



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108210889 A

(43)申请公布日 2018.06.29

(21)申请号 201810079423.5

(74)专利代理机构 上海华诚知识产权代理有限公司 31300

(22)申请日 2012.06.11

代理人 汤国华

(30)优先权数据

61/495,884 2011.06.10 US

61/511,901 2011.07.26 US

61/523,790 2011.08.15 US

(51)Int.Cl.

A61K 38/36(2006.01)

A61K 38/37(2006.01)

A61P 7/04(2006.01)

(62)分案原申请数据

201280038870.7 2012.06.11

(71)申请人 百深有限责任公司

地址 瑞士楚格市

申请人 百深公司

(72)发明人 F·沙伊芙林格 P·图雷切克

B·埃文斯汀 Y·W·王

M·T·休特

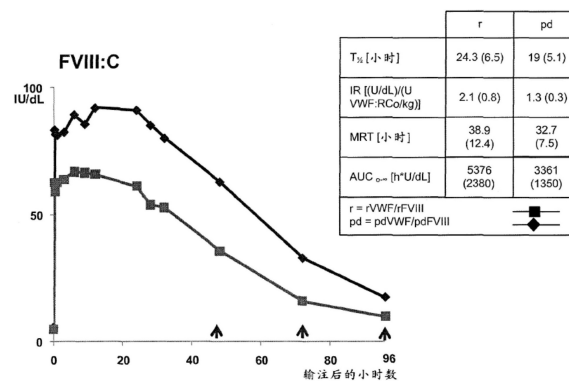
权利要求书1页 说明书103页 附图23页

(54)发明名称

通过施用重组VWF治疗凝血疾病

(57)摘要

本发明提供通过单独地施用重组冯·威利布兰德因子或将其与因子VIII结合施用而治疗包括血友病和冯·威利布兰德病的凝血疾病的方法。



1. 一种用于治疗对其有需要的受试者中的冯·威利布兰德病或甲型血友病的方法,所述方法包括:

向所述受试者施用重组冯·威利布兰德因子(rVWF),使得因子VIII半衰期与施用血浆源冯·威利布兰德因子的受试者相比得以延长,其中所述rVWF为高分子量VWF多聚体组合物,其包含至少20%的VWF十聚体或更高级的多聚体,并且其中所述rVWF具有比血浆源冯·威利布兰德因子更高的比活性。

通过施用重组VWF治疗凝血疾病

[0001] 本申请是中国专利申请《通过施用重组VWF治疗凝血疾病》的分案申请,原申请的申请号为201280038870.7,申请日为2012年06月11日。

[0002] 发明背景

[0003] 诸如冯·威利布兰德病(VWD)和血友病的凝血疾病通常因凝血级联中的缺陷所致。“冯·威利布兰德病(von Willebrand Disease)”是指一组由冯·威利布兰德因子的缺陷所致的疾病。冯·威利布兰德因子有助于血小板聚在一起并粘附到血管壁,这是正常凝血的必要条件。甲型血友病是指因子VIII活性的缺陷,而乙型血友病是指因子IX缺陷。这些凝血病的当前治疗包括使用含有正常凝血因子的药物制剂的替代疗法。

[0004] VWD和甲型血友病患者中的替代疗法涉及通过静脉输注反复施用含有正常凝血因子的制剂,这会对这些患者的生命构成沉重的负担,尤其是当难以实现静脉通路时。如果能够降低输注频率将是有利的。一种潜在可行的疗法是通过与诸如冯·威利布兰德因子(VWF)的第二分子的缔合而稳定因子VIII,结果是因子VIII的血浆半衰期得以延长。

[0005] VWF是一种糖蛋白,它以一系列大小从约500至20,000kD的多聚体形式在血浆中循环。已经克隆了VWF的全长cDNA;该多肽对应于全长前原VWF(Eikenboom等人(1995) Haemophilia 1,77-90)的第23至764位氨基酸残基。多聚体形式的VWF由通过二硫键连接在一起的250kD的多肽亚单位组成。VWF介导最初的血小板与受损血管壁内皮下膜的粘附,其中较大的多聚体表现出增强的止血活性。多聚VWF通过VWF的A1结构域中的相互作用结合到血小板表面糖蛋白Gp1b α ,从而有利于血小板粘附。VWF上的其他位点介导与血管壁的结合。因此,VWF在血小板与血管壁之间形成桥联,这对高剪切条件下的血小板粘附和初期止血必不可少。通常,内皮细胞分泌较大的多聚形式的VWF,而具有较低分子量的那些形式的VWF则由蛋白水解裂解产生。极大分子质量的多聚体储存在内皮细胞的韦伯潘力氏小体(Weibel-Pallade body)中,并在诸如凝血酶和组胺的激动剂刺激下释放。

[0006] FVIII药代动力学取决于VWF水平得到多项之前的观察结果的支持。由于降低的VWF蛋白水平或降低的FVIII结合亲和力而导致的冯·威利布兰德病(VWD)中的FVIII结合活性降低导致内源性FVIII的稳态水平降低(在Castaman等人, Disorders of Hemostasis 88(1):94-108(2003)中有所概述),并且改善VWF的存活已被提出作为改善FVIII稳定性的可行策略(Denis等人, Thromb Haemost. 2008Feb;99(2):271-8; Turecek等人, Blood, 2006, 108(11):Abstract 1002)。在重症甲型血友病患者之中,输注前VWF水平与输注FVIII的半衰期之间的相关性已由Fijnvandraat及其同事证实(Fijnvandraat等人, Br J Haematol. 1995Oct;91(2):474-6)。在该项研究中,与具有正常VWF水平的患者中12.5小时的平均值相比,据观察,达平均VWF水平的200-300%的患者的FVIII半衰期为15-29小时。在另一项研究中,经证实,0型血患者具有与A型血患者(19.7小时)相比明显更低的VWF水平和更短的FVIII半衰期(15.3小时)(Vlot等人, Thromb Haemost. 2000Jan;83(1):65-9)。已表明,化学修饰的VWF延长rFVIII的存活(Turecek等人, J. Thromb. Haemost. 2007Jul 9;5(2),摘要可见于:<http://www.blackwellpublishing.com/isth2007/abstract.asp?id=64898>)。因此,共同施用rVWF和rFVIII是治疗诸如冯·威利布兰德病和甲型血友病的凝血

疾病的可行策略。

[0007] 发明概述

[0008] 因此,本发明提供通过向对其有需要的受试者单独地施用重组冯·威利布兰德因子(rVWF)或将其与重组因子VIII(rFVIII)结合施用而结果是因子VIII的体内半衰期得以延长以治疗凝血疾病的方法和组合。

[0009] 在一个方面,本发明提供用于治疗对其有需要的受试者中的冯·威利布兰德病或甲型血友病的方法,该方法包括:向受试者施用重组冯·威利布兰德因子(rVWF),使得因子VIII半衰期与施用血浆源冯·威利布兰德因子的受试者相比得以延长,其中rVWF为高分子量VWF多聚体组合物,其包含至少20%的VWF十聚体或更高级的多聚体,并且其中rVWF具有比血浆源冯·威利布兰德因子更高的比活性。

[0010] 在另外的实施方案中并根据以上内容,本发明的方法包括向受试者共同施用重组冯·威利布兰德因子(rVWF)和重组因子VIII(rFVIII)。

[0011] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,以单一组合物的形式一起施用rVWF和rFVIII。

[0012] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,向受试者每剂施用1.0IU/kg VWF:RCo至150IU/kg VWF:RCo。

[0013] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,向受试者每剂施用2IU/kg VWF:RCo至50IU/kg VWF:RCo。

[0014] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,向受试者每剂施用5IU/kg VWF:RCo至40IU/kg VWF:RCo。

[0015] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,向受试者每剂施用10IU/kg VWF:RCo至20IU/kg VWF:RCo。

[0016] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,用于本发明方法的rVWF通过用弗林蛋白酶(Furin)处理而体外成熟。

[0017] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,rVWF通过在中国仓鼠卵巢中表达(CHO细胞培养)而产生。

[0018] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,rFVIII和rVWF通过在相同的细胞培养中表达而产生。

[0019] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,向受试者每隔一天不超过一次施用rVWF。

[0020] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,向受试者一周不超过两次施用rVWF。

[0021] 在另外的方面并根据以上任一个,高分子量VWF多聚体组合物将至少20%的VWF十聚体或更高级的多聚体在施用后维持至少3小时。

[0022] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,因子VIII半衰期延长约5小时。

[0023] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,因子VIII半衰期延长至少12小时。

[0024] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,因子VIII半衰期延长至少24小时。

[0025] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,因子VIII半衰期延长至少36小时。

[0026] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,因子VIII半衰期延长至少48小时。

[0027] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,其中因子VIII半衰期延长至少72小时。

[0028] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用给受试者的FVIII促凝血活性(IU FVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率在2:1与1:4之间。

[0029] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用给受试者的FVIII促凝血活性(IU FVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率在3:2与1:3之间。

[0030] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用给受试者的FVIII促凝血活性(IU FVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率在1:1与1:2之间。

[0031] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用给受试者的FVIII促凝血活性(IU FVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的23比率为约3:4。

[0032] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,rVWF具有约20-150mU/ μ g的比活性。

[0033] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,高分子量VWF多聚体组合物包含至少30%的VWF十聚体或更高级的多聚体。

[0034] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,高分子量VWF多聚体组合物包含至少40%的VWF十聚体或更高级的多聚体。

[0035] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,高分子量VWF多聚体组合物包含至少50%的VWF十聚体或更高级的多聚体。

[0036] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,高分子量VWF多聚体组合物包含至少60%的VWF十聚体或更高级的多聚体。

[0037] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,高分子量VWF多聚体组合物包含至少70%的VWF十聚体或更高级的多聚体。

[0038] 在另外的方面并根据以上任一个,本发明提用于治疗对其有需要的受试者中的甲型血友病或冯·威利布兰德病的方法,该方法包括:向受试者施用重组冯·威利布兰德因子(rVWF),使得因子VIII半衰期与施用血浆源冯·威利布兰德因子的受试者相比得以延长,其中:(a) rVWF具有比血浆源冯·威利布兰德因子中更高的比活性,其中rVWF的比活性为约20-150mU/ μ g;并且(b) FVIII半衰期是施用血浆源冯·威利布兰德因子的受试者中的FVIII半衰期的至少约1.5倍。

[0039] 在另外的方面并根据以上任一个,本发明提用于治疗对其有需要的受试者中的甲型血友病或冯·威利布兰德病的方法,该方法包括:向受试者施用重组冯·威利布兰德因子(rVWF),使得因子VIII半衰期与施用血浆源冯·威利布兰德因子的受试者相比得以延长,其中:(a) rVWF是包含至少20%的VWF十聚体或更高级的多聚体的高分子量VWF多聚体组合物,(b) rVWF具有比血浆源冯·威利布兰德因子中更高的比活性,其中rVWF的比活性为至少约20-150mU/ μ g;并且(c) FVIII半衰期是施用血浆源冯·威利布兰德因子的受试者中的FVIII半衰期的至少约1.5倍。

[0040] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用rVWF后24小时受试者血浆中的因子VIII促凝血活性(FVIII:C)的水平为施用后1小时存在于血浆中的FVIII:C活性水平的至少90%。

[0041] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用后24小时受试者血浆中的因子VIII促凝血活性(FVIII:C)的水平为施用后1小时存在于血浆中的FVIII:C活性水平的至少100%。

[0042] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用后36小时受试者血浆中的因子VIII

促凝血活性 (FVIII:C) 的水平为施用后1小时存在于血浆中的FVIII:C活性水平的至少80%。

[0043] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用后48小时受试者血浆中的因子VIII促凝血活性 (FVIII:C) 的水平为施用后1小时存在于血浆中的FVIII:C活性水平的至少50%。

[0044] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,更高级的rVWF多聚体在施用后稳定至少6小时。

[0045] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,更高级的rVWF多聚体在施用后稳定至少12小时。

[0046] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,更高级的rVWF多聚体在施用后稳定至少18小时。

[0047] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,更高级的rVWF多聚体在施用后稳定至少24小时。

[0048] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,更高级的rVWF多聚体在施用后稳定至少36小时。

[0049] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,更高级的rVWF多聚体在施用后稳定至少48小时。

[0050] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,更高级的rVWF多聚体在施用后稳定至少72小时。

[0051] 在另外的方面并根据以上任一个,本发明提供用于治疗对其有需要的受试者中的甲型血友病或冯·威利布兰德病的方法,该方法包括:向受试者施用重组冯·威利布兰德因子 (rVWF)。

[0052] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,该方法包括向受试者共同施用重组因子VIII (rFVIII) 和重组冯·威利布兰德因子 (rVWF)。

[0053] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,以单一组合物的形式一起施用rFVIII和rVWF。

[0054] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用给受试者的rFVIII促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率在2:1与1:4之间。

[0055] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用给受试者的rFVIII促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率在3:2与1:3之间。

[0056] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用给受试者的rFVIII促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率在1:1与1:2之间。

[0057] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用给受试者的rFVIII促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率约为3:4。

[0058] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,将rVWF通过用弗林蛋白酶处理而体外成熟。

[0059] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,将rVWF在哺乳动物细胞培养中表达。

[0060] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,将rFVIII在哺乳动物细胞培养中表达。

[0061] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,哺乳动物培养包括CHO细胞。

- [0062] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,将rFVIII和rVWF在相同的培养中共表达。
- [0063] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,将rFVIII和rVWF共同纯化。
- [0064] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,将rFVIII和rVWF单独纯化。
- [0065] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,将rFVIII/rVWF复合物在施用前复溶。
- [0066] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,将rVWF在复溶rFVIII/rVWF复合物前用弗林蛋白酶处理。
- [0067] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,将复溶的rFVIII/rVWF复合物用弗林蛋白酶处理。
- [0068] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,弗林蛋白酶为重组弗林蛋白酶。
- [0069] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,向受试者每天不超过一次施用rVWF。
- [0070] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,向受试者每隔一天不超过一次施用rVWF。
- [0071] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,向受试者每隔两天不超过一次共同施用rVWF。
- [0072] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,向受试者每隔三天不超过一次施用rVWF。
- [0073] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,向受试者每剂施用1.5IU/kg FVIII:C至150IU/kg FVIII:C。
- [0074] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,向受试者每剂施用10IU/kg FVIII:C至100IU/kg FVIII:C。
- [0075] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,向受试者每剂施用25IU/kg FVIII:C至75IU/kg FVIII:C。
- [0076] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,向受试者每剂施用40IU/kg FVIII:C至60IU/kg FVIII:C。
- [0077] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用后24小时受试者血浆中的因子VIII促凝血活性(FVIII:C)的水平为施用后1小时存在于血浆中的FVIII:C活性水平的至少90%。
- [0078] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用后24小时受试者血浆中的因子VIII促凝血活性(FVIII:C)的水平为施用后1小时存在于血浆中的FVIII:C活性水平的至少100%。
- [0079] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用后36小时受试者血浆中的因子VIII促凝血活性(FVIII:C)的水平为施用后1小时存在于血浆中的FVIII:C活性水平的至少80%。
- [0080] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用后48小时受试者血浆中的因子VIII促凝血活性(FVIII:C)的水平为施用后1小时存在于血浆中的FVIII:C活性水平的至少50%。
- [0081] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用给受试者的rVWF具有包含至少10%的VWF十聚体或更高级的多聚体的HMW VWF多聚体组成。

[0082] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用给受试者的rVWF具有包含至少20%的VWF十聚体或更高级的多聚体的HMW VWF多聚体组成。

[0083] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用给受试者的rVWF具有包含至少30%的VWF十聚体或更高级的多聚体的HMW VWF多聚体组成。

[0084] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用给受试者的rVWF具有包含至少40%的VWF十聚体或更高级的多聚体的HMW VWF多聚体组成。

[0085] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,施用给受试者的rVWF具有包含至少50%的VWF十聚体或更高级的多聚体的HMW VWF多聚体组成。

[0086] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,更高级的rVWF多聚体在施用后在体外稳定至少3小时。

[0087] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,更高级的rVWF多聚体在施用后在体外稳定至少6小时。

[0088] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,其中更高级的rVWF多聚体在施用后在体外稳定至少12小时。

[0089] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,其中更高级的rVWF多聚体在施用后在体外稳定至少18小时。

[0090] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,更高级的rVWF多聚体在施用后在体外稳定至少24小时。

[0091] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,更高级的rVWF多聚体在施用后在体外稳定至少36小时。

[0092] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,其中更高级的rVWF多聚体在施用后在体外稳定至少48小时。

[0093] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,更高级的rVWF多聚体在施用后在体外稳定至少72小时。

[0094] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,内源性FVIII活性稳定至少12小时。

[0095] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,内源性FVIII活性稳定至少24小时。

[0096] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,内源性FVIII活性稳定至少36小时。

[0097] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,内源性FVIII活性稳定至少48小时。

[0098] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,内源性FVIII活性稳定至少72小时。

[0099] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,其中共同施用的rFVIII活性稳定至少12小时。

[0100] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,共同施用的rFVIII活性稳定至少24小时。

[0101] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,共同施用的rFVIII活性稳定至少36小时。

[0102] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,共同施用的rFVIII活性稳定至少48小时。

[0103] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,共同施用的rFVIII活性稳定至少72小时。

[0104] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,共同施用的rFVIII活性通过延长rFVIII体内半衰期而稳定。

[0105] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,FVIII半衰期与施用pdFVIII的患者相比延长至少约五小时。

[0106] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,在施用所述rFVIII的患者中,共同施用的rFVIII活性的至少1%维持至少36小时。

[0107] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,在施用所述rFVIII的患者中,共同施用的rFVIII活性的至少1%维持至少48小时。

[0108] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,在施用所述rFVIII的患者中,共同施用的rFVIII活性的至少1%维持至少72小时。

[0109] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,在施用所述rFVIII的患者中,共同施用的rFVIII活性的至少1%维持至少90小时。

[0110] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,在施用所述rFVIII的患者中,共同施用的rFVIII活性的至少1%维持至少120小时。

[0111] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,在施用所述rFVIII的患者中,共同施用的rFVIII活性的至少1%维持至少168小时。

[0112] 附图简述

[0113] 图1.评估单剂rVWF:rFVIII后的耐受性和安全性的研究设计示意图。

[0114] 图2.药代动力学数据。(A)提供rVWF/rFVIII和pdVWF/pdFVIII的PK数据。(B)提供关于暴露于ADAMTS13时高分子量rVWF的逐渐丧失的数据。

[0115] 图3.显示rVWF/rFVIII和pdVWF/pdFVIII的FVIII PK的药代动力学数据。

[0116] 图4.汇总研究的患者人口统计资料的表格。

[0117] 图5.队列4A的rVWF/rFVIII和pdVWF/pdFVIII治疗的药代动力学数据。

[0118] 图6.关于ADAMTS13对VWF多聚体的裂解的SDS-PAGE数据。

[0119] 图7.队列4A的rVWF/rFVIII和pdVWF/pdFVIII治疗的药代动力学数据。

[0120] 图8.研究中的不良事件汇总。

[0121] 图9.研究中的rVWF PK参数数据。

[0122] 图10.得自患者1的rVWF PK数据。

[0123] 图11.得自患者2的rVWF PK数据。

[0124] 图12.得自患者3的rVWF PK数据。

[0125] 图13.患者1、2和3中rVWF PK的比较-VWF参数和FVIII活性的比较。

[0126] 图14.研究所有队列中的FVIII活性。

[0127] 图15.队列2患者中的rVWF PK-VWF参数和FVIII活性的比较。

[0128] 图16.队列2中患者的因子VIII促凝血活性(FVIII:C)的药代动力学参数汇总。

[0129] 图17.队列3所有患者中的rVWF PK-VWF和FVIII的血浆参数的比较。

[0130] 图18.队列3中患者的因子VIII促凝血活性(FVIII:C)的药代动力学参数汇总。

[0131] 图19.得自队列4中的患者的数据。

[0132] 图20.队列4A中患者的因子VIII促凝血活性(FVIII:C)的药代动力学参数汇总。

[0133] 图21.比较共同施用的rVWF和rFVIII与Advate Pivotal的FVIII:C的药代动力学

数据。

[0134] 图22.接受共同施用的pdVWF/pdFVIII或rVWF/rFVIII的受试者的抗体汇总。

具体实施方式

[0135] 概述

[0136] 本发明提供通过单独地施用重组冯·威利布兰德因子(rVWF)或将其与因子VIII(其可以为重组的或血浆源的)结合施用而治疗受试者中的凝血疾病的组合物和方法。在一些方面,本发明的组合物和方法用于治疗诸如冯·威利布兰德病(VWD)或甲型血友病的凝血疾病。

[0137] 在一个方面,施用给受试者的rVWF提供与因施用血浆源VWF产生的FVIII稳定性相比体内因子VIII(FVIII)活性的稳定性增强,从而允许比凝血疾病的传统治疗更低的治疗剂量和/或频率。FVIII活性的稳定性以及FVIII的水平升高可使用本领域已知的以及本文所述的方法测量,包括标准测定法,诸如一阶段凝结测定法、显色测定法和免疫测定法(参见例如Lippi等人,Blood Coagulation&Fibrinolysis,2009,20(1):1-3和Chandler等人,Am J.Clin.Pathol.,2003,120:34-39,它们每一者据此均以引用方式整体并入以用于所有目的,尤其是对于与FVIII水平和活性的测定法相关的所有教导而言)。如图20中所示,平均FVIII半衰期通过rVWF相对于接受pdVWF的患者的半衰期延长5.2小时。图2和7还显示了与施用pdVWF的那些患者相比在施用rVWF的患者中FVIII活性的增加:图2显示了与施用pdVWF的患者相比施用rVWF的患者的平均FVIII半衰期延长4.7小时,并且图7中得自队列4A的数据显示与施用pdVWF的患者相比施用rVWF的患者的FVIII半衰期延长5.3小时。此外,如图21所示,与单独接受FVIII(即Advate)的患者相比,在与rFVIII相结合接受rVWF的VWD患者中,血浆FVIII的半衰期延长12.27小时。

[0138] 在又一个方面,rVWF的施用稳定内源性和/或共同施用的FVIII活性,结果是FVIII的体内半衰期和/或活性增加。在其中共同施用rVWF和FVIII的实施方案中,可以单一组合物的形式将rVWF和FVIII一起施用给受试者。在另外的实施方案中,rVWF和FVIII均不被水溶性聚合物修饰。在其他实施方中,rVWF或FVIII或两者被水溶性聚合物修饰。如将会认识到,在其中与FVIII共同施用rVWF的实施方案中,FVIII可以为重组的或血浆源的。

[0139] 在另外的方面并根据以上任一个,施用给受试者的rVWF为包含rVWF的十聚体或更高级的多聚体的高分子量多聚体组合物。如上所讨论,使用本发明的rVWF组合物提供具有或不具有FVIII(重组的或血浆源的)的给药(再次给药)灵活性。在另外的实施方案中,施用给受试者的rVWF为包含至少20%的VWF十聚体或更高级的多聚体的高分子量VWF多聚体组合物。在具体的实施方案中,施用给受试者的rVWF不被水溶性聚合物修饰。

[0140] 在另外其他方面,施用给受试者的rVWF具有比pdVWF更高的比活性。

[0141] 在再一个方面,向受试者一周不超过两次施用单独的或与pdFVIII或rFVIII组合的rVWF。

[0142] 在还一个方面,将rVWF在施用给受试者前用弗林蛋白酶处理。在某些实施方案中,将rVWF用重组弗林蛋白酶处理。

[0143] 在另外的方面,用于本发明的rVWF根据本领域已知的并例如在2011年7月8日提交的US 2012/0035110和2012年5月8日提交的美国专利8,173,597中所述的方法产生,这些专

利的每一者据此以引用方式整体并入以用于所有目的,尤其是对于与rVWF组合物和产生这些组合物的方法相关的所有教导而言。

[0144] 根据以上任一个,将单独的或与FVIII组合的rVWF用于治疗患有诸如VWD和甲型血友病的凝血疾病的患者。患有VWD的患者具有一定水平的FVIII,但该FVIII的稳定性通常低下,因为这些患者缺乏VWF。VWD患者的治疗可在一些实施方案中涉及用rVWF和rFVIII两者初始治疗然后反复施用单独的rVWF。在其他实施方中,初始治疗可以通过单独的rVWF进行,而后续反复施用通过rVWF和rFVIII两者进行,或者初步和后续反复施用均可以包括rVWF和rFVIII两者的共同施用。相似地,甲型血友病患者(缺乏FVIII)可接受rVWF和rFVIII两者的初始治疗,而后续反复治疗可包括施用单独的rFVIII或单独的rVWF。在其他实施方中,初始治疗可以为单独的rFVIII,而后续反复治疗涉及共同施用rVWF和rFVIII。

[0145] 定义

[0146] 如本文所用,“rVWF”是指重组VWF。

[0147] 如本文所用,“rFVIII”是指重组FVIII。

[0148] 术语“重组”当关于例如细胞或核酸、蛋白或载体使用时表示该细胞、核酸、蛋白或载体已通过引入异源核酸或蛋白或改变天然核酸或蛋白而修饰,或表示该细胞衍生自如此修饰的细胞。因此,例如,重组细胞表达不存在于天然(非重组)形式的细胞内的基因,或表达原本异常表达、低表达或根本不表达的天然基因。

[0149] 如本文所用,“重组VWF”包括通过重组DNA技术获得的VWF。在某些实施方案中,本发明的VWF蛋白可包括例如如1986年10月23日公布的WO 1986/06096和1990年7月23日提交的美国专利申请序列号07/559,509(以Ginsburg等人的名义)中制备的构建体,该专利关于产生重组VWF的方法以引用方式并入本文。本发明中的VWF可包括所有潜在形式,包括单体和多聚形式。还应当理解,本发明涵盖将以组合方式使用的不同形式的VWF。例如,本发明的VWF可包括不同的多聚体、不同的衍生物以及生物活性衍生物和非生物活性衍生物两者。

[0150] 在本发明的背景下,重组VWF涵盖得自例如哺乳动物(诸如灵长类、人类、猴子、兔子、猪、啮齿类、小鼠、大鼠、仓鼠、沙鼠、犬科、猫科)的VWF家族的任何成员及其生物活性衍生物。还涵盖具有活性的突变和变体VWF蛋白,VWF蛋白的功能片段和融合蛋白也一样。此外,本发明的VWF可进一步包含有利于纯化、检测或两者的标签。本文所述的VWF可用治疗性部分或适合体外或体内成像的部分进一步修饰。

[0151] 如本文所用,“血浆源VWF(pdVWF)”包括存在于血液中的所有形式的蛋白,包括具有在体内稳定(例如)至少一种FVIII分子的结合的特性的得自哺乳动物的成熟VWF。

[0152] 术语“高度多聚VWF”或“高分子量VWF”是指包含至少10个亚单位或12、14或16个亚单位至约20、22、24或26个亚单位或更多个亚单位的VWF。术语“亚单位”是指VWF的单体。如本领域所已知,其通常为聚合形成更高级多聚体的VWF的二聚体。(参见Turecek等人, *Semin. Thromb. Hemost.* 2010, 36 (5):510-521,其据此以引用方式整体并入以用于所有目的,尤其是对于与VWF的多聚体分析相关的所有教导而言)。

[0153] 如本文所用,术语“因子VIII”或“FVIII”是指具有凝血因子VIII的典型特征的任何形式的因子VIII分子,无论是患者内源性的、衍生自血浆的还是通过使用重组DNA技术而产生的,并包括因子VIII的所有修饰形式。因子VIII(FVIII)天然存在以及作为由单一基因产物而产生的多肽的异源分布而存在于治疗性制剂中(参见例如Andersson等人,

Proc.Natl.Acad.Sci.USA,83:2979-2983 (1986))。包含因子VIII的治疗性制剂的市售实例包括以商品名HEMOFIL M、ADVATE和RECOMBINATE(可得自Baxter Healthcare Corporation,Deerfield,Ill.,U.S.A.)销售的那些。

[0154] 如本文所用,“血浆FVIII活性”和“体内FVIII活性”可互换使用。使用标准测定法测量的体内FVIII活性可以是内源性FVIII活性、治疗性施用的FVIII(重组的或血浆源)的活性或内源性与施用的FVIII活性两者。相似地,“血浆FVIII”是指内源性FVIII或施用的重组或血浆源FVIII。

[0155] 如本文所用,“冯·威利布兰德病”是指一组由冯·威利布兰德因子的缺陷所致的疾病。冯·威利布兰德因子有助于血小板聚在一起并粘附到血管壁,这是正常凝血的必要条件。如在本文进一步详细描述,存在多种类型的冯·威利布兰德病。

[0156] 如本文所用,术语“血友病”是指一组普遍以血液凝结或凝聚减弱为特征的病态。血友病可以指甲型、乙型或丙型血友病,或指所有三种疾病类型的复合形式。甲型血友病由因子VIII(FVIII)活性的降低或丧失所致,并为最主要的血友病亚型。乙型血友病由因子IX(FIX)凝结功能的丧失或减弱所致。丙型血友病是因子XI(FXI)凝结活性的丧失或降低的结果。甲型和乙型血友病是X染色体连锁疾病,而丙型血友病为常染色体的。血友病的常见治疗包括预防性和按需施用凝血因子,诸如FVIII、FIX(包括Bebulin®-VH和FXI)以及FEIBA-VH、去氨加压素,和血浆输注。

[0157] 术语“分离的”、“纯化的”或“生物学上纯的”是指实质上或基本上不含如在天然状态中所见的通常与之相伴的组分材料。纯度和同质性通常使用诸如聚丙烯酰胺凝胶电泳或高效液相色谱的分析化学技术测定。VWF是存在于实质上纯化的制剂中的主要物质。术语“纯化的”在一些实施方案中表示核酸或蛋白在电泳凝胶中产生基本上一条带。在其他实施方中,意指核酸或蛋白的纯度为至少50%,更优选地至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高。在其他实施方中的“纯化”意指从待纯化的组合中移除至少一种污染物。从这层意义上说,纯化不需要纯化后的化合物为均匀的,例如100%纯的。

[0158] 如本文所用,“施用”(和所有语法等同形式)包括向受试者静脉内施用、肌内施用、皮下施用、经口施用、作为栓剂施用、局部接触、腹膜内、病灶内或鼻内施用或植入缓释装置,例如微量渗透泵。施用通过任何途径进行,包括肠胃外和经粘膜(例如经口、鼻腔、阴道、直肠或透皮)。肠胃外施用包括例如静脉内、肌内、小动脉内、真皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其他递送模式包括但不限于脂质体制剂、静脉输注、透皮贴片等。

[0159] 术语“治疗有效量或剂量”或“治疗足够量或剂量”或“有效或足够量或剂量”是指产生为施用对象产生治疗效果的剂量。例如,可用于治疗血友病的药物的治疗有效量可以是能够预防或缓解与血友病相关的一种或多种症状的量。精确剂量将取决于治疗目的,并将能由本领域的技术人员使用已知的技术确定(参见例如Lieberman,Pharmaceutical Dosage Forms(vols.1-3,1992);Lloyd,The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding(1999);Pickar,Dosage Calculations(1999)和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,20th Edition,2003,Gennaro,Ed.,Lippincott,Williams&Wilkins)。

[0160] 如本文所用,术语“患者”和“受试者”可互换使用并指患有疾病或可能感染疾病的

哺乳动物(优选人)。

[0161] 如本文所用,术语“约”表示指定值加或减10%的大致范围。例如,用语“约20%”涵盖18-22%的范围。

[0162] 如本文所用,术语“半衰期”是指物质的量衰减(或从样品或从患者中清除)到一半所需的时间周期。

[0163] 本发明的组合物

[0164] 本发明利用包含重组冯·威利布兰德因子(rVWF)的组合物治疗凝血疾病,诸如VWD和甲型血友病。在一些实施方案中,本发明利用与因子VIII(FVIII)相结合的rVWF。共同施用的FVIII可以为重组(rFVIII)或血浆源(pdFVIII)。在优选的方面,本发明的组合物使体内因子VIII活性(在本文也称为血浆因子VIII活性)稳定,使得因子VIII的体内半衰期与未施用rVWF或施用pdVWF的受试者中的体内半衰期相比得以延长。测量rVWF使FVIII活性稳定的程度(包括FVIII半衰期的延长)可使用本领域已知的方法进行。FVIII活性的水平可通过例如一阶段凝结测定法、显色测定法和免疫测定法测量(参见例如Lippi等人,Blood Coagulation&Fibrinolysis,2009,20(1):1-3,European Pharmacopoeia(Ph.Eur.,3rd Ed.1997:2.7.4)和Chandler等人,Am J.Clin.Pathol.,2003,120:34-39,它们每一者据此均以引用方式整体并入以用于所有目的,尤其是对于与FVIII水平和活性的测定法相关的所有教导而言)。

[0165] 在某些实施方案中,本发明的VWF蛋白可包括例如如1986年10月23日公布的WO 1986/06096和1990年7月23日提交的美国专利申请序列号07/559,509(以Ginsburg等人的名义)中制备的构建体,该专利关于产生重组VWF的方法以引用方式并入本文。可用于本发明的VWF包括所有潜在形式,包括单体和多聚形式。一种尤其有用的VWF形式为至少两种VWF的同源多聚体。VWF蛋白可以为生物活性衍生物,或在仅将用作FVIII的稳定剂时,VWF可以为非生物活性形式。还应当理解,本发明涵盖将以组合方式使用的不同形式的VWF。例如,可用于本发明的组合物可包括不同的多聚体、不同的衍生物以及生物活性衍生物和非生物活性衍生物两者。

[0166] 在初期止血中,VWF起到作为血小板与细胞外基质特定组分(诸如胶原)之间的桥联的作用。在此过程中VWF的生物活性可通过不同的体外测定法测量(Turecek等人,Semin.Thromb.Hemost.28:149-160,2002)。瑞斯托菌素辅因子测定法基于在存在VWF的情况下由抗生素瑞斯托菌素诱导的新鲜或甲醛固定血小板的凝集。血小板凝集程度取决于VWF浓度,并可通过比浊法测量,例如通过使用凝集计(Weiss等人,J.Clin.Invest.52:2708-2716,1973;Macfarlane等人,Thromb.Diath.Haemorrh.34:306-308,1975)。第二种方法是胶原结合测定法,这种方法基于ELISA技术(Brown et Bosak,Thromb.Res.43:303-311,1986;Favaloro,Thromb.Haemost.83:127-135,2000)。将微量滴定板包被上I型或III型胶原。然后,使VWF结合到胶原表面,然后用酶标记的多克隆抗体检测。最后一步是底物反应,其可通过ELISA酶标仪以光度学监测。如本文所提供,本发明的VWF(VWF:RCO)的瑞斯托菌素辅因子比活性通常以mU/ μ g VWF描述,如使用体外测定法测量。

[0167] 本发明的rVWF组合物相对于pdVWF的优势在于rVWF表现出比pdVWF高的比活性。在一些实施方案中,本发明的rVWF具有至少约20、22.5、25、27.5、30、32.5、35、37.5、40、42.5、45、47.5、50、52.5、55、57.5、60、62.5、65、67.5、70、72.5、75、77.5、80、82.5、85、87.5、90、

92.5、95、97.5、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150mU/ μ g或更高的比活性。在一个实施方案中,用于本文所述的方法的rVWF具有20mU/ μ g至150mU/ μ g的比活性。在另一个实施方案中,VWF具有30mU/ μ g至120mU/ μ g的比活性。在另一个实施方案中,rVWF具有40mU/ μ g至90mU/ μ g的比活性。在再一个实施方案中,rVWF具有选自存在于表1中的变型1至133的比活性。

[0168] 表1.存在于组合物中的并用于本文提供的方法的rVWF的比活性的示例性实施方案。

[0169]	(mU/ μ g)		(mU/ μ g)		(mU/ μ g)		(mU/ μ g)	
	20	Var. 1	110	Var. 35	40-150	Var. 68	70-120	Var. 101
	22.5	Var. 2	115	Var. 36	40-140	Var. 69	70-110	Var. 102
	25	Var. 3	120	Var. 37	40-130	Var. 70	70-100	Var. 103
	27.5	Var. 4	125	Var. 38	40-120	Var. 71	70-90	Var. 104
	30	Var. 5	130	Var. 39	40-110	Var. 72	70-80	Var. 105
	32.5	Var. 6	135	Var. 40	40-100	Var. 73	80-150	Var. 106

[0170]

35	Var. 7	140	Var. 41	40-90	Var. 74	80-140	Var. 107
37.5	Var. 8	145	Var. 42	40-80	Var. 75	80-130	Var. 108
40	Var. 9	150	Var. 43	40-70	Var. 76	80-120	Var. 109
42.5	Var. 10	20-150	Var. 44	40-60	Var. 77	80-110	Var. 110
45	Var. 11	20-140	Var. 45	40-50	Var. 78	80-100	Var. 111
47.5	Var. 12	20-130	Var. 46	50-150	Var. 79	80-90	Var. 112
50	Var. 13	20-120	Var. 47	50-140	Var. 80	90-150	Var. 113
52.5	Var. 14	20-110	Var. 48	50-130	Var. 81	90-140	Var. 114
55	Var. 15	20-100	Var. 49	50-120	Var. 82	90-130	Var. 115
57.5	Var. 16	20-90	Var. 50	50-110	Var. 83	90-120	Var. 116
60	Var. 17	20-80	Var. 51	50-100	Var. 84	90-110	Var. 117
62.5	Var. 18	20-70	Var. 52	50-90	Var. 85	90-100	Var. 118
65	Var. 19	20-60	Var. 53	50-80	Var. 86	100-150	Var. 119
67.5	Var. 20	20-50	Var. 54	50-70	Var. 87	100-140	Var. 120
70	Var. 21	20-40	Var. 55	50-60	Var. 88	100-130	Var. 121
72.5	Var. 22	30-150	Var. 56	60-150	Var. 89	100-120	Var. 122
75	Var. 23	30-140	Var. 57	60-140	Var. 90	100-110	Var. 123
77.5	Var. 24	30-130	Var. 58	60-130	Var. 91	110-150	Var. 124
80	Var. 25	30-120	Var. 59	60-120	Var. 92	110-140	Var. 125
82.5	Var. 26	30-110	Var. 60	60-110	Var. 93	110-130	Var. 126
85	Var. 27	30-100	Var. 61	60-100	Var. 94	110-120	Var. 127
87.5	Var. 28	30-90	Var. 62	60-90	Var. 95	120-150	Var. 128
90	Var. 29	30-80	Var. 63	60-80	Var. 96	120-140	Var. 129
92.5	Var. 30	30-70	Var. 64	60-70	Var. 97	120-130	Var. 130
95	Var. 31	30-60	Var. 65	70-150	Var. 98	130-150	Var. 131
97.5	Var. 32	30-50	Var. 66	70-140	Var. 99	130-140	Var. 132
100	Var. 33	30-40	Var. 67	70-130	Var. 100	140-150	Var. 133
105	Var. 34						

[0171] Var. = 变型

[0172] 本发明的rVWF是包含10至约40个亚单位的高度多聚的。在另外的实施方案中,使用本发明的方法产生的多聚rVWF包含约10-30、12-28、14-26、16-24、18-22、20-21个亚单位。在另外的实施方案中,rVWF存在于大小从二聚体到超过40个亚单位的多聚体(大于一千万道尔顿)变化的多聚体中。最大的多聚体提供可与血小板受体和内皮下基质损伤部位相互作用的多个结合位点,并为最具止血活性的VWF形式。如图2(下图)中的多聚体分析所示,施加ADAMTS13将随着时间的推移裂解超大rVWF多聚体,但在产生(通常通过在细胞培养中表达)期间,本发明的rVWF组合物通常暴露于ADAMTS13并保持其高度多聚的结构。

[0173] 在一个实施方案中,用于本文所述的方法的rVWF组合物具有特征在于95%的低聚物具有6与20个之间的亚单位的rVWF低聚物分布。在其他实施方中,rVWF组合物具有特征在于95%的低聚物具有选自存在于表2中的变型458至641的亚单位范围的rVWF低聚物分布。

[0174] 表2. 存在于组合物中的并用于本文提供的方法的rVWF低聚物的分布的示例性实施方案。

[0175]

亚单位		亚单位		亚单位		亚单位	
2-40	Var. 458	6-16	Var. 504	12-20	Var. 550	20-28	Var. 596
2-38	Var. 459	6-14	Var. 505	12-18	Var. 551	20-26	Var. 597
2-36	Var. 460	6-12	Var. 506	12-16	Var. 552	20-24	Var. 598
2-34	Var. 461	6-10	Var. 507	12-14	Var. 553	20-22	Var. 599
2-32	Var. 462	6-8	Var. 508	14-40	Var. 554	22-40	Var. 600
2-30	Var. 463	8-40	Var. 509	14-38	Var. 555	22-38	Var. 601
2-28	Var. 464	8-38	Var. 510	14-36	Var. 556	22-36	Var. 602
2-26	Var. 465	8-36	Var. 511	14-34	Var. 557	22-34	Var. 603
2-24	Var. 466	8-34	Var. 512	14-32	Var. 558	22-32	Var. 604
2-22	Var. 467	8-32	Var. 513	14-30	Var. 559	22-30	Var. 605
2-20	Var. 468	8-30	Var. 514	14-28	Var. 560	22-28	Var. 606
2-18	Var. 469	8-28	Var. 515	14-26	Var. 561	22-26	Var. 607
2-16	Var. 470	8-26	Var. 516	14-24	Var. 562	22-24	Var. 608
2-14	Var. 471	8-24	Var. 517	14-22	Var. 563	24-40	Var. 609
2-12	Var. 472	8-22	Var. 518	14-20	Var. 564	24-38	Var. 610
2-10	Var. 473	8-20	Var. 519	14-18	Var. 565	24-36	Var. 611
2-8	Var. 474	8-18	Var. 520	14-16	Var. 566	24-34	Var. 612
4-40	Var. 475	8-16	Var. 521	16-40	Var. 567	24-32	Var. 613
4-38	Var. 476	8-14	Var. 522	16-38	Var. 568	24-30	Var. 614
4-36	Var. 477	8-12	Var. 523	16-36	Var. 569	24-28	Var. 615
4-34	Var. 478	8-10	Var. 524	16-34	Var. 570	24-26	Var. 616
4-32	Var. 479	10-40	Var. 525	16-32	Var. 571	26-40	Var. 617
4-30	Var. 480	10-38	Var. 526	16-30	Var. 572	26-38	Var. 618
4-28	Var. 481	10-36	Var. 527	16-28	Var. 573	26-36	Var. 619
4-26	Var. 482	10-34	Var. 528	16-26	Var. 574	26-34	Var. 620
4-24	Var. 483	10-32	Var. 529	16-24	Var. 575	26-32	Var. 621

[0176]

4-22	Var. 484	10-30	Var. 530	16-22	Var. 576	26-30	Var. 622
4-20	Var. 485	10-28	Var. 531	16-20	Var. 577	26-28	Var. 623
4-18	Var. 486	10-26	Var. 532	16-18	Var. 578	28-40	Var. 624
4-16	Var. 487	10-24	Var. 533	18-40	Var. 579	28-38	Var. 625
4-14	Var. 488	10-22	Var. 534	18-38	Var. 580	28-36	Var. 626
4-12	Var. 489	10-20	Var. 535	18-36	Var. 581	28-34	Var. 627
4-10	Var. 490	10-18	Var. 536	18-34	Var. 582	28-32	Var. 628
4-8	Var. 491	10-16	Var. 537	18-32	Var. 583	28-30	Var. 629
6-40	Var. 492	10-14	Var. 538	18-30	Var. 584	30-40	Var. 630
6-38	Var. 493	10-12	Var. 539	18-28	Var. 585	30-38	Var. 631
6-36	Var. 494	12-40	Var. 540	18-26	Var. 586	30-36	Var. 632
6-34	Var. 495	12-38	Var. 541	18-24	Var. 587	30-34	Var. 633
6-32	Var. 496	12-36	Var. 542	18-22	Var. 588	30-32	Var. 634
6-30	Var. 497	12-34	Var. 543	18-20	Var. 589	32-40	Var. 635
6-28	Var. 498	12-32	Var. 544	20-40	Var. 590	32-38	Var. 636
6-26	Var. 499	12-30	Var. 545	20-38	Var. 591	32-36	Var. 637
6-24	Var. 500	12-28	Var. 546	20-36	Var. 592	32-34	Var. 638
6-22	Var. 501	12-26	Var. 547	20-34	Var. 593	34-40	Var. 639
6-20	Var. 502	12-24	Var. 548	20-32	Var. 594	36-38	Var. 640
6-18	Var. 503	12-22	Var. 549	20-30	Var. 595	38-40	Var. 641

[0177] Var. = 变型

[0178] 在一个实施方案中, rVWF组合物可根据存在于特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中的rVWF分子的百分比来表征。例如, 在一个实施方案中, 用于本文所述的方法的rVWF组合物中至少20%的rVWF分子存在于至少10个亚单位的低聚复合物中。在另一个实施方案中, 用于本文所述的方法的rVWF组合物中至少20%的rVWF分子存在于至少12个亚单位的低聚复合物中。在另有其他实施方案中, 根据存在于表3至表5中的变型134至457中的任一个, 用于本文提供的方法的rVWF组合物在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体(例如, 至少Y个亚单位的多聚体)中具有最低百分比(例如, 具有至少X%)的rVWF分子。

[0179] 表3. 在存在于组合物中的并用于本文提供的方法的特定的更高级rVWF多聚体或更大多聚体中的rVWF分子百分比的示例性实施方案。

		rVWF 多聚体中亚单位的最低数量					
		6	8	10	12	14	16
[0180]	rVWF 分子的最低百分比	10%	Var. 134	Var. 152	Var. 170	Var. 188	Var. 206
		15%	Var. 135	Var. 153	Var. 171	Var. 189	Var. 207
		20%	Var. 136	Var. 154	Var. 172	Var. 190	Var. 208
		25%	Var. 137	Var. 155	Var. 173	Var. 191	Var. 209
		30%	Var. 138	Var. 156	Var. 174	Var. 192	Var. 210
		35%	Var. 139	Var. 157	Var. 175	Var. 193	Var. 211
		40%	Var. 140	Var. 158	Var. 176	Var. 194	Var. 212
		45%	Var. 141	Var. 159	Var. 177	Var. 195	Var. 213
		50%	Var. 142	Var. 160	Var. 178	Var. 196	Var. 214
		55%	Var. 143	Var. 161	Var. 179	Var. 197	Var. 215
		60%	Var. 144	Var. 162	Var. 180	Var. 198	Var. 216
		65%	Var. 145	Var. 163	Var. 181	Var. 199	Var. 217
		70%	Var. 146	Var. 164	Var. 182	Var. 200	Var. 218
		75%	Var. 147	Var. 165	Var. 183	Var. 201	Var. 219
		80%	Var. 148	Var. 166	Var. 184	Var. 202	Var. 220
		85%	Var. 149	Var. 167	Var. 185	Var. 203	Var. 221
		90%	Var. 150	Var. 168	Var. 186	Var. 204	Var. 222
		95%	Var. 151	Var. 169	Var. 187	Var. 205	Var. 223

[0181] Var. = 变型

[0182] 表4. 在存在于组合物中的并用于本文提供的方法的特定的更高级rVWF多聚体或更大多聚体中的rVWF分子百分比的示例性实施方案。

		rVWF 多聚体中亚单位的最低数量					
		18	20	22	24	26	28
[0183]	rVWF 分子的最低百分比	10%	Var. 242	Var. 260	Var. 278	Var. 296	Var. 314
		15%	Var. 243	Var. 261	Var. 279	Var. 297	Var. 315
		20%	Var. 244	Var. 262	Var. 280	Var. 298	Var. 316
		25%	Var. 245	Var. 263	Var. 281	Var. 299	Var. 317
		30%	Var. 246	Var. 264	Var. 282	Var. 300	Var. 318
		35%	Var. 247	Var. 265	Var. 283	Var. 301	Var. 319
		40%	Var. 248	Var. 266	Var. 284	Var. 302	Var. 320
		45%	Var. 249	Var. 267	Var. 285	Var. 303	Var. 321
		50%	Var. 250	Var. 268	Var. 286	Var. 304	Var. 322
		55%	Var. 251	Var. 269	Var. 287	Var. 305	Var. 323
		60%	Var. 252	Var. 270	Var. 288	Var. 306	Var. 324
		65%	Var. 253	Var. 271	Var. 289	Var. 307	Var. 325
		70%	Var. 254	Var. 272	Var. 290	Var. 308	Var. 326
		75%	Var. 255	Var. 273	Var. 291	Var. 309	Var. 327
		80%	Var. 256	Var. 274	Var. 292	Var. 310	Var. 328
		85%	Var. 257	Var. 275	Var. 293	Var. 311	Var. 329
[0184]		90%	Var. 258	Var. 276	Var. 294	Var. 312	Var. 330
		95%	Var. 259	Var. 277	Var. 295	Var. 313	Var. 331

[0185] Var. = 变型

[0186] 表5.在存在于组合物中的并用于本文提供的方法的特定的更高级rVWF多聚体或更大多聚体中的rVWF分子百分比的示例性实施方案。

		rVWF 多聚体中亚单位的最低数量					
		30	32	34	36	38	40
[0187]	rVWF 分子的最低百分比	10%	Var. 350	Var. 368	Var. 386	Var. 404	Var. 422
		15%	Var. 351	Var. 369	Var. 387	Var. 405	Var. 423
		20%	Var. 352	Var. 370	Var. 388	Var. 406	Var. 424
		25%	Var. 353	Var. 371	Var. 389	Var. 407	Var. 425
		30%	Var. 354	Var. 372	Var. 390	Var. 408	Var. 426
		35%	Var. 355	Var. 373	Var. 391	Var. 409	Var. 427
		40%	Var. 356	Var. 374	Var. 392	Var. 410	Var. 428
		45%	Var. 357	Var. 375	Var. 393	Var. 411	Var. 429
		50%	Var. 358	Var. 376	Var. 394	Var. 412	Var. 430
		55%	Var. 359	Var. 377	Var. 395	Var. 413	Var. 431
		60%	Var. 360	Var. 378	Var. 396	Var. 414	Var. 432
		65%	Var. 361	Var. 379	Var. 397	Var. 415	Var. 433
		70%	Var. 362	Var. 380	Var. 398	Var. 416	Var. 434
		75%	Var. 363	Var. 381	Var. 399	Var. 417	Var. 435
		80%	Var. 364	Var. 382	Var. 400	Var. 418	Var. 436
		85%	Var. 365	Var. 383	Var. 401	Var. 419	Var. 437
		90%	Var. 366	Var. 384	Var. 402	Var. 420	Var. 438
		95%	Var. 367	Var. 385	Var. 403	Var. 421	Var. 439

[0188] Var.=变型

[0189] 根据以上内容,施用给受试者的rVWF组合物(含或不含FVIII)通常包含高百分比的高分子量(HMW) rVWF多聚体。在另外的实施方案中, HMW rVWF多聚体组合物包含至少10%-80%的rVWF十聚体或更高级的多聚体。在另外的实施方案中,组合物包含约10-95%、20-90%、30-85%、40-80%、50-75%、60-70%的十聚体或更高级的多聚体。在另外的实施方案中, HMW rVWF多聚体组合物包含至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%的十聚体或更高级的多聚体。

[0190] 对rVWF多聚体的数量和百分比的评估可使用本领域已知的方法进行,包括但不限于使用电泳和尺寸排阻色谱法以按尺寸分离VWF多聚体的方法,例如如Cumming等人(J Clin Pathol.1993May;46(5):470-473,其据此以引用方式整体并入本文以用于所有目的,尤其是与VWF多聚体的评估相关的所有教导)所述。此类技术还可以包括免疫印迹技术(诸如Western印迹),其中将凝胶用针对VWF的放射性标记抗体免疫印迹,然后进行化学发光检测(参见例如Wen等人,(1993),J.Clin.Lab.Anal.,7:317-323,其据此以引用方式整体并入本文以用于所有目的,尤其是与VWF多聚体的评估相关的所有教导)。VWF另外的测定法包括VWF:抗原(VWF:Ag)、VWF:瑞斯托菌素辅因子(VWF:RCof)和VWF:胶原结合活性测定法(VWF:CBA),它们通常用于冯·威利布兰德病的诊断和分类。(参见例如Favaloro等人,Pathology,1997,29(4):341-456,其据此以引用方式整体并入本文以用于所有目的,尤其是与VWF测定法相关的所有教导)。

[0191] 在另外的实施方案中,本发明的更高级的rVWF多聚体在施用后稳定约1至约90小时。在另外其他实施方案中,更高级的rVWF多聚体在施用后稳定约5-80、10-70、15-60、20-50、25-40、30-35小时。在还有其他实施方案中,更高级的rVWF多聚体在施用后稳定至少3、6、12、18、24、36、48、72小时。在某些实施方案中,对rVWF多聚体的稳定性进行体外评估。

[0192] 在一个实施方案中,用于本文提供的组合物和方法中的更高级的rVWF多聚体具有至少12小时的施用后半衰期。在另一个实施方案中,更高级的rVWF多聚体具有至少24小时的施用后半衰期。在另有其他实施方案中,更高级的rVWF多聚体具有选自存在于表6中的变型642至1045的半衰期。

[0193] 表6. 存在于组合物中的并用于本文提供的方法的更高级rVWF多聚体的半衰期的示例性实施方案。

[0194]

小时		小时		小时		小时	
至少 1	Var. 642	4-22	Var. 743	14-78	Var. 844	24-30	Var. 945
至少 2	Var. 643	4-20	Var. 744	14-72	Var. 845	24-27	Var. 946
至少 3	Var. 644	4-18	Var. 745	14-66	Var. 846	27-90	Var. 947
至少 4	Var. 645	4-16	Var. 746	14-60	Var. 847	27-84	Var. 948
至少 5	Var. 646	4-14	Var. 747	14-54	Var. 848	27-78	Var. 949
至少 6	Var. 647	4-12	Var. 748	14-48	Var. 849	27-72	Var. 950
至少 7	Var. 648	4-10	Var. 749	14-45	Var. 850	27-66	Var. 951
至少 8	Var. 649	4-8	Var. 750	14-42	Var. 851	27-60	Var. 952
至少 9	Var. 650	4-6	Var. 751	14-39	Var. 852	27-54	Var. 953
至少 10	Var. 651	6-90	Var. 752	14-36	Var. 853	27-48	Var. 954
至少 11	Var. 652	6-84	Var. 753	14-33	Var. 854	30-90	Var. 955
至少 12	Var. 653	6-78	Var. 754	14-30	Var. 855	30-84	Var. 956
至少 14	Var. 654	6-72	Var. 755	14-27	Var. 856	30-78	Var. 957
至少 16	Var. 655	6-66	Var. 756	14-24	Var. 857	30-72	Var. 958
至少 18	Var. 656	6-60	Var. 757	14-22	Var. 858	30-66	Var. 959
至少 20	Var. 657	6-54	Var. 758	14-20	Var. 859	30-60	Var. 960
至少 22	Var. 658	6-48	Var. 759	14-18	Var. 860	30-54	Var. 961
至少 24	Var. 659	6-45	Var. 760	14-16	Var. 861	30-48	Var. 962
至少 27	Var. 660	6-42	Var. 761	16-90	Var. 862	30-45	Var. 963
至少 30	Var. 661	6-39	Var. 762	16-84	Var. 863	30-42	Var. 964
至少 33	Var. 662	6-36	Var. 763	16-78	Var. 864	30-39	Var. 965
至少 36	Var. 663	6-33	Var. 764	16-72	Var. 865	30-36	Var. 966
至少 39	Var. 664	6-30	Var. 765	16-66	Var. 866	30-33	Var. 967
至少 42	Var. 665	6-27	Var. 766	16-60	Var. 867	33-90	Var. 968
至少 45	Var. 666	6-24	Var. 767	16-54	Var. 868	33-84	Var. 969
至少 48	Var. 667	6-22	Var. 768	16-48	Var. 869	33-78	Var. 970
至少 54	Var. 668	6-20	Var. 769	16-45	Var. 870	33-72	Var. 971
至少 60	Var. 669	6-18	Var. 770	16-42	Var. 871	33-66	Var. 972
至少 66	Var. 670	6-16	Var. 771	16-39	Var. 872	33-60	Var. 973
至少 72	Var. 671	6-14	Var. 772	16-36	Var. 873	33-54	Var. 974
至少 78	Var. 672	6-12	Var. 773	16-33	Var. 874	33-48	Var. 975
至少 84	Var. 673	6-10	Var. 774	16-30	Var. 875	33-45	Var. 976
至少 90	Var. 674	6-8	Var. 775	16-27	Var. 876	33-42	Var. 977
2-90	Var. 675	8-90	Var. 776	16-24	Var. 877	33-29	Var. 978
2-84	Var. 676	8-84	Var. 777	16-22	Var. 878	33-36	Var. 979
2-78	Var. 677	8-78	Var. 778	16-20	Var. 879	36-90	Var. 980
2-72	Var. 678	8-72	Var. 779	16-18	Var. 880	36-84	Var. 981
2-66	Var. 679	8-66	Var. 780	18-90	Var. 881	36-78	Var. 982

[0195]

2-60	Var. 680	8-60	Var. 781	18-84	Var. 882	36-72	Var. 983
2-54	Var. 681	8-54	Var. 782	18-78	Var. 883	36-66	Var. 984
2-48	Var. 682	8-48	Var. 783	18-72	Var. 884	36-60	Var. 985
2-45	Var. 683	8-45	Var. 784	18-66	Var. 885	36-54	Var. 986
2-42	Var. 684	8-42	Var. 785	18-60	Var. 886	36-48	Var. 987
2-39	Var. 685	8-39	Var. 786	18-54	Var. 887	36-45	Var. 988
2-36	Var. 686	8-36	Var. 787	18-48	Var. 888	36-42	Var. 989
2-33	Var. 687	8-33	Var. 788	18-45	Var. 889	36-39	Var. 990
2-30	Var. 688	8-30	Var. 789	18-42	Var. 890	39-90	Var. 991
2-27	Var. 689	8-27	Var. 790	18-39	Var. 891	39-84	Var. 992
2-24	Var. 690	8-24	Var. 791	18-36	Var. 892	39-78	Var. 993
2-22	Var. 691	8-22	Var. 792	18-33	Var. 893	39-72	Var. 994
2-20	Var. 692	8-20	Var. 793	18-30	Var. 894	39-66	Var. 995
2-18	Var. 693	8-18	Var. 794	18-27	Var. 895	39-60	Var. 996
2-16	Var. 694	8-16	Var. 795	18-24	Var. 896	39-54	Var. 997
2-14	Var. 695	8-14	Var. 796	18-22	Var. 897	39-48	Var. 998
2-12	Var. 696	8-12	Var. 797	18-20	Var. 898	39-45	Var. 999
2-10	Var. 697	8-10	Var. 798	20-90	Var. 899	39-42	Var. 1000
2-8	Var. 698	10-90	Var. 799	20-84	Var. 900	42-90	Var. 1001
2-6	Var. 699	10-84	Var. 800	20-78	Var. 901	42-84	Var. 1002
2-4	Var. 700	10-78	Var. 801	20-72	Var. 902	42-78	Var. 1003
3-90	Var. 701	10-72	Var. 802	20-66	Var. 903	42-72	Var. 1004
3-84	Var. 702	10-66	Var. 803	20-60	Var. 904	42-66	Var. 1005
3-78	Var. 703	10-60	Var. 804	20-54	Var. 905	42-60	Var. 1006
3-72	Var. 704	10-54	Var. 805	20-48	Var. 906	42-54	Var. 1007
3-66	Var. 705	10-48	Var. 806	20-45	Var. 907	42-48	Var. 1008
3-60	Var. 706	10-45	Var. 807	20-42	Var. 908	42-45	Var. 1009
3-54	Var. 707	10-42	Var. 808	20-39	Var. 909	45-90	Var. 1010
3-48	Var. 708	10-39	Var. 809	20-36	Var. 910	45-84	Var. 1011
3-45	Var. 709	10-36	Var. 810	20-33	Var. 911	45-78	Var. 1012
3-42	Var. 710	10-33	Var. 811	20-30	Var. 912	45-72	Var. 1013
3-39	Var. 711	10-30	Var. 812	20-27	Var. 913	45-66	Var. 1014
3-36	Var. 712	10-27	Var. 813	20-24	Var. 914	45-60	Var. 1015
3-33	Var. 713	10-24	Var. 814	20-22	Var. 915	45-54	Var. 1016
3-30	Var. 714	10-22	Var. 815	22-90	Var. 916	45-48	Var. 1017
3-27	Var. 715	10-20	Var. 816	22-84	Var. 917	48-90	Var. 1018
3-24	Var. 716	10-18	Var. 817	22-78	Var. 918	48-84	Var. 1019
3-22	Var. 717	10-16	Var. 818	22-72	Var. 919	48-78	Var. 1020
3-20	Var. 718	10-14	Var. 819	22-66	Var. 920	48-72	Var. 1021
3-18	Var. 719	10-12	Var. 820	22-60	Var. 921	48-66	Var. 1022
3-16	Var. 720	12-90	Var. 821	22-54	Var. 922	48-60	Var. 1023
3-14	Var. 721	12-84	Var. 822	22-48	Var. 923	48-54	Var. 1024
3-12	Var. 722	12-78	Var. 823	22-45	Var. 924	54-90	Var. 1025

[0196]

3-10	Var. 723	12-72	Var. 824	22-42	Var. 925	54-84	Var. 1026
3-8	Var. 724	12-66	Var. 825	22-39	Var. 926	54-78	Var. 1027
3-6	Var. 725	12-60	Var. 826	22-36	Var. 927	54-72	Var. 1028
3-4	Var. 726	12-54	Var. 827	22-33	Var. 928	54-66	Var. 1029
4-90	Var. 727	12-48	Var. 828	22-30	Var. 929	54-60	Var. 1030
4-84	Var. 728	12-45	Var. 829	22-27	Var. 930	60-90	Var. 1031
4-78	Var. 729	12-42	Var. 830	22-24	Var. 931	60-84	Var. 1032
4-72	Var. 730	12-39	Var. 831	24-90	Var. 932	60-78	Var. 1033
4-66	Var. 731	12-36	Var. 832	24-84	Var. 933	60-72	Var. 1034
4-60	Var. 732	12-33	Var. 833	24-78	Var. 934	60-66	Var. 1035
4-54	Var. 733	12-30	Var. 834	24-72	Var. 935	66-90	Var. 1036
4-48	Var. 734	12-27	Var. 835	24-66	Var. 936	66-84	Var. 1037
4-45	Var. 735	12-24	Var. 836	24-60	Var. 937	66-78	Var. 1038
4-42	Var. 736	12-22	Var. 837	24-54	Var. 938	66-72	Var. 1039
4-39	Var. 737	12-20	Var. 838	24-48	Var. 939	72-90	Var. 1040
4-36	Var. 738	12-18	Var. 839	24-45	Var. 940	72-84	Var. 1041
4-33	Var. 739	12-16	Var. 840	24-42	Var. 941	72-78	Var. 1042
4-30	Var. 740	12-14	Var. 841	24-39	Var. 942	78-90	Var. 1043
4-27	Var. 741	14-90	Var. 842	24-36	Var. 943	78-84	Var. 1044
4-24	Var. 742	14-84	Var. 843	24-33	Var. 944	84-90	Var. 1045

[0197] Var. = 变型

[0198] 在另外的方面,用于本发明的rVWF增强血浆FVIII的稳定性,如将会认识到,FVIII可包括已施用给患者的pdFVII或rFVIII,或可包括患者的内源性FVIII,或其任何组合。例如,如图22所示,与单独接受FVIII (即Advate) 的患者相比,在与rFVIII相结合接受rVWF的VWD患者中,血浆FVIII的半衰期延长。在另外的实施方案中,与接受单独的FVIII的患者所见的半衰期相比,rVWF将FVIII的半衰期延长约1.5-5倍。在另外其他实施方案中,rVWF将FVIII的半衰期延长约1.0-4.5、1.5-4.0、2.0-3.5、2.5-3.0倍。在一个实施方案中,与施用血浆源VWF相比,施用rVWF将血浆FVIII的稳定性增加选自存在于表7中的变型1046至1089的量。在一个具体实施方案中,与施用血浆源VWF相比,施用rVWF/FVIII复合物将血浆FVIII的稳定性增加选自存在于表7中的变型1046至1089的量。

[0199] 表7. 与施用血浆源VWF和血浆源VWF/FVIII复合物后相比,在施用rVWF和rVWF/FVIII复合物后,血浆FVIII发生的半衰期延长的示例性实施方案。

[0200]

血浆 FVIII 半衰期延长		血浆 FVIII 半衰期延长		血浆 FVIII 半衰期延长		血浆 FVIII 半衰期延长	
至少 1.5 倍	Var. 1046	3.0 倍	Var. 1057	1.5-2.0 倍	Var. 1068	2.5-3.0 倍	Var. 1079
至少 2.0 倍	Var. 1047	3.5 倍	Var. 1058	2-5.0 倍	Var. 1069	3-5.0 倍	Var. 1080
至少 2.5 倍	Var. 1048	4.0 倍	Var. 1059	2-4.5 倍	Var. 1070	3-4.5 倍	Var. 1081
至少 3.0 倍	Var. 1049	4.5 倍	Var. 1060	2-4.0 倍	Var. 1071	3-4.0 倍	Var. 1082
至少 3.5 倍	Var. 1050	5.0 倍	Var. 1061	2-3.5 倍	Var. 1072	3-3.5 倍	Var. 1083
至少 4.0 倍	Var. 1051	1.5-5.0 倍	Var. 1062	2-3.0 倍	Var. 1073	3.5-5.0 倍	Var. 1084
至少 4.5 倍	Var. 1052	1.5-4.5 倍	Var. 1063	2-2.5 倍	Var. 1074	3.5-4.5 倍	Var. 1085
至少 5.0 倍	Var. 1053	1.5-4.0 倍	Var. 1064	2.5-5.0 倍	Var. 1075	3.5-4.0 倍	Var. 1086
1.5 倍	Var. 1054	1.5-3.5 倍	Var. 1065	2.5-4.5 倍	Var. 1076	4-5.0 倍	Var. 1087
2.0 倍	Var. 1055	1.5-3.0 倍	Var. 1066	2.5-4.0 倍	Var. 1077	4-4.5 倍	Var. 1088
2.5 倍	Var. 1056	1.5-2.5 倍	Var. 1067	2.5-3.5 倍	Var. 1078	4.5-5.0 倍	Var. 1089

[0201] Var. = 变型

[0202] 在另外其他实施方案中,在施用rVWF后,FVIII半衰期的延长维持至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100小时。在还有其他实施方案中,在施用rVWF后,FVIII半衰期的延长维持至少5-125、10-115、15-105、20-95、25-85、30-75、35-65、40-55小时。

[0203] 在一个实施方案中,在施用rVWF后,血浆FVIII的平均滞留时间(MRT)的延长维持选自存在于表8中的变型1090至1299的时间。在一个具体实施方案中,在施用rVWF/FVIII复合物后,血浆FVIII半衰期的延长维持选自存在于表8中的变型1090至1299的时间。

[0204] 表8. 在施用rVWF和rVWF/FVIII复合物后,血浆FVIII稳定性的维持时间的示例性实施方案。

[0205]

小时		小时		小时		小时	
----	--	----	--	----	--	----	--

[0206]

至少 6	Var. 1090	12-36	Var. 1143	36-114	Var. 1196	60-102	Var. 1248
至少 12	Var. 1091	12-30	Var. 1144	36-108	Var. 1197	60-96	Var. 1249
至少 18	Var. 1092	12-24	Var. 1145	36-102	Var. 1198	60-90	Var. 1250
至少 24	Var. 1093	12-18	Var. 1146	36-96	Var. 1199	60-84	Var. 1251
至少 30	Var. 1094	18-120	Var. 1147	36-90	Var. 1200	60-78	Var. 1252
至少 36	Var. 1095	18-114	Var. 1148	36-84	Var. 1201	60-72	Var. 1253
至少 42	Var. 1096	18-108	Var. 1149	36-78	Var. 1202	60-66	Var. 1254
至少 48	Var. 1097	18-102	Var. 1150	36-72	Var. 1203	66-120	Var. 1255
至少 54	Var. 1098	18-96	Var. 1151	36-66	Var. 1204	66-114	Var. 1256
至少 60	Var. 1099	18-90	Var. 1152	36-60	Var. 1205	66-108	Var. 1257
至少 66	Var. 1100	18-84	Var. 1153	36-54	Var. 1206	66-102	Var. 1258
至少 72	Var. 1101	18-78	Var. 1154	36-48	Var. 1207	66-96	Var. 1259
至少 78	Var. 1102	18-72	Var. 1155	36-42	Var. 1208	66-90	Var. 1260
至少 84	Var. 1103	18-66	Var. 1156	42-120	Var. 1209	66-84	Var. 1261
至少 90	Var. 1104	18-60	Var. 1157	42-114	Var. 1210	66-78	Var. 1262
至少 96	Var. 1105	18-54	Var. 1158	42-108	Var. 1211	66-72	Var. 1263
至少 102	Var. 1106	18-48	Var. 1159	42-102	Var. 1212	72-120	Var. 1264
至少 108	Var. 1107	18-42	Var. 1160	42-96	Var. 1213	72-114	Var. 1265
至少 114	Var. 1108	18-36	Var. 1161	42-90	Var. 1214	72-108	Var. 1266
至少 120	Var. 1109	18-30	Var. 1162	42-84	Var. 1215	72-102	Var. 1267
6-120	Var. 1110	18-24	Var. 1163	42-78	Var. 1216	72-96	Var. 1268
6-114	Var. 1111	24-120	Var. 1164	42-72	Var. 1217	72-90	Var. 1269
6-108	Var. 1112	24-114	Var. 1165	42-66	Var. 1218	72-84	Var. 1270
6-102	Var. 1113	24-108	Var. 1166	42-60	Var. 1219	72-78	Var. 1271
6-96	Var. 1114	24-102	Var. 1167	42-54	Var. 1220	78-120	Var. 1272
6-90	Var. 1115	24-96	Var. 1168	42-48	Var. 1221	78-114	Var. 1273
6-84	Var. 1116	24-90	Var. 1169	48-120	Var. 1222	78-108	Var. 1274
6-78	Var. 1117	24-84	Var. 1170	48-114	Var. 1223	78-102	Var. 1275
6-72	Var. 1118	24-78	Var. 1171	48-108	Var. 1224	78-96	Var. 1276
6-66	Var. 1119	24-72	Var. 1172	48-102	Var. 1225	78-90	Var. 1277
6-60	Var. 1120	24-66	Var. 1173	48-96	Var. 1226	78-84	Var. 1278
6-54	Var. 1121	24-60	Var. 1174	48-90	Var. 1227	84-120	Var. 1279
6-48	Var. 1122	24-54	Var. 1175	48-84	Var. 1228	84-114	Var. 1280
6-42	Var. 1123	24-48	Var. 1176	48-78	Var. 1229	84-108	Var. 1281
6-36	Var. 1124	24-42	Var. 1177	48-72	Var. 1230	84-102	Var. 1282
6-30	Var. 1125	24-36	Var. 1178	48-66	Var. 1231	84-96	Var. 1283
6-24	Var. 1126	24-30	Var. 1179	48-60	Var. 1232	84-90	Var. 1284
6-18	Var. 1127	30-120	Var. 1180	48-54	Var. 1233	90-120	Var. 1285
6-12	Var. 1128	30-114	Var. 1181	54-120	Var. 1234	90-114	Var. 1286
12-120	Var. 1129	30-108	Var. 1182	54-114	Var. 1235	90-108	Var. 1287
12-114	Var. 1130	30-102	Var. 1183	54-108	Var. 1236	90-102	Var. 1288
12-108	Var. 1131	30-96	Var. 1184	54-102	Var. 1237	90-96	Var. 1289
12-102	Var. 1132	30-90	Var. 1185	54-96	Var. 1238	96-120	Var. 1290

[0207]

12-96	Var. 1133	30-84	Var. 1186	54-90	Var. 1239	96-114	Var. 1291
12-90	Var. 1134	30-78	Var. 1187	54-84	Var. 1240	96-108	Var. 1292
12-84	Var. 1135	30-72	Var. 1188	54-78	Var. 1241	96-102	Var. 1293
12-78	Var. 1136	30-66	Var. 1189	54-72	Var. 1242	102-120	Var. 1294
12-72	Var. 1137	30-60	Var. 1190	54-66	Var. 1243	102-114	Var. 1295
12-66	Var. 1138	30-54	Var. 1191	54-60	Var. 1244	102-108	Var. 1296
12-60	Var. 1139	30-48	Var. 1192	60-120	Var. 1245	108-120	Var. 1297
12-54	Var. 1140	30-42	Var. 1193	60-114	Var. 1246	108-114	Var. 1298
12-48	Var. 1141	30-36	Var. 1194	60-108	Var. 1247	114-120	Var. 1299
12-42	Var. 1142	36-120	Var. 1195				

[0208] Var. = 变型

[0209] 在另外的方面,本发明的rVWF显示出与pdVWF的效果相比对FVIII的稳定性增强的效果。例如,如图20中所示,平均FVIII半衰期通过rVWF相对于接受pdVWF的患者的半衰期延长5.2小时。在另外的实施方案中,rVWF将平均FVIII半衰期延长约1-15、2-14、3-13、4-12、5-11、6-10、5-9、6-8小时。在另外其他实施方案中,与pdVWF相比,rVWF将FVIII半衰期延长约10%至约75%。在还有其他实施方案中,与pdVWF相比,rVWF将FVIII半衰期延长约10-80%、15-65%、20-60%、25-55%、30-50%、35-45%。在某些实施方案中,与施用血浆源VWF相比,施用rVWF将FVIII的半衰期延长选自存在于表9中的变型1300至1643的量。在还有其他实施方案中,FVIII半衰期的延长平均值或百分比在施用rVWF后维持至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100小时。在还有其他实施方案中,在施用rVWF后,FVIII半衰期的延长维持至少5-125、10-115、15-105、20-95、25-85、30-75、35-65、40-55小时。

[0210] 表9. 在施用rVWF和rVWF/FVIII复合物后,血浆FVIII发生的半衰期延长的示例性实施方案。

[0211]

半衰期延长		半衰期延长		半衰期延长		半衰期延长	
至少 1 小时	Var. 1300	5-8 小时	Var. 1387	10-95%	Var. 1474	35-60%	Var. 1561
至少 2 小时	Var. 1301	5-7 小时	Var. 1388	10-90%	Var. 1475	35-55%	Var. 1562
至少 3 小时	Var. 1302	5-6 小时	Var. 1389	10-85%	Var. 1476	35-50%	Var. 1563

[0212]

至少 4 小时	Var. 1303	6-15 小时	Var. 1390	10-80%	Var. 1477	35-45%	Var. 1564
至少 5 小时	Var. 1304	6-14 小时	Var. 1391	10-75%	Var. 1478	35-40%	Var. 1565
至少 6 小时	Var. 1305	6-13 小时	Var. 1392	10-70%	Var. 1479	40-100%	Var. 1566
至少 7 小时	Var. 1306	6-12 小时	Var. 1393	10-65%	Var. 1480	40-95%	Var. 1567
至少 8 小时	Var. 1307	6-11 小时	Var. 1394	10-60%	Var. 1481	40-90%	Var. 1568
至少 9 小时	Var. 1308	6-10 小时	Var. 1395	10-55%	Var. 1482	40-85%	Var. 1569
至少 10 小时	Var. 1309	6-9 小时	Var. 1396	10-50%	Var. 1483	40-80%	Var. 1570
至少 11 小时	Var. 1310	6-8 小时	Var. 1397	10-45%	Var. 1484	40-75%	Var. 1571
至少 12 小时	Var. 1311	6-7 小时	Var. 1398	10-40%	Var. 1485	40-70%	Var. 1572
至少 13 小时	Var. 1312	7-15 小时	Var. 1399	10-35%	Var. 1486	40-65%	Var. 1573
至少 14 小时	Var. 1313	7-14 小时	Var. 1400	10-30%	Var. 1487	40-60%	Var. 1574
至少 15 小时	Var. 1314	7-13 小时	Var. 1401	10-25%	Var. 1488	40-55%	Var. 1575
1 小时	Var. 1315	7-12 小时	Var. 1402	10-20%	Var. 1489	40-50%	Var. 1576
2 小时	Var. 1316	7-11 小时	Var. 1403	10-15%	Var. 1490	40-45%	Var. 1577
3 小时	Var. 1317	7-10 小时	Var. 1404	15-100%	Var. 1491	45-100%	Var. 1578
4 小时	Var. 1318	7-9 小时	Var. 1405	15-95%	Var. 1492	45-95%	Var. 1579
5 小时	Var. 1319	7-8 小时	Var. 1406	15-90%	Var. 1493	45-90%	Var. 1580
6 小时	Var. 1320	8-15 小时	Var. 1407	15-85%	Var. 1494	45-85%	Var. 1581
7 小时	Var. 1321	8-14 小时	Var. 1408	15-80%	Var. 1495	45-80%	Var. 1582
8 小时	Var. 1322	8-13 小时	Var. 1409	15-75%	Var. 1496	45-75%	Var. 1583
9 小时	Var. 1323	8-12 小时	Var. 1410	15-70%	Var. 1497	45-70%	Var. 1584
10 小时	Var. 1324	8-11 小时	Var. 1411	15-65%	Var. 1498	45-65%	Var. 1585
11 小时	Var. 1325	8-10 小时	Var. 1412	15-60%	Var. 1499	45-60%	Var. 1586
12 小时	Var. 1326	8-9 小时	Var. 1413	15-55%	Var. 1500	45-55%	Var. 1587
13 小时	Var. 1327	9-15 小时	Var. 1414	15-50%	Var. 1501	45-50%	Var. 1588
14 小时	Var. 1328	9-14 小时	Var. 1415	15-45%	Var. 1502	50-100%	Var. 1589
15 小时	Var. 1329	9-13 小时	Var. 1416	15-40%	Var. 1503	50-95%	Var. 1590
1-15 小时	Var. 1330	9-12 小时	Var. 1417	15-35%	Var. 1504	50-90%	Var. 1591
1-14 小时	Var. 1331	9-11 小时	Var. 1418	15-30%	Var. 1505	50-85%	Var. 1592
1-13 小时	Var. 1332	9-10 小时	Var. 1419	15-25%	Var. 1506	50-80%	Var. 1593
1-12 小时	Var. 1333	10-15 小时	Var. 1420	15-20%	Var. 1507	50-75%	Var. 1594
1-11 小时	Var. 1334	10-14 小时	Var. 1421	20-100%	Var. 1508	50-70%	Var. 1595
1-10 小时	Var. 1335	10-13 小时	Var. 1422	20-95%	Var. 1509	50-65%	Var. 1596
1-9 小时	Var. 1336	10-12 小时	Var. 1423	20-90%	Var. 1510	50-60%	Var. 1597
1-8 小时	Var. 1337	10-11 小时	Var. 1424	20-85%	Var. 1511	50-55%	Var. 1598
1-7 小时	Var. 1338	11-15 小时	Var. 1425	20-80%	Var. 1512	55-100%	Var. 1599
1-6 小时	Var. 1339	11-14 小时	Var. 1426	20-75%	Var. 1513	55-95%	Var. 1600

[0213]

1-5 小时	Var. 1340	11-13 小时	Var. 1427	20-70%	Var. 1514	55-90%	Var. 1601
1-4 小时	Var. 1341	11-12 小时	Var. 1428	20-65%	Var. 1515	55-85%	Var. 1602
1-3 小时	Var. 1342	12-15 小时	Var. 1429	20-60%	Var. 1516	55-80%	Var. 1603
1-2 小时	Var. 1343	12-14 小时	Var. 1430	20-55%	Var. 1517	55-75%	Var. 1604
2-15 小时	Var. 1344	12-13 小时	Var. 1431	20-50%	Var. 1518	55-70%	Var. 1605
2-14 小时	Var. 1345	13-15 小时	Var. 1432	20-45%	Var. 1519	55-65%	Var. 1606
2-13 小时	Var. 1346	13-14 小时	Var. 1433	20-40%	Var. 1520	55-60%	Var. 1607
2-12 小时	Var. 1347	14-15 小时	Var. 1434	20-35%	Var. 1521	60-100%	Var. 1608
2-11 小时	Var. 1348	至少 10%	Var. 1435	20-30%	Var. 1522	60-95%	Var. 1609
2-10 小时	Var. 1349	至少 15%	Var. 1436	20-25%	Var. 1523	60-90%	Var. 1610
2-9 小时	Var. 1350	至少 20%	Var. 1437	25-100%	Var. 1524	60-85%	Var. 1611
2-8 小时	Var. 1351	至少 25%	Var. 1438	25-95%	Var. 1525	60-80%	Var. 1612
2-7 小时	Var. 1352	至少 30%	Var. 1439	25-90%	Var. 1526	60-75%	Var. 1613
2-6 小时	Var. 1353	至少 35%	Var. 1440	25-85%	Var. 1527	60-70%	Var. 1614
2-5 小时	Var. 1354	至少 40%	Var. 1441	25-80%	Var. 1528	60-65%	Var. 1615
2-4 小时	Var. 1355	至少 45%	Var. 1442	25-75%	Var. 1529	65-100%	Var. 1616
2-3 小时	Var. 1356	至少 50%	Var. 1443	25-70%	Var. 1530	65-95%	Var. 1617
3-15 小时	Var. 1357	至少 55%	Var. 1444	25-65%	Var. 1531	65-90%	Var. 1618
3-14 小时	Var. 1358	至少 60%	Var. 1445	25-60%	Var. 1532	65-85%	Var. 1619
3-13 小时	Var. 1359	至少 65%	Var. 1446	25-55%	Var. 1533	65-80%	Var. 1620
3-12 小时	Var. 1360	至少 70%	Var. 1447	25-50%	Var. 1534	65-75%	Var. 1621
3-11 小时	Var. 1361	至少 75%	Var. 1448	25-45%	Var. 1535	65-70%	Var. 1622
3-10 小时	Var. 1362	至少 80%	Var. 1449	25-40%	Var. 1536	70-100%	Var. 1623
3-9 小时	Var. 1363	至少 85%	Var. 1450	25-35%	Var. 1537	70-95%	Var. 1624
3-8 小时	Var. 1364	至少 90%	Var. 1451	25-30%	Var. 1538	70-90%	Var. 1625
3-7 小时	Var. 1365	至少 95%	Var. 1452	30-100%	Var. 1539	70-85%	Var. 1626
3-6 小时	Var. 1366	至少 100%	Var. 1453	30-95%	Var. 1540	70-80%	Var. 1627
3-5 小时	Var. 1367	10%	Var. 1454	30-90%	Var. 1541	70-75%	Var. 1628
3-4 小时	Var. 1368	15%	Var. 1455	30-85%	Var. 1542	75-100%	Var. 1629
4-15 小时	Var. 1369	20%	Var. 1456	30-80%	Var. 1543	75-95%	Var. 1630
4-14 小时	Var. 1370	25%	Var. 1457	30-75%	Var. 1544	75-90%	Var. 1631
4-13 小时	Var. 1371	30%	Var. 1458	30-70%	Var. 1545	75-85%	Var. 1632
4-12 小时	Var. 1372	35%	Var. 1459	30-65%	Var. 1546	75-80%	Var. 1633
4-11 小时	Var. 1373	40%	Var. 1460	30-60%	Var. 1547	80-100%	Var. 1634
4-10 小时	Var. 1374	45%	Var. 1461	30-55%	Var. 1548	80-95%	Var. 1635
4-9 小时	Var. 1375	50%	Var. 1462	30-50%	Var. 1549	80-90%	Var. 1636
4-8 小时	Var. 1376	55%	Var. 1463	30-45%	Var. 1550	80-85%	Var. 1637
4-7 小时	Var. 1377	60%	Var. 1464	30-40%	Var. 1551	85-100%	Var. 1638
4-6 小时	Var. 1378	65%	Var. 1465	30-35%	Var. 1552	85-95%	Var. 1639
4-5 小时	Var. 1379	70%	Var. 1466	35-100%	Var. 1553	85-90%	Var. 1640
5-15 小时	Var. 1380	75%	Var. 1467	35-95%	Var. 1554	90-100%	Var. 1641
5-14 小时	Var. 1381	80%	Var. 1468	35-90%	Var. 1555	90-95%	Var. 1642
5-13 小时	Var. 1382	85%	Var. 1469	35-85%	Var. 1556	95%-100	Var. 1643

[0214]

						%	
5-12 小时	Var. 1383	90%	Var. 1470	35-80%	Var. 1557		
5-11 小时	Var. 1384	95%	Var. 1471	35-75%	Var. 1558		
5-10 小时	Var. 1385	100%	Var. 1472	35-70%	Var. 1559		
5-9 小时	Var. 1386	10-100%	Var. 1473	35-65%	Var. 1560		

[0215] Var. = 变型

[0216] 在另外其他方面并根据以上任一个,与pdVWF相比通过rVWF使FVIII活性稳定除了FVIII半衰期外还可以通过其他指标度量,包括平均滞留时间(MRT)和曲线下面积(AUC)。在示例性实施方案中,与pdVWF相比,rVWF将MRT延长约1-15小时。在另外的实施方案中,与pdVWF相比,rVWF将MRT延长约1-25、2-20、3-15、4-10、5-9、6-8小时。在另外其他实施方案中,与pdVWF相比,rVWF将FVIII MRT延长约10-80%、15-65%、20-60%、25-55%、30-50%、35-45%。在还有其他实施方案中,FVIII半衰期的延长平均值或百分比在施用rVWF后维持至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100小时。在某些实施方案中,与施用血浆源VWF相比,施用rVWF将FVIII的MRT延长选自存在于表10中的变型1644至1987的量。

[0217] 在还有其他实施方案中,在施用rVWF后,MRT的延长维持至少5-125、10-115、15-105、20-95、25-85、30-75、35-65、40-55小时。在某些实施方案中,通过施用rVWF所致的FVIII的MRT的延长维持选自存在于表8中的变型1090至1299的时间。

[0218] 表10. 与施用血浆源VWF和血浆源VWF/FVIII复合物后相比,在施用rVWF和rVWF/FVIII复合物后,FVIII平均滞留时间的延长的示例性实施方案。

[0219]

半衰期延长		半衰期延长		半衰期延长		半衰期延长	
至少 1 小时	Var. 1644	5-9 小时	Var. 1730	100%	Var. 1816	35-75%	Var. 1902
至少 2 小时	Var. 1645	5-8 小时	Var. 1731	10-100%	Var. 1817	35-70%	Var. 1903
至少 3 小时	Var. 1646	5-7 小时	Var. 1732	10-95%	Var. 1818	35-65%	Var. 1904
至少 4 小时	Var. 1647	5-6 小时	Var. 1733	10-90%	Var. 1819	35-60%	Var. 1905

[0220]

至少 5 小时	Var. 1648	6-15 小时	Var. 1734	10-85%	Var. 1820	35-55%	Var. 1906
至少 6 小时	Var. 1649	6-14 小时	Var. 1735	10-80%	Var. 1821	35-50%	Var. 1907
至少 7 小时	Var. 1650	6-13 小时	Var. 1736	10-75%	Var. 1822	35-45%	Var. 1908
至少 8 小时	Var. 1651	6-12 小时	Var. 1737	10-70%	Var. 1823	35-40%	Var. 1909
至少 9 小时	Var. 1652	6-11 小时	Var. 1738	10-65%	Var. 1824	40-100%	Var. 1910
至少 10 小时	Var. 1653	6-10 小时	Var. 1739	10-60%	Var. 1825	40-95%	Var. 1911
至少 11 小时	Var. 1654	6-9 小时	Var. 1740	10-55%	Var. 1826	40-90%	Var. 1912
至少 12 小时	Var. 1655	6-8 小时	Var. 1741	10-50%	Var. 1827	40-85%	Var. 1913
至少 13 小时	Var. 1656	6-7 小时	Var. 1742	10-45%	Var. 1828	40-80%	Var. 1914
至少 14 小时	Var. 1657	7-15 小时	Var. 1743	10-40%	Var. 1829	40-75%	Var. 1915
至少 15 小时	Var. 1658	7-14 小时	Var. 1744	10-35%	Var. 1830	40-70%	Var. 1916
1 小时	Var. 1659	7-13 小时	Var. 1745	10-30%	Var. 1831	40-65%	Var. 1917
2 小时	Var. 1660	7-12 小时	Var. 1746	10-25%	Var. 1832	40-60%	Var. 1918
3 小时	Var. 1661	7-11 小时	Var. 1747	10-20%	Var. 1833	40-55%	Var. 1919
4 小时	Var. 1662	7-10 小时	Var. 1748	10-15%	Var. 1834	40-50%	Var. 1920
5 小时	Var. 1663	7-9 小时	Var. 1749	15-100%	Var. 1835	40-45%	Var. 1921
6 小时	Var. 1664	7-8 小时	Var. 1750	15-95%	Var. 1836	45-100%	Var. 1922
7 小时	Var. 1665	8-15 小时	Var. 1751	15-90%	Var. 1837	45-95%	Var. 1923
8 小时	Var. 1666	8-14 小时	Var. 1752	15-85%	Var. 1838	45-90%	Var. 1924
9 小时	Var. 1667	8-13 小时	Var. 1753	15-80%	Var. 1839	45-85%	Var. 1925
10 小时	Var. 1668	8-12 小时	Var. 1754	15-75%	Var. 1840	45-80%	Var. 1926
11 小时	Var. 1669	8-11 小时	Var. 1755	15-70%	Var. 1841	45-75%	Var. 1927
12 小时	Var. 1670	8-10 小时	Var. 1756	15-65%	Var. 1842	45-70%	Var. 1928
13 小时	Var. 1671	8-9 小时	Var. 1757	15-60%	Var. 1843	45-65%	Var. 1929
14 小时	Var. 1672	9-15 小时	Var. 1758	15-55%	Var. 1844	45-60%	Var. 1930
15 小时	Var. 1673	9-14 小时	Var. 1759	15-50%	Var. 1845	45-55%	Var. 1931
1-15 小时	Var. 1674	9-13 小时	Var. 1760	15-45%	Var. 1846	45-50%	Var. 1932
1-14 小时	Var. 1675	9-12 小时	Var. 1761	15-40%	Var. 1847	50-100%	Var. 1933
1-13 小时	Var. 1676	9-11 小时	Var. 1762	15-35%	Var. 1848	50-95%	Var. 1934
1-12 小时	Var. 1677	9-10 小时	Var. 1763	15-30%	Var. 1849	50-90%	Var. 1935
1-11 小时	Var. 1678	10-15 小时	Var. 1764	15-25%	Var. 1850	50-85%	Var. 1936
1-10 小时	Var. 1679	10-14 小时	Var. 1765	15-20%	Var. 1851	50-80%	Var. 1937

[0221]

1-9 小时	Var. 1680	10-13 小时	Var. 1766	20-100%	Var. 1852	50-75%	Var. 1938
1-8 小时	Var. 1681	10-12 小时	Var. 1767	20-95%	Var. 1853	50-70%	Var. 1939
1-7 小时	Var. 1682	10-11 小时	Var. 1768	20-90%	Var. 1854	50-65%	Var. 1940
1-6 小时	Var. 1683	11-15 小时	Var. 1769	20-85%	Var. 1855	50-60%	Var. 1941
1-5 小时	Var. 1684	11-14 小时	Var. 1770	20-80%	Var. 1856	50-55%	Var. 1942
1-4 小时	Var. 1685	11-13 小时	Var. 1771	20-75%	Var. 1857	55-100%	Var. 1943
1-3 小时	Var. 1686	11-12 小时	Var. 1772	20-70%	Var. 1858	55-95%	Var. 1944
1-2 小时	Var. 1687	12-15 小时	Var. 1773	20-65%	Var. 1859	55-90%	Var. 1945
2-15 小时	Var. 1688	12-14 小时	Var. 1774	20-60%	Var. 1860	55-85%	Var. 1946
2-14 小时	Var. 1689	12-13 小时	Var. 1775	20-55%	Var. 1861	55-80%	Var. 1947
2-13 小时	Var. 1690	13-15 小时	Var. 1776	20-50%	Var. 1862	55-75%	Var. 1948
2-12 小时	Var. 1691	13-14 小时	Var. 1777	20-45%	Var. 1863	55-70%	Var. 1949
2-11 小时	Var. 1692	14-15 小时	Var. 1778	20-40%	Var. 1864	55-65%	Var. 1950
2-10 小时	Var. 1693	至少 10%	Var. 1779	20-35%	Var. 1865	55-60%	Var. 1951
2-9 小时	Var. 1694	至少 15%	Var. 1780	20-30%	Var. 1866	60-100%	Var. 1952
2-8 小时	Var. 1695	至少 20%	Var. 1781	20-25%	Var. 1867	60-95%	Var. 1953
2-7 小时	Var. 1696	至少 25%	Var. 1782	25-100%	Var. 1868	60-90%	Var. 1954
2-6 小时	Var. 1697	至少 30%	Var. 1783	25-95%	Var. 1869	60-85%	Var. 1955
2-5 小时	Var. 1698	至少 35%	Var. 1784	25-90%	Var. 1870	60-80%	Var. 1956
2-4 小时	Var. 1699	至少 40%	Var. 1785	25-85%	Var. 1871	60-75%	Var. 1957
2-3 小时	Var. 1700	至少 45%	Var. 1786	25-80%	Var. 1872	60-70%	Var. 1958
3-15 小时	Var. 1701	至少 50%	Var. 1787	25-75%	Var. 1873	60-65%	Var. 1959
3-14 小时	Var. 1702	至少 55%	Var. 1788	25-70%	Var. 1874	65-100%	Var. 1960
3-13 小时	Var. 1703	至少 60%	Var. 1789	25-65%	Var. 1875	65-95%	Var. 1961
3-12 小时	Var. 1704	至少 65%	Var. 1790	25-60%	Var. 1876	65-90%	Var. 1962
3-11 小时	Var. 1705	至少 70%	Var. 1791	25-55%	Var. 1877	65-85%	Var. 1963
3-10 小时	Var. 1706	至少 75%	Var. 1792	25-50%	Var. 1878	65-80%	Var. 1964
3-9 小时	Var. 1707	至少 80%	Var. 1793	25-45%	Var. 1879	65-75%	Var. 1965
3-8 小时	Var. 1708	至少 85%	Var. 1794	25-40%	Var. 1880	65-70%	Var. 1966
3-7 小时	Var. 1709	至少 90%	Var. 1795	25-35%	Var. 1881	70-100%	Var. 1967
3-6 小时	Var. 1710	至少 95%	Var. 1796	25-30%	Var. 1882	70-95%	Var. 1968

[0222]

3-5 小时	Var. 1711	至少 100%	Var. 1797	30-100%	Var. 1883	70-90%	Var. 1969
3-4 小时	Var. 1712	10%	Var. 1798	30-95%	Var. 1884	70-85%	Var. 1970
4-15 小时	Var. 1713	15%	Var. 1799	30-90%	Var. 1885	70-80%	Var. 1971
4-14 小时	Var. 1714	20%	Var. 1800	30-85%	Var. 1886	70-75%	Var. 1972
4-13 小时	Var. 1715	25%	Var. 1801	30-80%	Var. 1887	75-100%	Var. 1973
4-12 小时	Var. 1716	30%	Var. 1802	30-75%	Var. 1888	75-95%	Var. 1974
4-11 小时	Var. 1717	35%	Var. 1803	30-70%	Var. 1889	75-90%	Var. 1975
4-10 小时	Var. 1718	40%	Var. 1804	30-65%	Var. 1890	75-85%	Var. 1976
4-9 小时	Var. 1719	45%	Var. 1805	30-60%	Var. 1891	75-80%	Var. 1977
4-8 小时	Var. 1720	50%	Var. 1806	30-55%	Var. 1892	80-100%	Var. 1978
4-7 小时	Var. 1721	55%	Var. 1807	30-50%	Var. 1893	80-95%	Var. 1979
4-6 小时	Var. 1722	60%	Var. 1808	30-45%	Var. 1894	80-90%	Var. 1980
4-5 小时	Var. 1723	65%	Var. 1809	30-40%	Var. 1895	80-85%	Var. 1981
5-15 小时	Var. 1724	70%	Var. 1810	30-35%	Var. 1896	85-100%	Var. 1982
5-14 小时	Var. 1725	75%	Var. 1811	35-100%	Var. 1897	85-95%	Var. 1983
5-13 小时	Var. 1726	80%	Var. 1812	35-95%	Var. 1898	85-90%	Var. 1984
5-12 小时	Var. 1727	85%	Var. 1813	35-90%	Var. 1899	90-100%	Var. 1985
5-11 小时	Var. 1728	90%	Var. 1814	35-85%	Var. 1900	90-95%	Var. 1986
5-10 小时	Var. 1729	95%	Var. 1815	35-80%	Var. 1901	95%-100%	Var. 1987

[0223] Var. = 变型

[0224] pdVWF与rVWF之间另外的示例性差异在下表中提供：

[0225]

pdVWF	rVWF
<ul style="list-style-type: none"> • 在内皮细胞和巨核细胞中合成 • 前肽移除的翻译后修饰在细胞内发生：在蛋白传递到高尔基体和后高尔基体区室期间 • 存在糖基化/ABO 血型多糖 • 由已暴露于血浆 ADAMTS13 的 VWF 亚单位组成 → 不存在超大 VWF 多聚体 	<ul style="list-style-type: none"> • 在 CHO 细胞中表达 • 通过将原-VWF 在体外暴露于重组弗林蛋白酶而介导的前肽移除 • 不存在完全糖基化的/ABO 血型多糖 • 不暴露于 ADAMTS13 → 完整的 VWF 亚单位 → 存在超大 VWF 多聚体

[0226]

→ 在 TYR ¹⁶⁰⁵ -MET ¹⁶⁰⁶ 处裂解的亚单位	→ 亚单位裂解在 ADAMTS13 暴露时发生
• 血浆源 VWF 浓缩物包含其他蛋白, 包括 ADAMTS13、血凝素	• 比 pdVWF 更高的比活性

[0227] 在一些实施方案中, rFVIII促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与 rVWF瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率在3:1与1:5之间。在另外的实施方案中, 该比率在2:1与1:4之间。在另外其他实施方案中, 该比率在5:2与1:4之间。在另外的实施方案中, 该比率在3:2与1:3之间。在另外其他实施方案中, 该比率为约1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、2:1、2:3、2:4、2:5、3:1、3:2、3:4或3:5。在另外的实施方案中, 该比率在1:1与1:2之间。在还有其他实施方案中, 该比率为1.1:1、1.2:1、1.3:1、1.4:1、1.5:1、1.6:1、1.7:1、1.8:1、1.9:1或2:1。在某些实施方案中, 在可用于本文所述的方法的组合物中rFVIII促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率选自存在于表11中的变型1988至2140。

[0228] 表11. 在组合物中的并用于本文提供的方法的rFVIII促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率的示例性实施方案。

[0229]

(IU rFVIII:C) 与 (IU rVWF:RCo)		(IU rFVIII:C) 与 (IU rVWF:RCo)		(IU rFVIII:C) 与 (IU rVWF:RCo)		(IU rFVIII:C) 与 (IU rVWF:RCo)	
4:1	Var. 1988	3:1-3:5	Var. 2027	4:3-1:4	Var. 2065	4:5-2:3	Var. 2103
3:1	Var. 1989	3:1-2:3	Var. 2028	4:3-1:3	Var. 2066	4:5-3:4	Var. 2104
2:1	Var. 1990	3:1-3:4	Var. 2029	4:3-2:5	Var. 2067	3:4-1:6	Var. 2105
3:2	Var. 1991	3:1-4:5	Var. 2030	4:3-1:2	Var. 2068	3:4-1:5	Var. 2106
4:3	Var. 1992	3:1-5:6	Var. 2031	4:3-3:5	Var. 2069	3:4-1:4	Var. 2107
1:1	Var. 1993	3:1-1:1	Var. 2032	4:3-2:3	Var. 2070	3:4-1:3	Var. 2108
5:6	Var. 1994	3:1-4:3	Var. 2033	4:3-3:4	Var. 2071	3:4-2:5	Var. 2109
4:5	Var. 1995	3:1-3:2	Var. 2034	4:3-4:5	Var. 2072	3:4-1:2	Var. 2110

[0230]

3:4	Var. 1996	3:1-2:1	Var. 2035	4:3-5:6	Var. 2073	3:4-3:5	Var. 2111
2:3	Var. 1997	2:1-1:6	Var. 2036	4:3-1:1	Var. 2074	3:4-2:3	Var. 2112
3:5	Var. 1998	2:1-1:5	Var. 2037	1:1-1:6	Var. 2075	2:3-1:6	Var. 2113
1:2	Var. 1999	2:1-1:4	Var. 2038	1:1-1:5	Var. 2076	2:3-1:5	Var. 2114
2:5	Var. 2000	2:1-1:3	Var. 2039	1:1-1:4	Var. 2077	2:3-1:4	Var. 2115
1:3	Var. 2001	2:1-2:5	Var. 2040	1:1-1:3	Var. 2078	2:3-1:3	Var. 2116
1:4	Var. 2002	2:1-1:2	Var. 2041	1:1-2:5	Var. 2079	2:3-2:5	Var. 2117
1:5	Var. 2003	2:1-3:5	Var. 2042	1:1-1:2	Var. 2080	2:3-1:2	Var. 2118
1:6	Var. 2004	2:1-2:3	Var. 2043	1:1-3:5	Var. 2081	2:3-3:5	Var. 2119
4:1-1:6	Var. 2005	2:1-3:4	Var. 2044	1:1-2:3	Var. 2082	3:5-1:6	Var. 2120
4:1-1:5	Var. 2006	2:1-4:5	Var. 2045	1:1-3:4	Var. 2083	3:5-1:5	Var. 2121
4:1-1:4	Var. 2007	2:1-5:6	Var. 2046	1:1-4:5	Var. 2084	3:5-1:4	Var. 2122
4:1-1:3	Var. 2008	2:1-1:1	Var. 2047	1:1-5:6	Var. 2085	3:5-1:3	Var. 2123
4:1-2:5	Var. 2009	2:1-4:3	Var. 2048	5:6-1:6	Var. 2086	3:5-2:5	Var. 2124
4:1-1:2	Var. 2010	2:1-3:2	Var. 2049	5:6-1:5	Var. 2087	3:5-1:2	Var. 2125
4:1-3:5	Var. 2011	3:2-1:6	Var. 2050	5:6-1:4	Var. 2088	1:2-1:6	Var. 2126
4:1-2:3	Var. 2012	3:2-1:5	Var. 2051	5:6-1:3	Var. 2089	1:2-1:5	Var. 2127
4:1-3:4	Var. 2013	3:2-1:4	Var. 2052	5:6-2:5	Var. 2090	1:2-1:4	Var. 2128
4:1-4:5	Var. 2014	3:2-1:3	Var. 2053	5:6-1:2	Var. 2091	1:2-1:3	Var. 2129
4:1-5:6	Var. 2015	3:2-2:5	Var. 2054	5:6-3:5	Var. 2092	1:2-2:5	Var. 2130
4:1-1:1	Var. 2016	3:2-1:2	Var. 2055	5:6-2:3	Var. 2093	2:5-1:6	Var. 2131
4:1-4:3	Var. 2017	3:2-3:5	Var. 2056	5:6-3:4	Var. 2094	2:5-1:5	Var. 2132
4:1-3:2	Var. 2018	3:2-2:3	Var. 2057	5:6-4:5	Var. 2095	2:5-1:4	Var. 2133
4:1-2:1	Var. 2019	3:2-3:4	Var. 2058	4:5-1:6	Var. 2096	2:5-1:3	Var. 2134
4:1-3:1	Var. 2020	3:2-4:5	Var. 2059	4:5-1:5	Var. 2097	1:3-1:6	Var. 2135
3:1-1:6	Var. 2021	3:2-5:6	Var. 2060	4:5-1:4	Var. 2098	1:3-1:5	Var. 2136
3:1-1:5	Var. 2022	3:2-1:1	Var. 2061	4:5-1:3	Var. 2099	1:3-1:4	Var. 2137
3:1-1:4	Var. 2023	3:2-4:3	Var. 2062	4:5-2:5	Var. 2100	1:4-1:6	Var. 2138
3:1-1:3	Var. 2024	4:3-1:6	Var. 2063	4:5-1:2	Var. 2101	1:4-1:5	Var. 2139

[0231]	3:1-2:5	Var. 2025	4:3-1:5	Var. 2064	4:5-3:5	Var. 2102	1:5-1:6	Var. 2140
	3:1-1:2	Var. 2026						

[0232] Var. = 变型

[0233] 在具体的方面,根据本发明使用的rVWF和/或FVIII(重组的或血浆源的)不被任何偶联、翻译后或共价修饰而修饰。在特定的实施方案中,本发明的rVWF和/或FVIII不被水溶性聚合物修饰,这些聚合物包括但不限于聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚氧化烯、聚唾液酸、羟乙基淀粉、聚碳水化合物部分等。

[0234] 在其他方面,根据本发明使用的rVWF和/或FVIII(重组的或血浆源的)通过偶联、翻译后修饰或共价修饰而修饰,包括N端或C端残基修饰以及选定的侧链的修饰,例如在游离的巯基、伯胺和羟基处。在一个实施方案中,水溶性聚合物通过赖氨酸基团或其他伯胺连接到蛋白(直接地或通过连接基)。在一个实施方案中,本发明的rVWF和/或FVIII蛋白可通过水溶性聚合物的偶联修饰,这些聚合物包括但不限于聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚氧化烯、聚唾液酸、羟乙基淀粉、聚碳水化合物部分等。

[0235] 可用于修饰rVWF和/或FVIII的水溶性聚合物包括直链和支链结构。偶联的聚合物可直接连接到本发明的凝血蛋白,或者可通过连接部分连接。与水溶性聚合物偶联的蛋白的非限制性实例可见于美国专利4,640,835、4,496,689、4,301,144、4,670,417、4,791,192和4,179,337以及Abuchowski和Davis"Enzymes as Drugs,"Holcenberg和Roberts,Eds., pp.367-383, John Wiley and Sons, New York(1981)和Hermanson G., Bioconjugate Techniques 2nd Ed., Academic Press, Inc. 2008。

[0236] 蛋白偶联可通过本领域的多种熟知技术进行,例如参见Hermanson G., Bioconjugate Techniques 2nd Ed., Academic Press, Inc. 2008。实例包括通过凝血蛋白或水溶性聚合物部分一者上的羧基与另一者的胺基团之间的肽键的键合,或一者的羧基与另一者的羟基之间的酯键合。本发明的凝血蛋白能够借以偶联到水溶性聚合物化合物的另一种键合是通过席夫碱,在两者之间,聚合物部分上的游离氨基与通过高碘酸盐氧化作用在聚合物的非还原性末端形成的醛基反应(Jennings和Lugowski, J. Immunol. 1981; 127: 1011-8; Fernandes和Gregoradis, Biochim Biophys Acta. 1997; 1341: 26-34)。生成的席夫碱可通过与NaCNBH₃的特定还原作用而稳定以形成仲胺。一种替代方法是通过在之前的氧化后用NH₄Cl进行还原性胺化而在聚合物上生成末端游离氨基。可采用双官能试剂连接两个氨基或两个羟基。例如,含有氨基的聚合物可通过如BS3(双琥珀酰亚胺辛二酸酯磺酸盐/Pierce, Rockford, Ill.)的试剂偶联到凝血蛋白的氨基。此外,如Sulfo-EMCS(N-ε-马来酰亚胺己酸磺基琥珀酰亚胺酯/Pierce)的杂双官能交联试剂可用于例如连接胺基团和硫醇基团。在其他实施方中,醛反应性基团,诸如PEG醇盐加溴乙醛的二乙缩醛、PEG加DMSO和乙酸酐以及PEG氯化物加4-羟基苯甲醛的酚盐、琥珀酰亚胺基活性酯、活化的二硫代碳酸酯PEG-2,4,5-三氯苯基氯甲酸酯和对硝基氯甲酸酯活化的PEG可结合凝血蛋白使用。

[0237] 在一些方面,用于本发明方法的rVWF已通过弗林蛋白酶在体外成熟。在另外的实施方案中,弗林蛋白酶为重组弗林蛋白酶。

[0238] 在另外的方面,用于本发明方法的rVWF和/或rFVIII通过使用本领域已知的方法在哺乳动物细胞培养中表达而产生。在特定的实施方案中,哺乳动物培养包括CHO细胞。在

另外的实施方案中,将rVWF和rFVIII在相同的培养中共表达。在此类实施方案中,将rVWF和rFVIII使用本领域已知的方法一起纯化(共纯化)或单独纯化。在其他实施方中,将rVWF和rFVIII在不同的培养中表达。

[0239] 在一个示例性实施方案中,本发明的rVWF包括从CHO细胞表达系统分离的rVWF蛋白。在又一个实施方案中,前肽移除通过在体外将原-VWF暴露于弗林蛋白酶而介导,在再一个实施方案中,用于前肽移除的弗林蛋白酶为重组弗林蛋白酶。在还一个实施方案中,不存在完全糖基化的/ABO血型多糖。

[0240] 在还有其他实施方案中,用于本发明方法和组合物的rVWF在合适的真核宿主系统中表达。真核细胞的实例包括但不限于哺乳动物系统,诸如CHO、COS、HEK 293、BHK、SK-Hep和HepG2;昆虫细胞,例如SF9细胞、SF21细胞、S2细胞和High Five细胞;以及酵母细胞,例如酵母属(*Saccharomyces*)或裂殖酵母属(*Schizosaccharomyces*)细胞。在一个实施方案中,VWF可在酵母细胞、昆虫细胞、鸟类细胞、哺乳动物细胞等中表达。例如,在人类细胞系、仓鼠细胞系或鼠细胞系中。在一个特定的实施方案中,细胞系为CHO、BHK或HEK细胞系。通常,哺乳动物细胞(例如,得自连续细胞系的CHO细胞)可用于表达本发明的VWF。

[0241] 在某些实施方案中,包含编码VWF的序列的核酸序列可以为载体。载体可以通过病毒递送或可以为质粒。编码蛋白的核酸序列可以为特定的基因或其生物功能性部分。在一个实施方案中,蛋白至少为VWF的生物活性部分。

[0242] 多种载体可用于VWF的表达并可选自真核表达载体。真核表达载体的实例包括:(i)对于酵母中的表达而言,诸如pA0、pPIC、pYES、pMET的载体,其中使用诸如AOX1、GAP、GAL1、AUG1等启动子;(ii)对于昆虫细胞中的表达而言,诸如pMT、pAc5、pIB、pMIB、pBAC等载体,其中使用诸如PH、p10、MT、Ac5、OpIE2、gp64、polh等启动子;以及(iii)对于哺乳动物细胞中的表达而言,诸如pSVL、pCMV、pRc/RSV、pcDNA3、pBPV等载体和衍生自诸如牛痘病毒、腺相关病毒、疱疹病毒、逆转录病毒等的病毒系统的载体,其中使用诸如CMV、SV40、EF-1、UbC、RSV、ADV、BPV和 β -肌动蛋白的启动子。

[0243] 在本发明的一些实施方案中,核酸序列还包含适于蛋白的受控表达的其他序列,诸如本领域普通技术人员通常知道的启动子序列、增强子、TATA盒、转录起始位点、多聚接头、限制位点、聚腺苷酸序列、蛋白加工序列、选择性标记等。

[0244] 在某些实施方案中,本发明的细胞培养方法可包括使用微载体。在一些实施方案中,实施方案的细胞培养可在大型生物反应器中在适于提供高体积-培养比表面积以实现高细胞密度和蛋白表达的条件下进行。一种提供此类生产条件的手段是使用微载体在搅拌槽式反应器中进行细胞培养。微载体上的细胞生长概念最初由van Wezel (van Wezel, A.L., *Nature* 216:64-5 (1967)) 描述并允许细胞在悬浮在生长培养基中的小固体粒子表面上贴壁。这些方法提供高表面与体积比,并因而允许高效利用营养物。此外,对于在真核细胞系中的分泌蛋白的表达而言,提高的表面与体积比允许更高水平的分泌并因而在培养上清液中产生更高的蛋白产量。最后,这些方法允许容易地放大真核表达培养。

[0245] 表达VWF的细胞可在细胞培养生长期间结合到球形或多孔微载体。微载体可以是选自基于葡聚糖、胶原、塑料、胶质和纤维素等的微载体的微载体,如Butler (1988. In: Spier&Griffiths, *Animal Cell Biotechnology* 3:283-303) 中所述。还可能的是,使细胞在球形微载体上生长到一定的生物量,并当它们达到最终的发酵罐生物量时并在多孔微载

体上产生表达蛋白之前将细胞传代培养,反之亦然。合适的球形微载体可包括光滑表面微载体,诸如CytodexTM1、CytodexTM2和CytodexTM3 (GE Healthcare) 以及大孔微载体,诸如CytoporeTM1、CytoporeTM2、CytolineTM1和CytolineTM2 (GE Healthcare)。

[0246] 在某些实施方案中,rVWF在产生高分子量rVWF的细胞培养基中培养的细胞中表达。术语“细胞培养溶液”、“细胞培养基”和“细胞培养上清液”是指本领域通常熟知的细胞培养过程的方面。在本发明的背景下,细胞培养溶液可包含细胞培养基和细胞培养上清液。将细胞培养基在外部加入细胞培养溶液,任选地与补充剂一起,以提供营养物和其他组分来培养表达VWF的细胞。细胞培养上清液是指包含来自细胞培养基的营养物和其他组分以及在培养过程中细胞释放、代谢和/或分泌的产物的细胞培养溶液。在另外的实施方案中,培养基可以为无动物蛋白的和化学限定的。制备无动物蛋白的和化学限定的培养基的方法在本领域是已知的,例如在US 2008/0009040和US 2007/0212770中,它们均并入本文以用于所有目的,尤其是对于与细胞培养基相关的所有教导而言。“无蛋白的”及相关术语是指来自培养中的细胞的外源性来源的蛋白或非培养中的细胞的蛋白,所述细胞在生长过程中自然脱落蛋白。在另一个实施方案中,培养基为无多肽的。在另一个实施方案中,培养基为无血清的。在另一个实施方案中,培养基为无动物蛋白的。在另一个实施方案中,培养基为无动物组分的。在另一个实施方案中,培养基含有蛋白,例如来自血清的动物蛋白,诸如胎牛血清。在另一个实施方案中,培养物具有外源性添加的重组蛋白。在另一个实施方案中,蛋白来自经检疫合格无病原体的动物。如本文所用的术语“化学限定的”应意指培养基不含任何不明确的补充剂,诸如动物组分、器官、腺体、植物或酵母的提取物。因此,化学限定培养基的各组分是准确限定的。在一个优选的实施方案中,培养基为无动物组分的和无蛋白的。

[0247] 在某些实施方案中,表达VWF的细胞的培养可维持至少约7天或至少约14天、21天、28天,或至少约5周、6周、7周,或至少约2个月或3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18个月或更长。用于产生重组VWF蛋白而将细胞培养维持的细胞密度将取决于用于蛋白表达的培养条件和培养基。本领域的技术人员将容易地能够确定产生VWF的细胞培养的最佳细胞密度。在一个实施方案中,将培养维持在约 0.5×10^6 与 4×10^7 个细胞/ml之间的细胞密度一段延长的时间。在其他实施方中,将细胞密度维持在约 1.0×10^6 与约 1.0×10^7 个细胞/ml之间的浓度一段延长的时间。在其他实施方中,将细胞密度维持在约 1.0×10^6 与约 4.0×10^6 个细胞/ml之间的浓度一段延长的时间。在其他实施方中,将细胞密度维持在约 1.0×10^6 与约 4.0×10^6 个细胞/ml之间的浓度一段延长的时间。在另有其他实施方案中,将细胞密度维持在约 2.0×10^6 与约 4.0×10^6 之间或约 1.0×10^6 与约 2.5×10^6 之间或约 1.5×10^6 与约 3.5×10^6 之间或任何其他相似范围内的浓度一段延长的时间。细胞培养适当的时间后,可使用本领域已知的方法将rVWF从表达系统中分离。

[0248] 在一个具体实施方案中,将产生rVWF的连续细胞培养的细胞密度长期维持在不超过 2.5×10^6 个细胞/mL的浓度。在其他具体实施方案中,将细胞密度维持在不超过 2.0×10^6 个细胞/mL、 1.5×10^6 个细胞/mL、 1.0×10^6 个细胞/mL、 0.5×10^6 个细胞/mL或更低。在一个实施方案中,将细胞密度维持在 1.5×10^6 个细胞/mL与 2.5×10^6 个细胞/mL之间。

[0249] 在上述细胞培养的一个具体实施方案中,细胞培养溶液包含含铜培养基补充剂。此类细胞培养溶液例如在2011年7月8日提交的US 2012/0035110中有所描述,该专利据此

以引用方式整体并入本文以用于所有目的,尤其是对于与产生重组VWF的细胞培养方法和组合物相关的所有教导而言。

[0250] 在另外的实施方案中,在从哺乳动物细胞培养物中纯化(单独地或一起)后,将rFVIII/rVWF复合物在施用前复溶。在另外其他实施方案中,在复溶rFVIII/rVWF复合物之前或之后,将rVWF用弗林蛋白酶处理。在另外的实施方案中,弗林蛋白酶为重组弗林蛋白酶。

[0251] 在另外其他实施方案中,本发明的rVWF不暴露于ADAMTS13,结果是超大(即,包含10个或更多个亚单位)多聚体存在于本发明的rVWF组合物中。

[0252] 在具体的方面,用于本发明方法的rVWF和/或rFVIII包含在含有缓冲剂、糖和/或糖醇(包括但不限于海藻糖和甘露糖醇)、稳定剂(诸如甘氨酸)以及表面活性剂(诸如聚山梨醇酯80)的制剂中。在另外的实施方案中,对于包含rFVIII的制剂而言,制剂还可以包含钠、组氨酸、钙和谷胱甘肽。

[0253] 在一个方面,将包含rVWF和/或rFVIII的制剂在施用前冻干。冻干使用本领域常见的技术进行,并应针对所开发的组合物优化[Tang等人,Pharm Res.21:191-200,(2004)和Chang等人,Pharm Res.13:243-9(1996)]。

[0254] 制备药物制剂的方法可包括以下一个或多个步骤:将如本文所述的稳定剂在冻干前加到所述混合物中,将选自疏松剂、渗透压调节剂和表面活性剂(它们每一者均如本文所述)的至少一种试剂在冻干前加到所述混合物中。冻干制剂在一个方面至少由缓冲剂、疏松剂和稳定剂中的一者或多者组成。在该方面,当冻干步骤期间或复溶期间的聚集成为一个问题时,对表面活性剂的实用性进行评价并加以选择。将适当的缓冲剂包含在内以将制剂在冻干期间维持在稳定的pH区内。

[0255] 冻干材料的标准复溶实践是将一定体积的纯净水或无菌注射用水(WFI)(通常等于在冻干期间移除的体积)加回,但有时将抗菌剂的稀溶液用于产生供肠胃外施用的药剂[Chen,Drug Development and Industrial Pharmacy,18:1311-1354(1992)]。因此,提供了用于制备复溶的重组VWF(含或不含重组因子VIII)组合物的方法,包括将稀释剂加到本发明的冻干重组VWF组合物中的步骤。

[0256] 可将冻干材料复溶为水溶液。多种水性载体,例如无菌注射用水、含防腐剂以供多剂量使用的水、或含有适量表面活性剂的水(例如,含有与适于制造水性混悬剂的赋形剂配混的活性化合物的水性混悬剂)。在多个方面,此类赋形剂为助悬剂,例如但不限于羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂为天然存在的磷脂,例如但不限于卵磷脂,或亚烷基氧化物与脂肪酸的缩合产物,例如但不限于聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如但不限于十七烯氧基鲸蜡醇,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物,诸如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的部分酯的缩合产物,例如但不限于聚乙烯失水山梨糖醇单油酸酯。在多个方面,水性混悬剂还含有一种或多种防腐剂,例如但不限于对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯。

[0257] 在某些实施方案中,本发明的组合物为用于通过使用注射器或其他储存容器施用的液体制剂。在另外的实施方案中,这些液体制剂由复溶为水溶液的本文所述的冻干材料产生。

[0258] 在又一个方面,本发明的组合物还包含一种或多种药学上可接受的载体。短语“药学上”或“药理学上”可接受的是指下述分子实体和组合物,其为稳定的、抑制蛋白降解(诸如聚集裂解产物)并且除此之外在使用如下文所述的本领域熟知的途径施用时不产生过敏或其他不良反应。“药学上可接受的载体”包括任何和所有临床上可用的溶剂、分散介质、包衣料、抗菌剂及抗真菌剂、等渗剂以及吸收延迟剂等,包括上文所公开的那些试剂。

[0259] 用于治疗疾病的方法的本发明组合物的施用

[0260] 向受试者施用rVWF以治疗凝血疾病的优点之一在于与pdVWF相比rVWF更高的比活性允许施用的rVWF的量以及向受试者再次给予rVWF(含或不共同施用的FVIII)的次数的灵活性。此外,rVWF组合物提供在初始共同施用rVWF和FVIII后再次单独给予rVWF的灵活性,无需另外给予FVIII。如将会认识到并在本文进一步详细讨论,共同施用的FVIII可以为重组的或血浆源的。

[0261] 在一个方面,根据本发明施用rVWF导致受试者中的血浆FVIII水平和/或活性比施用pdVWF的受试者所见的更高。如上所讨论,FVIII水平和活性的增加可使用本领域的标准方法测量,从而允许确定含或不含FVIII时rVWF的合适剂量。

[0262] 单次或多次施用rVWF(含或不含FVIII)通过治疗医生选择的剂量水平和模式进行。对于疾病的预防或治疗,合适的剂量取决于待治疗的疾病的类型(例如冯·威利布兰德病)、疾病的严重性和病程、药物的施用是用于预防性还是治疗性目的、之前的疗法、患者的临床史及对药物的反应以及主治医生的判断。

[0263] 在另外的实施方案中并根据以上任一个,诸如VWD或甲型血友病的凝血疾病的治疗可涉及单独的或与FVIII组合的rVWF的初始治疗,然后是单独的rVWF、rVWF与FVIII一起或单独的FVIII的一个或多个重复剂量。初始及后续重复施用的性质将部分地取决于所治疗的疾病。例如,患有VWD的患者具有一定水平的FVIII,但是该FVIII的稳定性通常因患者缺乏VWF而受到不利影响。VWD患者的治疗可因此在一些实施方案中涉及用rVWF和rFVIII两者初始治疗然后反复施用单独的rVWF。在其他实施方中,初始治疗可以通过单独的rVWF进行,而后续反复施用通过rVWF和rFVIII两者进行。在另外其他实施方案中,初始和后续反复施用均可包括rVWF和rFVIII两者的共同施用。相似地,甲型血友病患者(缺乏FVIII)可接受rVWF和rFVIII两者的初始治疗,而后续反复治疗可包括施用单独的rFVIII或单独的rVWF。在其他实施方中,初始治疗可以为单独的rFVIII,而后续反复治疗涉及共同施用rVWF和rFVIII。

[0264] 在另外的方面,将rVWF以0.5IU/kg-200IU/kg范围内的剂量施用给受试者。在一些实施方案中,将rVWF以1-190、5-180、10-170、15-160、20-150、25-140、30-130、35-120、40-110、45-100、50-90、55-80或60-70IU/kg范围内的剂量施用。在另外的实施方案中并根据以上任一个,将rVWF(含或不含FVIII)以约1IU/kg至约150IU/kg rVWF的剂量施用给受试者。在另外其他实施方案中,将rVWF和rFVIII以1.5IU/kg至150IU/kg、2IU/kg至50IU/kg、5IU/kg至40IU/kg、10IU/kg至20IU/kg、10IU/kg至100IU/kg、25IU/kg至75IU/kg和40IU/kg至75IU/kg的剂量施用。在另外其他实施方案中,将rVWF以2、5、7.5、10、15、20、25、30、35、40、45或50IU/kg施用。如将会认识到并在本文进一步讨论,rVWF(或与FVIII一起的rVWF)的合适剂量可通过使用测定血药浓度剂量的既定试验与适当的剂量反应数据相结合而确定。在一个实施方案中,将rVWF以选自于表12中的变型2141至2338的剂量施用给受试者。

[0265] 表12. 根据本文提供的方法施用给受试者的rVWF剂量的示例性实施方案。

[0266]

IU/kg		IU/kg		IU/kg		IU/kg	
约 0.5	Var. 2141	0.5-75	Var. 2191	5-40	Var. 2241	20-50	Var. 2290
约 1	Var. 2142	0.5-50	Var. 2192	5-30	Var. 2242	20-40	Var. 2291
约 2	Var. 2143	0.5-40	Var. 2193	5-25	Var. 2243	20-30	Var. 2292
约 3	Var. 2144	0.5-30	Var. 2194	5-20	Var. 2244	20-25	Var. 2293
约 4	Var. 2145	0.5-25	Var. 2195	5-15	Var. 2245	25-200	Var. 2294
约 5	Var. 2146	0.5-20	Var. 2196	5-10	Var. 2246	25-175	Var. 2295
约 10	Var. 2147	0.5-15	Var. 2197	5-7.5	Var. 2247	25-150	Var. 2296
约 15	Var. 2148	0.5-10	Var. 2198	7.5-200	Var. 2248	25-125	Var. 2297
约 20	Var. 2149	0.5-7.5	Var. 2199	7.5-175	Var. 2249	25-100	Var. 2298
约 25	Var. 2150	0.5-5	Var. 2200	7.5-150	Var. 2250	25-75	Var. 2299
约 30	Var. 2151	0.5-2.5	Var. 2201	7.5-125	Var. 2251	25-50	Var. 2300
约 35	Var. 2152	0.5-1	Var. 2202	7.5-100	Var. 2252	25-40	Var. 2301
约 40	Var. 2153	1-200	Var. 2203	7.5-75	Var. 2253	25-30	Var. 2302
约 45	Var. 2154	1-175	Var. 2204	7.5-50	Var. 2254	30-200	Var. 2303
约 50	Var. 2155	1-150	Var. 2205	7.5-40	Var. 2255	30-175	Var. 2304
约 55	Var. 2156	1-125	Var. 2206	7.5-30	Var. 2256	30-150	Var. 2305
约 60	Var. 2157	1-100	Var. 2207	7.5-25	Var. 2257	30-125	Var. 2306
约 65	Var. 2158	1-75	Var. 2208	7.5-20	Var. 2258	30-100	Var. 2307
约 70	Var. 2159	1-50	Var. 2209	7.5-15	Var. 2259	30-75	Var. 2308
约 75	Var. 2160	1-40	Var. 2210	7.5-10	Var. 2260	30-50	Var. 2309
约 80	Var. 2161	1-30	Var. 2211	10-200	Var. 2261	30-40	Var. 2310
约 85	Var. 2162	1-25	Var. 2212	10-175	Var. 2262	40-200	Var. 2311
约 90	Var. 2163	1-20	Var. 2213	10-150	Var. 2263	40-175	Var. 2312
约 95	Var. 2164	1-15	Var. 2214	10-125	Var. 2264	40-150	Var. 2313
约 100	Var. 2165	1-10	Var. 2215	10-100	Var. 2265	40-125	Var. 2314
约 105	Var. 2166	1-7.5	Var. 2216	10-75	Var. 2266	40-100	Var. 2315
约 110	Var. 2167	1-5	Var. 2217	10-50	Var. 2267	40-75	Var. 2316
约 115	Var. 2168	1-2.5	Var. 2218	10-40	Var. 2268	40-50	Var. 2317
约 120	Var. 2169	2.5-200	Var. 2219	10-30	Var. 2269	50-200	Var. 2318
约 125	Var. 2170	2.5-175	Var. 2220	10-25	Var. 2270	50-175	Var. 2319
约 130	Var. 2171	2.5-150	Var. 2221	10-20	Var. 2271	50-150	Var. 2320
约 135	Var. 2172	2.5-125	Var. 2222	10-15	Var. 2272	50-125	Var. 2321
约 140	Var. 2173	2.5-100	Var. 2223	15-200	Var. 2273	50-100	Var. 2322
约 145	Var. 2174	2.5-75	Var. 2224	15-175	Var. 2274	50-75	Var. 2323

[0267]

约 150	Var. 2175	2.5-50	Var. 2225	15-150	Var. 2275	75-200	Var. 2324
约 155	Var. 2176	2.5-40	Var. 2226	15-125	Var. 2276	75-175	Var. 2325
约 160	Var. 2177	2.5-30	Var. 2227	15-100	Var. 2277	75-150	Var. 2326
约 165	Var. 2178	2.5-25	Var. 2228	15-75	Var. 2278	75-125	Var. 2327
约 170	Var. 2179	2.5-20	Var. 2229	15-50	Var. 2279	75-100	Var. 2328
约 175	Var. 2180	2.5-15	Var. 2230	15-40	Var. 2280	100-200	Var. 2329
约 180	Var. 2181	2.5-10	Var. 2231	15-30	Var. 2281	100-175	Var. 2330
约 185	Var. 2182	2.5-7.5	Var. 2232	15-25	Var. 2282	100-150	Var. 2331
约 190	Var. 2183	2.5-5	Var. 2233	15-20	Var. 2283	100-125	Var. 2332
约 195	Var. 2184	5-200	Var. 2234	20-200	Var. 2284	125-200	Var. 2333
约 200	Var. 2185	5-175	Var. 2235	20-175	Var. 2285	125-175	Var. 2334
0.5-200	Var. 2186	5-150	Var. 2236	20-150	Var. 2286	125-150	Var. 2335
0.5-175	Var. 2187	5-125	Var. 2237	20-125	Var. 2287	150-200	Var. 2336
0.5-150	Var. 2188	5-100	Var. 2238	20-100	Var. 2288	150-200	Var. 2337
0.5-125	Var. 2189	5-75	Var. 2239	20-75	Var. 2289	175-200	Var. 2338
0.5-100	Var. 2190	5-50	Var. 2240				

[0268] Var. = 变型

[0269] 在另外其他实施方案中，rVWF的施用剂量使得其将血浆FVIII半衰期延长约1.0-4.5、1.5-4.0、2.0-3.5、2.5-3.0倍。在另外其他实施方案中，rVWF的施用剂量和/或频率使得FVIII半衰期的延长在施用rVWF后维持至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100小时。在还有其它实施方案中，rVWF的施用剂量和/或频率使得FVIII半衰期的延长在施用rVWF后维持至少5-125、10-115、15-105、20-95、25-85、30-75、35-65、40-55小时。在一个实施方案中，rVWF的施用剂量使得其将血浆FVIII的半衰期延长选自存在于表7中的变型1046至1089的值。

[0270] 如上所讨论，本发明的rVWF显示出与pdVWF的效果相比对FVIII的稳定性增强的效果。在某些方面，rVWF的施用剂量和/或频率使得其将平均FVIII半衰期延长约1-15、2-14、3-13、4-12、5-11、6-10、5-9、6-8小时。在另外其他实施方案中，rVWF的施用剂量和/或频率使得其与pdVWF相比将FVIII半衰期延长约10%至约75%。在还有其它实施方案中，与pdVWF相比，rVWF将FVIII半衰期延长约10-80%、15-65%、20-60%、25-55%、30-50%、35-45%。在还有其它实施方案中，FVIII半衰期的延长平均值或百分比在施用rVWF后维持至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100小时。在还有其它实施方案中，在施用rVWF后，FVIII半衰期的延长维持至少5-125、10-115、15-105、20-95、25-85、30-75、35-65、40-55小时。如将会认识到，FVIII稳定性、半衰期和/或活性的增加可使用本领域已知的方法评估，包括但不限于凝结试验。在其他实施方案中，与施用血浆源VWF相比，施用rVWF将FVIII的半衰期延长选自存在于表9中的变型1300至1643的量。

[0271] 如上所讨论，与pdVWF相比通过rVWF使FVIII活性稳定除了FVIII半衰期外还可以通过其他指标度量，包括平均滞留时间(MRT)和曲线下面积(AUC)。在示例性实施方案中，rVWF的施用剂量和/或频率使得其与pdVWF相比将MRT增加约1-15小时。在另外的实施方案中，与pdVWF相比，rVWF将MRT延长约1-25、2-20、3-15、4-10、5-9、6-8小时。在另外其他实施方案中，与pdVWF相比，rVWF将FVIII MRT延长约10-80%、15-65%、20-60%、25-55%、30-

50%、35-45%。在还有其他实施方案中，FVIII半衰期的延长平均值或百分比在施用rVWF后维持至少10、20、30、40、50、60、70、80、90、100小时。在还有其他实施方案中，在施用rVWF后，MRT的延长维持至少5-125、10-115、15-105、20-95、25-85、30-75、35-65、40-55小时。在其他实施方案中，与施用血浆源VWF相比，施用rVWF将FVIII的MRT延长选自存在于表9中的变型1300至1643的量。

[0272] 在另外的方面，施用给患者的rVWF的剂量与用于施用pdVWF/pdFVIII的剂量相当。

[0273] 含或不含FVIII的rVWF的组合物可包含在药物制剂中，如本文所述。此类制剂可经口、局部、经皮、肠胃外、通过吸入喷雾、经阴道、经直肠或通过颅内注射而施用。如本文所用的术语肠胃外包括皮下注射、静脉内、肌肉内、脑池内注射或输注技术。也设想了通过静脉内、真皮内、肌肉内、乳房内、腹膜内、鞘内、眼球后、肺内注射和/或在特定部位的手术植入。一般来讲，组合物基本上不含热原，以及其他可能对接收者有害的其他杂质。

[0274] 在一个方面，本发明的制剂通过初始推注然后连续输注而施用，以维持药品的治疗性循环水平。作为另一个实例，本发明的化合物作为一次性剂量施用。本领域的普通技术人员将容易地优化有效剂量和施用方案，它们通过良好的医疗实践和个体患者的临床病症决定。施用途径可以但不限于通过静脉内、腹膜内、皮下或肌肉内施用而进行。给药频率取决于药剂的药代动力学参数和施用途径。最佳的药物制剂通过本领域的技术人员根据施用途径和所需剂量而确定。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., 1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042 pages 1435-1712, 该文献的公开内容据此以引用方式整体并入本文以用于所有目的，尤其是对于与制剂、施用途径和药品剂量相关的教导而言。此类制剂影响所施用药剂的物理状态、稳定性、体内释放速率和的体内清除速率。取决于施用途径，根据体重、体表面积或器官大小计算合适的剂量。合适的剂量可通过使用用于测定血药浓度剂量的既定试验与适当的剂量反应数据相结合而确定。最终的剂量方案由主治医生考虑到改变药物作用的多种因素来确定，这些因素例如为药物的比活性，患者的损害严重性和反应性，患者的年龄、病症、体重、性别和饮食，任何感染的严重程度，施用时间以及其他临床因素。以举例的方式，本发明的重组VWF的典型剂量为约50U/kg，等于500μg/kg。在开展研究时，关于各种疾病和病症的合适剂量水平和治疗持续时间的进一步信息将会出现。

[0275] 在一些实施方案中，将rVWF单独地施用给受试者。在一些实施方案中，将rVWF结合一种或多种凝血因子施用给受试者。在另外的实施方案中，与rVWF一起施用的凝血因子为FVIII。在另外其他实施方案中，将rVWF在诸如FVIII的凝血因子之前、之后或同时施用。在某些实施方案中，将rVWF和FVIII以单一组合物的形式一起施用。如将会认识到，与rVWF共同施用的FVIII可以为重组的FVIII或血浆源的。

[0276] 在另外的实施方案中，将rVWF (含或不含FVIII) 施用给受试者每天不超过一次。在另外的实施方案中，将rVWF (含或不含FVIII) 施用给受试者：每两天不超过一次、每三天不超过一次、每四天不超过一次、每五天不超过一次、每周不超过一次、每两周不超过一次、每月不超过一次。在另外其他实施方案中，将rVWF (含或不含FVIII) 施用给受试者每天不超过两次。

[0277] 在另外的实施方案中，将rVWF和FVIII一起以初始剂量施用给受试者，然后通过单独的rVWF进行后续再次给药。在其他实施方中，再次给药通过rVWF和FVIII两者进行。

[0278] 在另外其他实施方案中，rVWF(含或不含rFVIII)的施用剂量使得FVIII活性稳定约10至约90小时。在另外的实施方案中，血浆FVIII活性稳定至少12、24、36、48或72小时。如将会认识到，稳定的血浆FVIII活性可以是内源性FVIII、共同施用的FVIII(血浆源的或重组的)或内源性和共同施用的FVIII的组合作用。

[0279] 在一些实施方案中，rVWF和FVIII一起施用的剂量使得血浆FVIII活性的体内半衰期的延长稳定至少12、24、36、48或72小时。在另外的实施方案中，血浆FVIII活性稳定约10至约90小时。在另外其他实施方案中，血浆FVIII的半衰期的延长在患者中维持至少24、36、48、72、90、120或168小时。共同施用的FVIII可以为rFVIII或pdFVIII。在一些实施方案中，血浆FVIII活性在共同施用rVWF和FVIII后稳定选自存在于表8中的变型1090至1299的时间。

[0280] 在优选的方面，本发明提供用于治疗包括血友病和冯·威利布兰德病(VWD)的凝血疾病的方法。

[0281] 如本文所用，术语“血友病”是指一组普遍以血液凝结或凝聚减弱为特征的病态。血友病可以指甲型、乙型或丙型血友病，或指所有三种疾病类型的复合形式。甲型血友病由因子VIII(FVIII)活性的降低或丧失所致，并为最主要的血友病亚型。乙型血友病由因子IX(FIX)凝结功能的丧失或减弱所致。丙型血友病是因子XI(FXI)凝结活性的丧失或降低的结果。甲型和乙型血友病是X染色体连锁疾病，而丙型血友病为常染色体的。血友病的常见治疗包括预防性和按需施用凝血因子，诸如FVIII、FIX(包括Bebulin®-VH和FXI)以及FEIBA-VH、去氨加压素，和血浆输注。

[0282] 如本文所用，“冯·威利布兰德病”是指一组由冯·威利布兰德因子的缺陷所致的疾病。冯·威利布兰德因子有助于血小板聚在一起并粘附到血管壁，这是正常凝血的必要条件。存在多种类型的冯·威利布兰德病。下表汇总了不同类型的VWD的特性：

[0283]

类型	特性
	VWD 的定量形式
1 型	<ul style="list-style-type: none"> • VWF 的部分数量不足 • 为正常值 5%至 30%的 VWF 血浆水平 • 约占患者的 60%至 80%
3 型	<ul style="list-style-type: none"> • VWF 的几乎完全缺乏 • 约占患者的 1%至 5%
	VWD 的定性形式
2 型	约占患者的 10%至 30%
2A 型	<ul style="list-style-type: none"> • 降低的 VWF 依赖性血小板粘附 • HMW-VWF 多聚体的选择性缺乏 • VWF 的血小板结合功能受损
2B 型	<ul style="list-style-type: none"> • 功能获得突变, VWF 与血小板的结合降低 • 从血浆但不从血小板中丧失 HMW-VWF 多聚体 • 通过清除机制丧失 VWF 和血小板两者
2M 型	<ul style="list-style-type: none"> • 降低的 VWF 依赖性血小板粘附, 无 HMW-VWF 多聚体的选择性缺乏
2N 型	<ul style="list-style-type: none"> • 因子 VIII 明显降低的结合亲和力

[0284] 摘自Sadler,J Thromb Haemost 2006;4,2103

[0285] 治疗凝血疾病的方法包括根据本文所述的和本领域已知的施用方法的任一个向对其有需要的受试者施用rVWF或rVWF和rFVIII的组合。此类受试者可患有任何凝血疾病,包括但不限于冯·威利布兰德病或血友病。如将会认识到,任何类型的冯·威利布兰德病(包括在上表中列出的任何类型)均可根据本文所述的方法和组合物的任一个进行治疗。

[0286] 在一些实施方案中,将rVWF(含或不含rFVIII)施用给受试者,使得施用后24、36、48小时或更长时间受试者血浆中因子VIII促凝血活性(FVIII:C)的水平为施用后1小时存在于血浆中的FVIII:C活性水平的至少90%。在另外的实施方案中,施用后24、36、48小时或更长时间受试者血浆中FVIII:C的水平为施用后1小时存在于血浆中的FVIII:C活性水平的至少50%至100%。在另外其他实施方案中,施用后24、36、48小时或更长时间受试者血浆中FVIII:C的水平为施用后1小时存在于血浆中的FVIII:C活性水平的至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、100%。

[0287] rVWF的施用

[0288] 在一个方面,本公开提供用于治疗对其有需要的受试者中的冯·威利布兰德病(VWD)或甲型血友病的方法,其包括施用重组冯·威利布兰德因子(rVWF)的组合物,使得因子VIII(FVIII)稳定性与施用血浆源冯·威利布兰德因子(pdVWF)的组合物的受试者中的FVIII半衰期相比增加。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF

多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在再一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为具有比pdVWF的组合物更高比活性的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0289] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,使得与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比FVIII稳定性延长至少10%、20%、30%、2小时、4小时、6小时或选自存在于表9中的变型1300至1643的量。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在再一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为具有比pdVWF的组合物更高比活性的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0290] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,使得FVIII稳定性与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比延长至少10%,其中施用给受试者的rVWF的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0291] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,使得FVIII稳定性与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比延长至少20%,其中施用给受试者的rVWF的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0292] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,使得FVIII稳定性与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比延长至少30%,其中施用给受试者的rVWF的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0293] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0294] 表13. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比,在本文所用的组合物中的rVWF比活性与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

[0295]

		增强的稳定性(小时)							
		至少 1 小时	至少 2 小时	至少 3 小时	至少 4 小时	至少 5 小时	至少 6 小时	至少 7 小时	至少 8 小时
(mU/ μ g)	至少 20	Var. 2339	Var. 2385	Var. 2431	Var. 2477	Var. 2523	Var. 2569	Var. 2615	Var. 2661
	至少 30	Var. 2340	Var. 2386	Var. 2432	Var. 2478	Var. 2524	Var. 2570	Var. 2616	Var. 2662
	至少 40	Var. 2341	Var. 2387	Var. 2433	Var. 2479	Var. 2525	Var. 2571	Var. 2617	Var. 2663
	至少 50	Var. 2342	Var. 2388	Var. 2434	Var. 2480	Var. 2526	Var. 2572	Var. 2618	Var. 2664
	至少 60	Var. 2343	Var. 2389	Var. 2435	Var. 2481	Var. 2527	Var. 2573	Var. 2619	Var. 2665
	至少 70	Var. 2344	Var. 2390	Var. 2436	Var. 2482	Var. 2528	Var. 2574	Var. 2620	Var. 2666
	至少 80	Var. 2345	Var. 2391	Var. 2437	Var. 2483	Var. 2529	Var. 2575	Var. 2621	Var. 2667
	至少 90	Var. 2346	Var. 2392	Var. 2438	Var. 2484	Var. 2530	Var. 2576	Var. 2622	Var. 2668
	至少 100	Var. 2347	Var. 2393	Var. 2439	Var. 2485	Var. 2531	Var. 2577	Var. 2623	Var. 2669
	至少 125	Var. 2348	Var. 2394	Var. 2440	Var. 2486	Var. 2532	Var. 2578	Var. 2624	Var. 2670
	至少 150	Var. 2349	Var. 2395	Var. 2441	Var. 2487	Var. 2533	Var. 2579	Var. 2625	Var. 2671
	20-150	Var. 2350	Var. 2396	Var. 2442	Var. 2488	Var. 2534	Var. 2580	Var. 2626	Var. 2672
	20-125	Var. 2351	Var. 2397	Var. 2443	Var. 2489	Var. 2535	Var. 2581	Var. 2627	Var. 2673
	20-100	Var. 2352	Var. 2398	Var. 2444	Var. 2490	Var. 2536	Var. 2582	Var. 2628	Var. 2674
	20-90	Var. 2353	Var. 2399	Var. 2445	Var. 2491	Var. 2537	Var. 2583	Var. 2629	Var. 2675
	20-80	Var. 2354	Var. 2400	Var. 2446	Var. 2492	Var. 2538	Var. 2584	Var. 2630	Var. 2676
	20-70	Var. 2355	Var. 2401	Var. 2447	Var. 2493	Var. 2539	Var. 2585	Var. 2631	Var. 2677
	20-60	Var. 2356	Var. 2402	Var. 2448	Var. 2494	Var. 2540	Var. 2586	Var. 2632	Var. 2678
	20-50	Var. 2357	Var. 2403	Var. 2449	Var. 2495	Var. 2541	Var. 2587	Var. 2633	Var. 2679
	20-40	Var. 2358	Var. 2404	Var. 2450	Var. 2496	Var. 2542	Var. 2588	Var. 2634	Var. 2680
	40-150	Var. 2359	Var. 2405	Var. 2451	Var. 2497	Var. 2543	Var. 2589	Var. 2635	Var. 2681
	40-125	Var. 2360	Var. 2406	Var. 2452	Var. 2498	Var. 2544	Var. 2590	Var. 2636	Var. 2682
	40-100	Var. 2361	Var. 2407	Var. 2453	Var. 2499	Var. 2545	Var. 2591	Var. 2637	Var. 2683
	40-90	Var. 2362	Var. 2408	Var. 2454	Var. 2500	Var. 2546	Var. 2592	Var. 2638	Var. 2684
	40-80	Var. 2363	Var. 2409	Var. 2455	Var. 2501	Var. 2547	Var. 2593	Var. 2639	Var. 2685
	40-70	Var. 2364	Var. 2410	Var. 2456	Var. 2502	Var. 2548	Var. 2594	Var. 2640	Var. 2686
	40-60	Var. 2365	Var. 2411	Var. 2457	Var. 2503	Var. 2549	Var. 2595	Var. 2641	Var. 2687
	40-50	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.

[0296]

		2366	2412	2458	2504	2550	2596	2642	2688
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-150	2367	2413	2459	2505	2551	2597	2643	2689	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-125	2368	2414	2460	2506	2552	2598	2644	2690	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-100	2369	2415	2461	2507	2553	2599	2645	2691	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-90	2370	2416	2462	2508	2554	2600	2646	2692	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-80	2371	2417	2463	2509	2555	2601	2647	2693	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-70	2372	2418	2464	2510	2556	2602	2648	2694	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-150	2373	2419	2465	2511	2557	2603	2649	2695	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-125	2374	2420	2466	2512	2558	2604	2650	2696	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-100	2375	2421	2467	2513	2559	2605	2651	2697	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-90	2376	2422	2468	2514	2560	2606	2652	2698	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-80	2377	2423	2469	2515	2561	2607	2653	2699	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
80-150	2378	2424	2470	2516	2562	2608	2654	2700	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
80-125	2379	2425	2471	2517	2563	2609	2655	2701	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
80-100	2380	2426	2472	2518	2564	2610	2656	2702	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
80-90	2381	2427	2473	2519	2565	2611	2657	2703	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
90-150	2382	2428	2474	2520	2566	2612	2658	2704	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
90-125	2383	2429	2475	2521	2567	2613	2659	2705	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
90-100	2384	2430	2476	2522	2568	2614	2660	2706	

[0297] Var. = 变型

[0298] 表14. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比,在本文所用的组合物中的rVWF比活性与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

[0299]

		增强的稳定性 (小时)							
		1-8 小时	1-7 小时	1-6 小时	1-5 小时	1-4 小时	1-3 小时	1-2 小时	2-8 小时
(mU/ μ g)	至少 20	Var. 2707	Var. 2753	Var. 2799	Var. 2845	Var. 2891	Var. 2937	Var. 2983	Var. 3029
	至少 30	Var. 2708	Var. 2754	Var. 2800	Var. 2846	Var. 2892	Var. 2938	Var. 2984	Var. 3030
	至少 40	Var. 2709	Var. 2755	Var. 2801	Var. 2847	Var. 2893	Var. 2939	Var. 2985	Var. 3031

[0300]

至少 50	Var. 2710	Var. 2756	Var. 2802	Var. 2848	Var. 2894	Var. 2940	Var. 2986	Var. 3032
至少 60	Var. 2711	Var. 2757	Var. 2803	Var. 2849	Var. 2895	Var. 2941	Var. 2987	Var. 3033
至少 70	Var. 2712	Var. 2758	Var. 2804	Var. 2850	Var. 2896	Var. 2942	Var. 2988	Var. 3034
至少 80	Var. 2713	Var. 2759	Var. 2805	Var. 2851	Var. 2897	Var. 2943	Var. 2989	Var. 3035
至少 90	Var. 2714	Var. 2760	Var. 2806	Var. 2852	Var. 2898	Var. 2944	Var. 2990	Var. 3036
至少 100	Var. 2715	Var. 2761	Var. 2807	Var. 2853	Var. 2899	Var. 2945	Var. 2991	Var. 3037
至少 125	Var. 2716	Var. 2762	Var. 2808	Var. 2854	Var. 2900	Var. 2946	Var. 2992	Var. 3038
至少 150	Var. 2717	Var. 2763	Var. 2809	Var. 2855	Var. 2901	Var. 2947	Var. 2993	Var. 3039
20-150	Var. 2718	Var. 2764	Var. 2810	Var. 2856	Var. 2902	Var. 2948	Var. 2994	Var. 3040
20-125	Var. 2719	Var. 2765	Var. 2811	Var. 2857	Var. 2903	Var. 2949	Var. 2995	Var. 3041
20-100	Var. 2720	Var. 2766	Var. 2812	Var. 2858	Var. 2904	Var. 2950	Var. 2996	Var. 3042
20-90	Var. 2721	Var. 2767	Var. 2813	Var. 2859	Var. 2905	Var. 2951	Var. 2997	Var. 3043
20-80	Var. 2722	Var. 2768	Var. 2814	Var. 2860	Var. 2906	Var. 2952	Var. 2998	Var. 3044
20-70	Var. 2723	Var. 2769	Var. 2815	Var. 2861	Var. 2907	Var. 2953	Var. 2999	Var. 3045
20-60	Var. 2724	Var. 2770	Var. 2816	Var. 2862	Var. 2908	Var. 2954	Var. 3000	Var. 3046
20-50	Var. 2725	Var. 2771	Var. 2817	Var. 2863	Var. 2909	Var. 2955	Var. 3001	Var. 3047
20-40	Var. 2726	Var. 2772	Var. 2818	Var. 2864	Var. 2910	Var. 2956	Var. 3002	Var. 3048
40-150	Var. 2727	Var. 2773	Var. 2819	Var. 2865	Var. 2911	Var. 2957	Var. 3003	Var. 3049
40-125	Var. 2728	Var. 2774	Var. 2820	Var. 2866	Var. 2912	Var. 2958	Var. 3004	Var. 3050
40-100	Var. 2729	Var. 2775	Var. 2821	Var. 2867	Var. 2913	Var. 2959	Var. 3005	Var. 3051
40-90	Var. 2730	Var. 2776	Var. 2822	Var. 2868	Var. 2914	Var. 2960	Var. 3006	Var. 3052
40-80	Var. 2731	Var. 2777	Var. 2823	Var. 2869	Var. 2915	Var. 2961	Var. 3007	Var. 3053
40-70	Var. 2732	Var. 2778	Var. 2824	Var. 2870	Var. 2916	Var. 2962	Var. 3008	Var. 3054
40-60	Var. 2733	Var. 2779	Var. 2825	Var. 2871	Var. 2917	Var. 2963	Var. 3009	Var. 3055
40-50	Var. 2734	Var. 2780	Var. 2826	Var. 2872	Var. 2918	Var. 2964	Var. 3010	Var. 3056
60-150	Var. 2735	Var. 2781	Var. 2827	Var. 2873	Var. 2919	Var. 2965	Var. 3011	Var. 3057
60-125	Var. 2736	Var. 2782	Var. 2828	Var. 2874	Var. 2920	Var. 2966	Var. 3012	Var. 3058
60-100	Var. 2737	Var. 2783	Var. 2829	Var. 2875	Var. 2921	Var. 2967	Var. 3013	Var. 3059
60-90	Var. 2738	Var. 2784	Var. 2830	Var. 2876	Var. 2922	Var. 2968	Var. 3014	Var. 3060

[0301]

60-80	Var. 2739	Var. 2785	Var. 2831	Var. 2877	Var. 2923	Var. 2969	Var. 3015	Var. 3061
60-70	Var. 2740	Var. 2786	Var. 2832	Var. 2878	Var. 2924	Var. 2970	Var. 3016	Var. 3062
70-150	Var. 2741	Var. 2787	Var. 2833	Var. 2879	Var. 2925	Var. 2971	Var. 3017	Var. 3063
70-125	Var. 2742	Var. 2788	Var. 2834	Var. 2880	Var. 2926	Var. 2972	Var. 3018	Var. 3064
70-100	Var. 2743	Var. 2789	Var. 2835	Var. 2881	Var. 2927	Var. 2973	Var. 3019	Var. 3065
70-90	Var. 2744	Var. 2790	Var. 2836	Var. 2882	Var. 2928	Var. 2974	Var. 3020	Var. 3066
70-80	Var. 2745	Var. 2791	Var. 2837	Var. 2883	Var. 2929	Var. 2975	Var. 3021	Var. 3067
80-150	Var. 2746	Var. 2792	Var. 2838	Var. 2884	Var. 2930	Var. 2976	Var. 3022	Var. 3068
80-125	Var. 2747	Var. 2793	Var. 2839	Var. 2885	Var. 2931	Var. 2977	Var. 3023	Var. 3069
80-100	Var. 2748	Var. 2794	Var. 2840	Var. 2886	Var. 2932	Var. 2978	Var. 3024	Var. 3070
80-90	Var. 2749	Var. 2795	Var. 2841	Var. 2887	Var. 2933	Var. 2979	Var. 3025	Var. 3071
90-150	Var. 2750	Var. 2796	Var. 2842	Var. 2888	Var. 2934	Var. 2980	Var. 3026	Var. 3072
90-125	Var. 2751	Var. 2797	Var. 2843	Var. 2889	Var. 2935	Var. 2981	Var. 3027	Var. 3073
90-100	Var. 2752	Var. 2798	Var. 2844	Var. 2890	Var. 2936	Var. 2982	Var. 3028	Var. 3074

[0302] Var. = 变型

[0303] 表15. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比, 在本文所用的组合物中的rVWF比活性与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

[0304]

		增强的稳定性 (小时)							
		2-7 小时	2-6 小时	2-5 小时	2-4 小时	2-3 小时	3-8 小时	3-7 小时	3-6 小时
(mU/ μ g)	至少 20	Var. 3075	Var. 3121	Var. 3167	Var. 3213	Var. 3259	Var. 3305	Var. 3351	Var. 3397
	至少 30	Var. 3076	Var. 3122	Var. 3168	Var. 3214	Var. 3260	Var. 3306	Var. 3352	Var. 3398
	至少 40	Var. 3077	Var. 3123	Var. 3169	Var. 3215	Var. 3261	Var. 3307	Var. 3353	Var. 3399
	至少 50	Var. 3078	Var. 3124	Var. 3170	Var. 3216	Var. 3262	Var. 3308	Var. 3354	Var. 3400
	至少 60	Var. 3079	Var. 3125	Var. 3171	Var. 3217	Var. 3263	Var. 3309	Var. 3355	Var. 3401
	至少 70	Var. 3080	Var. 3126	Var. 3172	Var. 3218	Var. 3264	Var. 3310	Var. 3356	Var. 3402
	至少 80	Var. 3081	Var. 3127	Var. 3173	Var. 3219	Var. 3265	Var. 3311	Var. 3357	Var. 3403
	至少 90	Var. 3082	Var. 3128	Var. 3174	Var. 3220	Var. 3266	Var. 3312	Var. 3358	Var. 3404

[0305]

至 少 100	Var. 3083	Var. 3129	Var. 3175	Var. 3221	Var. 3267	Var. 3313	Var. 3359	Var. 3405
至 少 125	Var. 3084	Var. 3130	Var. 3176	Var. 3222	Var. 3268	Var. 3314	Var. 3360	Var. 3406
至 少 150	Var. 3085	Var. 3131	Var. 3177	Var. 3223	Var. 3269	Var. 3315	Var. 3361	Var. 3407
20-150	Var. 3086	Var. 3132	Var. 3178	Var. 3224	Var. 3270	Var. 3316	Var. 3362	Var. 3408
20-125	Var. 3087	Var. 3133	Var. 3179	Var. 3225	Var. 3271	Var. 3317	Var. 3363	Var. 3409
20-100	Var. 3088	Var. 3134	Var. 3180	Var. 3226	Var. 3272	Var. 3318	Var. 3364	Var. 3410
20-90	Var. 3089	Var. 3135	Var. 3181	Var. 3227	Var. 3273	Var. 3319	Var. 3365	Var. 3411
20-80	Var. 3090	Var. 3136	Var. 3182	Var. 3228	Var. 3274	Var. 3320	Var. 3366	Var. 3412
20-70	Var. 3091	Var. 3137	Var. 3183	Var. 3229	Var. 3275	Var. 3321	Var. 3367	Var. 3413
20-60	Var. 3092	Var. 3138	Var. 3184	Var. 3230	Var. 3276	Var. 3322	Var. 3368	Var. 3414
20-50	Var. 3093	Var. 3139	Var. 3185	Var. 3231	Var. 3277	Var. 3323	Var. 3369	Var. 3415
20-40	Var. 3094	Var. 3140	Var. 3186	Var. 3232	Var. 3278	Var. 3324	Var. 3370	Var. 3416
40-150	Var. 3095	Var. 3141	Var. 3187	Var. 3233	Var. 3279	Var. 3325	Var. 3371	Var. 3417
40-125	Var. 3096	Var. 3142	Var. 3188	Var. 3234	Var. 3280	Var. 3326	Var. 3372	Var. 3418
40-100	Var. 3097	Var. 3143	Var. 3189	Var. 3235	Var. 3281	Var. 3327	Var. 3373	Var. 3419
40-90	Var. 3098	Var. 3144	Var. 3190	Var. 3236	Var. 3282	Var. 3328	Var. 3374	Var. 3420
40-80	Var. 3099	Var. 3145	Var. 3191	Var. 3237	Var. 3283	Var. 3329	Var. 3375	Var. 3421
40-70	Var. 3100	Var. 3146	Var. 3192	Var. 3238	Var. 3284	Var. 3330	Var. 3376	Var. 3422
40-60	Var. 3101	Var. 3147	Var. 3193	Var. 3239	Var. 3285	Var. 3331	Var. 3377	Var. 3423
40-50	Var. 3102	Var. 3148	Var. 3194	Var. 3240	Var. 3286	Var. 3332	Var. 3378	Var. 3424
60-150	Var. 3103	Var. 3149	Var. 3195	Var. 3241	Var. 3287	Var. 3333	Var. 3379	Var. 3425
60-125	Var. 3104	Var. 3150	Var. 3196	Var. 3242	Var. 3288	Var. 3334	Var. 3380	Var. 3426
60-100	Var. 3105	Var. 3151	Var. 3197	Var. 3243	Var. 3289	Var. 3335	Var. 3381	Var. 3427
60-90	Var. 3106	Var. 3152	Var. 3198	Var. 3244	Var. 3290	Var. 3336	Var. 3382	Var. 3428
60-80	Var. 3107	Var. 3153	Var. 3199	Var. 3245	Var. 3291	Var. 3337	Var. 3383	Var. 3429
60-70	Var. 3108	Var. 3154	Var. 3200	Var. 3246	Var. 3292	Var. 3338	Var. 3384	Var. 3430
70-150	Var. 3109	Var. 3155	Var. 3201	Var. 3247	Var. 3293	Var. 3339	Var. 3385	Var. 3431
70-125	Var. 3110	Var. 3156	Var. 3202	Var. 3248	Var. 3294	Var. 3340	Var. 3386	Var. 3432
70-100	Var. 3111	Var. 3157	Var. 3203	Var. 3249	Var. 3295	Var. 3341	Var. 3387	Var. 3433

[0306]

70-90	Var. 3112	Var. 3158	Var. 3204	Var. 3250	Var. 3296	Var. 3342	Var. 3388	Var. 3434
70-80	Var. 3113	Var. 3159	Var. 3205	Var. 3251	Var. 3297	Var. 3343	Var. 3389	Var. 3435
80-150	Var. 3114	Var. 3160	Var. 3206	Var. 3252	Var. 3298	Var. 3344	Var. 3390	Var. 3436
80-125	Var. 3115	Var. 3161	Var. 3207	Var. 3253	Var. 3299	Var. 3345	Var. 3391	Var. 3437
80-100	Var. 3116	Var. 3162	Var. 3208	Var. 3254	Var. 3300	Var. 3346	Var. 3392	Var. 3438
80-90	Var. 3117	Var. 3163	Var. 3209	Var. 3255	Var. 3301	Var. 3347	Var. 3393	Var. 3439
90-150	Var. 3118	Var. 3164	Var. 3210	Var. 3256	Var. 3302	Var. 3348	Var. 3394	Var. 3440
90-125	Var. 3119	Var. 3165	Var. 3211	Var. 3257	Var. 3303	Var. 3349	Var. 3395	Var. 3441
90-100	Var. 3120	Var. 3166	Var. 3212	Var. 3258	Var. 3304	Var. 3350	Var. 3396	Var. 3442

[0307] Var. = 变型

[0308] 表16. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比,在本文所用的组合物中的rVWF比活性与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

[0309]

		增强的稳定性 (小时)							
		3-5 小 时	3-4 小 时	4-8 小 时	4-7 小 时	4-6 小 时	4-5 小 时	5-8 小 时	5-7 小 时
(mU/ μ g)	至少 20	Var. 3443	Var. 3489	Var. 3535	Var. 3581	Var. 3627	Var. 3673	Var. 3719	Var. 3765
	至少 30	Var. 3444	Var. 3490	Var. 3536	Var. 3582	Var. 3628	Var. 3674	Var. 3720	Var. 3766
	至少 40	Var. 3445	Var. 3491	Var. 3537	Var. 3583	Var. 3629	Var. 3675	Var. 3721	Var. 3767
	至少 50	Var. 3446	Var. 3492	Var. 3538	Var. 3584	Var. 3630	Var. 3676	Var. 3722	Var. 3768
	至少 60	Var. 3447	Var. 3493	Var. 3539	Var. 3585	Var. 3631	Var. 3677	Var. 3723	Var. 3769
	至少 70	Var. 3448	Var. 3494	Var. 3540	Var. 3586	Var. 3632	Var. 3678	Var. 3724	Var. 3770
	至少 80	Var. 3449	Var. 3495	Var. 3541	Var. 3587	Var. 3633	Var. 3679	Var. 3725	Var. 3771
	至少 90	Var. 3450	Var. 3496	Var. 3542	Var. 3588	Var. 3634	Var. 3680	Var. 3726	Var. 3772
	至少 100	Var. 3451	Var. 3497	Var. 3543	Var. 3589	Var. 3635	Var. 3681	Var. 3727	Var. 3773
	至少 125	Var. 3452	Var. 3498	Var. 3544	Var. 3590	Var. 3636	Var. 3682	Var. 3728	Var. 3774
	至少 150	Var. 3453	Var. 3499	Var. 3545	Var. 3591	Var. 3637	Var. 3683	Var. 3729	Var. 3775
	20-150	Var. 3454	Var. 3500	Var. 3546	Var. 3592	Var. 3638	Var. 3684	Var. 3730	Var. 3776
	20-125	Var. 3455	Var. 3501	Var. 3547	Var. 3593	Var. 3639	Var. 3685	Var. 3731	Var. 3777

[0310]

20-100	Var. 3456	Var. 3502	Var. 3548	Var. 3594	Var. 3640	Var. 3686	Var. 3732	Var. 3778
20-90	Var. 3457	Var. 3503	Var. 3549	Var. 3595	Var. 3641	Var. 3687	Var. 3733	Var. 3779
20-80	Var. 3458	Var. 3504	Var. 3550	Var. 3596	Var. 3642	Var. 3688	Var. 3734	Var. 3780
20-70	Var. 3459	Var. 3505	Var. 3551	Var. 3597	Var. 3643	Var. 3689	Var. 3735	Var. 3781
20-60	Var. 3460	Var. 3506	Var. 3552	Var. 3598	Var. 3644	Var. 3690	Var. 3736	Var. 3782
20-50	Var. 3461	Var. 3507	Var. 3553	Var. 3599	Var. 3645	Var. 3691	Var. 3737	Var. 3783
20-40	Var. 3462	Var. 3508	Var. 3554	Var. 3600	Var. 3646	Var. 3692	Var. 3738	Var. 3784
40-150	Var. 3463	Var. 3509	Var. 3555	Var. 3601	Var. 3647	Var. 3693	Var. 3739	Var. 3785
40-125	Var. 3464	Var. 3510	Var. 3556	Var. 3602	Var. 3648	Var. 3694	Var. 3740	Var. 3786
40-100	Var. 3465	Var. 3511	Var. 3557	Var. 3603	Var. 3649	Var. 3695	Var. 3741	Var. 3787
40-90	Var. 3466	Var. 3512	Var. 3558	Var. 3604	Var. 3650	Var. 3696	Var. 3742	Var. 3788
40-80	Var. 3467	Var. 3513	Var. 3559	Var. 3605	Var. 3651	Var. 3697	Var. 3743	Var. 3789
40-70	Var. 3468	Var. 3514	Var. 3560	Var. 3606	Var. 3652	Var. 3698	Var. 3744	Var. 3790
40-60	Var. 3469	Var. 3515	Var. 3561	Var. 3607	Var. 3653	Var. 3699	Var. 3745	Var. 3791
40-50	Var. 3470	Var. 3516	Var. 3562	Var. 3608	Var. 3654	Var. 3700	Var. 3746	Var. 3792
60-150	Var. 3471	Var. 3517	Var. 3563	Var. 3609	Var. 3655	Var. 3701	Var. 3747	Var. 3793
60-125	Var. 3472	Var. 3518	Var. 3564	Var. 3610	Var. 3656	Var. 3702	Var. 3748	Var. 3794
60-100	Var. 3473	Var. 3519	Var. 3565	Var. 3611	Var. 3657	Var. 3703	Var. 3749	Var. 3795
60-90	Var. 3474	Var. 3520	Var. 3566	Var. 3612	Var. 3658	Var. 3704	Var. 3750	Var. 3796
60-80	Var. 3475	Var. 3521	Var. 3567	Var. 3613	Var. 3659	Var. 3705	Var. 3751	Var. 3797
60-70	Var. 3476	Var. 3522	Var. 3568	Var. 3614	Var. 3660	Var. 3706	Var. 3752	Var. 3798
70-150	Var. 3477	Var. 3523	Var. 3569	Var. 3615	Var. 3661	Var. 3707	Var. 3753	Var. 3799
70-125	Var. 3478	Var. 3524	Var. 3570	Var. 3616	Var. 3662	Var. 3708	Var. 3754	Var. 3800
70-100	Var. 3479	Var. 3525	Var. 3571	Var. 3617	Var. 3663	Var. 3709	Var. 3755	Var. 3801
70-90	Var. 3480	Var. 3526	Var. 3572	Var. 3618	Var. 3664	Var. 3710	Var. 3756	Var. 3802
70-80	Var. 3481	Var. 3527	Var. 3573	Var. 3619	Var. 3665	Var. 3711	Var. 3757	Var. 3803
80-150	Var. 3482	Var. 3528	Var. 3574	Var. 3620	Var. 3666	Var. 3712	Var. 3758	Var. 3804
80-125	Var. 3483	Var. 3529	Var. 3575	Var. 3621	Var. 3667	Var. 3713	Var. 3759	Var. 3805
80-100	Var. 3484	Var. 3530	Var. 3576	Var. 3622	Var. 3668	Var. 3714	Var. 3760	Var. 3806
80-90	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.

[0311]

		3485	3531	3577	3623	3669	3715	3761	3807
	90-150	Var. 3486	Var. 3532	Var. 3578	Var. 3624	Var. 3670	Var. 3716	Var. 3762	Var. 3808
	90-125	Var. 3487	Var. 3533	Var. 3579	Var. 3625	Var. 3671	Var. 3717	Var. 3763	Var. 3809
	90-100	Var. 3488	Var. 3534	Var. 3580	Var. 3626	Var. 3672	Var. 3718	Var. 3764	Var. 3810

[0312] Var. = 变型

[0313] 表17. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比, 在本文所用的组合物中的rVWF比活性与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

[0314]

		增强的稳定性 (小时)				增强的稳定性 (百分比)			
		5-6 小时	6-8 小时	6-7 小时	7-8 小时	至少 10%	至少 20%	至少 30%	至少 40%
(mU/ μ g)	至少 20	Var. 3811	Var. 3857	Var. 3903	Var. 3949	Var. 3995	Var. 4041	Var. 4087	Var. 4133
	至少 30	Var. 3812	Var. 3858	Var. 3904	Var. 3950	Var. 3996	Var. 4042	Var. 4088	Var. 4134
	至少 40	Var. 3813	Var. 3859	Var. 3905	Var. 3951	Var. 3997	Var. 4043	Var. 4089	Var. 4135
	至少 50	Var. 3814	Var. 3860	Var. 3906	Var. 3952	Var. 3998	Var. 4044	Var. 4090	Var. 4136
	至少 60	Var. 3815	Var. 3861	Var. 3907	Var. 3953	Var. 3999	Var. 4045	Var. 4091	Var. 4137
	至少 70	Var. 3816	Var. 3862	Var. 3908	Var. 3954	Var. 4000	Var. 4046	Var. 4092	Var. 4138
	至少 80	Var. 3817	Var. 3863	Var. 3909	Var. 3955	Var. 4001	Var. 4047	Var. 4093	Var. 4139
	至少 90	Var. 3818	Var. 3864	Var. 3910	Var. 3956	Var. 4002	Var. 4048	Var. 4094	Var. 4140
	至少 100	Var. 3819	Var. 3865	Var. 3911	Var. 3957	Var. 4003	Var. 4049	Var. 4095	Var. 4141
	至少 125	Var. 3820	Var. 3866	Var. 3912	Var. 3958	Var. 4004	Var. 4050	Var. 4096	Var. 4142
	至少 150	Var. 3821	Var. 3867	Var. 3913	Var. 3959	Var. 4005	Var. 4051	Var. 4097	Var. 4143
	20-150	Var. 3822	Var. 3868	Var. 3914	Var. 3960	Var. 4006	Var. 4052	Var. 4098	Var. 4144
	20-125	Var. 3823	Var. 3869	Var. 3915	Var. 3961	Var. 4007	Var. 4053	Var. 4099	Var. 4145
	20-100	Var. 3824	Var. 3870	Var. 3916	Var. 3962	Var. 4008	Var. 4054	Var. 4100	Var. 4146
	20-90	Var. 3825	Var. 3871	Var. 3917	Var. 3963	Var. 4009	Var. 4055	Var. 4101	Var. 4147
	20-80	Var. 3826	Var. 3872	Var. 3918	Var. 3964	Var. 4010	Var. 4056	Var. 4102	Var. 4148
	20-70	Var. 3827	Var. 3873	Var. 3919	Var. 3965	Var. 4011	Var. 4057	Var. 4103	Var. 4149
	20-60	Var. 3828	Var. 3874	Var. 3920	Var. 3966	Var. 4012	Var. 4058	Var. 4104	Var. 4150

[0315]

20-50	Var. 3829	Var. 3875	Var. 3921	Var. 3967	Var. 4013	Var. 4059	Var. 4105	Var. 4151
20-40	Var. 3830	Var. 3876	Var. 3922	Var. 3968	Var. 4014	Var. 4060	Var. 4106	Var. 4152
40-150	Var. 3831	Var. 3877	Var. 3923	Var. 3969	Var. 4015	Var. 4061	Var. 4107	Var. 4153
40-125	Var. 3832	Var. 3878	Var. 3924	Var. 3970	Var. 4016	Var. 4062	Var. 4108	Var. 4154
40-100	Var. 3833	Var. 3879	Var. 3925	Var. 3971	Var. 4017	Var. 4063	Var. 4109	Var. 4155
40-90	Var. 3834	Var. 3880	Var. 3926	Var. 3972	Var. 4018	Var. 4064	Var. 4110	Var. 4156
40-80	Var. 3835	Var. 3881	Var. 3927	Var. 3973	Var. 4019	Var. 4065	Var. 4111	Var. 4157
40-70	Var. 3836	Var. 3882	Var. 3928	Var. 3974	Var. 4020	Var. 4066	Var. 4112	Var. 4158
40-60	Var. 3837	Var. 3883	Var. 3929	Var. 3975	Var. 4021	Var. 4067	Var. 4113	Var. 4159
40-50	Var. 3838	Var. 3884	Var. 3930	Var. 3976	Var. 4022	Var. 4068	Var. 4114	Var. 4160
60-150	Var. 3839	Var. 3885	Var. 3931	Var. 3977	Var. 4023	Var. 4069	Var. 4115	Var. 4161
60-125	Var. 3840	Var. 3886	Var. 3932	Var. 3978	Var. 4024	Var. 4070	Var. 4116	Var. 4162
60-100	Var. 3841	Var. 3887	Var. 3933	Var. 3979	Var. 4025	Var. 4071	Var. 4117	Var. 4163
60-90	Var. 3842	Var. 3888	Var. 3934	Var. 3980	Var. 4026	Var. 4072	Var. 4118	Var. 4164
60-80	Var. 3843	Var. 3889	Var. 3935	Var. 3981	Var. 4027	Var. 4073	Var. 4119	Var. 4165
60-70	Var. 3844	Var. 3890	Var. 3936	Var. 3982	Var. 4028	Var. 4074	Var. 4120	Var. 4166
70-150	Var. 3845	Var. 3891	Var. 3937	Var. 3983	Var. 4029	Var. 4075	Var. 4121	Var. 4167
70-125	Var. 3846	Var. 3892	Var. 3938	Var. 3984	Var. 4030	Var. 4076	Var. 4122	Var. 4168
70-100	Var. 3847	Var. 3893	Var. 3939	Var. 3985	Var. 4031	Var. 4077	Var. 4123	Var. 4169
70-90	Var. 3848	Var. 3894	Var. 3940	Var. 3986	Var. 4032	Var. 4078	Var. 4124	Var. 4170
70-80	Var. 3849	Var. 3895	Var. 3941	Var. 3987	Var. 4033	Var. 4079	Var. 4125	Var. 4171
80-150	Var. 3850	Var. 3896	Var. 3942	Var. 3988	Var. 4034	Var. 4080	Var. 4126	Var. 4172
80-125	Var. 3851	Var. 3897	Var. 3943	Var. 3989	Var. 4035	Var. 4081	Var. 4127	Var. 4173
80-100	Var. 3852	Var. 3898	Var. 3944	Var. 3990	Var. 4036	Var. 4082	Var. 4128	Var. 4174
80-90	Var. 3853	Var. 3899	Var. 3945	Var. 3991	Var. 4037	Var. 4083	Var. 4129	Var. 4175
90-150	Var. 3854	Var. 3900	Var. 3946	Var. 3992	Var. 4038	Var. 4084	Var. 4130	Var. 4176
90-125	Var. 3855	Var. 3901	Var. 3947	Var. 3993	Var. 4039	Var. 4085	Var. 4131	Var. 4177
90-100	Var. 3856	Var. 3902	Var. 3948	Var. 3994	Var. 4040	Var. 4086	Var. 4132	Var. 4178

[0316] Var. = 变型

[0317] 表18. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比,在本文所用的组合物中的rVWF比活性与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

		增强的稳定性 (百分比)							
		至少 50%	10-50 %	10-40 %	10-30 %	10-20 %	15-50 %	15-40 %	15-30 %
[0318]	(mU/ μ g)								
	至少 20	Var. 4179	Var. 4225	Var. 4271	Var. 4317	Var. 4363	Var. 4409	Var. 4455	Var. 4501
	至少 30	Var. 4180	Var. 4226	Var. 4272	Var. 4318	Var. 4364	Var. 4410	Var. 4456	Var. 4502
	至少 40	Var. 4181	Var. 4227	Var. 4273	Var. 4319	Var. 4365	Var. 4411	Var. 4457	Var. 4503
	至少 50	Var. 4182	Var. 4228	Var. 4274	Var. 4320	Var. 4366	Var. 4412	Var. 4458	Var. 4504
	至少 60	Var. 4183	Var. 4229	Var. 4275	Var. 4321	Var. 4367	Var. 4413	Var. 4459	Var. 4505
	至少 70	Var. 4184	Var. 4230	Var. 4276	Var. 4322	Var. 4368	Var. 4414	Var. 4460	Var. 4506
	至少 80	Var. 4185	Var. 4231	Var. 4277	Var. 4323	Var. 4369	Var. 4415	Var. 4461	Var. 4507
	至少 90	Var. 4186	Var. 4232	Var. 4278	Var. 4324	Var. 4370	Var. 4416	Var. 4462	Var. 4508
	至少 100	Var. 4187	Var. 4233	Var. 4279	Var. 4325	Var. 4371	Var. 4417	Var. 4463	Var. 4509
	至少 125	Var. 4188	Var. 4234	Var. 4280	Var. 4326	Var. 4372	Var. 4418	Var. 4464	Var. 4510
	至少 150	Var. 4189	Var. 4235	Var. 4281	Var. 4327	Var. 4373	Var. 4419	Var. 4465	Var. 4511
	20-150	Var. 4190	Var. 4236	Var. 4282	Var. 4328	Var. 4374	Var. 4420	Var. 4466	Var. 4512
	20-125	Var. 4191	Var. 4237	Var. 4283	Var. 4329	Var. 4375	Var. 4421	Var. 4467	Var. 4513
	20-100	Var. 4192	Var. 4238	Var. 4284	Var. 4330	Var. 4376	Var. 4422	Var. 4468	Var. 4514
	20-90	Var. 4193	Var. 4239	Var. 4285	Var. 4331	Var. 4377	Var. 4423	Var. 4469	Var. 4515
	20-80	Var. 4194	Var. 4240	Var. 4286	Var. 4332	Var. 4378	Var. 4424	Var. 4470	Var. 4516
	20-70	Var. 4195	Var. 4241	Var. 4287	Var. 4333	Var. 4379	Var. 4425	Var. 4471	Var. 4517
	20-60	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.

[0319]

	4196	4242	4288	4334	4380	4426	4472	4518
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-50	4197	4243	4289	4335	4381	4427	4473	4519
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
20-40	4198	4244	4290	4336	4382	4428	4474	4520
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-150	4199	4245	4291	4337	4383	4429	4475	4521
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-125	4200	4246	4292	4338	4384	4430	4476	4522
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-100	4201	4247	4293	4339	4385	4431	4477	4523
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-90	4202	4248	4294	4340	4386	4432	4478	4524
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-80	4203	4249	4295	4341	4387	4433	4479	4525
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-70	4204	4250	4296	4342	4388	4434	4480	4526
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-60	4205	4251	4297	4343	4389	4435	4481	4527
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
40-50	4206	4252	4298	4344	4390	4436	4482	4528
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-150	4207	4253	4299	4345	4391	4437	4483	4529
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-125	4208	4254	4300	4346	4392	4438	4484	4530
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-100	4209	4255	4301	4347	4393	4439	4485	4531
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-90	4210	4256	4302	4348	4394	4440	4486	4532
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-80	4211	4257	4303	4349	4395	4441	4487	4533
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
60-70	4212	4258	4304	4350	4396	4442	4488	4534
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-150	4213	4259	4305	4351	4397	4443	4489	4535
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-125	4214	4260	4306	4352	4398	4444	4490	4536
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-100	4215	4261	4307	4353	4399	4445	4491	4537
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-90	4216	4262	4308	4354	4400	4446	4492	4538
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
70-80	4217	4263	4309	4355	4401	4447	4493	4539

[0320]

	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.
80-150	4218	4264	4310	4356	4402	4448	4494	4540	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	
80-125	4219	4265	4311	4357	4403	4449	4495	4541	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	
80-100	4220	4266	4312	4358	4404	4450	4496	4542	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	
80-90	4221	4267	4313	4359	4405	4451	4497	4543	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	
90-150	4222	4268	4314	4360	4406	4452	4498	4544	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	
90-125	4223	4269	4315	4361	4407	4453	4499	4545	
	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	
90-100	4224	4270	4316	4362	4408	4454	4500	4546	

[0321] Var. = 变型

[0322] 表19. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比,在本文所用的组合物中的rVWF比活性与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

[0323]

		增强的稳定性 (百分比)							
		15-20%	20-50%	20-40%	20-30%	30-50%	30-40%	40-50%	
(mU/ μ g)	至少 20	Var. 4547	Var. 4593	Var. 4639	Var. 4685	Var. 4731	Var. 4777	Var. 4823	
	至少 30	Var. 4548	Var. 4594	Var. 4640	Var. 4686	Var. 4732	Var. 4778	Var. 4824	
	至少 40	Var. 4549	Var. 4595	Var. 4641	Var. 4687	Var. 4733	Var. 4779	Var. 4825	
	至少 50	Var. 4550	Var. 4596	Var. 4642	Var. 4688	Var. 4734	Var. 4780	Var. 4826	
	至少 60	Var. 4551	Var. 4597	Var. 4643	Var. 4689	Var. 4735	Var. 4781	Var. 4827	
	至少 70	Var. 4552	Var. 4598	Var. 4644	Var. 4690	Var. 4736	Var. 4782	Var. 4828	
	至少 80	Var. 4553	Var. 4599	Var. 4645	Var. 4691	Var. 4737	Var. 4783	Var. 4829	
	至少 90	Var. 4554	Var. 4600	Var. 4646	Var. 4692	Var. 4738	Var. 4784	Var. 4830	
	至少 100	Var. 4555	Var. 4601	Var. 4647	Var. 4693	Var. 4739	Var. 4785	Var. 4831	
	至少 125	Var. 4556	Var. 4602	Var. 4648	Var. 4694	Var. 4740	Var. 4786	Var. 4832	
	至少 150	Var. 4557	Var. 4603	Var. 4649	Var. 4695	Var. 4741	Var. 4787	Var. 4833	
	20-150	Var. 4558	Var. 4604	Var. 4650	Var. 4696	Var. 4742	Var. 4788	Var. 4834	
	20-125	Var. 4559	Var. 4605	Var. 4651	Var. 4697	Var. 4743	Var. 4789	Var. 4835	

[0324]

20-100	Var. 4560	Var. 4606	Var. 4652	Var. 4698	Var. 4744	Var. 4790	Var. 4836	
20-90	Var. 4561	Var. 4607	Var. 4653	Var. 4699	Var. 4745	Var. 4791	Var. 4837	
20-80	Var. 4562	Var. 4608	Var. 4654	Var. 4700	Var. 4746	Var. 4792	Var. 4838	
20-70	Var. 4563	Var. 4609	Var. 4655	Var. 4701	Var. 4747	Var. 4793	Var. 4839	
20-60	Var. 4564	Var. 4610	Var. 4656	Var. 4702	Var. 4748	Var. 4794	Var. 4840	
20-50	Var. 4565	Var. 4611	Var. 4657	Var. 4703	Var. 4749	Var. 4795	Var. 4841	
20-40	Var. 4566	Var. 4612	Var. 4658	Var. 4704	Var. 4750	Var. 4796	Var. 4842	
40-150	Var. 4567	Var. 4613	Var. 4659	Var. 4705	Var. 4751	Var. 4797	Var. 4843	
40-125	Var. 4568	Var. 4614	Var. 4660	Var. 4706	Var. 4752	Var. 4798	Var. 4844	
40-100	Var. 4569	Var. 4615	Var. 4661	Var. 4707	Var. 4753	Var. 4799	Var. 4845	
40-90	Var. 4570	Var. 4616	Var. 4662	Var. 4708	Var. 4754	Var. 4800	Var. 4846	
40-80	Var. 4571	Var. 4617	Var. 4663	Var. 4709	Var. 4755	Var. 4801	Var. 4847	
40-70	Var. 4572	Var. 4618	Var. 4664	Var. 4710	Var. 4756	Var. 4802	Var. 4848	
40-60	Var. 4573	Var. 4619	Var. 4665	Var. 4711	Var. 4757	Var. 4803	Var. 4849	
40-50	Var. 4574	Var. 4620	Var. 4666	Var. 4712	Var. 4758	Var. 4804	Var. 4850	
60-150	Var. 4575	Var. 4621	Var. 4667	Var. 4713	Var. 4759	Var. 4805	Var. 4851	
60-125	Var. 4576	Var. 4622	Var. 4668	Var. 4714	Var. 4760	Var. 4806	Var. 4852	
60-100	Var. 4577	Var. 4623	Var. 4669	Var. 4715	Var. 4761	Var. 4807	Var. 4853	
60-90	Var. 4578	Var. 4624	Var. 4670	Var. 4716	Var. 4762	Var. 4808	Var. 4854	
60-80	Var. 4579	Var. 4625	Var. 4671	Var. 4717	Var. 4763	Var. 4809	Var. 4855	
60-70	Var. 4580	Var. 4626	Var. 4672	Var. 4718	Var. 4764	Var. 4810	Var. 4856	
70-150	Var. 4581	Var. 4627	Var. 4673	Var. 4719	Var. 4765	Var. 4811	Var. 4857	
70-125	Var. 4582	Var. 4628	Var. 4674	Var. 4720	Var. 4766	Var. 4812	Var. 4858	
70-100	Var. 4583	Var. 4629	Var. 4675	Var. 4721	Var. 4767	Var. 4813	Var. 4859	
70-90	Var. 4584	Var. 4630	Var. 4676	Var. 4722	Var. 4768	Var. 4814	Var. 4860	
70-80	Var. 4585	Var. 4631	Var. 4677	Var. 4723	Var. 4769	Var. 4815	Var. 4861	
80-150	Var. 4586	Var. 4632	Var. 4678	Var. 4724	Var. 4770	Var. 4816	Var. 4862	
80-125	Var. 4587	Var. 4633	Var. 4679	Var. 4725	Var. 4771	Var. 4817	Var. 4863	
80-100	Var. 4588	Var. 4634	Var. 4680	Var. 4726	Var. 4772	Var. 4818	Var. 4864	
80-90	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	Var.	

[0325]		4589	4635	4681	4727	4773	4819	4865	
	90-150	Var. 4590	Var. 4636	Var. 4682	Var. 4728	Var. 4774	Var. 4820	Var. 4866	
	90-125	Var. 4591	Var. 4637	Var. 4683	Var. 4729	Var. 4775	Var. 4821	Var. 4867	
	90-100	Var. 4592	Var. 4638	Var. 4684	Var. 4730	Var. 4776	Var. 4822	Var. 4868	

[0326] Var. = 变型

[0327] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少30%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0328] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少50%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0329] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少70%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0330] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中施用给受试者的rVWF的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物,并且其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0331] 在一个实施方案中,该方法包括施用一定剂量的含有10IU/kg至40IU/kg的rVWF:RCo活性的rVWF组合物,其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个具体实施方案中,组合物含有20IU/kg至30IU/kg的rVWF:RCo活性。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0332] 在一个实施方案中,该方法包括施用一定剂量的含有25IU/kg至75IU/kg的rVWF:RCo活性的rVWF组合物,其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个具体实施方案中,组合物含有40IU/kg至60IU/kg的rVWF:RCo活性。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0333] 在一个实施方案中,该方法包括施用一定剂量的含有75IU/kg至125IU/kg的rVWF:RCo活性的rVWF组合物,其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个具体实施方案中,组合物含有75IU/kg至100IU/kg的rVWF:RCo活性。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0334] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中向受试者施用选自表12中的变型2141至2338的rVWF剂量,并且其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0335] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在再一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为具有比pdVWF的组合物更高比活性的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于

治疗3型VWD。

[0336] 表20. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比, rVWF剂量与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

[0337]

		增强的稳定性 (小时)						
		至少 1 小时	至少 2 小时	至少 3 小时	至少 4 小时	至少 5 小时	至少 6 小时	至少 7 小时
剂量 (IU/kg rVWF:RC ₀ 活)	0.5-200	Var. 4869	Var. 4926	Var. 4983	Var. 5040	Var. 5097	Var. 5154	Var. 5211
	0.5-150	Var. 4870	Var. 4927	Var. 4984	Var. 5041	Var. 5098	Var. 5155	Var. 5212
	0.5-100	Var. 4871	Var. 4928	Var. 4985	Var. 5042	Var. 5099	Var. 5156	Var. 5213
	0.5-75	Var. 4872	Var. 4929	Var. 4986	Var. 5043	Var. 5100	Var. 5157	Var. 5214
	0.5-50	Var. 4873	Var. 4930	Var. 4987	Var. 5044	Var. 5101	Var. 5158	Var. 5215
	0.5-25	Var. 4874	Var. 4931	Var. 4988	Var. 5045	Var. 5102	Var. 5159	Var. 5216
	0.5-10	Var. 4875	Var. 4932	Var. 4989	Var. 5046	Var. 5103	Var. 5160	Var. 5217

[0338]

	0.5-5	Var. 4876	Var. 4933	Var. 4990	Var. 5047	Var. 5104	Var. 5161	Var. 5218
	0.5-2.5	Var. 4877	Var. 4934	Var. 4991	Var. 5048	Var. 5105	Var. 5162	Var. 5219
	0.5-1	Var. 4878	Var. 4935	Var. 4992	Var. 5049	Var. 5106	Var. 5163	Var. 5220
	2.5-200	Var. 4879	Var. 4936	Var. 4993	Var. 5050	Var. 5107	Var. 5164	Var. 5221
	2.5-150	Var. 4880	Var. 4937	Var. 4994	Var. 5051	Var. 5108	Var. 5165	Var. 5222
	2.5-100	Var. 4881	Var. 4938	Var. 4995	Var. 5052	Var. 5109	Var. 5166	Var. 5223
	2.5-75	Var. 4882	Var. 4939	Var. 4996	Var. 5053	Var. 5110	Var. 5167	Var. 5224
	2.5-50	Var. 4883	Var. 4940	Var. 4997	Var. 5054	Var. 5111	Var. 5168	Var. 5225
	2.5-25	Var. 4884	Var. 4941	Var. 4998	Var. 5055	Var. 5112	Var. 5169	Var. 5226
	2.5-10	Var. 4885	Var. 4942	Var. 4999	Var. 5056	Var. 5113	Var. 5170	Var. 5227
	2.5-5	Var. 4886	Var. 4943	Var. 5000	Var. 5057	Var. 5114	Var. 5171	Var. 5228
	5-200	Var. 4887	Var. 4944	Var. 5001	Var. 5058	Var. 5115	Var. 5172	Var. 5229
	5-175	Var. 4888	Var. 4945	Var. 5002	Var. 5059	Var. 5116	Var. 5173	Var. 5230
	5-150	Var. 4889	Var. 4946	Var. 5003	Var. 5060	Var. 5117	Var. 5174	Var. 5231
	5-125	Var. 4890	Var. 4947	Var. 5004	Var. 5061	Var. 5118	Var. 5175	Var. 5232
	5-100	Var. 4891	Var. 4948	Var. 5005	Var. 5062	Var. 5119	Var. 5176	Var. 5233
	5-75	Var. 4892	Var. 4949	Var. 5006	Var. 5063	Var. 5120	Var. 5177	Var. 5234
	5-50	Var. 4893	Var. 4950	Var. 5007	Var. 5064	Var. 5121	Var. 5178	Var. 5235
	5-25	Var. 4894	Var. 4951	Var. 5008	Var. 5065	Var. 5122	Var. 5179	Var. 5236
	5-10	Var. 4895	Var. 4952	Var. 5009	Var. 5066	Var. 5123	Var. 5180	Var. 5237
	10-200	Var. 4896	Var. 4953	Var. 5010	Var. 5067	Var. 5124	Var. 5181	Var. 5238
	10-150	Var. 4897	Var. 4954	Var. 5011	Var. 5068	Var. 5125	Var. 5182	Var. 5239
	10-100	Var. 4898	Var. 4955	Var. 5012	Var. 5069	Var. 5126	Var. 5183	Var. 5240
	10-75	Var. 4899	Var. 4956	Var. 5013	Var. 5070	Var. 5127	Var. 5184	Var. 5241
	10-50	Var. 4900	Var. 4957	Var. 5014	Var. 5071	Var. 5128	Var. 5185	Var. 5242
	10-25	Var. 4901	Var. 4958	Var. 5015	Var. 5072	Var. 5129	Var. 5186	Var. 5243
	25-200	Var. 4902	Var. 4959	Var. 5016	Var. 5073	Var. 5130	Var. 5187	Var. 5244
	25-150	Var. 4903	Var. 4960	Var. 5017	Var. 5074	Var. 5131	Var. 5188	Var. 5245
	25-100	Var. 4904	Var. 4961	Var. 5018	Var. 5075	Var. 5132	Var. 5189	Var. 5246
	25-75	Var. 4905	Var. 4962	Var. 5019	Var. 5076	Var. 5133	Var. 5190	Var. 5247
	25-50	Var. 4906	Var. 4963	Var. 5020	Var. 5077	Var. 5134	Var. 5191	Var. 5248
	50-200	Var. 4907	Var. 4964	Var. 5021	Var. 5078	Var. 5135	Var. 5192	Var. 5249
	50-150	Var. 4908	Var. 4965	Var. 5022	Var. 5079	Var. 5136	Var. 5193	Var. 5250
	50-100	Var. 4909	Var. 4966	Var. 5023	Var. 5080	Var. 5137	Var. 5194	Var. 5251
	50-75	Var. 4910	Var. 4967	Var. 5024	Var. 5081	Var. 5138	Var. 5195	Var. 5252
	75-200	Var. 4911	Var. 4968	Var. 5025	Var. 5082	Var. 5139	Var. 5196	Var. 5253
	75-175	Var. 4912	Var. 4969	Var. 5026	Var. 5083	Var. 5140	Var. 5197	Var. 5254
	75-150	Var. 4913	Var. 4970	Var. 5027	Var. 5084	Var. 5141	Var. 5198	Var. 5255
	75-125	Var. 4914	Var. 4971	Var. 5028	Var. 5085	Var. 5142	Var. 5199	Var. 5256
	75-100	Var. 4915	Var. 4972	Var. 5029	Var. 5086	Var. 5143	Var. 5200	Var. 5257
	100-200	Var. 4916	Var. 4973	Var. 5030	Var. 5087	Var. 5144	Var. 5201	Var. 5258
	100-175	Var. 4917	Var. 4974	Var. 5031	Var. 5088	Var. 5145	Var. 5202	Var. 5259
	100-150	Var. 4918	Var. 4975	Var. 5032	Var. 5089	Var. 5146	Var. 5203	Var. 5260
	100-125	Var. 4919	Var. 4976	Var. 5033	Var. 5090	Var. 5147	Var. 5204	Var. 5261
	125-200	Var. 4920	Var. 4977	Var. 5034	Var. 5091	Var. 5148	Var. 5205	Var. 5262
	125-175	Var. 4921	Var. 4978	Var. 5035	Var. 5092	Var. 5149	Var. 5206	Var. 5263
	125-150	Var. 4922	Var. 4979	Var. 5036	Var. 5093	Var. 5150	Var. 5207	Var. 5264

[0339]

	150-200	Var. 4923	Var. 4980	Var. 5037	Var. 5094	Var. 5151	Var. 5208	Var. 5265
	150-200	Var. 4924	Var. 4981	Var. 5038	Var. 5095	Var. 5152	Var. 5209	Var. 5266
	175-200	Var. 4925	Var. 4982	Var. 5039	Var. 5096	Var. 5153	Var. 5210	Var. 5267

[0340] Var. = 变型

[0341] 表21. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比, rVWF剂量与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

[0342]

		增强的稳定性 (小时)						
		至少 8 小时	1-8 小时	1-7 小时	1-6 小时	1-5 小时	1-4 小时	1-3 小时
剂量 (IU/kg rVWF:RCn 活性)	0.5-200	Var. 5268	Var. 5325	Var. 5382	Var. 5439	Var. 5496	Var. 5553	Var. 5610
	0.5-150	Var. 5269	Var. 5326	Var. 5383	Var. 5440	Var. 5497	Var. 5554	Var. 5611
	0.5-100	Var. 5270	Var. 5327	Var. 5384	Var. 5441	Var. 5498	Var. 5555	Var. 5612
	0.5-75	Var. 5271	Var. 5328	Var. 5385	Var. 5442	Var. 5499	Var. 5556	Var. 5613
	0.5-50	Var. 5272	Var. 5329	Var. 5386	Var. 5443	Var. 5500	Var. 5557	Var. 5614
	0.5-25	Var. 5273	Var. 5330	Var. 5387	Var. 5444	Var. 5501	Var. 5558	Var. 5615
	0.5-10	Var. 5274	Var. 5331	Var. 5388	Var. 5445	Var. 5502	Var. 5559	Var. 5616
	0.5-5	Var. 5275	Var. 5332	Var. 5389	Var. 5446	Var. 5503	Var. 5560	Var. 5617
	0.5-2.5	Var. 5276	Var. 5333	Var. 5390	Var. 5447	Var. 5504	Var. 5561	Var. 5618
	0.5-1	Var. 5277	Var. 5334	Var. 5391	Var. 5448	Var. 5505	Var. 5562	Var. 5619
	2.5-200	Var. 5278	Var. 5335	Var. 5392	Var. 5449	Var. 5506	Var. 5563	Var. 5620
	2.5-150	Var. 5279	Var. 5336	Var. 5393	Var. 5450	Var. 5507	Var. 5564	Var. 5621
	2.5-100	Var. 5280	Var. 5337	Var. 5394	Var. 5451	Var. 5508	Var. 5565	Var. 5622
	2.5-75	Var. 5281	Var. 5338	Var. 5395	Var. 5452	Var. 5509	Var. 5566	Var. 5623
	2.5-50	Var. 5282	Var. 5339	Var. 5396	Var. 5453	Var. 5510	Var. 5567	Var. 5624
	2.5-25	Var. 5283	Var. 5340	Var. 5397	Var. 5454	Var. 5511	Var. 5568	Var. 5625
	2.5-10	Var. 5284	Var. 5341	Var. 5398	Var. 5455	Var. 5512	Var. 5569	Var. 5626
	2.5-5	Var. 5285	Var. 5342	Var. 5399	Var. 5456	Var. 5513	Var. 5570	Var. 5627
	5-200	Var. 5286	Var. 5343	Var. 5400	Var. 5457	Var. 5514	Var. 5571	Var. 5628
	5-175	Var. 5287	Var. 5344	Var. 5401	Var. 5458	Var. 5515	Var. 5572	Var. 5629
	5-150	Var. 5288	Var. 5345	Var. 5402	Var. 5459	Var. 5516	Var. 5573	Var. 5630
	5-125	Var. 5289	Var. 5346	Var. 5403	Var. 5460	Var. 5517	Var. 5574	Var. 5631
	5-100	Var. 5290	Var. 5347	Var. 5404	Var. 5461	Var. 5518	Var. 5575	Var. 5632
	5-75	Var. 5291	Var. 5348	Var. 5405	Var. 5462	Var. 5519	Var. 5576	Var. 5633
	5-50	Var. 5292	Var. 5349	Var. 5406	Var. 5463	Var. 5520	Var. 5577	Var. 5634
	5-25	Var. 5293	Var. 5350	Var. 5407	Var. 5464	Var. 5521	Var. 5578	Var. 5635
	5-10	Var. 5294	Var. 5351	Var. 5408	Var. 5465	Var. 5522	Var. 5579	Var. 5636
	10-200	Var. 5295	Var. 5352	Var. 5409	Var. 5466	Var. 5523	Var. 5580	Var. 5637
	10-150	Var. 5296	Var. 5353	Var. 5410	Var. 5467	Var. 5524	Var. 5581	Var. 5638
	10-100	Var. 5297	Var. 5354	Var. 5411	Var. 5468	Var. 5525	Var. 5582	Var. 5639
	10-75	Var. 5298	Var. 5355	Var. 5412	Var. 5469	Var. 5526	Var. 5583	Var. 5640
	10-50	Var. 5299	Var. 5356	Var. 5413	Var. 5470	Var. 5527	Var. 5584	Var. 5641
	10-25	Var. 5300	Var. 5357	Var. 5414	Var. 5471	Var. 5528	Var. 5585	Var. 5642

[0343]

	25-200	Var. 5301	Var. 5358	Var. 5415	Var. 5472	Var. 5529	Var. 5586	Var. 5643
	25-150	Var. 5302	Var. 5359	Var. 5416	Var. 5473	Var. 5530	Var. 5587	Var. 5644
	25-100	Var. 5303	Var. 5360	Var. 5417	Var. 5474	Var. 5531	Var. 5588	Var. 5645
	25-75	Var. 5304	Var. 5361	Var. 5418	Var. 5475	Var. 5532	Var. 5589	Var. 5646
	25-50	Var. 5305	Var. 5362	Var. 5419	Var. 5476	Var. 5533	Var. 5590	Var. 5647
	50-200	Var. 5306	Var. 5363	Var. 5420	Var. 5477	Var. 5534	Var. 5591	Var. 5648
	50-150	Var. 5307	Var. 5364	Var. 5421	Var. 5478	Var. 5535	Var. 5592	Var. 5649
	50-100	Var. 5308	Var. 5365	Var. 5422	Var. 5479	Var. 5536	Var. 5593	Var. 5650
	50-75	Var. 5309	Var. 5366	Var. 5423	Var. 5480	Var. 5537	Var. 5594	Var. 5651
	75-200	Var. 5310	Var. 5367	Var. 5424	Var. 5481	Var. 5538	Var. 5595	Var. 5652
	75-175	Var. 5311	Var. 5368	Var. 5425	Var. 5482	Var. 5539	Var. 5596	Var. 5653
	75-150	Var. 5312	Var. 5369	Var. 5426	Var. 5483	Var. 5540	Var. 5597	Var. 5654
	75-125	Var. 5313	Var. 5370	Var. 5427	Var. 5484	Var. 5541	Var. 5598	Var. 5655
	75-100	Var. 5314	Var. 5371	Var. 5428	Var. 5485	Var. 5542	Var. 5599	Var. 5656
	100-200	Var. 5315	Var. 5372	Var. 5429	Var. 5486	Var. 5543	Var. 5600	Var. 5657
	100-175	Var. 5316	Var. 5373	Var. 5430	Var. 5487	Var. 5544	Var. 5601	Var. 5658
	100-150	Var. 5317	Var. 5374	Var. 5431	Var. 5488	Var. 5545	Var. 5602	Var. 5659
	100-125	Var. 5318	Var. 5375	Var. 5432	Var. 5489	Var. 5546	Var. 5603	Var. 5660
	125-200	Var. 5319	Var. 5376	Var. 5433	Var. 5490	Var. 5547	Var. 5604	Var. 5661
	125-175	Var. 5320	Var. 5377	Var. 5434	Var. 5491	Var. 5548	Var. 5605	Var. 5662
	125-150	Var. 5321	Var. 5378	Var. 5435	Var. 5492	Var. 5549	Var. 5606	Var. 5663
	150-200	Var. 5322	Var. 5379	Var. 5436	Var. 5493	Var. 5550	Var. 5607	Var. 5664
	150-150	Var. 5323	Var. 5380	Var. 5437	Var. 5494	Var. 5551	Var. 5608	Var. 5665
	175-200	Var. 5324	Var. 5381	Var. 5438	Var. 5495	Var. 5552	Var. 5609	Var. 5666

[0344] Var. = 变型

[0345] 表22. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比, rVWF剂量与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

[0346]

		增强的稳定性 (小时)						
		1-2 小时	2-8 小时	2-7 小时	2-6 小时	2-5 小时	2-4 小时	2-3 小时
剂量 (IU/kg rVWF:RCO)	0.5-200	Var. 5667	Var. 5724	Var. 5781	Var. 5838	Var. 5895	Var. 5952	Var. 6009
	0.5-150	Var. 5668	Var. 5725	Var. 5782	Var. 5839	Var. 5896	Var. 5953	Var. 6010
	0.5-100	Var. 5669	Var. 5726	Var. 5783	Var. 5840	Var. 5897	Var. 5954	Var. 6011
	0.5-75	Var. 5670	Var. 5727	Var. 5784	Var. 5841	Var. 5898	Var. 5955	Var. 6012
	0.5-50	Var. 5671	Var. 5728	Var. 5785	Var. 5842	Var. 5899	Var. 5956	Var. 6013
	0.5-25	Var. 5672	Var. 5729	Var. 5786	Var. 5843	Var. 5900	Var. 5957	Var. 6014
	0.5-10	Var. 5673	Var. 5730	Var. 5787	Var. 5844	Var. 5901	Var. 5958	Var. 6015

[0347]

	0.5-5	Var. 5674	Var. 5731	Var. 5788	Var. 5845	Var. 5902	Var. 5959	Var. 6016
	0.5-2.5	Var. 5675	Var. 5732	Var. 5789	Var. 5846	Var. 5903	Var. 5960	Var. 6017
	0.5-1	Var. 5676	Var. 5733	Var. 5790	Var. 5847	Var. 5904	Var. 5961	Var. 6018
	2.5-200	Var. 5677	Var. 5734	Var. 5791	Var. 5848	Var. 5905	Var. 5962	Var. 6019
	2.5-150	Var. 5678	Var. 5735	Var. 5792	Var. 5849	Var. 5906	Var. 5963	Var. 6020
	2.5-100	Var. 5679	Var. 5736	Var. 5793	Var. 5850	Var. 5907	Var. 5964	Var. 6021
	2.5-75	Var. 5680	Var. 5737	Var. 5794	Var. 5851	Var. 5908	Var. 5965	Var. 6022
	2.5-50	Var. 5681	Var. 5738	Var. 5795	Var. 5852	Var. 5909	Var. 5966	Var. 6023
	2.5-25	Var. 5682	Var. 5739	Var. 5796	Var. 5853	Var. 5910	Var. 5967	Var. 6024
	2.5-10	Var. 5683	Var. 5740	Var. 5797	Var. 5854	Var. 5911	Var. 5968	Var. 6025
	2.5-5	Var. 5684	Var. 5741	Var. 5798	Var. 5855	Var. 5912	Var. 5969	Var. 6026
	5-200	Var. 5685	Var. 5742	Var. 5799	Var. 5856	Var. 5913	Var. 5970	Var. 6027
	5-175	Var. 5686	Var. 5743	Var. 5800	Var. 5857	Var. 5914	Var. 5971	Var. 6028
	5-150	Var. 5687	Var. 5744	Var. 5801	Var. 5858	Var. 5915	Var. 5972	Var. 6029
	5-125	Var. 5688	Var. 5745	Var. 5802	Var. 5859	Var. 5916	Var. 5973	Var. 6030
	5-100	Var. 5689	Var. 5746	Var. 5803	Var. 5860	Var. 5917	Var. 5974	Var. 6031
	5-75	Var. 5690	Var. 5747	Var. 5804	Var. 5861	Var. 5918	Var. 5975	Var. 6032
	5-50	Var. 5691	Var. 5748	Var. 5805	Var. 5862	Var. 5919	Var. 5976	Var. 6033
	5-25	Var. 5692	Var. 5749	Var. 5806	Var. 5863	Var. 5920	Var. 5977	Var. 6034
	5-10	Var. 5693	Var. 5750	Var. 5807	Var. 5864	Var. 5921	Var. 5978	Var. 6035
	10-200	Var. 5694	Var. 5751	Var. 5808	Var. 5865	Var. 5922	Var. 5979	Var. 6036
	10-150	Var. 5695	Var. 5752	Var. 5809	Var. 5866	Var. 5923	Var. 5980	Var. 6037
	10-100	Var. 5696	Var. 5753	Var. 5810	Var. 5867	Var. 5924	Var. 5981	Var. 6038
	10-75	Var. 5697	Var. 5754	Var. 5811	Var. 5868	Var. 5925	Var. 5982	Var. 6039
	10-50	Var. 5698	Var. 5755	Var. 5812	Var. 5869	Var. 5926	Var. 5983	Var. 6040
	10-25	Var. 5699	Var. 5756	Var. 5813	Var. 5870	Var. 5927	Var. 5984	Var. 6041
	25-200	Var. 5700	Var. 5757	Var. 5814	Var. 5871	Var. 5928	Var. 5985	Var. 6042
	25-150	Var. 5701	Var. 5758	Var. 5815	Var. 5872	Var. 5929	Var. 5986	Var. 6043
	25-100	Var. 5702	Var. 5759	Var. 5816	Var. 5873	Var. 5930	Var. 5987	Var. 6044
	25-75	Var. 5703	Var. 5760	Var. 5817	Var. 5874	Var. 5931	Var. 5988	Var. 6045
	25-50	Var. 5704	Var. 5761	Var. 5818	Var. 5875	Var. 5932	Var. 5989	Var. 6046
	50-200	Var. 5705	Var. 5762	Var. 5819	Var. 5876	Var. 5933	Var. 5990	Var. 6047
	50-150	Var. 5706	Var. 5763	Var. 5820	Var. 5877	Var. 5934	Var. 5991	Var. 6048
	50-100	Var. 5707	Var. 5764	Var. 5821	Var. 5878	Var. 5935	Var. 5992	Var. 6049
	50-75	Var. 5708	Var. 5765	Var. 5822	Var. 5879	Var. 5936	Var. 5993	Var. 6050
	75-200	Var. 5709	Var. 5766	Var. 5823	Var. 5880	Var. 5937	Var. 5994	Var. 6051
	75-175	Var. 5710	Var. 5767	Var. 5824	Var. 5881	Var. 5938	Var. 5995	Var. 6052
	75-150	Var. 5711	Var. 5768	Var. 5825	Var. 5882	Var. 5939	Var. 5996	Var. 6053
	75-125	Var. 5712	Var. 5769	Var. 5826	Var. 5883	Var. 5940	Var. 5997	Var. 6054
	75-100	Var. 5713	Var. 5770	Var. 5827	Var. 5884	Var. 5941	Var. 5998	Var. 6055
	100-200	Var. 5714	Var. 5771	Var. 5828	Var. 5885	Var. 5942	Var. 5999	Var. 6056
	100-175	Var. 5715	Var. 5772	Var. 5829	Var. 5886	Var. 5943	Var. 6000	Var. 6057
	100-150	Var. 5716	Var. 5773	Var. 5830	Var. 5887	Var. 5944	Var. 6001	Var. 6058
	100-125	Var. 5717	Var. 5774	Var. 5831	Var. 5888	Var. 5945	Var. 6002	Var. 6059

[0348]

	125-200	Var. 5718	Var. 5775	Var. 5832	Var. 5889	Var. 5946	Var. 6003	Var. 6060
	125-175	Var. 5719	Var. 5776	Var. 5833	Var. 5890	Var. 5947	Var. 6004	Var. 6061
	125-150	Var. 5720	Var. 5777	Var. 5834	Var. 5891	Var. 5948	Var. 6005	Var. 6062
	150-200	Var. 5721	Var. 5778	Var. 5835	Var. 5892	Var. 5949	Var. 6006	Var. 6063
	150-200	Var. 5722	Var. 5779	Var. 5836	Var. 5893	Var. 5950	Var. 6007	Var. 6064
	175-200	Var. 5723	Var. 5780	Var. 5837	Var. 5894	Var. 5951	Var. 6008	Var. 6065

[0349] Var. = 变型

[0350] 表23. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比, rVWF剂量与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

[0351]

		增强的稳定性 (小时)						
		3-8 小时	3-7 小时	3-6 小时	3-5 小时	3-4 小时	4-8 小时	4-7 小时
剂量 (IU/kg rVWF:RC ₀ 活性)	0.5-200	Var. 6066	Var. 6123	Var. 6180	Var. 6237	Var. 6294	Var. 6351	Var. 6408
	0.5-150	Var. 6067	Var. 6124	Var. 6181	Var. 6238	Var. 6295	Var. 6352	Var. 6409
	0.5-100	Var. 6068	Var. 6125	Var. 6182	Var. 6239	Var. 6296	Var. 6353	Var. 6410
	0.5-75	Var. 6069	Var. 6126	Var. 6183	Var. 6240	Var. 6297	Var. 6354	Var. 6411
	0.5-50	Var. 6070	Var. 6127	Var. 6184	Var. 6241	Var. 6298	Var. 6355	Var. 6412
	0.5-25	Var. 6071	Var. 6128	Var. 6185	Var. 6242	Var. 6299	Var. 6356	Var. 6413
	0.5-10	Var. 6072	Var. 6129	Var. 6186	Var. 6243	Var. 6300	Var. 6357	Var. 6414
	0.5-5	Var. 6073	Var. 6130	Var. 6187	Var. 6244	Var. 6301	Var. 6358	Var. 6415
	0.5-2.5	Var. 6074	Var. 6131	Var. 6188	Var. 6245	Var. 6302	Var. 6359	Var. 6416
	0.5-1	Var. 6075	Var. 6132	Var. 6189	Var. 6246	Var. 6303	Var. 6360	Var. 6417
	2.5-200	Var. 6076	Var. 6133	Var. 6190	Var. 6247	Var. 6304	Var. 6361	Var. 6418
	2.5-150	Var. 6077	Var. 6134	Var. 6191	Var. 6248	Var. 6305	Var. 6362	Var. 6419
	2.5-100	Var. 6078	Var. 6135	Var. 6192	Var. 6249	Var. 6306	Var. 6363	Var. 6420
	2.5-75	Var. 6079	Var. 6136	Var. 6193	Var. 6250	Var. 6307	Var. 6364	Var. 6421
	2.5-50	Var. 6080	Var. 6137	Var. 6194	Var. 6251	Var. 6308	Var. 6365	Var. 6422
	2.5-25	Var. 6081	Var. 6138	Var. 6195	Var. 6252	Var. 6309	Var. 6366	Var. 6423
	2.5-10	Var. 6082	Var. 6139	Var. 6196	Var. 6253	Var. 6310	Var. 6367	Var. 6424

[0352]

	2.5-5	Var. 6083	Var. 6140	Var. 6197	Var. 6254	Var. 6311	Var. 6368	Var. 6425
	5-200	Var. 6084	Var. 6141	Var. 6198	Var. 6255	Var. 6312	Var. 6369	Var. 6426
	5-175	Var. 6085	Var. 6142	Var. 6199	Var. 6256	Var. 6313	Var. 6370	Var. 6427
	5-150	Var. 6086	Var. 6143	Var. 6200	Var. 6257	Var. 6314	Var. 6371	Var. 6428
	5-125	Var. 6087	Var. 6144	Var. 6201	Var. 6258	Var. 6315	Var. 6372	Var. 6429
	5-100	Var. 6088	Var. 6145	Var. 6202	Var. 6259	Var. 6316	Var. 6373	Var. 6430
	5-75	Var. 6089	Var. 6146	Var. 6203	Var. 6260	Var. 6317	Var. 6374	Var. 6431
	5-50	Var. 6090	Var. 6147	Var. 6204	Var. 6261	Var. 6318	Var. 6375	Var. 6432
	5-25	Var. 6091	Var. 6148	Var. 6205	Var. 6262	Var. 6319	Var. 6376	Var. 6433
	5-10	Var. 6092	Var. 6149	Var. 6206	Var. 6263	Var. 6320	Var. 6377	Var. 6434
	10-200	Var. 6093	Var. 6150	Var. 6207	Var. 6264	Var. 6321	Var. 6378	Var. 6435
	10-150	Var. 6094	Var. 6151	Var. 6208	Var. 6265	Var. 6322	Var. 6379	Var. 6436
	10-100	Var. 6095	Var. 6152	Var. 6209	Var. 6266	Var. 6323	Var. 6380	Var. 6437
	10-75	Var. 6096	Var. 6153	Var. 6210	Var. 6267	Var. 6324	Var. 6381	Var. 6438
	10-50	Var. 6097	Var. 6154	Var. 6211	Var. 6268	Var. 6325	Var. 6382	Var. 6439
	10-25	Var. 6098	Var. 6155	Var. 6212	Var. 6269	Var. 6326	Var. 6383	Var. 6440
	25-200	Var. 6099	Var. 6156	Var. 6213	Var. 6270	Var. 6327	Var. 6384	Var. 6441
	25-150	Var. 6100	Var. 6157	Var. 6214	Var. 6271	Var. 6328	Var. 6385	Var. 6442
	25-100	Var. 6101	Var. 6158	Var. 6215	Var. 6272	Var. 6329	Var. 6386	Var. 6443
	25-75	Var. 6102	Var. 6159	Var. 6216	Var. 6273	Var. 6330	Var. 6387	Var. 6444
	25-50	Var. 6103	Var. 6160	Var. 6217	Var. 6274	Var. 6331	Var. 6388	Var. 6445
	50-200	Var. 6104	Var. 6161	Var. 6218	Var. 6275	Var. 6332	Var. 6389	Var. 6446
	50-150	Var. 6105	Var. 6162	Var. 6219	Var. 6276	Var. 6333	Var. 6390	Var. 6447
	50-100	Var. 6106	Var. 6163	Var. 6220	Var. 6277	Var. 6334	Var. 6391	Var. 6448
	50-75	Var. 6107	Var. 6164	Var. 6221	Var. 6278	Var. 6335	Var. 6392	Var. 6449
	75-200	Var. 6108	Var. 6165	Var. 6222	Var. 6279	Var. 6336	Var. 6393	Var. 6450
	75-175	Var. 6109	Var. 6166	Var. 6223	Var. 6280	Var. 6337	Var. 6394	Var. 6451
	75-150	Var. 6110	Var. 6167	Var. 6224	Var. 6281	Var. 6338	Var. 6395	Var. 6452
	75-125	Var. 6111	Var. 6168	Var. 6225	Var. 6282	Var. 6339	Var. 6396	Var. 6453

[0353]

	75-100	Var. 6112	Var. 6169	Var. 6226	Var. 6283	Var. 6340	Var. 6397	Var. 6454
	100-200	Var. 6113	Var. 6170	Var. 6227	Var. 6284	Var. 6341	Var. 6398	Var. 6455
	100-175	Var. 6114	Var. 6171	Var. 6228	Var. 6285	Var. 6342	Var. 6399	Var. 6456
	100-150	Var. 6115	Var. 6172	Var. 6229	Var. 6286	Var. 6343	Var. 6400	Var. 6457
	100-125	Var. 6116	Var. 6173	Var. 6230	Var. 6287	Var. 6344	Var. 6401	Var. 6458
	125-200	Var. 6117	Var. 6174	Var. 6231	Var. 6288	Var. 6345	Var. 6402	Var. 6459
	125-175	Var. 6118	Var. 6175	Var. 6232	Var. 6289	Var. 6346	Var. 6403	Var. 6460
	125-150	Var. 6119	Var. 6176	Var. 6233	Var. 6290	Var. 6347	Var. 6404	Var. 6461
	150-200	Var. 6120	Var. 6177	Var. 6234	Var. 6291	Var. 6348	Var. 6405	Var. 6462
	150-200	Var. 6121	Var. 6178	Var. 6235	Var. 6292	Var. 6349	Var. 6406	Var. 6463
	175-200	Var. 6122	Var. 6179	Var. 6236	Var. 6293	Var. 6350	Var. 6407	Var. 6464

[0354] Var. = 变型

[0355] 表24. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比, rVWF剂量与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

[0356]

		增强的稳定性 (小时)						
		4-6 小时	4-5 小时	5-8 小时	5-7 小时	5-6 小时	6-8 小时	6-7 小时
剂量 (IU/kg rVWF:RC ₀ 活性)	0.5-200	Var. 6465	Var. 6522	Var. 6579	Var. 6636	Var. 6693	Var. 6750	Var. 6807
	0.5-150	Var. 6466	Var. 6523	Var. 6580	Var. 6637	Var. 6694	Var. 6751	Var. 6808
	0.5-100	Var. 6467	Var. 6524	Var. 6581	Var. 6638	Var. 6695	Var. 6752	Var. 6809
	0.5-75	Var. 6468	Var. 6525	Var. 6582	Var. 6639	Var. 6696	Var. 6753	Var. 6810
	0.5-50	Var. 6469	Var. 6526	Var. 6583	Var. 6640	Var. 6697	Var. 6754	Var. 6811
	0.5-25	Var. 6470	Var. 6527	Var. 6584	Var. 6641	Var. 6698	Var. 6755	Var. 6812
	0.5-10	Var. 6471	Var. 6528	Var. 6585	Var. 6642	Var. 6699	Var. 6756	Var. 6813
	0.5-5	Var. 6472	Var. 6529	Var. 6586	Var. 6643	Var. 6700	Var. 6757	Var. 6814
	0.5-2.5	Var. 6473	Var. 6530	Var. 6587	Var. 6644	Var. 6701	Var. 6758	Var. 6815
	0.5-1	Var. 6474	Var. 6531	Var. 6588	Var. 6645	Var. 6702	Var. 6759	Var. 6816
	2.5-200	Var. 6475	Var. 6532	Var. 6589	Var. 6646	Var. 6703	Var. 6760	Var. 6817
	2.5-150	Var. 6476	Var. 6533	Var. 6590	Var. 6647	Var. 6704	Var. 6761	Var. 6818

[0357]

	2.5-100	Var. 6477	Var. 6534	Var. 6591	Var. 6648	Var. 6705	Var. 6762	Var. 6819
	2.5-75	Var. 6478	Var. 6535	Var. 6592	Var. 6649	Var. 6706	Var. 6763	Var. 6820
	2.5-50	Var. 6479	Var. 6536	Var. 6593	Var. 6650	Var. 6707	Var. 6764	Var. 6821
	2.5-25	Var. 6480	Var. 6537	Var. 6594	Var. 6651	Var. 6708	Var. 6765	Var. 6822
	2.5-10	Var. 6481	Var. 6538	Var. 6595	Var. 6652	Var. 6709	Var. 6766	Var. 6823
	2.5-5	Var. 6482	Var. 6539	Var. 6596	Var. 6653	Var. 6710	Var. 6767	Var. 6824
	5-200	Var. 6483	Var. 6540	Var. 6597	Var. 6654	Var. 6711	Var. 6768	Var. 6825
	5-175	Var. 6484	Var. 6541	Var. 6598	Var. 6655	Var. 6712	Var. 6769	Var. 6826
	5-150	Var. 6485	Var. 6542	Var. 6599	Var. 6656	Var. 6713	Var. 6770	Var. 6827
	5-125	Var. 6486	Var. 6543	Var. 6600	Var. 6657	Var. 6714	Var. 6771	Var. 6828
	5-100	Var. 6487	Var. 6544	Var. 6601	Var. 6658	Var. 6715	Var. 6772	Var. 6829
	5-75	Var. 6488	Var. 6545	Var. 6602	Var. 6659	Var. 6716	Var. 6773	Var. 6830
	5-50	Var. 6489	Var. 6546	Var. 6603	Var. 6660	Var. 6717	Var. 6774	Var. 6831
	5-25	Var. 6490	Var. 6547	Var. 6604	Var. 6661	Var. 6718	Var. 6775	Var. 6832
	5-10	Var. 6491	Var. 6548	Var. 6605	Var. 6662	Var. 6719	Var. 6776	Var. 6833
	10-200	Var. 6492	Var. 6549	Var. 6606	Var. 6663	Var. 6720	Var. 6777	Var. 6834
	10-150	Var. 6493	Var. 6550	Var. 6607	Var. 6664	Var. 6721	Var. 6778	Var. 6835
	10-100	Var. 6494	Var. 6551	Var. 6608	Var. 6665	Var. 6722	Var. 6779	Var. 6836
	10-75	Var. 6495	Var. 6552	Var. 6609	Var. 6666	Var. 6723	Var. 6780	Var. 6837
	10-50	Var. 6496	Var. 6553	Var. 6610	Var. 6667	Var. 6724	Var. 6781	Var. 6838
	10-25	Var. 6497	Var. 6554	Var. 6611	Var. 6668	Var. 6725	Var. 6782	Var. 6839
	25-200	Var. 6498	Var. 6555	Var. 6612	Var. 6669	Var. 6726	Var. 6783	Var. 6840
	25-150	Var. 6499	Var. 6556	Var. 6613	Var. 6670	Var. 6727	Var. 6784	Var. 6841
	25-100	Var. 6500	Var. 6557	Var. 6614	Var. 6671	Var. 6728	Var. 6785	Var. 6842
	25-75	Var. 6501	Var. 6558	Var. 6615	Var. 6672	Var. 6729	Var. 6786	Var. 6843
	25-50	Var. 6502	Var. 6559	Var. 6616	Var. 6673	Var. 6730	Var. 6787	Var. 6844
	50-200	Var. 6503	Var. 6560	Var. 6617	Var. 6674	Var. 6731	Var. 6788	Var. 6845
	50-150	Var. 6504	Var. 6561	Var. 6618	Var. 6675	Var. 6732	Var. 6789	Var. 6846
	50-100	Var. 6505	Var. 6562	Var. 6619	Var. 6676	Var. 6733	Var. 6790	Var. 6847

[0358]

	50-75	Var. 6506	Var. 6563	Var. 6620	Var. 6677	Var. 6734	Var. 6791	Var. 6848
	75-200	Var. 6507	Var. 6564	Var. 6621	Var. 6678	Var. 6735	Var. 6792	Var. 6849
	75-175	Var. 6508	Var. 6565	Var. 6622	Var. 6679	Var. 6736	Var. 6793	Var. 6850
	75-150	Var. 6509	Var. 6566	Var. 6623	Var. 6680	Var. 6737	Var. 6794	Var. 6851
	75-125	Var. 6510	Var. 6567	Var. 6624	Var. 6681	Var. 6738	Var. 6795	Var. 6852
	75-100	Var. 6511	Var. 6568	Var. 6625	Var. 6682	Var. 6739	Var. 6796	Var. 6853
	100-200	Var. 6512	Var. 6569	Var. 6626	Var. 6683	Var. 6740	Var. 6797	Var. 6854
	100-175	Var. 6513	Var. 6570	Var. 6627	Var. 6684	Var. 6741	Var. 6798	Var. 6855
	100-150	Var. 6514	Var. 6571	Var. 6628	Var. 6685	Var. 6742	Var. 6799	Var. 6856
	100-125	Var. 6515	Var. 6572	Var. 6629	Var. 6686	Var. 6743	Var. 6800	Var. 6857
	125-200	Var. 6516	Var. 6573	Var. 6630	Var. 6687	Var. 6744	Var. 6801	Var. 6858
	125-175	Var. 6517	Var. 6574	Var. 6631	Var. 6688	Var. 6745	Var. 6802	Var. 6859
	125-150	Var. 6518	Var. 6575	Var. 6632	Var. 6689	Var. 6746	Var. 6803	Var. 6860
	150-200	Var. 6519	Var. 6576	Var. 6633	Var. 6690	Var. 6747	Var. 6804	Var. 6861
	150-200	Var. 6520	Var. 6577	Var. 6634	Var. 6691	Var. 6748	Var. 6805	Var. 6862
	175-200	Var. 6521	Var. 6578	Var. 6635	Var. 6692	Var. 6749	Var. 6806	Var. 6863

[0359] Var. = 变型

[0360] 表25. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比, rVWF剂量与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

[0361]

		增强的稳定性 (小时/百分比)						
		7-8 小时	至 少 10%	至 少 20%	至 少 30%	至 少 40%	至 少 50%	10-50%
剂量 (IU/kg rVWF:RC ₀ 活性)	0.5-200	Var. 6864	Var. 6921	Var. 6978	Var. 7035	Var. 7092	Var. 7149	Var. 7206
	0.5-150	Var. 6865	Var. 6922	Var. 6979	Var. 7036	Var. 7093	Var. 7150	Var. 7207
	0.5-100	Var. 6866	Var. 6923	Var. 6980	Var. 7037	Var. 7094	Var. 7151	Var. 7208
	0.5-75	Var. 6867	Var. 6924	Var. 6981	Var. 7038	Var. 7095	Var. 7152	Var. 7209
	0.5-50	Var. 6868	Var. 6925	Var. 6982	Var. 7039	Var. 7096	Var. 7153	Var. 7210
	0.5-25	Var. 6869	Var. 6926	Var. 6983	Var. 7040	Var. 7097	Var. 7154	Var. 7211
	0.5-10	Var. 6870	Var. 6927	Var. 6984	Var. 7041	Var. 7098	Var. 7155	Var. 7212

[0362]

	0.5-5	Var. 6871	Var. 6928	Var. 6985	Var. 7042	Var. 7099	Var. 7156	Var. 7213
	0.5-2.5	Var. 6872	Var. 6929	Var. 6986	Var. 7043	Var. 7100	Var. 7157	Var. 7214
	0.5-1	Var. 6873	Var. 6930	Var. 6987	Var. 7044	Var. 7101	Var. 7158	Var. 7215
	2.5-200	Var. 6874	Var. 6931	Var. 6988	Var. 7045	Var. 7102	Var. 7159	Var. 7216
	2.5-150	Var. 6875	Var. 6932	Var. 6989	Var. 7046	Var. 7103	Var. 7160	Var. 7217
	2.5-100	Var. 6876	Var. 6933	Var. 6990	Var. 7047	Var. 7104	Var. 7161	Var. 7218
	2.5-75	Var. 6877	Var. 6934	Var. 6991	Var. 7048	Var. 7105	Var. 7162	Var. 7219
	2.5-50	Var. 6878	Var. 6935	Var. 6992	Var. 7049	Var. 7106	Var. 7163	Var. 7220
	2.5-25	Var. 6879	Var. 6936	Var. 6993	Var. 7050	Var. 7107	Var. 7164	Var. 7221
	2.5-10	Var. 6880	Var. 6937	Var. 6994	Var. 7051	Var. 7108	Var. 7165	Var. 7222
	2.5-5	Var. 6881	Var. 6938	Var. 6995	Var. 7052	Var. 7109	Var. 7166	Var. 7223
	5-200	Var. 6882	Var. 6939	Var. 6996	Var. 7053	Var. 7110	Var. 7167	Var. 7224
	5-175	Var. 6883	Var. 6940	Var. 6997	Var. 7054	Var. 7111	Var. 7168	Var. 7225
	5-150	Var. 6884	Var. 6941	Var. 6998	Var. 7055	Var. 7112	Var. 7169	Var. 7226
	5-125	Var. 6885	Var. 6942	Var. 6999	Var. 7056	Var. 7113	Var. 7170	Var. 7227
	5-100	Var. 6886	Var. 6943	Var. 7000	Var. 7057	Var. 7114	Var. 7171	Var. 7228
	5-75	Var. 6887	Var. 6944	Var. 7001	Var. 7058	Var. 7115	Var. 7172	Var. 7229
	5-50	Var. 6888	Var. 6945	Var. 7002	Var. 7059	Var. 7116	Var. 7173	Var. 7230
	5-25	Var. 6889	Var. 6946	Var. 7003	Var. 7060	Var. 7117	Var. 7174	Var. 7231
	5-10	Var. 6890	Var. 6947	Var. 7004	Var. 7061	Var. 7118	Var. 7175	Var. 7232
	10-200	Var. 6891	Var. 6948	Var. 7005	Var. 7062	Var. 7119	Var. 7176	Var. 7233
	10-150	Var. 6892	Var. 6949	Var. 7006	Var. 7063	Var. 7120	Var. 7177	Var. 7234
	10-100	Var. 6893	Var. 6950	Var. 7007	Var. 7064	Var. 7121	Var. 7178	Var. 7235
	10-75	Var. 6894	Var. 6951	Var. 7008	Var. 7065	Var. 7122	Var. 7179	Var. 7236
	10-50	Var. 6895	Var. 6952	Var. 7009	Var. 7066	Var. 7123	Var. 7180	Var. 7237
	10-25	Var. 6896	Var. 6953	Var. 7010	Var. 7067	Var. 7124	Var. 7181	Var. 7238
	25-200	Var. 6897	Var. 6954	Var. 7011	Var. 7068	Var. 7125	Var. 7182	Var. 7239
	25-150	Var. 6898	Var. 6955	Var. 7012	Var. 7069	Var. 7126	Var. 7183	Var. 7240
	25-100	Var. 6899	Var. 6956	Var. 7013	Var. 7070	Var. 7127	Var. 7184	Var. 7241

[0363]

	25-75	Var. 6900	Var. 6957	Var. 7014	Var. 7071	Var. 7128	Var. 7185	Var. 7242
	25-50	Var. 6901	Var. 6958	Var. 7015	Var. 7072	Var. 7129	Var. 7186	Var. 7243
	50-200	Var. 6902	Var. 6959	Var. 7016	Var. 7073	Var. 7130	Var. 7187	Var. 7244
	50-150	Var. 6903	Var. 6960	Var. 7017	Var. 7074	Var. 7131	Var. 7188	Var. 7245
	50-100	Var. 6904	Var. 6961	Var. 7018	Var. 7075	Var. 7132	Var. 7189	Var. 7246
	50-75	Var. 6905	Var. 6962	Var. 7019	Var. 7076	Var. 7133	Var. 7190	Var. 7247
	75-200	Var. 6906	Var. 6963	Var. 7020	Var. 7077	Var. 7134	Var. 7191	Var. 7248
	75-175	Var. 6907	Var. 6964	Var. 7021	Var. 7078	Var. 7135	Var. 7192	Var. 7249
	75-150	Var. 6908	Var. 6965	Var. 7022	Var. 7079	Var. 7136	Var. 7193	Var. 7250
	75-125	Var. 6909	Var. 6966	Var. 7023	Var. 7080	Var. 7137	Var. 7194	Var. 7251
	75-100	Var. 6910	Var. 6967	Var. 7024	Var. 7081	Var. 7138	Var. 7195	Var. 7252
	100-200	Var. 6911	Var. 6968	Var. 7025	Var. 7082	Var. 7139	Var. 7196	Var. 7253
	100-175	Var. 6912	Var. 6969	Var. 7026	Var. 7083	Var. 7140	Var. 7197	Var. 7254
	100-150	Var. 6913	Var. 6970	Var. 7027	Var. 7084	Var. 7141	Var. 7198	Var. 7255
	100-125	Var. 6914	Var. 6971	Var. 7028	Var. 7085	Var. 7142	Var. 7199	Var. 7256
	125-200	Var. 6915	Var. 6972	Var. 7029	Var. 7086	Var. 7143	Var. 7200	Var. 7257
	125-175	Var. 6916	Var. 6973	Var. 7030	Var. 7087	Var. 7144	Var. 7201	Var. 7258
	125-150	Var. 6917	Var. 6974	Var. 7031	Var. 7088	Var. 7145	Var. 7202	Var. 7259
	150-200	Var. 6918	Var. 6975	Var. 7032	Var. 7089	Var. 7146	Var. 7203	Var. 7260
	150-175	Var. 6919	Var. 6976	Var. 7033	Var. 7090	Var. 7147	Var. 7204	Var. 7261
	175-200	Var. 6920	Var. 6977	Var. 7034	Var. 7091	Var. 7148	Var. 7205	Var. 7262

[0364] Var. = 变型

[0365] 表26. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比, rVWF剂量与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

[0366]

		增强的稳定性 (百分比)						
		10-40%	10-30%	10-20%	15-50%	15-40%	15-30%	15-20%
剂量 (IU/kg)	0.5-200	Var. 7263	Var. 7320	Var. 7377	Var. 7434	Var. 7491	Var. 7548	Var. 7605
	0.5-150	Var. 7264	Var. 7321	Var. 7378	Var. 7435	Var. 7492	Var. 7549	Var. 7606
	0.5-100	Var. 7265	Var. 7322	Var. 7379	Var. 7436	Var. 7493	Var. 7550	Var. 7607
	0.5-75	Var. 7266	Var. 7323	Var. 7380	Var. 7437	Var. 7494	Var. 7551	Var. 7608

[0367]

	0.5-50	Var. 7267	Var. 7324	Var. 7381	Var. 7438	Var. 7495	Var. 7552	Var. 7609
	0.5-25	Var. 7268	Var. 7325	Var. 7382	Var. 7439	Var. 7496	Var. 7553	Var. 7610
	0.5-10	Var. 7269	Var. 7326	Var. 7383	Var. 7440	Var. 7497	Var. 7554	Var. 7611
	0.5-5	Var. 7270	Var. 7327	Var. 7384	Var. 7441	Var. 7498	Var. 7555	Var. 7612
	0.5-2.5	Var. 7271	Var. 7328	Var. 7385	Var. 7442	Var. 7499	Var. 7556	Var. 7613
	0.5-1	Var. 7272	Var. 7329	Var. 7386	Var. 7443	Var. 7500	Var. 7557	Var. 7614
	2.5-200	Var. 7273	Var. 7330	Var. 7387	Var. 7444	Var. 7501	Var. 7558	Var. 7615
	2.5-150	Var. 7274	Var. 7331	Var. 7388	Var. 7445	Var. 7502	Var. 7559	Var. 7616
	2.5-100	Var. 7275	Var. 7332	Var. 7389	Var. 7446	Var. 7503	Var. 7560	Var. 7617
	2.5-75	Var. 7276	Var. 7333	Var. 7390	Var. 7447	Var. 7504	Var. 7561	Var. 7618
	2.5-50	Var. 7277	Var. 7334	Var. 7391	Var. 7448	Var. 7505	Var. 7562	Var. 7619
	2.5-25	Var. 7278	Var. 7335	Var. 7392	Var. 7449	Var. 7506	Var. 7563	Var. 7620
	2.5-10	Var. 7279	Var. 7336	Var. 7393	Var. 7450	Var. 7507	Var. 7564	Var. 7621
	2.5-5	Var. 7280	Var. 7337	Var. 7394	Var. 7451	Var. 7508	Var. 7565	Var. 7622
	5-200	Var. 7281	Var. 7338	Var. 7395	Var. 7452	Var. 7509	Var. 7566	Var. 7623
	5-175	Var. 7282	Var. 7339	Var. 7396	Var. 7453	Var. 7510	Var. 7567	Var. 7624
	5-150	Var. 7283	Var. 7340	Var. 7397	Var. 7454	Var. 7511	Var. 7568	Var. 7625
	5-125	Var. 7284	Var. 7341	Var. 7398	Var. 7455	Var. 7512	Var. 7569	Var. 7626
	5-100	Var. 7285	Var. 7342	Var. 7399	Var. 7456	Var. 7513	Var. 7570	Var. 7627
	5-75	Var. 7286	Var. 7343	Var. 7400	Var. 7457	Var. 7514	Var. 7571	Var. 7628
	5-50	Var. 7287	Var. 7344	Var. 7401	Var. 7458	Var. 7515	Var. 7572	Var. 7629
	5-25	Var. 7288	Var. 7345	Var. 7402	Var. 7459	Var. 7516	Var. 7573	Var. 7630
	5-10	Var. 7289	Var. 7346	Var. 7403	Var. 7460	Var. 7517	Var. 7574	Var. 7631
	10-200	Var. 7290	Var. 7347	Var. 7404	Var. 7461	Var. 7518	Var. 7575	Var. 7632
	10-150	Var. 7291	Var. 7348	Var. 7405	Var. 7462	Var. 7519	Var. 7576	Var. 7633
	10-100	Var. 7292	Var. 7349	Var. 7406	Var. 7463	Var. 7520	Var. 7577	Var. 7634
	10-75	Var. 7293	Var. 7350	Var. 7407	Var. 7464	Var. 7521	Var. 7578	Var. 7635
	10-50	Var. 7294	Var. 7351	Var. 7408	Var. 7465	Var. 7522	Var. 7579	Var. 7636
	10-25	Var. 7295	Var. 7352	Var. 7409	Var. 7466	Var. 7523	Var. 7580	Var. 7637
	25-200	Var. 7296	Var. 7353	Var. 7410	Var. 7467	Var. 7524	Var. 7581	Var. 7638
	25-150	Var. 7297	Var. 7354	Var. 7411	Var. 7468	Var. 7525	Var. 7582	Var. 7639
	25-100	Var. 7298	Var. 7355	Var. 7412	Var. 7469	Var. 7526	Var. 7583	Var. 7640
	25-75	Var. 7299	Var. 7356	Var. 7413	Var. 7470	Var. 7527	Var. 7584	Var. 7641
	25-50	Var. 7300	Var. 7357	Var. 7414	Var. 7471	Var. 7528	Var. 7585	Var. 7642
	50-200	Var. 7301	Var. 7358	Var. 7415	Var. 7472	Var. 7529	Var. 7586	Var. 7643
	50-150	Var. 7302	Var. 7359	Var. 7416	Var. 7473	Var. 7530	Var. 7587	Var. 7644
	50-100	Var. 7303	Var. 7360	Var. 7417	Var. 7474	Var. 7531	Var. 7588	Var. 7645
	50-75	Var. 7304	Var. 7361	Var. 7418	Var. 7475	Var. 7532	Var. 7589	Var. 7646
	75-200	Var. 7305	Var. 7362	Var. 7419	Var. 7476	Var. 7533	Var. 7590	Var. 7647
	75-175	Var. 7306	Var. 7363	Var. 7420	Var. 7477	Var. 7534	Var. 7591	Var. 7648
	75-150	Var. 7307	Var. 7364	Var. 7421	Var. 7478	Var. 7535	Var. 7592	Var. 7649
	75-125	Var. 7308	Var. 7365	Var. 7422	Var. 7479	Var. 7536	Var. 7593	Var. 7650
	75-100	Var. 7309	Var. 7366	Var. 7423	Var. 7480	Var. 7537	Var. 7594	Var. 7651
	100-200	Var. 7310	Var. 7367	Var. 7424	Var. 7481	Var. 7538	Var. 7595	Var. 7652
	100-175	Var. 7311	Var. 7368	Var. 7425	Var. 7482	Var. 7539	Var. 7596	Var. 7653

[0368]

	100-150	Var. 7312	Var. 7369	Var. 7426	Var. 7483	Var. 7540	Var. 7597	Var. 7654
	100-125	Var. 7313	Var. 7370	Var. 7427	Var. 7484	Var. 7541	Var. 7598	Var. 7655
	125-200	Var. 7314	Var. 7371	Var. 7428	Var. 7485	Var. 7542	Var. 7599	Var. 7656
	125-175	Var. 7315	Var. 7372	Var. 7429	Var. 7486	Var. 7543	Var. 7600	Var. 7657
	125-150	Var. 7316	Var. 7373	Var. 7430	Var. 7487	Var. 7544	Var. 7601	Var. 7658
	150-200	Var. 7317	Var. 7374	Var. 7431	Var. 7488	Var. 7545	Var. 7602	Var. 7659
	150-200	Var. 7318	Var. 7375	Var. 7432	Var. 7489	Var. 7546	Var. 7603	Var. 7660
	175-200	Var. 7319	Var. 7376	Var. 7433	Var. 7490	Var. 7547	Var. 7604	Var. 7661

[0369] Var. = 变型

[0370] 表27. 与施用pdVWF的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比, rVWF剂量与所实现的FVIII稳定性增强的组合的示例性实施方案。

[0371]

		增强的稳定性 (百分比)						
		20-50%	20-40%	20-30%	30-50%	30-40%	40-50%	
剂量 (IU/kg rVWF:RCO 活性)	0.5-200	Var. 7662	Var. 7719	Var. 7776	Var. 7833	Var. 7890	Var. 7947	
	0.5-150	Var. 7663	Var. 7720	Var. 7777	Var. 7834	Var. 7891	Var. 7948	
	0.5-100	Var. 7664	Var. 7721	Var. 7778	Var. 7835	Var. 7892	Var. 7949	
	0.5-75	Var. 7665	Var. 7722	Var. 7779	Var. 7836	Var. 7893	Var. 7950	
	0.5-50	Var. 7666	Var. 7723	Var. 7780	Var. 7837	Var. 7894	Var. 7951	
	0.5-25	Var. 7667	Var. 7724	Var. 7781	Var. 7838	Var. 7895	Var. 7952	
	0.5-10	Var. 7668	Var. 7725	Var. 7782	Var. 7839	Var. 7896	Var. 7953	
	0.5-5	Var. 7669	Var. 7726	Var. 7783	Var. 7840	Var. 7897	Var. 7954	
	0.5-2.5	Var. 7670	Var. 7727	Var. 7784	Var. 7841	Var. 7898	Var. 7955	
	0.5-1	Var. 7671	Var. 7728	Var. 7785	Var. 7842	Var. 7899	Var. 7956	
	2.5-200	Var. 7672	Var. 7729	Var. 7786	Var. 7843	Var. 7900	Var. 7957	
	2.5-150	Var. 7673	Var. 7730	Var. 7787	Var. 7844	Var. 7901	Var. 7958	
	2.5-100	Var. 7674	Var. 7731	Var. 7788	Var. 7845	Var. 7902	Var. 7959	
	2.5-75	Var. 7675	Var. 7732	Var. 7789	Var. 7846	Var. 7903	Var. 7960	
	2.5-50	Var. 7676	Var. 7733	Var. 7790	Var. 7847	Var. 7904	Var. 7961	
	2.5-25	Var. 7677	Var. 7734	Var. 7791	Var. 7848	Var. 7905	Var. 7962	
	2.5-10	Var. 7678	Var. 7735	Var. 7792	Var. 7849	Var. 7906	Var. 7963	
	2.5-5	Var. 7679	Var. 7736	Var. 7793	Var. 7850	Var. 7907	Var. 7964	
	5-200	Var. 7680	Var. 7737	Var. 7794	Var. 7851	Var. 7908	Var. 7965	
	5-175	Var. 7681	Var. 7738	Var. 7795	Var. 7852	Var. 7909	Var. 7966	
	5-150	Var. 7682	Var. 7739	Var. 7796	Var. 7853	Var. 7910	Var. 7967	
	5-125	Var. 7683	Var. 7740	Var. 7797	Var. 7854	Var. 7911	Var. 7968	

[0372]

	5-100	Var. 7684	Var. 7741	Var. 7798	Var. 7855	Var. 7912	Var. 7969	
	5-75	Var. 7685	Var. 7742	Var. 7799	Var. 7856	Var. 7913	Var. 7970	
	5-50	Var. 7686	Var. 7743	Var. 7800	Var. 7857	Var. 7914	Var. 7971	
	5-25	Var. 7687	Var. 7744	Var. 7801	Var. 7858	Var. 7915	Var. 7972	
	5-10	Var. 7688	Var. 7745	Var. 7802	Var. 7859	Var. 7916	Var. 7973	
	10-200	Var. 7689	Var. 7746	Var. 7803	Var. 7860	Var. 7917	Var. 7974	
	10-150	Var. 7690	Var. 7747	Var. 7804	Var. 7861	Var. 7918	Var. 7975	
	10-100	Var. 7691	Var. 7748	Var. 7805	Var. 7862	Var. 7919	Var. 7976	
	10-75	Var. 7692	Var. 7749	Var. 7806	Var. 7863	Var. 7920	Var. 7977	
	10-50	Var. 7693	Var. 7750	Var. 7807	Var. 7864	Var. 7921	Var. 7978	
	10-25	Var. 7694	Var. 7751	Var. 7808	Var. 7865	Var. 7922	Var. 7979	
	25-200	Var. 7695	Var. 7752	Var. 7809	Var. 7866	Var. 7923	Var. 7980	
	25-150	Var. 7696	Var. 7753	Var. 7810	Var. 7867	Var. 7924	Var. 7981	
	25-100	Var. 7697	Var. 7754	Var. 7811	Var. 7868	Var. 7925	Var. 7982	
	25-75	Var. 7698	Var. 7755	Var. 7812	Var. 7869	Var. 7926	Var. 7983	
	25-50	Var. 7699	Var. 7756	Var. 7813	Var. 7870	Var. 7927	Var. 7984	
	50-200	Var. 7700	Var. 7757	Var. 7814	Var. 7871	Var. 7928	Var. 7985	
	50-150	Var. 7701	Var. 7758	Var. 7815	Var. 7872	Var. 7929	Var. 7986	
	50-100	Var. 7702	Var. 7759	Var. 7816	Var. 7873	Var. 7930	Var. 7987	
	50-75	Var. 7703	Var. 7760	Var. 7817	Var. 7874	Var. 7931	Var. 7988	
	75-200	Var. 7704	Var. 7761	Var. 7818	Var. 7875	Var. 7932	Var. 7989	
	75-175	Var. 7705	Var. 7762	Var. 7819	Var. 7876	Var. 7933	Var. 7990	
	75-150	Var. 7706	Var. 7763	Var. 7820	Var. 7877	Var. 7934	Var. 7991	
	75-125	Var. 7707	Var. 7764	Var. 7821	Var. 7878	Var. 7935	Var. 7992	
	75-100	Var. 7708	Var. 7765	Var. 7822	Var. 7879	Var. 7936	Var. 7993	
	100-200	Var. 7709	Var. 7766	Var. 7823	Var. 7880	Var. 7937	Var. 7994	
	100-175	Var. 7710	Var. 7767	Var. 7824	Var. 7881	Var. 7938	Var. 7995	
	100-150	Var. 7711	Var. 7768	Var. 7825	Var. 7882	Var. 7939	Var. 7996	
	100-125	Var. 7712	Var. 7769	Var. 7826	Var. 7883	Var. 7940	Var. 7997	
	125-200	Var. 7713	Var. 7770	Var. 7827	Var. 7884	Var. 7941	Var. 7998	
	125-175	Var. 7714	Var. 7771	Var. 7828	Var. 7885	Var. 7942	Var. 7999	
	125-150	Var. 7715	Var. 7772	Var. 7829	Var. 7886	Var. 7943	Var. 8000	
	150-200	Var. 7716	Var. 7773	Var. 7830	Var. 7887	Var. 7944	Var. 8001	
	150-200	Var. 7717	Var. 7774	Var. 7831	Var. 7888	Var. 7945	Var. 8002	
	175-200	Var. 7718	Var. 7775	Var. 7832	Var. 7889	Var. 7946	Var. 8003	

[0373] Var. = 变型

[0374] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少30%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0375] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少50%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,

FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中，FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中，该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中，该方法用于治疗3型VWD。

[0376] 在一个实施方案中，该方法包括施用rVWF的组合物，其中施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物，其中组合物中至少70%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在，并且其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比，rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中，施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在一个实施方案中，FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中，FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中，该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中，该方法用于治疗3型VWD。

[0377] 在一个实施方案中，该方法包括施用rVWF的组合物，其中施用给受试者的rVWF的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物，并且其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比，rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中，施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在一个实施方案中，FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中，FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中，该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中，该方法用于治疗3型VWD。

[0378] 在一个实施方案中，该方法包括施用rVWF的组合物，其中组合物中的rVWF具有40mU/μg至60mU/μg的比活性，并且其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比，rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中，施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中，FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中，FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中，该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中，该方法用于治疗3型VWD。

[0379] 在一个实施方案中，该方法包括施用rVWF的组合物，其中组合物中的rVWF具有至少60mU/μg的比活性，并且其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比，rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中，施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中，FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中，FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中，该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中，该方法用于治疗3型VWD。

[0380] 在一个实施方案中，该方法包括施用rVWF的组合物，其中组合物中的rVWF具有至少80mU/μg的比活性，并且其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比，rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中，施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中，FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中，FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中，该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施

方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0381] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中组合物中的rVWF具有选自存在于表1中的变型1至133的比活性,并且其中与施用pdVWF的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0382] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在再一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物为具有比pdVWF的组合物更高比活性的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0383] 表28.可用于本文所述的方法的rVWF剂量与rVWF比活性的组合的示例性实施方案。

[0384]

		比活性(mU/ μ g)						
		至少 20	至少 30	至少 40	至少 50	至少 60	至少 70	至少 80
剂量 (IU/kg rVWF:RC ₀ 活性)	0.5-200	Var. 8004	Var. 8061	Var. 8118	Var. 8175	Var. 8232	Var. 8289	Var. 8346
	0.5-150	Var. 8005	Var. 8062	Var. 8119	Var. 8176	Var. 8233	Var. 8290	Var. 8347
	0.5-100	Var. 8006	Var. 8063	Var. 8120	Var. 8177	Var. 8234	Var. 8291	Var. 8348
	0.5-75	Var. 8007	Var. 8064	Var. 8121	Var. 8178	Var. 8235	Var. 8292	Var. 8349
	0.5-50	Var. 8008	Var. 8065	Var. 8122	Var. 8179	Var. 8236	Var. 8293	Var. 8350
	0.5-25	Var. 8009	Var. 8066	Var. 8123	Var. 8180	Var. 8237	Var. 8294	Var. 8351
	0.5-10	Var. 8010	Var. 8067	Var. 8124	Var. 8181	Var. 8238	Var. 8295	Var. 8352
	0.5-5	Var. 8011	Var. 8068	Var. 8125	Var. 8182	Var. 8239	Var. 8296	Var. 8353
	0.5-2.5	Var. 8012	Var. 8069	Var. 8126	Var. 8183	Var. 8240	Var. 8297	Var. 8354
	0.5-1	Var. 8013	Var. 8070	Var. 8127	Var. 8184	Var. 8241	Var. 8298	Var. 8355
	2.5-200	Var. 8014	Var. 8071	Var. 8128	Var. 8185	Var. 8242	Var. 8299	Var. 8356
	2.5-150	Var. 8015	Var. 8072	Var. 8129	Var. 8186	Var. 8243	Var. 8300	Var. 8357
	2.5-100	Var. 8016	Var. 8073	Var. 8130	Var. 8187	Var. 8244	Var. 8301	Var. 8358
	2.5-75	Var. 8017	Var. 8074	Var. 8131	Var. 8188	Var. 8245	Var. 8302	Var. 8359
	2.5-50	Var. 8018	Var. 8075	Var. 8132	Var. 8189	Var. 8246	Var. 8303	Var. 8360
	2.5-25	Var. 8019	Var. 8076	Var. 8133	Var. 8190	Var. 8247	Var. 8304	Var. 8361
	2.5-10	Var. 8020	Var. 8077	Var. 8134	Var. 8191	Var. 8248	Var. 8305	Var. 8362
	2.5-5	Var. 8021	Var. 8078	Var. 8135	Var. 8192	Var. 8249	Var. 8306	Var. 8363
	5-200	Var. 8022	Var. 8079	Var. 8136	Var. 8193	Var. 8250	Var. 8307	Var. 8364
	5-175	Var. 8023	Var. 8080	Var. 8137	Var. 8194	Var. 8251	Var. 8308	Var. 8365

[0385]

	5-150	Var. 8024	Var. 8081	Var. 8138	Var. 8195	Var. 8252	Var. 8309	Var. 8366
	5-125	Var. 8025	Var. 8082	Var. 8139	Var. 8196	Var. 8253	Var. 8310	Var. 8367
	5-100	Var. 8026	Var. 8083	Var. 8140	Var. 8197	Var. 8254	Var. 8311	Var. 8368
	5-75	Var. 8027	Var. 8084	Var. 8141	Var. 8198	Var. 8255	Var. 8312	Var. 8369
	5-50	Var. 8028	Var. 8085	Var. 8142	Var. 8199	Var. 8256	Var. 8313	Var. 8370
	5-25	Var. 8029	Var. 8086	Var. 8143	Var. 8200	Var. 8257	Var. 8314	Var. 8371
	5-10	Var. 8030	Var. 8087	Var. 8144	Var. 8201	Var. 8258	Var. 8315	Var. 8372
	10-200	Var. 8031	Var. 8088	Var. 8145	Var. 8202	Var. 8259	Var. 8316	Var. 8373
	10-150	Var. 8032	Var. 8089	Var. 8146	Var. 8203	Var. 8260	Var. 8317	Var. 8374
	10-100	Var. 8033	Var. 8090	Var. 8147	Var. 8204	Var. 8261	Var. 8318	Var. 8375
	10-75	Var. 8034	Var. 8091	Var. 8148	Var. 8205	Var. 8262	Var. 8319	Var. 8376
	10-50	Var. 8035	Var. 8092	Var. 8149	Var. 8206	Var. 8263	Var. 8320	Var. 8377
	10-25	Var. 8036	Var. 8093	Var. 8150	Var. 8207	Var. 8264	Var. 8321	Var. 8378
	25-200	Var. 8037	Var. 8094	Var. 8151	Var. 8208	Var. 8265	Var. 8322	Var. 8379
	25-150	Var. 8038	Var. 8095	Var. 8152	Var. 8209	Var. 8266	Var. 8323	Var. 8380
	25-100	Var. 8039	Var. 8096	Var. 8153	Var. 8210	Var. 8267	Var. 8324	Var. 8381
	25-75	Var. 8040	Var. 8097	Var. 8154	Var. 8211	Var. 8268	Var. 8325	Var. 8382
	25-50	Var. 8041	Var. 8098	Var. 8155	Var. 8212	Var. 8269	Var. 8326	Var. 8383
	50-200	Var. 8042	Var. 8099	Var. 8156	Var. 8213	Var. 8270	Var. 8327	Var. 8384
	50-150	Var. 8043	Var. 8100	Var. 8157	Var. 8214	Var. 8271	Var. 8328	Var. 8385
	50-100	Var. 8044	Var. 8101	Var. 8158	Var. 8215	Var. 8272	Var. 8329	Var. 8386
	50-75	Var. 8045	Var. 8102	Var. 8159	Var. 8216	Var. 8273	Var. 8330	Var. 8387
	75-200	Var. 8046	Var. 8103	Var. 8160	Var. 8217	Var. 8274	Var. 8331	Var. 8388
	75-175	Var. 8047	Var. 8104	Var. 8161	Var. 8218	Var. 8275	Var. 8332	Var. 8389
	75-150	Var. 8048	Var. 8105	Var. 8162	Var. 8219	Var. 8276	Var. 8333	Var. 8390
	75-125	Var. 8049	Var. 8106	Var. 8163	Var. 8220	Var. 8277	Var. 8334	Var. 8391
	75-100	Var. 8050	Var. 8107	Var. 8164	Var. 8221	Var. 8278	Var. 8335	Var. 8392
	100-200	Var. 8051	Var. 8108	Var. 8165	Var. 8222	Var. 8279	Var. 8336	Var. 8393
	100-175	Var. 8052	Var. 8109	Var. 8166	Var. 8223	Var. 8280	Var. 8337	Var. 8394
	100-150	Var. 8053	Var. 8110	Var. 8167	Var. 8224	Var. 8281	Var. 8338	Var. 8395

[0386]

				8167			8338	
	100-125	Var. 8054	Var. 8111	Var. 8168	Var. 8225	Var. 8282	Var. 8339	Var. 8396
	125-200	Var. 8055	Var. 8112	Var. 8169	Var. 8226	Var. 8283	Var. 8340	Var. 8397
	125-175	Var. 8056	Var. 8113	Var. 8170	Var. 8227	Var. 8284	Var. 8341	Var. 8398
	125-150	Var. 8057	Var. 8114	Var. 8171	Var. 8228	Var. 8285	Var. 8342	Var. 8399
	150-200	Var. 8058	Var. 8115	Var. 8172	Var. 8229	Var. 8286	Var. 8343	Var. 8400
	150-200	Var. 8059	Var. 8116	Var. 8173	Var. 8230	Var. 8287	Var. 8344	Var. 8401
	175-200	Var. 8060	Var. 8117	Var. 8174	Var. 8231	Var. 8288	Var. 8345	Var. 8402

[0387] Var. = 变型

[0388] 表29. 可用于本文所述的方法的rVWF剂量与rVWF比活性的组合的示例性实施方案。

[0389]

		比活性(mU/μg)						
		至少 90	至少 100	至少 125	至少 150	20-150	20-125	20-100
剂量 (IU/kg rVWF:RC ₀ 活性)	0.5-200	Var. 8403	Var. 8460	Var. 8517	Var. 8574	Var. 8631	Var. 8688	Var. 8745
	0.5-150	Var. 8404	Var. 8461	Var. 8518	Var. 8575	Var. 8632	Var. 8689	Var. 8746
	0.5-100	Var. 8405	Var. 8462	Var. 8519	Var. 8576	Var. 8633	Var. 8690	Var. 8747
	0.5-75	Var. 8406	Var. 8463	Var. 8520	Var. 8577	Var. 8634	Var. 8691	Var. 8748
	0.5-50	Var. 8407	Var. 8464	Var. 8521	Var. 8578	Var. 8635	Var. 8692	Var. 8749
	0.5-25	Var. 8408	Var. 8465	Var. 8522	Var. 8579	Var. 8636	Var. 8693	Var. 8750
	0.5-10	Var. 8409	Var. 8466	Var. 8523	Var. 8580	Var. 8637	Var. 8694	Var. 8751
	0.5-5	Var. 8410	Var. 8467	Var. 8524	Var. 8581	Var. 8638	Var. 8695	Var. 8752
	0.5-2.5	Var. 8411	Var. 8468	Var. 8525	Var. 8582	Var. 8639	Var. 8696	Var. 8753
	0.5-1	Var. 8412	Var. 8469	Var. 8526	Var. 8583	Var. 8640	Var. 8697	Var. 8754
	2.5-200	Var. 8413	Var. 8470	Var. 8527	Var. 8584	Var. 8641	Var. 8698	Var. 8755
	2.5-150	Var. 8414	Var. 8471	Var. 8528	Var. 8585	Var. 8642	Var.	Var.

[0390]

							8699	8756
	2.5-100	Var. 8415	Var. 8472	Var. 8529	Var. 8586	Var. 8643	Var. 8700	Var. 8757
	2.5-75	Var. 8416	Var. 8473	Var. 8530	Var. 8587	Var. 8644	Var. 8701	Var. 8758
	2.5-50	Var. 8417	Var. 8474	Var. 8531	Var. 8588	Var. 8645	Var. 8702	Var. 8759
	2.5-25	Var. 8418	Var. 8475	Var. 8532	Var. 8589	Var. 8646	Var. 8703	Var. 8760
	2.5-10	Var. 8419	Var. 8476	Var. 8533	Var. 8590	Var. 8647	Var. 8704	Var. 8761
	2.5-5	Var. 8420	Var. 8477	Var. 8534	Var. 8591	Var. 8648	Var. 8705	Var. 8762
	5-200	Var. 8421	Var. 8478	Var. 8535	Var. 8592	Var. 8649	Var. 8706	Var. 8763
	5-175	Var. 8422	Var. 8479	Var. 8536	Var. 8593	Var. 8650	Var. 8707	Var. 8764
	5-150	Var. 8423	Var. 8480	Var. 8537	Var. 8594	Var. 8651	Var. 8708	Var. 8765
	5-125	Var. 8424	Var. 8481	Var. 8538	Var. 8595	Var. 8652	Var. 8709	Var. 8766
	5-100	Var. 8425	Var. 8482	Var. 8539	Var. 8596	Var. 8653	Var. 8710	Var. 8767
	5-75	Var. 8426	Var. 8483	Var. 8540	Var. 8597	Var. 8654	Var. 8711	Var. 8768
	5-50	Var. 8427	Var. 8484	Var. 8541	Var. 8598	Var. 8655	Var. 8712	Var. 8769
	5-25	Var. 8428	Var. 8485	Var. 8542	Var. 8599	Var. 8656	Var. 8713	Var. 8770
	5-10	Var. 8429	Var. 8486	Var. 8543	Var. 8600	Var. 8657	Var. 8714	Var. 8771
	10-200	Var. 8430	Var. 8487	Var. 8544	Var. 8601	Var. 8658	Var. 8715	Var. 8772
	10-150	Var. 8431	Var. 8488	Var. 8545	Var. 8602	Var. 8659	Var. 8716	Var. 8773
	10-100	Var. 8432	Var. 8489	Var. 8546	Var. 8603	Var. 8660	Var. 8717	Var. 8774
	10-75	Var. 8433	Var. 8490	Var. 8547	Var. 8604	Var. 8661	Var. 8718	Var. 8775
	10-50	Var. 8434	Var. 8491	Var. 8548	Var. 8605	Var. 8662	Var. 8719	Var. 8776
	10-25	Var. 8435	Var. 8492	Var. 8549	Var. 8606	Var. 8663	Var. 8720	Var. 8777

[0391]

	25-200	Var. 8436	Var. 8493	Var. 8550	Var. 8607	Var. 8664	Var. 8721	Var. 8778
	25-150	Var. 8437	Var. 8494	Var. 8551	Var. 8608	Var. 8665	Var. 8722	Var. 8779
	25-100	Var. 8438	Var. 8495	Var. 8552	Var. 8609	Var. 8666	Var. 8723	Var. 8780
	25-75	Var. 8439	Var. 8496	Var. 8553	Var. 8610	Var. 8667	Var. 8724	Var. 8781
	25-50	Var. 8440	Var. 8497	Var. 8554	Var. 8611	Var. 8668	Var. 8725	Var. 8782
	50-200	Var. 8441	Var. 8498	Var. 8555	Var. 8612	Var. 8669	Var. 8726	Var. 8783
	50-150	Var. 8442	Var. 8499	Var. 8556	Var. 8613	Var. 8670	Var. 8727	Var. 8784
	50-100	Var. 8443	Var. 8500	Var. 8557	Var. 8614	Var. 8671	Var. 8728	Var. 8785
	50-75	Var. 8444	Var. 8501	Var. 8558	Var. 8615	Var. 8672	Var. 8729	Var. 8786
	75-200	Var. 8445	Var. 8502	Var. 8559	Var. 8616	Var. 8673	Var. 8730	Var. 8787
	75-175	Var. 8446	Var. 8503	Var. 8560	Var. 8617	Var. 8674	Var. 8731	Var. 8788
	75-150	Var. 8447	Var. 8504	Var. 8561	Var. 8618	Var. 8675	Var. 8732	Var. 8789
	75-125	Var. 8448	Var. 8505	Var. 8562	Var. 8619	Var. 8676	Var. 8733	Var. 8790
	75-100	Var. 8449	Var. 8506	Var. 8563	Var. 8620	Var. 8677	Var. 8734	Var. 8791
	100-200	Var. 8450	Var. 8507	Var. 8564	Var. 8621	Var. 8678	Var. 8735	Var. 8792
	100-175	Var. 8451	Var. 8508	Var. 8565	Var. 8622	Var. 8679	Var. 8736	Var. 8793
	100-150	Var. 8452	Var. 8509	Var. 8566	Var. 8623	Var. 8680	Var. 8737	Var. 8794
	100-125	Var. 8453	Var. 8510	Var. 8567	Var. 8624	Var. 8681	Var. 8738	Var. 8795
	125-200	Var. 8454	Var. 8511	Var. 8568	Var. 8625	Var. 8682	Var. 8739	Var. 8796
	125-175	Var. 8455	Var. 8512	Var. 8569	Var. 8626	Var. 8683	Var. 8740	Var. 8797
	125-150	Var. 8456	Var. 8513	Var. 8570	Var. 8627	Var. 8684	Var. 8741	Var. 8798
	150-200	Var. 8457	Var. 8514	Var. 8571	Var. 8628	Var. 8685	Var. 8742	Var. 8799

[0392]

	150-200	Var. 8458	Var. 8515	Var. 8572	Var. 8629	Var. 8686	Var. 8743	Var. 8800
	175-200	Var. 8459	Var. 8516	Var. 8573	Var. 8630	Var. 8687	Var. 8744	Var. 8801

[0393] Var. = 变型

[0394] 表30. 可用于本文所述的方法的rVWF剂量与rVWF比活性的组合的示例性实施方案。

[0395]

		比活性(mU/μg)						
		20-90	20-80	20-70	20-60	20-50	20-40	40-150
剂量 (IU/kg rVWF:RCO 活性)	0.5-200	Var. 8802	Var. 8859	Var. 8916	Var. 8973	Var. 9030	Var. 9087	Var. 9144
	0.5-150	Var. 8803	Var. 8860	Var. 8917	Var. 8974	Var. 9031	Var. 9088	Var. 9145
	0.5-100	Var. 8804	Var. 8861	Var. 8918	Var. 8975	Var. 9032	Var. 9089	Var. 9146
	0.5-75	Var. 8805	Var. 8862	Var. 8919	Var. 8976	Var. 9033	Var. 9090	Var. 9147
	0.5-50	Var. 8806	Var. 8863	Var. 8920	Var. 8977	Var. 9034	Var. 9091	Var. 9148
	0.5-25	Var. 8807	Var. 8864	Var. 8921	Var. 8978	Var. 9035	Var. 9092	Var. 9149
	0.5-10	Var. 8808	Var. 8865	Var. 8922	Var. 8979	Var. 9036	Var. 9093	Var. 9150
	0.5-5	Var. 8809	Var. 8866	Var. 8923	Var. 8980	Var. 9037	Var. 9094	Var. 9151
	0.5-2.5	Var. 8810	Var. 8867	Var. 8924	Var. 8981	Var. 9038	Var. 9095	Var. 9152
	0.5-1	Var. 8811	Var. 8868	Var. 8925	Var. 8982	Var. 9039	Var. 9096	Var. 9153
	2.5-200	Var. 8812	Var. 8869	Var. 8926	Var. 8983	Var. 9040	Var. 9097	Var. 9154
	2.5-150	Var. 8813	Var. 8870	Var. 8927	Var. 8984	Var. 9041	Var. 9098	Var. 9155
	2.5-100	Var. 8814	Var. 8871	Var. 8928	Var. 8985	Var. 9042	Var. 9099	Var. 9156
	2.5-75	Var. 8815	Var. 8872	Var. 8929	Var. 8986	Var. 9043	Var. 9100	Var. 9157
	2.5-50	Var. 8816	Var. 8873	Var. 8930	Var. 8987	Var. 9044	Var. 9101	Var. 9158
	2.5-25	Var. 8817	Var. 8874	Var. 8931	Var. 8988	Var. 9045	Var. 9102	Var. 9159
	2.5-10	Var. 8818	Var. 8875	Var. 8932	Var. 8989	Var. 9046	Var. 9103	Var. 9160
	2.5-5	Var. 8819	Var. 8876	Var. 8933	Var. 8990	Var. 9047	Var. 9104	Var. 9161
	5-200	Var. 8820	Var. 8877	Var. 8934	Var. 8991	Var. 9048	Var. 9105	Var. 9162
	5-175	Var. 8821	Var. 8878	Var. 8935	Var. 8992	Var. 9049	Var. 9106	Var. 9163
	5-150	Var. 8822	Var. 8879	Var. 8936	Var. 8993	Var. 9050	Var. 9107	Var. 9164

[0396]

	5-125	Var. 8823	Var. 8880	Var. 8937	Var. 8994	Var. 9051	Var. 9108	Var. 9165
	5-100	Var. 8824	Var. 8881	Var. 8938	Var. 8995	Var. 9052	Var. 9109	Var. 9166
	5-75	Var. 8825	Var. 8882	Var. 8939	Var. 8996	Var. 9053	Var. 9110	Var. 9167
	5-50	Var. 8826	Var. 8883	Var. 8940	Var. 8997	Var. 9054	Var. 9111	Var. 9168
	5-25	Var. 8827	Var. 8884	Var. 8941	Var. 8998	Var. 9055	Var. 9112	Var. 9169
	5-10	Var. 8828	Var. 8885	Var. 8942	Var. 8999	Var. 9056	Var. 9113	Var. 9170
	10-200	Var. 8829	Var. 8886	Var. 8943	Var. 9000	Var. 9057	Var. 9114	Var. 9171
	10-150	Var. 8830	Var. 8887	Var. 8944	Var. 9001	Var. 9058	Var. 9115	Var. 9172
	10-100	Var. 8831	Var. 8888	Var. 8945	Var. 9002	Var. 9059	Var. 9116	Var. 9173
	10-75	Var. 8832	Var. 8889	Var. 8946	Var. 9003	Var. 9060	Var. 9117	Var. 9174
	10-50	Var. 8833	Var. 8890	Var. 8947	Var. 9004	Var. 9061	Var. 9118	Var. 9175
	10-25	Var. 8834	Var. 8891	Var. 8948	Var. 9005	Var. 9062	Var. 9119	Var. 9176
	25-200	Var. 8835	Var. 8892	Var. 8949	Var. 9006	Var. 9063	Var. 9120	Var. 9177
	25-150	Var. 8836	Var. 8893	Var. 8950	Var. 9007	Var. 9064	Var. 9121	Var. 9178
	25-100	Var. 8837	Var. 8894	Var. 8951	Var. 9008	Var. 9065	Var. 9122	Var. 9179
	25-75	Var. 8838	Var. 8895	Var. 8952	Var. 9009	Var. 9066	Var. 9123	Var. 9180
	25-50	Var. 8839	Var. 8896	Var. 8953	Var. 9010	Var. 9067	Var. 9124	Var. 9181
	50-200	Var. 8840	Var. 8897	Var. 8954	Var. 9011	Var. 9068	Var. 9125	Var. 9182
	50-150	Var. 8841	Var. 8898	Var. 8955	Var. 9012	Var. 9069	Var. 9126	Var. 9183
	50-100	Var. 8842	Var. 8899	Var. 8956	Var. 9013	Var. 9070	Var. 9127	Var. 9184
	50-75	Var. 8843	Var. 8900	Var. 8957	Var. 9014	Var. 9071	Var. 9128	Var. 9185
	75-200	Var. 8844	Var. 8901	Var. 8958	Var. 9015	Var. 9072	Var. 9129	Var. 9186
	75-175	Var. 8845	Var. 8902	Var. 8959	Var. 9016	Var. 9073	Var. 9130	Var. 9187
	75-150	Var. 8846	Var. 8903	Var. 8960	Var. 9017	Var. 9074	Var. 9131	Var. 9188
	75-125	Var. 8847	Var. 8904	Var. 8961	Var. 9018	Var. 9075	Var. 9132	Var. 9189
	75-100	Var. 8848	Var. 8905	Var. 8962	Var. 9019	Var. 9076	Var. 9133	Var. 9190
	100-200	Var. 8849	Var. 8906	Var. 8963	Var. 9020	Var. 9077	Var. 9134	Var. 9191
	100-175	Var. 8850	Var. 8907	Var. 8964	Var. 9021	Var. 9078	Var. 9135	Var. 9192
	100-150	Var. 8851	Var. 8908	Var. 8965	Var. 9022	Var. 9079	Var. 9136	Var. 9193
	100-125	Var. 8852	Var. 8909	Var. 8966	Var. 9023	Var. 9080	Var. 9137	Var. 9194

[0397]

				8966				9194
	125-200	Var. 8853	Var. 8910	Var. 8967	Var. 9024	Var. 9081	Var. 9138	Var. 9195
	125-175	Var. 8854	Var. 8911	Var. 8968	Var. 9025	Var. 9082	Var. 9139	Var. 9196
	125-150	Var. 8855	Var. 8912	Var. 8969	Var. 9026	Var. 9083	Var. 9140	Var. 9197
	150-200	Var. 8856	Var. 8913	Var. 8970	Var. 9027	Var. 9084	Var. 9141	Var. 9198
	150-200	Var. 8857	Var. 8914	Var. 8971	Var. 9028	Var. 9085	Var. 9142	Var. 9199
	175-200	Var. 8858	Var. 8915	Var. 8972	Var. 9029	Var. 9086	Var. 9143	Var. 9200

[0398] Var. = 变型

[0399] 表31. 可用于本文所述的方法的rVWF剂量与rVWF比活性的组合的示例性实施方案。

[0400]

		比活性(mU/μg)						
		40-125	40-100	40-90	40-80	40-70	40-60	40-50
剂量 (IU/kg rVWF:RCO 活性)	0.5-200	Var. 9201	Var. 9258	Var. 9315	Var. 9372	Var. 9429	Var. 9486	Var. 9543
	0.5-150	Var. 9202	Var. 9259	Var. 9316	Var. 9373	Var. 9430	Var. 9487	Var. 9544
	0.5-100	Var. 9203	Var. 9260	Var. 9317	Var. 9374	Var. 9431	Var. 9488	Var. 9545
	0.5-75	Var. 9204	Var. 9261	Var. 9318	Var. 9375	Var. 9432	Var. 9489	Var. 9546
	0.5-50	Var. 9205	Var. 9262	Var. 9319	Var. 9376	Var. 9433	Var. 9490	Var. 9547
	0.5-25	Var. 9206	Var. 9263	Var. 9320	Var. 9377	Var. 9434	Var. 9491	Var. 9548
	0.5-10	Var. 9207	Var. 9264	Var. 9321	Var. 9378	Var. 9435	Var. 9492	Var. 9549
	0.5-5	Var. 9208	Var. 9265	Var. 9322	Var. 9379	Var. 9436	Var. 9493	Var. 9550
	0.5-2.5	Var. 9209	Var. 9266	Var. 9323	Var. 9380	Var. 9437	Var. 9494	Var. 9551
	0.5-1	Var. 9210	Var. 9267	Var. 9324	Var. 9381	Var. 9438	Var. 9495	Var. 9552
	2.5-200	Var. 9211	Var. 9268	Var. 9325	Var. 9382	Var. 9439	Var. 9496	Var. 9553
	2.5-150	Var. 9212	Var. 9269	Var. 9326	Var. 9383	Var. 9440	Var. 9497	Var. 9554
	2.5-100	Var. 9213	Var. 9270	Var. 9327	Var. 9384	Var. 9441	Var. 9498	Var. 9555
	2.5-75	Var. 9214	Var. 9271	Var. 9328	Var. 9385	Var. 9442	Var. 9499	Var. 9556
	2.5-50	Var. 9215	Var. 9272	Var. 9329	Var. 9386	Var. 9443	Var. 9500	Var. 9557
	2.5-25	Var. 9216	Var. 9273	Var. 9330	Var. 9387	Var. 9444	Var. 9501	Var. 9558
	2.5-10	Var. 9217	Var. 9274	Var. 9331	Var. 9388	Var. 9445	Var. 9502	Var. 9559

[0401]

	2.5-5	Var. 9218	Var. 9275	Var. 9332	Var. 9389	Var. 9446	Var. 9503	Var. 9560
	5-200	Var. 9219	Var. 9276	Var. 9333	Var. 9390	Var. 9447	Var. 9504	Var. 9561
	5-175	Var. 9220	Var. 9277	Var. 9334	Var. 9391	Var. 9448	Var. 9505	Var. 9562
	5-150	Var. 9221	Var. 9278	Var. 9335	Var. 9392	Var. 9449	Var. 9506	Var. 9563
	5-125	Var. 9222	Var. 9279	Var. 9336	Var. 9393	Var. 9450	Var. 9507	Var. 9564
	5-100	Var. 9223	Var. 9280	Var. 9337	Var. 9394	Var. 9451	Var. 9508	Var. 9565
	5-75	Var. 9224	Var. 9281	Var. 9338	Var. 9395	Var. 9452	Var. 9509	Var. 9566
	5-50	Var. 9225	Var. 9282	Var. 9339	Var. 9396	Var. 9453	Var. 9510	Var. 9567
	5-25	Var. 9226	Var. 9283	Var. 9340	Var. 9397	Var. 9454	Var. 9511	Var. 9568
	5-10	Var. 9227	Var. 9284	Var. 9341	Var. 9398	Var. 9455	Var. 9512	Var. 9569
	10-200	Var. 9228	Var. 9285	Var. 9342	Var. 9399	Var. 9456	Var. 9513	Var. 9570
	10-150	Var. 9229	Var. 9286	Var. 9343	Var. 9400	Var. 9457	Var. 9514	Var. 9571
	10-100	Var. 9230	Var. 9287	Var. 9344	Var. 9401	Var. 9458	Var. 9515	Var. 9572
	10-75	Var. 9231	Var. 9288	Var. 9345	Var. 9402	Var. 9459	Var. 9516	Var. 9573
	10-50	Var. 9232	Var. 9289	Var. 9346	Var. 9403	Var. 9460	Var. 9517	Var. 9574
	10-25	Var. 9233	Var. 9290	Var. 9347	Var. 9404	Var. 9461	Var. 9518	Var. 9575
	25-200	Var. 9234	Var. 9291	Var. 9348	Var. 9405	Var. 9462	Var. 9519	Var. 9576
	25-150	Var. 9235	Var. 9292	Var. 9349	Var. 9406	Var. 9463	Var. 9520	Var. 9577
	25-100	Var. 9236	Var. 9293	Var. 9350	Var. 9407	Var. 9464	Var. 9521	Var. 9578
	25-75	Var. 9237	Var. 9294	Var. 9351	Var. 9408	Var. 9465	Var. 9522	Var. 9579
	25-50	Var. 9238	Var. 9295	Var. 9352	Var. 9409	Var. 9466	Var. 9523	Var. 9580
	50-200	Var. 9239	Var. 9296	Var. 9353	Var. 9410	Var. 9467	Var. 9524	Var. 9581
	50-150	Var. 9240	Var. 9297	Var. 9354	Var. 9411	Var. 9468	Var. 9525	Var. 9582
	50-100	Var. 9241	Var. 9298	Var. 9355	Var. 9412	Var. 9469	Var. 9526	Var. 9583
	50-75	Var. 9242	Var. 9299	Var. 9356	Var. 9413	Var. 9470	Var. 9527	Var. 9584
	75-200	Var. 9243	Var. 9300	Var. 9357	Var. 9414	Var. 9471	Var. 9528	Var. 9585
	75-175	Var. 9244	Var. 9301	Var. 9358	Var. 9415	Var. 9472	Var. 9529	Var. 9586
	75-150	Var. 9245	Var. 9302	Var. 9359	Var. 9416	Var. 9473	Var. 9530	Var. 9587
	75-125	Var. 9246	Var. 9303	Var. 9360	Var. 9417	Var. 9474	Var. 9531	Var. 9588
	75-100	Var.	Var. 9304	Var. 9361	Var. 9418	Var. 9475	Var.	Var.

[0402]

		9247					9532	9589
	100-200	Var. 9248	Var. 9305	Var. 9362	Var. 9419	Var. 9476	Var. 9533	Var. 9590
	100-175	Var. 9249	Var. 9306	Var. 9363	Var. 9420	Var. 9477	Var. 9534	Var. 9591
	100-150	Var. 9250	Var. 9307	Var. 9364	Var. 9421	Var. 9478	Var. 9535	Var. 9592
	100-125	Var. 9251	Var. 9308	Var. 9365	Var. 9422	Var. 9479	Var. 9536	Var. 9593
	125-200	Var. 9252	Var. 9309	Var. 9366	Var. 9423	Var. 9480	Var. 9537	Var. 9594
	125-175	Var. 9253	Var. 9310	Var. 9367	Var. 9424	Var. 9481	Var. 9538	Var. 9595
	125-150	Var. 9254	Var. 9311	Var. 9368	Var. 9425	Var. 9482	Var. 9539	Var. 9596
	150-200	Var. 9255	Var. 9312	Var. 9369	Var. 9426	Var. 9483	Var. 9540	Var. 9597
	150-200	Var. 9256	Var. 9313	Var. 9370	Var. 9427	Var. 9484	Var. 9541	Var. 9598
	175-200	Var. 9257	Var. 9314	Var. 9371	Var. 9428	Var. 9485	Var. 9542	Var. 9599

[0403] Var. = 变型

[0404] 表32. 可用于本文所述的方法的rVWF剂量与rVWF比活性的组合的示例性实施方案。

[0405]

		比活性(mU/μg)					
		60-150	60-125	60-100	60-90	60-80	60-70
剂量 (IU/kg rVWF:RC₀ 活性)	0.5-200	Var. 9600	Var. 9657	Var. 9714	Var. 9771	Var. 9828	Var. 9885
	0.5-150	Var. 9601	Var. 9658	Var. 9715	Var. 9772	Var. 9829	Var. 9886
	0.5-100	Var. 9602	Var. 9659	Var. 9716	Var. 9773	Var. 9830	Var. 9887
	0.5-75	Var. 9603	Var. 9660	Var. 9717	Var. 9774	Var. 9831	Var. 9888
	0.5-50	Var. 9604	Var. 9661	Var. 9718	Var. 9775	Var. 9832	Var. 9889
	0.5-25	Var. 9605	Var. 9662	Var. 9719	Var. 9776	Var. 9833	Var. 9890
	0.5-10	Var. 9606	Var. 9663	Var. 9720	Var. 9777	Var. 9834	Var. 9891
	0.5-5	Var. 9607	Var. 9664	Var. 9721	Var. 9778	Var. 9835	Var. 9892
	0.5-2.5	Var. 9608	Var. 9665	Var. 9722	Var. 9779	Var. 9836	Var. 9893
	0.5-1	Var. 9609	Var. 9666	Var. 9723	Var. 9780	Var. 9837	Var. 9894
	2.5-200	Var. 9610	Var. 9667	Var. 9724	Var. 9781	Var. 9838	Var. 9895
	2.5-150	Var. 9611	Var. 9668	Var. 9725	Var. 9782	Var. 9839	Var. 9896
	2.5-100	Var. 9612	Var. 9669	Var. 9726	Var. 9783	Var. 9840	Var. 9897
	2.5-75	Var. 9613	Var. 9670	Var. 9727	Var. 9784	Var. 9841	Var. 9898
	2.5-50	Var. 9614	Var. 9671	Var. 9728	Var. 9785	Var. 9842	Var. 9899
	2.5-25	Var. 9615	Var. 9672	Var. 9729	Var. 9786	Var. 9843	Var. 9900
	2.5-10	Var. 9616	Var. 9673	Var. 9730	Var. 9787	Var. 9844	Var. 9901
	2.5-5	Var. 9617	Var. 9674	Var. 9731	Var. 9788	Var. 9845	Var. 9902

[0406]

	5-200	Var. 9618	Var. 9675	Var. 9732	Var. 9789	Var. 9846	Var. 9903
	5-175	Var. 9619	Var. 9676	Var. 9733	Var. 9790	Var. 9847	Var. 9904
	5-150	Var. 9620	Var. 9677	Var. 9734	Var. 9791	Var. 9848	Var. 9905
	5-125	Var. 9621	Var. 9678	Var. 9735	Var. 9792	Var. 9849	Var. 9906
	5-100	Var. 9622	Var. 9679	Var. 9736	Var. 9793	Var. 9850	Var. 9907
	5-75	Var. 9623	Var. 9680	Var. 9737	Var. 9794	Var. 9851	Var. 9908
	5-50	Var. 9624	Var. 9681	Var. 9738	Var. 9795	Var. 9852	Var. 9909
	5-25	Var. 9625	Var. 9682	Var. 9739	Var. 9796	Var. 9853	Var. 9910
	5-10	Var. 9626	Var. 9683	Var. 9740	Var. 9797	Var. 9854	Var. 9911
	10-200	Var. 9627	Var. 9684	Var. 9741	Var. 9798	Var. 9855	Var. 9912
	10-150	Var. 9628	Var. 9685	Var. 9742	Var. 9799	Var. 9856	Var. 9913
	10-100	Var. 9629	Var. 9686	Var. 9743	Var. 9800	Var. 9857	Var. 9914
	10-75	Var. 9630	Var. 9687	Var. 9744	Var. 9801	Var. 9858	Var. 9915
	10-50	Var. 9631	Var. 9688	Var. 9745	Var. 9802	Var. 9859	Var. 9916
	10-25	Var. 9632	Var. 9689	Var. 9746	Var. 9803	Var. 9860	Var. 9917
	25-200	Var. 9633	Var. 9690	Var. 9747	Var. 9804	Var. 9861	Var. 9918
	25-150	Var. 9634	Var. 9691	Var. 9748	Var. 9805	Var. 9862	Var. 9919
	25-100	Var. 9635	Var. 9692	Var. 9749	Var. 9806	Var. 9863	Var. 9920
	25-75	Var. 9636	Var. 9693	Var. 9750	Var. 9807	Var. 9864	Var. 9921
	25-50	Var. 9637	Var. 9694	Var. 9751	Var. 9808	Var. 9865	Var. 9922
	50-200	Var. 9638	Var. 9695	Var. 9752	Var. 9809	Var. 9866	Var. 9923
	50-150	Var. 9639	Var. 9696	Var. 9753	Var. 9810	Var. 9867	Var. 9924
	50-100	Var. 9640	Var. 9697	Var. 9754	Var. 9811	Var. 9868	Var. 9925
	50-75	Var. 9641	Var. 9698	Var. 9755	Var. 9812	Var. 9869	Var. 9926
	75-200	Var. 9642	Var. 9699	Var. 9756	Var. 9813	Var. 9870	Var. 9927
	75-175	Var. 9643	Var. 9700	Var. 9757	Var. 9814	Var. 9871	Var. 9928
	75-150	Var. 9644	Var. 9701	Var. 9758	Var. 9815	Var. 9872	Var. 9929
	75-125	Var. 9645	Var. 9702	Var. 9759	Var. 9816	Var. 9873	Var. 9930
	75-100	Var. 9646	Var. 9703	Var. 9760	Var. 9817	Var. 9874	Var. 9931
	100-200	Var. 9647	Var. 9704	Var. 9761	Var. 9818	Var. 9875	Var. 9932
	100-175	Var. 9648	Var. 9705	Var. 9762	Var. 9819	Var. 9876	Var. 9933
	100-150	Var. 9649	Var. 9706	Var. 9763	Var. 9820	Var. 9877	Var. 9934
	100-125	Var. 9650	Var. 9707	Var. 9764	Var. 9821	Var. 9878	Var. 9935
	125-200	Var. 9651	Var. 9708	Var. 9765	Var. 9822	Var. 9879	Var. 9936
	125-175	Var. 9652	Var. 9709	Var. 9766	Var. 9823	Var. 9880	Var. 9937
	125-150	Var. 9653	Var. 9710	Var. 9767	Var. 9824	Var. 9881	Var. 9938
	150-200	Var. 9654	Var. 9711	Var. 9768	Var. 9825	Var. 9882	Var. 9939
	150-200	Var. 9655	Var. 9712	Var. 9769	Var. 9826	Var. 9883	Var. 9940
	175-200	Var. 9656	Var. 9713	Var. 9770	Var. 9827	Var. 9884	Var. 9941

[0407] Var. = 变型

[0408] 表33. 可用于本文所述的方法的rVWF剂量与rVWF比活性的组合的示例性实施方

案。

[0409]

		比活性(mU/μg)					
		70-150	70-125	70-100	70-90	70-80	80-150
剂 量 (IU/kg rVWF:RC ₀ 活性)	0.5-200	Var. 9942	Var. 9999	Var. 10056	Var. 10113	Var. 10170	Var. 10227
	0.5-150	Var. 9943	Var. 10000	Var. 10057	Var. 10114	Var. 10171	Var. 10228
	0.5-100	Var. 9944	Var. 10001	Var. 10058	Var. 10115	Var. 10172	Var. 10229
	0.5-75	Var. 9945	Var. 10002	Var. 10059	Var. 10116	Var. 10173	Var. 10230
	0.5-50	Var. 9946	Var. 10003	Var. 10060	Var. 10117	Var. 10174	Var. 10231
	0.5-25	Var. 9947	Var. 10004	Var. 10061	Var. 10118	Var. 10175	Var. 10232
	0.5-10	Var. 9948	Var. 10005	Var. 10062	Var. 10119	Var. 10176	Var. 10233
	0.5-5	Var. 9949	Var. 10006	Var. 10063	Var. 10120	Var. 10177	Var. 10234
	0.5-2.5	Var. 9950	Var. 10007	Var. 10064	Var. 10121	Var. 10178	Var. 10235
	0.5-1	Var. 9951	Var. 10008	Var. 10065	Var. 10122	Var. 10179	Var. 10236
	2.5-200	Var. 9952	Var. 10009	Var. 10066	Var. 10123	Var. 10180	Var. 10237
	2.5-150	Var. 9953	Var. 10010	Var. 10067	Var. 10124	Var. 10181	Var. 10238
	2.5-100	Var. 9954	Var. 10011	Var. 10068	Var. 10125	Var. 10182	Var. 10239
	2.5-75	Var. 9955	Var. 10012	Var. 10069	Var. 10126	Var. 10183	Var. 10240
	2.5-50	Var. 9956	Var. 10013	Var. 10070	Var. 10127	Var. 10184	Var. 10241
	2.5-25	Var. 9957	Var. 10014	Var. 10071	Var. 10128	Var. 10185	Var. 10242
	2.5-10	Var. 9958	Var. 10015	Var. 10072	Var. 10129	Var. 10186	Var. 10243
	2.5-5	Var. 9959	Var. 10016	Var. 10073	Var. 10130	Var. 10187	Var. 10244
	5-200	Var. 9960	Var. 10017	Var. 10074	Var. 10131	Var. 10188	Var. 10245
	5-175	Var. 9961	Var. 10018	Var. 10075	Var. 10132	Var. 10189	Var. 10246
	5-150	Var. 9962	Var. 10019	Var. 10076	Var. 10133	Var. 10190	Var. 10247
	5-125	Var. 9963	Var. 10020	Var. 10077	Var. 10134	Var. 10191	Var. 10248
	5-100	Var. 9964	Var. 10021	Var. 10078	Var. 10135	Var. 10192	Var. 10249
	5-75	Var. 9965	Var. 10022	Var. 10079	Var. 10136	Var. 10193	Var. 10250
	5-50	Var. 9966	Var. 10023	Var. 10080	Var. 10137	Var. 10194	Var. 10251
	5-25	Var. 9967	Var. 10024	Var. 10081	Var. 10138	Var. 10195	Var. 10252
	5-10	Var. 9968	Var. 10025	Var. 10082	Var. 10139	Var. 10196	Var. 10253
	10-200	Var. 9969	Var. 10026	Var. 10083	Var. 10140	Var. 10197	Var. 10254
	10-150	Var. 9970	Var. 10027	Var. 10084	Var. 10141	Var. 10198	Var. 10255
	10-100	Var. 9971	Var. 10028	Var. 10085	Var. 10142	Var. 10199	Var. 10256
	10-75	Var. 9972	Var. 10029	Var. 10086	Var. 10143	Var. 10200	Var. 10257
	10-50	Var. 9973	Var. 10030	Var. 10087	Var. 10144	Var. 10201	Var. 10258
	10-25	Var. 9974	Var. 10031	Var. 10088	Var. 10145	Var. 10202	Var. 10259
	25-200	Var. 9975	Var. 10032	Var. 10089	Var. 10146	Var. 10203	Var. 10260
	25-150	Var. 9976	Var. 10033	Var. 10090	Var. 10147	Var. 10204	Var. 10261
	25-100	Var. 9977	Var. 10034	Var. 10091	Var. 10148	Var. 10205	Var. 10262
	25-75	Var. 9978	Var. 10035	Var. 10092	Var. 10149	Var. 10206	Var. 10263
	25-50	Var. 9979	Var. 10036	Var. 10093	Var. 10150	Var. 10207	Var. 10264
	50-200	Var. 9980	Var. 10037	Var. 10094	Var. 10151	Var. 10208	Var. 10265
	50-150	Var. 9981	Var. 10038	Var. 10095	Var. 10152	Var. 10209	Var. 10266
	50-100	Var. 9982	Var. 10039	Var. 10096	Var. 10153	Var. 10210	Var. 10267
	50-75	Var. 9983	Var. 10040	Var. 10097	Var. 10154	Var. 10211	Var. 10268
	75-200	Var. 9984	Var. 10041	Var. 10098	Var. 10155	Var. 10212	Var. 10269
	75-175	Var. 9985	Var. 10042	Var. 10099	Var. 10156	Var. 10213	Var. 10270
	75-150	Var. 9986	Var. 10043	Var. 10100	Var. 10157	Var. 10214	Var. 10271
	75-125	Var. 9987	Var. 10044	Var. 10101	Var. 10158	Var. 10215	Var. 10272

[0410]

	75-100	Var. 9988	Var. 10045	Var. 10102	Var. 10159	Var. 10216	Var. 10273
	100-200	Var. 9989	Var. 10046	Var. 10103	Var. 10160	Var. 10217	Var. 10274
	100-175	Var. 9990	Var. 10047	Var. 10104	Var. 10161	Var. 10218	Var. 10275
	100-150	Var. 9991	Var. 10048	Var. 10105	Var. 10162	Var. 10219	Var. 10276
	100-125	Var. 9992	Var. 10049	Var. 10106	Var. 10163	Var. 10220	Var. 10277
	125-200	Var. 9993	Var. 10050	Var. 10107	Var. 10164	Var. 10221	Var. 10278
	125-175	Var. 9994	Var. 10051	Var. 10108	Var. 10165	Var. 10222	Var. 10279
	125-150	Var. 9995	Var. 10052	Var. 10109	Var. 10166	Var. 10223	Var. 10280
	150-200	Var. 9996	Var. 10053	Var. 10110	Var. 10167	Var. 10224	Var. 10281
	150-200	Var. 9997	Var. 10054	Var. 10111	Var. 10168	Var. 10225	Var. 10282
	175-200	Var. 9998	Var. 10055	Var. 10112	Var. 10169	Var. 10226	Var. 10283

[0411] Var. = 变型

[0412] 表34. 可用于本文所述的方法的rVWF剂量与rVWF比活性的组合的示例性实施方案。

[0413]

		比活性(mU/μg)					
		80-125	80-100	80-90	90-150	90-125	90-100
剂量 (IU/kg rVWF:RC ₀ 活性)	0.5-200	Var. 10284	Var. 10341	Var. 10398	Var. 10455	Var. 10512	Var. 10569
	0.5-150	Var. 10285	Var. 10342	Var. 10399	Var. 10456	Var. 10513	Var. 10570
	0.5-100	Var. 10286	Var. 10343	Var. 10400	Var. 10457	Var. 10514	Var. 10571
	0.5-75	Var. 10287	Var. 10344	Var. 10401	Var. 10458	Var. 10515	Var. 10572
	0.5-50	Var. 10288	Var. 10345	Var. 10402	Var. 10459	Var. 10516	Var. 10573
	0.5-25	Var. 10289	Var. 10346	Var. 10403	Var. 10460	Var. 10517	Var. 10574
	0.5-10	Var. 10290	Var. 10347	Var. 10404	Var. 10461	Var. 10518	Var. 10575
	0.5-5	Var. 10291	Var. 10348	Var. 10405	Var. 10462	Var. 10519	Var. 10576
	0.5-2.5	Var. 10292	Var. 10349	Var. 10406	Var. 10463	Var. 10520	Var. 10577
	0.5-1	Var. 10293	Var. 10350	Var. 10407	Var. 10464	Var. 10521	Var. 10578
	2.5-200	Var. 10294	Var. 10351	Var. 10408	Var. 10465	Var. 10522	Var. 10579
	2.5-150	Var. 10295	Var. 10352	Var. 10409	Var. 10466	Var. 10523	Var. 10580
	2.5-100	Var. 10296	Var. 10353	Var. 10410	Var. 10467	Var. 10524	Var. 10581
	2.5-75	Var. 10297	Var. 10354	Var. 10411	Var. 10468	Var. 10525	Var. 10582
	2.5-50	Var. 10298	Var. 10355	Var. 10412	Var. 10469	Var. 10526	Var. 10583
	2.5-25	Var. 10299	Var. 10356	Var. 10413	Var. 10470	Var. 10527	Var. 10584
	2.5-10	Var. 10300	Var. 10357	Var. 10414	Var. 10471	Var. 10528	Var. 10585
	2.5-5	Var. 10301	Var. 10358	Var. 10415	Var. 10472	Var. 10529	Var. 10586
	5-200	Var. 10302	Var. 10359	Var. 10416	Var. 10473	Var. 10530	Var. 10587
	5-175	Var. 10303	Var. 10360	Var. 10417	Var. 10474	Var. 10531	Var. 10588
	5-150	Var. 10304	Var. 10361	Var. 10418	Var. 10475	Var. 10532	Var. 10589
	5-125	Var. 10305	Var. 10362	Var. 10419	Var. 10476	Var. 10533	Var. 10590
	5-100	Var. 10306	Var. 10363	Var. 10420	Var. 10477	Var. 10534	Var. 10591
	5-75	Var. 10307	Var. 10364	Var. 10421	Var. 10478	Var. 10535	Var. 10592
	5-50	Var. 10308	Var. 10365	Var. 10422	Var. 10479	Var. 10536	Var. 10593

[0414]

	5-25	Var. 10309	Var. 10366	Var. 10423	Var. 10480	Var. 10537	Var. 10594
	5-10	Var. 10310	Var. 10367	Var. 10424	Var. 10481	Var. 10538	Var. 10595
	10-200	Var. 10311	Var. 10368	Var. 10425	Var. 10482	Var. 10539	Var. 10596
	10-150	Var. 10312	Var. 10369	Var. 10426	Var. 10483	Var. 10540	Var. 10597
	10-100	Var. 10313	Var. 10370	Var. 10427	Var. 10484	Var. 10541	Var. 10598
	10-75	Var. 10314	Var. 10371	Var. 10428	Var. 10485	Var. 10542	Var. 10599
	10-50	Var. 10315	Var. 10372	Var. 10429	Var. 10486	Var. 10543	Var. 10600
	10-25	Var. 10316	Var. 10373	Var. 10430	Var. 10487	Var. 10544	Var. 10601
	25-200	Var. 10317	Var. 10374	Var. 10431	Var. 10488	Var. 10545	Var. 10602
	25-150	Var. 10318	Var. 10375	Var. 10432	Var. 10489	Var. 10546	Var. 10603
	25-100	Var. 10319	Var. 10376	Var. 10433	Var. 10490	Var. 10547	Var. 10604
	25-75	Var. 10320	Var. 10377	Var. 10434	Var. 10491	Var. 10548	Var. 10605
	25-50	Var. 10321	Var. 10378	Var. 10435	Var. 10492	Var. 10549	Var. 10606
	50-200	Var. 10322	Var. 10379	Var. 10436	Var. 10493	Var. 10550	Var. 10607
	50-150	Var. 10323	Var. 10380	Var. 10437	Var. 10494	Var. 10551	Var. 10608
	50-100	Var. 10324	Var. 10381	Var. 10438	Var. 10495	Var. 10552	Var. 10609
	50-75	Var. 10325	Var. 10382	Var. 10439	Var. 10496	Var. 10553	Var. 10610
	75-200	Var. 10326	Var. 10383	Var. 10440	Var. 10497	Var. 10554	Var. 10611
	75-175	Var. 10327	Var. 10384	Var. 10441	Var. 10498	Var. 10555	Var. 10612
	75-150	Var. 10328	Var. 10385	Var. 10442	Var. 10499	Var. 10556	Var. 10613
	75-125	Var. 10329	Var. 10386	Var. 10443	Var. 10500	Var. 10557	Var. 10614
	75-100	Var. 10330	Var. 10387	Var. 10444	Var. 10501	Var. 10558	Var. 10615
	100-200	Var. 10331	Var. 10388	Var. 10445	Var. 10502	Var. 10559	Var. 10616
	100-175	Var. 10332	Var. 10389	Var. 10446	Var. 10503	Var. 10560	Var. 10617
	100-150	Var. 10333	Var. 10390	Var. 10447	Var. 10504	Var. 10561	Var. 10618
	100-125	Var. 10334	Var. 10391	Var. 10448	Var. 10505	Var. 10562	Var. 10619
	125-200	Var. 10335	Var. 10392	Var. 10449	Var. 10506	Var. 10563	Var. 10620
	125-175	Var. 10336	Var. 10393	Var. 10450	Var. 10507	Var. 10564	Var. 10621
	125-150	Var. 10337	Var. 10394	Var. 10451	Var. 10508	Var. 10565	Var. 10622
	150-200	Var. 10338	Var. 10395	Var. 10452	Var. 10509	Var. 10566	Var. 10623
	150-200	Var. 10339	Var. 10396	Var. 10453	Var. 10510	Var. 10567	Var. 10624
	175-200	Var. 10340	Var. 10397	Var. 10454	Var. 10511	Var. 10568	Var. 10625

[0415] Var. = 变型

[0416] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少30%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0417] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中施用给受试者的rVWF的

组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少50%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0418] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中施用给受试者的rVWF的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少70%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0419] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中施用给受试者的rVWF的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0420] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中受试者中的FVIII在施用后稳定至少18小时,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0421] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中受试者中的FVIII在施用后稳定至少24小时,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0422] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF的组合物,其中受试者中的FVIII在施用后稳定至少30小时,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0423] rVWF/rFVIII的施用

[0424] 在一个方面,本公开提供用于治疗对其有需要的受试者中的冯·威利布兰德病(VWD)或甲型血友病的方法,其包括施用重组冯·威利布兰德因子(rVWF)和重组FVIII(rFVIII)的组合物,使得因子VIII(FVIII)稳定性与施用血浆源冯·威利布兰德因子(pdVWF)的组合物受试者中的FVIII半衰期相比增加。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF的组合物更高的VWF比活性。在再一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为具有比pdVWF的组合物更高VWF比活性的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0425] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,使得与施用pdVWF/FVIII的组合物受试者中的FVIII稳定性相比FVIII稳定性延长至少10%、20%、30%、2小时、4小时、6小时或选自存在于表9中的变型1300至1643的量。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在再一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为具有比pdVWF的组合物更高比活性的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0426] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,使得FVIII稳定性与施用pdVWF/FVIII的组合物受试者中的FVIII稳定性相比延长至少10%,其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0427] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,使得FVIII稳定性与施用pdVWF/FVIII的组合物受试者中的FVIII稳定性相比延长至少20%,其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0428] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,使得FVIII稳定性与施用pdVWF/FVIII的组合物受试者中的FVIII稳定性相比延长至少30%,其中施用给受试

者的rVWF/rFVIII的组合为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0429] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中与施用pdVWF/FVIII的组合物相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0430] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少30%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0431] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少50%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0432] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少70%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0433] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表

3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0434] 在一个实施方案中,该方法包括施用一定剂量的含有10IU/kg至40IU/kg的rVWF:RCo活性的rVWF/rFVIII组合物,其中与施用pdVWF/FVIII的组合物中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个具体实施方案中,组合物含有20IU/kg至30IU/kg的rVWF:RCo活性。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0435] 在一个实施方案中,该方法包括施用一定剂量的含有25IU/kg至75IU/kg的rVWF:RCo活性的rVWF/rFVIII组合物,其中与施用pdVWF/FVIII的组合物中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个具体实施方案中,组合物含有40IU/kg至60IU/kg的rVWF:RCo活性。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0436] 在一个实施方案中,该方法包括施用一定剂量的含有75IU/kg至125IU/kg的rVWF:RCo活性的rVWF/rFVIII组合物,其中与施用pdVWF/FVIII的组合物中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个具体实施方案中,组合物含有75IU/kg至100IU/kg的rVWF:RCo活性。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0437] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中向受试者施用选自表12中的变型2141至2338的rVWF剂量,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0438] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中与施用pdVWF/

FVIII的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF的组合物更高的比活性。在再一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为具有比pdVWF/FVIII的组合物更高比活性的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0439] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少30%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0440] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少50%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0441] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少70%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0442] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII

的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0443] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中的rVWF具有40mU/ μ g至60mU/ μ g的比活性,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物中的受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0444] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中的rVWF具有至少60mU/ μ g的比活性,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物中的受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0445] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中的rVWF具有至少80mU/ μ g的比活性,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物中的受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0446] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中的rVWF具有选自存在于表1中的变型1至133的比活性,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物中的受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0447] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的比活性。在再一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为具有比pdVWF/FVIII的组合物更高VWF比活性的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0448] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少30%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0449] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少50%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0450] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物,其中组合物中至少70%的rVWF分子以至少10个亚单位的多聚体存在,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0451] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0452] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中受试者中的FVIII在施用后稳定至少18小时,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0453] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中受试者中的FVIII在施用后稳定至少24小时,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0454] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中受试者中的FVIII在施用后稳定至少30小时,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0455] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为4:1-3:2,并且其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个具体实施方案中,组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为3:1-3:2。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0456] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为2:1-1:2,并且其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个具体实施方案中,组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为3:2-2:3。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0457] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为2:3-1:6,并且其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个具体实施方案中,组合物中rFVIII促凝血活性(IU

rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为2:3-1:5。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0458] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率选自存在于表11中的变型1988至2140,并且其中施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为在特定的更高级rVWF多聚体或更大的多聚体中具有根据存在于表3至表5中的变型134至457的任一个的最低百分比的rVWF分子的高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0459] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率选自存在于表11中的变型1988至2140。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0460] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为4:1-3:2,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个具体实施方案中,组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为3:1-3:2。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0461] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为2:1-1:2,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物的受试者中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个具体实施方案中,组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为3:2-2:3。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个

实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0462] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为2:3-1:6,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个具体实施方案中,组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为2:3-1:5。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0463] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率选自存在于表11中的变型1988至2140,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,组合物中的rVWF比活性与FVIII稳定性的增加的组合选自表13至表19中的变型2339至4868。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物为高分子量rVWF多聚体的组合物。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0464] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为4:1-3:2,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个具体实施方案中,组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为3:1-3:2。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0465] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为2:1-1:2,并且其中与施用pdVWF/FVIII的组合物受试者中的FVIII稳定性相比,rVWF的剂量与FVIII稳定性的增加选自表20至表27中的变型4869至8003。在一个具体实施方案中,组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率为3:2-2:3。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0466] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中rFVIII

促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与 rVWF 瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率为 2:3-1:6, 并且其中与施用 pdVWF/FVIII 的组合物的受试者中的 FVIII 稳定性相比, rVWF 的剂量与 FVIII 稳定性的增加选自表 20 至表 27 中的变型 4869 至 8003。在一个具体实施方案中, 组合物中 rFVIII 促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与 rVWF 瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率为 2:3-1:5。在一个实施方案中, 施用给受试者的 rVWF/rFVIII 的组合物具有比 pdVWF/FVIII 的组合物更高的比活性。在一个实施方案中, FVIII 稳定性通过 FVIII 的半衰期来表征。在另一个实施方案中, FVIII 稳定性通过 FVIII 的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中, 该方法用于治疗任何类型的 VWD。在一个具体实施方案中, 该方法用于治疗 3 型 VWD。

[0467] 在一个实施方案中, 该方法包括施用 rVWF/rFVIII 的组合物, 其中组合物中 rFVIII 促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与 rVWF 瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率选自存在于表 11 中的变型 1988 至 2140, 并且与施用 pdVWF/FVIII 的组合物的受试者中的 FVIII 稳定性相比, rVWF 的剂量与 FVIII 稳定性的增加选自表 20 至表 27 中的变型 4869 至 8003。在一个实施方案中, 施用给受试者的 rVWF/rFVIII 的组合物具有比 pdVWF/FVIII 的组合物更高的比活性。在一个实施方案中, FVIII 稳定性通过 FVIII 的半衰期来表征。在另一个实施方案中, FVIII 稳定性通过 FVIII 的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中, 该方法用于治疗任何类型的 VWD。在一个具体实施方案中, 该方法用于治疗 3 型 VWD。

[0468] 在一个实施方案中, 该方法包括施用 rVWF/rFVIII 的组合物, 其中组合物中 rFVIII 促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与 rVWF 瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率为 4:1-3:2, 并且其中组合物中 rVWF 的剂量与 rVWF 的比活性选自表 28 至表 34 中的变型 8004 至 10625。在一个具体实施方案中, 组合物中 rFVIII 促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与 rVWF 瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率为 3:1-3:2。在一个实施方案中, 施用给受试者的 rVWF/rFVIII 的组合物具有比 pdVWF/FVIII 的组合物更高的 VWF 比活性。在一个实施方案中, FVIII 稳定性通过 FVIII 的半衰期来表征。在另一个实施方案中, FVIII 稳定性通过 FVIII 的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中, 该方法用于治疗任何类型的 VWD。在一个具体实施方案中, 该方法用于治疗 3 型 VWD。

[0469] 在一个实施方案中, 该方法包括施用 rVWF/rFVIII 的组合物, 其中组合物中 rFVIII 促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与 rVWF 瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率为 2:1-1:2, 并且其中组合物中 rVWF 的剂量与 rVWF 的比活性选自表 28 至表 34 中的变型 8004 至 10625。在一个具体实施方案中, 组合物中 rFVIII 促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与 rVWF 瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率为 3:2-2:3。在一个实施方案中, 施用给受试者的 rVWF/rFVIII 的组合物具有比 pdVWF/FVIII 的组合物更高的 VWF 比活性。在一个实施方案中, FVIII 稳定性通过 FVIII 的半衰期来表征。在另一个实施方案中, FVIII 稳定性通过 FVIII 的平均滞留时间 (MRT) 来表征。在又一个实施方案中, 该方法用于治疗任何类型的 VWD。在一个具体实施方案中, 该方法用于治疗 3 型 VWD。

[0470] 在一个实施方案中, 该方法包括施用 rVWF/rFVIII 的组合物, 其中组合物中 rFVIII 促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与 rVWF 瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率为 2:3-1:6, 并且其中组合物中 rVWF 的剂量与 rVWF 的比活性选自表 28 至表 34 中的变型 8004 至 10625。在一个具体实施方案中, 组合物中 rFVIII 促凝血活性 (IU rFVIII:C) 与 rVWF 瑞斯托菌素辅因子活性 (IU rVWF:RCo) 的比率为 2:3-1:5。在一个实施方案中, 施用给受试者的 rVWF/

rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0471] 在一个实施方案中,该方法包括施用rVWF/rFVIII的组合物,其中组合物中rFVIII促凝血活性(IU rFVIII:C)与rVWF瑞斯托菌素辅因子活性(IU rVWF:RCo)的比率选自存在于表11中的变型1988至2140,并且其中组合物中rVWF的剂量与rVWF的比活性选自表28至表34中的变型8004至10625。在一个实施方案中,施用给受试者的rVWF/rFVIII的组合物具有比pdVWF/FVIII的组合物更高的VWF比活性。在一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的半衰期来表征。在另一个实施方案中,FVIII稳定性通过FVIII的平均滞留时间(MRT)来表征。在又一个实施方案中,该方法用于治疗任何类型的VWD。在一个具体实施方案中,该方法用于治疗3型VWD。

[0472] 除非另外指明,否则本发明的实践均可采用在本领域技术人员知识范围内的有机化学、聚合物技术、分子生物学(包括重组技术)、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术和描述。此类常规技术包括聚合物阵列合成(polymer array synthesis)、杂交、连接和使用标记检测杂交。合适的技术的具体例证可参考下文的实例。然而,其他等同的常规程序当然也可以使用。此类常规技术和描述可见于标准实验室手册,诸如Genome Analysis:A Laboratory Manual Series(Vols.I-IV),Using Antibodies:A Laboratory Manual,Cells:A Laboratory Manual,PCR Primer:A Laboratory Manual和Molecular Cloning:A Laboratory Manual(均得自Cold Spring Harbor Laboratory Press),Stryer,L.(1995) Biochemistry(4th Ed.)Freeman,Highly stabilized York,Gait,“Oligonucleotide Synthesis:A Practical Approach”1984,IRL Press,London,Nelson and Cox(2000),Lehninger,Principles of Biochemistry3rd Ed.,W.H.Freeman Pub.,Highly stabilized York,N.Y.以及Berg等人(2002) Biochemistry,5th Ed.,W.H.Freeman Pub.,Highly stabilized York,N.Y.,它们均整体以引用方式并入文本以用于所有目的。

[0473] 注意,除非上下文另有明确表示,否则如本文和所附权利要求书中所用,单数形式“一”、“一个/一种”和“该/所述”包括多个指代物。因此,例如,提及“一聚合酶”是指一种试剂或此类试剂的混合物,提及“该方法”包括提及本领域技术人员已知的等同步骤和方法等等。

[0474] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。本文提及的所有出版物均以引用方式并入本文,以用于描述和公开在该出版物中描述的并可能结合本文所述的发明使用的装置、组合物、制剂和方法的目的。

[0475] 如果提供了值的范围,则应当理解,介于该范围上限与下限之间的每个居间值(直至下限单位的十分之一,除非上下文另有明确指出)以及该所述范围内的任何其他所述值或居间值均涵盖在本发明的范围内。这些较小范围的上限和下限可独立地包含在所述较小范围内,并且也涵盖在本发明内,受所述范围内任何具体排除的限值的约束。如果所述范围包含所述限值的一个或两个,则排除这些所含限值一者或两者的范围也包括在本发明内。

[0476] 在以上描述中,示出了许多具体的细节以提供对本发明更全面的理解。然而,对本

领域的技术人员将显而易见的是,本发明可在没有这些具体细节的一者或多者的情况下实践。在其他情况下,未描述本领域技术人员熟知的特征和程序以免使本发明复杂难懂。

[0477] 虽然主要结合具体实施方案描述本发明,但是还设想的是,在阅读本公开后其他实施方案将变得对本领域的技术人员显而易见,并且此类实施方案也旨在包括在本发明的方法内。

[0478] 实施例

[0479] 实施例1

[0480] rVWF:rFVIII共同施用的研究。作为研究的主要终点评估了以2IU/kg、7.5IU/kg、20IU/kg和50IU/kg的VWF:RCo单剂量施用rVWF:rFVIII后的直接耐受性和安全性。次要终点包括VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag、FVIII和VWF的多聚体组合物的PK。另一个次要终点为与pdVWF//pdFVIII的PK比较[队列4(50IU/kg VWF:RCo)]。有关研究设计的示意图,参见图1。

[0481] 将重组人冯·威利布兰德因子(rVWF)在CHO细胞中表达。通过将原-VWF在体外暴露于重组弗林蛋白酶而介导前肽移除。不存在完全糖基化的/ABO血型多糖。重组VWF具有比血浆源VWF(pdVWF)更高的比活性并提供含或不含rFVIII的治疗性给药灵活性。用于本研究的rVWF不暴露于ADAMTS13,从而导致存在超大VWF多聚体和完整的VWF亚单位。ADAMTS13导致在TYR¹⁶⁰⁵-MET¹⁶⁰⁶处的亚单位裂解。

[0482] VWF:RCo PK/VWF多聚体动力学表明rVWF与Humate P之间高度相似的VWF:RCo的PK(VWF活性)(图2A)。Humate P是复合到VWF的人源中纯度因子VIII浓缩物。将替代标志物用于疗效和给药建议。图2A中的数据表明rVWF显示出与血浆源VWF相似的活性。在暴露于ADAMTS13时观察到了高分子量rVWF的逐渐损失(图2B),从而表明在ADAMTS13暴露前rVWF存在于高分子量多聚体中。

[0483] 与Humate相比,在rVWF患者中观察到了更高的FVIII水平(图3)。这些数据表明rVWF使内源性FVIII在体内稳定。在不同的VWF:FVIII比率(1.3:1对约2.1VWF/FVIII)下观察到了存在效果的差异。这些不同的比率表明当使用血浆源VWF时可将比所需的量更少的rVWF用于稳定FVIII。该研究设计提供了在初始剂量后用单独的rVWF(无rFVIII)再次给药的灵活性。

[0484] 超大分子量多聚体与rVWF一起存在-这些超大分子量多聚体在输注后快速消失。ADAMTS13介导的裂解片段在所有受试者中均观察到。VWF:RCo的药代动力学情况与pdVWF的相似。通过rVWF使内源性FVIII存在持续的稳定,与pdVWF观察到的相当。rVWF的不良药物反应情况与pdVWF/pdFVIII的相似,所有相关的不良事件(AE)均是温和的。

[0485] 总体安全性和药代动力学情况表明,rVWF可用于以与pdVWF/pdFVIII相当的剂量治疗和预防出血事件,同时与使用pdVWF产生的效果相比提高FVIII的水平。不受理论的限制,可能的是,在rVWF的群体中高比例的超大多聚体(十聚体或更高级的多聚体)导致与血浆源VWF所实现的相比通过rVWF观察到了增强的FVIII稳定化。

[0486] 实施例2

[0487] 在重度冯·威利布兰德病(VWD)中评价药代动力学以证实安全性和耐受性的人体研究。该研究在患有3型VWD或重度1型VWD的患者中对pdVWF与rVWF的效果进行比较。

[0488] 在内皮细胞和巨核细胞中合成了用于该研究的pdVWF。前肽移除的翻译后修饰在蛋白传递到高尔基体和后高尔基体区室期间在细胞内发生。存在糖基化/ABO血型多糖。

pdVWF由已暴露于血浆ADAMTS13的VWF亚单位组成。在pdVWF群体中不存在超大VWF多聚体，且亚单位在TYR¹⁶⁰⁵-MET¹⁶⁰⁶处裂解。pdVWF浓缩物包含其他蛋白，包括ADAMTS13和血凝素。

[0489] 用于本研究的rVWF在CHO细胞中表达。通过将原-VWF在体外暴露于重组弗林蛋白酶而介导前肽移除。不存在完全糖基化的/ABO血型多糖。rVWF不暴露于ADAMTS13。rVWF的亚单位是完整的，并存在超大VWF多聚体。在ADAMTS13暴露时未发生亚单位裂解。rVWF显示出比pdVWF更高的比活性。

[0490] 研究的纳入标准为：

[0491] ●3型VWD (VWF:Ag≤3IU/dL)

[0492] ●重度1型VWD (VWF:RCO≤10IU/dL并且FVIII:C<20IU/dL)

[0493] ●年龄18至60岁

[0494] ●之前接受过凝血因子替代疗法(≥25ED)

[0495] ●无出血状态

[0496] 研究的排除标准为：

[0497] ●其他凝血障碍

[0498] ●VWF和/或FVIII抑制剂史

[0499] ●心血管疾病

[0500] ●血栓栓塞事件病史

[0501] ●其他免疫障碍病史

[0502] 作为该研究的主要终点评估了以2IU/kg、7.5IU/kg、20IU/kg和50IU/kg的VWF:RCo单剂量施用rVWF:rFVIII后的直接耐受性和安全性。次要终点包括VWF:RCo、VWF:CB、VWF:Ag、FVIII和VWF的多聚体组合物的PK。另一个次要终点为与pdVWF//pdFVIII的PK比较[队列4 (50IU/kg VWF:RCo)]。该研究的患者人口统计资料在图4中示出。队列4A (3型VWD) VWF:RCo/VWF:Ag的药代动力学分析在图5中示出。这些数据表明，rVWF的总活性与pdVWF的活性相当。在暴露于ADAMTS13时观察到了高分子量rVWF的逐渐损失(图6)。队列4A (3型VWD) FVIII:C进一步的药代动力学分析在图7中示出。图7中的数据表明，rVWF在使FVIII的体内活性稳定化方面比pdVWF更有效，从而导致用rVWF/rVWF治疗后FVIII促凝血活性与用pdVWF/pdFVIII治疗相比增加。

[0503] 超大分子量多聚体存在于rVWF中，并在输注后快速消失。ADAMTS13介导的裂解片段在所有受试者中均观察到。VWF:RCo的药代动力学情况与pdVWF的相似。存在内源性FVIII的持续稳定，与pdVWF观察到的相当。不良药物反应情况与pdVWF/pdFVIII的相似，所有相关的不良事件均是温和的。

[0504] 总体安全性和药代动力学情况表明，rVWF可用于以与pdVWF/pdFVIII相当的剂量治疗和预防出血事件。

[0505] 实施例3

[0506] rVWF:rFVIII复合物的临床研究。该研究是在先天性冯·威利布兰德病3型中的药代动力学、直接安全性和耐受性研究。图9显示了研究中的三名患者的rVWF PK参数。

[0507] 图10显示了患者1的PK数据。在VWF:RCo与VWF:CBA之间存在良好的相关性。活性直至12小时是仍可测(两者在24小时均低于定量限)。VWF:Ag在96小时仍可测。内源性FVIII活性增至0.13IU/mL的最大值。

[0508] 图11显示了患者2的PK数据。与患者1一样,在VWF:RCo与VWF:CBA之间存在良好的相关性。两活性直至12小时时均可测(尽管处于定量限)。VWF:Ag在72小时时仍可测(未检测96小时样品)。该患者的内源性FVIII活性增至0.18IU/mL的最大值。

[0509] 图12显示了患者3的PK数据。VWF:RCo活性直至24小时时仍可测(尽管处于定量限),而VWF:CBA在24小时时低于LoQ。VWF:Ag直至48小时时仍可测。该患者的内源性FVIII活性增至0.13IU/mL的最大值。

[0510] 图13显示了比较三名患者的VWF参数和FVIII活性的数据。对于所测试的所有参数(VWF:RCo、VWF:CBA、VWF:Ag和FVII:Chr活性),在所有三名患者中均存在良好的相关性。

[0511] rVWF在所有患者中均具有约100%的回收率。三名患者显示出略微不同的rVWF PK。对于VWF抗原,在应用2IU VWF:RCo/kg后30分钟存在0.06IU/ml的最大值,然后稳定下降。对于FVIII活性,在应用rVWF+rFVIII后15分钟,基线FVIII活性增至约0.1IU/ml。之后,活性进一步增至0.16IU/ml,在3-6小时达到了平台,该平台稳定至28小时,然后稳定下降。FVIII的延迟增加表明二次升高由rVWF引起。

[0512] 实施例4

[0513] rVWF研究-FVII PK评估和TA评估。图14显示了所有队列中的FVIII活性数据。图15显示了得自队列1(2IU/kg VWF:RCo/1.5IU/kg FVIII)的数据。对于所测试的所有参数,该队列的所有三名患者存在良好的相关性。

[0514] 图15显示了得自队列2(7.5IU/kg VWF:RCo/5.8IU/kg FVIII)的数据。图16显示了对于FVIII:C而言该队列的药代动力学数据。

[0515] 图17显示了队列3(20IU/kg VWF:RCo/15.4IU/kg FVIII)的数据。这些数据显示了VWF和FVIII的血浆参数的比较。图18显示了对于FVIII:C而言该队列的药代动力学数据。

[0516] 图19显示了队列4(50IU/kg VWF:RCo)的数据。FVIII给药为38.5IU/kg的rFVIII或25IU/kg的pdFVIII。这些数据表明,rVWF的参数与pdVWF(Haemate)的那些参数相似,但是rVWF在使FVIII活性稳定化方面更有效,从而导致与通过pdVWF观察到的相比在FVIII活性中观察到升高。图20显示了对于FVIII:C而言该队列的药代动力学数据汇总。从这些数据中可以看出,与pdVWF/FVIII相比,rVWF/FVIII的中位和平均 $T_{1/2}$ 延长,从而表明rVWF在使体内FVIII稳定化方面比pdVWF更有效,从而导致延长的半衰期。

[0517] 实施例5

[0518] 在甲型血友病的治疗中rVWF对rFVIII半衰期的效果的临床研究。该研究评价单独的单剂量的50IU/kg rFVIII(Advate)或其与10或50IU/kg冯·威利布兰德因子:瑞斯托菌素辅因子活性(VWF:RCo)的rVWF组合后rVWF的直接耐受性和安全性。该研究还评价单独的单剂量的50IU/kg rFVIII(Advate)或其与10或50IU/kg(VWF:RCo)的rVWF组合后的药代动力学。

[0519] 研究人群使用以下标准进行选择:

[0520] 纳入标准:

[0521] ●重度甲型血友病(FVIII:C<1IU/dL)

[0522] ●年龄18至60岁

[0523] ●之前接受过凝血因子替代疗法(≥ 150 ED)

[0524] ●无出血状态

[0525] 排除标准:

[0526] ●其他凝血障碍

[0527] ●VWF和/或FVIII抑制剂史

[0528] ●心血管疾病

[0529] ●血栓栓塞事件病史

[0530] ●其他免疫障碍病史(例外)

[0531] 受试者参与时间为16周,研究总持续时间为7个月。

[0532] 研究设计是评价rFVIII:rVWF在患有遗传重度甲型血友病(FVIII:C<1%)的受试者中的安全性、直接耐受性和药代动力学的多中心、非控制性、非随机、开放标签临床研究。

[0533] 参与三周期PK分析的各受试者(N=14)以非随机方式接受50IU/kg rFVIII(Advate),不含、含10IU/kg VWF:RCo或含50IU/kg VWF:RCo rVWF,预计参与时间为约16周。

[0534] 个体内药代动力学间隔5-14天,以确保至少5天的“洗出”期以及准时完成研究。安全性分析在已向6名受试者给予10IU/KG VWF:RCo rVWF以及已向6名受试者给予50IU/KG VWF:RCo rVWF后单独进行。

[0535] 受试者在任一输注前至少5天不应接受过冷沉淀物、新鲜冷冻血浆或其他干扰VWF或FVIII PK的药物。

[0536] 在用10IU VWF:RCo rVWF治疗了最少6名受试者后证实直接耐受性和安全性时,逐渐升高rVWF剂量。试验用药品对生命体征、血液学和临床化学参数的影响将确定短期安全性。

[0537] 用于确定FVIII活性(FVIII:C)、VWF抗原(VWF:Ag)、VWF活性(VWF:RCo)、VWF:CB的水平(及VWF多聚体分布)的样品在输注前(开始输注之前30分钟内)和输注结束后15分钟(±5分钟)、30分钟(±5分钟)、1小时(±5分钟)、3小时(±10分钟)、6小时(±10分钟)、9小时(±15分钟)、24小时(±2小时)和48小时(±2小时)、72小时(±2小时)、96小时(±2小时)和120小时(±2小时)(或之后至少每24小时,直到FVIII降到<1%以下)采集。FVIII活性使用在当地和中心实验室进行的显色和一阶段基于aPTT的测定法进行测定。

[0538] 各输注对生命体征和指示不良事件(AE)的其他症状、血液学和临床化学参数的影响用作短期安全性的指标。在输注前并直至输注后120小时,对生命体征、临床化学和血液学进行了评估。对AE的发生进行持续监控直至输注后2小时(rVWF治疗的受试者)以及随访期的各个时间点。

[0539] 在试验用药品输注前和研究完成随访时,对FVIII和VWF抑制剂的存在进行评估。

[0540] 如果在任何时间,发生与试验用药品相关的严重AE,则独立的数据监查委员会(DMC)将建议是否继续研究。

[0541] 研究的药代动力学主要终点包括:AUC_{0-∞}/剂(血药浓度/时间曲线从时间0到无限大下的面积)、AUC_{0-96h}/剂(血药浓度/时间曲线从时间0到96小时下的面积)、平均滞留时间(MRT)、清除率(CL)、T_{1/2}(消除相半衰期)、VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB和FVIII的稳态分布容积(V_{ss})。

[0542] 药代动力学主要终点的分析包括通过中值、中值的双侧95%CI、平均值、标准偏差、变异系数和几何平均值按治疗组(单独的50IU/kg rFVIII(Advate)、与10IU/kg VWF:RCo的rVWF预混的50IU/kg rFVIII(Advate)、与50IU/kg VWF:RCo的rVWF预混的50IU/kg

rFVIII (Advate)) 汇总的 $AUC_{0-96h}/剂$ 、 $AUC_{0-\infty}/剂$ 、MRT、CL、 $T_{1/2}$ ，和 V_{ss} 。将描述统计学(中值和范围)用于汇总随着时间而变化的VWF:RCo、VWF:Ag、VWF:CB和FVIII水平。

[0543] 安全性主要终点包括:治疗相关AE的发生率。安全性主要终点的分析包括发生治疗相关AE的受试者的数量和百分比。对治疗相关AE的数量和比率制表。

[0544] 药代动力学次要终点包括:FVIII、VWF:RCo、VWF:Ag和VWF:CB的体内回收率(IVR)和增量恢复(IR)。药代动力学次要终点的分析包括按受试者确定FVIII、VWF:RCo、VWF:Ag和VWF:CB的IVR和IR并按中值和范围汇总。

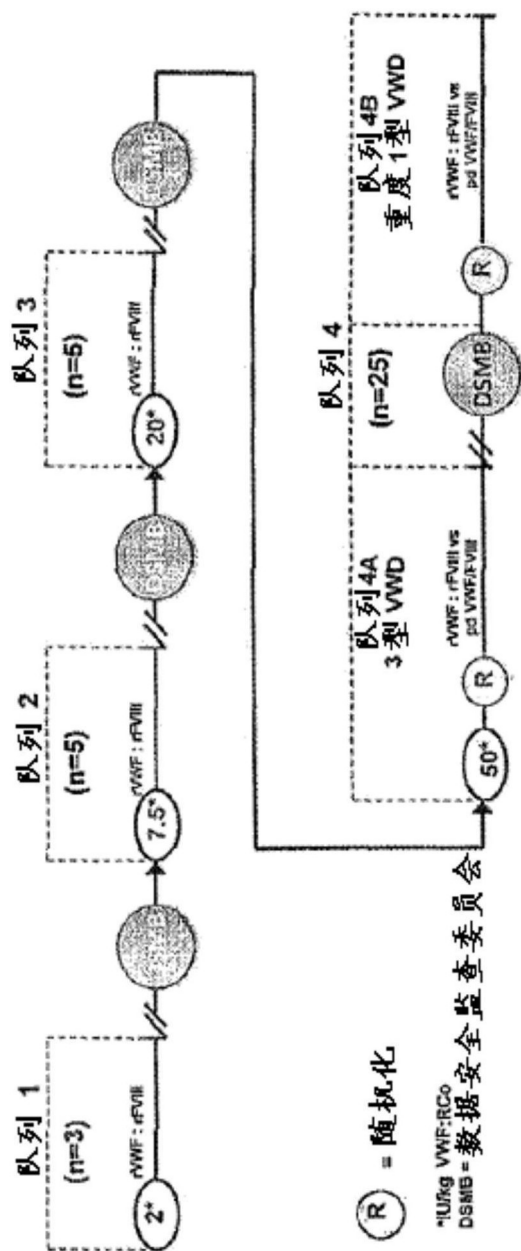
[0545] 安全性次要终点包括:抑制性和总结合抗VWF抗体的产生、FVIII抑制性抗体的产生、中国仓鼠卵巢(CHO)蛋白抗体的产生、小鼠免疫球蛋白G(IgG)和rFurin抗体的产生、血栓形成事件的发生率。

[0546] 安全性次要终点通过将发生SAE的受试者的数量和SAE的数量制表而进行分析。此外,对发生治疗相关AE的受试者的数量以及治疗相关AE的数量和比率针对血栓形成事件、抑制性和总结合抗VWF抗体、FVIII抑制性抗体、中国仓鼠卵巢(CHO)蛋白抗体、小鼠免疫球蛋白G(IgG)抗体和rFurin抗体进行细分。

[0547] 所有AE的列表按受试者标识、年龄、性病、不良事件首选用语及报告用语、持续时间、严重程度、严重性、采取的措施、结果、因果评估、发生日期、停止日期以及治疗AE的药物或非药物治疗法展示。提供了AE的总览表,从而展示出AE的数量、发生AE的受试者的数量以及受试者在总和中按严重性及与治疗的关系相应的百分比。另外的汇总表按与治疗相关的系统器官类和首选用语展示了AE的总数(轻度、中度、重度)。

[0548] 未进行该研究的正式样本大小计算。

[0549] 应当理解,本文所述的实施例和实施方案仅用于示例性目的,并且本领域的技术人员将想到其各种修改或更改,而这些修改或更改将落在本申请的精神和范围以及所附权利要求书的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请据此整体以引用方式并入以用于所有目的。



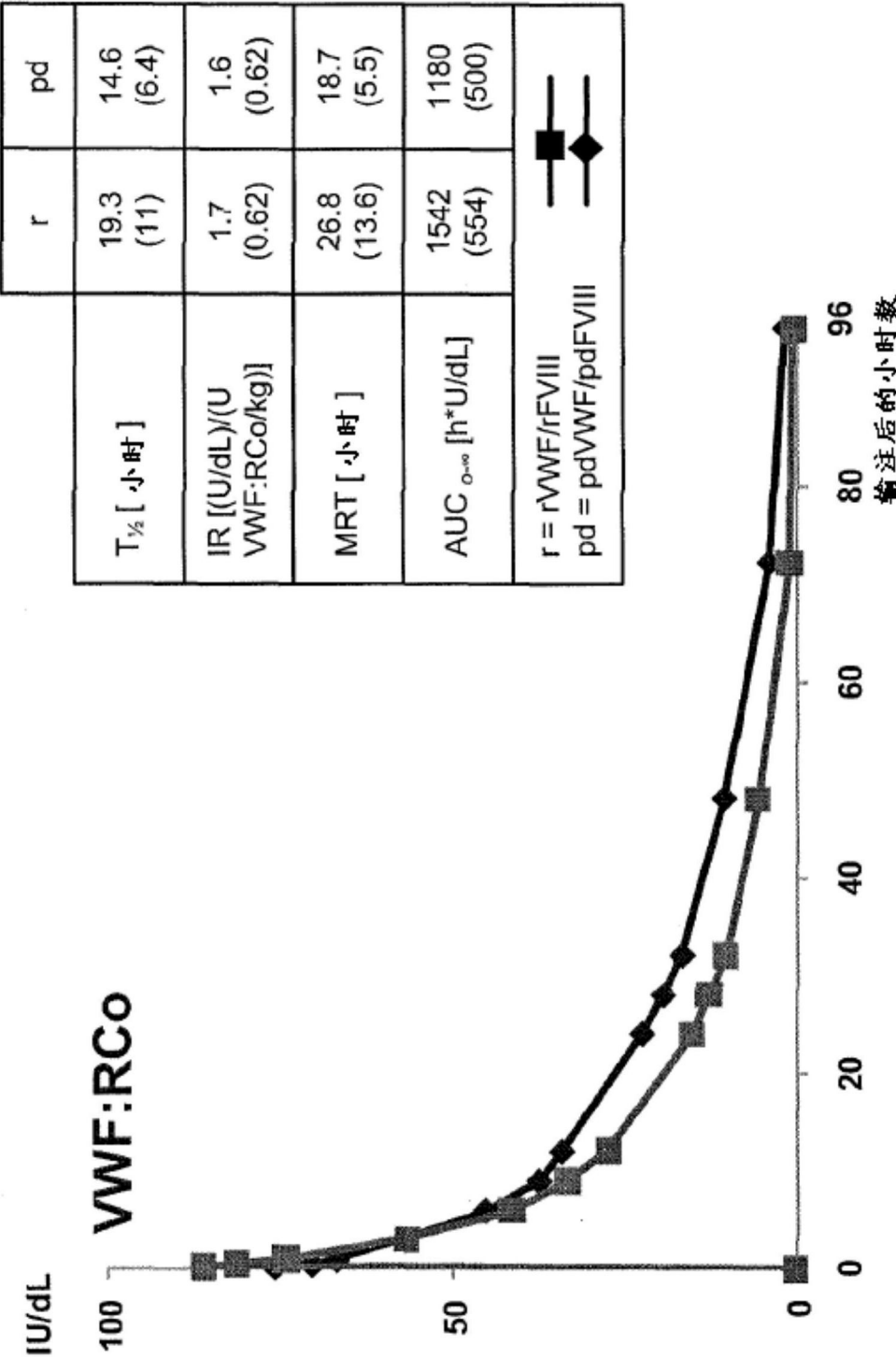


图2A

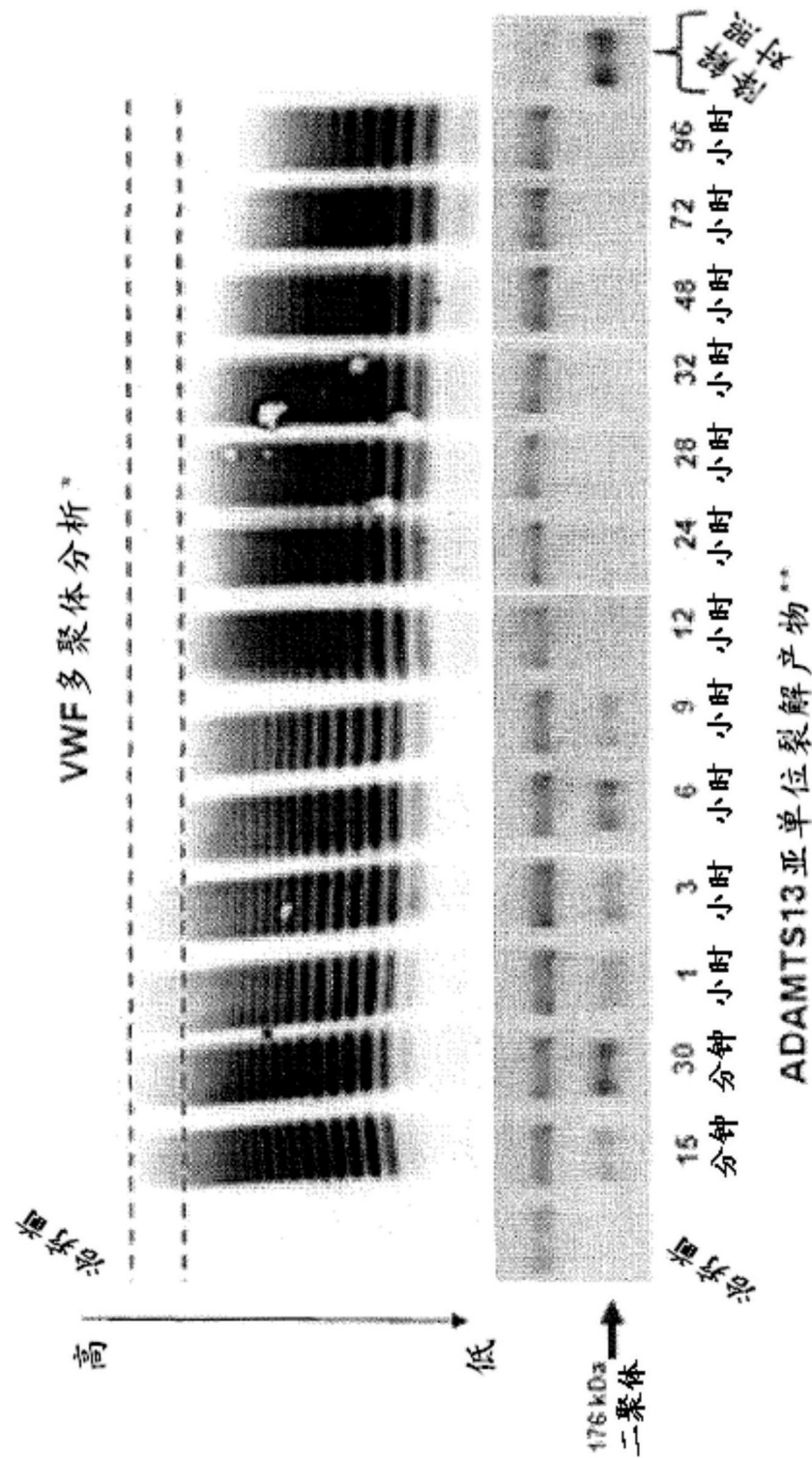




图2B

	r	pd
$T_{1/2}$ [小时]	24.3 (6.5)	19 (5.1)
IR [(U/dL)/(U VWF:RCo/kg)]	2.1 (0.8)	1.3 (0.3)
MRT [小时]	38.9 (12.4)	32.7 (7.5)
$AUC_{0-\infty}$ [h*U/dL]	5376 (2380)	3361 (1350)
$r = rVWF/rFVIII$ $pd = pdVWF/pdFVIII$		
		

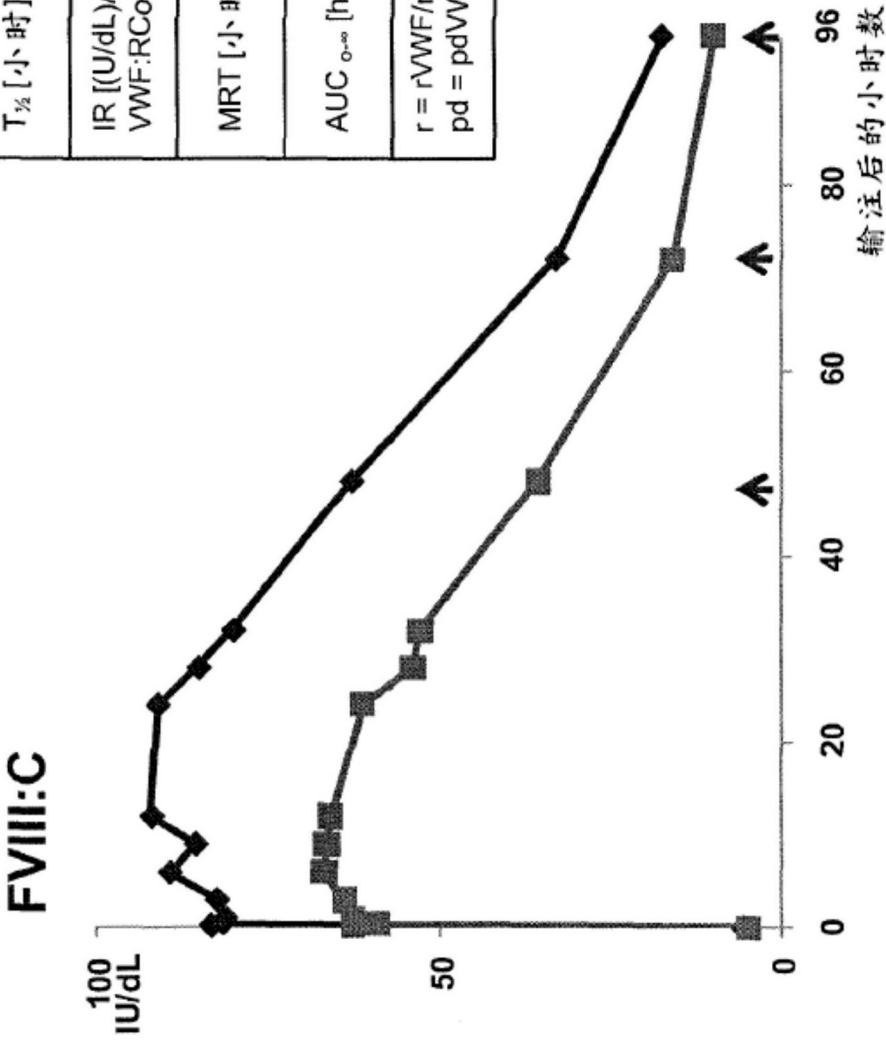


图3

队列	#患者数	性别 (女/男)	年龄(岁) 中值(范围)	体重(kg) 中值	种族
1 (3型)	3	1/2	38 (26-44)	130	高加索人
2 (3型)	5	2/3	26 (21-39)	86.2	高加索人
3 (3型)	5	0/5	34 (19-55)	79	4名高加索人 1名亚洲人
4A (3型) (50 IU/kg VWF:RCo)	22	11/11	33 (18-60)	74.8	高加索人
4B (重度1型)	3	2/1	25 (19-47)	82.1	高加索人
总计	32*	15/17	33 (18-60)	81.1	31名高加索人 1名亚洲人

* 将队列1-3中的六名受试者重新招募在队列4A中

图4

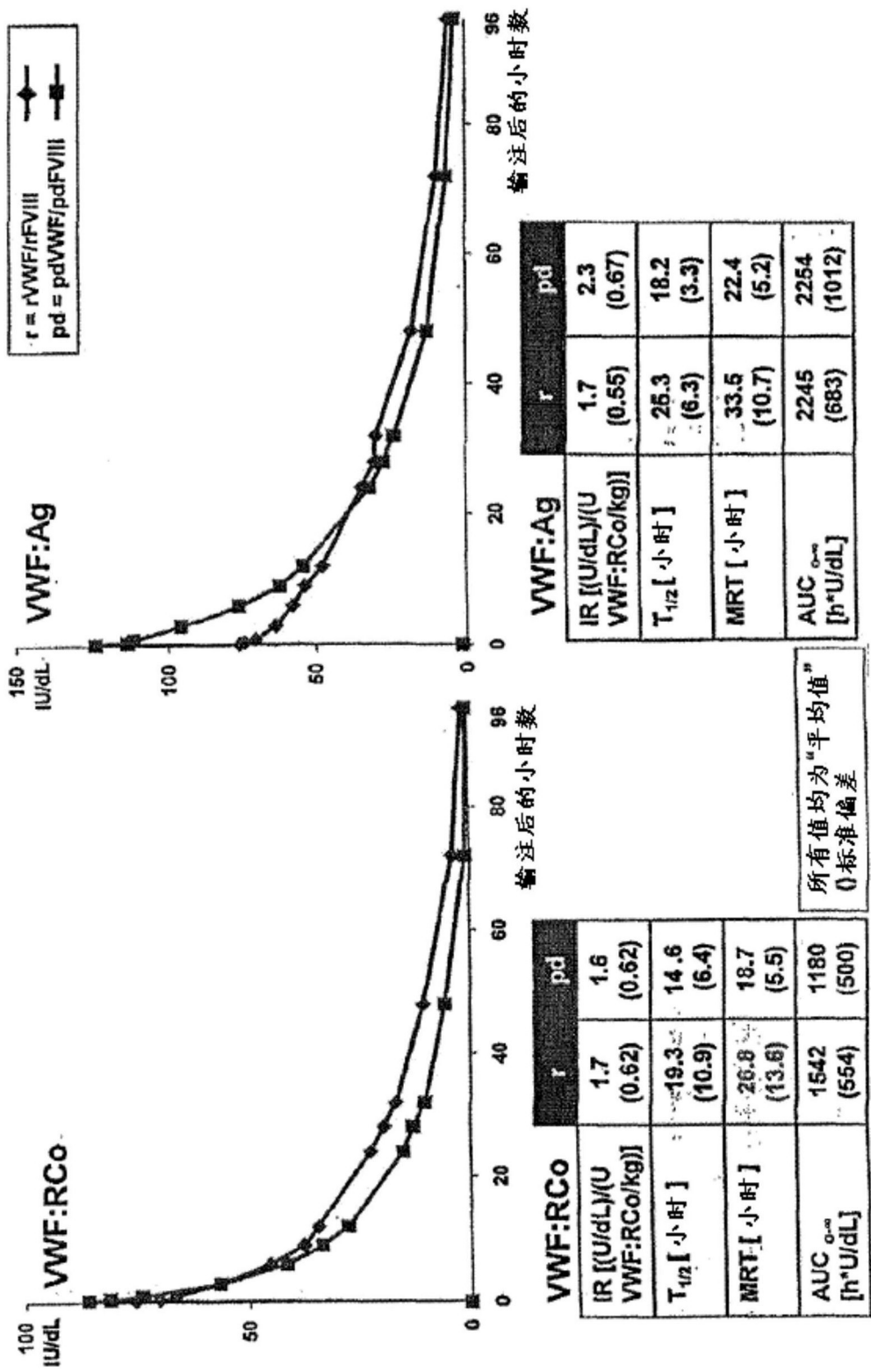
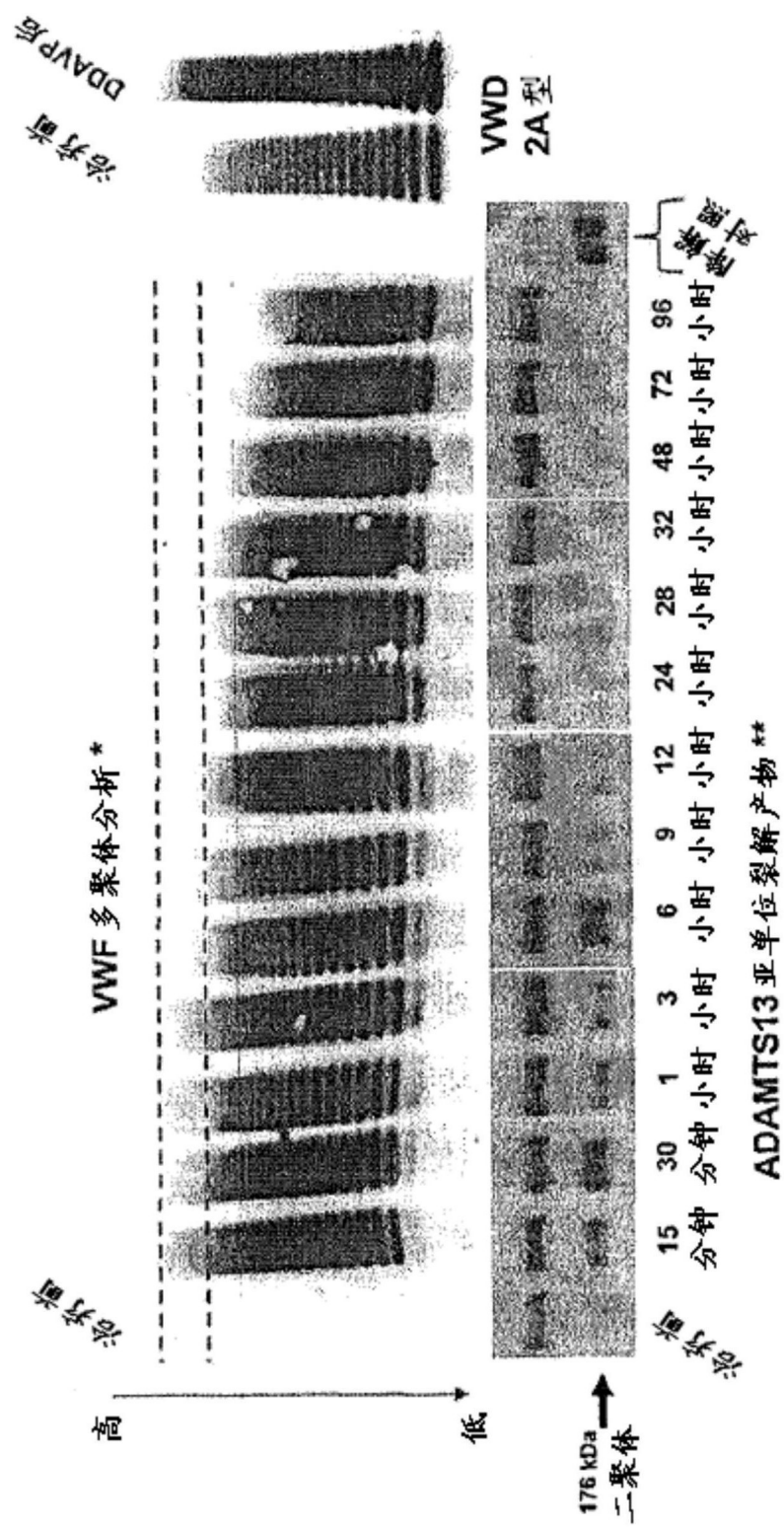


图5



* 低分辨率琼脂糖 (1% Seakem) / 样品调节到 VWF:Ag 含量
** SDS-PAGE / 具有多克隆抗-VWF 抗体的免疫印迹 / 样品未稀释

图6

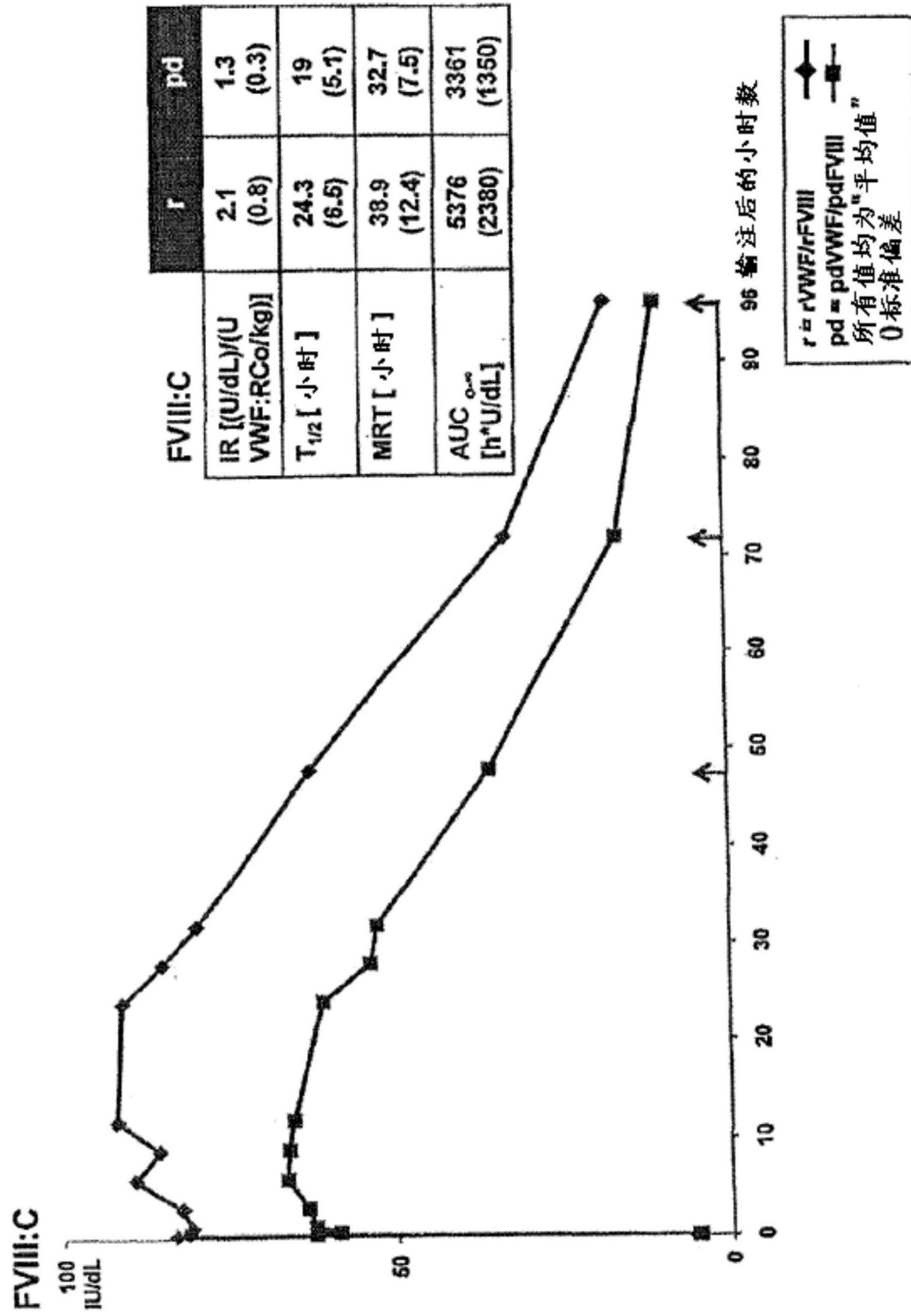


图7

队列		
队列 1 (3 型) n=3	高血压**	
队列 2 (3 型) n=5	震颤、全身瘙痒	
队列 4A (3 型) n=22	<div>rVWF/rFVIII</div> <div>恶心、可溶性 P 选择素增加、眩晕、 精神运动性多动、 高血压**</div>	<div>pdVWF/pdFVIII</div> <div>低滴度抗-VWF 抗体、 眩晕(n=2)、 头痛</div>

*所有报告的相关不良事件均是温和的，队列3和4B未报告相关不良事件

**相同的患者

图8

患者3

07-0001

时间 (小时)	VWF:RCo (IU/mL)	VWF:Ag (IU/mL)	FVIII 活性 (IU/mL)	VWF:CBA (IU/mL)
筛选	<0.007	<0.01	0.02	<0.01
0	<0.007	<0.01	0.02	<0.01
0.25	0.044	0.05	0.08	0.04
0.5	0.037	0.05	0.09	0.04
1	0.033	0.05	0.09	0.04
3	0.029	0.05	0.11	0.04
6	0.026	0.04	0.13	0.04
9	0.022	0.03	0.12	0.03
12	0.015	0.03	0.12	0.02
24	0.007	0.03	0.04	<0.01
28	<0.007	0.02	0.12	<0.01
32	<0.007	0.02	0.06	<0.01
48	<0.007	0.02	0.06	<0.01
72	<0.007	<0.01	0.04	<0.01
96	<0.007	<0.01	0.02	<0.01

人工
测试
Baxter得自中心
实验室的数据

患者2

02-0002

时间 (小时)	VWF:RCo (IU/mL)	VWF:Ag (IU/mL)	FVIII 活性 (IU/mL)	VWF:CBA (IU/mL)
筛选	<0.007	<0.01	0.03	<0.01
0	<0.007	<0.01	0.03	<0.01
0.25	0.044	0.04	0.12	0.04
0.5	0.041	0.04	0.13	0.04
1	0.041	0.03	0.14	0.05
3	0.031	0.03	0.18	0.03
6	0.022	0.02	0.18	0.02
9	0.015	0.02	0.16	0.02
12	0.007	0.02	0.14	0.01
24	<0.007	0.01	0.08	<0.01
28	<0.007	0.01	0.09	<0.01
32	<0.007	0.02	0.07	<0.01
48	<0.007	0.01	0.05	<0.01
72	<0.007	0.01	0.03	<0.01
96	<0.007	0.01	0.03	<0.01

人工
测试
Baxter得自中心
实验室的数据

患者1

02-0001

时间 (小时)	VWF:RCo (IU/mL)	VWF:Ag (IU/mL)	FVIII 活性 (IU/mL)	VWF:CBA (IU/mL)
筛选	<0.007	<0.01	0.03	<0.01
0	<0.007	<0.01	0.03	<0.01
0.25	0.043	0.05	0.10	0.04
0.5	0.036	0.06	0.08	0.04
1	0.036	0.05	0.09	0.04
3	0.030	0.05	0.11	0.03
6	0.028	0.04	0.13	0.03
9	0.021	0.03	0.13	0.02
12	0.020	0.04	0.13	0.02
24	<0.007	0.03	0.13	<0.01
28	<0.007	0.02	0.12	<0.01
32	<0.007	0.03	0.09	<0.01
48	<0.007	0.02	0.07	<0.01
72	<0.007	0.01	0.05	<0.01
96	<0.007	0.01	0.04	<0.01

人工
测试
Baxter得自中心
实验室的数据

图9

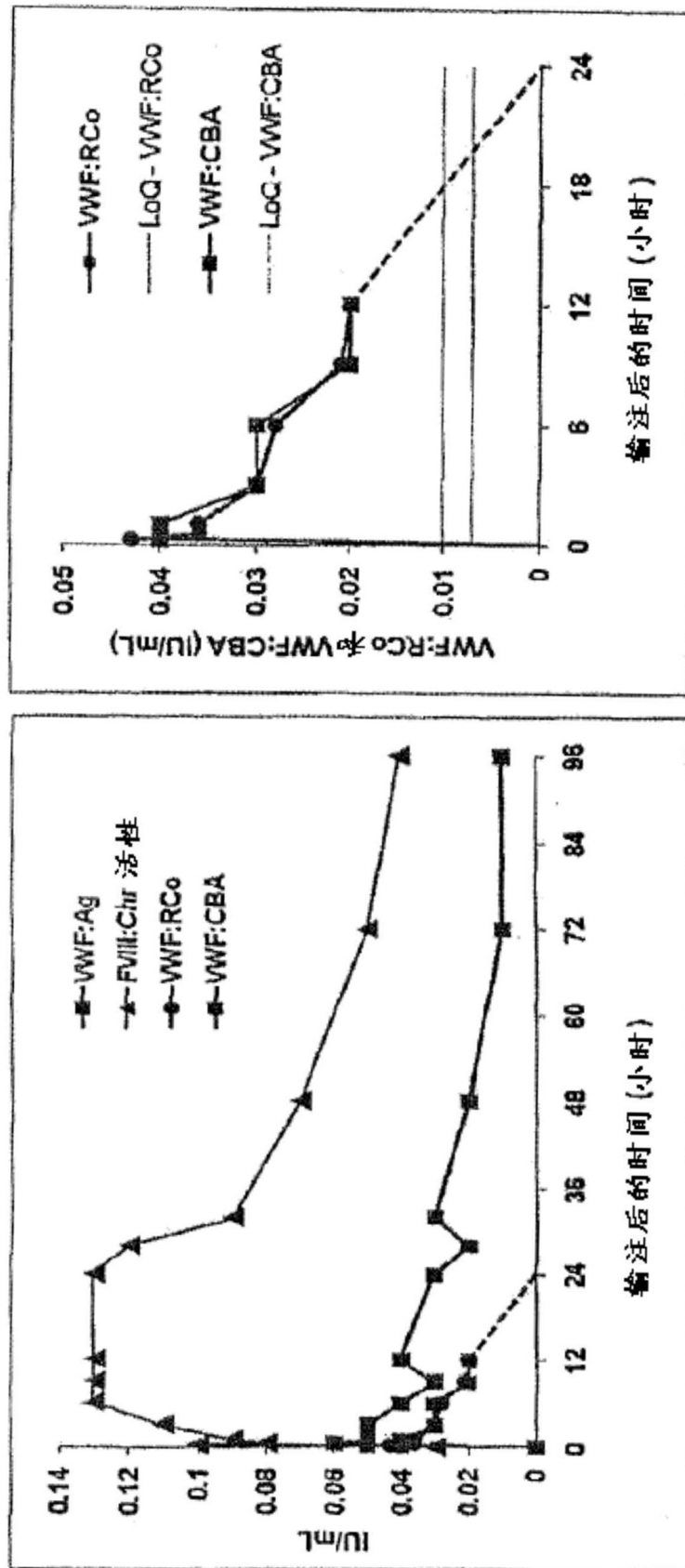


图10

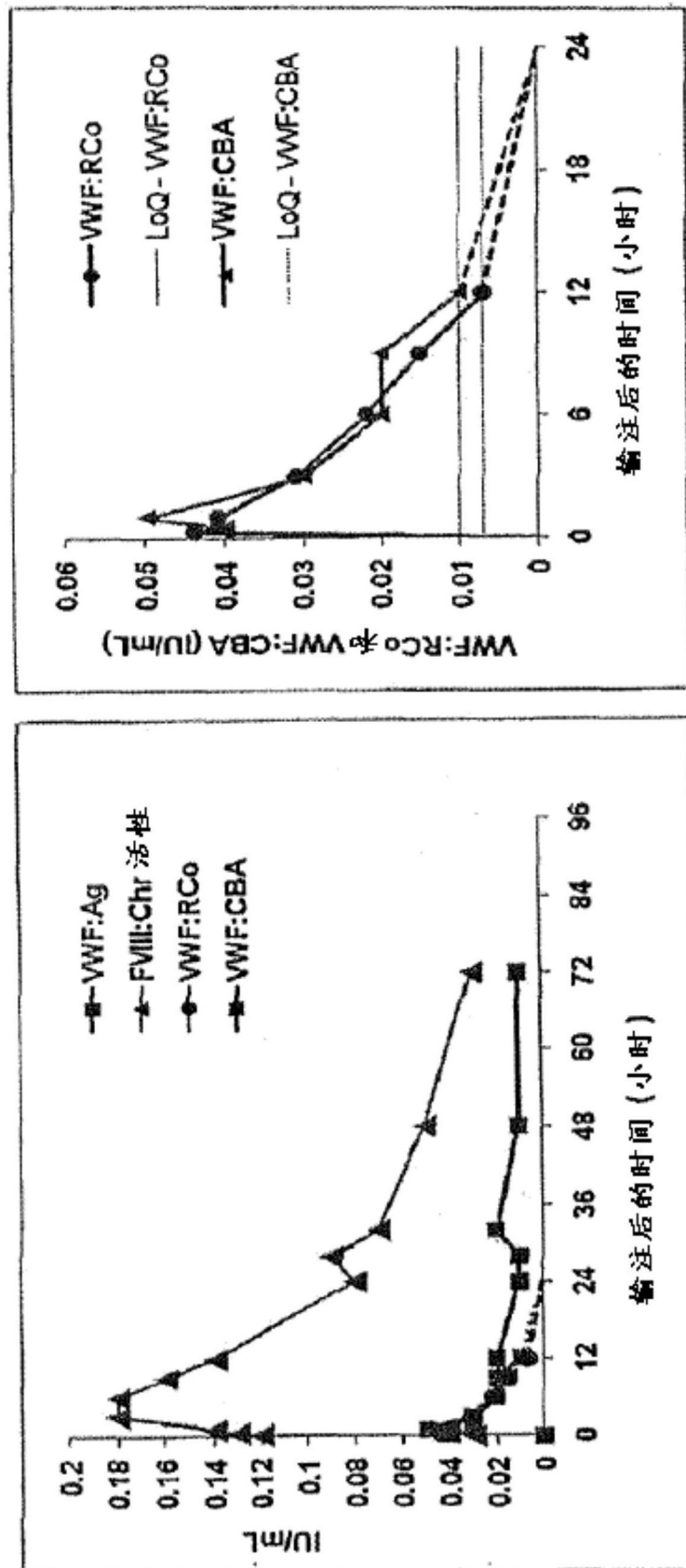


图11

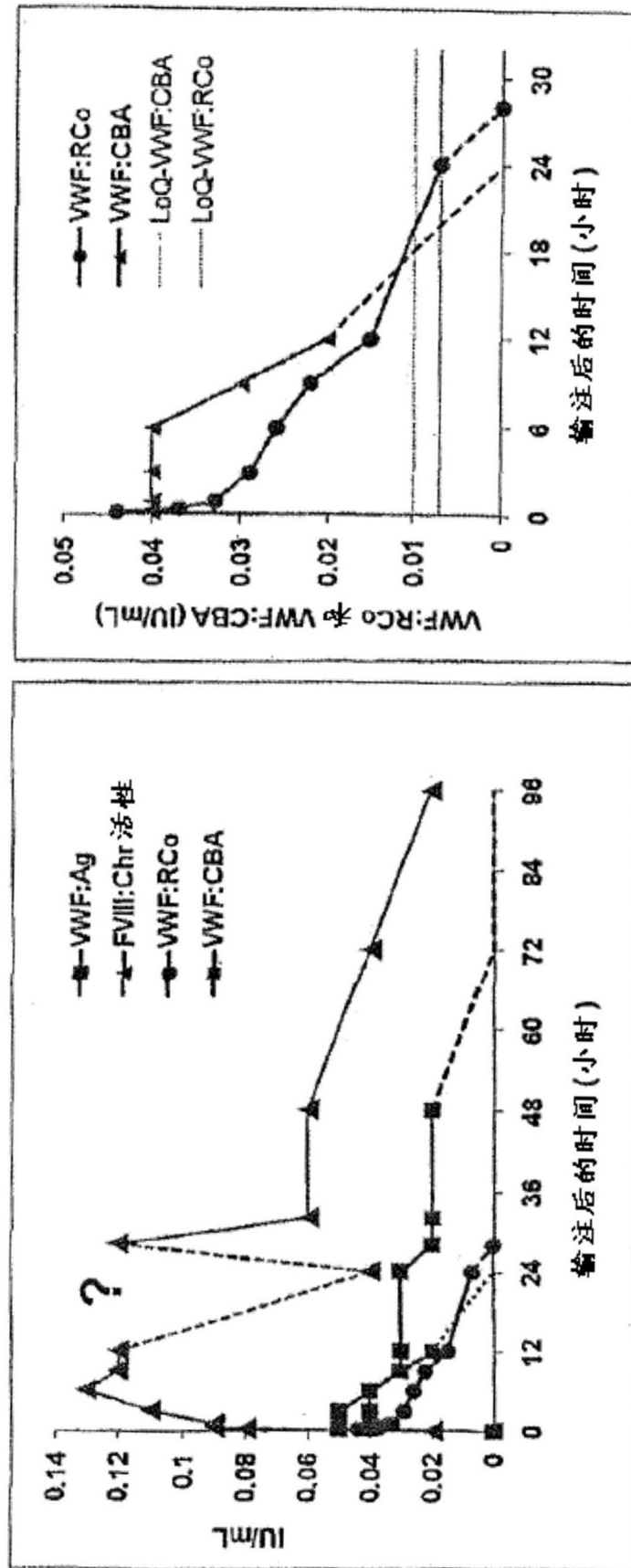


图12

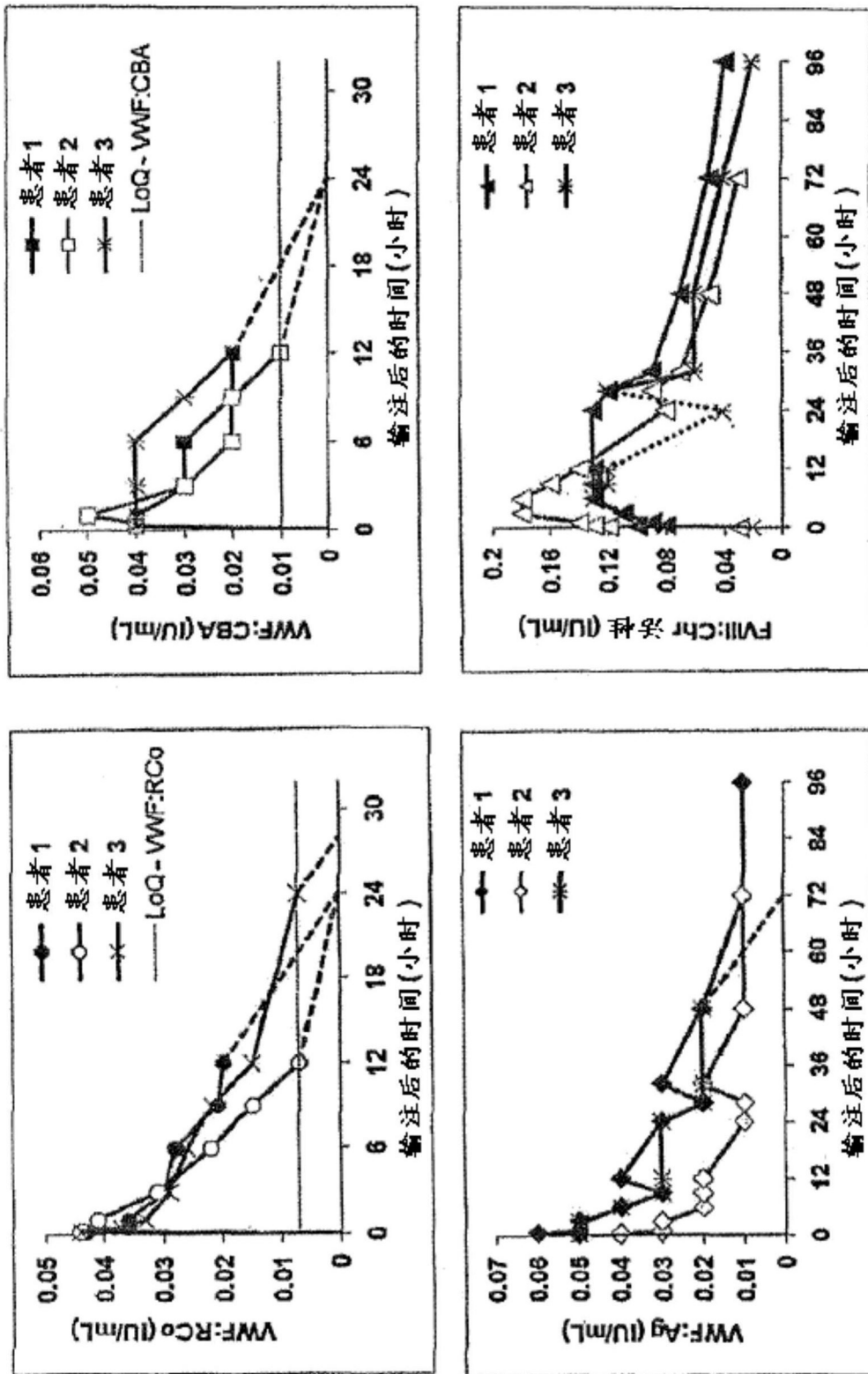


图13

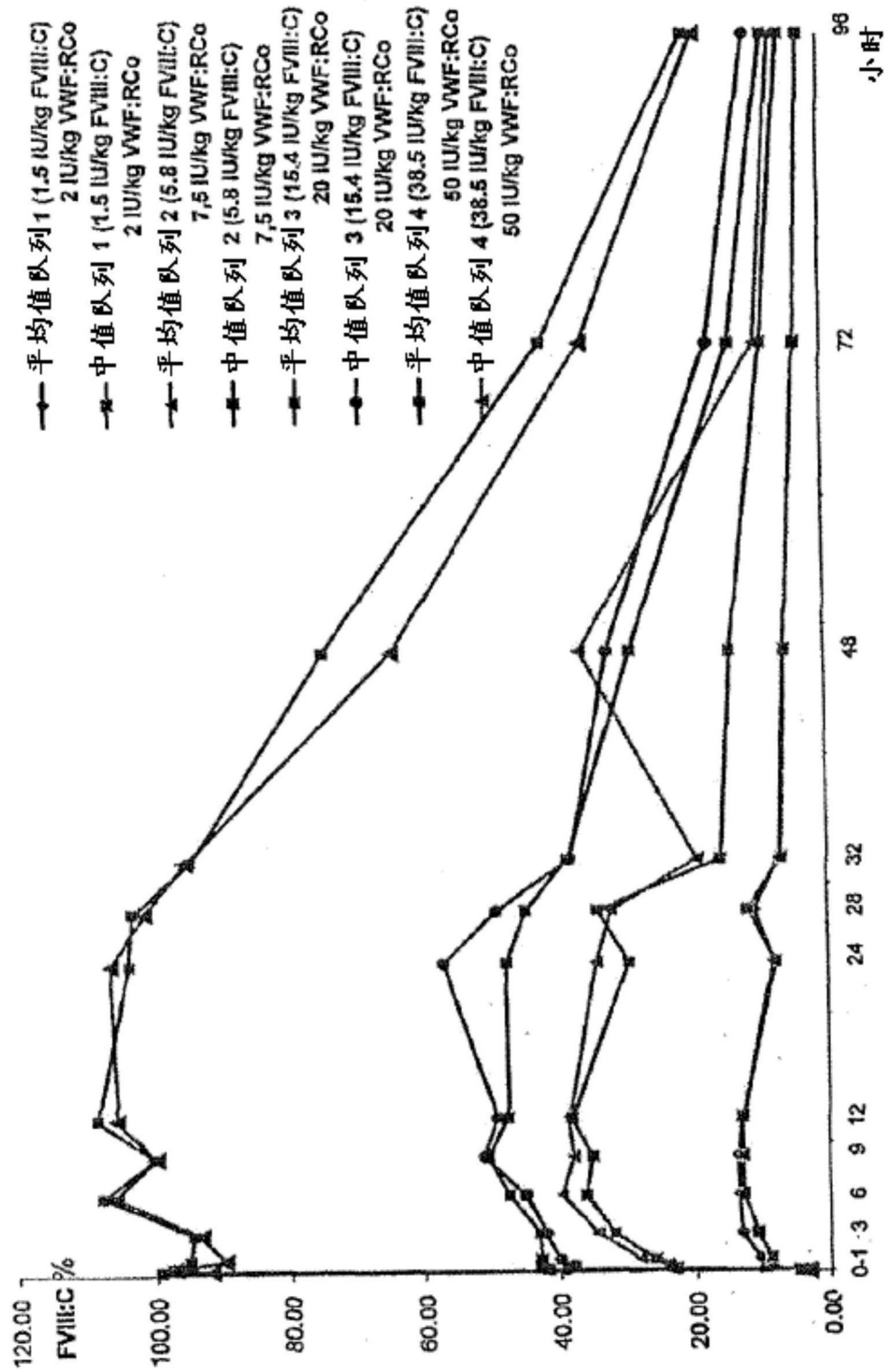


图14

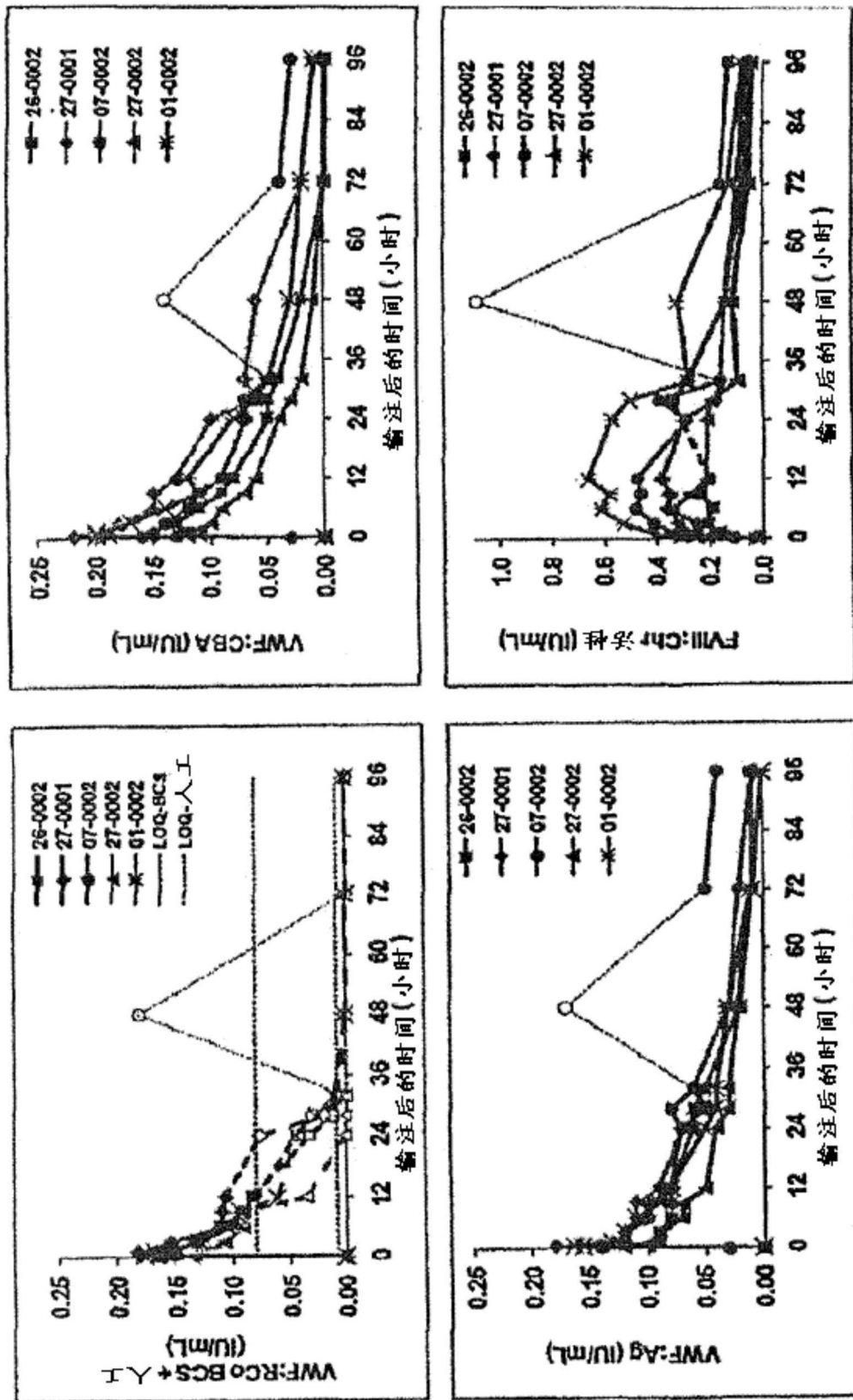


图15

队列	试验用 药品	参数	N	中值	中值的 90% CI	平均值	SD	CV (%)	GM
队列 2	rVFW/FVIII	AUC _{0-96h} [h*U/dL]	5	1380.01	988.16; 3010.68	1860.05	942.5	50.67	1677.47
		AUC _{0-inf} [h*U/dL]	5	1508.83	1056.99; 3072.84	1950.47	965.19	49.49	1766.01
		AUMC _{0-inf} [h ² *U/dL]	5	64518.47	33186.37; 126406.6	72917.08	41521.23	56.94	63274.8
		T _{1/2} [h]	5	22.86	17.81; 24.48	21.93	2.54	11.56	21.8
		MRT [h]	5	35.91	27.51; 42.73	36.22	6.08	16.78	35.79
		Cl [mL/kg/h]	5	0.53	0.24; 0.71	0.47	0.21	44.92	0.43
		V _{ss} [mL/kg]	5	17.12	9.26; 24	16.63	6.91	41.52	15.4
		C _{max} [U/dL]	5	34	32; 98	51.8	28.99	55.96	46.39
		T _{max} [h]	5	12.22	6.03; 48.07	21.15	17.1	80.87	16.27
		IR [(U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]	5	4.53	3.98; 13.11	6.86	3.93	57.33	6.11
		T _α [h]	1	32.57	NA	32.57	NA	NA	32.57
		T _β [h]	1	3207.83	NA	3207.83	NA	NA	3207.83

图16

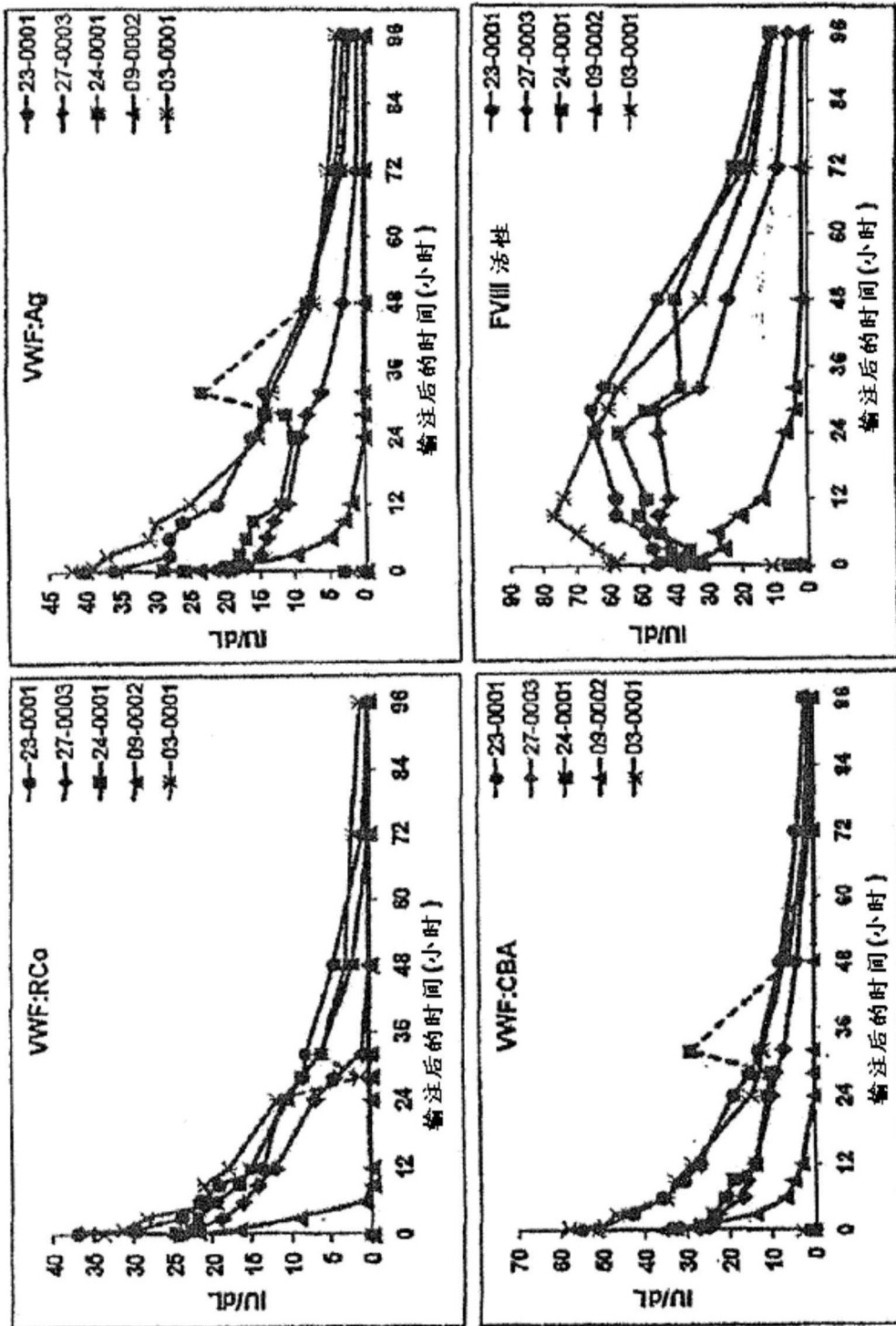


图17

队列	试验用 药品	参数	N	中值	中值的 90%CI	平均值	SD	CV (%)	GM
队列 3	rVFW/FVIII	AUC _{0-96h} [h*U/dL]	4	2745.17	2093.62; 3639.65	2805.91	635.05	22.63	2752.8
		AUC _{0-inf} [h*U/dL]	4	2858.66	2172.08; 3947.87	2959.32	740.27	25.01	2892.1
		AUMC _{0-inf} [h ² *U/dL]	4	100089.53	71254.38; 168025.02	109864.62	47247.29	43.01	102450.3 ₃
		T _{1/2} [h]	4	20.72	14.43; 25.93	20.45	5.19	25.36	19.94
		MRT [h]	4	37.53	25.97; 43.16	36.05	8.21	22.77	35.3
		Cl [mL/kg/h]	4	0.7	0.51; 0.95	0.72	0.18	25.34	0.7
		V ₈₈ [mL/kg]	4	25.32	18.9; 31.12	25.16	5.82	23.11	24.65
		C _{max} [U/dL]	4	57	42; 66	55.5	11.09	19.98	54.63
		T _{max} [h]	4	16.45	6.1; 28.48	16.87	10.9	64.6	13.95
		IR [(U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]	4	2.84	2.04; 3.31	2.75	0.58	20.9	2.71
		T _α [h]	0	NA					
		T _β [h]	0	NA					

图18

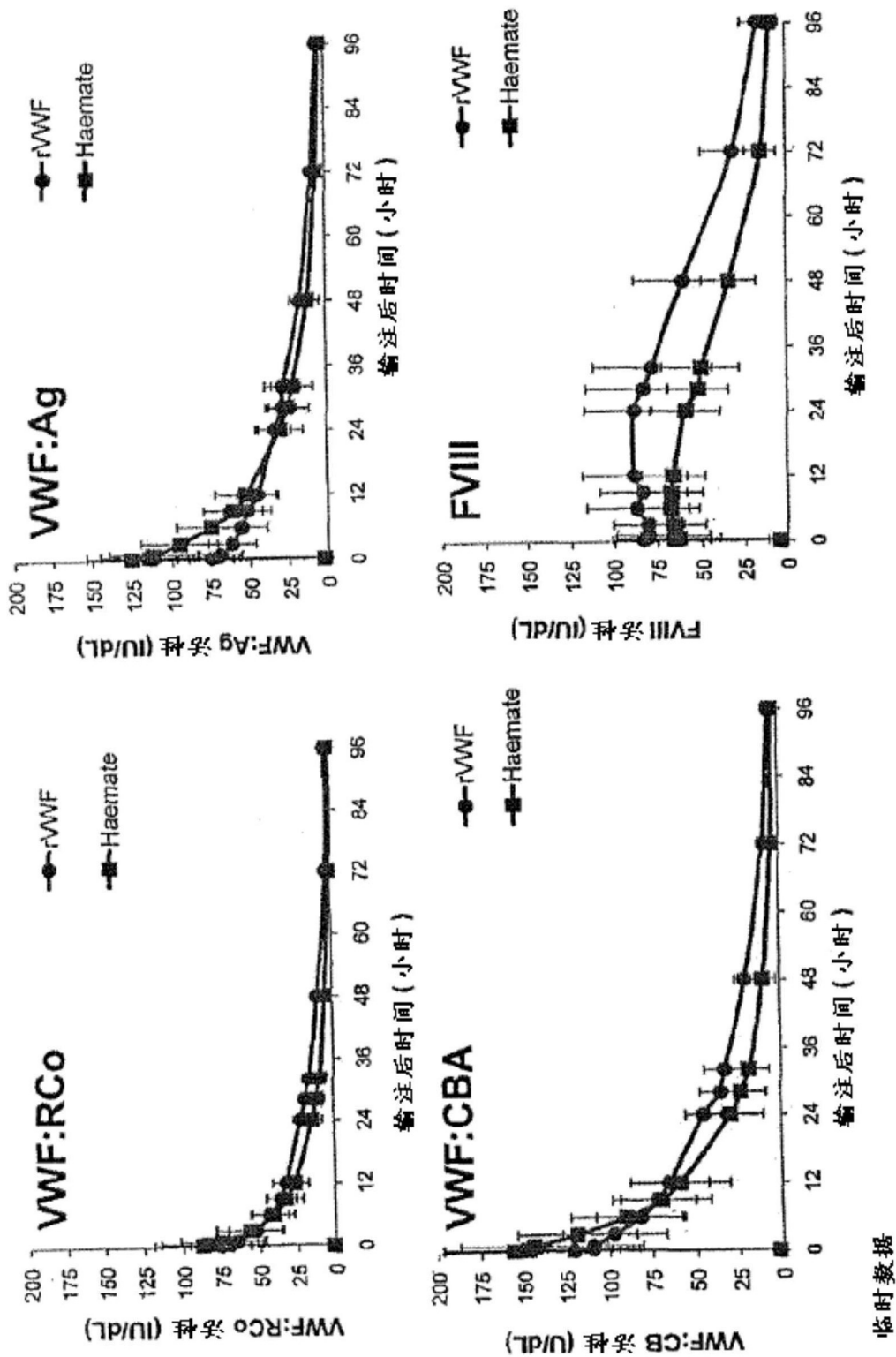


图19

队列	试验用 药品	参数	N	中值	中值的90% CI	平均值	SD	CV (%)	GM
队列 4A	rVWF/FVIII	AUC _{0-96h} [h*U/dL]	19	4895.54	4049.13; 5239.58	4882.21	1993.76	40.84	4162.04
		AUC _{0-inf} [h*U/dL]	19	5287.34	4321.1; 5913.43	5375.56	2380.4	44.28	4520.61
		AUMC _{0-inf} [h ² *U/dL]	19	198560.36	157848.13; 259396.51	233248.57	157945.3	67.72	155532.1 ⁴
		T _{1/2} [h]	18	24.39	21.41; 25.78	24.3	6.47	26.64	23.48
		MRT [h]	19	39.56	36.69; 43.32	38.92	12.43	31.93	34.06
		Cl [mL/kg/h]	19	0.95	0.85; 1.16	1.57	2.67	169.59	1.04
		V _{ss} [mL/kg]	19	37.27	32.42; 38.84	37.12	11.63	31.34	35.28
		C _{max} [U/dL]	19	90	85; 99	94.53	22.68	24	92.07
		T _{max} [h]	19	12.3	8.73; 24.22	15.94	11.01	69.07	9.14
		IR [(U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]	19	1.83	1.74; 2.01	2.07	0.82	39.39	1.97
	pdVWF/FVIII	T _α [h]	1	36.66	NA	36.66	NA	NA	36.66
		T _β [h]	1	182.27	NA	182.27	NA	NA	182.27
		AUC _{0-96h} [h*U/dL]	17	3061.61	2911.05; 4270.87	3185.02	1219.32	38.28	2943.65
		AUC _{0-inf} [h*U/dL]	17	3209.44	3026.55; 4394.81	3361.13	1350.1	40.17	3092.1
		AUMC _{0-inf} [h ² *U/dL]	17	100993.49	83515.77; 149061.17	118375.88	72364.04	61.13	99238.4
		T _{1/2} [h]	17	18.07	17.52; 21.59	19.1	5.13	26.84	18.46
	MRT [h]	17	30.33	27.68; 38.41	32.7	7.47	22.83	31.94	
	Cl [mL/kg/h]	17	1.73	1.56; 2.37	1.89	0.75	39.96	1.75	
	V _{ss} [mL/kg]	17	59.01	45.8; 67.85	58.24	17.15	29.44	55.94	
	C _{max} [U/dL]	17	71	58; 80	70.59	15.87	22.48	68.92	
	T _{max} [h]	17	6.63	3.25; 12.08	9.83	9.6	97.74	5.96	
	IR [(U/dL)/(U VWF: RCo/kg)]	17	1.17	1.14; 1.5	1.31	0.33	24.99	1.27	
	T _α [h]	5	26.03	0.66; 42.02	20.5	18.95	92.42	7.05	
	T _β [h]	5	81.94	24.3; 668.45	291.55	337.7	115.83	121.36	

图20

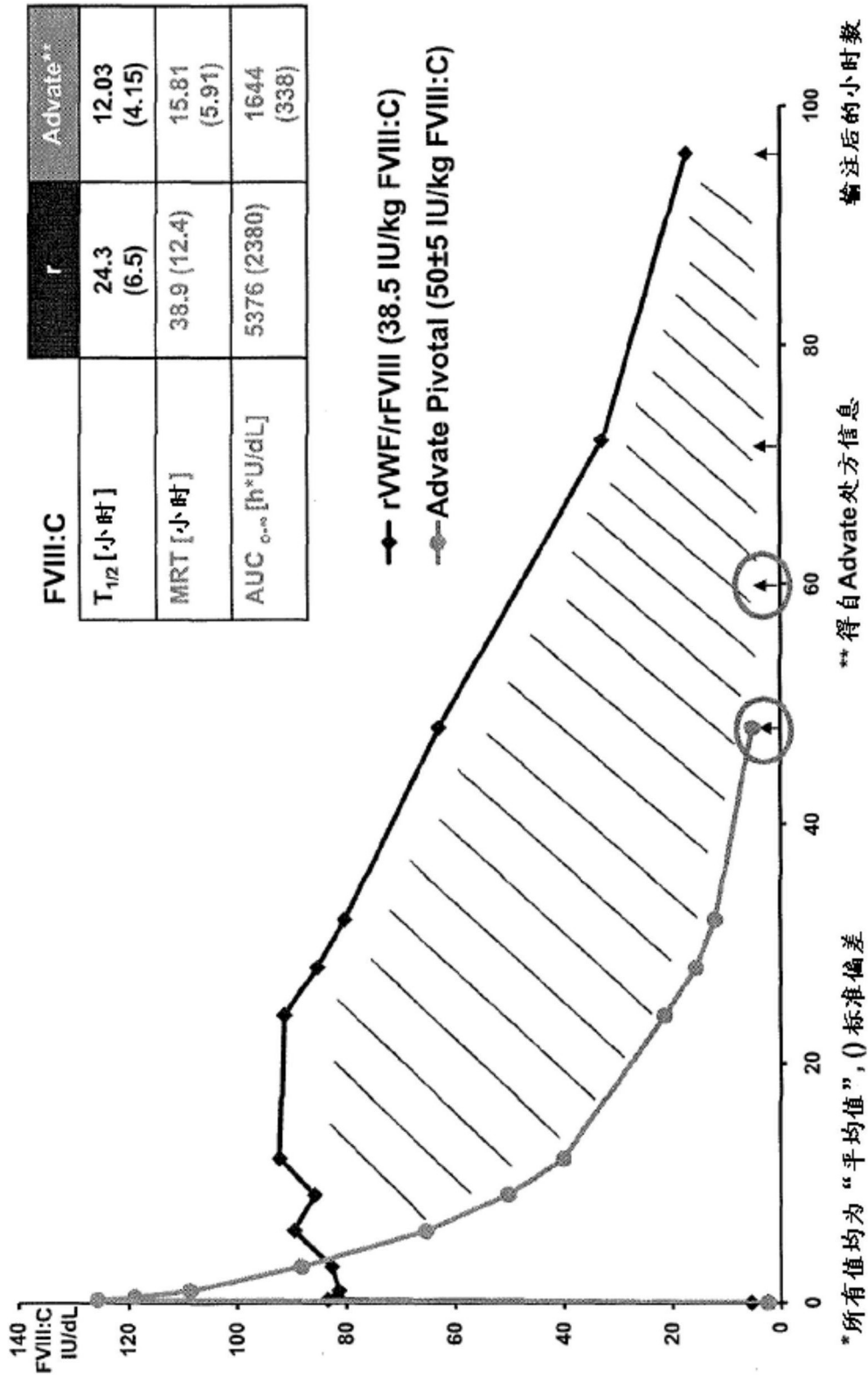


图21

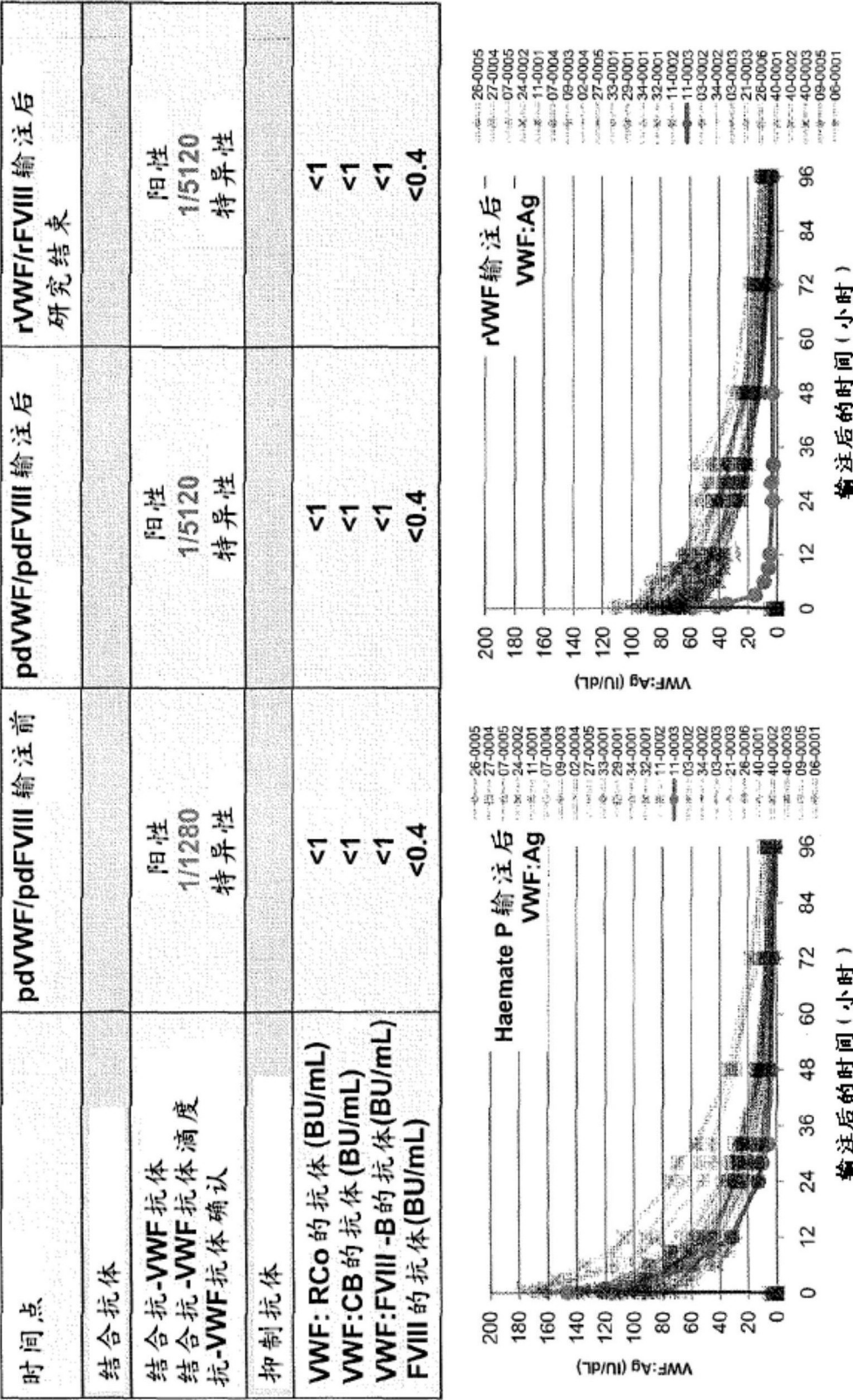


图22

Abstract: The present invention provides methods of treating coagulation disease, including hemophilia and von Willebrand disease by administering recombinant von Willebrand Factor alone or in combination with Factor VIII.