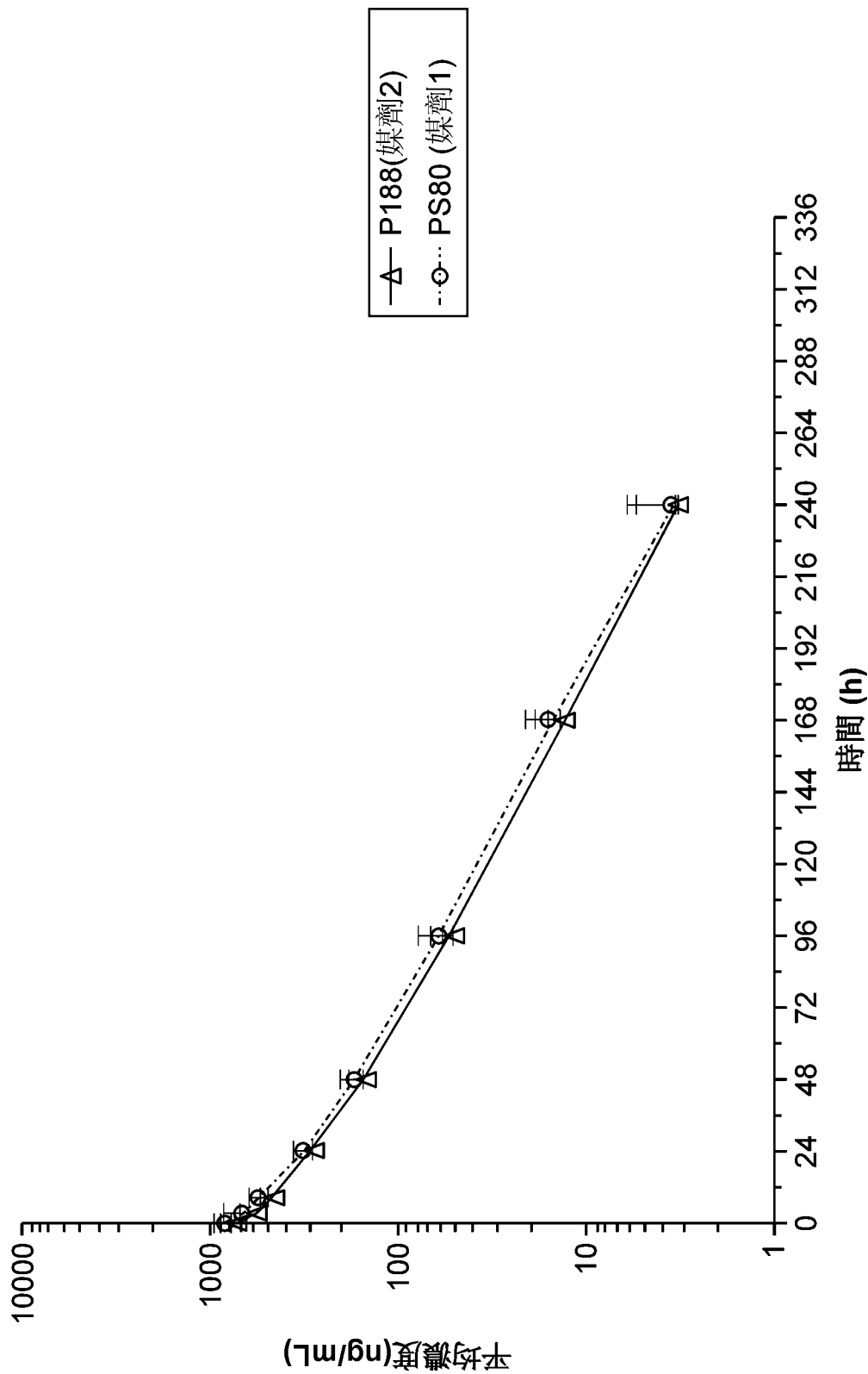


圖20

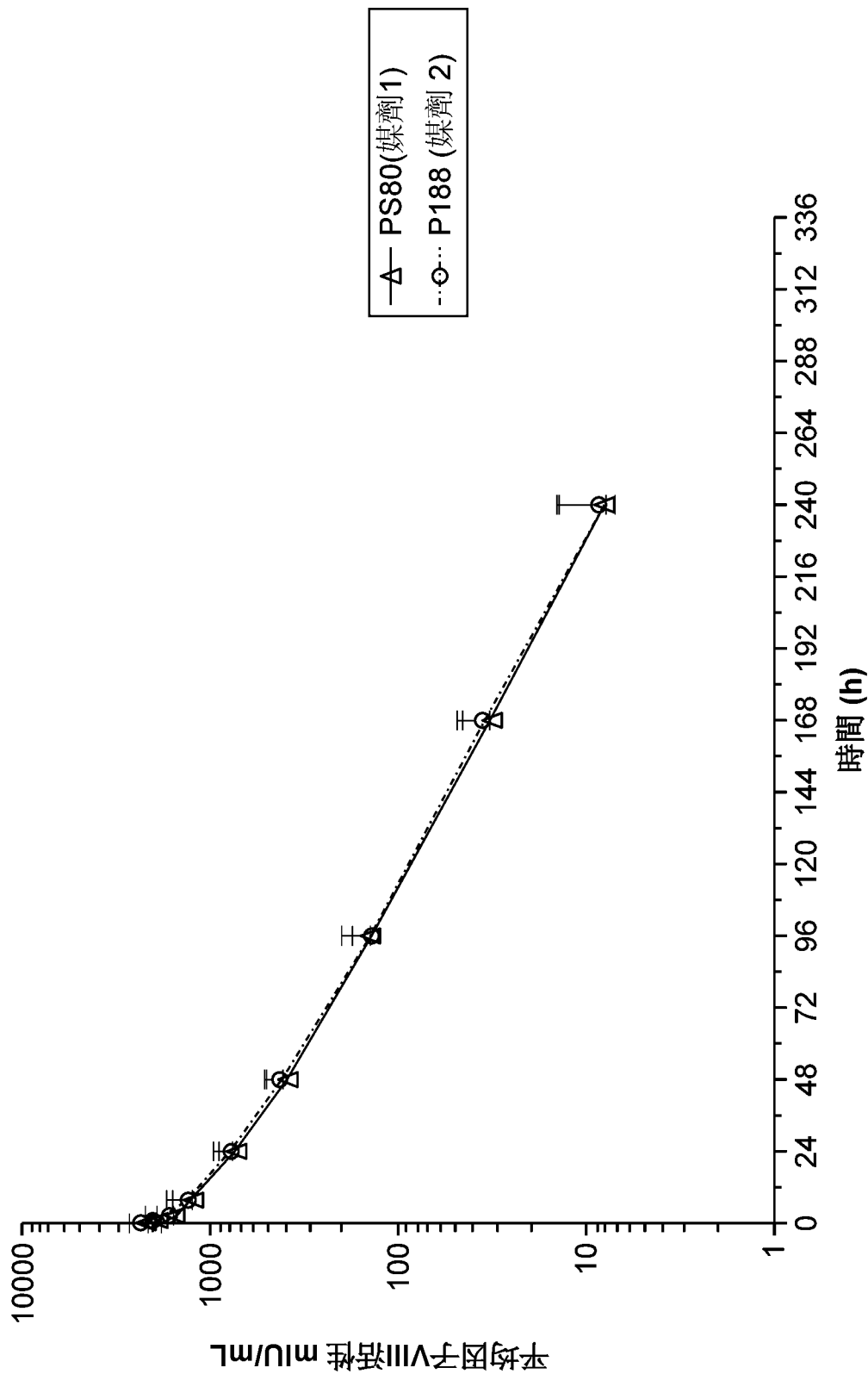
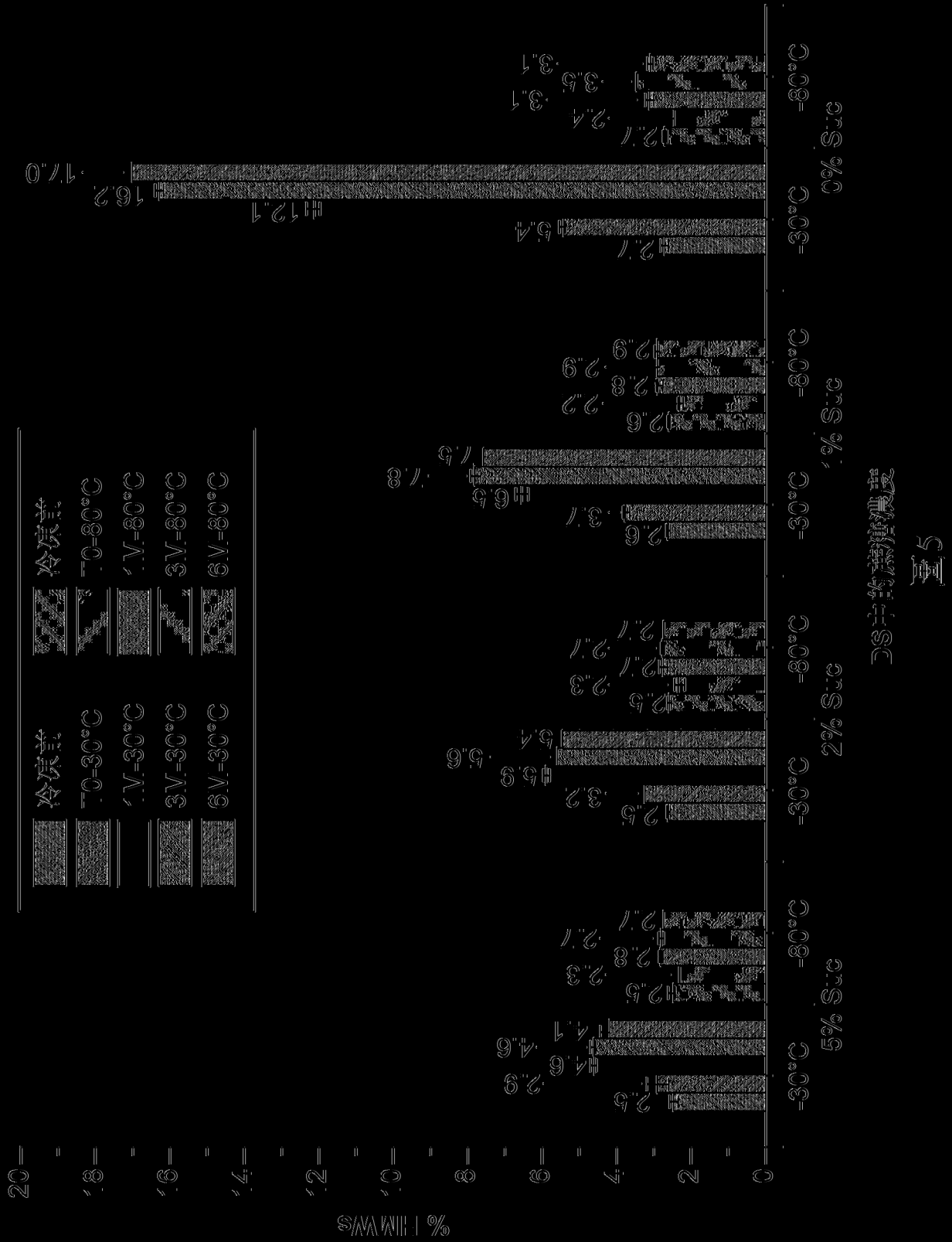
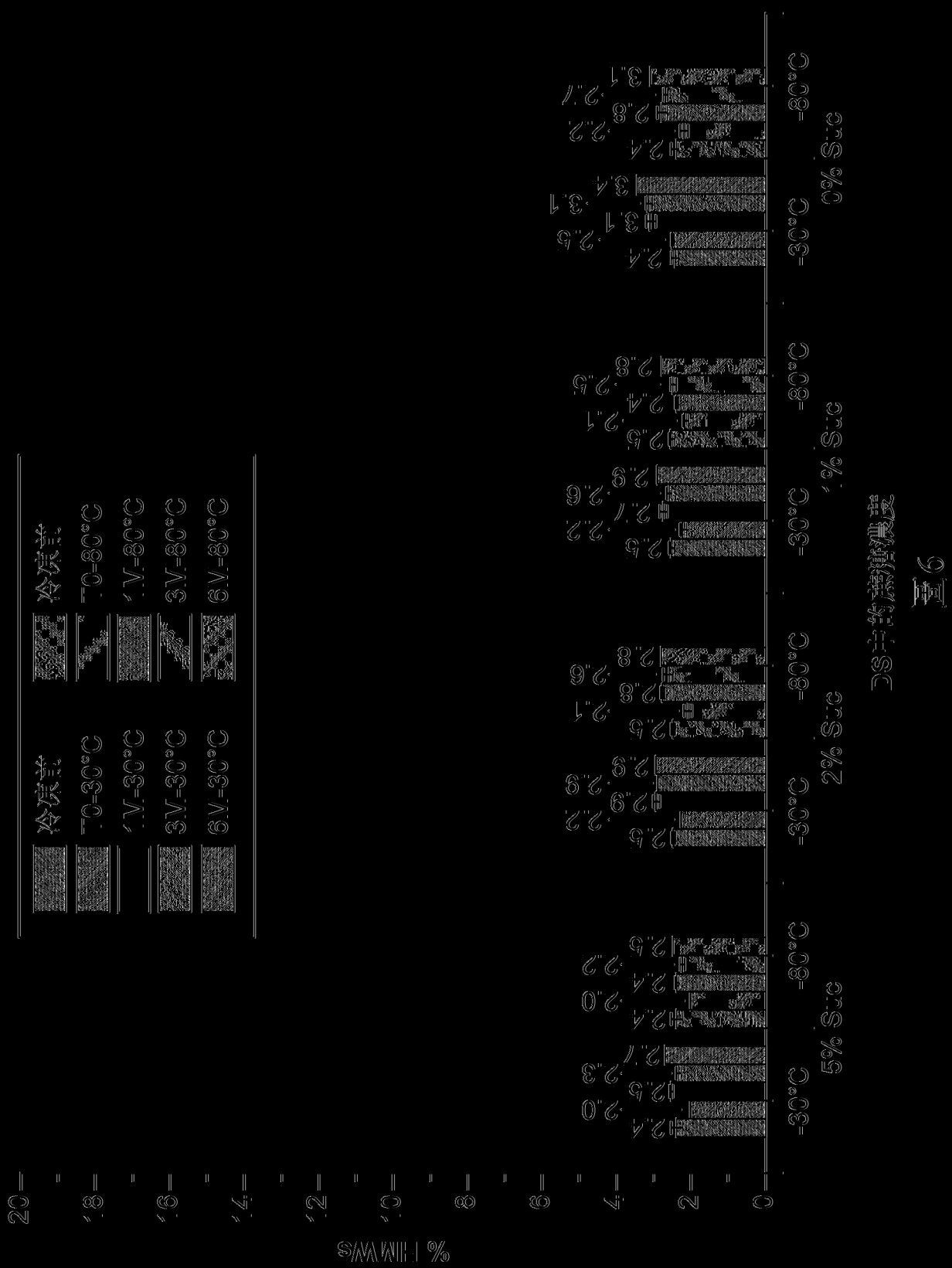
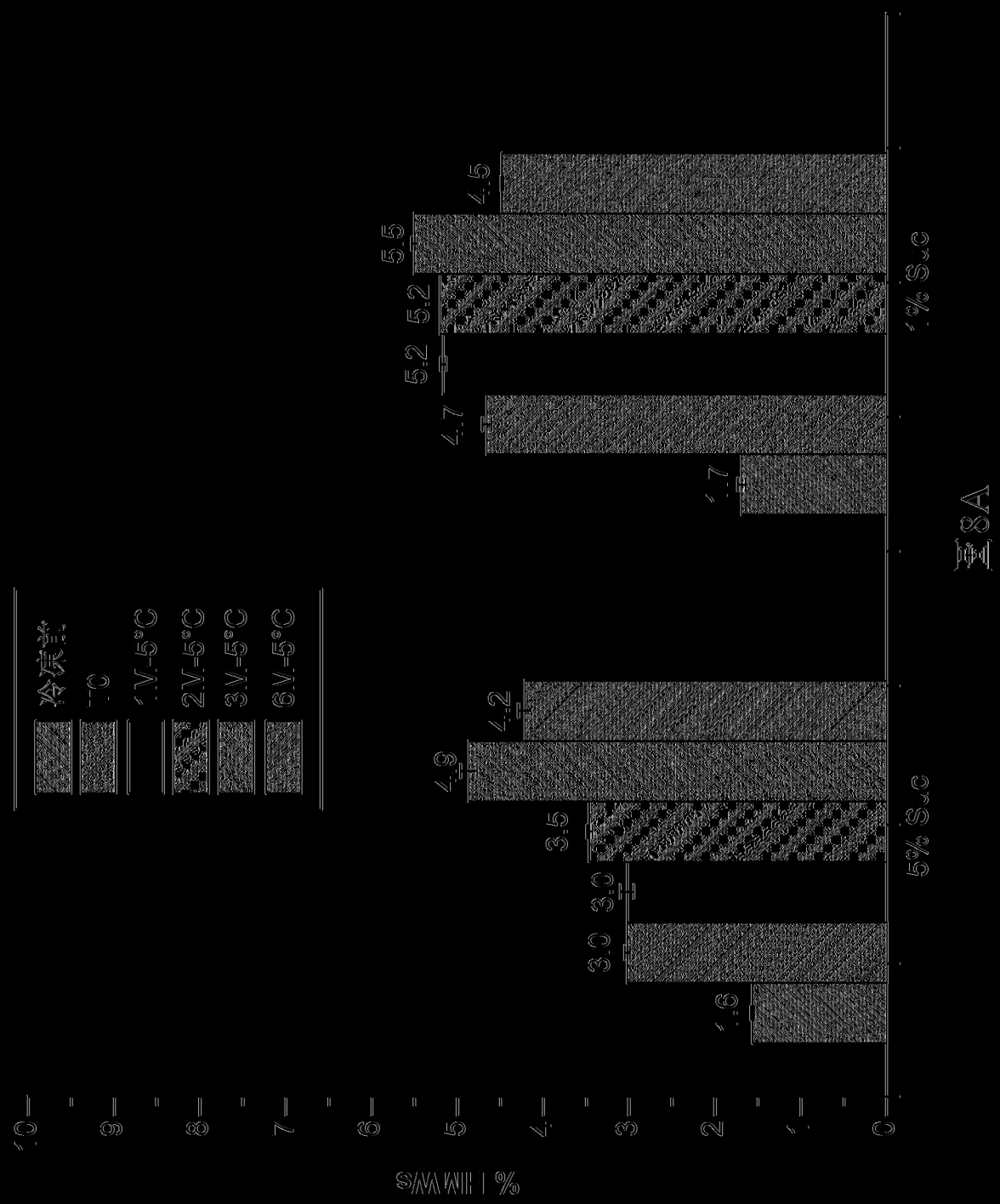


圖 21

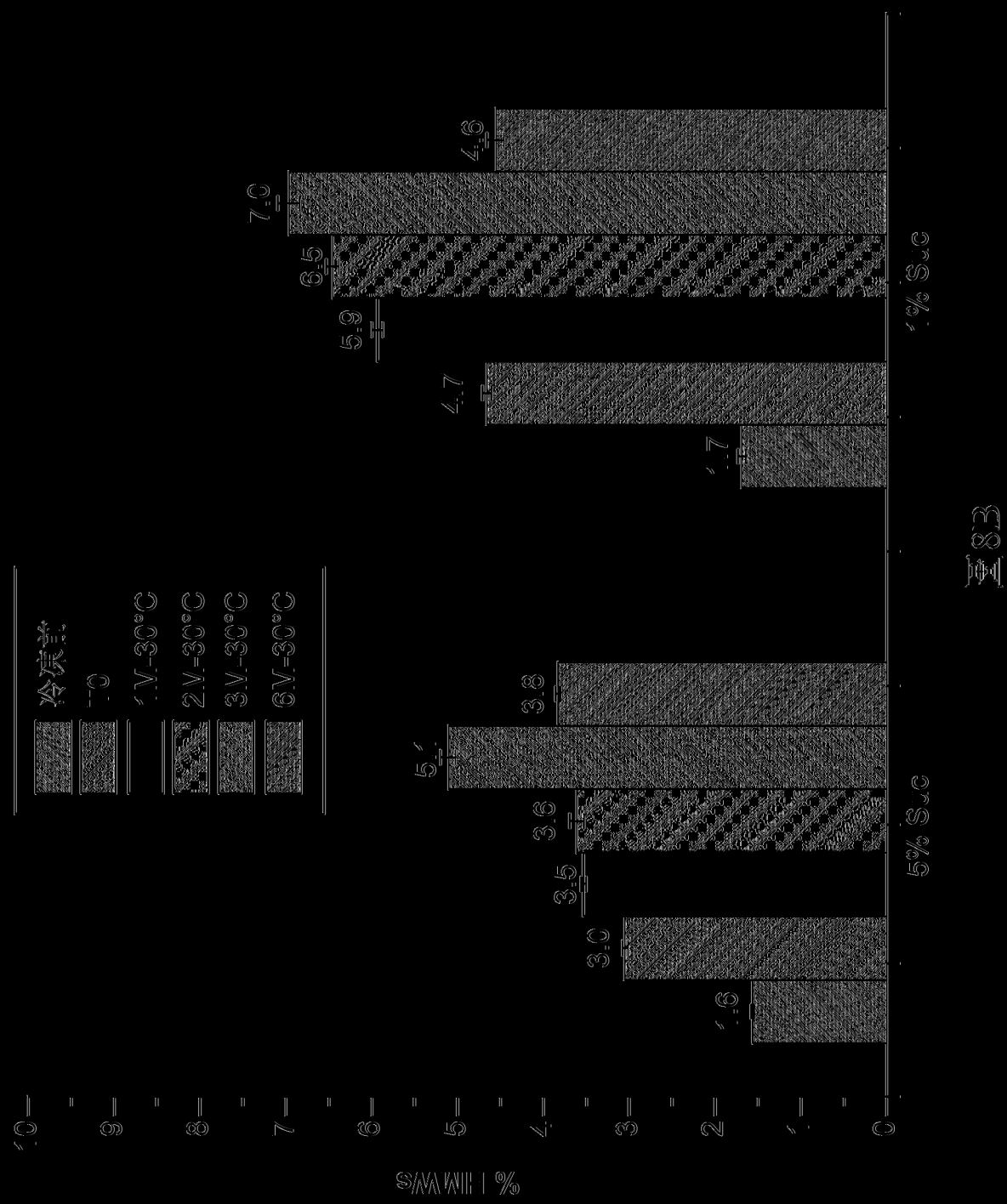


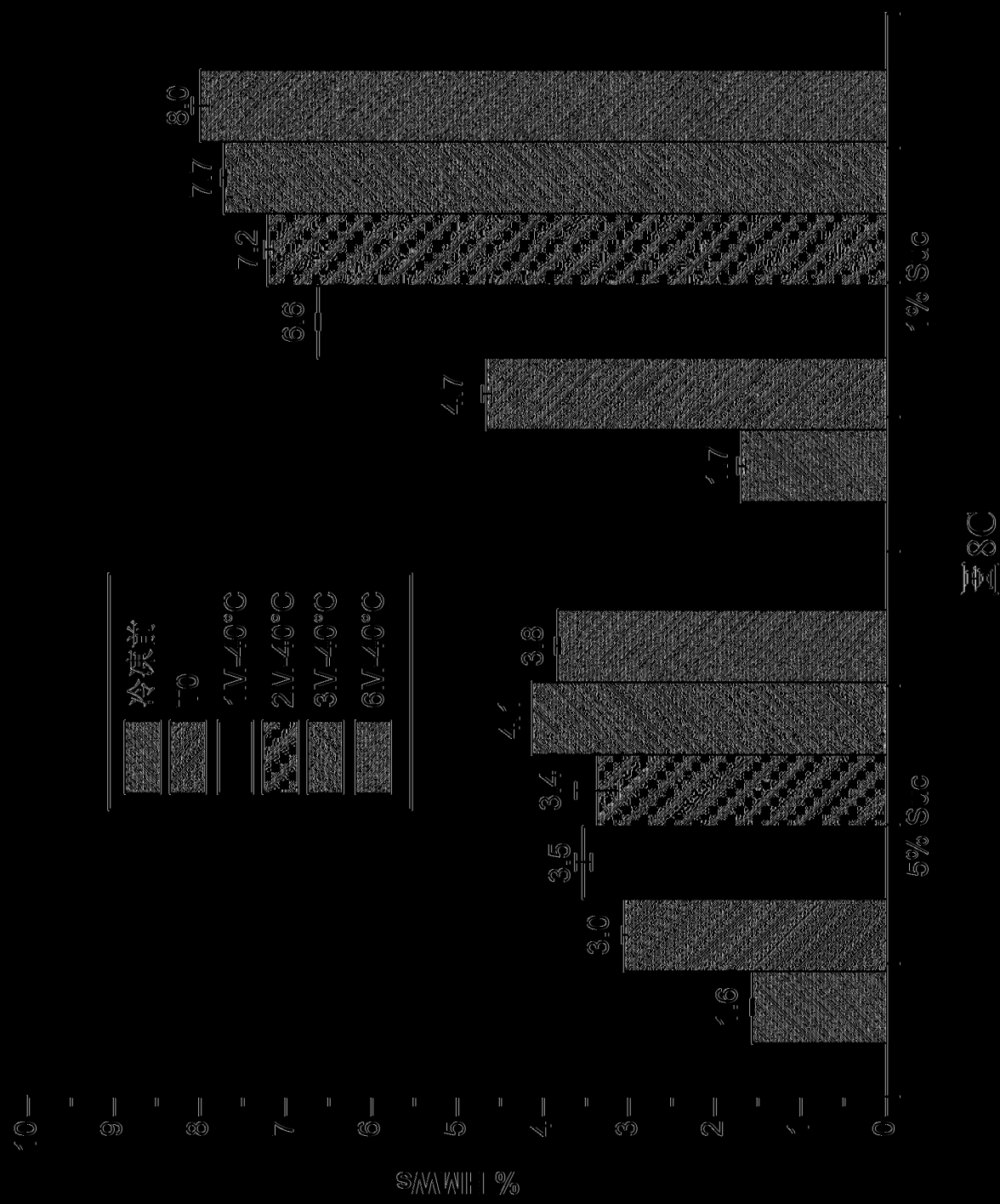


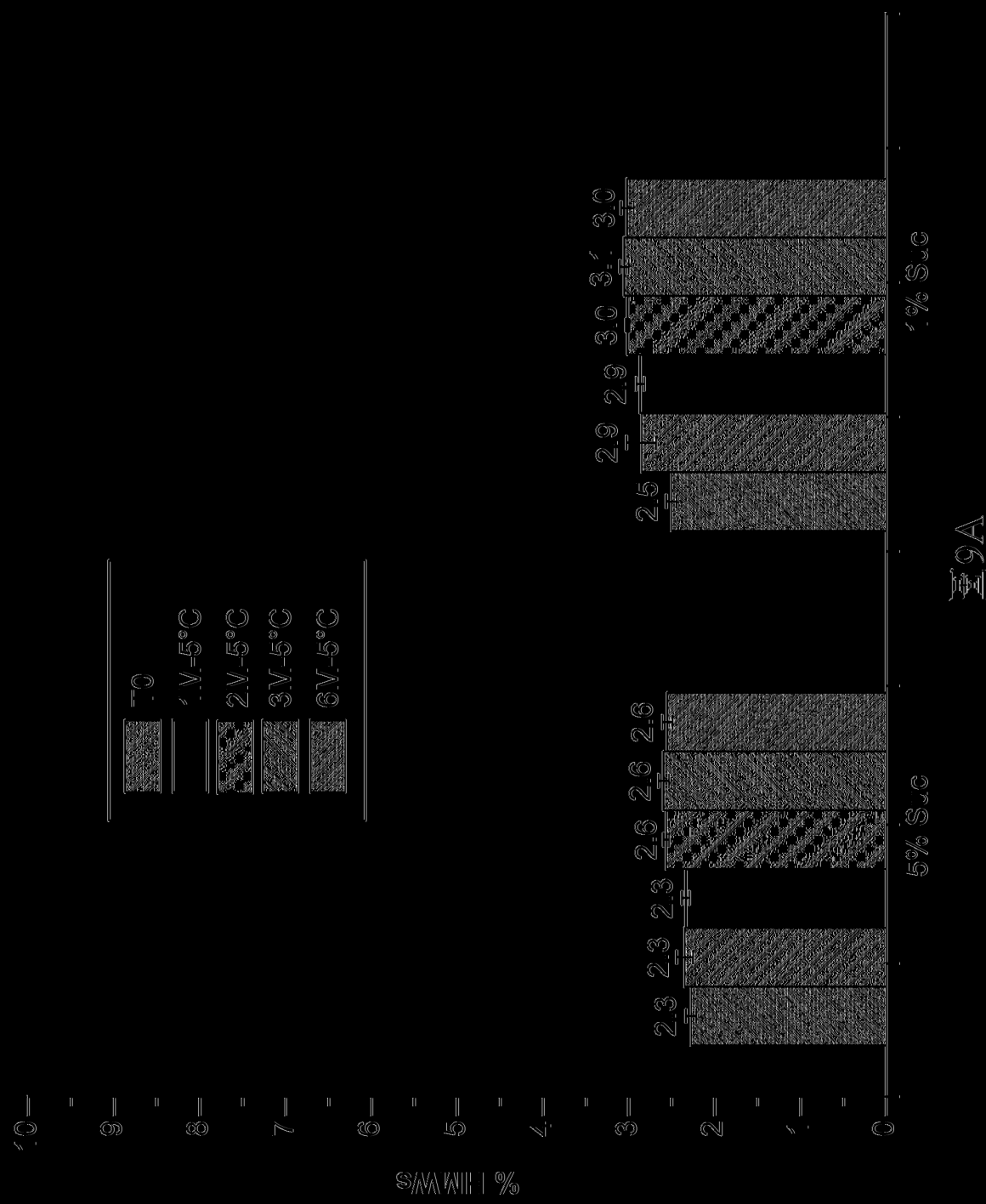


5% S.C

5% S.C







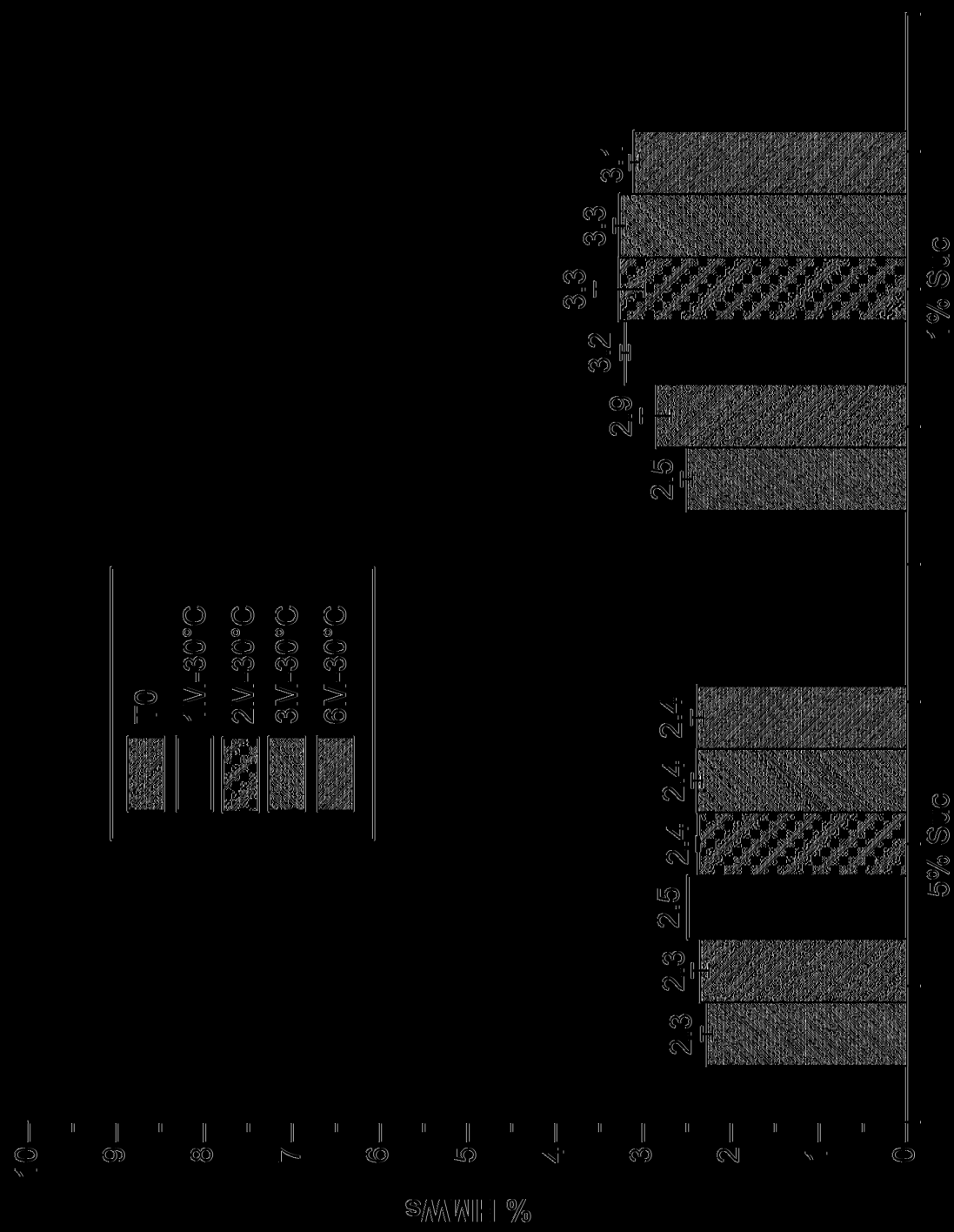
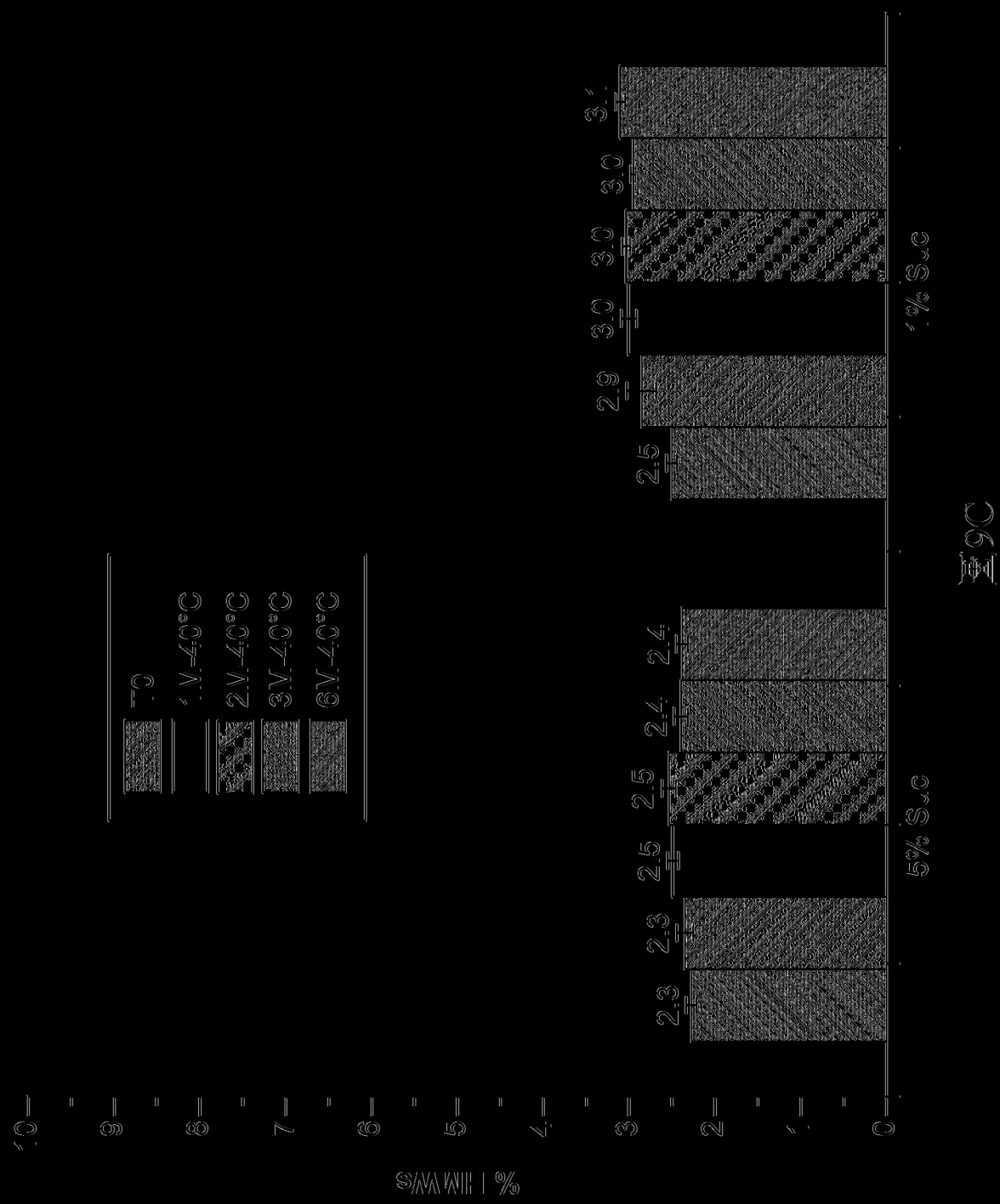
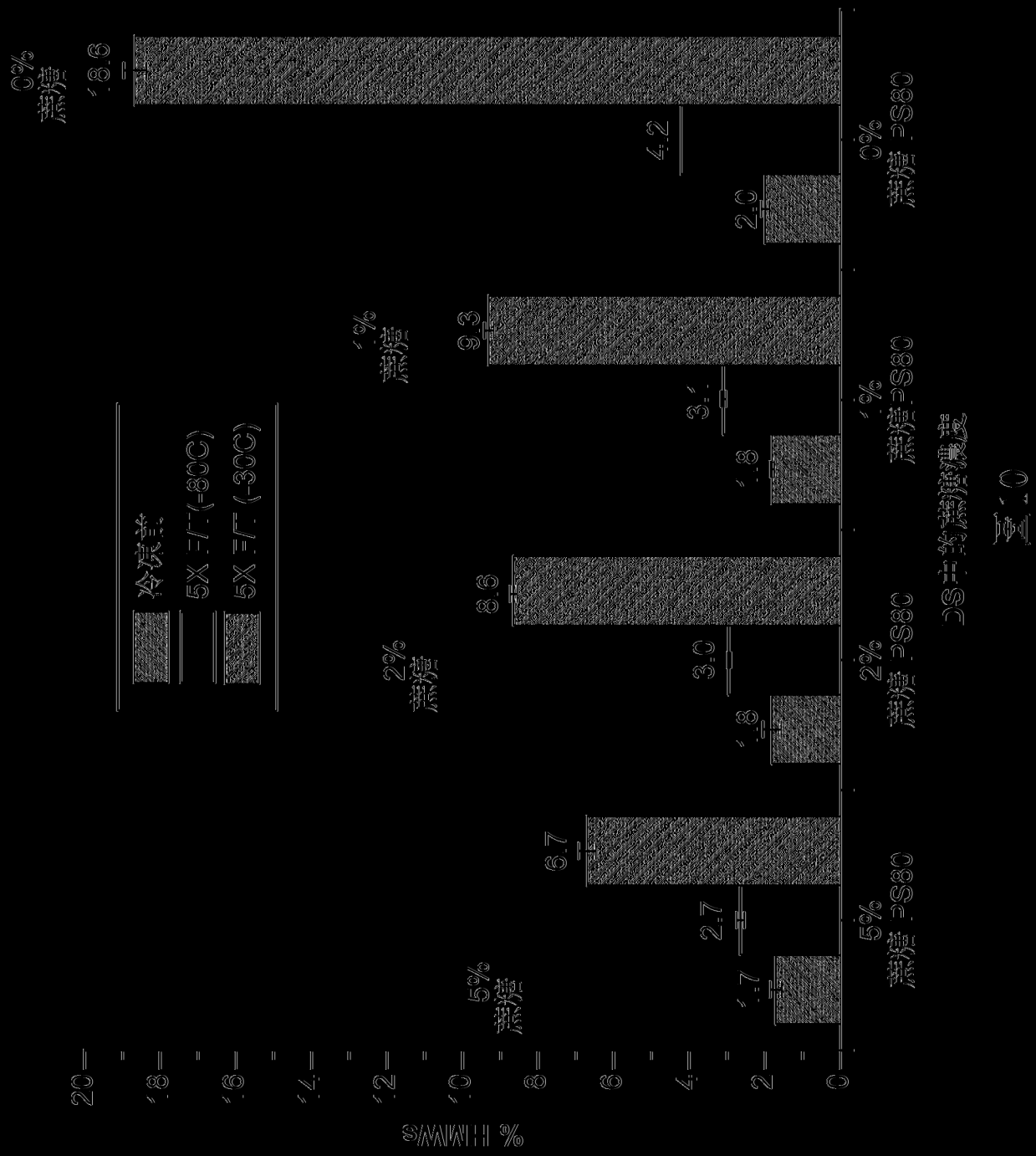
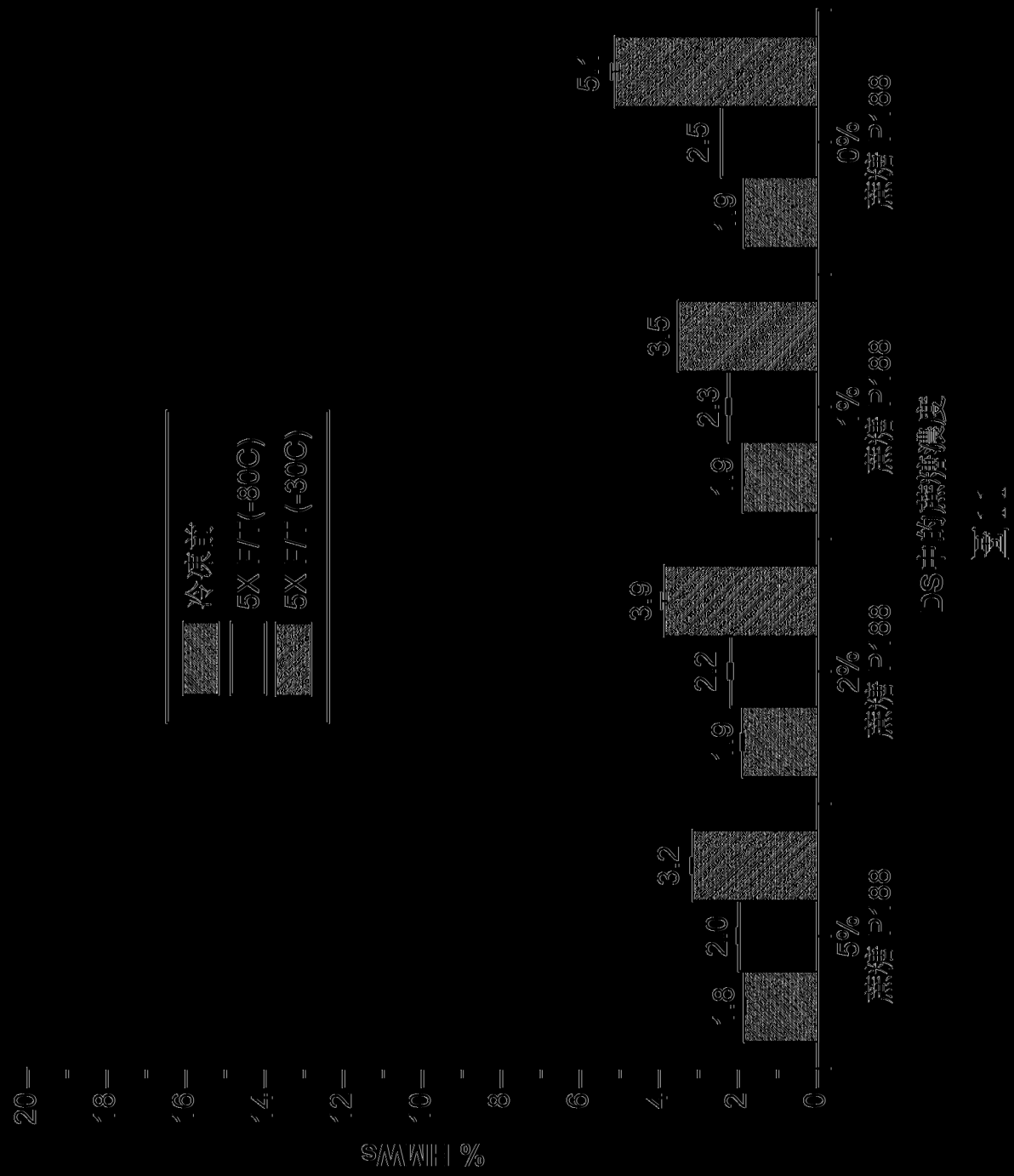


圖 93







7.5 =

7.4 =

7.3 =

7.2 =

7.1 =

7.0 =

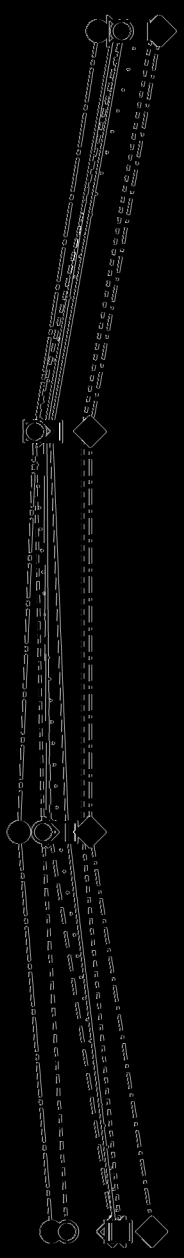
6.9 =

6.8 =

6.7 =

6.6 =

6.5 =



—□—	1% S.U.C 3'880	=	◇	=	2% S.U.C 3'880	..□..	5% S.U.C 3'880
---△---	0% S.U.C 3'888	---	▽---	1% S.U.C 3'888	---	0=2% S.U.C 3'888	
---○---	5% S.U.C 3'888	---	◇---	0% S.U.C 3'880			

○	1X	3X	5X
冷熱-無効-無効			
3			

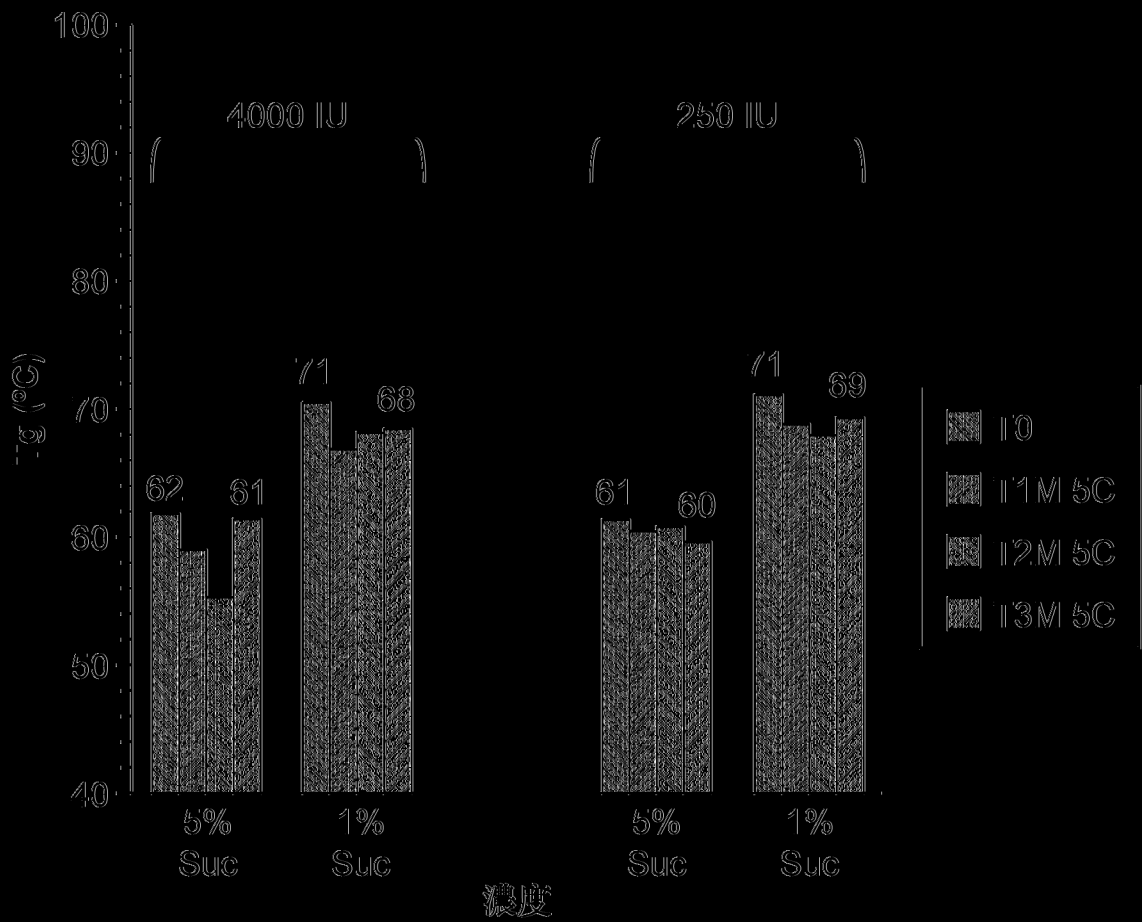


圖16A

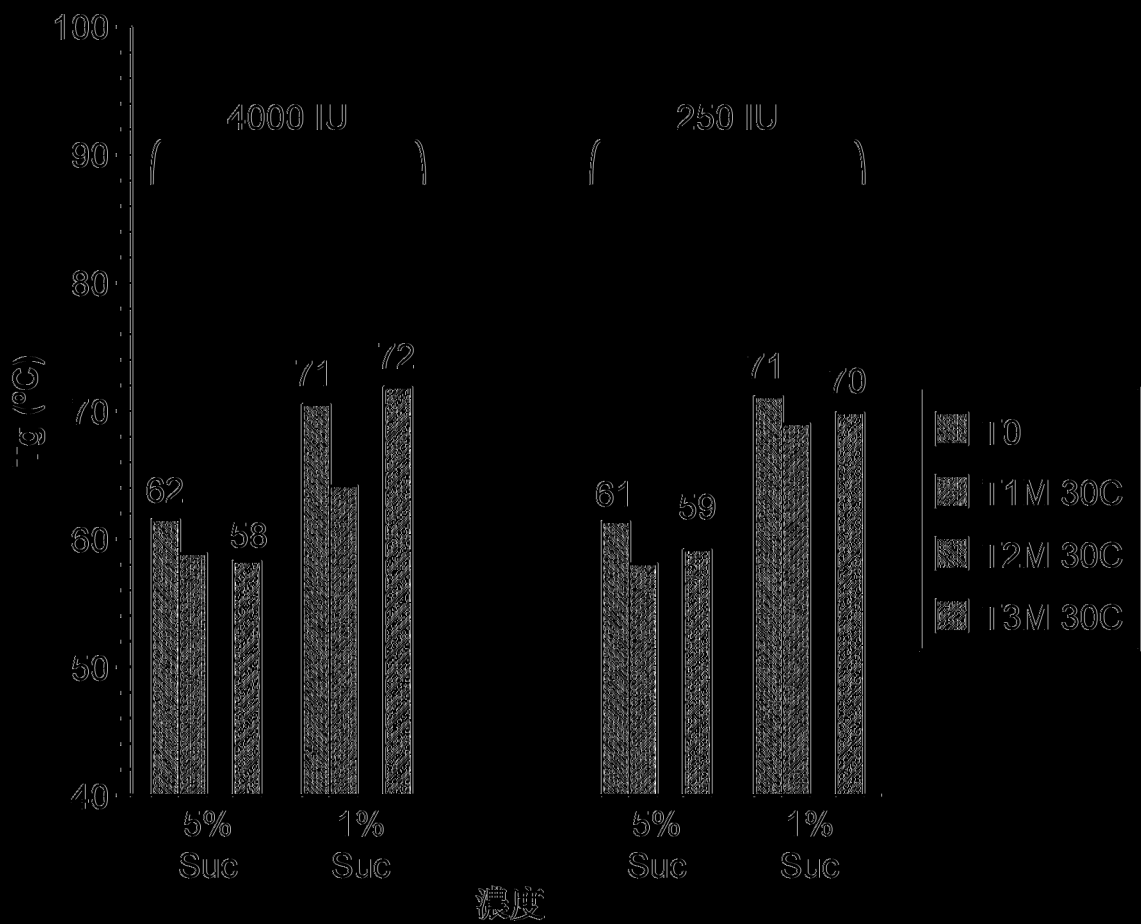
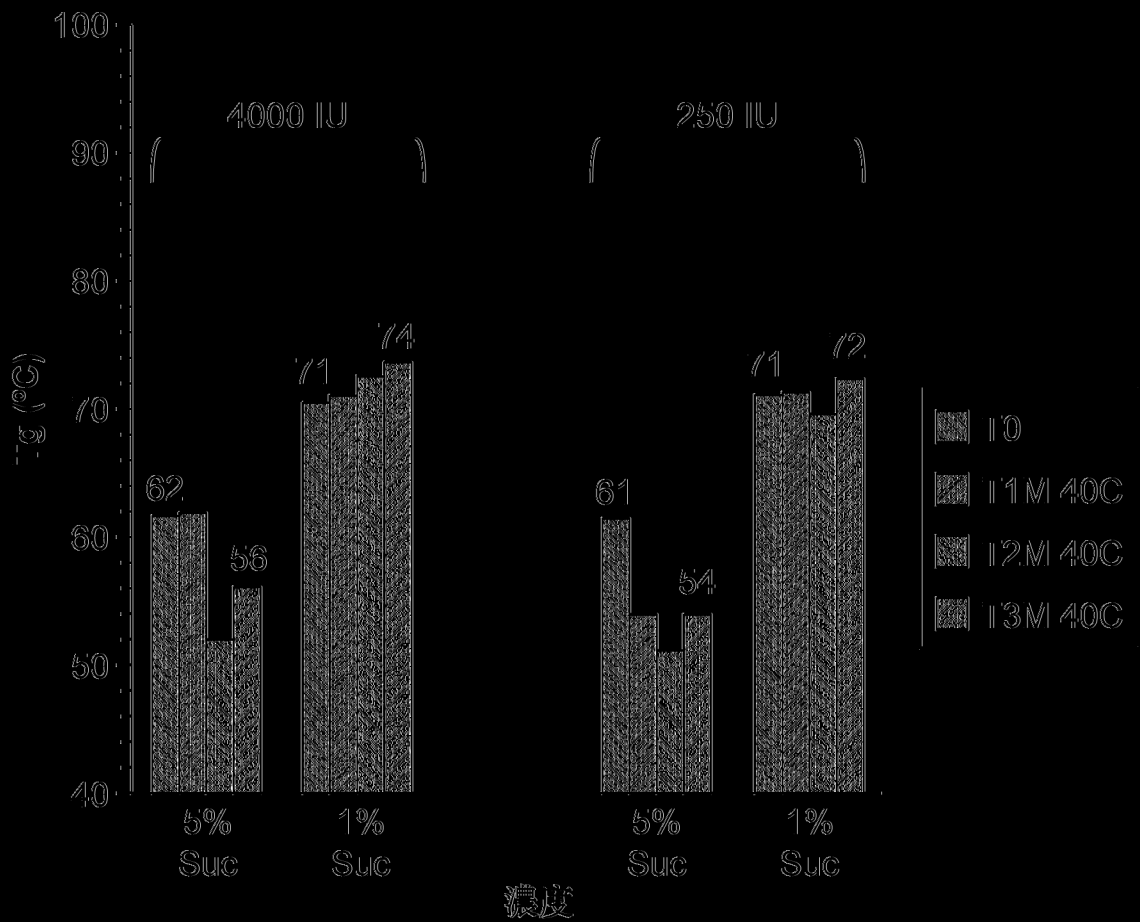


圖 16B



濃度
圖 16C

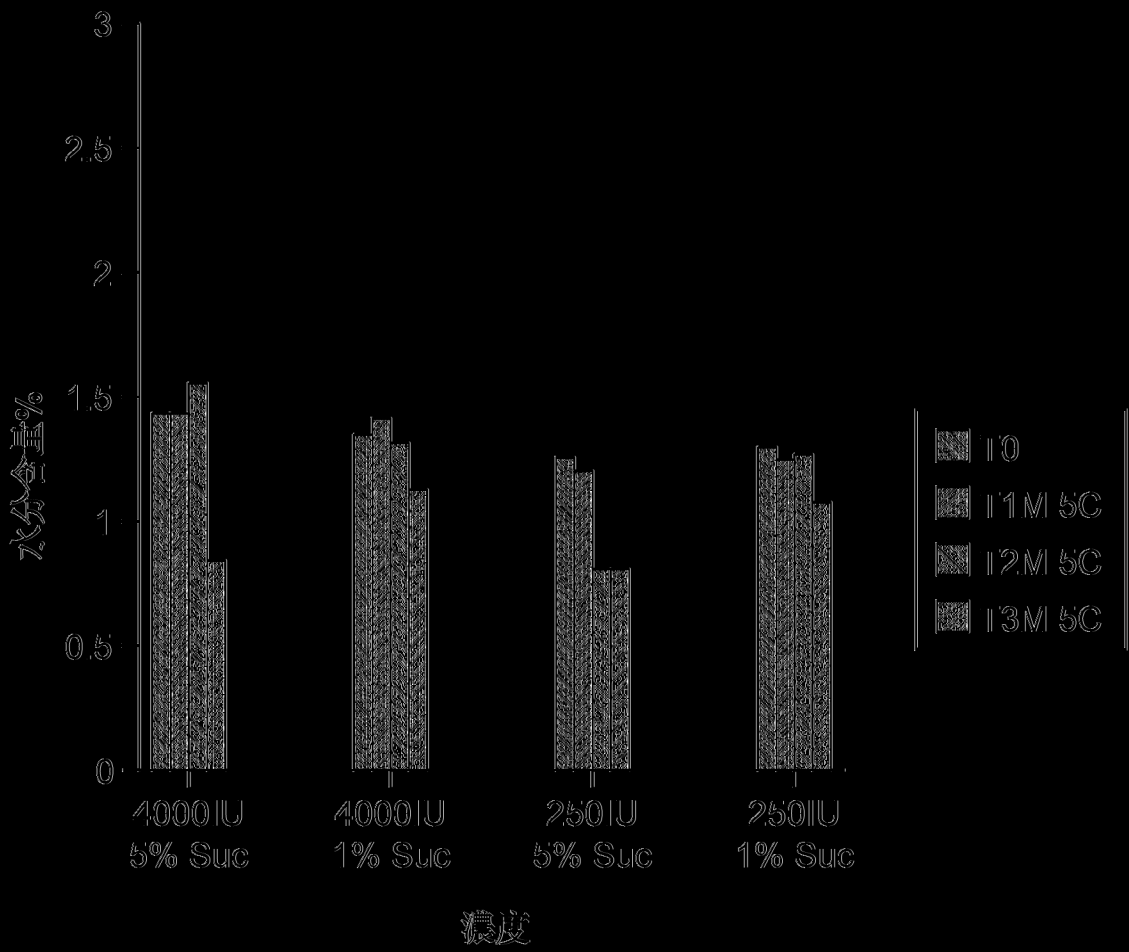


圖18A

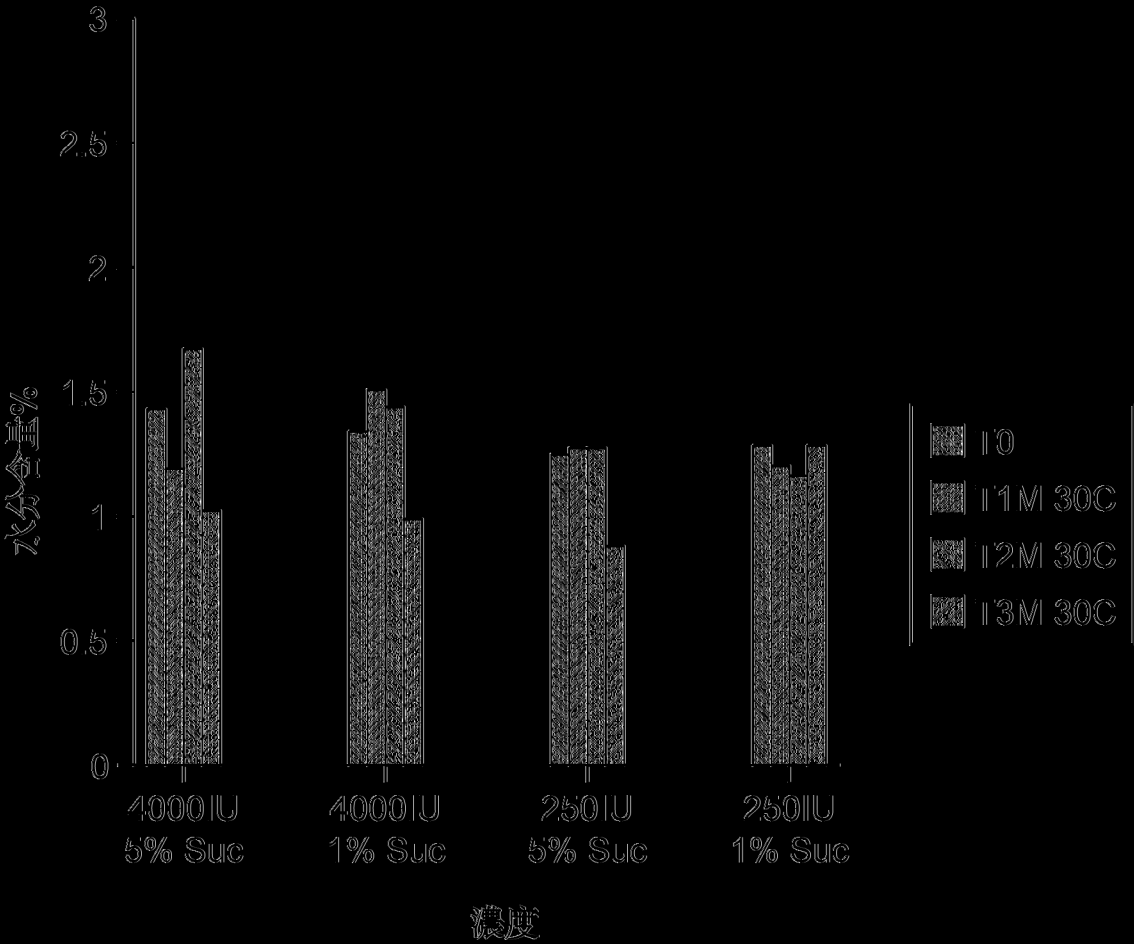
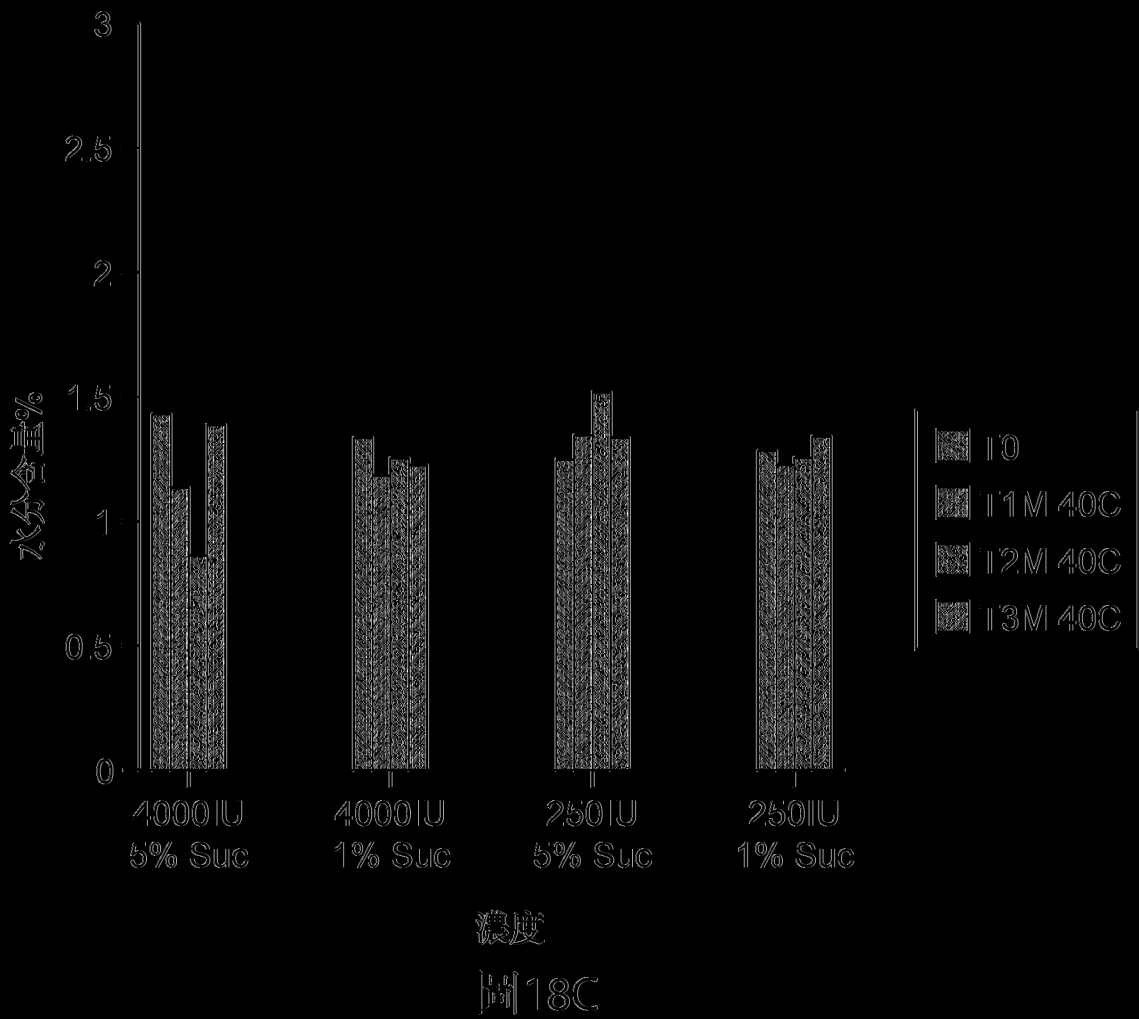


圖 18B



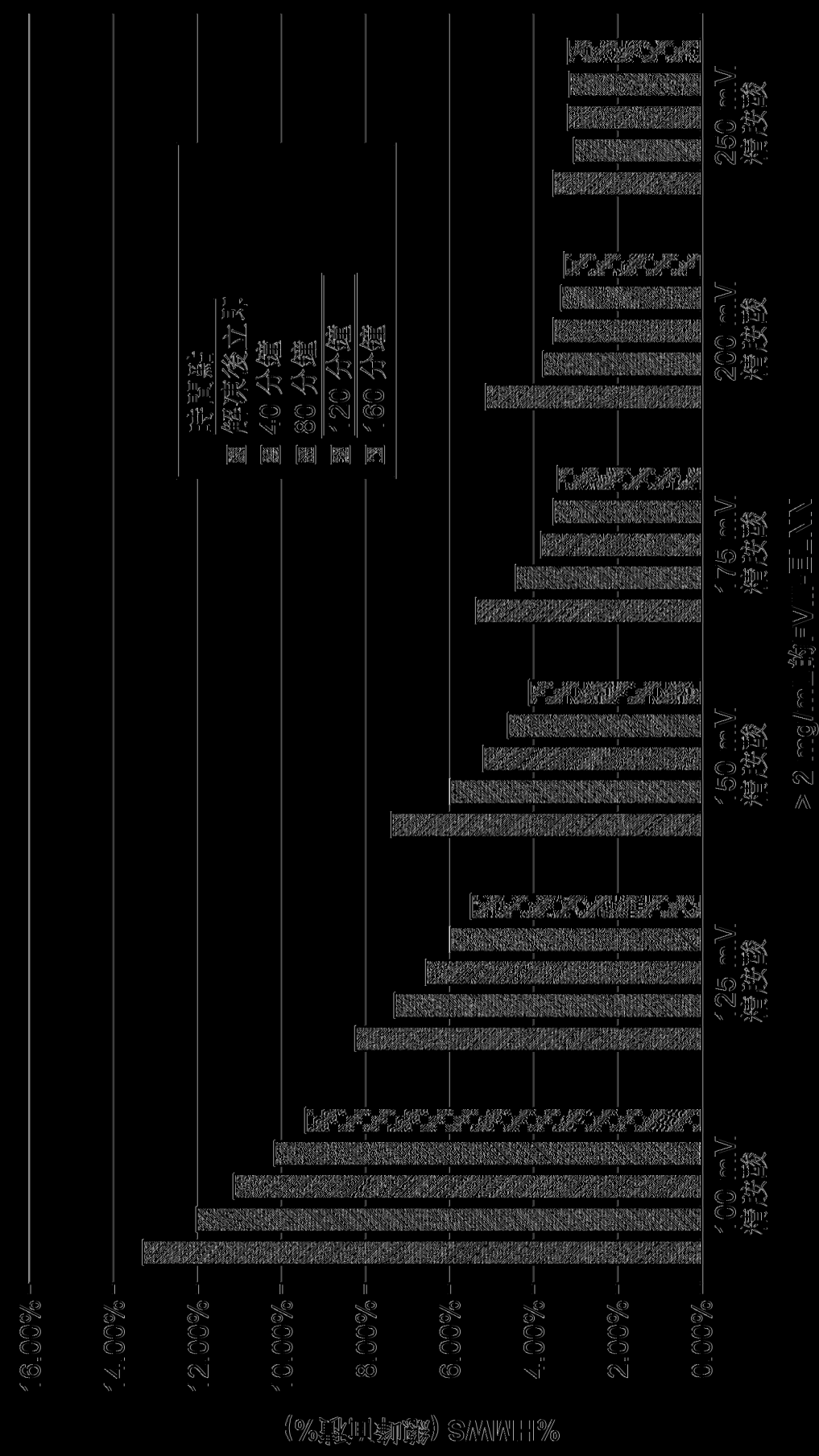


圖 9

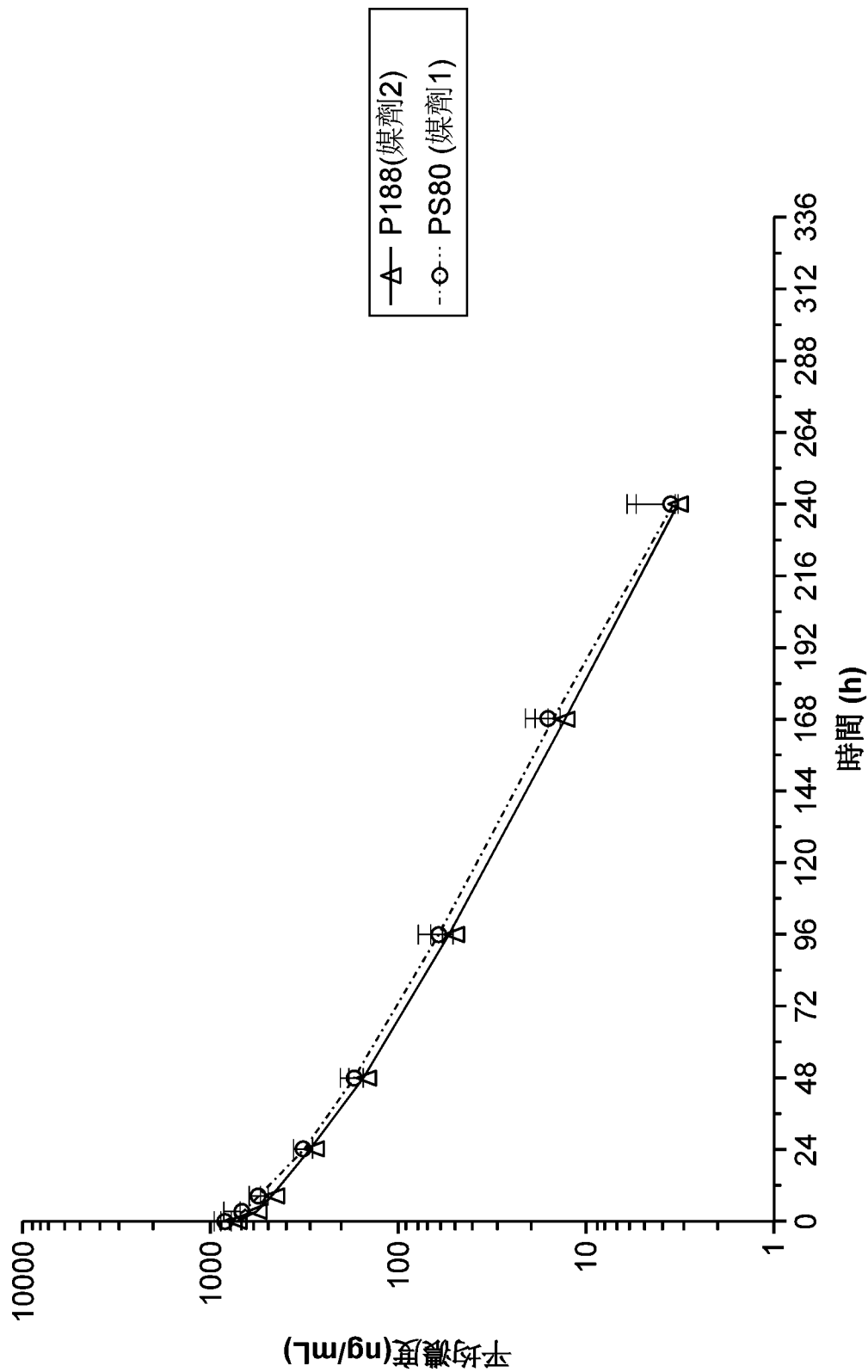


圖 20

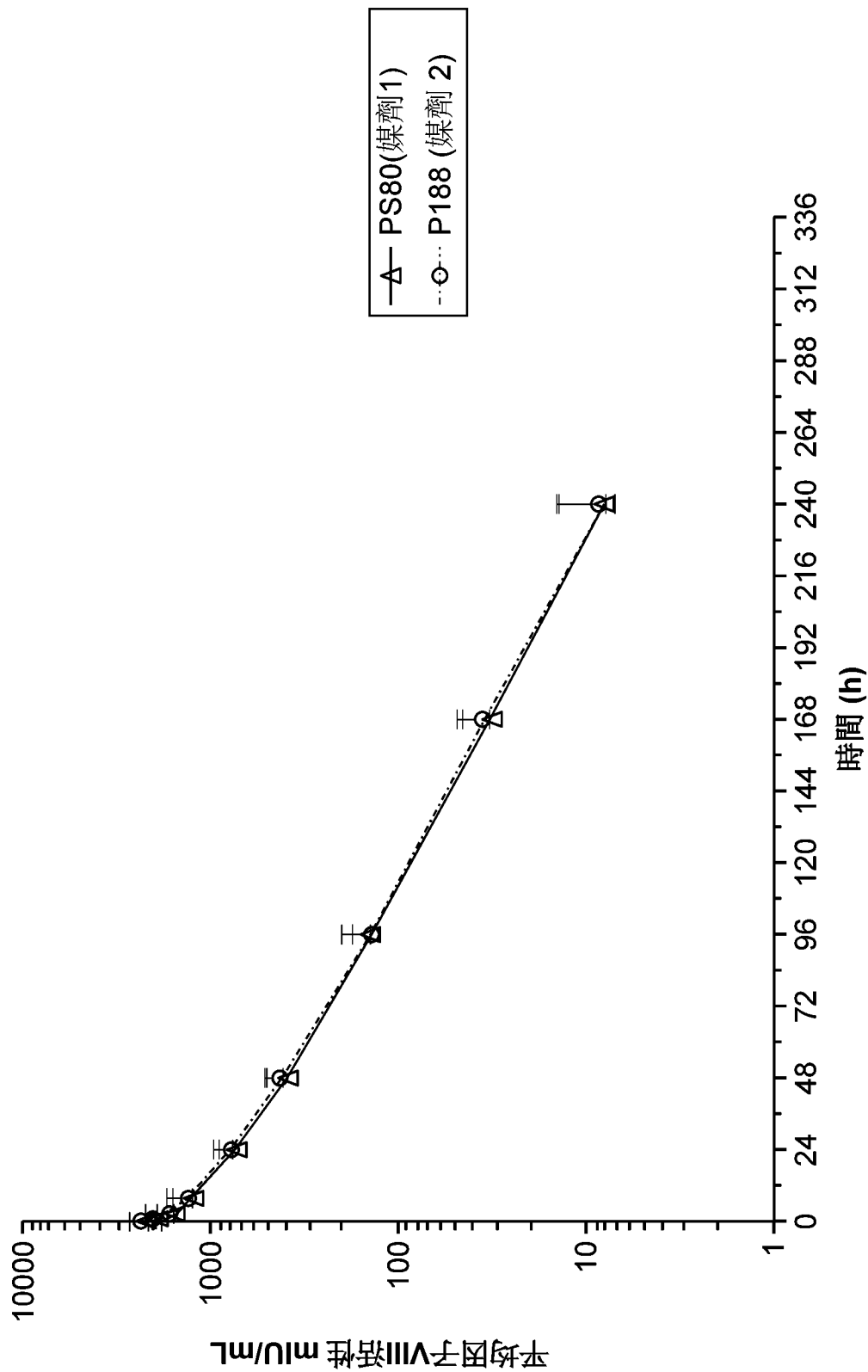


圖21