(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월18일
(11) 등록번호 10-2686680
(24) 등록일자 2024년07월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/34 (2006.01) *A61K 38/17* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 8/64* (2006.01)
A61K 8/65 (2006.01) *A61K 9/06* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61Q 13/00* (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01) *C07K 14/435* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 8/34 (2013.01)
A61K 38/1767 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7016480
(22) 출원일자(국제) 2018년11월08일
심사청구일자 2021년11월05일
(85) 번역문제출일자 2020년06월09일
(65) 공개번호 10-2020-0086328
(43) 공개일자 2020년07월16일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/080557
(87) 국제공개번호 WO 2019/092073
국제공개일자 2019년05월16일
(30) 우선권주장
17201049.8 2017년11월10일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
US05951506 A
WO2006008163 A1

(73) 특허권자
지보당 에스아
스위스 체하-1214 베르니에 슈멩 드 라 파르퓌므리 5
(72) 발명자
뢰머 린
독일 85521 오토브룬 강호퍼스트라세 15 베2
클라인 옌스
독일 82049 풀라흐 이 이자르탈 제프-마우더-베크 1
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

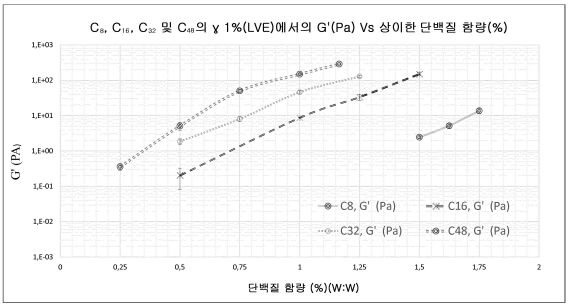
전체 청구항 수 : 총 22 항 심사관 : 이경철

(54) 발명의 명칭 **실크 알코올 제형**

(57) 요 약

본 발명은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 수성 제형의 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 포함하는 미용 조성물에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 8/64 (2013.01)
A61K 8/65 (2013.01)
A61K 9/06 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61Q 13/00 (2013.01)
A61Q 19/00 (2013.01)
C07K 14/43536 (2013.01)
(72) 발명자
메르발트 랄프
독일 80687 뮌헨 하우첸베르거 스트라세 20 뷔 813
네스바흐 크리스틴
독일 82065 바이어브룬 오베르딜러 스트라세 18 지보당 도이치랜드 게엠베하
슬로타 우테
독일 88212 라벤스부르크 슈첸스트라세 87

명 세 서

청구범위

청구항 1

구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형으로서,

상기 구조 단백질이 20 내지 140 kDa의 분자량을 갖고, 상기 구조 단백질이 2개 이상의 동일한 반복 단위를 포함하는 자가-조립 실크 단백질이고,

상기 알코올이 에탄올, 메탄올 및 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 반복 단위가 독립적으로, 서열번호 1의 서열을 갖는 모듈 C 또는 이의 변이체, 및 서열번호 2의 서열을 갖는 모듈 C^{Cys} 또는 이의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택되고,

각각의 상기 변이체가 각각의 기준 모듈 C 또는 C^{Cys} 에 대해 80% 이상의 서열 동일성을 갖는, 수성 제형.

청구항 2

제1항에 있어서,

60 내지 90 중량%의 알코올,

0.05 내지 5 중량%의 구조 단백질, 및

5 내지 39.95 중량%의 물

을 포함하는 수성 제형.

청구항 3

제1항에 있어서,

구조 단백질이 20 내지 95 kDa, 또는 30 내지 75 kDa의 분자량을 갖는, 수성 제형.

청구항 4

제1항에 있어서,

0.04 내지 30 Pa·s의 복합 점도를 갖는 수성 제형.

청구항 5

제1항에 있어서,

하이드로겔인 수성 제형.

청구항 6

제1항에 있어서,

실크 단백질이 재조합 실크 단백질인, 수성 제형.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서,

수성 제형이 화합물을 추가로 포함하되,

상기 화합물이 20 ℃에서 물 1 L 당 10 g 미만의 화합물의 수 용해도를 갖거나, 친유성(lipophilic)이거나, 유성(oily)이고,

상기 화합물이 약학 화합물, 세제 화합물, 미용 화합물, 화학 화합물(chemical compound) 및 착색 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 수성 제형.

청구항 9

구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형의 제조 방법으로서, 상기 제조 방법이

(i) 구조 단백질을 포함하는 수용액 및 알코올을 포함하는 수용액을 제공하는 단계; 및

(ii) 상기 수용액들을 혼합하여 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 수득하는 단계

를 포함하고,

상기 구조 단백질이 20 내지 140 kDa의 분자량을 갖고, 상기 구조 단백질이 2개 이상의 동일한 반복 단위를 포함하는 자가-조립 실크 단백질이고,

상기 알코올이 에탄올, 메탄올 및 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 반복 단위가 독립적으로, 서열번호 1의 서열을 갖는 모듈 C 또는 이의 변이체, 및 서열번호 2의 서열을 갖는 모듈 C^{Cys} 또는 이의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택되고,

각각의 상기 모듈 변이체가 각각의 기준 모듈 C 또는 C^{Cys} 에 대해 80% 이상의 서열 동일성을 갖는, 제조 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 방법이, 단계 (i)에 이어서, 알코올을 포함하는 수용액을 구조 단백질을 포함하는 수용액에 첨가하는 단계를 추가로 포함하되,

상기 알코올을 포함하는 수용액이 상기 구조 단백질을 포함하는 수용액에 하나의 동작으로 또는 한번에 첨가되거나, 10초 이내에 첨가되는, 제조 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

혼합이 (천천히) 교반함으로써 또는 회전시킴으로써 수행되는, 제조 방법.

청구항 12

제9항에 있어서,

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 수성 제형이 형성되는 제조 방법.

청구항 13

제9항에 있어서,

단계 (i)에서 제공된 구조 단백질을 포함하는 수용액, 단계 (i)에서 제공된 알코올을 포함하는 수용액, 또는 단계 (ii)의 혼합물에 화합물을 첨가하는 단계를 추가로 포함하되,

상기 화합물이 20 ℃에서 물 1 L 당 10 g 미만의 화합물의 수 용해도를 갖거나, 친유성이거나, 유성이고,

상기 화합물이 약학 화합물, 세제 화합물, 미용 화합물, 화학 화합물 및 착색 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 14

제9항 내지 제11항 및 제13항 중 어느 한 항에 따른 제조 방법에 의해 수득가능한, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형.

청구항 15

(i) 제1항 내지 제6항 및 제8항 중 어느 한 항에 따른, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 제공하는 단계; 및

(ii) 단계 (i)에서 제공된 수성 제형으로부터 제품을 형성하는 단계

를 포함하는, 제품의 제조 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 방법이, 단계 (i)에서 제공된 수성 제형 또는 단계 (ii)에서 형성된 제품에 화합물을 첨가하는 단계를 추가로 포함하되,

상기 화합물이 20 ℃에서 물 1 L 당 10 g 미만의 화합물의 수 용해도를 갖거나, 친유성이거나, 유성이고,

상기 화합물이 약학 화합물, 세제 화합물, 미용 화합물, 화학 화합물 및 착색 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 17

제15항에 따른 제조 방법에 의해 수득가능한 제품.

청구항 18

제1항 내지 제6항 및 제8항 중 어느 한 항에 따른, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 포함하는 미용 조성물.

청구항 19

화합물의 보호를 위해,

화합물의 지속된 또는 제어된 방출을 위해,

화합물의 체류 시간의 연장을 위해, 또는

20 ℃ 에서 물 1 L 당 10 g 미만의 화합물의 수 용해도를 갖거나, 친유성이거나 유성인 화합물의 제형화를 위해,

제1항 내지 제6항 및 제8항 중 어느 한 항에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 사용하는 방법으로서,

상기 화합물이 약학 화합물, 세제 화합물, 미용 화합물, 화학 화합물 및 착색 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 20

제14항에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 포함하는, 미용 조성물.

청구항 21

화합물의 보호를 위해,

화합물의 지속된 또는 제어된 방출을 위해,

화합물의 체류 시간의 연장을 위해, 또는

20 ℃에서 물 1 L 당 10 g 미만의 화합물의 수 용해도를 갖거나, 친유성이거나, 유성인 화합물의 제형화를 위해,

제14항에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 사용하는 방법으로서,

상기 화합물이 약학 화합물, 세제 화합물, 미용 화합물, 화학 화합물 및 착색 화합물로 이루어진 군으로부터 선

택되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제6항 및 제8항 중 어느 한 항에 따른, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 포함하는, 약학 제형.

청구항 23

제14항에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 포함하는, 약학 제형.

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 수성 제형의 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 포함하는 미용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 천연 구조 단백질, 예컨대 실크 단백질의 용도, 특히 거미 또는 누에(*Bombyx mori*)로부터의 실크 단백질의 용도는 주지되어 있고, 미용 분야에서 광범위하게 실시되었다. 실크를 포함하는 미용 제형은, 예를 들어, 수분 관리 및 피부 보호를 제공한다. 특히, 실크는 수화물에 대한 천연 습윤제로서 작용하고, 더 부드럽고 매끈한 피부 감촉을 남기도록 피부를 컨디셔닝한다. 실크는 피부 상에 천연 층을 형성하여 보호되고 영양분이 잘 공급된 피부를 남긴다. 헤어 케어 제형에서, 이것은 또한 모발을 더 매끄럽게 하고 영양분을 공급할 뿐만 아니라 지속적인 광택을 유지하는 데 도움을 준다.

[0003] 이의 양호한 허용성에 기인하여, 구조 단백질 제형, 예컨대 실크 단백질 제형은 또한, 예를 들어, 약학 또는 미용 화합물을 제형화시키는 기본 제형으로서 사용되어 약학 또는 미용 조성물을 생성할 수 있다. 그러나, 수성 구조 단백질 용액, 예컨대 수성 실크 단백질 용액에 의한 오일과 같은 수난용성 화합물의 제형화는 일반적으로 가능하지 않다. 이와 달리, 수난용성 화합물은 알코올을 포함하는 용액과 혼합될 수 있다. 그러나, 구조 단백질, 예컨대 실크 단백질은 알코올을 포함하는 용액에 일반적으로 가용성이지 않다.

[0004] 따라서, 기본 물질로서 실크 단백질과 같은 구조 단백질, 및 첨가제로서 수용성, 수난용성 및 수불용성 화합물을 포함하는 제형의 제조를 위한 효과적이고 값싼 공정에 대한 요구가 존재한다. 상기 제형은 약학 및 미용 분야에 사용될 수 있다.

[0005] 놀랍게도, 본 발명자들은 구조 단백질, 예컨대 실크 단백질, 및 알코올을 포함하는 제형을 생산하는 제조 방법을 제공할 수 있었다. 상기 제형은 수용성, 수난용성 및 수불용성 화합물의 제형화를 위해 사용될 수 있다. 본 발명자들은 또한 구조 단백질, 예컨대 실크 단백질, 및 알코올을 포함하는 제형을 제공할 수 있다.

발명의 내용

[0006] 제1 양상에서, 본 발명은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형에 관한 것이다.

[0007] 제2 양상에서, 본 발명은 (i) 구조 단백질을 포함하는 수용액 및 알코올을 포함하는 수용액을 제공하는 단계; 및 (ii) 상기 수용액을 혼합하여, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 수득하는 단계를 포함하는, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형의 제조 방법에 관한 것이다.

[0008] 제3 양상에서, 본 발명은 제2 양상의 방법에 의해 수득가능한 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형에 관한 것이다.

[0009] 제4 양상에서, 본 발명은 (i) 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 제공하는 단계; 및 (ii) 단계 (i)에서 제공된 제형으로부터 제품을 형성하는 단계를 포함하는, 제품의 제조 방법에 관한 것이다.

[0010] 제5 양상에서, 본 발명은 제4 양상의 방법에 의해 수득가능한 제품에 관한 것이다.

[0011] 제6 양상에서, 본 발명은 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 또는 제5 양상에 따른 제품을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0012] 제7 양상에서, 본 발명은 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 또는

제5 양상에 따른 제품을 포함하는 미용 조성물에 관한 것이다.

[0013] 제8 양상에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 또는 제5 양상에 따른 제품에 관한 것이다.

[0014] 제9 양상에서, 본 발명은 화합물의 보호를 위한, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 또는 제5 양상에 따른 제품의 용도에 관한 것이다.

[0015] 제10 양상에서, 본 발명은 화합물의 지속적 또는 제어된 방출을 위한, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 또는 제5 양상에 따른 제품의 용도에 관한 것이다.

[0016] 제11 양상에서, 본 발명은 화합물의 체류 시간의 연장을 위한, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 또는 제5 양상에 따른 제품의 용도에 관한 것이다.

[0017] 제12 양상에서, 본 발명은 수난용성, 수불용성, 친유성 또는 유성 화합물의 제형화를 위한, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 또는 제5 양상에 따른 제품의 용도에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0018] 하기 도면 및 실시예는 단지 본 발명을 설명하기 위한 것이고, 어떠한 방식으로도 첨부된 청구범위에 의해 지시된 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

도 1은 좌로부터 우로 C_8, C_{16}, C_{32} 및 C_{48} 실크 하이드로겔의 상이한 단백질 함량(%)에 대한 γ 1%(LVE)에서의 평균 값 G'(Pa)를 도시한다. 샘플은 3회 측정되었다[C_8: 1.5 내지 1.75%(w/w)의 단백질 농도, C_{16}: 0.5 내지 1.5%(w/w)의 단백질 농도, C_{32}: 0.5 내지 1.25%(w/w)의 단백질 농도, C_{48}: 0.25 내지 1,17%(w/w)의 단백질 농도]. 단백질 농도의 증가가 단백질의 복합 점도의 증가를 야기하고, 단백질의 분자량의 증가가 단백질의 복합 점도의 증가를 야기함을 확인할 수 있다.

도 2는 시험 스트립으로의 방향제의 적용 후 10분, 20분, 30분, 60분 및 80분에, 0.25% 구조 C_{16} 단백질(SSP)을 갖는 조성물, 0.25% 다이프로필렌글리콜(Dipro), 0.25% 테고소프트(Tegosoft) M(Tego) 또는 음성 대조군(Neg.)을 포함하는 조성물에 의해 방출된 방향제 펜에틸에탄올의 26명의 시험 인간에 의해 측정된 전송 강도(sent intensity)를 도시한다. 구조 단백질(SSP)을 갖는 조성물에 의해 방출된 전송 강도는 다이프로필렌글리콜(Dipro), 테고소프트 M(Tego) 또는 음성 대조군(Neg.)을 포함하는 조성물에 의해 방출된 방향제의 전송 강도보다 유의하게 높다. 다이프로필렌글리콜(Dipro), 테고소프트 M(Tego) 또는 음성 대조군(Neg.)을 갖는 조성물에 의한 방출과 비교되는 구조 단백질(SSP)을 갖는 조성물의 10분 후 방향제의 더 높은 방출은 화합물의 지속된 방출을 반영한다.

도 3은 본 발명에 기술된 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 제조하는 세 가지 옵션을 도시한다. 옵션 1: 구조 단백질을 포함하는 수용액 및 알코올을 포함하는 수용액이 제공되고, 알코올을 포함하는 수용액이 구조 단백질을 포함하는 수용액에 첨가된다. 옵션 2: 구조 단백질을 포함하는 수용액 및 알코올을 포함하는 수용액이 제공되고, 알코올을 포함하는 수용액 및 구조 단백질을 포함하는 수용액이 동시에 함께 합쳐지고/지거나 조합된다. 옵션 3: 구조 단백질을 포함하는 수용액 및 알코올을 포함하는 수용액이 제공되고, 알코올을 포함하는 수용액이 구조 단백질을 포함하는 수용액에 의해 언더코팅(undercoating)되고/되거나 언더레이어링(underlayering)된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 정의

[0020] 이하, 본 발명을 상세히 기술하기 전에, 본 발명은, 변할 수 있으므로, 본원에 기술된 특정 방법론, 프로토콜 및 시약으로 제한되지 않는다. 이것은 또한 본원에 사용된 용어가 단지 특정 양태를 기술하기 위한 목적이고, 첨부된 청구범위에 의해서만 제한되는 본 발명의 범주를 제한하려는 의도가 아님이 이해되어야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0021] 바람직하게는, 본원에 사용된 용어는 문헌["A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)", Leuenberger, H.G.W, Nagel, B. and Koelbl, H. eds. (1995), Helvetica Chimica Acta,

CH-4010 Basel, Switzerland]에 기술된다.

[0022] 여러 문헌이 본원의 문맥 전반에 걸쳐 인용된다. 상기 또는 하기의 본원에 인용된 각각의 문헌[예컨대, 모든 특허, 특허출원, 과학 문헌, 제조사의 명세서, 설명서, 젠뱅크(GenBank) 수탁번호 서열 기탁 등]은 이의 전문이 본원에 참조로 혼입된다. 어떤 것도 본 발명이 선행 발명에 의해 이러한 개시내용보다 앞설 자격이 없음을 인정한 것으로 간주되어서는 안된다. 상기 혼입된 문헌의 정의 또는 교시와 본원에 인용된 정의 또는 교시가 상충되는 경우, 본원의 문맥이 우선한다.

[0023] 용어 "포함하다" 또는 변형, 예컨대 본 발명에 따른 "포함하다" 또는 "포함하는"은 임의의 다른 정수 또는 정수의 군을 배제하지 않고 언급된 정수 또는 정수의 군을 포함함을 의미한다. 본 발명에 따른 용어 "본질적으로 이루어진"은, 언급된 정수에 실질적으로 영향을 주거나 이를 변경하는 변형 또는 다른 정수를 배제하지 않으면서, 언급된 정수 또는 정수의 군을 포함함을 의미한다. 용어 "로 이루어진" 또는 변형, 예컨대 본 발명에 따른 "이루어지다"는 언급된 정수 또는 정수의 군의 포함 및 임의의 다른 정수 또는 정수의 군의 배제를 의미한다.

[0024] 본 발명을 기술하는 문맥(특히, 청구범위의 문맥)에서 사용된 단수형 용어 및 유사한 언급은, 본원에 달리 지시되거나 문맥상 명백히 부정되지 않는 한, 단수형 및 복수형 둘 다를 포괄하는 것으로 간주되어야 한다.

[0025] 본원에 사용된 용어 "수성 제형"은 투명한 외관을 갖는 제형을 지칭한다. 이것은 가시적인 응집물 및/또는 침전물을 포함하지 않는다. 상기 가시적인 응집물 및/또는 침전물은 통상적으로 혼탁을 유발한다. 본원에 사용된 용어 "수성 제형"은 또한 구조 단백질의 섬유성 복합체를 포함하는 균질한 제형을 지칭하고, 이때 구조 단백질은 수성 제형에 균질하게 분포된다. 상기 섬유성 복합체에서, 구조 단백질은 서로 배향되고/되거나 결합된다. 구조 단백질의 상기 섬유성 복합체는 수성 제형에서 구조 단백질의 자가-조립에 의해 형성될 수 있다. 자가-조립의 상기 기전은 구조 단백질 사이의 공유 및/또는 비-공유 상호작용을 포함할 수 있다.

[0026] 바람직한 양태에서, 수성 제형은 수성 겔, 특히 하이드로겔이다. 더욱 바람직한 양태에서, 수성 제형은 유동가능한 또는 유동불가능한 하이드로겔이다. 더욱 바람직한 다른 양태에서, 수성 제형은 수성 분산액이다. 더욱 바람직한 다른 양태에서, 수성 분산액은 액체, 점성, 겔-형 또는 고체 상태이다. 투명한 외관의 존재는 광학 밀도의 측정에 의해 측정될 수 있다.

[0027] 이와 대조적으로, 혼탁한 수성 제형은 가시적인 응집물 및/또는 침전물을 포함한다. 본원에 포함된 구조 단백질은 확산되고 비배향된 응집을 나타낸다. 이들은 주로 임의 배향을 갖고, 섬유성이 아니다.

[0028] 본원에 사용된 용어 "유동가능한 하이드로겔"은 유동하거나 유동화될 수 있는 하이드로겔을 지칭한다. 바람직한 양태에서, 하이드로겔은 액체 상태이다.

[0029] 본원에 사용된 용어 "유동불가능한 하이드로겔"은 유동하거나 유동화될 수 없는 제형을 지칭한다. 바람직한 양태에서, 하이드로겔은 고체 상태이다.

[0030] 하이드로겔의 유동성은, 예컨대 유동학 또는 점도 측정에 의해, 당업자에 의해 용이하게 측정될 수 있다. 유동성 측정은 바람직하게는 표준 조건(25℃) 하에 수행되었다.

[0031] 생체적합성, 생체분해성 및 낮은 면역원성에 기인하여, 구조 단백질은, 필름, 코팅, 섬유, 다공성 구조, 예컨대 스캐폴드 또는 포말, 입자, 캡슐 또는 겔, 예컨대 하이드로겔과 같은 형태로 가공될 때, 다양한 적용례에 대한 높은 잠재력을 갖는다. 예를 들어, 구조 단백질의 농도가 특정 역치 미만인 경우, "입자"는 조핵 및 성장에 의해 형성될 수 있다. "섬유"는 섬유를 수용액(방사 용액)으로부터 방사함으로써 수득될 수 있다. "필름"은 용매의 단순한 증발에 의해 수득될 수 있다. 포로겐이 구조 단백질 용액에 도입되고, 용액이 후속적으로 증발되는 경우, 다공성 구조, 예컨대 "스캐폴드" 또는 "포말"이 생성될 수 있다.

[0032] 본원에 사용된 용어 "하이드로겔"은 구조 단백질의 농도가, 액체 성분이 부동태화되는 연속적인 네트워크를 구축하기에 충분히 높은 경우에 형성되는 구조를 지칭한다. 상기 네트워크는 바람직하게는 실크 하이드로겔의 기초를 제공하는 구조 단백질의 자가-조립에 의해 형성된다. 특히, 하이드로겔은 구조 단백질의 친수성 중합체 네트워크이다. 상기 네트워크는 구조 단백질 사이의 화학적 및/또는 물리적 상호작용에 의해 안정화된다. 네트워크는 부동태화된 수성 상을 통해 분산된다. 하이드로겔의 친수성 및 안정성은 용해 없이 물의 침투 및 흡수(팽창)를 가능하게 하여, 3-차원(3D) 구조 및 기능을 유지한다. 하이드로겔은 다양한 생체의학, 생물학, 약학 또는 미용 적용례를 위한 우수한 물질 후보군이다. 이러한 적용례는 비제한적으로, 약물 및 미용 화합물 전달 비히클을 포함한다.

[0033] 본원에 사용된 용어 "구조 단백질"은 아미노산으로 만들어진 반복 단위/반복 빌딩 블록을 포함하는 임의의 단백

질을 지칭한다. 구조 단백질은 바람직하게는 자가-조립 능력을 갖는다. 특히, 구조 단백질은 수성 제형, 예컨대 하이드로겔에서 섬유성 단백질 복합체를 형성할 수 있다. 구조 단백질은 실크 단백질, 케라틴, 콜라겐 및 엘라스틴으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 구조 단백질은 바람직하게는 재조합 단백질이다. 구조 단백질이, 실크 단백질, 예컨대 거미 실크 단백질인 것이 특히 바람직하다. 본 발명에 사용될 수 있는 실크 단백질의 예시적인 제조 방법은 국제 공개공보 제WO 2006/008163호 및 제WO 2011/120690호에 사용될 수 있다.

[0034] 용어 "단백질" 및 "폴리펩티드"는 본 발명의 문맥에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. 이들은 아미노산의 펩티드-연결된 장쇄, 예컨대 40개 이상의 아미노산 길이의 쇄를 지칭한다.

[0035] 본원에 사용된 용어 "실크 단백질"은 다른 단백질과 비교하여, 아주 비정상적인 아미노산 조성물을 나타내는 단백질을 지칭한다. 특히, 실크 단백질은 대량의 소수성 아미노산, 예컨대 글리신 또는 알라닌을 갖는다. 또한, 실크 단백질은, 특히 이의 큰 코어 도메인에서, 매우 반복적인 아미노산 서열 또는 반복 단위(반복적인 단위, 모듈)를 함유한다.

[0036] DNA 분석을 기준으로, 모든 실크 단백질이 별개의 더 짧은 펩티드 모티프의 제한된 집합을 추가로 포함하는 반복 단위의 쇄인 것으로 나타났다. 표현 "펩티드 모티프" 및 "공통 서열"은 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. 일반적으로, 실크 공통 서열은 4개의 주요 카테고리로 분류될 수 있다: GPGXX, GGX, A_x 또는 $(GA)_n$ 및 스페이서. 실크 단백질에서 펩티드 모티프의 이러한 카테고리는 구조적인 역할을 할당하였다. 예를 들어, GPGXX 모티프는 아마도 탄성을 제공하는 β-턴 나선에 관여한다. GGX 모티프는 글리신-강화 3_1-헬릭스의 원인인 것으로 공지된다. GPGXX 및 GGX 모티프는 둘 다 결정질 영역을 연결하는 비정형 매트릭스의 형성에 관여하는 것으로 여겨진다. 알라닌-풍부 모티프는 전형적으로 6 내지 9개의 잔기를 함유하고, 결정질 β-시트를 형성하는 것으로 밝혀졌다. 스페이서는 전형적으로 하전된 기를 함유하고, 반복된 펩티드 모티프를 클러스터로 분리한다. 실크 단백질은 자가-조립을 수행할 수 있다. 바람직하게는, 실크 단백질은 거미 실크 단백질이다. 더욱 바람직하게는, 실크 폴리펩티드, 예컨대 거미 실크 단백질은 재조합 단백질이다.

[0037] 본원에 사용된 용어 "자가-조립"은, 비록 외부 인자가 자가-조립의 속도 및 성질에 영향을 줄 수 있더라고, 외부 지시 또는 트리거 없이, 기존 단백질의 혼란된 시스템이 단백질 자체 중에서 특이적인 국소 상호작용(예컨대, 반 더 발스 힘, 친수성 상호작용, 수소 결합, 및/또는 염-가교 등)의 결과로서 조직화된 구조 또는 패턴을 형성하는 공정을 지칭한다. 이는 특히 2개 이상의 혼란된 및/또는 비폴딩된 단백질이 접촉할 때, 이들이 서로 상호작용하고, 결과적으로 3차원 구조를 형성함을 의미한다. 자가-조립 중에 혼란된 시스템으로부터 조직된 구조 또는 패턴으로의 변화는 유체 상태로부터 젤라틴/겔-형 및/또는 고체 상태로의 전이 및 상응하는 점도 증가에 의해 특징지어진다. 유체 상태로부터 젤라틴/겔-형 상태로의 전이가, 예를 들어, 광학 측정 또는 유동학에 의해 모니터링될 수 있다. 이러한 기술은 당업자에게 공지되어 있다. 이러한 기술은 유체 상태로부터 고체 상태로의 전이, 예를 들어, 광학 방법을 사용하여 모니터링될 수 있다.

[0038] 본원에 사용된 용어 "제품"은 수성 제형으로부터 제조될 수 있는 임의의 물체를 지칭한다. 제품은 겔, 예컨대 하이드로겔, 필름, 입자, 캡슐, 섬유, 및 다공성 구조, 예컨대 스캐폴드 또는 포말로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0039] 본원에 사용된 용어 "화합물"은 본 발명에 사용될 수 있는 목적을 갖는 임의의 화합물, 예컨대 대상/환자에게 전달될 수 있는 화합물을 지칭한다. 화합물은 약학 화합물, 예컨대 약물, 미용 화합물, 예컨대 방향제, 향미제, 화학 화합물, 세제 화합물, 착색 화합물, 예컨대 염료, 영양소 및 식이 보충제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "약학 화합물"은 병리학적 상태, 예컨대 질병 또는 질환의 치료, 치유, 예방, 방지 또는 전달에 사용될 수 있거나, 신체적, 심적 또는 정신적 복지를 달리 강화시킬 수 있는 임의의 생물학 또는 화학 물질, 특히 약리학, 대사 또는 면역학 물질을 지칭한다. 따라서, 본 발명의 문맥에서 지시되는 용어 "약학 화합물"은 치료, 진단 또는 예방 효과를 갖는 임의의 화합물을 포함한다. 예를 들어, 약학 화합물은 조직 성장, 세포 정상, 세포 분화에 영향을 주거나 참여하는 화합물, 면역 반응과 같은 생물학적 작용을 자극할 수 있는 화합물, 또는 하나 이상의 생물학적 과정에서 임의의 다른 역할을 할 수 있는 화합물일 수 있다. 바람직하게는, 약학 화합물은 항-미생물 화합물, 예컨대 항균 화합물(예컨대, 항생제), 항-바이러스 화합물 또는 항-진균 화합물, 면역억제 화합물, 항-염증 화합물, 항-알러지 화합물, 항-응고제, 항-류마티스 화합물, 항-건선 화합물, 진정 화합물, 근육 완화제, 항-편두통 화합물, 항-우울증, 방충제, 성장 인자, 호르몬, 호르몬 길항제, 산화방지제, 단백질, 예컨대 당단백질, 지단백질 또는 효소(예컨대, 히알루로니다제), 다당류, 유리 라디칼 포

집제, 방사선-치료 화합물, 광에너지 요법 화합물, 염료, 예컨대 형광 염료, 및 조영제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0041] 본원에 사용된 용어 "미용 화합물"은 외모 또는 체향을 변경시키거나 향내를 운반하는 세정 및 개인 위생을 위해, 신체 표면, 예컨대, 인간 신체 표면, 또는 구강, 예컨대, 인간 구강에서의 외용을 위해 주로 의도되는 물질을 지칭한다. 특히, 미용 물질이 예측가능한 특정 효과를 나타내는 분자임을 의미한다. 이러한 효과 분자는, 예를 들어, 단백질성 분자(예컨대, 효소) 또는 비-단백질성 분자(예컨대, 방향제, 향미제, 염료, 안료, 광-보호제, 비타민, 프로비타민, 산화방지제, 컨디셔너, 또는 금속 이온을 포함하는 화합물)일 수 있다. 용어 "미용 화합물"은 또한 세정 물질을 지칭한다.

[0042] 본원에 사용된 용어 "세제 화합물"은 임의의 세제 물질 또는 세척 작용 물질을 지칭한다. 이러한 세제 물질은, 예를 들어 세정제 또는 세탁 세제일 수 있다.

[0043] 화합물은 수용성, 수난용성 또는 수불용성일 수 있다.

[0044] 본원에 사용된 용어 "수용성 화합물"은 물에 용해될 수 있는 임의의 이온성 화합물(또는 염)이다. 일반적으로, 근원적인 용매화가 각각 화합물의 양성 및 음성 전하와 H_2O-분자의 부분적인 음성 및 부분적인 양성 전하 사이의 인력에 기인하여 발생한다. 물에 용해되는 물질 또는 화합물은 또한 "친수성"("물-애정")으로 지칭된다. 수용해도(또한, 수성 용해도로 지칭됨)는 소정 온도 및 압력에서 평형상태인 물에 용해될 수 있는 물질의 최대량이다. 일반적으로, 제한된 양은 용해 생성물에 의해 제공된다.

[0045] 본 발명의 문맥에서, "수용성"은 20℃에서 물 1 L 당 10 g 이상의 화합물의 수 용해도를 의미한다. 바람직하게는, 수 용해도는 물 1 L 당 20 g 이상, 30 g 이상, 40 g 이상, 및 50 g 이상의 화합물, 더욱 바람직하게는 물 1 L 당 60 g 이상, 70 g 이상, 80 g 이상, 90 g 이상, 및 100 g 이상의 화합물, 가장 바람직하게는 물 1 L 당 200 g 이상, 300 g 이상, 400 g 이상, 500 g 이상, 및 800 g 이상의 화합물이다. 수용성인 화합물은 전형적으로 하기 화학 기를 포함한다: 양이온성 기, 예컨대 양이온성 기, 예컨대 금속 양이온, 암모늄 양이온 및/또는 음이온성 기, 예컨대 아세테이트, 니트레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드 또는 설페이트.

[0046] 본원에 사용된 용어 "수난용성"은 20℃에서 물 1 L 당 10 g 미만의 화합물의 수 용해도를 지칭한다. 특히, 수난용성은 20℃에서 물 1 L 당 10 g 미만의 화합물 및 물 1 L 당 5 g 초과의 화합물의 수 용해도를 지칭한다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "수불용성"은 20℃에서 물 1 L 당 5 g 미만의 화합물, 바람직하게는 20℃에서 물 1 L 당 1 g 미만의 화합물, 더욱 바람직하게는 20℃에서 물 1 L 당 0.5 g 미만의 화합물, 더욱 더 바람직하게는 20℃에서 물 1 L 당 0.1 g 미만의 화합물의 수 용해도를 지칭한다.

[0048] 유기 화학 및 약학 과학에 사용된 수 용해도의 전형적인 측정치는 평형의 2개의 불혼화성 용매의 혼합물의 2개상의 화합물의 농도의 비를 계공하는 분배(P) 또는 분포 계수(D)이다. 화합물의 $log\ P$ 값을 측정하는 방법은, 예를 들어 쉐이크 플라스크(또는 튜브) 방법, HPLC 또는 전기화학 방법, 예컨대 ITIES(Interfaces between two immiscible electrolyte: 2개의 비혼화성 전해질 용액 사이의 계면)이다. 바람직하게는, $log\ P$ 값은 ACDlogP-소프트웨어[어드밴스드 케미스트리 디벨롭먼트(Advanced Chemistry Development, ACD/랩스)에서 이용가능함]에 의해 예측될 수 있다.

[0049] 본 발명의 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0050] 본원에 사용된 용어 "부형제"는 활성 성분이 아닌 약학 조성물 내의 모든 물질, 예컨대 결합제, 윤활제, 증점제, 표면 작용제, 보존제, 에멀젼화제, 완충제, 향미제 또는 착색제를 나타내도록 의도된다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "희석제"는 희석 및/또는 감점 제제에 관한 것이다. 또한, 용어 "희석제"는 용액, 현탁액(예컨대, 액체 또는 고체 현탁액) 및/또는 매질을 포함한다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "담체"는, 예컨대, 인간으로의 투여에 적합한 하나 이상의 상용성 고체 또는 액체 충전제에 관한 것이다. 용어 "담체"는 활성 성분의 적용을 용이하게 하기 위하여 활성 성분과 조합되는 천연 또는 합성 유기 또는 무기 성분에 관한 것이다. 바람직하게는, 담체 성분은 멸균 액체, 예컨대 물 또는 오일, 예컨대 광유, 동물 또는 식물로부터 유래하는 오일, 예컨대 땅콩유, 대두유, 참깨유, 해바라기유 등이다. 염 용액 및 수성 덱스트로스 및 글리세린 용액이 또한 수성 담체 화합물로서 사용될 수 있다.

[0053] 치료 용도를 위한 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제는 약학 분야에 주지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R Gennaro edit. 1985)]에 기술된다. 적합

한 담체의 예는, 예를 들어, 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 저 용융 왁스, 코코아 버터 등을 포함한다. 적합한 희석제의 예는 에탄올, 글리세롤 및 물을 포함한다.

[0054] 약학 담체, 희석제, 및/또는 부형제는 의도된 투여 경로 및 표준 약학 실무에 관해 선택될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 담체, 부형제 또는 희석제로서, 또는 이에 더하여, 임의의 적합한 결합제, 윤활제, 현탁제, 코팅제 및/또는 가용화제를 포함할 수 있다. 적합한 결합제의 예는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스, 무수 락토스, 자유-유동 락토스, 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 나트륨 알긴에이트, 카복시메틸 셀룰로스, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 적합한 윤활제의 예는 나트륨 올리에이트, 나트륨 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 클로라이드 등을 포함한다. 보존제, 안정화제, 염료 및 심지어 향미제가 약학 조성물에 제공될 수 있다. 보존제의 예는 나트륨 벤조에이트, 소르브산, 및 p-하이드록시벤조산의 에스터를 포함한다. 산화방지제 및 현탁제가 또한 사용될 수 있다.

[0055] 용어 "개인" 및 "대상"은 본 발명의 문맥에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. 개인 또는 대상은 건강하거나, 질병 또는 질환(예컨대, 암)을 앓고 있거나, 질병 또는 질환(예컨대, 암)에 걸리기 쉬울 수 있다. 개인 또는 대상은 동물 또는 인간일 수 있다. 바람직하게는, 동물은 포유동물(예컨대, 마우스, 래트, 토끼, 개, 고양이, 소, 돼지, 양, 말 또는 영장류)이다. 달리 언급되지 않는 한, 용어 "개인" 및 "대상"은 특정 연령을 나타내지 않고, 이에 따라 성인, 노인, 소아 및 신생아를 포괄한다. "개인" 또는 "대상"은 "환자"일 수 있다.

[0056] 본원에 사용된 용어 "환자"는 병에 걸린, 즉 질병 또는 질환을 앓고 있는 개인 또는 대상을 의미한다. 환자는 동물, 예컨대, 인간일 수 있다. 바람직하게는, 동물은 인간 또는 다른 포유동물(예컨대, 마우스, 래트, 토끼, 개, 고양이, 소, 돼지, 양, 말 또는 영장류)이다.

[0057] 본 발명의 양태

[0058] 놀랍게도, 본 발명자들은 구조 단백질, 예컨대 실크 단백질, 및 알코올을 포함하는 제형의 생성을 위한 제조 방법을 제공한다. 상기 제형은 수용성, 수난용성 및 수불용성 화합물의 제형화를 위해 사용될 수 있다. 본 발명자들은 또한 구조 단백질, 예컨대 실크 단백질, 및 알코올을 포함하는 제형을 제공할 수 있다.

[0059] 따라서, 제1 양상에서, 본 발명은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형에 관한 것이다. 특히, 제형은 투명한 외관을 갖는다. 이것은 가시적인 응집물 및/또는 침전물을 포함하지 않는다. 상기 가시적인 응집물 및/또는 침전물은 통상적으로 혼탁화를 위한 과정이다. 또한, 제형은 구조 단백질의 섬유성 복합체를 포함한다. 상기 섬유성 복합체에서, 구조 단백질은 서로 배향되고/되거나 결합된다. 구조 단백질의 상기 섬유성 복합체는 수성 제형에서 구조 단백질의 자가-조립에 의해 형성될 수 있다. 자가-조립의 상기 기전은 구조 단백질 사이의 공유 및/또는 비-공유 상호작용을 포함할 수 있다. 수성 제형은 또한 수성 분산액으로서 디자인될 수 있다. 투명한 외관은 광학 밀도의 측정에 의해 결정될 수 있다. 이와 대조적으로, 혼탁한 수성 제형은 가시적인 응집물 및/또는 침전물을 포함한다. 본원에 포함되는 구조 단백질은 확산 및 비배향된 응집을 나타낸다. 이들은 주로 임의 배향을 갖고, 섬유성이 아니다. 혼탁한 수성 제형은 통상적으로 현탁액이다.

[0060] 수성 제형에서, 구조 단백질은 바람직하게는 0.05 내지 5 중량%, 특히 0.1 내지 5 중량%, 0.2 내지 5 중량%, 0.3 내지 5 중량%, 0.4 내지 5 중량%, 0.5 내지 5 중량%, 0.6 내지 5 중량%, 0.7 내지 5 중량%, 0.8 내지 5 중량%, 0.9 내지 5 중량%, 1 내지 5 중량%, 1.5 내지 4.5 중량%, 2 내지 4 중량%, 또는 2.5 내지 3.5 중량%, 예컨대, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.175, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 또는 5 중량%의 농도로 존재한다.

[0061] 상기 제형이 60 내지 90 중량%의 알코올, 특히 61 내지 89 중량%, 62 내지 88 중량%, 63 내지 87 중량%, 64 내지 86 중량%, 65 내지 85 중량%, 66 내지 84 중량%, 67 내지 83 중량%, 68 내지 82 중량%의 알코올, 69 내지 81 중량%, 70 내지 80 중량%, 71 내지 79 중량%, 72 내지 78 중량%, 73 내지 77 중량%, 또는 74 내지 76 중량%의 알코올, 예컨대, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 또는 90 중량%의 알코올; 0.05 내지 5 중량%의 구조 단백질, 특히 0.1 내지 5 중량%, 0.2 내지 5 중량%, 0.3 내지 5 중량%, 0.4 내지 5 중량%, 0.5 내지 5 중량%, 0.6 내지 5 중량%, 0.7 내지 5 중량%, 0.8 내지 5 중량%, 0.9 내지 5 중량%, 1 내지 5 중량%, 1.5 내지 4.5 중량%, 2 내지 4 중량%, 또는 2.5 내지 3.5 중량%, 예컨대, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5,

3, 3.5, 4, 4.5 또는 5 중량%의 구조 단백질; 및 5 내지 39.95 중량%의 물, 특히 5 내지 39.9 중량%, 5 내지 39.8 중량%, 5 내지 39.7 중량%, 5 내지 39.6 중량%, 5 내지 39.5 중량%, 5 내지 39.4 중량%, 5 내지 39.3 중량%, 5 내지 39.2 중량%, 5 내지 39.1 중량%, 5 내지 39 중량%, 6 내지 38 중량%, 7 내지 37 중량%, 8 내지 36 중량%, 9 내지 35 중량%, 10 내지 34 중량%, 11 내지 33 중량%, 12 내지 32 중량%, 13 내지 31 중량%, 14 내지 30 중량%, 15 내지 29 중량%, 16 내지 28 중량%, 17 내지 27 중량%, 18 내지 26 중량%, 19 내지 25 중량%, 20 내지 24 중량%, 또는 21 내지 23 중량%, 예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 35.5, 36, 36.5, 37, 37.5, 38, 38.5, 39, 39.1, 39.2, 39.3, 39.4, 39.5, 39.6, 39.7, 39.8, 39.9, 39.95 중량%의 물을 포함하는 것이 바람직하다.

[0062] 상기 제형이 60 내지 80 중량%의 알코올, 0.75 내지 2 중량%의 구조 단백질, 및 18 내지 39.25 중량%의 물을 포함하는 것이 더욱 바람직하다.

[0063] 상기 제형이 70 중량%의 알코올, 1.25 중량%의 구조 단백질, 및 28.75 중량%의 물을 포함하는 것이 가장 바람직하다.

[0064] 구조 단백질은 실크 단백질 C_8, C_{16}, C_{32} 또는 C_{48}일 수 있다.

[0065] 알코올은 에탄올, 메탄올 및 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 에탄올은 99.5% 이상의 순도(p.a.)를 갖는 에탄올일 수 있다.

[0066] 바람직하게는, 구조 단백질은 20 내지 140 kDa, 더욱 바람직하게는 20 내지 95 kDa, 또는 30 내지 75 kDa, 더욱 더 바람직하게는 40 내지 55 kDa의 분자량을 갖는다. 예를 들어, 구조 단백질은 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139 또는 140 kDa의 분자량을 갖는다.

[0067] 수성 제형은 0.04 내지 30 Pa·s, 바람직하게는 0.2 내지 30 Pa·s, 더욱 바람직하게는 0.8 내지 15 Pa·s의 복합 점도를 가질 수 있다.

[0068] 수성 제형은 바람직하게는 6.5 초과의 pH, 더욱 바람직하게는 7.0 초과의 pH, 더욱 더 바람직하게는 8.0 초과의 pH, 예컨대, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5 또는 12 초과의 pH를 갖는다.

[0069] 한 양태에서, 수성 제형은 하이드로겔이다. 특히, 하이드로겔은 투명한 외관을 갖는다. 이것은 가시적인 응집물 및/또는 침전물을 포함하지 않는다. 상기 가시적인 응집물 및/또는 침전물은 통상적으로 혼탁화의 원인이다. 또한, 하이드로겔은 구조 단백질의 섬유성 복합체를 포함한다. 상기 섬유성 복합체에서, 구조 단백질은 서로 배향되고/되거나 결합된다. 상기 구조 단백질의 섬유성 복합체는 구조 단백질의 자가-조립에 의해 형성될 수 있다. 자가-조립의 상기 기전은 구조 단백질 사이의 공유 및/또는 비-공유 상호작용을 포함할 수 있다.

[0070] 하이드로겔은 유동가능한 하이드로겔 또는 유동불가능한 하이드로겔일 수 있다. 유동가능한 하이드로겔은 또한 액체 상태의 수성 분산액으로서 디자인될 수 있다. 유동불가능한 하이드로겔은 또한 고체 상태의 수성 분산액으로서 디자인될 수 있다.

[0071] 이와 대조적으로, 혼탁한 하이드로겔은 가시적인 응집물 및/또는 침전물을 포함한다. 본원에 포함된 구조 단백질은 확산 및 비배향된 응집을 나타낸다. 이들은 주로 임의 배향을 갖고, 섬유성이 아니다.

[0072] 하이드로겔에서, 구조 단백질은 바람직하게는 0.05 내지 5 중량%, 특히 0.1 내지 5 중량%, 0.2 내지 5 중량%, 0.3 내지 5 중량%, 0.4 내지 5 중량%, 0.5 내지 5 중량%, 0.6 내지 5 중량%, 0.7 내지 5 중량%, 0.8 내지 5 중량%, 0.9 내지 5 중량%, 1 내지 5 중량%, 1.5 내지 4.5 중량%, 2 내지 4 중량%, 또는 2.5 내지 3.5 중량%, 예컨대, 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.175, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 또는 5 중량%의 농도로 존재한다.

[0073] 구조 단백질은 실크 단백질 C_8, C_{16}, C_{32}, C_{48} 또는 이의 변이체일 수 있다.

[0074] 하나의 바람직한 양태에서, 수성 제형은 유동가능한 하이드로겔이다. 유동가능한 하이드로겔은 또한 유체 상태의 수성 분산액으로서 디자인될 수 있다.

[0075] 유동가능한 하이드로겔에서, 구조 단백질은 바람직하게는 0.05 내지 1.25 중량%의 농도, 더욱 바람직하게는 0.75 내지 1.25 중량%의 농도, 예컨대, 0.05, 0.1, 0.2, 0.25, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.75, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2 또는 1.25 중량%의 농도로 존재하고, 구조 단백질은 실크 단백질 C_{16}이거나, 이의 변이체이다.

[0076] 하나의 더욱 바람직한 양태에서, 유동가능한 하이드로겔은 50 내지 90 중량%의 알코올, 특히 51 내지 89 중량%, 52 내지 88 중량%, 53 내지 87 중량%, 54 내지 86 중량%, 55 내지 85 중량%, 56 내지 84 중량%, 57 내지 83 중량%, 58 내지 82 중량%의 알코올, 59 내지 81 중량%, 60 내지 80 중량%, 61 내지 79 중량%, 62 내지 78 중량%, 63 내지 77 중량%, 64 내지 76 중량%, 65 내지 75 중량%, 66 내지 74 중량%, 67 내지 73 중량%, 68 내지 72 중량%, 또는 69 내지 71 중량%의 알코올, 예컨대, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 또는 90 중량%의 알코올; 0.05 내지 1.25 중량%의 구조 단백질, 특히 0.1 내지 1.25 중량%, 0.2 내지 1.25 중량%, 0.3 내지 1.25 중량%, 0.4 내지 1.25 중량%, 0.5 내지 1.25 중량%, 0.6 내지 1.25 중량%, 0.7 내지 1.25 중량%, 0.8 내지 1.25 중량%, 0.9 내지 1 중량%, 예컨대, 0.05, 0.1, 0.2, 0.25, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2 또는 1.25 중량%의 구조 단백질; 및 8.75 내지 49.95 중량%의 물, 특히 9 내지 49.9 중량%, 9 내지 49.8 중량%, 9 내지 49.7 중량%, 9 내지 49.6 중량%, 9 내지 49.5 중량%, 9 내지 49.4 중량%, 9 내지 49.3중량%, 9 내지 49.2 중량%, 9 내지 49.1 중량%, 9 내지 49 중량%, 10 내지 48 중량%, 11 내지 47 중량%, 12 내지 46 중량%, 13 내지 45 중량%, 14 내지 44 중량%, 15 내지 43 중량%, 16 내지 42 중량%, 17 내지 41 중량%, 18 내지 40 중량%, 19 내지 39 중량%, 20 내지 38 중량%, 21 내지 37 중량%, 22 내지 36 중량%, 23 내지 35 중량%, 24 내지 34 중량%, 25 내지 33 중량%, 26 내지 32 중량%, 27 내지 31 중량%, 또는 28 내지 30 중량%, 예컨대, 8.75, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 48.75, 48.8, 48.9, 49, 49.1, 49.2, 49.3, 49.4, 49.5, 49.6, 49.7, 49.75, 49.8, 49.9 또는 49.95 중량%의 물을 포함하고, 이때 구조 단백질은 실크 단백질 C_{16}이거나, 이의 변이체이다.

[0077] 하나의 다른 바람직한 양태에서, 제형은 유동불가능한 하이드로겔이다. 유동불가능한 하이드로겔은 또한 고체 상태의 수성 분산액으로서 디자인될 수 있다.

[0078] 유동불가능한 하이드로겔에서, 구조 단백질은 바람직하게는 1.25 중량% 초과 내지 5 중량% 이하의 농도, 더욱 바람직하게는 1.5 내지 1.75 중량%의 농도, 예컨대, 1.26, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.75, 1.8, 1.9, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.95, 4.99 중량%의 농도로 존재하고, 이때 구조 단백질은 실크 단백질 C_{16}이거나, 이의 변이체이다.

[0079] 하나의 더욱 바람직한 양태에서, 유동불가능한 하이드로겔은 60 내지 90 중량%의 알코올, 특히 61 내지 89 중량%, 62 내지 88 중량%, 63 내지 87 중량%, 64 내지 86 중량%, 65 내지 85 중량%, 66 내지 84 중량%, 67 내지 83 중량%, 68 내지 82 중량%의 알코올, 69 내지 81 중량%, 70 내지 80 중량%, 71 내지 79 중량%, 72 내지 78 중량%, 73 내지 77 중량%, 또는 74 내지 76 중량%의 알코올, 예컨대, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 또는 90 중량%의 알코올; 5 내지 38.75 중량%의 물, 특히 5 내지 38.7 중량%, 5 내지 38.6 중량%, 5 내지 38.5 중량%, 5 내지 38.4 중량%, 5 내지 38.3 중량%, 5 내지 38.2 중량%, 5 내지 38.1 중량%, 5 내지 38 중량%, 6 내지 37 중량%, 7 내지 36 중량%, 8 내지 35 중량%, 9 내지 34 중량%, 10 내지 33 중량%, 11 내지 32 중량%, 12 내지 31 중량%, 13 내지 30 중량%, 14 내지 29 중량%, 15 내지 28 중량%, 16 내지 27 중량%, 17 내지 26 중량%, 18 내지 25 중량%, 19 내지 24 중량%, 20 내지 23 중량%, 또는 21 내지 22 중량%, 예컨대, 5, 5.01, 6, 7, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.74, 8.8, 8.9, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 35.01, 35.5, 36, 36.5, 37, 37.5, 38, 38.1, 38.2, 38.3, 38.4, 38.5, 38.6, 38.7, 38.74 또는 38.75 중량%의 물; 및 1.25 중량% 초과 내지 5 중량% 이하, 특히 1.3 내지 4.5 중량%, 1.4 내지 4.5 중량%, 1.5 내지 4.5 중량%, 2 내지 4 중량%, 또는 2.5 내지 3.5 중량%, 예컨대, 1.26, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.95, 4.99 중량%의 농도의 구조 단백질을 포함하고, 이때 구조 단백질은 실크 단백질 C_{16}이거나, 이의 변이체이다.

[0080] 실크 단백질 C_8을 1.625 중량% 이하의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동가능한 하이드로겔이고, 실크 단백질

C_8을 1.625 중량% 초과, 예컨대, 1.75 중량%의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동불가능한 하이드로겔인 것이 특히 바람직하다.

[0081] 실크 단백질 C_{16}을 1.25 중량% 이하의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동가능한 하이드로겔이고, 실크 단백질 C_{16}을 1.25 중량% 초과, 예컨대, 1.5 내지 2.0 중량%의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동불가능한 하이드로겔인 것이 특히 바람직하다.

[0082] 유동가능한 하이드로겔이 실크 단백질 C_{16}을 0.05 내지 1.25 중량% 이하의 농도로 포함하는 것이 특히 더욱 바람직하다.

[0083] 유동불가능한 하이드로겔이 실크 단백질 C_{16}을 1.25 중량% 초과 내지 5 중량% 이하의 농도로 포함하는 것이 특히 더욱 바람직하다.

[0084] 실크 단백질 C_{32}를 0.75 중량% 이하의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동가능한 하이드로겔이고, 실크 단백질 C_{32}를 0.75 중량% 초과, 예컨대, 1.0 내지 1.25 중량%의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동불가능한 하이드로겔인 것이 더욱 특히 바람직하다.

[0085] 유동가능한 하이드로겔이 실크 단백질 C_{32}를 0.05 내지 0.75 중량% 이하의 농도로 포함하는 것이 특히 더욱 바람직하다.

[0086] 유동불가능한 하이드로겔이 실크 단백질 C_{32}를 0.75 중량% 초과 내지 5 중량% 이하의 농도로 포함하는 것이 특히 더욱 바람직하다.

[0087] 실크 단백질 C_{48}을 0.5 중량% 이하의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동가능한 하이드로겔이고, 단백질을 0.5 중량% 초과, 예컨대, 0.75 중량%, 1.0 중량% 또는 1.165 중량%의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동불가능한 하이드로겔인 것이 또한 특히 바람직하다.

[0088] 유동가능한 하이드로겔이 실크 단백질 C_{48}을 0.05 내지 0.5 중량% 이하의 농도로 포함하는 것이 특히 더욱 바람직하다.

[0089] 유동불가능한 하이드로겔이 실크 단백질 C_{48}을 0.5 중량% 초과 내지 5 중량% 이하의 농도로 포함하는 것이 특히 더욱 바람직하다.

[0090] 상기 언급된 실크 단백질 C_8, C_{16}, C_{32} 또는 C_{48}은 또한 이의 변이체를 포함한다.

[0091] 구조 단백질은 바람직하게는 자가-조립 단백질이다. 상기 자가-조립 단백질은 섬유성 구조(즉, 구조 단백질의 섬유성 복합체)로 자가-조립되는 잠재력을 갖는다.

[0092] 구조 단백질이 실크 단백질, 케라틴, 콜라겐 및 엘라스틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이 더욱 바람직하다. 특히, (자가-조립) 구조 단백질은 재조합 단백질, 예컨대, 재조합 실크 단백질, 케라틴, 콜라겐 또는 엘라스틴이다.

[0093] (자가-조립) 구조 단백질이 실크 단백질, 예컨대, 재조합 실크 단백질인 것이 더욱 바람직하다. (재조합) 실크 단백질은 거미 실크 단백질, 예컨대, 메이저 암풀레이트(major ampullate) 실크 단백질, 예컨대 드래그라인(dragline) 실크 단백질, 마이너 암풀레이트 실크 단백질, 또는 무당거미의 편모상 실크 단백질일 수 있다(바람직하게는, 실크 단백질은 거미 실크 단백질, 더욱 바람직하게는 재조합 거미 실크 단백질이다.

[0094] 실크 단백질이 반복 단위의 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 또는 90% 이상의 다중 카피를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖는 단백질인 것이 또한 (다르게는 또는 추가적으로) 더욱 바람직하다. 실크 단백질이 반복 단위의 95% 이상의 다중 카피를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖는 단백질인 것이 더욱 더 바람직하다. 상기 반복 단위는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0095] 실크 단백질이 2개 이상의 동일한 반복 단위를 포함하는 것이 특히 바람직하다. 예를 들어, 실크 단백질은 2 내지 100개의 반복 단위, 예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70,

71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100개의 반복 단위를 포함할 수 있다.

[0096] 실크 단백질이 40 내지 3,000개의 아미노산으로 이루어진 것이 또한 (다르게는 또는 추가적으로) 더욱 바람직하다. 실크 단백질이 40 내지 1,500개의 아미노산 또는 200 내지 1,200개의 아미노산으로 이루어진 것이 더욱 더 바람직하다. 실크 단백질이 250 내지 600개의 아미노산으로 이루어진 것이 가장 바람직하다.

[0097] 실크 단백질이 2개 이상의 동일한 반복 단위를 포함하는 것이 더욱 특히 바람직하다. 한 양태에서, 반복 단위는 독립적으로 모듈 C(서열번호 1) 또는 이의 변이체, 및 모듈 C^{Cys}(상기 모듈은 또한 모듈 C^{C}로 지정될 수 있음)(서열번호 2)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 모듈 C^{Cys}(서열번호 2)는 모듈 C(서열번호 1)의 변이체이다. 이러한 모듈에서, 위치 25의 아미노산 S(Ser)는 아미노산 C(Cys)로 대체되었다.

[0098] 모듈 C 변이체는 유도되는 기준 모듈 C와 아미노산 서열에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개 이하의 아미노산 변화(즉, 치환, 첨가, 삽입, 결실, N-말단 절두 및/또는 C-말단 절두)만큼 상이한다. 이러한 모듈 변이체는 다르게는 또는 추가적으로 유도되는 기준 모듈과의 서열 동일성의 특정 정도에 의해 특징지어질 수 있다. 따라서, 모듈 C 변이체는 각각의 기준 모듈 C에 대해 적어도 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% 또는 심지어 99.9%의 서열 동일성을 갖는다. 바람직하게는, 서열 동일성은 적어도 5, 10, 15, 18, 20, 24, 27, 28, 30, 34, 35개 이상의 아미노산의 연속적인 가지, 바람직하게는 각각의 기준 모듈 C의 전장에 걸친다.

[0099] 서열 동일성은 각각의 기준 모듈 C의 전장에 걸쳐 80% 이상일 수 있거나, 전장에 걸쳐 85% 이상일 수 있거나, 전장에 걸쳐 90% 이상일 수 있거나, 전장에 걸쳐 95% 이상일 수 있거나, 전장에 걸쳐 98% 이상일 수 있거나, 전장에 걸쳐 99% 이상일 수 있다. 다르게는, 서열 동일성은 각각의 기준 모듈 C의 5, 10, 15, 18, 20, 24, 28 또는 30개 이상의 아미노산의 연속 가지에 걸쳐 80% 이상일 수 있거나, 5, 10, 15, 18, 20, 24, 28 또는 30개 이상의 아미노산의 연속 가지에 걸쳐 85% 이상일 수 있거나, 5, 10, 15, 18, 20, 24, 28 또는 30개 이상의 아미노산의 연속 가지에 걸쳐 90% 이상일 수 있거나, 5, 10, 15, 18, 20, 24, 28 또는 30개 이상의 아미노산의 연속 가지에 걸쳐 95% 이상일 수 있거나, 5, 10, 15, 18, 20, 24, 28 또는 30개 이상의 아미노산의 연속 가지에 걸쳐 98% 이상일 수 있거나, 5, 10, 15, 18, 20, 24, 28 또는 30개 이상의 아미노산의 연속 가지에 걸쳐 99% 이상일 수 있다.

[0100] 모듈 C의 단편(또는 결실) 변이체는 바람직하게는 이의 N-말단 및/또는 이의 C-말단에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개 이하의 아미노산의 결실을 갖는다. 결실은 또한 내부적일 수 있다.

[0101] 추가적으로, 모듈 C 변이체 또는 단편은, 변이체 또는 단편이 기초로 하는 아미노산 서열에 관한 변형이, 실크 폴리펩티드가 알코올과 함께, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 특히 하이드로겔, 예컨대, 유동가능한 하이드로겔 또는 유동불가능한 하이드로겔을 형성하는 능력에 부정적으로 영향을 주지 않는 경우, 본 발명의 문맥에서 모듈 C 변이체 또는 단편으로만 간주된다. 당업자는 모듈 C 변이체 또는 단편을 포함하는 실크 폴리펩티드가 여전히 알코올과 함께, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 특히 하이드로겔, 예컨대, 유동가능한 하이드로겔 또는 유동불가능한 하이드로겔을 형성할 수 있는지 여부를 용이하게 평가할 수 있다. 이에 관하여, 본원의 실험 부분에 포함된 실시예를 참고한다.

[0102] C^{Cys} 변이체는 또한 본 발명에 의해 포괄될 수 있다. C^{Cys} 변이체에 관하여, 모듈 C 변이체에 관하여 언급된 동일한 설명/정의가 적용된다(상기 참고).

[0103] 바람직하게는, 실크 폴리펩티드는 $(C)_m$, $(C^{Cys})_m$, $(C)_mC^{Cys}$, $C^{Cys}(C)_m$, $(C)_mC^{Cys}(C)_m$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 m은 8 내지 96의 정수, 즉 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95 또는 96이다.

[0104] 더욱 바람직하게는, 실크 폴리펩티드는 C_8, C_{16}, C_{32}, C_{48}, C_8C^{Cys}, $C_{16}C^{Cys}$, $C_{32}C^{Cys}$, $C_{48}C^{Cys}$, $C^{Cys}C_8$, $C^{Cys}C_{16}$, $C^{Cys}C_{32}$ 및 $C^{Cys}C_{48}$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0105] 상기 제형, 바람직하게는 하이드로겔, 더욱 바람직하게는 유동가능한 하이드로겔 또는 유동불가능한 하이드로겔이 화합물을 추가로 포함하는 것이 또한 바람직하다. 화합물은 수난용성, 수불용성, 친유성 또는 유성일 수 있다. 화합물은 또한 약학 화합물, 세제 화합물, 미용 화합물, 화학 화합물 및 착색 화합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 세제 화합물은 세정제 또는 세탁 세제일 수 있다. 미용 화합물은 방향 오일 또는 방향제일 수 있다. 착색 화합물은 염료일 수 있다.

[0106] 제2 양상에서, 본 발명은 (i) 구조 단백질을 포함하는 수용액 및 알코올을 포함하는 수용액을 제공하는 단계; 및 (ii) 상기 수용액(단계 (i)에서 제공됨)을 혼합하여 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 수득하는 단계를 포함하는, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형의 제조 방법에 관한 것이다.

[0107] 한 양태에서, 상기 방법은, 단계 (i)에 이어서, 알코올을 포함하는 수용액을 구조 단백질을 포함하는 수용액에 첨가하는 단계를 추가로 포함한다.

[0108] 따라서, 한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형의 제조 방법은 (i) 구조 단백질을 포함하는 수용액 및 알코올을 포함하는 수용액을 제공하는 단계; (ii) 알코올을 포함하는 수용액을 구조 단백질을 포함하는 수용액에 첨가하는 단계; 및 (iii) 수용액을 혼합하여 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 수득하는 단계를 포함한다.

[0109] 알코올을 포함하는 수용액을 구조 단백질을 포함하는 수용액에 첨가하는 것은 바람직하게는 알코올을 포함하는 수용액을 구조 단백질을 포함하는 수용액에 붓거나 적정하거나 적하함으로써 수행된다. 본 발명자들은 놀랍게도 알코올을 포함하는 수용액을, 특히 붓거나 적정하거나 적하함으로써 구조 단백질을 포함하는 수용액에 첨가하는 것이 투명한 외관을 갖고/갖거나 가시적인 응집물 및/또는 침전물을 전혀 포함하지 않는 수성 제형을 생성함을 발견하였다. 이와 대조적으로, 종래 기술에 기술된 수성 제형은 혼탁하고, 가시적인 응집물 및/또는 침전물을 포함한다. 종래 기술에서, 알코올은 종종 응집 트리거로서 사용된다. 따라서, 본 발명자들은 놀랍게도 상기 제조 방법이 투명한 외관을 갖고/갖거나 가시적인 응집물 및/또는 침전물을 전혀 포함하지 않는 수성 제형을 생성함을 발견하였다.

[0110] 알코올을 포함하는 수용액이 하나의 동작으로 또는 한번에, 더욱 바람직하게는 가능한 한 빨리 하나의 동작으로 또는 한번에, 구조 단백질을 포함하는 수용액에, 특히 붓거나 적정하거나 적하함으로써 첨가되는 것이 바람직하다. 다른 바람직한 양태에서, 알코올을 포함하는 수용액은 60초 이하 내에, 바람직하게는 20초 이하 내에, 더욱 바람직하게는 10초 이하 내에, 예컨대, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60초 이하 내에 하나의 동작으로 또는 한번에, 구조 단백질을 포함하는 수용액에, 특히 붓거나 적정하거나 적하함으로써 첨가된다. 본 발명자들은 놀랍게도 알코올을 포함하는 수용액이 구조 단백질을 포함하는 수용액에 이러한 방식으로 및/또는 순서로, 특히 붓거나 적정하거나 적하함으로써 첨가되는 것이 생성된 수성 제형에서 가시적인 응집물 및/또는 침전물의 형성을 방지함을 발견하였다.

[0111] 혼합 단계는 바람직하게는 구조 단백질을 포함하는 수용액으로의 알코올을 포함하는 수용액의 첨가 직후에 수행된다. 예를 들어, 혼합 단계는 구조 단백질을 포함하는 수용액으로의 알코올을 포함하는 수용액의 첨가 후, 10초 이하, 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10초 이하에 개시된다. 수용액은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 균질한 수성 제형에 도달할 때까지 혼합되는 것이 바람직하다. 혼합 단계는 바람직하게는 가능한 한 빨리 수행된다. 다른 바람직한 양태에서, 수용액은 60초 이하 동안, 바람직하게는 20초 이하 동안, 더욱 바람직하게는 10초 이하 동안, 예컨대, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60초 이하 동안 혼합된다. 혼합 단계는 구조 단백질 및 알코올이 바람직하게는 균질하게 분포되는 수성 제형을 생성한다.

[0112] 혼합은 바람직하게는 급격한 힘의 적용을 회피함으로써, 바람직하게는 (천천히) 진탕하거나, (천천히) 교반하거나, (천천히) 회전시킴으로써 수행된다. 예를 들어, 혼합은 정적 혼합기에서 수행될 수 있다. 정적 혼합기는 구조 단백질을 포함하는 수용액 및 알코올을 포함하는 수용액의 연속적인 혼합을 가능하게 한다. 대규모 생산의 경우, 혼합은 (천천히) 교반함으로써 수행될 수 있다. 혼합은 구조 단백질 및 알코올이 바람직하게는 균질

하게 분포되는 수성 제형을 생성한다.

[0113] 이러한 양태는 본원의 실시예/도면에 옵션 1로서 추가로 기술된다.

[0114] 하나의 다른 양태에서, 상기 방법은 단계 (i)에 이어서, 구조 단백질을 포함하는 수용액 및 알코올을 포함하는 수용액을 (동시에) 함께 합하거나 조합하는 단계를 추가로 포함한다.

[0115] 따라서, 하나의 다른 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형의 제조 방법은 (i) 구조 단백질을 포함하는 수용액 및 알코올을 포함하는 수용액을 제공하는 단계; (ii) 알코올을 포함하는 수용액 및 구조 단백질을 포함하는 수용액을 (동시에) 함께 합하거나 조합하는 단계; 및 (iii) 수용액을 혼합하여 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 수득하는 단계를 포함한다.

[0116] 알코올을 포함하는 수용액 및 구조 단백질을 포함하는 수용액을 동시에 합하거나 조합하는 것은 바람직하게는 두 용액을 동시에 용기에 부음으로써 수행된다. 특히, 알코올을 포함하는 수용액 및 구조 단백질을 포함하는 수용액을 동시에 합하거나 조합하는 것은 두 용액을 용기에 부어서, 예컨대 용기 바닥에서 및/또는 이들이 용기 바닥을 치기 전에, 두 용액이 서로 접촉하도록 함으로써 수행된다.

[0117] 본 발명자들은 놀랍게도, 특히 두 용액을 용기에 부음으로써, 알코올을 포함하는 수용액 및 구조 단백질을 포함하는 수용액을 동시에 합하거나 조합하는 것이 생성된 수성 제형에서 가시적인 응집물 및/또는 침전물의 형성을 방지하는 것을 발견하였다.

[0118] 혼합 단계는 바람직하게는 용액이 서로 접촉하는 경우 수행된다. 수용액이 균질한 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형에 도달할 때까지 혼합된다. 혼합 단계는 바람직하게는 가능한 한 빨리 수행된다. 다른 바람직한 양태에서, 수용액은 60초 이하 동안, 바람직하게는 20초 이하 동안, 더욱 바람직하게는 10초 이하 동안, 예컨대, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60초 이하 동안 혼합된다. 혼합 단계는 구조 단백질 및 알코올이 바람직하게는 균질하게 분포되는 수성 제형을 생성한다.

[0119] 혼합은 바람직하게는 (신속한) 교반 또는 (신속한) 진탕에 의해 수행된다. 예를 들어, 혼합은 적정 혼합기에서 또는 진탕기를 사용하여 수행될 수 있다. 정적 혼합기 또는 진탕기는 구조 단백질을 포함하는 수용액 및 알코올을 포함하는 수용액의 연속 혼합을 가능하게 한다. 대규모 생산의 경우, 혼합은 교반에 의해 수행될 수 있다.

[0120] 이러한 양태는 본원의 실시예/도면에서 옵션 2로서 더욱 기술된다.

[0121] 하나의 다른 양태에서, 상기 방법은 단계 (i)에 이어서, 알코올을 포함하는 수용액을 구조 단백질을 포함하는 수용액으로 언더코팅하거나 언더레이어링하는 단계를 추가로 포함한다.

[0122] 따라서, 하나의 다른 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형의 제조 방법은 (i) 구조 단백질을 포함하는 수용액 및 알코올을 포함하는 수용액을 제공하는 단계; (ii) 알코올을 포함하는 수용액을 구조 단백질을 포함하는 수용액으로/수용액에 의해 언더코팅하거나 언더레이어링하는 단계; 및 (iii) 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을 수득하는 단계를 포함한다.

[0123] 알코올을 포함하는 수용액을 구조 단백질을 포함하는 수용액으로 언더코팅하거나 언더레이어링하는 것은 바람직하게는 구조 단백질을 포함하는 수용액을 알코올을 포함하는 수용액의 표면 아래로 도입함으로써 수행된다. 이를 위하여, 알코올을 포함하는 수용액은 바람직하게는 용기에 포함되고, 용기는 바람직하게는 유입구를 갖는 것으로서 디자인된다. 유입구는 알코올을 포함하는 수용액의 충전 수준 아래로 배열되어, 구조 단백질을 포함하는 수용액이 유입구를 통해 용기에 도입될 때, 알코올을 포함하는 수용액의 표면 아래의 위치에서 용기에 도입된다.

[0124] 특히, 구조 단백질을 포함하는 수용액에 의해 알코올을 포함하는 수용액을 언더코팅하거나 언더레이어링하는 것은 상부 알코올 함유 수용액 상 및 언더/베이스 구조 단백질 함유 수용액 상을 포함하는 2-상 액체 시스템을 생성한다. 밀도의 차이에 기인하여(구조 단백질을 포함하는 수용액은 알코올을 포함하는 수용액보다 큰 밀도를 가짐), 2-상 액체 시스템이 생성된다.

[0125] 본 발명자들은 놀랍게도 알코올을 포함하는 수용액을 구조 단백질을 포함하는 수용액에 의해 언더코팅하거나 언

더레이어링하는 것이 생성된 수성 제형에서 가시적인 응집물 및/또는 침전물의 형성을 방지함을 발견하였다.

[0126] 이어서, 두 상이 서로 혼합될 때, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형이 형성된다. 혼합 단계는 바람직하게는 2-상 액체 시스템의 형성 후에 수행된다. 수용액/상이 균질한 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형에 도달될 때까지 혼합되는 것이 바람직하다. 혼합 단계는 바람직하게는 가능한 한 빨리 수행된다. 다른 바람직한 양태에서, 수용액은 60초 이하 동안, 바람직하게는 20초 이하 동안, 더욱 바람직하게는 10초 이하 동안, 예컨대, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 또는 60초 이하 동안 혼합된다. 혼합 단계는 구조 단백질 및 알코올이 바람직하게는 균질하게 분포되는 수성 제형을 생성한다.

[0127] 혼합은 바람직하게는 (신속한) 교반 또는 (신속한) 진탕에 의해 수행된다. 예를 들어, 혼합은 혼합기에서 또는 진탕기를 사용하여 수행될 수 있다. 혼합기 또는 진탕기는 구조 단백질을 포함하는 수용액 및 알코올을 포함하는 수용액의 연속 혼합을 가능하게 한다. 대규모 생산의 경우, 혼합은 교반에 의해 수행될 수 있다.

[0128] 이러한 양태는 본원의 실시예/도면에 옵션 3으로서 추가로 기술된다.

[0129] 단계 (i)에서 제공된 수용액 중 구조 단백질의 농도가 0.05 내지 5 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 3 중량%, 더욱 바람직하게는 0.75 내지 2 중량%인 것이 더욱 바람직하다. 예를 들어, (i)에서 제공된 수용액 중 구조 단백질의 농도는 0.05, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.175, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9 또는 5 중량%이다. 특히, 구조 단백질은 수용액에 0.05 내지 5 중량%, 특히 0.1 내지 5 중량%, 0.2 내지 5 중량%, 0.3 내지 5 중량%, 0.4 내지 5 중량%, 0.5 내지 5 중량%, 0.6 내지 5 중량%, 0.7 내지 5 중량%, 0.8 내지 5 중량%, 0.9 내지 5 중량%, 1 내지 5 중량%, 1.5 내지 4.5 중량%, 2 내지 4 중량%, 또는 2.5 내지 3.5 중량%의 농도로 존재한다.

[0130] 구조 단백질은 실크 단백질 C_8, C_{16}, C_{32}, C_{48} 또는 이의 변이체일 수 있다.

[0131] 단계 (i)에서 제공된 수용액 중 알코올의 농도가 50 내지 90 중량%, 바람직하게는 65 내지 85 중량%, 더욱 바람직하게는 70 내지 80 중량%인 것이 더욱 바람직하다. 예를 들어, 단계 (ii)에서 첨가된 수용액 중 알코올의 농도는 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 또는 90 중량%이다.

[0132] 특히, 구조 단백질을 포함하는 수용액은 균질하다. 이에 관하여, "균질한"은 구조 단백질이 수용액에 분산됨을 의미한다.

[0133] 한 양태에서, 단계 (ii/iii)에서 생산된 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔이다.

[0134] 하나의 바람직한 양태에서, 단계 (ii/iii)에서 생산된 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔이다. 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔이 단계 (ii/iii)에서 생산되는 경우, (i)에서 제공된 수용액 중 구조 단백질의 농도는 바람직하게는 0.05 내지 1.25 중량%, 더욱 바람직하게는 0.75 내지 1.25 중량%이고, 이때 구조 단백질은 실크 단백질 C_{16}이거나, 이의 변이체이다. 예를 들어, (i)에서 제공된 수용액 중 구조 단백질의 농도는 0.05, 0.1, 0.2, 0.25, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.75, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2 또는 1.25 중량%이고, 이때 구조 단백질은 실크 단백질 C_{16}이거나, 이의 변이체이다.

[0135] 하나의 다른 바람직한 양태에서, 단계 (ii/iii)에서 생산된 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔이다. 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔이 단계 (ii/iii)에서 생산되는 경우, (i)에서 제공된 수용액 중 구조 단백질의 농도는 바람직하게는 1.25 중량% 초과 내지 5 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 1.5 내지 1.75 중량%이고, 이때 구조 단백질은 실크 단백질 C_{16}이거나, 이의 변이체이다. 예를 들어, (i)에서 제공된 수용액 중 구조 단백질의 농도는 1.26, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.75, 1.8, 1.9, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.95, 4.99 중량%이고, 이때 구조 단백질은 실크 단백질 C_{16}이거나, 이의 변이체이다.

[0136] 단계 (ii/iii)에서 생산되고 실크 단백질 C_8을 1.625 중량% 이하의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동가능한 하이드로겔이고, 단계 (ii/iii)에서 생산되고 실크 단백질 C_8을 1.625 중량% 초과, 예컨대, 1.75 중량%로 포함하는 하이드로겔이 유동불가능한 하이드로겔인 것이 특히 바람직하다.

[0137] 단계 (ii/iii)에서 생산되고 실크 단백질 C_{16}을 1.25 중량% 이하의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동가능한 하이드로겔이고, 단계 (ii/iii)에서 생산되고 실크 단백질 C_{16}을 1.25 중량% 초과, 예컨대, 1.5 내지 2.0 중량%의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동불가능한 하이드로겔인 것이 특히 바람직하다.

[0138] 단계 (ii/iii)에서 생산된 유동가능한 하이드로겔이 실크 단백질 C_{16}을 0.05 내지 1.25 중량% 이하의 농도로 포함하는 것이 특히 더욱 바람직하다.

[0139] 단계 (ii/iii)에서 생산된 유동불가능한 하이드로겔이 실크 단백질 C_{16}을 1.25 중량% 초과 내지 5 중량% 이하의 농도로 포함하는 것이 특히 더욱 바람직하다.

[0140] 단계 (ii/iii)에서 생산되고 실크 단백질 C_{32}를 0.75 중량% 이하의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동가능한 하이드로겔이고, 단계 (ii/iii)에서 생산되고 실크 단백질 C_{32}를 0.75 중량% 초과, 예컨대, 1.0 내지 1.25 중량%의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동불가능한 하이드로겔인 것이 더욱 특히 바람직하다.

[0141] 단계 (ii/iii)에서 생산된 유동가능한 하이드로겔이 실크 단백질 C_{32}를 0.05 내지 0.75 중량% 이하의 농도로 포함하는 것이 특히 더욱 바람직하다.

[0142] 단계 (ii/iii)에서 생산된 유동가능한 하이드로겔이 실크 단백질 C_{32}를 0.75 중량% 초과 내지 5 중량% 이하의 농도로 포함하는 것이 특히 더욱 바람직하다.

[0143] 단계 (ii/iii)에서 생산되고 실크 단백질 C_{48}을 0.5 중량% 이하의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동가능한 하이드로겔이고, 단계 (ii/iii)에서 생산되고, 단백질을 0.5 중량% 초과, 예컨대, 0.75 중량%, 1.0 중량% 또는 1.165 중량%의 농도로 포함하는 하이드로겔이 유동불가능한 하이드로겔인 것이 또한 특히 바람직하다.

[0144] 단계 (ii/iii)에서 생산된 유동가능한 하이드로겔이 실크 단백질 C_{48}을 0.05 내지 0.5 중량% 이하의 농도로 포함하는 것이 특히 더욱 바람직하다.

[0145] 단계 (ii/iii)에서 생산된 유동불가능한 하이드로겔이 실크 단백질 C_{48}을 0.5 중량% 초과 내지 5 중량% 이하의 농도로 포함하는 것이 특히 더욱 바람직하다.

[0146] 상기 언급된 실크 단백질 C_8, C_{16}, C_{32} 또는 C_{48}은 또한 이의 변이체를 포괄한다.

[0147] 알코올은 에탄올, 메탄올 및 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 에탄올은 99.5% 이상의 순도(p.a.)를 갖는 에탄올일 수 있다.

[0148] 바람직하게는, 구조 단백질은 20 내지 140 kDa, 더욱 바람직하게는 20 내지 95 kDa, 또는 30 내지 75 kDa, 더욱 더 바람직하게는 40 내지 55 kDa의 분자량을 갖는다. 예를 들어, 구조 단백질은 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139 또는 140 kDa의 분자량을 갖는다.

[0149] 방법이 단계 (i)에서 제공된 구조 단백질을 포함하는 수용액, 단계 (i)에서 제공된 알코올을 포함하는 수용액, 및/또는 단계 (ii/iii)의 혼합물에 첨가하는 단계를 추가로 포함하는 것이 또한 바람직하다.

[0150] 화합물은 수난용성, 수불용성, 친유성 또는 유성일 수 있다. 화합물은 또한 약학 화합물, 세제 화합물, 미용 화합물, 화학 화합물 및 착색 화합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 세제 화합물은 세정제 또는 세탁 세제일 수 있다. 미용 화합물은 방향 오일 또는 방향제일 수 있다. 착색 화합물은 염료일 수 있다.

[0151] 구조 단백질은 바람직하게는 자가-조립 단백질이다. 상기 자가-조립 단백질은 섬유성 구조로 자가-조립될 잠재

력을 갖는다.

[0152] 구조 단백질이 실크 단백질, 케라틴, 콜라겐 및 엘라스틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이 더욱 바람직하다. 특히, (자가-조립) 구조 단백질은 재조합 단백질, 예컨대, 재조합 실크 단백질, 케라틴, 콜라겐 또는 엘라스틴이다.

[0153] (자가-조립) 구조 단백질이 실크 단백질, 예컨대, 재조합 실크 단백질인 것이 더욱 바람직하다. (재조합) 실크 단백질은 거미 실크 단백질, 예컨대, 메이저 암풀레이트 실크 단백질, 예컨대 드래그라인 실크 단백질, 마이너 암풀레이트 실크 단백질, 또는 무당거미의 편모상 실크 단백질일 수 있고, 바람직하게는, 실크 단백질은 거미 실크 단백질, 더욱 바람직하게는 재조합 거미 실크 단백질이다.

[0154] 실크 단백질이 반복 단위의 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% 또는 90% 이상의 다중 카피를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖는 단백질인 것이 또한 (다르게는 또는 추가적으로) 더욱 바람직하다. 실크 단백질이 반복 단위의 95% 이상의 다중 카피를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖는 단백질인 것이 더욱 더 바람직하다. 상기 반복 단위 동일하거나 상이할 수 있다.

[0155] 실크 단백질이 2개 이상의 동일한 반복 단위를 포함하는 것이 특히 바람직하다. 예를 들어, 실크 단백질은 2 내지 100개의 반복 단위, 예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100개의 반복 단위를 포함할 수 있다.

[0156] 실크 단백질이 40 내지 3,000개의 아미노산으로 이루어진 것이 또한 (다르게는 또는 추가적으로) 더욱 바람직하다. 실크 단백질이 40 내지 1,500개의 아미노산, 또는 200 내지 1,200개의 아미노산으로 이루어진 것이 더욱 더 바람직하다. 실크 단백질이 250 내지 600개의 아미노산으로 이루어진 것이 가장 바람직하다.

[0157] 실크 단백질이 2개 이상의 동일한 반복 단위를 포함하는 것이 더욱 특히 바람직하다. 한 양태에서, 반복 단위는 독립적으로 모듈 C(서열번호 1) 또는 이의 변이체, 및 모듈 C^{Cys}(상기 모듈은 또한 모듈 C^{C}로 지정될 수 있음)(서열번호 2)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 모듈 C^{Cys}(서열번호 2)는 모듈 C(서열번호 1)의 변이체이다. 이러한 모듈에서, 위치 25의 아미노산 S(Ser)는 아미노산 C(Cys)로 대체되었다.

[0158] 모듈 C 변이체 또는 모듈 C^{Cys} 변이체에 관하여, 본 발명의 제1 양상을 참고한다.

[0159] 바람직하게는, 실크 폴리펩티드는 $(C)_m$, $(C^{Cys})_m$, $(C)_mC^{Cys}$, $C^{Cys}(C)_m$, $(C)_mC^{Cys}(C)_m$으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이때 m은 8 내지 96의 정수, 즉 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95 또는 96이다.

[0160] 더욱 바람직하게는, 실크 폴리펩티드는 C_8, C_{16}, C_{32}, C_{48}, C_8C^{Cys}, $C_{16}C^{Cys}$, $C_{32}C^{Cys}$, $C_{48}C^{Cys}$, $C^{Cys}C_8$, $C^{Cys}C_{16}$, $C^{Cys}C_{32}$ 및 $C^{Cys}C_{48}$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0161] 제3 양상에서, 본 발명은 제2 양상에 따른 방법에 의해 수득가능한 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형에 관한 것이다.

[0162] 한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔이다.

[0163] 하나의 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔이다.

[0164] 하나의 다른 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔이다.

[0165] 제4 양상에서, 본 발명은 (i) 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형을

제공하는 단계; 및 (ii) (i)에서 제공된 제형으로부터 제품을 형성하는 단계를 포함하는, 제품의 제조 방법에 관한 것이다.

[0166] 제품은 필름, 코팅, 입자, 캡슐, 섬유, 및 다공성 구조, 예컨대 스캐폴드 또는 포말로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0167] 한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔이다.

[0168] 하나의 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우, 제품의 제조 방법은 (i) 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔을 제공하는 단계; 및 (ii) (i)에서 제공된 유동가능한 하이드로겔로부터 제품을 형성하는 단계를 포함한다.

[0169] 제품은 섬유, 필름 및 코팅으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0170] 한 양태에서, 제품은 섬유이다.

[0171] 생산된 제품이 섬유일 때, 단계 (ii)는 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔로부터 섬유를 인발하는 것, 또는 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔로부터 섬유를 압출하고 인발하는 것을 포함한다. 따라서, 한 양태에서, 상기 방법은 섬유를 제조하기 위한 것이고, (i) 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔을 제공하는 단계; 및 (ii) (i)에서 제공된 유동가능한 하이드로겔로부터 제품을 형성하는 단계를 포함하고, 이때 상기 형성은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔로부터 섬유를 인발하는 것, 또는 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔로부터 섬유를 압출하고 인발하는 것을 포함한다.

[0172] 방사 방법, 예컨대 습윤 방사 또는 전기방사 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 유동가능한 하이드로겔은 방적돌기를 통해 압출되어 섬유를 형성한다.

[0173] 섬유는 천, 예컨대, 직물 또는 부직물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 당업자는 천을 생성하는 기술, 예컨대, 직조 기술을 인식한다. 따라서, 다른 양태에서, 제품은 섬유로 만들어진 천일 수 있다.

[0174] 하나의 다른 양태에서, 제품은 필름이다.

[0175] 생산된 제품이 필름일 때, 단계 (ii)는 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔을 기재 상에 캐스팅(casting)하거나 분무하는 것을 포함한다.

[0176] 따라서, 하나의 다른 양태에서, 상기 방법은 필름을 생산하기 위한 것이고, (i) 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔을 제공하는 단계; 및 (ii) (i)에서 제공된 유동가능한 하이드로겔로부터 제품을 형성하는 단계를 포함하고, 이때 상기 형성은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔을 기재 상에 캐스팅하거나 분무하는 것을 포함한다.

[0177] 하나의 추가 (다르게는 또는 추가적으로) 바람직한 양태에서, 상기 방법은 (iii) 필름을 건조하는 단계를 추가로 포함한다.

[0178] 하나의 추가 (다르게는 또는 추가적으로) 바람직한 양태에서, 상기 방법은 (iv) 필름을 기재로부터 분리/제거하는 단계를 추가로 포함한다.

[0179] 제품이 코팅일 때, 필름의 생산에 대해서와 동일한 방법 단계 (i), (ii) 및 (iii)이 적용된다.

[0180] 하나의 다른 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제품의 제조 방법은 (i) 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔을 제공하는 단계; 및 (ii) (i)에서 제공된 유동불가능한 하이드로겔로부터 제품을 형성하는 단계를 포함한다.

[0181] 제품은 공동을 채우거나 조직 엔지니어링에 사용될 수 있다. 특히, 유동불가능한 하이드로겔은 급격한 힘의 적용의 형태로 에너지 유입을 사용하여 유동가능한 하이드로겔로 전환될 수 있다. 따라서, 유동불가능한 하이드로겔은, 예를 들어, 노즐을 통해 압출될 수 있다. 또한, 유동불가능한 하이드로겔은 초음파 장치에 의해 분무되어 (i)에서 제공된 하이드로겔을 액화시킬 수 있다. 생성된 유동가능한 하이드로겔로부터 제품이 형성될 수

있다. 제품은 섬유, 필름 및 코팅으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0182] 바람직하게는, 상기 방법은 화합물을 단계 (i)에서 제공된 수성 제형 또는 단계 (ii)에서 형성된 제품에 첨가하는 단계를 추가로 포함한다. 단계 (i)에서 제공된 수성 제형은 하이드로겔일 수 있다.

[0183] 하나의 바람직한 양태에서, 단계 (i)에서 제공된 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔이다.

[0184] 하나의 다른 바람직한 양태에서, 단계 (i)에서 제공된 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔이다.

[0185] 수성 제형이 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔일 때, 화합물은 화합물을 유동가능한 하이드로겔과 혼합함으로써 유동가능한 하이드로겔에 첨가되어 제품을 형성할 수 있다. 화합물은 또한 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔로부터 형성된 후 제품에 로딩되거나 제품 상에 코팅될 수 있다.

[0186] 수성 제형이 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔일 때, 화합물은 화합물을 유동불가능한 하이드로겔에 로딩함으로써 유동불가능한 하이드로겔에 첨가되어 제품을 형성할 수 있다. 화합물은 또한 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔로부터 형성된 후 제품에 로딩되거나 제품 상에 코팅될 수 있다.

[0187] 화합물은 수난용성, 수불용성, 친유성 또는 유성일 수 있다. 화합물은 또한 약학 화합물, 세제 화합물, 미용 화합물, 화학 화합물 및 착색 화합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 세제 화합물은 세정제 또는 세탁 세제일 수 있다. 미용 화합물은 방향 오일 또는 방향제일 수 있다. 착색 화합물은 염료일 수 있다.

[0188] 제5 양상에서, 본 발명은 제4 양상에 따른 방법에 의해 수득가능한 제품에 관한 것이다.

[0189] 제품은 필름, 코팅, 입자, 캡슐, 섬유, 및 다공성 구조, 예컨대 스캐폴드 또는 포말로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0190] 제6 양상에서, 본 발명은 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 또는 제5 양상에 따른 제품을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0191] 특히, 약학 조성물(특히, 수성 제형 또는 제품)은 약학 화합물을 포함한다. 약학 조성물은 또한 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 및/또는 부형제를 포함할 수 있다. 약학 조성물은 환자에게 투여된다. 이것은 환자에서 질병 또는 질환을 치료하거나, 예방하거나, 중증도를 감소시키는 데 유용하다. 이것은 환자에게 구소적으로 또는 전신적으로 투여될 수 있다. 국소 투여는 비경구 투여, 예컨대, 정맥내 투여, 피하 투여, 피내 투여 또는 근육내 투여일 수 있다. 전신 투여는 동맥내 투여일 수 있다.

[0192] 한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 약학 조성물은 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품을 포함한다.

[0193] 하나의 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 약학 조성물은 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품을 포함한다.

[0194] 하나의 다른 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔을 포함한다. 이러한 경우에, 약학 조성물은 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품을 포함한다.

[0195] 제7 양상에서, 본 발명은 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 또는 제5 양상에 따른 제품을 포함하는 미용 조성물에 관한 것이다.

[0196] 특히, 미용 조성물(특히, 수성 제형 또는 제품)은 미용 화합물을 포함한다. 미용 화합물은 방향 오일 또는 방향제일 수 있다.

[0197] 한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 미용 조성물은 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품을 포함한다.

[0198] 하나의 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 미용 조성물은 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품을 포함한다.

[0199] 하나의 다른 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 미용 조성물은 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품을 포함한다.

[0200] 제8 양상에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 또는 제5 양상에 따른 제품에 관한 것이다.

[0201] 특히, 수성 제형 또는 제품은 약학 화합물을 포함한다.

[0202] 한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 약제로서 사용하기 위한 것이다.

[0203] 하나의 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 약제로서 사용하기 위한 것이다.

[0204] 하나의 다른 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 약제로서 사용하기 위한 것이다.

[0205] 제9 양상에서, 본 발명은 화합물의 보호를 위한, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 또는 제5 양상에 따른 제품의 용도에 관한 것이다.

[0206] 특히, 수성 제형 또는 제품은 화합물을 포함한다. 화합물은 약학 화합물, 세제 화합물, 미용 화합물, 화학 화합물 및 착색 화합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0207] 본 발명자들은 수성 제형이 단백질 분해, 미생물 분해 또는 화합물 산화에 적합한 화합물의 보호를 위한 것임에 주목하였다.

[0208] 한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 화합물의 보호를 위해 사용된다.

[0209] 하나의 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 화합물의 보호를 위해 사용된다.

[0210] 하나의 다른 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 화합물의 보호를 위해 사용된다.

[0211] 제10 양상에서, 본 발명은 화합물의 지속된 또는 제어된 방출을 위한, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 또는 제5 양상에 따른 제품의 용도에 관한 것이다.

[0212] 특히, 수성 제형 또는 제품은 화합물을 포함한다. 화합물은 약학 화합물, 세제 화합물, 미용 화합물, 화학 화합물 및 착색 화합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0213] 본 발명자들은 수성 제형이 적합한 화합물의 지속된 또는 제어된 방출에 적합한 것에 주목하였다.

[0214] 지속된 또는 제어된 방출은 시간에 걸친 수성 제형으로부터의 화합물의 점진적인 방출을 지칭한다. 초기 폭발상이 존재할 수 있지만, 방출이 비교적 선형 동역학을 나타내어 방출 기간에 걸친 화합물의 일정한 공급을 제공하는 것이 바람직하다. 방출 기간은 화합물의 특성 및 이의 의도된 용도에 따라 수 시간으로부터 수 개월까지 변할 수 있다. 예를 들어, 특정 기간에 걸친 수성 제형으로부터의 화합물의 누적 방출이, 수성 제형의 과도한 로딩 및 방출되지 않은 화합물의 결과적인 폐기에 대한 요구를 피하기 위해 비교적 높은 것이 바람직하다.

[0215] 수성 제형의 방출 프로파일이 최초 24시간 내의 지속된 방출을 갖는 것이 바람직하다. 100%까지의 화합물이, 예컨대, 둘러싸는 매질 내로 방출되는 것이 또한 바람직하다. 바람직하게는, 100%까지의 화합물은, 예컨대, 둘러싸는 매질 내로, 8시간, 12시간, 24시간, 36시간 또는 48시간 내에 방출된다. 상기 둘러싸는 매질은 공기, 완충된 용액, 생리학적으로 완충된 용액, 신체 유체, 예컨대 혈액, 림프 또는 분비액, 또는 물일 수 있다.

[0216] 화합물의 지속된 또는 제어된 방출은 화합물, 예컨대, 약학 화합물, 예컨대 약물, 세제 화합물, 예컨대 세정제 또는 세탁 세제, 또는 미용 화합물, 예컨대 방향제 또는 방향 오일의 효과를 증가/연장시킨다.

[0217] 한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 화합물의 지속된 또는 제어된 방출을 위해 사용된다.

[0218] 하나의 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 화합물의 지속된 또는 제어된 방출을 위해 사용된다.

[0219] 하나의 다른 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 화합물의 지속된 또는 제어된 방출을 위해 사용된다.

[0220] 제11 양상에서, 본 발명은 화합물의 체류 시간의 연장을 위한, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 또는 제5 양상에 따른 제품의 용도에 관한 것이다.

[0221] 특히, 수성 제형 또는 제품은 화합물을 포함한다. 화합물은 약학 화합물, 세제 화합물, 미용 화합물, 화학 화합물 및 착색 화합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0222] 본 발명자들은 수성 제형이 화합물의 체류 시간의 연장에 적합한 것에 주목하였다.

[0223] 화합물 및 구조 단백질을 포함하는 수성 제형과 비교하여, 화합물, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형으로부터의 화합물의 체류 시간은 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100%만큼 연장될 수 있다.

[0224] 한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 화합물의 체류 시간의 연장에 사용된다.

[0225] 하나의 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 화합물의 체류 시간의 연장을 위해 사용된다.

[0226] 하나의 다른 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 화합물의 체류 시간의 연장을 위해 사용된다.

[0227] 제12 양상에서, 본 발명은 수난용성, 수불용성, 친유성 또는 유성 화합물의 제형화를 위한, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형, 또는 제5 양상에 따른 제품의 용도에 관한 것이다.

[0228] 특히, 수성 제형 또는 제품은 화합물을 포함한다. 화합물은 약학 화합물, 세제 화합물, 미용 화합물, 화학 화합물 및 착색 화합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0229] 본 발명자들은 수성 제형이 수난용성, 수불용성, 친유성 또는 유성 화합물의 제형화에 적합한 것에 주목하였다.

[0230] 한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 수난용성, 수불용성, 친유성 또는 유성 화합물의 제형화에 사용된다.

[0231] 하나의 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동가능한 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 수난용성, 수불용성, 친유성 또는 유성 화합물의 제형

화에 사용된다.

[0232] 하나의 다른 바람직한 양태에서, 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 제형은 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔이다. 이러한 경우에, 제1 양상 또는 제3 양상에 따른 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 유동불가능한 하이드로겔, 또는 제5 양상에 따른 제품은 수난용성, 수불용성, 친유성 또는 유성 화합물의 제형화에 사용된다.

[0233] 본 발명의 다양한 수정 및 변형이 본 발명의 범주를 벗어나지 않고 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명이 특정한 바람직한 양태와 관련하여 기술되었지만, 청구된 발명이 이러한 특정 양태로 과도하게 제한되어서는 안된다는 것이 이해되어야 한다. 실제로, 관련 분야에서 당업자에게 명백한, 본 발명을 수행하기 위해 기술된 방식의 다양한 수정은 본 발명에 의해 포괄되도록 의도된다.

[0234] **실시예**

[0235] 하기 제공된 실시예는 단지 설명을 위한 것이고, 어떠한 방식으로도 전술된 발명을 제한하지 않는다.

[0236] **실시예 1: C_8, C_{16}, C_{32} 및 C_{48} 실크 하이드로겔의 제조**

[0237] a) C_8, C_{16}, C_{32} 및 C_{48} 단백질의 제조:

[0238] C_{16} 단백질(서열번호 3)을 국제 공개공보 제WO 2006/008163호에 기술된 바와 같이 제조하였다. C_8(서열번호 6), C_{32} 단백질(서열번호 4) 및 C_{48}(서열번호 5) 단백질을 동일한 공정에 따라 유사하게 제조하였다.

[0239] b) 수성 C_8, C_{16}, C_{32} 및 C_{48} 단백질 용액의 제조:

[0240] 단백질 용액의 제조를 위하여, 실크 단백질을 6 M GdmSCN 및 50 mM Tris/HCl, pH 8.0에 용해시켰다. GmdSCN을 제거하기 위하여, 단백질 용액을 6,000 내지 8,000의 MWCO를 갖는 스펙트라/포르(Spectra/Por) 투석 막을 사용하여, 5 mM Tris/HCl, pH 8.0에 대해 투석하였다. 투석 후, 단백질 용액을 크로스플로우 여과[비바플로우(VIVAFLOW) 200, 하이드로새트, 10 kDa]에 의해 여과하여 GmdSCN을 추가로 제거하고 단백질을 용액에 농축하였다.

[0241] 단백질 용액의 부피가 500 mL 초과일 때, GmdSCN을 제거하고, 단백질 용액을 사르토콘 슬라이스 카세트스(SARTOCON Slice Cassettes)(필터 물질: 10 kDa 컷 오프를 갖는 하이드로새트)를 갖는 크로스플로우 유닛[사르토리우스 아게(Sartorius AG), 독일 괴팅엔 소재]을 사용하여 투석 없이 농축하였다.

[0242] C_8, C_{16}, C_{32} 및 C_{48} 단백질 농도는 UV/Vis 분광법[베캄 쿨터(Beckman Coulter)]을 사용하여 276 nm에서 흡광도를 측정함으로써 측정하였다. C_8, C_{16}, C_{32} 및 C_{48} 단백질 용액의 최종 단백질 농도는 3.75 내지 6.65%(w/w)였다.

[0243] c) 70% EtOH 중 C_8, C_{16}, C_{32} 및 C_{48} 실크 하이드로겔의 제조(옵션 1):

[0244] 70%의 최종 에탄올 농도를 갖는 실크 하이드로겔의 제조를 위하여, 탈이온수 및 99.5% EtOH를 혼합하여 각각의 EtOH 농도를 갖는 수용액을 수득하였다. 이러한 수성 EtOH 용액을 제1 비이커 유리에 첨가하였다. 전술한 바와 같이 제조된 수성 단백질 용액(C_8, C_{16}, C_{32} 및 C_{48})을 제2 비이커 유리에 첨가하였다. 수성 EtOH 용액(제1 비이커 유리)을 하나의 동작으로 또는 한번에, 제2 비이커 유리 중 수성 단백질 용액에 첨가하고, 진탕에 의해 신속히 혼합하고, 후속적으로 혼합물을 회전시켰다. 수성 EtOH/탈이온수 용액을 5초 이내에 첨가하였다.

[0245] C_8 실크 하이드로겔의 최종 농도는 70% EtOH의 최종 농도 중에서 1.35%(w/w), 1.5%(w/w), 1.625%(w/w) 및 1.75%(w/w)였다. 1.625%(w/w) 이하의 단백질 농도를 갖는 실크 하이드로겔은 유동가능한 하이드로겔을 생성하였다.

[0246] C_{16} 실크 하이드로겔의 최종 농도는 70% EtOH의 최종 농도 중에서 0.5%(w/w), 1.0%(w/w), 1.25%(w/w), 1.5%(w/w) 및 2.0%(w/w)였다. 1.25%(w/w) 이하의 단백질 농도를 갖는 실크 하이드로겔은 유동가능한 하이드로겔을 생성하였다. 1.5%(w/w) 및 2.0%(w/w)의 단백질 농도를 갖는 실크 하이드로겔은 유동불가능한 하이드로겔을 생성하였다.

[0247] C_{32} 실크 하이드로겔의 최종 농도는 70% EtOH의 최종 농도 중에서 0.5%(w/w), 0.75%(w/w), 1.0%(w/w) 및 1.25%(w/w)였다. 0.75%(w/w) 이하의 단백질 농도를 갖는 실크 하이드로겔은 유동가능한 하이드로겔을 생성하였

다. 1.0%(w/w) 및 1.25%(w/w)의 단백질 농도를 갖는 실크 하이드로겔은 유동불가능한 하이드로겔을 생성하였다.

[0248] C_{48} 실크 하이드로겔의 최종 농도는 70% EtOH의 최종 농도 중에서 0.25%(w/w), 0.5%(w/w), 0.75%(w/w), 1.0%(w/w) 및 1.165%(w/w)였다. 0.5%(w/w) 이하의 단백질 농도를 갖는 실크 하이드로겔은 유동가능한 하이드로겔을 생성하였다. 0.75%(w/w), 1.0%(w/w) 및 1.165%(w/w)의 단백질 농도를 갖는 실크 하이드로겔은 유동불가능한 하이드로겔을 생성하였다.

[0249] 하이드로겔의 복합 점도는 도 1에 도시된다.

[0250] 단백질의 분자량의 증가는 점도의 증가를 야기한다.

[0251] 실시예는 유동불가능한 하이드로겔에서 단백질 농도가 더 적을수록 단백질의 분자량이 더 큼을 나타낸다. 당업자는 각각의 농도를 결정하여 유동가능한 또는 유동불가능한 하이드로겔을 수득할 수 있다.

[0252] **실시예 2. 실크 하이드로겔의 복합 점도의 측정**

[0253] 실시예 1에서 생산된 실크 하이드로겔의 복합 점도는 하기 변수를 사용하여 제조사 설명서에 따라 원뿔-평면 측정 시스템[모듈러 컴팩트 레오미터 매뉴팩처러(Modular Compact Rheometer Manufacturer): 안톤 파르 타입(Anton Paar Type): MCR 102, 측정 원뿔: CP25-1, d: 25 mm, 각: 1° (시리얼 번호 31081)]에서 측정하였다:

[0254] 값: ɣ 전단 변형(진동)

[0255] 프로파일: 경사진 로그함수

[0256] 출발 값: 0.01%

[0257] 종결 값: 100%

[0258] 값: ω(rad/s) 원-진동수

[0259] 프로파일: 일정

[0260] 값: 10 rad/s

[0261] 샘플 측정 온도(평면): 15℃

[0262] 측정 갭: 50 μm

[0263] 실크 겔 점도를 기술하기 위한 변수의 평가: ɣ 1%(LVE)에서의 전단 변형 -> G'(Pa).

[0264] C_8, C_{16}, C_{32} 및 C_{48} 실크 하이드로겔의 복합 점도를 3회 측정하였다. C_8, C_{16}, C_{32} 및 C_{48} 실크 하이드로겔의 상이한 단백질 함량(%)에 대한 ɣ 1%(LVE)에서의 평균 값 G'(Pa)는 도 1에 도시된다. 단백질 농도의 증가가 단백질의 복합 점도의 증가를 야기하고, 단백질의 분자량의 증가가 단백질의 복합 점도의 증가를 야기함을 확인할 수 있다.

[0265] C_{16} 단백질은 47.7 kDa의 분자량에 상응한다. C_{32} 단백질은 93.8 kDa의 분자량에 상응하고, C_{48} 단백질은 139.9 kDa의 분자량에 상응한다. 단백질의 복합 점도가 높을수록, 유동불가능한 하이드로겔에서 단백질 농도가 더 낮다. 단백질의 복합 점도가 낮을수록, 유동불가능한 하이드로겔에서 단백질 농도가 더 높다. 이것은 높은 분자량의 단백질보다 적은 분자량을 갖는 더 높은 농도의 단백질이 유동가능한 하이드로겔로 형성될 수 있거나, 더 높은 농도를 갖는 유동가능한 하이드로겔이 높은 분자량/높은 복합 점도를 갖는 단백질보다 낮은 분자량/낮은 복합 점도를 갖는 단백질에 의해 달성될 수 있음을 의미한다.

[0266] 당업자는 단백질의 분자량 또는 복합 점도를 고려하여, 유동가능한 또는 유동불가능한 하이드로겔을 수득하기 위해 필요한 단백질의 각각의 농도를 결정할 수 있다. 다르게는, 유동가능한 또는 유동불가능한 하이드로겔을 수득하기 위해 필요한 단백질의 각각의 농도는, 예를 들어 각각의 단백질 농도의 연속 희석에 의해 실험적으로 결정될 수 있다. 단백질의 복합 점도를 측정하기 위하여, 단백질 내의 친수성 또는 소수성 양의 함량뿐만 아니라, 단백질의 아미노산의 서열이 고려되어야 한다.

[0267] **실시예 3: 70% EtOH 중 C_{16} 실크 하이드로겔의 대안적인 제조**

[0268] a) 혼합 챔버에서의 동시 혼합을 통한, 70% EtOH 중 0.75 및 1.5%(w/w)의 단백질 농도를 갖는 C_{16} 실크 하이드

로겔의 제조(옵션 2):

[0269] C_{16} 단백질(서열번호 3) 및 수성 C_{16} 단백질 용액을 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조하였다. 수성 EtOH 용액(99.5% EtOH)을 제1 반응 용기에 첨가하고, 각각 3.3 또는 6.6%(w/w) 단백질을 갖는 수성 C_{16} 단백질 용액을 제2 반응 용기에 첨가하였다. 용액을 둘 다 혼합 챔버에서 동시에 조합하고, 0.75 또는 1.5%(w/w)의 단백질 농도를 갖는 하이드로겔이 형성되도록 자기 교반기로 혼합하였다. 상기 반응 용기를 가요성 관에 의해 혼합 챔버와 연결하였다. 수성 EtOH 용액을 혼합 챔버 중의 수성 단백질 용액에 4.3 : 1(EtOH 용액 : 단백질 용액)의 혼합비로 공급하였다.

[0270] 0.75%(w/w)의 단백질 농도를 갖는 실크 하이드로겔은 유동가능한 하이드로겔을 생성하였다. 1.5%(w/w)의 단백질 농도를 갖는 실크 하이드로겔은 유동불가능한 하이드로겔을 생성하였다.

[0271] b) 2-상 액체 시스템을 통한, 70% EtOH 중 0.75 및 1.5%(w/w)의 단백질 농도를 갖는 C_{16} 실크 하이드로겔의 제조(옵션 3):

[0272] C_{16} 단백질(서열번호 3) 및 수성 C_{16} 단백질 용액을 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조하였다. 2-상 액체 시스템을 수득하기 위하여, 수성 EtOH 용액(99.5% EtOH)을 교반기와 함께 반응관에 첨가하고, 이어서 각각 3.3 또는 6.6%(w/w) 단백질을 갖는 수성 C_{16} 단백질 용액으로 천천히 언더레이어링하였다. 수성 EtOH 상 및 수성 단백질 상으로 이루어진 생성된 2-상 액체 시스템을 교반기로 혼합하여 0.75 또는 1.5%(w/w)의 단백질 농도를 갖는 실크 하이드로겔을 형성하였다.

[0273] 0.75%(w/w)의 단백질 농도를 갖는 실크 하이드로겔은 유동가능한 하이드로겔을 생성하였다. 1.5%(w/w)의 단백질 농도를 갖는 실크 하이드로겔은 유동불가능한 하이드로겔을 생성하였다.

[0274] **실시예 4: 구조 단백질 및 알코올의 수성 제형을 포함하는 조성물로부터의 화합물의 지속된 방출**

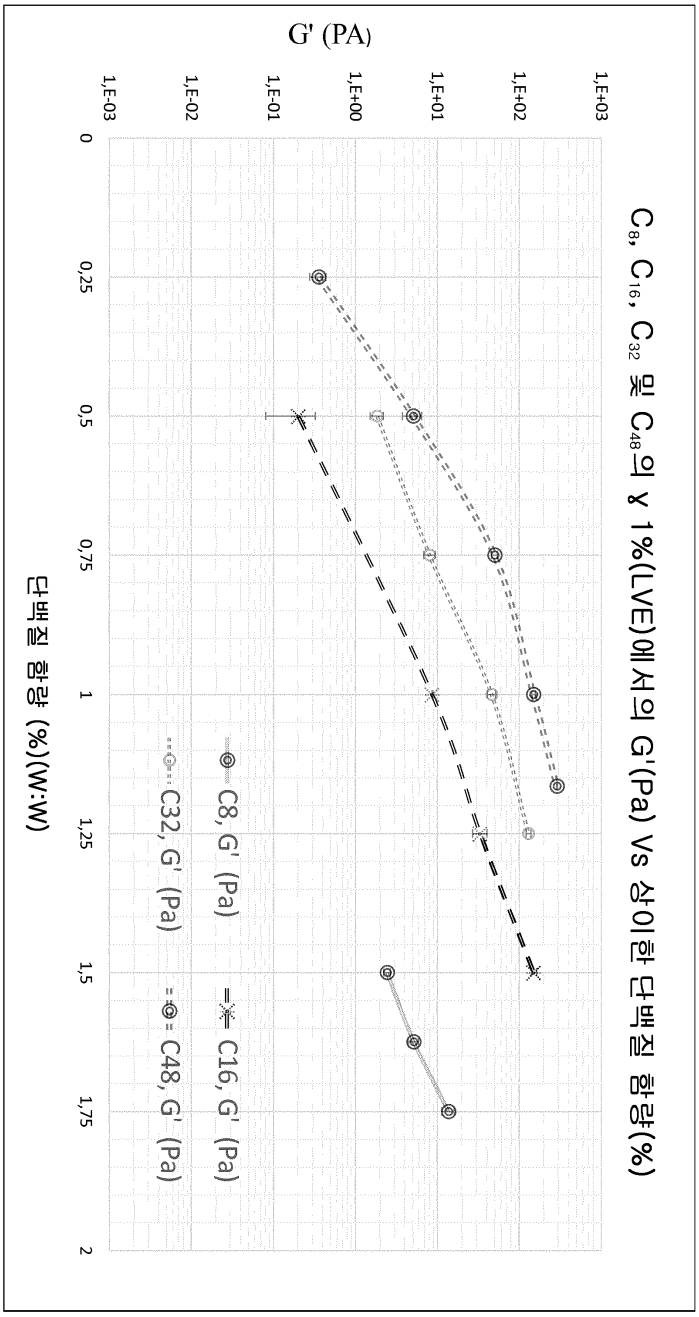
[0275] 화합물의 지속된 방출을 수득하기 위하여, 예시적인 수난용성 화합물인 방향제(펜에틸에탄올)를 구조 단백질 및 알코올을 포함하는 수성 조성물에 첨가하였다. 방향제의 지속된 방출을 구조 단백질이 없는 수용액, 및 고정제 다이프로필렌글리콜[칼 로스(Carl Roth), 독일 칼스루에 소재] 또는 테고소프트 M[프란켄 케미(Franken Chemie), 독일 벤델스타인 소재]을 포함하는 수용액과 비교하였다. 따라서, 5% 펜에틸에탄올(칼 로스, 독일 칼스루에 소재)을, 0.25% C_{16} 단백질(SSP), 70% EtOH의 농도로 생성되는 C_{16} 단백질을 갖는 수용액, 0.25% 다이프로필렌글리콜, 70% EtOH(Dipro)의 농도로 생성되는 다이프로필렌글리콜을 갖는 수용액, 또는 0.25% 테고소프트 M, 70% EtOH(Tego)의 농도로 생성되는 테고소프트 M을 갖는 수용액에 첨가하였다. 구조 단백질 또는 고정제가 없는 70% EtOH를 갖는 수용액은 음성 대조군(Neg.)으로서 역할을 하였다. 구조적인 C_{16} 단백질(SSP), 다이프로필렌글리콜(Dipro), 테고소프트 M(Tego) 및 음성 대조군(Neg.)을 함유하는 100 μL의 각각의 조성물을 갖는 수용액을 시험 스트립[로틸라보(Rotilabo)(등록상표)-리크스트라이펜(Riechstreifen), 칼 로스, 독일 칼스루에 소재]에 적용하였다.

[0276] 26명의 시험 인간은 시험 스트립으로의 방향제의 적용 후 10분, 20분, 30분, 40분, 60분 및 80분에 방향제의 전송 강도를 평가함으로써 방향제의 방출에 대해 측정되었다. 전송은 매질에 의해 신속하게 방출되는 매우 휘발성인 향기인 향수의 탑 노트(top note)를 나타낸다. 방향제의 방출 시간과 관련되는 방출된 방향제 펜에틸에탄올의 전송 강도는 도 2에 도시된다. 구조 단백질(SSP)을 갖는 조성물에 의해 방출된 방향제의 전송 강도는 다이프로필렌글리콜(Dipro), 테고소프트 M(Tego) 또는 음성 대조군(Neg.)을 포함하는 조성물에 의해 방출된 방향제의 전송 강도보다 유의하게 높다. 다이프로필렌글리콜(Dipro), 테고소프트 M(Tego) 또는 음성 대조군(Neg.)을 갖는 조성물에 의한 방출과 비교되는 구조 단백질(SSP)을 갖는 조성물에 의해 10분 후 방출된 방향제의 더 높은 방출은 화합물의 지속된 방출을 반영한다.

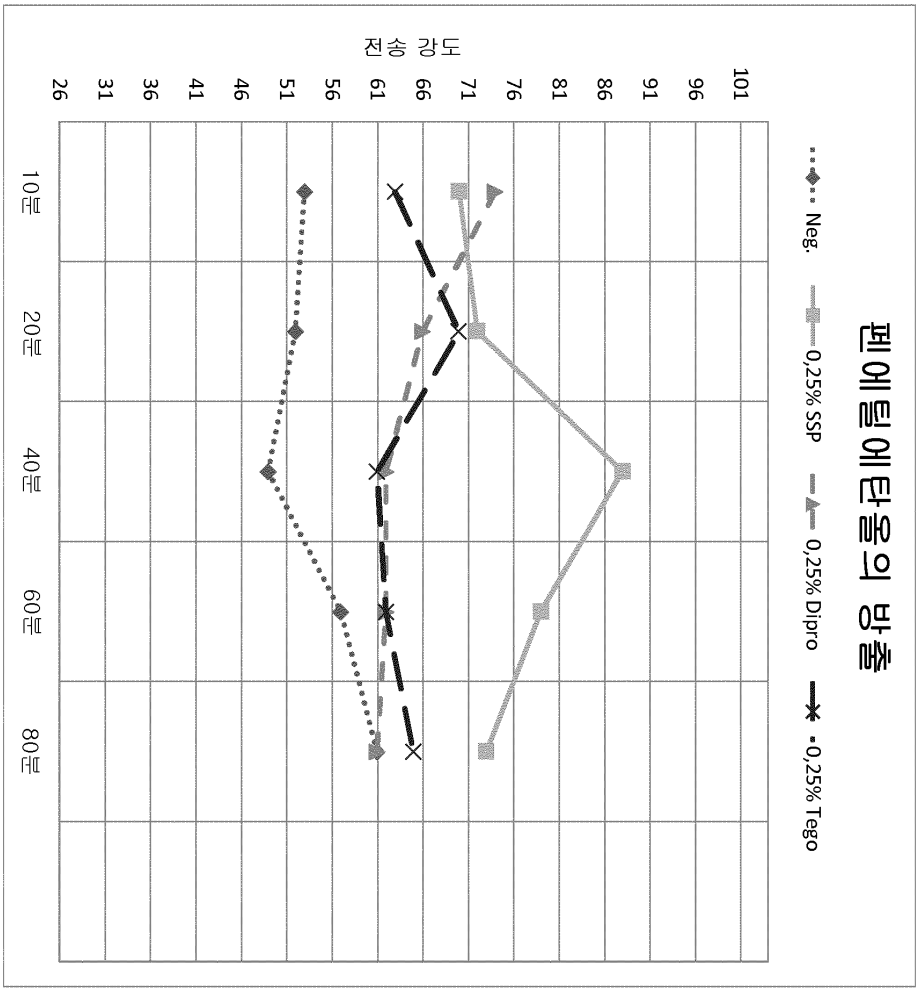
[0277] 본 발명의 단백질-알코올 용액의 사용은 고정제의 도움 없이 방향제의 지속된 방출을 가능하게 한다. 또한, 더 적은 양의 방향제가 방향제에 대한 지속되고 길게 계속되는 방출 프로파일을 수득하는 데 필요하다.

도면

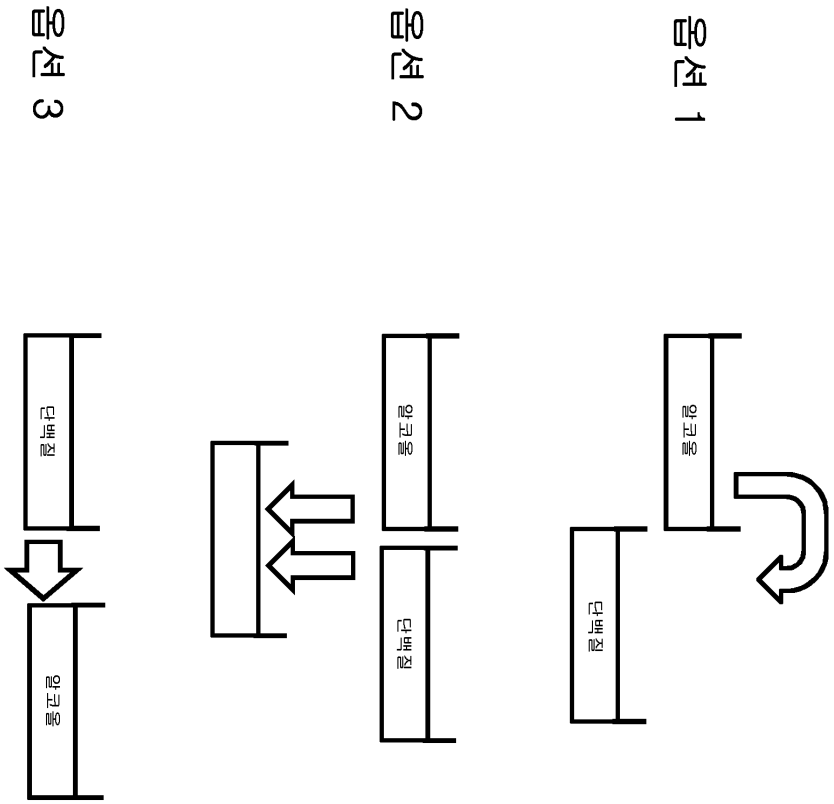
도면1


C8, C16, C32 및 C48의 γ 1%(LVE)에서의 G'(Pa) Vs 상이한 단백질 함량(%)
G' (PA)
1,E+03
1,E+02
1,E+01
1,E+00
1,E-01
1,E-02
1,E-03
0
0,25
0,5
0,75
1
1,25
1,5
1,75
2
단백질 함량 (%)(W:W)
C8, G' (Pa)
C16, G' (Pa)
C32, G' (Pa)
C48, G' (Pa)

도면2


펜에틸에탄올의 방출
Neg.
0,25% SSP
0,25% Dipro
0,25% Tego
전송 강도
101
96
91
86
81
76
71
66
61
56
51
46
41
36
31
26
10분
20분
40분
60분
80분

도면3



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> GIVAUDAN SA

<120> SILK ALCOHOL FORMULATIONS

<130> 558-95 PCT

<140> PCT/EP2018/080557

<141> 2018-11-08

<150> EP 17201049.8

<151> 2017-11-10

<160> 6

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 35

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> synthetic

<220><221> DOMAIN

<222> (1)..(35)

<223> Module C (ADF-4)

<400> 1

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

1 5 10 15

Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro

20 25 30

Gly Gly Pro

35

<210> 2

<211> 35

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> synthetic

<220><221> DOMAIN

<222> (1)..(35)

<223> Module Cc

<400> 2

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

1 5 10 15

Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Cys Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro

20 25 30

Gly Gly Pro

35

<210> 3

<211> 560

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> synthetic

<220><221> REPEAT

<222> (1)..(560)

<223> C16

<400> 3

Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly
1 5 10 15
Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro
20 25 30
Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly
50 55 60
Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
65 70 75 80
Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly
85 90 95
Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala
100 105 110

Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly
115 120 125
Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala
130 135 140
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu
145 150 155 160
Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly
165 170 175

Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr
180 185 190
Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly
195 200 205
Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro
210 215 220
Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr
225 230 235 240

Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
245 250 255
Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro
260 265 270
Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala
275 280 285
Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro
290 295 300

Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala
305 310 315 320
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn
325 330 335
Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser
340 345 350
Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly
355 360 365

Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly
370 375 380
Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly
385 390 395 400
Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly
405 410 415
Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser
420 425 430

Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly
435 440 445
Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala
450 455 460
Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser
465 470 475 480
Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala

485 490 495

Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln
500 505 510
Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser
515 520 525
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro
530 535 540
Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro
545 550 555 560

<210> 4
<211> 1120
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> synthetic
<220><221> REPEAT
<222> (1)..(1120)
<223> C32
<400> 4
Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly
1 5 10 15
Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro
20 25 30
Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly
50 55 60
Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
65 70 75 80
Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly
85 90 95
Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala

100 105 110

Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly
115 120 125
Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala
130 135 140
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu
145 150 155 160
Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly
165 170 175

Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr
180 185 190
Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly
195 200 205
Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro
210 215 220
Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr
225 230 235 240

Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
245 250 255
Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro
260 265 270
Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala
275 280 285
Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro
290 295 300

Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala
305 310 315 320
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn
325 330 335
Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser
340 345 350

Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly
355 360 365

Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly
370 375 380
Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly
385 390 395 400
Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly
405 410 415
Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser
420 425 430

Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly
435 440 445
Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala
450 455 460
Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser
465 470 475 480
Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala
485 490 495

Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln
500 505 510
Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser
515 520 525
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro
530 535 540
Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro
545 550 555 560

Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly
565 570 575
Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro
580 585 590
Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly

595 600 605

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly

610 615 620

Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala

625 630 635 640

Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly

645 650 655

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala

660 665 670

Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly

675 680 685

Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala

690 695 700

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

705 710 715 720

Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly

725 730 735

Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr

740 745 750

Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly

755 760 765

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

770 775 780

Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr

785 790 795 800

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

805 810 815

Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro

820 825 830

Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala

835 840 845

Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro
850 855 860
Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala
865 870 875 880

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn
885 890 895
Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser
900 905 910
Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly
915 920 925
Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly
930 935 940

Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly
945 950 955 960
Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly
965 970 975
Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser
980 985 990
Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly
995 1000 1005

Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala
1010 1015 1020
Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly
1025 1030 1035
Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser
1040 1045 1050
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly
1055 1060 1065

Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly
1070 1075 1080
Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly

1085 1090 1095

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly

1100 1105 1110

Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro

1115 1120

<210> 5

<211> 1680

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> synthetic

<220><221> REPEAT

<222> (1)..(1680)

<223> C48

<400> 5

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

1 5 10 15

Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly

50 55 60

Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala

65 70 75 80

Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly

85 90 95

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala

100 105 110

Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly

115 120 125

Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala

130 135 140

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu
145 150 155 160
Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly
165 170 175
Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr

180 185 190
Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly
195 200 205
Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro
210 215 220
Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr
225 230 235 240
Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala

245 250 255
Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro
260 265 270
Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala
275 280 285
Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro
290 295 300
Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala

305 310 315 320
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn
325 330 335
Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser
340 345 350
Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly
355 360 365
Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly

370 375 380
Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly

385 390 395 400

Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly

405 410 415

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

420 425 430

Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly

435 440 445

Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala

450 455 460

Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser

465 470 475 480

Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala

485 490 495

Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln

500 505 510

Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser

515 520 525

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro

530 535 540

Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro

545 550 555 560

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

565 570 575

Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro

580 585 590

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

595 600 605

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly

610 615 620

Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala

625 630 635 640

Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly
645 650 655
Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala
660 665 670
Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly
675 680 685
Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala

690 695 700
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu
705 710 715 720
Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly
725 730 735
Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr
740 745 750
Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly

755 760 765
Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro
770 775 780
Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr
785 790 795 800
Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
805 810 815
Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro

820 825 830
Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala
835 840 845
Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro
850 855 860
Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala
865 870 875 880
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn

885 890 895

Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser

900 905 910

Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly

915 920 925

Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly

930 935 940

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

945 950 955 960

Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly

965 970 975

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

980 985 990

Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly

995 1000 1005

Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala

1010 1015 1020

Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly

1025 1030 1035

Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser

1040 1045 1050

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly

1055 1060 1065

Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly

1070 1075 1080

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

1085 1090 1095

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly

1100 1105 1110

Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala

1115 1120 1125

Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly

1130 1135 1140

Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser

1145 1150 1155

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly

1160 1165 1170

Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly

1175 1180 1185

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

1190 1195 1200

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly

1205 1210 1215

Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala

1220 1225 1230

Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly

1235 1240 1245

Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser

1250 1255 1260

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly

1265 1270 1275

Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly

1280 1285 1290

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

1295 1300 1305

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly

1310 1315 1320

Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala

1325 1330 1335

Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly

1340 1345 1350

Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser

1355 1360 1365

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly

1370 1375 1380

Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly

1385 1390 1395

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

1400 1405 1410

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly

1415 1420 1425

Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala

1430 1435 1440

Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly

1445 1450 1455

Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser

1460 1465 1470

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly

1475 1480 1485

Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly

1490 1495 1500

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

1505 1510 1515

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly

1520 1525 1530

Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala

1535 1540 1545

Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly

1550 1555 1560

Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser

1565 1570 1575

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly

1580 1585 1590

Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly

1595 1600 1605

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

1610 1615 1620

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly

1625 1630 1635

Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala

1640 1645 1650

Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly

1655 1660 1665

Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro

1670 1675 1680

<210> 6

<211> 280

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> synthetic

<220><221> REPEAT

<222> (1)..(280)

<223> C8

<400> 6

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

1 5 10 15

Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly

50 55 60

Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala

65 70 75 80

Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly

85 90 95

Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala Ala Ala Ala

100 105 110

Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly

115 120 125

Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ser Ser Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro Gly

165 170 175

Ser Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ser Gly Pro Gly Gly Tyr

180 185 190

Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gly

195 200 205

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

210 215 220

Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro Gly Gly Tyr

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Glu Asn Gln Gly Pro Ser Gly Pro

260 265 270

Gly Gly Tyr Gly Pro Gly Gly Pro

275 280

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 12

【변경전】

제9항에 있어서,

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 수성 제형이 형성되는 제조 방법.

【변경후】

제9항에 있어서,

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 수성 제형이 형성되는 제조 방법.