



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0082408
(43) 공개일자 2024년06월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 38/37 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/18 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61K 9/19 (2006.01) A61P 7/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 38/37 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7015817
(22) 출원일자(국제) 2022년10월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/078097
(87) 국제공개번호 WO 2023/064886
국제공개일자 2023년04월20일
(30) 우선권주장
63/256,432 2021년10월15일 미국(US)
- (71) 출원인
바이오버라티브 테라퓨틱스 인크.
미국 매사추세츠 (우편번호 02451) 월섬 2엔디 애비뉴 225
- (72) 발명자
칼라지, 타일러
미국 02451 매사추세츠 월섬 세컨드 애비뉴 225
바이오버라티브 테라퓨틱스 인크. 내
물딘, 랜들
미국 02451 매사추세츠 월섬 세컨드 애비뉴 225
바이오버라티브 테라퓨틱스 인크. 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 장덕순

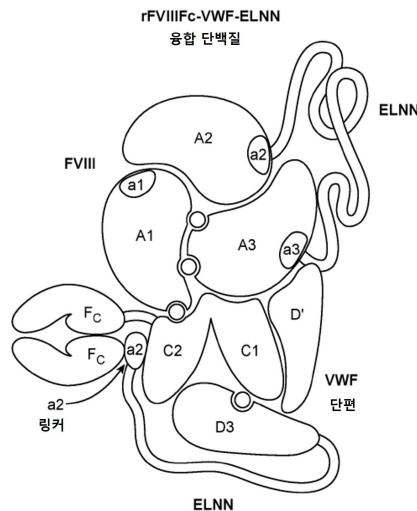
전체 청구항 수 : 총 83 항

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

(57) 요약

본 발명은 인자 VIII(FVIII) 폴리펩티드 및 폰 빌레브란트 인자(VWF) 폴리펩티드를 포함하는 키메라 단백질의 약학적 조성물을 제공한다. 또한, 약학적 키트, 및 개시된 약학적 조성물을 사용하여 A형 혈우병을 치료하는 방법이 개시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/183 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 9/19 (2013.01)

A61P 7/04 (2018.01)

(72) 발명자

맥코이, 티모시 알.

미국 02451 매사추세츠 월섬 세컨드 애비뉴 225 바
이오버라티브 테라퓨틱스 인크. 내

타지, 로브나 므잘락

미국 02451 매사추세츠 월섬 세컨드 애비뉴 225 바
이오버라티브 테라퓨틱스 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩티드쇄, 및

폰 빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함하는 키메라 단백질;

(b) 수크로스;

(c) 히스티딘;

(d) 아르기닌;

(e) 염화칼슘; 및

(f) 폴록사머

를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 약 1%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약 1%(w/v) 내지 약 5%(w/v)의 수크로스를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 폴록사머는 폴록사머 188(P188)인, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.01%(w/v) 내지 약 1.0%(w/v)의 폴록사머 188(P188)을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 약 1%(w/v) 내지 약 5%(w/v)의 수크로스;

(b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;

(c) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;

- (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
 - (e) 약 0.01%(w/v) 내지 약 1.0%(w/v)의 폴록사머 188
- 을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 약 5%(w/v)의 수크로스;
- (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- (e) 약 0.1%(w/v)의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 약 5%(w/v)의 수크로스;
- (b) 약 10 mM의 L-히스티딘;
- (c) 약 250 mM의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- (e) 약 0.1%(w/v)의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 약 1%(w/v)의 수크로스;
- (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- (e) 약 0.1%(w/v)의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 약 1%(w/v)의 수크로스;
- (b) 약 10 mM의 L-히스티딘;
- (c) 약 250 mM의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- (e) 약 0.1%(w/v)의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서,

- (a) 10 mg/mL 내지 60 mg/mL의 수크로스;
- (b) 1.5 mg/mL 내지 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- (c) 40 mg/mL 내지 70 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.4 mg/mL 내지 0.9 mg/mL의 염화칼슘; 및
- (e) 0.6 mg/mL 내지 1.6 mg/mL의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,

- (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서,

- (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서,

- (a) 11.23 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 18

제17항 또는 제18항에 있어서,

- (a) 11.23 mg/ml의 수크로스;

- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 19

제14항에 있어서,

- (a) 약 50 mg/mL의 수크로스;
- (b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
- (c) 약 52.7 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 약 0.7 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 20

제14항에 있어서,

- (a) 약 50 mg/mL의 수크로스;
- (b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
- (c) 약 43.6 mg/mL의 L-아르기닌;
- (d) 약 0.7 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 21

제14항에 있어서,

- (a) 약 50 mg/mL의 수크로스;
- (b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
- (c) 약 52.7 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 약 0.6 mg/mL의 염화칼슘; 및
- (e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 22

제14항에 있어서,

- (a) 약 10 mg/mL의 수크로스;
- (b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
- (c) 약 52.7 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 약 0.7 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및

- (e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188
을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 23

제14항에 있어서,

- (a) 약 10 mg/mL의 수크로스;
(b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
(c) 약 43.6 mg/mL의 L-아르기닌;
(d) 약 0.7 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
(e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188
을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 24

제14항에 있어서,

- (a) 약 10 mg/mL의 수크로스;
(b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
(c) 약 52.7 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
(d) 약 0.6 mg/mL의 염화칼슘; 및
(e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188
을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 25

제14항에 있어서,

- (a) 약 10 mg/mL의 수크로스;
(b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
(c) 약 43.6 mg/mL의 L-아르기닌;
(d) 약 0.6 mg/mL의 염화칼슘; 및
(e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188
을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 26

제14항에 있어서,

- (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
(b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
(c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
(d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
(e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188
을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 27

제14항에 있어서,

- (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 28

제14항에 있어서,

- (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 29

제14항에 있어서,

- (a) 11.23 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 30

제14항에 있어서,

- (a) 11.23 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 31

제14항에 있어서,

- (a) 11.23 mg/ml의 수크로스;
- (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

- (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188

을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 약 6.5 내지 약 7.5의 pH를 갖는 약학적 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 약 7.0의 pH를 갖는 약학적 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 약 6.8의 pH를 갖는 약학적 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 8.8 mg/mL 미만의 염화나트륨(NaCl)을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, NaCl을 포함하지 않는 약학적 조성물.

청구항 37

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 히스티딘은 L-히스티딘인, 약학적 조성물.

청구항 38

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기닌은 L-아르기닌인, 약학적 조성물.

청구항 39

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 아르기닌-HCl을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 40

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L-아르기닌-HCl을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 41

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 염화칼슘 이수화물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 약 525 내지 약 725 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는 약학적 조성물.

청구항 43

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 약 500 내지 약 650 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는 약학적 조성물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 약 7 NTU(비탁법 탁도 단위) 미만의 탁도를 갖는 약학적 조성물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 1로 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 2로 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 상기 제1 폴리펩티드쇄와 상기 제2 폴리펩티드쇄는 상기 제1 및 제2 폴리펩티드쇄의 Fc 도메인 사이의 2개의 이황화 결합에 의해 공

유적으로 연결되는, 약학적 조성물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 키메라 단백질은 에파네스옥토코그 알파인, 약학적 조성물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.8 내지 약 1.2 mg/mL의 키메라 단백질 농도를 갖는 약학적 조성물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 75 IU/mL 내지 2,000 IU/mL의 키메라 단백질을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 약 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU, 또는 4,000 IU의 키메라 단백질을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 50

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 약 500 IU의 키메라 단백질 또는 약 0.5 mg/ml 내지 약 5 mg/ml의 키메라 단백질을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, (i) 약 -20℃ 내지 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관되었고/되었거나; (ii) 동결시켰다가 2~5회 해동한 액상 제형인 약학적 조성물.

청구항 52

A형 혈우병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 자가 투여되는, 방법.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 55

제52항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 20 IU/kg 내지 70 IU/kg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 56

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 50 IU/kg의 용량으로 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 57

제52항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 7~10일마다 1회 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 58

제52항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 주 1회 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 59

- (i) (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 또는 이의 일부 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩티드쇄, 및
- 폰 빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩티드쇄
- 를 포함하는 키메라 단백질을;
- (b) 수크로스;
- (c) 히스티딘;
- (d) 아르기닌;
- (e) 염화칼슘; 및
- (f) 폴록사머 188
- 을 포함하는 동결건조된 약학적 조성물을 포함하는 제1 용기, 및
- (ii) 멸균수를 포함하는 제2 용기
- 를 포함하는 약학적 키트.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 동결건조된 약학적 조성물은

- (a) 약 10 mg 내지 약 200 mg의 수크로스;
- (b) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 히스티딘;
- (c) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 아르기닌;
- (d) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및
- (e) 약 1 mg 내지 약 10 mg의 폴록사머 188을 포함하는, 약학적 키트.

청구항 61

제59항 또는 제60항에 있어서, NaCl을 포함하지 않는 약학적 키트.

청구항 62

제59항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 히스티딘은 L-히스티딘인, 약학적 키트.

청구항 63

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아르기닌은 L-아르기닌인, 약학적 키트.

청구항 64

제59항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 아르기닌-HCl을 포함하는 약학적 키트.

청구항 65

제59항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, L-아르기닌-HCl을 포함하는 약학적 키트.

청구항 66

제59항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 염화칼슘 이수화물을 포함하는 약학적 키트.

청구항 67

제59항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약학적 조성물은

- (a) 약 168.3 mg의 수크로스;
- (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
- (c) 약 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- (e) 약 3.3 mg의 폴록사머 188을 포함하는, 약학적 키트.

청구항 68

제59항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조된 약학적 조성물은

- (a) 약 33.7 mg의 수크로스;
- (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
- (c) 약 146.6 mg의 L-아르기닌-HCl;
- (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- (e) 약 3.3 mg의 폴록사머 188을 포함하는, 약학적 키트.

청구항 69

제59항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 용기는 약 2 mL 내지 약 5 mL의 멸균수를 포함하는, 약학적 키트.

청구항 70

제59항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 용기는 약 3 mL의 멸균수를 포함하는, 약학적 키트.

청구항 71

제59항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 용기는 약 3.3 mL의 멸균수를 포함하는, 약학적 키트.

청구항 72

제59항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 용기는 고무 마개를 포함하는 유리 바이알인, 약학적 키트.

청구항 73

제59항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 용기는 시린지 본체인, 약학적 키트.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 멸균수는 상기 시린지 본체에 들어 있는, 약학적 키트.

청구항 75

제73항 또는 제74항에 있어서, 상기 시린지 본체는 플런저와 결합되는, 약학적 키트.

청구항 76

제73항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유리 바이알을 상기 시린지 본체에 연결하는 어댑터를 추가로 포함하는 약학적 키트.

청구항 77

제73항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시린지 본체에 연결되는 바늘과 결합되어 정맥내 주입에 적합한 주입 튜브를 추가로 포함하는, 약학적 키트.

청구항 78

제59항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 1로 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 2로 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 상기 제1 폴리펩티드쇄와 상기 제2 폴리펩티드쇄는 상기 제1 및 제2 폴리펩티드쇄의 Fc 도메인 사이의 2개의 이황화 결합에 의해 공유적으로 연결되는, 약학적 키트.

청구항 79

제59항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 약 -20℃, 약 -25℃, 약 -30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관된 약학적 키트.

청구항 80

A형 혈우병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 제59항 내지 제79항 중 어느 한 항의 키트의 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 단계, 및 생성된 조합물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 대상체가 상기 키트의 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는, 방법.

청구항 82

제80항 또는 제81항에 있어서, 상기 조합물은 상기 대상체에 의해 자가 투여되는, 방법.

청구항 83

약학적 조성물 또는 키트를 보관하는 방법으로서, 제1항 내지 제50항 중 어느 한 항의 약학적 조성물 또는 제59항 내지 제78항 중 어느 한 항의 키트를 약 -20℃ 내지 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 유지하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 2021년 10월 15일에 출원된 미국 가출원 63/256,432호에 대한 우선권을 주장하며, 그 내용은 전체가 본원에 포함된다.

[0003]

전자 제출된 서열 목록의 참조

[0004]

XML 파일 형식(파일명: SA9-483PC_SL_ST26.xml; 크기: 55,697 바이트; 생성일 2022년 10월 4일)의 전자 제출된 서열 목록의 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0005]

A형 혈우병은 응고 인자 VIII(FVIII)을 암호화하는 유전자의 결함으로 인해 발생하는 출혈 장애로 남아 출생 10,000명 중 1~2명에게서 발생한다. Graw *et al.*, *Nat. Rev. Genet.* 6(6): 488-501 (2005). A형 혈우병 환자는 정제된 혈장 FVIII 또는 재조합적으로 생산된 FVIII를 주입하여 치료될 수 있다. 시판되는 많은 FVIII 제품은 약 8~12시간의 반감기를 갖고 있는 것으로 알려져 있어 환자에게 자주 정맥 투여되어야 한다. 문헌[Weiner M.A. and Cairo, M.S., *Pediatric Hematology Secrets*, Lee, M.T., 12. *Disorders of Coagulation*, Elsevier Health Sciences, 2001; Lillicrap, D. *Thromb. Res.* 122 Suppl 4:S2-8 (2008)] 참조. 또한, FVIII 반감기를 연장하기 위해 다양한 접근법이 시도되었다. 예를 들어, 응혈 인자의 반감기를 연장하기 위한 개발 중인 접근법은 폐길화, 글리코페길화, 및 알부민과의 접합을 포함한다. 문헌[Dumont *et al.*, *Blood*. 119(13): 3024-3030 (2012)] 참조. 인간에게서 일관된 결과가 입증되었다. 예를 들어, rFVIIIIFc는 A형 혈우병 환자에서 ADVATE[®]에 비해 최대 약 1.7배까지 반감기를 향상시키는 것으로 보고되었다. 문헌[Powell *et al.*, *Blood*. 119(13): 3031-3037 (2012)] 참조. 따라서, 약간의 개선에도 불구하고 반감기 증가는 VWF에 의한 제거와 같은 다른 반감기 제

한 인자가 존재함을 나타낸다. Pipe et al., *Blood*. 128(16):2007-2016 (2016).

[0006] 에파네스옥토코그 알파(Efanesoctocog alfa)(Efa 및 BIVV001로도 알려짐)는 순환하는 VWF로부터 재조합 응혈 인자 VIII을 분리하도록 설계된 융합 단백질이다. 키메라 단백질은 이량체 Fc에 융합된 단일 재조합 인자 VIII 단백질, VWF의 D'D3 도메인, 및 2개의 ELNN 폴리펩티드를 포함한다. Chhabra et al. *Blood* 135(17): 1484-1496 (2020). 중증 A형 혈우병 환자에 관한 하나의 초기 연구에서, 에파네스옥토코그 알파를 단회 정맥 주사한 결과, 재조합 인자 VIII과 관련된 반감기의 최대 4배인 반감기를 나타내며 높은 인자 VIII 활성 수준이 지속되었다. 문헌[Konkle et al., *NEJM*. 383:1018-27 (2020)] 참조.

[0007] 그러나, 개선된 약학적 조성물에 대한 요구가 여전히 남아있다.

발명의 내용

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

[0009] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 FVIII 단백질 또는 이의 일부 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄, 및 폰 빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄를 포함하는 키메라 단백질 또는 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 (i) FVIII 폴리펩티드, FVIII 폴리펩티드의 B 도메인 내에 삽입된(예를 들어, B 도메인의 적어도 일부를 대체하는) ELNN 폴리펩티드, 및 제1 Fc 영역을 포함하는 FVIII 단백질; 및 (ii) VWF 단편(예를 들어, VWF의 D'D3 도메인을 포함하는 단편으로, 돌연변이를 포함할 수 있는 단편), 제2 ELNN 폴리펩티드, 트롬빈 절단성 링커(예컨대, a2 링커), 및 제2 Fc 영역을 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 키메라 단백질은 FVIII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fc 이중이량체이다.

[0010] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다: (a) FVIII 단백질; (b) 약 1%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스; (c) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘; (d) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌; (e) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및 (f) 약 0.01%(w/v) 내지 약 1.0%(w/v)의 폴록사머. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다: (a) FVIII 단백질; (b) 약 1%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스; (c) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 L-히스티딘; (d) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌; (e) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및 (f) 약 0.01%(w/v) 내지 약 1.0%(w/v)의 폴록사머. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다: (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질; (b) 약 1%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스; (c) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 L-히스티딘; (d) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 L-아르기닌-HCl; (e) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘 이수화물; 및 (f) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴록사머.

[0011] 일부 구현예에서, 조성물은 약 250 mM의 L-아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 250 mM의 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 폴록사머는 폴록사머 188이다(폴록사머 188은 P188로도 알려져 있음). 폴록사머 188은 당업계에서 잘 알려져 있다.

[0012] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:

[0013] (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄, 및 폰 빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄를 포함하는 키메라 단백질;

[0014] (b) 약 1%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스;

[0015] (c) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;

[0016] (d) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;

[0017] (e) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및

[0018] (f) 약 0.01%(w/v) 내지 약 1.0%(w/v)의 폴록사머 188.

[0019] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU, 또는 4,000 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 250 IU 초과인 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 300 IU 초과인 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 500 IU 초과인 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 적어도 약 500 IU의 키메라 단백

질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 85 IU/ml 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 100 IU/ml 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 200 IU/ml 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 적어도 약 200 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다.

[0020] 일부 구현예에서, 제1 폴리펩티드쇄는 서열번호 1로 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 제2 폴리펩티드쇄는 서열번호 2로 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 제1 폴리펩티드쇄와 제2 폴리펩티드쇄는 제1 및 제2 폴리펩티드쇄의 Fc 도메인 사이의 2개의 이황화 결합에 의해 공유적으로 연결된다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 에파네스옥토코그 알파이다.

[0021] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1%(w/v) 내지 약 5%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 폴록사머 188(P188)을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.01%(w/v) 내지 약 1.0%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다.

[0022] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:

- [0023] (a) 약 1%(w/v) 내지 약 5%(w/v)의 수크로스;
- [0024] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;
- [0025] (c) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;
- [0026] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
- [0027] (e) 약 0.01%(w/v) 내지 약 1.0%(w/v)의 폴록사머 188.

[0028] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:

- [0029] (a) 약 1%, 2%, 또는 5%(w/v)의 수크로스;
- [0030] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0031] (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- [0032] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0033] (e) 약 0.1%(w/v)의 폴록사머 188.

[0034] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:

- [0035] (a) 약 5%(w/v)의 수크로스;
- [0036] (b) 약 10 mM의 L-히스티딘;
- [0037] (c) 약 250 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0038] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0039] (e) 약 0.1%(w/v)의 폴록사머 188.

[0040] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:

- [0041] (a) 약 2%(w/v)의 수크로스;
- [0042] (b) 약 10 mM의 L-히스티딘;
- [0043] (c) 약 250 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0044] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0045] (e) 약 0.1%(w/v)의 폴록사머 188.

[0046] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:

- [0047] (a) 약 1%(w/v)의 수크로스;

- [0048] (b) 약 10 mM의 L-히스티딘;
- [0049] (c) 약 250 mM의 L-아르기닌-HCl;
- [0050] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0051] (e) 약 0.1%(w/v)의 폴록사머 188.
- [0052] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0053] (a) 10 mg/mL 내지 60 mg/mL의 수크로스;
- [0054] (b) 1.5 mg/mL 내지 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0055] (c) 40 mg/mL 내지 70 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- [0056] (d) 0.4 mg/mL 내지 0.9 mg/mL의 염화칼슘; 및
- [0057] (e) 0.6 mg/mL 내지 1.6 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0058] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0059] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0060] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0061] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0062] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0063] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0064] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0065] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0066] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0067] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0068] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0069] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0070] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0071] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0072] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0073] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0074] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0075] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0076] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0077] (a) 11.23 mg/ml의 수크로스;
- [0078] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0079] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0080] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0081] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0082] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0083] (a) 11.23 mg/ml의 수크로스;

- [0084] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0085] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0086] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0087] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0088] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0089] (a) 10 mg/mL 내지 60 mg/mL의 수크로스;
- [0090] (b) 1.5 mg/mL 내지 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0091] (c) 40 mg/mL 내지 70 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- [0092] (d) 0.5 mg/mL 내지 0.9 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0093] (e) 0.6 mg/mL 내지 1.6 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0094] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0095] (a) 약 50 mg/mL의 수크로스;
- [0096] (b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0097] (c) 약 52.7 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- [0098] (d) 약 0.7 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0099] (e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0100] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0101] (a) 약 20 mg/mL의 수크로스;
- [0102] (b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0103] (c) 약 52.7 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- [0104] (d) 약 0.7 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0105] (e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0106] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0107] (a) 약 20 mg/mL의 수크로스;
- [0108] (b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0109] (c) 약 52.7 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- [0110] (d) 약 0.6 mg/mL의 염화칼슘; 및
- [0111] (e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0112] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0113] (a) 약 20 mg/mL의 수크로스;
- [0114] (b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0115] (c) 약 43.6 mg/mL의 L-아르기닌;
- [0116] (d) 약 0.7 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0117] (e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0118] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0119] (a) 약 10 mg/mL의 수크로스;

- [0120] (b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0121] (c) 약 43.6 mg/mL의 L-아르기닌;
- [0122] (d) 약 0.6 mg/mL의 염화칼슘; 및
- [0123] (e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0124] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0125] (a) 약 10 mg/mL의 수크로스;
- [0126] (b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0127] (c) 약 52.7 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- [0128] (d) 약 0.7 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0129] (e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0130] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0131] (a) 약 10 mg/mL의 수크로스;
- [0132] (b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0133] (c) 약 52.7 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- [0134] (d) 약 0.6 mg/mL의 염화칼슘; 및
- [0135] (e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0136] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0137] (a) 약 10 mg/mL의 수크로스;
- [0138] (b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0139] (c) 약 43.6 mg/mL의 L-아르기닌;
- [0140] (d) 약 0.7 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0141] (e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0142] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0143] (a) 약 10 mg/mL의 수크로스;
- [0144] (b) 약 1.6 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0145] (c) 약 43.6 mg/mL의 L-아르기닌;
- [0146] (d) 약 0.6 mg/mL의 염화칼슘; 및
- [0147] (e) 약 1 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0148] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0149] (a) 10 mg/mL 내지 60 mg/mL의 수크로스;
- [0150] (b) 1.5 mg/mL 내지 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0151] (c) 50 mg/mL 내지 70 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- [0152] (d) 0.7 mg/mL 내지 0.9 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0153] (e) 0.6 mg/mL 내지 1.6 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0154] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0155] (a) 10 mg/mL 내지 60 mg/mL의 수크로스;

- [0156] (b) 1.5 mg/mL 내지 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0157] (c) 50 mg/mL 내지 70 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- [0158] (d) 0.4 mg/mL 내지 0.8 mg/mL의 염화칼슘; 및
- [0159] (e) 0.6 mg/mL 내지 1.6 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0160] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0161] (a) 10 mg/mL 내지 60 mg/mL의 수크로스;
- [0162] (b) 1.5 mg/mL 내지 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0163] (c) 40 mg/mL 내지 60 mg/mL의 L-아르기닌;
- [0164] (d) 0.7 mg/mL 내지 0.9 mg/mL의 염화칼슘; 및
- [0165] (e) 0.6 mg/mL 내지 1.6 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0166] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0167] (a) 10 mg/mL 내지 60 mg/mL의 수크로스;
- [0168] (b) 1.5 mg/mL 내지 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0169] (c) 40 mg/mL 내지 60 mg/mL의 L-아르기닌;
- [0170] (d) 0.4 mg/mL 내지 0.7 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0171] (e) 0.6 mg/mL 내지 1.6 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0172] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0173] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0174] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0175] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0176] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0177] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0178] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0179] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0180] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0181] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0182] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0183] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0184] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0185] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0186] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0187] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0188] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0189] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0190] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0191] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;

- [0192] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0193] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0194] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0195] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0196] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0197] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0198] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0199] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0200] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0201] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0202] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0203] (a) 11.23 mg/ml의 수크로스;
- [0204] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0205] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0206] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0207] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0208] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0209] (a) 11.23 mg/ml의 수크로스;
- [0210] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0211] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0212] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0213] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0214] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0215] (a) 11.23 mg/ml의 수크로스;
- [0216] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0217] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0218] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0219] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0220] 일부 구현예에서, 다음을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다:
- [0221] (a) 11.23 mg/ml의 수크로스;
- [0222] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0223] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0224] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0225] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0226] 일부 구현예에서, 약 6.5 내지 약 7.5의 pH를 추가로 포함하는, 개시된 구현예 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 약 7.0의 pH를 갖는다. 일부 구현예

에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 약 6.8의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 NaCl을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 8.8 mg/mL 미만의 염화나트륨(NaCl)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 L-히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 L-아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

[0227] 일부 구현예에서, 개시된 구현예 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 약 0.8 내지 약 1.2 mg/mL의 키메라 단백질 농도를 갖는 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 75 IU/mL 내지 2,000 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 약 525 내지 약 725 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 약 500 내지 약 650 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 약 600 내지 약 650 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 약 7 NTU(비탁법 탁도 단위) 미만의 탁도를 갖는다.

[0228] 일부 구현예에서, 약학적 조성물을 보관하는 방법으로서, 본원에 개시된 약학적 조성물을 약 -20℃ 내지 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 유지하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 -20℃, 약 -25℃, 약 -30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 -20℃, 약 -25℃, 약 -30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 3, 6, 9, 12, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 또는 36개월 동안 보관된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 -30℃의 온도에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 또는 12개월 동안 보관된다.

[0229] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 -20℃ 내지 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관되었다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 -20℃, 약 -25℃, 약 -30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관되었다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 -20℃, 약 -25℃, 약 -30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 3, 6, 9, 12, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 또는 36개월 동안 보관되었다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 -30℃의 온도에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 또는 12개월 동안 보관되었다.

[0230] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결시켰다가 2~5회 해동한 액상 약학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결시켰다가 2회 해동한 액상 약학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결시켰다가 3회 해동한 액상 약학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결시켰다가 4회 해동한 액상 약학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결시켰다가 5회 해동한 액상 약학적 조성물이다.

[0231] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.5 mg/mL 내지 약 10 mg/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.5 mg/mL 내지 약 2 mg/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.5 mg/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1 mg/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.5 mg/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 2 mg/mL의 키메라 단백질을 포함한다.

[0232] 또한, A형 혈우병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 본원에 개시된 구현예 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 자가 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 20 IU/kg 내지 약 70 IU/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 50 IU/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 7~10일마다 1회 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 주 1회 정맥내 투여된다.

[0233] 또한, 다음을 포함하는 약학적 키트가 본원에 개시된다:

[0234] (i) (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 또는 이의 일부 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩티드쇄, 및 폰 빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함하는 키메라 단백질;

[0235] (b) 약 10 mg 내지 약 200 mg의 수크로스;

- [0236] (c) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 히스티딘;
- [0237] (d) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 아르기닌;
- [0238] (e) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및
- [0239] (f) 약 1 mg 내지 약 10 mg의 폴록사머 188
- [0240] 을 포함하는 동결건조된 약학적 조성물을 포함하는 제1 용기, 및
- [0241] (ii) 멸균수를 포함하는 제2 용기.
- [0242] 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 1로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 쇠, 및 서열번호 2로 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 쇠를 포함하고, 제1 폴리펩티드 쇠와 제2 폴리펩티드 쇠는 제1 및 제2 폴리펩티드 쇠의 Fc 도메인 사이의 2개의 이황화 결합에 의해 공유적으로 연결된다.
- [0243] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 키트는 다음을 포함하는 동결건조된 약학적 조성물을 포함한다:
- [0244] (a) 약 10 mg 내지 약 200 mg의 수크로스;
- [0245] (b) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 히스티딘;
- [0246] (c) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 아르기닌;
- [0247] (d) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및
- [0248] (e) 약 1 mg 내지 약 10 mg의 폴록사머 188.
- [0249] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 NaCl을 포함하지 않는 동결건조된 약학적 조성물을 포함한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 8.8 mg/mL 미만의 염화나트륨(NaCl)을 포함한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 L-히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 L-아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 동결건조된 약학적 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0250] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 다음을 포함하는 동결건조된 약학적 조성물을 포함한다:
- [0251] (a) 약 33.7 mg의 수크로스;
- [0252] (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [0253] (c) 약 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0254] (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [0255] (e) 약 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0256] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 다음을 포함하는 동결건조된 약학적 조성물을 포함한다:
- [0257] (a) 약 67.3 mg의 수크로스;
- [0258] (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [0259] (c) 약 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0260] (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [0261] (e) 약 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0262] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 다음을 포함하는 동결건조된 약학적 조성물을 포함한다:
- [0263] (a) 약 67.3 mg의 수크로스;
- [0264] (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [0265] (c) 약 146.6 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0266] (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및

- [0267] (e) 약 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0268] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 다음을 포함하는 동결건조된 약학적 조성물을 포함한다:
- [0269] (a) 약 168.3 mg의 수크로스;
- [0270] (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [0271] (c) 약 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0272] (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [0273] (e) 약 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0274] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 2% 미만의 수분 함량을 갖는 동결건조된 약학적 조성물을 포함한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 1.8% 미만의 수분 함량을 갖는다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 1.6% 미만의 수분 함량을 갖는다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 동결건조된 케이크로 존재한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 케이크는 백색이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 케이크는 유럽 약전 색상 척도에서 Y4 미만이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 분말이다.
- [0275] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 100 IU 내지 10,000 IU의 키메라 단백질을 포함하는 제1 용기를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU, 또는 4,000 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 약 250 IU 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 약 300 IU 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 약 500 IU 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 적어도 약 500 IU의 키메라 단백질을 포함한다.
- [0276] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 동결건조된 약학적 조성물은 7 내지 12초 내에 재구성된다.
- [0277] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 제1 용기의 동결건조 분말과 혼합시 다음을 포함하는 용액을 생성하기에 충분한 부피의 멸균수를 포함하는 제2 용기를 포함한다.
- [0278] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 삼투질 농도는 약 525 내지 약 725 mOsm/kg이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 약 500 내지 약 650 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 생성된 용액의 삼투질 농도는 약 600 내지 약 650 mOsm/kg이다. 일부 구현예에서, 생성된 용액의 pH는 약 6.5 내지 약 7.5이다. 일부 구현예에서, 생성된 용액의 pH는 약 7.0이다. 일부 구현예에서, 생성된 용액의 pH는 약 6.8이다. 일부 구현예에서, 생성된 용액의 탁도는 약 7 NTU(비탁법 탁도 단위) 미만이다. 일부 구현예에서, 생성된 용액의 단백질 농도는 약 0.8 내지 약 1.2 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 단백질의 3% 미만이 응집된다.
- [0279] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 제1 용기의 동결건조된 약학적 조성물과 혼합시, 다음을 포함하는 용액을 생성하기에 충분한 부피의 멸균수를 포함하는 제2 용기를 포함한다:
- [0280] (a) 10 mg/mL 내지 60 mg/mL의 수크로스;
- [0281] (b) 1.5 mg/mL 내지 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0282] (c) 40 mg/mL 내지 70 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- [0283] (d) 0.5 mg/mL 내지 0.9 mg/mL의 염화칼슘; 및
- [0284] (e) 0.6 mg/mL 내지 1.6 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0285] 본원에 개시된 약학적 키트의 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0286] (a) 10 mg/mL 내지 60 mg/mL의 수크로스;
- [0287] (b) 1.5 mg/mL 내지 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0288] (c) 40 mg/mL 내지 70 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;

- [0289] (d) 0.5 mg/mL 내지 0.9 mg/mL의 염화칼슘; 및
- [0290] (e) 0.6 mg/mL 내지 1.6 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0291] 본원에 개시된 약학적 키트의 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0292] (a) 11.23 mg/ml의 수크로스;
- [0293] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0294] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0295] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0296] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0297] 본원에 개시된 약학적 키트의 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0298] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0299] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0300] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0301] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0302] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0303] 본원에 개시된 약학적 키트의 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0304] (a) 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0305] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0306] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0307] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0308] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0309] 본원에 개시된 약학적 키트의 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0310] (a) 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0311] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0312] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0313] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0314] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0315] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 2 mL 내지 약 5 mL의 멸균수를 포함하는 제2 용기를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 3 mL의 멸균수를 포함하는 제2 용기를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 3.3 mL의 멸균수를 포함하는 제2 용기를 포함한다.
- [0316] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -20℃ 내지 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관된다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -20℃, 약 -25℃, 약 -30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관된다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -20℃, 약 -25℃, 약 -30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 3, 6, 9, 12, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 또는 36개월 동안 보관된다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -30℃의 온도에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 또는 12개월 동안 보관된다.

[0317] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -20°C 내지 약 -40°C 의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관되었다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -20°C , 약 -25°C , 약 -30°C , 약 -35°C , 또는 약 -40°C 의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관되었다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -20°C , 약 -25°C , 약 -30°C , 약 -35°C , 또는 약 -40°C 의 온도에서 적어도 약 3, 6, 9, 12, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 또는 36개월 동안 보관되었다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -30°C 의 온도에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 또는 12개월 동안 보관되었다.

[0318] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 고무 마개를 포함하는 유리 바이알인 제1 용기를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 시린지 본체인 제2 용기를 포함한다. 일부 구현예에서, 멸균수는 시린지 본체에 들어 있다. 일부 구현예에서, 시린지 본체는 플런저와 결합된다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 유리 바이알을 시린지 본체에 연결하는 어댑터를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 시린지 본체에 연결되는 바늘과 결합되어 정맥내 주입에 적합한 주입 튜브를 추가로 포함한다.

[0319] 또한, A형 혈우병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 본원에 개시된 구현예 중 어느 하나에 따른 약학적 키트의 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 단계, 및 생성된 조합물(즉, 용액)의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 대상체가 키트의 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합한다. 일부 구현예에서, 조합물은 대상체에 의해 자가 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0320] 도 1은 예시적인 FVIII-ELNN-Fc/D' D3-ELNN-Fc 이중이량체, 에파네스옥토코그 알파의 개략도이다. FVIII: 인자 VIII; VWF: 폰 빌레브란트 인자; A1, A2, A3, C1, C2: FVIII의 도메인; D'D3: VWF의 도메인; Fc: 면역글로불린 불변 영역의 Fc 영역.

도 2는 계면활성제로서의 0.05%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 1% 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 에파네스옥토코그 알파 원료의약품(DS) 조성물(1 mg/mL)에 대한 실온(RT)/실내 조명(RL) 조건에서의 시간(hr) 경과에 따른 응집 수준(HMWS %)을 보여준다. 응집 수준의 변화율(기울기)도 제공되어 있다(시간당 %).

도 3은 계면활성제로서의 0.05%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 1% 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 에파네스옥토코그 알파 원료의약품(DS) 조성물(1 mg/mL)에 대한 2-8°C에서의 시간(hr) 경과에 따른 응집 수준(HMWS %)을 보여준다. 응집 수준의 변화율(기울기)도 제공되어 있다(시간당 %).

도 4는 7시간에 4000 IU 벌크 의약품으로 희석되어 흘러가고 계면활성제로서의 0.05%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 1% 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 에파네스옥토코그 알파 원료의약품(DS) 조성물의 응집 수준(HMWS %)을 보여준다. 샘플을 실온에서 유지하고 0, 5, 7, 25, 43, 및 55시간 후에 시험하였다. 동결건조 후(Post-Lyo)에도 샘플을 시험하였다.

도 5는 계면활성제로서 0.05%(w/v) PS80을 함유하는 에파네스옥토코그 알파 DS 조성물(1 mg/mL)의 응집 수준(HMWS %)을 측정된 동결 보관 안정성 연구를 보여준다. 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 조성물을 동결 온도(-80°C 또는 -30°C)에서 유지하였다. 측정된 시점은 동결 전, 실험 시작(T0), 1개월(T1M), 3개월(T3M), 및 6개월(T6M)이었다.

도 6은 계면활성제로서 0.1%(w/v) 폴록사머 188을 함유하는 에파네스옥토코그 알파 DS 조성물(1 mg/mL)의 응집 수준(HMWS %)을 측정된 동결 보관 안정성 연구를 보여준다. 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 조성물을 동결 온도(-80°C 또는 -30°C)에서 유지하였다. 측정된 시점은 동결 전, 실험 시작(T0), 1개월(T1M), 3개월(T3M), 및 6개월(T6M)이다.

도 7은 고정밀 액체 입자 계수기(HIAC)를 사용한 입자 시험에 의한 에파네스옥토코그 알파 DS 조성물(1 mg/mL)의 분석 결과를 보여준다. 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 DS 조성물을 -80°C 에서 유지하고, 동결 전, 실험 시작(T0), 1개월(T1M), 3개월(T3M), 및 6개월(T6M) 시점에 평가하였다. 10 μm 이상 입자에 대한 결과는 도 7a에 도시되어 있다. 25 μm 이상 입자에 대한 결과는 도 7b에 도시되어 있다.

도 8은 계면활성제로서 0.1%(w/v) 폴록사머 188을 포함하는 250 IU의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 의약품(Lyo DP) 조성물에 대한 응집 수준(HMWS %)을 보여준다. 1% 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. 샘플을 5°C, 30°C, 또는 40°C에서 유지하고, T0, 1개월, 2개월, 3개월, 및 6개월에 시험하였다. 결과는 도 8a(5°C), 도 8b(30°C), 및 도 8c(40°C)에 도시되어 있다.

도 9는 계면활성제로서 0.1%(w/v) 폴록사머 188을 포함하는 4000 IU의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 의약품(Lyo DP) 조성물에 대한 응집 수준(HMWS %)을 보여준다. 1% 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. 샘플을 5℃, 30℃, 또는 40℃에서 유지하고, T0, 1개월, 2개월, 3개월, 및 6개월에 시험하였다. 결과는 도 9a(5℃), 도 9b(30℃), 및 도 9c(40℃)에 도시되어 있다.

도 10은 -80℃ 또는 -30℃에서 5사이클(5X) 동안의 동결/해동(F/T)(24시간 이상, 실온에서 해동)에 의한 스트레스 전(동결 전)과 후의 에파네스옥토코그 알파 DS 조성물(1 mg/mL)의 응집 수준(HMWS %)을 보여준다. 도 10은 0.05%(w/v) PS80 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 DS 조성물에 대한 결과를 보여준다.

도 11은 -80℃ 또는 -30℃에서 5사이클(5X) 동안의 동결/해동(F/T)(24시간 이상, 실온에서 해동)에 의한 스트레스 전(동결 전)과 후의 에파네스옥토코그 알파 DS 조성물(1 mg/mL)의 응집 수준(HMWS %)을 보여준다. 도 11은 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 DS 조성물에 대한 결과를 보여준다.

도 12는 F/T 스트레스 후의 에파네스옥토코그 알파 DS(1 mg/mL) 조성물 중 상이한 수크로스 농도의 A280(280 nm에서의 흡광도)에 의한 단백질 농도 분석을 보여준다. 1, 3, 또는 5 F/T 사이클 전(동결 전)과 후에 샘플을 분석하였다. 0.05%(w/v) PS80 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 DS 조성물에 대한 결과는 도 12a에 도시되어 있다. 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 DS 조성물에 대한 결과는 도 12b에 도시되어 있다.

도 13은 계면활성제로서의 0.05%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 에파네스옥토코그 알파 DS 조성물에 대한 F/T 스트레스 후 pH의 분석을 보여준다. pH는 0, 1, 3, 또는 5 F/T 사이클 후에 측정되었다.

도 14는 250 IU의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 의약품(Lyo DP) 조성물에 대한 실험 시작시(T0) 유리 전이 온도(Tg) 및 잔류 수분 함량(%)을 보여준다. 0.05%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다.

도 15는 4000 IU의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 의약품(Lyo DP) 조성물에 대한 실험 시작시(T0) 유리 전이 온도(Tg) 및 잔류 수분 함량(%)을 보여준다. 0.05%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다.

도 16은 계면활성제로서의 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 5% 또는 1%(w/v) 수크로스를 함유하는 4000 IU 또는 250 IU의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 의약품(Lyo DP) 조성물의 유리 전이 온도(Tg)를 보여준다. 샘플을 5℃, 30℃, 또는 40℃에서 유지하고, T0, 1개월, 2개월, 3개월, 및 6개월에 시험하였다. 결과는 도 16a(5℃), 도 16b(30℃), 및 도 16c(40℃)에 도시되어 있다.

도 17은 계면활성제로서의 0.05%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 250 IU 또는 4000 IU의 에파네스옥토코그 알파 액상 벌크 의약품(BDP) 조성물의 유리 전이 온도(Tg)를 보여준다.

도 18은 4000 IU 또는 250 IU의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 의약품(Lyo DP) 조성물의 잔류 수분 함량(%)을 보여준다. 계면활성제로서의 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 1% 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. 샘플을 5℃, 30℃, 또는 40℃에서 유지하고, T0, 1개월, 2개월, 3개월, 및 6개월에 시험하였다. 결과는 도 18a(5℃), 도 18b(30℃), 및 도 18c(40℃)에 도시되어 있다.

도 19는 증가하는 농도의 아르기닌(Arg)을 포함하는 에파네스옥토코그 알파 DS(농도: 2 mg/mL 초과) 조성물에 대한 동결/해동(F/T)에 의한 스트레스 후의 응집 수준(HMWS %)을 보여준다. 시험된 조성물에 함유된 아르기닌 농도는 100, 125, 150, 175, 200, 및 250 mM이었다. 각각의 열은 실온에서 30분 동안 해동한 후 동일한 바이알로부터의 반복 주입을 나타낸다. 측정된 시점은 해동 직후 및 해동 후 40, 80, 120, 및 160분이었다.

도 20은 PS80 또는 P188을 포함하는 조성물의 단회 IV 볼루스 주사 후 ELISA에 의해 측정된 시간 경과에 따른 에파네스옥토코그 알파의 평균 농도(ng/mL)를 보여준다. 비히클 1: 10 mM L-히스티딘, 250 mM 아르기닌-HCl, 5 mM 염화칼슘, 5%(w/v) 수크로스, 0.05% 폴리소르베이트-80. 비히클 2: 10 mM L-히스티딘, 250 mM 아르기닌-HCl, 5 mM 염화칼슘, 5%(w/v) 수크로스, 0.1% 폴록사머-188.

도 21은 PS80 또는 P188을 포함하는 조성물의 단회 IV 볼루스 주사 후 발색 분석에 의해 측정된 시간 경과에 따른 에파네스옥토코그 알파의 평균 FVIII 활성(mIU/mL)을 보여준다. 비히클 1: 10 mM L-히스티딘, 250 mM 아르기닌-HCl, 5 mM 염화칼슘, 5%(w/v) 수크로스, 0.05% 폴리소르베이트 80. 비히클 2: 10 mM L-히스티딘, 250 mM 아

르기닌-HCl, 5 mM 염화칼슘, 5%(w/v) 수크로스, 0.1% 폴록사머 188.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0321] 본 발명은 특히, FVIII 단백질을 포함하는 제형(수성 및 동결건조 제형뿐만 아니라 관련 키트도 포함)에 관한 것이다. 일부 구현예에서, FVIII 단백질은 2개의 폴리펩티드, 즉 제1 Fc 영역에 융합된 제1 ELNN 폴리펩티드 서열 삽입물을 포함하는 FVIII 단백질을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 제2 ELNN 폴리펩티드 서열에 의해 제2 Ig 불변 영역에 융합된 VWF 단백질을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 에파네스옥토코그 알파와 같은 키메라 FVIII 단백질이며, 제1 ELNN 폴리펩티드 서열은 약 288개의 아미노산을 포함하고, 제2 ELNN 폴리펩티드 서열은 약 144개의 아미노산을 포함하고, 제1 Ig 불변 영역과 제2 Ig 불변 영역은 이황화 결합에 의해 함께 공유적으로 연결된다.
- [0322] 본 발명은 (i) 인자 VIII(FVIII) 폴리펩티드 및 (ii) 폰 빌레브란트 인자(VWF)의 D' 도메인 및 VWF의 D3 도메인을 포함하는 VWF 단백을 포함하는 키메라 단백질을 위한 제형(수성 및 동결건조 제형뿐만 아니라 관련 키트도 포함)을 제공한다. 동결건조될 수 있는 조성물, 뿐만 아니라 동결건조된 제형을 희석제로 재구성하여 형성된 조성물이 본원에 포함된다. 치료 방법 및 용도도 제공된다.
- [0323] I. 정의
- [0324] 단수 형태의 개체는 하나 이상의 해당 개체를 지칭함에 유의해야 한다. 예를 들어 "뉴클레오타이드 서열"은 하나 이상의 뉴클레오타이드 서열을 나타내는 것으로 이해된다. 이와 같이, 용어 "하나", "하나 이상", 및 "적어도 하나"는 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0325] 또한, 본원에서 사용되는 "및/또는"은 다른 하나가 있거나 없는 2개의 명시된 특징 또는 구성요소 각각의 특정 개시로 간주된다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A"(단독), 및 "B"(단독)를 포함하는 의미이다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/또는"은 다음의 양태: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독) 각각을 포함하는 의미이다.
- [0326] 본원에서 양태가 "포함하는"이라는 표현으로 기술된 어떤 경우든 "~로 구성된" 및/또는 "~로 본질적으로 구성된"이라는 용어로 기술되는 다른 유사한 양태도 제공되는 것으로 이해된다.
- [0327] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명과 관련된 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌[Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]은 당업자에게 본 명세서에 사용된 많은 용어의 일반 사전을 제공할 수 있다.
- [0328] 단위, 접두사, 및 기호는 국제 단위계(SI)에서 허용된 형식으로 표시된다. 숫자 범위에는 해당 범위를 정의하는 숫자가 포함된다. 달리 명시하지 않는 한, 아미노산 서열은 아미노에서 카복시 방향으로 왼쪽에서 오른쪽으로 기재된다. 본원에 제공된 표제는 본 발명의 다양한 양태를 제한하는 것이 아니다. 따라서, 바로 아래에 정의된 용어는 명세서 전체를 참조하여 더욱 완전하게 정의된다.
- [0329] "약"이라는 용어는 본원에서 대략, 거의, ~쯤, 또는 ~정도를 의미하는 것으로 사용된다. "약"이라는 용어가 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 이는 제시된 수치 값의 위와 아래로 경계를 확장하여 해당 범위를 수식한다. 일반적으로, 용어 "약"은 언급된 값보다 예를 들어 10% 위 또는 아래의(더 높거나 더 낮은) 분산만큼 높고 낮은 수치 값을 수식할 수 있다. 일부 구현예에서, 이 용어는 표시된 수치 값으로부터 $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 3\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0.9\%$, $\pm 0.8\%$, $\pm 0.7\%$, $\pm 0.6\%$, $\pm 0.5\%$, $\pm 0.4\%$, $\pm 0.3\%$, $\pm 0.2\%$, $\pm 0.1\%$, $\pm 0.05\%$, 또는 $\pm 0.01\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 10\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 5\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 4\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 3\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 2\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 1\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 0.9\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 0.8\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 0.7\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 0.6\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm$

0.5%만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 0.4\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 0.3\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 0.1\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 0.05\%$ 만큼의 편차를 나타낸다. 일부 구현예에서, "약"은 표시된 수치 값으로부터 $\pm 0.01\%$ 만큼의 편차를 나타낸다.

[0330] 문맥에 따라, 용어 "폴리뉴클레오티드" 또는 "뉴클레오티드"는 단일 핵산뿐만 아니라 복수의 핵산도 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오티드는 단리된 핵산 분자 또는 구성체, 예를 들어 메신저 RNA(mRNA) 또는 플라스미드 DNA(pDNA)이다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오티드는 통상적인 포스포디에스테르 결합을 포함한다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오티드는 통상적이지 않은 결합(예를 들어, 펩티드 핵산(PNA)에서 발견되는 것과 같은 아미드 결합)을 포함한다. 용어 "핵산"은 폴리뉴클레오티드에 존재하는 임의의 하나 이상의 핵산 분절, 예를 들어 DNA 또는 RNA 단편을 지칭할 수 있다. "단리된" 핵산 또는 폴리뉴클레오티드는 본래의 환경에서 제거된 핵산 분자, DNA, 또는 RNA를 의미한다. 예를 들어, 벡터에 포함된 인자 VIII 폴리펩티드를 암호화하는 재조합 폴리뉴클레오티드는 본 발명의 목적상 단리된 것으로 간주된다. 단리된 폴리뉴클레오티드의 추가 예는 이중 주 세포에서 유지되거나 용액 내의 다른 폴리뉴클레오티드로부터 (부분적으로 또는 실질적으로) 정제된 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 단리된 RNA 분자는 본 발명의 폴리뉴클레오티드의 생체내 또는 시험관내 RNA 전사체를 포함한다. 본 발명에 따른 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 핵산은 합성적으로 생성된 이러한 분자를 추가로 포함한다. 또한, 폴리뉴클레오티드 또는 핵산은 프로모터, 인핸서, 리보솜 결합 부위, 또는 전사 종결 신호와 같은 조절 요소를 포함할 수 있다.

[0331] 포유류 세포에 의해 분비된 특정 단백질은 조면 소포체에 걸쳐 성장하는 단백질 쉼의 배출이 개시되면 성숙 단백질로부터 절단되는 분비 신호 펩티드와 회합된다. 당업자는 신호 펩티드가 일반적으로 폴리펩티드의 N-말단에 융합되며, 완전한 또는 "전장" 폴리펩티드로부터 절단되어 분비된 형태 또는 "성숙한" 형태의 폴리펩티드를 생성한다는 것을 알고 있다. 일부 구현예에서, 천연 신호 펩티드 또는 해당 서열의 기능성 유도체는 이와 작동가능하게 회합된 폴리펩티드의 분비를 지시하는 능력을 보유한다. 대안적으로, 이중 포유류 신호 펩티드, 예를 들어 인간 조직 플라스미노겐 활성화자(TPA) 또는 마우스 β -글루쿠로니다제 신호 펩티드, 또는 이의 기능성 유도체가 사용될 수 있다.

[0332] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리펩티드"는 단일 "폴리펩티드" 및 복수의 "폴리펩티드"를 포함하는 의미이며, 아미드 결합(펩티드 결합이라고도 함)에 의해 선형으로 연결된 단량체(아미노산)로 구성된 분자를 지칭한다. 용어 "폴리펩티드"는 2개 이상의 아미노산의 임의의 쉼 또는 쉼들을 의미하며, 특정 길이의 생성물을 의미하지는 않는다. 따라서, 펩티드, 디펩티드, 트리펩티드, 올리고펩티드, "단백질", "아미노산 쉼", 또는 2개 이상의 아미노산으로 이루어진 쉼 또는 쉼들을 나타내기 위해 사용되는 임의의 다른 용어는 "폴리펩티드"의 정의 내에 포함되며, 용어 "폴리펩티드"는 임의의 이들 용어 대신, 또는 이와 상호교환적으로 사용될 수 있다. 용어 "폴리펩티드"는 또한 글리코실화, 아세틸화, 인산화, 아미드화, 알려진 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질 분해 절단, 또는 비자연발생적 아미노산에 의한 변형을 제한 없이 포함하는, 폴리펩티드의 발현후 변형의 산물을 나타내는 의미이다. 폴리펩티드는 천연 생물학적 공급원으로부터 유래되거나 재조합 기술로 생성될 수 있지만, 반드시 지정된 핵산 서열로부터 번역되는 것은 아니다. 이는 화학적 합성을 포함하여 어떤 방식으로든 생성될 수 있다.

[0333] "단리된" 폴리펩티드 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체는 자연 환경에 존재하지 않는 폴리펩티드를 의미한다. 특정 수준의 정제가 필요하지는 않다. 예를 들어, 단리된 폴리펩티드는 천연 또는 자연 환경으로부터 간단히 제거될 수 있다. 재조합적으로 생산된 폴리펩티드 및 숙주 세포에서 발현된 단백질은 임의의 적합한 기술에 의해 분리되거나, 분획화되거나, 또는 부분적으로 또는 실질적으로 정제된 천연 또는 재조합 폴리펩티드와 마찬가지로 본 발명의 목적상 단리된 것으로 간주된다.

[0334] 또한 폴리펩티드의 단편 또는 변이체, 및 이들의 임의의 조합이 본 발명에 포함된다. 본 발명의 폴리펩티드 결합 도메인 또는 결합 분자를 언급할 때 용어 "단편" 또는 "변이체"는 기준 폴리펩티드의 특성(예를 들어, FcRn 결합 도메인 또는 Fc 변이체에 대한 FcRn 결합 친화도, FVIII 변이체에 대한 응고 활성, 또는 VWF 단편에 대한 FVIII 결합 활성) 중 적어도 일부를 유지하는 임의의 폴리펩티드를 포함한다. 폴리펩티드의 단편은 본원의 다른 곳에 논의된 특정 항체 단편 외에도 단백질 분해 단편 및 결실 단편을 포함하지만, 자연발생 전장 폴리펩티드(또는 성숙 폴리펩티드)를 포함하지는 않는다. 본 발명의 폴리펩티드 결합 도메인 또는 결합 분자의 변이체는 전술한 바와 같은 단편을 포함하고, 또한 아미노산 치환, 결실, 또는 삽입으로 인해 변경된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함한다. 변이체는 자연발생적 또는 비자연발생적일 수 있다. 비자연발생적 변이체는 당업계

에 알려진 돌연변이유발 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 변이체 폴리펩티드는 보존적 또는 비보존적 아미노산 치환, 결실, 또는 부가를 포함할 수 있다.

[0335] 본원에서 사용되는 용어 "VWF 단백질"은 전장 VWF에 의해 FVIII에 일반적으로 제공되는 적어도 하나 이상의 특성(예를 들어, FVIIIa로의 조기 활성화 방지, 조기 단백질 분해 방지, 제거 방지, 조기 제거로 이어질 수 있는 인지질막과의 회합 방지, 네이키드 FVIII에는 결합할 수 있지만 VWF-결합 FVIII에는 결합할 수 없는 FVIII 제거 수용체에 대한 결합 방지, 및/또는 FVIII 중쇄와 경쇄 상호작용 안정화)을 유지하며 FVIII와 상호작용하는 임의의 VWF 단편을 의미한다. 본원에 언급된 VWF 단편은 전장 VWF 단백질보다 짧은 VWF 폴리펩티드이며, VWF 단편은 FVIII과의 상호작용 능력 및/또는 FVIII에 대한 결합 능력을 보유한다. 일부 구현예에서, VWF 단백질은 전장 VWF에 대한 FVIII 단백질의 결합이 감소되거나 없도록 FVIII 단백질에 결합하는 전장 VWF의 단편(돌연변이될 수도 있음)이다(예를 들어, 대상체의 내인성 VWF).

[0336] "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 염기성 측쇄(예를 들어, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신), 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함하여 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 계열은 당업계에 정의되어 있다. 따라서, 폴리펩티드의 아미노산이 동일한 측쇄 계열의 다른 아미노산으로 대체되는 경우, 치환은 보존적인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 아미노산의 스트링은 측쇄 계열 구성원의 순서 및/또는 구성을 달리하는 구조적으로 유사한 스트링으로 보존적으로 대체될 수 있다.

[0337] 당업계에 알려진 바와 같이, 두 폴리펩티드 간의 "서열 동일성"은 한 폴리펩티드의 아미노산 서열을 제2 폴리펩티드의 서열과 비교함으로써 결정된다. 마찬가지로, 두 폴리뉴클레오티드 간의 "서열 동일성"은 한 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열을 제2 폴리뉴클레오티드의 서열과 비교함으로써 결정된다. 용어 "% 동일한", "% 동일성", 또는 유사한 용어는 비교될 서열 간의 최적 정렬에서 동일한 뉴클레오티드 또는 아미노산(해당되는 경우)의 백분율을 나타내는 의미이다. 상기 백분율은 순전히 통계적이며, 두 서열 간의 차이는 비교될 서열의 전체 길이에 걸쳐 무작위로 분포될 수 있지만 반드시 그런 것은 아니다. 두 서열의 비교는 일반적으로 해당 서열의 국소 영역을 식별하기 위해, 세그먼트 또는 "비교창"에 대해 최적 정렬 후에 서열을 비교함으로써 수행된다. 예를 들어, 비교를 위한 최적 정렬은 수동으로, 또는 문헌[Smith and Waterman, 1981, *Adv. App. Math.* 2, 482]의 국소 상동성 알고리즘을 사용하여, 문헌[Neddleman and Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48, 443]의 국소 상동성 알고리즘을 사용하여, 문헌[Pearson and Lipman, 1988, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 88, 2444]의 유사성 검색 알고리즘을 사용하여, 또는 상기 알고리즘을 사용하는 컴퓨터 프로그램(Wisconsin Genetics Software Package(Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wis.)의 GAP, BESTFIT, FASTA, BLAST P, BLAST N 및 TFASTA)을 사용하여 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 두 서열의 동일성 백분율은 미국 국립생물정보센터(NCBI) 웹사이트(예를 들어, blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE_TYPE=BlastSearch&BLAST_SPEC=blast2seq&LINK_LOC=align2seq)에서 제공되는 BLASTN 또는 BLASTP 알고리즘을 사용하여 결정된다. 일부 구현예에서, NCBI 웹사이트의 BLASTN 알고리즘에 사용되는 알고리즘 파라미터는 (i) 10으로 설정된 예상 임계값; (ii) 28로 설정된 단어 크기; (iii) 0으로 설정된 쿼리 범위 내 최대 일치; (iv) 1, -2로 설정된 일치/불일치 점수; (v) 선형으로 설정된 갭 비용; 및 (vi) 복잡도가 낮은 영역에 사용되는 필터를 포함한다. 일부 구현예에서, NCBI 웹사이트의 BLASTP 알고리즘에 사용되는 알고리즘 파라미터는 (i) 10으로 설정된 예상 임계값; (ii) 3으로 설정된 단어 크기; (iii) 0으로 설정된 쿼리 범위 내 최대 일치; (iv) BLOSUM62로 설정된 매트릭스; (v) 존재: 11 확장: 1로 설정된 갭 비용; 및 (vi) 조건부 구성 점수 매트릭스 조정을 포함한다. 본원에서 논의되는 경우, 임의의 특정 폴리펩티드가 다른 폴리펩티드와 적어도 약 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 동일한지 여부는, BESTFIT 프로그램(Unix용 Wisconsin Sequence Analysis Package 버전 8, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, WI 53711)과 같은(이에 한정되지 않음), 당업계에 알려진 방법 및 컴퓨터 프로그램/소프트웨어를 사용하여 결정될 수 있다. BESTFIT는 문헌[Smith and Waterman, *Advances in Applied Mathematics* 2:482-489 (1981)]의 국소 상동성 알고리즘을 사용하여 두 서열간의 최상의 상동성 세그먼트를 찾는다. BESTFIT 또는 임의의 다른 서열 정렬 프로그램을 사용하여 특정 서열이 예를 들어 본 개시내용에 따른 기준 서열과 95% 동일한지 여부를 결정하는 경우, 파라미터는 당연히, 동일성 백분율이 기준 폴리펩티드 서열의 전장에 걸쳐 계산되도록, 그리고 기준 서열 내 아미노산의 총 수의 최대 5%의 상동성 차이가 허용되도록 설정된

다.

- [0338] 본원에서 사용되는 바와 같이, 제1 VWF 또는 FVIII 서열과 제2 VWF 또는 FVIII 서열 간의 동일성 또는 유사성을 최대화하는 정렬에 의해 VWF 서열 또는 FVIII 단백질 서열에서의 "~에 상응하는 아미노산" 또는 "동등한 아미노산"이 식별된다. 제2 VWF 또는 FVIII 서열에서 동등한 아미노산을 식별하는 데 사용되는 번호는 제1 VWF 또는 FVIII 서열에서 상응하는 아미노산을 확인하는 데 사용되는 번호를 기반으로 한다.
- [0339] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "삽입 부위"는 반감기 연장 모이어티 또는 이중 모이어티가 삽입될 수 있는 위치의 바로 하류인, FVIII 폴리펩티드, 또는 이의 단편, 변이체, 또는 유도체에서의 위치를 의미한다. "삽입 부위"는 숫자로서 지정되고, 숫자는 삽입 위치의 바로 C-말단인 삽입 부위에 상응하는 성숙 천연 FVIII(서열 번호 9)에서의 아미노산의 번호이다. 예를 들어, "서열번호 9의 아미노산 1656에 상응하는 삽입 부위에 ELNN 폴리펩티드를 포함한다"라는 어구는 이중 모이어티가 서열번호 9의 아미노산 1656과 아미노산 1657에 상응하는 두 아미노산 사이에 위치한다는 것을 나타낸다.
- [0340] 본원에서 사용되는 어구 "아미노산의 바로 하류"는 아미노산의 말단 카복실기의 바로 옆의 위치를 나타낸다. 예를 들어, 성숙 야생형 FVIII 단백질(서열번호 9)에 상응하는 아미노산 745의 바로 하류의 삽입 부위는 삽입 부위가 성숙 야생형 FVIII 단백질에 상응하는 아미노산 745와 아미노산 746 사이에 있음을 의미한다. 유사하게, 어구 "아미노산의 바로 상류"는 아미노산의 말단 아민기 바로 옆의 위치를 나타낸다.
- [0341] 본원에서 사용되는 어구 "삽입 부위의 2개의 아미노산 사이"는 ELNN 폴리펩티드 또는 임의의 다른 폴리펩티드가 2개의 인접 아미노산 사이에 삽입되는 위치를 나타낸다. 따라서, 어구 "아미노산의 바로 하류에 삽입된" 및 "삽입 부위의 2개의 아미노산 사이에 삽입된"은 "삽입 부위에 삽입된"과 동의어로 사용된다.
- [0342] ELNN 폴리펩티드를 FVIII에 삽입하는 것과 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "삽입" 또는 문법적으로 관련된 용어는 천연 성숙 인간 FVIII에서의 유사한 위치에 대한 키메라 단백질에서의 ELNN 폴리펩티드의 위치를 나타낸다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이 용어는 천연 성숙 인간 FVIII에 상대적인 제조함 FVIII 폴리펩티드의 특징을 지칭하지만, 키메라 단백질의 임의의 제조 방법 또는 공정을 나타내거나 의미하거나 암시하는 것은 아니다. 예를 들어, 본원에 제공된 키메라 단백질과 관련하여, "ELNN 폴리펩티드가 FVIII 폴리펩티드의 잔기 745의 바로 하류에 삽입된다"라는 어구는 키메라 단백질이 천연 성숙 인간 FVIII의 아미노산 745에 상응하는 아미노산의 바로 하류의, 예를 들어 천연 성숙 인간 FVIII의 아미노산 745 및 746에 상응하는 아미노산에 의해 결합된(천연 성숙 인간 FVIII의 746에 상응하는 아미노산의 존재를 필요로 하지 않음), ELNN 폴리펩티드를 포함한다는 것을 의미하지만, 키메라 단백질 구성에 대한 순서 또는 생성 방법을 암시하는 것은 아니다.
- [0343] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "ELNN 폴리펩티드" 및 "ELNN"은 동의어이며, 주로 작은 친수성 아미노산으로 구성되는 비자연발생적이고 실질적으로 비반복적인 서열을 갖는 연장된 길이의 폴리펩티드를 의미하고, 이 서열은 생리학적 조건하에서 2차 또는 3차 구조를 낮은 수준으로 갖거나 전혀 갖지 않는다. ELNN은 본 발명의 VWF 단백질 또는 FVIII 서열에 연결되어 키메라 폴리펩티드를 생성할 때, 특성의 바람직한 약동학적, 물리화학적, 및 약학적 특성을 부여할 수 있다. 이러한 바람직한 특성은 향상된 약동학적 파라미터 및 용해도 특성을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "ELNN 폴리펩티드" 및 "ELNN"은 특히, 단일쇄 항체 또는 경쇄나 중쇄의 Fc 단편과 같은 항체 또는 항체 단편을 제외한다. ELNN 폴리펩티드는 당업계에 알려져 있으며, XTEN[®] 폴리펩티드로 알려진 ELNN 폴리펩티드에 관한 비제한적인 설명 및 그 예는 문헌 [Schellenberger et al., (2009) *Nat Biotechnol* 27(12):1186-90; Brandl et al., (2020) *Journal of Controlled Release* 327:186-197; 및 Radon et al., (2021) *Advanced Functional Materials* 31, 2101633 (pp. 1-33)]에서 찾을 수 있으며, 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0344] "융합" 또는 "키메라" 단백질은 자연에서는 자연적으로 연결되지 않는 제2 아미노산 서열에 연결된 제1 아미노산 서열을 포함한다. 일반적으로 별개의 단백질에 존재하는 아미노산 서열이 융합 폴리펩티드에서 함께 합쳐질 수 있거나, 또는 일반적으로 동일한 단백질에 존재하는 아미노산 서열이 융합 폴리펩티드에서 새로운 배열로 배치될 수 있다(예를 들어, 본 발명의 인자 VIII 도메인과 Ig Fc 도메인의 융합). 융합 단백질은 예를 들어 화학적 합성에 의해 생성되거나, 펩티드 영역이 원하는 관계로 암호화된 폴리뉴클레오타이드를 생성 및 번역함으로써 생성된다. 키메라 단백질은 공유, 비펩티드 결합 또는 비공유 결합에 의해 제1 아미노산 서열과 회합된 제2 아미노산 서열을 추가로 포함할 수 있다.
- [0345] 서열과 관련하여, 본원에서 사용되는 용어 "연결"은 제1 아미노산 서열 또는 뉴클레오타이드 서열이 각각 제2 아미노산 서열 또는 뉴클레오타이드 서열에 공유 또는 비공유 결합됨을 나타낸다. 제1 아미노산 또는 뉴클레오타이드

서열은 제2 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열에 직접 연결되거나 병치될 수 있거나, 대안적으로 개재 서열이 제1 서열을 제2 서열에 공유 연결할 수 있다. 문맥에 따라, 용어 "연결"은 C-말단 또는 N-말단에서 제1 아미노산 서열이 제2 아미노산 서열에 융합되는 것을 의미할 뿐만 아니라, 전체 제1 아미노산 서열(또는 제2 아미노산 서열)이 제2 아미노산 서열(또는 제1 아미노산 서열, 각각)의 임의의 2개의 아미노산에 삽입되는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 아미노산 서열은 펩티드 결합 또는 링커에 의해 제2 아미노산 서열에 연결될 수 있다. 제1 뉴클레오타이드 서열은 포스포디에스테르 결합 또는 링커에 의해 제2 뉴클레오타이드 서열에 연결될 수 있다. 링커는 펩티드 또는 폴리펩티드(폴리펩티드 제외 경우) 또는 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 제외(뉴클레오타이드 제외 경우) 또는 임의의 화학적 모이어티(폴리펩티드 및 폴리뉴클레오타이드 제외 모두의 경우)일 수 있다. 용어 "연결"은 하이픈(-)으로도 표시될 수 있다.

[0346] 2개의 폴리펩티드와 관련하여, 용어 "회합된"은 제1 폴리펩티드와 제2 폴리펩티드 사이에 형성된 1개 이상의 공유 또는 비공유 결합을 나타낸다. 일부 구현예에서, 용어 "회합된"은 공유, 비펩티드 결합 또는 비공유 결합을 의미한다. 이 회합은 콜론, 즉 (:)으로 표시될 수 있다. 일부 구현예에서, 이는 펩티드 결합을 제외한 공유 결합을 의미한다. 예를 들어, 아미노산 시스테인은 제2 시스테인 잔기 상의 티올기와 함께 이황화 결합 또는 가교를 형성할 수 있는 티올기를 포함한다. 대부분의 자연발생 IgG 분자에서, CH1 영역과 CL 영역은 이황화 결합에 의해 회합되고, 2개의 중쇄는 Kabat 넘버링 시스템을 사용하여 239 및 242(EU 넘버링 시스템의 경우 위치 226 또는 229)에 상응하는 위치에서 2개의 이황화 결합에 의해 회합된다. 공유 결합의 예는 펩티드 결합, 금속 결합, 수소 결합, 이황화 결합, 시그마 결합, 파이 결합, 델타 결합, 글리코시드 결합, 애그노스틱(agnostic) 결합, 굽은 결합, 쌍극자 결합, 파이 백본드, 이중 결합, 삼중 결합, 4중 결합, 5중 결합, 6중 결합, 공액, 초공액, 방향족성, 합도결합성, 또는 반결합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 비공유 결합의 비제한적인 예는 이온 결합(예를 들어, 양이온-파이 결합 또는 염 결합), 금속 결합, 수소 결합(예를 들어, 이수소 결합, 이수소 착물, 낮은 장벽 수소 결합, 또는 대칭 수소 결합), 반데르발스 힘, 런던 분산력, 기계적 결합, 할로겐 결합, 친금성, 인터칼레이션, 스테킹, 엔트로피력, 또는 화학적 극성을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 아미노산 제외와 제2 아미노산 제외 사이의 1개 이상의 공유 결합은 2개의 이황화 결합이다. 일부 구현예에서, 제1 아미노산 제외와 제2 아미노산 제외 사이의 1개 이상의 공유 결합은 제1 아미노산 제외 상의 제1 Fc 부분과 제2 아미노산 제외 상의 제2 Fc 부분 사이의 2개의 이황화 결합이며, 2개의 이황화 결합은 2개의 Fc 부분의 힌지 영역에서 발생한다.

[0347] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 응혈 연쇄반응 동안 활성화되는 효소에 의해 절단되는 효소 절단 부위를 가지며, 이러한 부위의 절단은 혈전 형성 부위에서 발생한다. 예시적인 이러한 부위는 예를 들어 트롬빈, 인자 XIa, 또는 인자 Xa에 의해 인식되는 부위를 포함한다. 서열번호 9 서열번호 15 다른 효소 절단 부위는 당업계에 알려져 있으며, 본원의 다른 곳에 기술되어 있다. 하나 초과와 처리 또는 절단 부위를 포함하는 구성체에서, 이러한 부위는 동일하거나 상이할 수 있음이 이해될 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "반감기"는 생체 내 특정 폴리펩티드의 생물학적 반감기를 의미한다. 반감기는 대상체에게 투여된 양의 절반이 동물의 순환계 및/또는 다른 조직으로부터 제거되는 데 필요한 시간으로 표현될 수 있다. 일부 구현예에서, 주어진 폴리펩티드의 제거율 곡선이 시간의 함수로 구성될 때, 곡선은 일반적으로 빠른 α -상과 더 긴 β -상을 갖는 2상 곡선이다. α -상은 일반적으로 혈관내 공간과 혈관의 공간 사이의 투여된 Fc 폴리펩티드의 평형을 나타내며, 부분적으로는 폴리펩티드의 크기에 의해 결정된다. β -상은 일반적으로 혈관내 공간에서의 폴리펩티드의 이화작용을 나타낸다. 일부 구현예에서, FVIII 및 FVIII을 포함하는 키메라 단백질은 단상이므로, 알파 상을 갖지 않고 단지 단일 베타 상을 갖는다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 용어 반감기는 β -상에서의 폴리펩티드의 반감기를 의미한다. 인간에서 인간 항체의 일반적인 베타 상 반감기는 21일이다. 일부 구현예에서, 반감기는 말기 상의 반감기로 표현된다.

[0348] 일부 구현예에서, 대상체는 A형 혈우병을 앓고 있다. 일부 구현예에서, A형 혈우병은 중증 A형 혈우병이다.

[0349] 본원에서 사용되는 "투여"는 본원에 기술된 조성물, 예를 들어 키메라 단백질을 대상체에게 전달하는 것을 의미한다. 조성물, 예를 들어 키메라 단백질은 당업계에 알려진 방법을 사용하여 대상체에게 투여될 수 있다. 특히, 조성물은 정맥내, 피하, 근육내, 피내, 또는 임의의 점막 표면을 통해, 예를 들어 경구, 설하, 협측, 비강, 직장, 질, 또는 폐 경로를 통해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 정맥내 투여이다. 일부 구현예에서, 투여는 피하 투여이다. 일부 구현예에서, 투여는 자가 투여이다. 일부 구현예에서, 부모가 아이에게 키메라 단백질을 투여한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 의료 종사자, 예컨대 의사, 위생병, 또는 간호사에 의해 대상체에게 투여된다.

[0350] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "용량"은 대상체에 대한 조성물의 단위 투여를 지칭한다. 단위 용량은 한 번에 전부, 예를 들어 볼루스로, 또는 일정 기간에 걸쳐, 예를 들어 정맥 주입을 통해 투여될 수 있다. 용어 "다회

용량"은 1회 초과 용량, 예를 들어 1회 초과 투여를 의미한다.

- [0351] 하나 초과 조성물의 공동 투여를 언급할 때, 조성물 A의 용량은 조성물 B의 용량과 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 조성물 A의 용량은 조성물 B의 용량 전에 또는 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물 A와 조성물 B는 단일 제형으로 조합된다.
- [0352] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "간격" 또는 "투약 간격"은 조성물 A의 제1 용량과 대상체에게 투여되는 동일한 조성물의 후속 용량 사이에 경과되는 시간의 양을 나타낸다. 투약 간격은 제1 용량과 제2 용량 사이의 경과 시간을 나타낼 수 있거나, 또는 투약 간격은 다회 용량 사이에 경과되는 시간의 양을 나타낼 수 있다.
- [0353] 본원에서 사용되는 용어 "투약 빈도"는 특정 투약 간격당 투여되는 용량의 수를 지칭한다. 예를 들어, 투약 빈도는 주 1회, 2주마다 1회 등으로서 기재될 수 있다. 따라서, 7일의 투약 간격은 7일에 1회, 또는 매주 1회, 또는 주 1회로 기재될 수도 있다.
- [0354] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "예방적 치료"는 A형 혈우병의 치료를 위한 치료제의 투여를 의미하며, 이러한 치료는 A형 혈우병의 하나 이상의 증상, 예를 들어 출혈 에피소드, 예를 들어 하나 이상의 자발성 출혈 에피소드, 및/또는 관절 손상을 예방하거나 이의 중증도를 감소시키기 위한 것이다. 문헌[Jimenez-Yuste et al., Blood Transfus. 12(3):314-19 (2014)] 참조. 이러한 증상, 예를 들어 출혈 에피소드 및 관절 질환 진행을 예방하거나 이의 중증도를 감소시키기 위해, A형 혈우병 환자는 예방적 치료 요법의 일부로서 응혈 인자를 정기적으로 주입받을 수 있다. 이러한 예방적 치료는, 응혈 인자, 예를 들어 FVIII 수준이 1% 이상인 혈우병 환자가 자발성 출혈 에피소드를 거의 경험하지 않으며 중증 혈우병 환자에 비해 혈우병 관련 동반질환이 더 적다는 관찰에 기초한다. 예를 들어, 문헌[Coppola A. et al, Semin. Thromb. Hemost. 38(1): 79-94 (2012)] 참조. 이러한 혈우병 환자를 치료하는 의료 종사자는 정기적 주입에 의해 인자 수준을 대략 1%로 유지하면 출혈 에피소드 및 관절 손상을 비롯한 혈우병 증상의 위험을 잠재적으로 감소시킬 수 있다고 추정하였다. 상기 문헌 참조. 중증 혈우병 환자에 있어 예방적 치료를 목표로 삼아, 후속 연구에서는 응혈 인자를 이용한 예방적 치료를 받는 소아 혈우병 환자에서 이러한 이점이 확인되었다. 상기 문헌 참조.
- [0355] "예방적" 치료는 또한 A형 혈우병의 하나 이상의 증상, 예를 들어 출혈 에피소드의 발생 또는 중증도를 제어하거나, 관리하거나, 예방하거나 감소시키기 위해 대상체에게 본원에 기술된 조성물, 예를 들어 단백질(예컨대, 키메라 단백질)을 선제 투여하는 것을 의미할 수 있다. 일부 구현예에서, 중증 A형 혈우병이 있는 대상체를 치료하기 위해 응혈 인자, 예를 들어 FVIII를 이용한 예방적 치료가 사용된다. 일부 구현예에서, 예방적 치료는 A형 혈우병의 하나 이상의 증상의 발생을 감소시키기 위해 본원에 개시된 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 의미한다. 예방적 치료는 다회 용량의 투여를 포함할 수 있다. 예방적 치료에 사용되는 다회 용량은 일반적으로 특정 투약 간격으로 투여된다. 일부 구현예에서, 연간 출혈률은 10회 미만, 9회 미만, 8회 미만, 7회 미만, 6회 미만, 5회 미만, 4회 미만, 3회 미만, 2회 미만, 또는 1회 미만으로 감소될 수 있다.
- [0356] 용어 "대증적(on-demand) 치료" 또는 "일시적(episodic) 치료"는 A형 혈우병의 증상, 예를 들어 출혈 에피소드에 반응하여, 또는 출혈을 일으킬 수 있는 활동 전에 키메라 분자를 "필요에 따라" 투여하는 것을 의미한다. 일부 양태에서, 대증적 치료는 출혈이 시작될 때, 예컨대 손상 후에, 또는 출혈이 예상될 때, 예컨대 수술 전에 대상체에게 제공될 수 있다. 일부 양태에서, 대증적 치료는 접촉 스포츠와 같이 출혈 위험을 증가시키는 활동 전에 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 대증적 치료는 단회 용량으로 제공된다. 일부 구현예에서, 대증적 치료는 제1 용량에 이은 1회 이상의 추가 용량으로 제공된다. 키메라 단백질을 필요에 따라 투여하는 경우, 1회 이상의 추가 용량은 제1 용량 후 적어도 약 12시간, 적어도 약 24시간, 적어도 약 36시간, 적어도 약 48시간, 적어도 약 60시간, 적어도 약 72시간, 적어도 약 84시간, 적어도 약 96시간, 적어도 약 108시간, 또는 적어도 약 120시간 후에 투여될 수 있다. 대증적 치료와 관련된 투약 간격은 예방적 치료에 사용되는 투약 간격과 동일하지 않다는 점에 유의해야 한다.
- [0357] 일부 구현예에서, 일반 지혈제를 필요로 하는 대상체는 수술을 받고 있거나, 수술을 받을 예정이다. 본 발명의 키메라 단백질은 수술 전 또는 수술 후에 투여될 수 있다. 본 발명의 키메라 단백질은 급성 출혈 에피소드를 제어하기 위해 수술 중 또는 수술 후에 투여될 수도 있다. 키메라 단백질을 수술 전에 투여하는 경우, 투여는 수술하기 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 24시간, 적어도 약 36시간, 적어도 약 48시간, 또는 적어도 약 72시간 전에 이루어질 수 있다. 키메라 단백질을 수술 후에 투여하는 경우, 투여는 수술 후 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 24시간, 적어도 약 36시간, 적어도 약 48시간, 또는 적어도 약 72시간 후에 이루어질 수 있다. 수술은 간 이식, 간 절제, 치과 시술, 또는 줄기 세포 이식을 포함할 수 있지만 이에 한정되

지 않는다.

[0358] 본원에서 사용되는 "치료"는 예를 들어 질환 또는 병태의 중증도를 감소시키는 것; 질환 경과 기간을 단축시키는 것; 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상을 개선하는 것; 질환 또는 병태를 반드시 치유하지 않고도 질환 또는 병태가 있는 대상체에게 유익한 효과를 제공하는 것; 또는 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 증상을 예방하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료는 본 발명의 키메라 단백질을 투여하여 대상체에서 FVIII 최저 수준을 적어도 약 1 IU/dL, 2 IU/dL, 3 IU/dL, 4 IU/dL, 5 IU/dL, 6 IU/dL, 7 IU/dL, 8 IU/dL, 9 IU/dL, 10 IU/dL, 11 IU/dL, 12 IU/dL, 13 IU/dL, 14 IU/dL, 15 IU/dL, 16 IU/dL, 17 IU/dL, 18 IU/dL, 19 IU/dL, 또는 20 IU/dL로 유지하는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, A형 혈우병 환자에서의 "최저 수준"은 다음 용량이 투여되기 전, 인자 요법, 예를 들어 FVIII 요법에 의해 도달되는 최저 농도의 측정치이다. 일부 구현예에서, 치료는 투약 간격 사이에 적어도 약 1 IU/dL의 FVIII 최저 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료는 투약 간격 사이에 적어도 약 3 IU/dL의 FVIII 최저 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료는 투약 간격 사이에 적어도 약 5 IU/dL의 FVIII 최저 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료는 투약 간격 중에 FVIII 최저 수준을 약 1 내지 약 20 IU/dL, 약 2 내지 약 20 IU/dL, 약 3 내지 약 20 IU/dL, 약 4 내지 약 20 IU/dL, 약 5 내지 약 20 IU/dL, 약 6 내지 약 20 IU/dL, 약 7 내지 약 20 IU/dL, 약 8 내지 약 20 IU/dL, 약 9 내지 약 20 IU/dL, 또는 약 10 내지 약 20 IU/dL로 유지하는 것을 의미한다.

[0359] 일부 구현예에서, 질환 또는 병태의 치료는 투약 간격 사이에 비혈우병 대상체의 FVIII 활성의 적어도 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 또는 20%에 필적하는 수준으로 대상체의 FVIII 활성을 유지하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료는 투약 간격 사이에 적어도 약 1%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료는 투약 간격 사이에 적어도 약 2%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료는 투약 간격 사이에 적어도 약 3%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료는 투약 간격 사이에 적어도 약 4%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료는 투약 간격 사이에 적어도 약 5%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료는 투약 간격 사이에 적어도 약 6%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료는 투약 간격 사이에 적어도 약 7%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료는 투약 간격 사이에 적어도 약 8%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료는 투약 간격 사이에 적어도 약 9%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료는 투약 간격 사이에 적어도 약 10%의 FVIII 활성 수준을 유지하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료에 필요한 최소 최저 수준은 하나 이상의 공지된 방법(예를 들어, 당업계에서 잘 알려진 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 분석 또는 발색 분석)에 의해 측정될 수 있으며, 개인별로 조정(증가 또는 감소)될 수 있다. 최저 수준을 측정하기 위한 분석법의 비제한적인 예는 전체가 본원에 참조로 포함되는 미국 출원 공개 20190375822호에 개시되어 있다.

[0360] II. 키메라 단백질

[0361] 일 양태에서, 본 발명은 인자 VIII("FVIII") 단백질 또는 이의 일부 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩티드 쇄, 및 폰 빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩티드 쇄를 포함하는 키메라 단백질 또는 단백질을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 (i) FVIII 폴리펩티드, FVIII 폴리펩티드의 B 도메인 내에 삽입된 ELNN 폴리펩티드, 및 제1 Fc 영역을 포함하는 FVIII 단백질; 및 (ii) VWF 단편, 제2 ELNN 폴리펩티드 서열, a2 링커, 및 제2 Fc 영역을 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 키메라 단백질은 FVIII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fc 이중이량체이다.

[0362] 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 에파네스옥토코그 알파이다. "BIVV001", "에파네스옥토코그 알파", "rFVIIIIFc-VWF-ELNN", 및 "rFVIIIIFc-VWF-XTEN"으로도 알려진 에파네스옥토코그 알파는 문헌[Chhabra et al. *Blood* 135(17): 1484-1496 (2020)]에 기술되어 있으며, 그 전체 내용은 전체가 본원에 참조로 포함된다. 예시적인 FVIII-ELNN-Fc/D'D3-ELNN-Fc 이중이량체로서 에파네스옥토코그 알파의 개략도가 도 1에 제시되어 있다.

[0363] 에파네스옥토코그 알파는 공유 결합 및 비공유 상호작용에 의해 회합된 2개의 폴리펩티드 쇄 각각에 여러 부분을 포함하는 거대 단백질(300 kDa 초과)이다. 이 단백질은 특정 조건에서 응집되는 경향이 있어, L-아르기닌과 같은 부형제가 선택되어 응집을 감소시키기에 충분한 양으로 존재하지 않는 한, 제형의 안정성을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 응집은 높은 수준의 L-아르기닌(예를 들어, 약 250 mM)을 첨가함으로써 감소될 수 있다.

- [0364] 에파네스옥토코그 알파에 관한 추가 정보는 문헌[International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN) WHO Drug Information, 2019, Vol. 33, No. 4, p.828-30]에서 확인할 수 있다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 (i) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 (ii) 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하는 FVIII-ELNN-Fc/D' D3-ELNN-Fc 이중이량체이다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 1개 이상의 이황화 결합(예를 들어, 2개의 이황화 결합)을 통해 공유적으로 연결된 (i) 제1 폴리펩티드와 (ii) 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 4의 핵산 서열에 의해 암호화된 FVIII 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 6의 핵산 서열에 의해 암호화된 VWF 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 에파네스옥토코그 알파는 적어도 1600 IU/mg의 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, 에파네스옥토코그 알파는 적어도 1700 IU/mg의 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, 에파네스옥토코그 알파는 적어도 1800 IU/mg의 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, 에파네스옥토코그 알파는 1600 IU/mg 내지 2000 IU/mg의 활성을 갖는다.
- [0365] 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 잔기 153~179, 248~329, 528~554, 630~711, 1220~1246, 1287~1291, 1409~1557, 1562~1714, 1761~1821, 및/또는 1867~1925 중 1개 이상의 위치에 1개 이상의 이황화 가교를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 잔기 153~179, 248~329, 528~554, 630~711, 1220~1246, 1287~1291, 1409~1557, 1562~1714, 1761~1821, 및 1867~1925 각각의 위치에 1개 이상의 이황화 가교를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 잔기 310, 692, 및/또는 1388에 1개 이상의 Cys-SH 잔기를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 잔기 310, 692, 및/또는 1388 각각에 Cys-SH 잔기를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다.
- [0366] 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 잔기 N41, N239, N1198, N1506, 및/또는 N1797에 1개 이상의 N-글리코실화 부위를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 잔기 746~1036 및/또는 링커 펩티드의 Ser 및 Thr 잔기에 1개 이상의 O-글리코실화 부위를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 잔기 346, 718, 719, 723, 729, 1052, 및/또는 1068에 1개 이상의 Tyr-황산화 부위를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다.
- [0367] 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 2의 잔기 4~45, 13~41, 25~36, 29~64, 47~58, 66~88, 83~100, 86~95, 104~233, 126~268, 135~230, 151~158, 283~326, 297~321, 308~348, 328~334, 338~363, 367~410, 386~406, 390~402, 394~433, 414~427, 436~464, 459~474, 462~471, 698~758, 및/또는 804~862 중 1개 이상의 위치에 1개 이상의 이황화 가교를 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 2의 잔기 4~45, 13~41, 25~36, 29~64, 47~58, 66~88, 83~100, 86~95, 104~233, 126~268, 135~230, 151~158, 283~326, 297~321, 308~348, 328~334, 338~363, 367~410, 386~406, 390~402, 394~433, 414~427, 436~464, 459~474, 462~471, 698~758, 및/또는 804~862 각각의 위치에 1개 이상의 이황화 가교를 포함하는 VWF 단백질을 포함한다.
- [0368] 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 2의 잔기 N94, N384, N734에 1개 이상의 N-글리코실화 부위를 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 2의 잔기 478~625 및/또는 링커 펩티드의 Ser 및 Thr 잔기에 1개 이상의 O-글리코실화 부위를 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 2의 잔기 632, 633, 637, 및/또는 643에 1개 이상의 Tyr-황산화 부위를 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, VWF 단백질은 VWF의 D1, D2, D', 및/또는 D3 도메인을 포함하는 VWF 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, VWF 단편은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VWF의 D1D2 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, VWF 단백질은 VWF 신호 펩티드 서열을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, VWF 신호 펩티드는 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 특정 구현예에서, VWF 단백질은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VWF 신호 펩티드, 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VWF의 D1D2 영역, 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VWF의 D' 도메인, 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 VWF의 D3 도메인, 서열번호 14(AE144_5A)의 아미노산 서열을 포함하는 VWF의 ELNN 폴리펩티드 서열, 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 a2 링커, 및/또는 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 Fc 영역을 포함한다.
- [0369] 일부 구현예에서, 본 발명의 키메라 단백질은 (i) FVIII 폴리펩티드, 제1 ELNN 폴리펩티드 서열, 및 제1 Fc 영역을 포함하는 FVIII 단백질; 및 (ii) VWF의 D' 도메인 및 VWF의 D3 도메인, 제2 ELNN 폴리펩티드 서열, FVIII의 a2 링커, 및 제2 Fc 영역을 포함하는 VWF 단편을 포함하고; FVIII 단백질은 성숙 FVIII에 반응하는 아미노산

746 내지 1648의 결실을 가지며; 제1 ELNN 폴리펩티드 서열은 성숙 FVIII에 상응하는 아미노산 745의 바로 하류에서 FVIII 폴리펩티드 내에 삽입되고; 제1 ELNN 폴리펩티드 서열은 AE288(서열번호 9)의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 제1 Fc 영역은 FVIII 폴리펩티드의 C-말단에 융합되고; 제2 ELNN 폴리펩티드 서열은 VWF 단편의 C-말단에 융합되고; 제2 ELNN 폴리펩티드 서열은 AE144_5A(서열번호 14)의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; a2 링커는 ELNN 폴리펩티드의 C-말단에 융합되고; a2 링커는 서열번호 9의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고; 제2 Fc 영역은 a2 링커의 C-말단에 융합되고; 제1 Fc 영역은 이황화 결합(예를 들어, 2개의 이황화 결합)에 의해 제2 Fc 영역에 공유적으로 연결된다.

[0370] 일부 구현예에서, 본 발명의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩티드 서열, 즉, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 서열; 및 VWF의 D' 도메인 및 VWF의 D3 도메인을 포함하는 VWF 단편 및 Fc 영역을 포함하는 제2 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩티드 서열, 즉 FVIII 폴리펩티드 및 Fc 영역을 포함하는 제1 폴리펩티드 서열; 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩티드 서열, 즉, 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 서열, 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩티드 서열, 즉 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 서열, 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩티드 서열, 즉 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 서열, 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 서열을 포함하고, 제1 폴리펩티드 서열과 제2 폴리펩티드 서열은 이황화 결합에 의해 서로 연결된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩티드 서열, 즉 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 서열, 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 서열을 포함하고, 제1 폴리펩티드 서열과 제2 폴리펩티드 서열은 2개의 이황화 결합에 의해 서로 연결된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩티드 서열, 즉 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 서열, 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 서열, 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 서열을 포함하고, 제1 폴리펩티드 서열과 제2 폴리펩티드 서열은 2개의 이황화 결합에 의해 서로 연결된다. 일부 구현예에서, 본 발명의 키메라 단백질은 2개의 폴리펩티드 서열, 즉 서열번호 1에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 서열, 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 서열, 및 서열번호 2에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드 서열을 포함하고, 제1 폴리펩티드 서열은 제1 Fc 부분을 포함하고, 제2 폴리펩티드 서열은 제2 Fc 부분을 포함하며, 제1 Fc 부분과 제2 Fc 부분은 힌지 영역에서 2개의 이황화 결합에 의해 서로 연결된다.

[0371] 일부 구현예에서, 본 발명의 키메라 단백질은 서열번호 7, 서열번호 3, 또는 서열번호 1과 적어도 약 80%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 FVIII 단백질; 및 서열번호 2 또는 서열번호 5와 적어도 약 80%, 90%, 95%, 또는 100% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VWF 단백질을 포함한다.

[0372] 일부 구현예에서, 본 발명의 키메라 단백질은 (i) 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 제1 FVIII 폴리펩티드 단편; 서열번호 9(AE288)의 아미노산 서열을 포함하는 제1 ELNN 폴리펩티드 서열; 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 제2 FVIII 폴리펩티드 단편; 및 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 제1 Fc 영역을 포함하는 FVIII 단백질; 및 (ii) 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VWF의 D' 도메인; 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 VWF의 D3 도메인; 서열번호 14(AE144_5A)의 아미노산 서열을 포함하는 제2 ELNN 폴리펩티드 서열; 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 a2 링커; 및 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 제2 Fc 영역을 포함하는 VWF 단백질을 포함하고, 제1 Fc 영역은 이황화 결합(예를 들어, 2개의 이황화 결합)에 의해 제2 Fc 영역에 공유적으로 연결된다.

[0373] 일부 구현예에서, 본 발명의 키메라 단백질은 FVIII 폴리펩티드, 제1 ELNN 폴리펩티드 서열, 제1 Fc 영역을 포함하는 FVIII 단백질, 및 VWF의 D' 도메인, VWF의 D3 도메인, 제2 ELNN 폴리펩티드 서열, FVIII의 a2 링커, 및 제2 Fc 영역을 포함하는 VWF 단백질을 포함하고, FVIII 폴리펩티드는 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하고, 제1 ELNN 폴리펩티드 서열은 AE288(서열번호 9)의 아미노산 서열을 포함하며 서열번호 17의 C-말단에 융합되고,

FVIII 폴리펩티드는 서열번호 18의 아미노산 서열을 추가로 포함하고, 제1 Fc 영역은 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하며 서열번호 18의 C-말단에 융합되고; VWF의 D' 도메인은 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하고; VWF의 D3 도메인은 서열번호 214의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 ELNN 폴리펩티드 서열은 AE144_5A(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하며 VWF의 D3 도메인의 C-말단에 융합되고; a2 링커는 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하며 제2 ELNN 폴리펩티드 서열의 C-말단에 융합되고; 제2 Fc 영역은 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하며 a2 링커의 C-말단에 융합되고; 제1 Fc 영역은 이황화 결합에 의해 제2 Fc 영역에 공유적으로 연결된다.

[0374] 일부 구현예에서, 본 발명의 키메라 단백질은 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 FVIII 신호 펩티드를 포함하는 FVIII 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VWF 신호 펩티드를 포함하는 VWF 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VWF의 D1D2 도메인을 포함하는 VWF 단백질을 포함한다.

[0375] 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다.

[0376] 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 제1 폴리펩티드와 제2 폴리펩티드 사이에 1개 이상의 이황화 가교를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 제1 폴리펩티드와 제2 폴리펩티드 사이에 2개의 이황화 가교를 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하고, 키메라 단백질은 서열번호 1의 잔기 1726과 서열번호 2의 잔기 663 사이의 이황화 가교 및 서열번호 1의 잔기 1729와 서열번호 2의 잔기 666 사이의 이황화 가교를 포함한다.

[0377] IV. 약학적 조성물

[0378] 일 양태에서, 본 발명은 단백질 안정성을 향상시키기 위해 제형화된 키메라 단백질의 약학적 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 개시된 약학적 조성물은 육안 검사, 단백질 농도, pH 안정성, 고분자량 종(HMWS)의 형성, 및/또는 탁도 변화에 의한 분석을 바탕으로 향상된 안정성을 보여준다. 이러한 안정성 특성의 분석은 크기 배제 크로마토그래피(SEC), 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC) 등을 비롯한 통상적인 기술을 사용하여 이루어질 수 있다.

[0379] 본원에 개시된 약학적 조성물은 특정 양의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.8 내지 약 1.2 mg/mL의 키메라 단백질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.8 mg/mL의 키메라 단백질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.9 mg/mL의 키메라 단백질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.0 mg/mL의 키메라 단백질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.1 mg/mL의 키메라 단백질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.2 mg/mL의 키메라 단백질 농도를 갖는다.

[0380] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 75 IU/mL 내지 약 2,000 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 75 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 100 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 150 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 200 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 250 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 300 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 350 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 400 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 450 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 500 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 550 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 600 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 650 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 700 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 750 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 800 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 850 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 900 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조

성물은 약 950 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1000 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 250 IU 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 300 IU 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 500 IU 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 적어도 약 500 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 85 IU/ml 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 100 IU/ml 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 200 IU/ml 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 적어도 약 200 IU/ml의 키메라 단백질을 포함한다.

[0381] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1100 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1150 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1200 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1250 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1300 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1350 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1400 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1450 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1500 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1550 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1600 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1650 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1700 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1750 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1800 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1850 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1900 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1950 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 2000 IU/mL의 키메라 단백질을 포함한다.

[0382] 본 발명의 키메라 단백질을 함유하는 약학적 조성물은 또한 약학적으로 허용되는 적합한 담체를 함유한다. 예를 들어, 약학적 조성물에는, 키메라 단백질의 향상된 안정성을 제공하거나, 활성 화합물을 작용 부위로의 전달을 위해 설계된 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제가 함유되어 있을 수 있다.

[0383] 일 양태에서, 개시된 바와 같은 부형제와 함께 특정 양의 키메라 단백질을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 본원에 개시된 약학적 조성물은 개시된 바와 같은 다양한 농도의 이들 부형제를 포함하며, 농도는 다양한 방식으로 표현될 수 있다. 예를 들어, 주어진 부형제의 농도는 몰 농도(예를 들어, M 또는 mM), 중량/부피 백분율(예를 들어, 희석제 100 ml당 그램), 또는 밀리리터당 밀리그램(mg/ml)으로 표현될 수 있다. 본원에 제공된 약학적 조성물은 근사치 범위, 예를 들어, 유효숫자 1자리까지만 표현된 농도(예를 들어, 약 0.1%(w/v)), 또는 더 높은 정확도, 예를 들어 유효숫자 2, 3, 4, 5, 또는 6자리까지(예를 들어, 유효숫자 3자리까지 정확하게, 약 3.88 mg/ml)의 정확도 수준으로 특정 양의 다양한 부형제를 함유할 수 있다. 필요한 정확도 수준은 예를 들어 특정 규제 기관의 요구 사항 또는 제조 공정에 따라 달라질 수 있다.

[0384] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 1%(w/v) 내지 4%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 2%(w/v) 내지 5%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 4%(w/v) 내지 8%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.5%(w/v) 내지 약 2.5%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 5%(w/v) 내지 약 7.5%(w/v)의 수크로스를 포함한다.

[0385] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.0%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.1%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.2%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.3%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.4%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.5%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.6%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.7%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.8%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.9%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 2.0%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 2.1%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 2.2%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 2.3%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 2.4%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 2.5%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 2.6%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 2.7%(w/v)의 수크로스를 포함한다. 일

[illegible]

[0386] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 33.67 mg의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 67.34 mg의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 168.35 mg의 수크로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 수크로스의 양은 특정 양의 최대 10%까지 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, 수크로스의 양은 특정 양의 최대 5%까지 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, 수크로스의 양은 특정 양의 최대 1%까지 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, 수크로스의 특정 양은 33.67 mg, 67.34 mg, 또는 168.35 mg이다.

[0387] 본원에 개시된 약학적 조성물은 버퍼를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 특정 양 또는 농도의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물에 포함된 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘을 포함한다.

[0388] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 5.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 6 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 6.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 7 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 7.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 8 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 8.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 9 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물

은 약 9.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 10 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 10.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 11 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 11.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 12 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 12.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 13 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 13.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 14 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 14.5 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 15 mM의 히스티딘을 포함한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다.

[0389] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 특정 양 또는 농도의 아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 아르기닌 염산염(HCl)을 포함한다. 일부 구현예에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다.

[0390] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌을 포함한다.

[0391] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 200 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 210 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 220 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 230 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 240 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 250 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 260 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 270 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 280 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 290 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 300 mM의 아르기닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다.

[0392] 본원에 개시된 약학적 조성물은 증량제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 특정 양 또는 농도의 염화칼슘(CaCl_2)을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 $\text{CaCl}_2 \bullet 2\text{H}_2\text{O}$, CaCl_2 (무수물), $\text{CaCl}_2 \bullet 4\text{H}_2\text{O}$, 또는 $\text{CaCl}_2 \bullet 6\text{H}_2\text{O}$ 를 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

[0393] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 2.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 3 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 3.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 4 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 4.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 5.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 6 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 6.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 7 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 7.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 8 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 8.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 9 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 9.5 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 10 mM의 염화칼슘을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

[0394] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 염화칼슘 이외의 증량제를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 염화칼슘은 유일한 증량제이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 8.8 mg/mL 미만의 염화나트륨(NaCl)을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물에는 염화나트륨이 실질적으로 없다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물에는 염화나트륨이 없다.

[0395] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 특정 양 또는 농도의 폴록사머 188(P188)을 포함한다. 일부 구현예에서, 폴록사머는 폴록사머 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403, 또는 407이다. 일부 구현예에서, 폴록사머는 폴록사머 407이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 .01 mg/ml 내지 약 10 mg/ml의 폴록사머를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 적어도 약 1 mg/ml의 폴록사머를 포함한다.

[0396] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 특정 양 또는 농도의 폴록사머 188(P188)을 포함한다. P188과 관련된 비제한적인 개시내용은 문헌[Strickley and Lambert (2021) *Journal of Pharmaceutical Sciences* 110

2590-2608]에서 확인할 수 있으며, 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.01%(w/v) 내지 약 1.0%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 적어도 약 0.1%의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.1%의 폴록사머 188을 포함한다.

[0397] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.01%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.02%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.03%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.04%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.05%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.06%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.07%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.08%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.09%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.1%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다.

[0398] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.11%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.12%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.13%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.14%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.15%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.16%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.17%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.18%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.19%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.2%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다.

[0399] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.3%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.4%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.5%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.6%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.7%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.8%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.9%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.0%(w/v)의 폴록사머 188을 포함한다.

[0400] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조전 용액이다. 일부 구현예에서, 동결건조전 용액은 NaCl을 포함하지 않는다.

[0401] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:

[0402] (a) 약 1%(w/v) 내지 약 8%(w/v)의 수크로스;

[0403] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;

[0404] (c) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;

[0405] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및

[0406] (e) 약 0.1%(w/v) 내지 약 1.0%(w/v)의 폴록사머. 일부 구현예에서, 폴록사머는 폴록사머 188(P188)이다. 일부 구현예에서, 조성물은 폴록사머 188을 포함한다. 일부 구현예에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 구현예에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조전 용액이다.

[0407] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 NaCl을 포함하지 않는다.

[0408] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:

[0409] (a) 약 1%(w/v)의 수크로스;

[0410] (b) 약 10 mM의 히스티딘;

[0411] (c) 약 250 mM의 아르기닌;

[0412] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및

[0413] (e) 약 0.1%의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 구현예에서, 아르기닌은

L-아르기닌이다. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조전 용액이다.

[0414] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:

[0415] (a) 약 2%(w/v)의 수크로스;

[0416] (b) 약 10 mM의 히스티딘;

[0417] (c) 약 250 mM의 아르기닌;

[0418] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및

[0419] (e) 약 0.1%의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 구현예에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조전 용액이다.

[0420] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:

[0421] (a) 약 5%(w/v)의 수크로스;

[0422] (b) 약 10 mM의 히스티딘;

[0423] (c) 약 250 mM의 아르기닌;

[0424] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및

[0425] (e) 약 0.1%의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 구현예에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조전 용액이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:

[0426] (a) 약 1%(w/v) 내지 약 5%(w/v)의 수크로스;

[0427] (b) 약 10 mM의 히스티딘;

[0428] (c) 약 250 mM의 아르기닌;

[0429] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및

[0430] (e) 약 0.1%의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 구현예에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조전 용액이다.

[0431] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:

[0432] (a) 약 1%, 2%, 또는 5%(w/v)의 수크로스;

[0433] (b) 약 5 mM 내지 약 15 mM의 히스티딘;

[0434] (c) 약 250 mM의 아르기닌;

[0435] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및

[0436] (e) 약 0.1%의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 구현예에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조전 용액이다.

[0437] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:

[0438] (a) 약 1%, 2%, 또는 5%(w/v)의 수크로스;

[0439] (b) 약 10 mM의 히스티딘;

[0440] (c) 약 200 mM 내지 약 300 mM의 아르기닌;

[0441] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및

- [0442] (e) 약 0.1%의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 구현예에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조전 용액이다.
- [0443] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0444] (a) 약 1%, 2%, 또는 5%(w/v)의 수크로스;
- [0445] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0446] (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- [0447] (d) 약 2.5 mM 내지 약 10 mM의 염화칼슘; 및
- [0448] (e) 약 0.1%의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 구현예에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조전 용액이다.
- [0449] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0450] (a) 약 1%, 2%, 또는 5%(w/v)의 수크로스;
- [0451] (b) 약 10 mM의 히스티딘;
- [0452] (c) 약 250 mM의 아르기닌;
- [0453] (d) 약 5 mM의 염화칼슘; 및
- [0454] (e) 약 0.008%(w/v) 내지 약 0.1%(w/v)의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 히스티딘은 L-히스티딘이다. 일부 구현예에서, 아르기닌은 L-아르기닌이다. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조전 용액이다.
- [0455] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0456] (a) 약 10, 20, 또는 50 mg/ml의 수크로스;
- [0457] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0458] (c) 약 52.665 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0459] (d) 약 0.735 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0460] (e) 약 1 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0461] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0462] (a) 약 10, 20, 또는 50 mg/ml의 수크로스;
- [0463] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0464] (c) 약 52.665 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0465] (d) 약 0.735 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0466] (e) 약 1 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0467] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0468] (a) 약 10, 20, 또는 50 mg/ml의 수크로스;
- [0469] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0470] (c) 약 52.665 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0471] (d) 약 0.555 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0472] (e) 약 1 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조전 용액이다.

- [0473] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0474] (a) 약 10, 20, 또는 50 mg/ml의 수크로스;
- [0475] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0476] (c) 약 43.550 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0477] (d) 약 0.735 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0478] (e) 약 1 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조전 용액이다.
- [0479] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0480] (a) 약 10, 20, 또는 50 mg/ml의 수크로스;
- [0481] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0482] (c) 약 43.550 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0483] (d) 약 0.735 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0484] (e) 약 1 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조전 용액이다.
- [0485] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0486] (a) 약 10, 20, 또는 50 mg/ml의 수크로스;
- [0487] (b) 약 1.552 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0488] (c) 약 43.550 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0489] (d) 약 0.555 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0490] (e) 약 1 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조전 용액이다.
- [0491] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0492] (a) 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0493] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0494] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0495] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0496] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0497] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0498] (a) 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0499] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0500] (c) 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0501] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0502] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0503] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0504] (a) 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0505] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

- [0506] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0507] (d) 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0508] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0509] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0510] (a) 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0511] (b) 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0512] (c) 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0513] (d) 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0514] (e) 1.12 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0515] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 6.5 내지 약 7.5의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 7.0의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 6.8의 pH를 갖는다.
- [0516] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 6.5의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 6.6의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 6.7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 6.8의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 6.9의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 7.0의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 7.1의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 7.2의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 7.3의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 7.4의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 7.5의 pH를 갖는다.
- [0517] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 6.5의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 6.6의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 6.7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 6.8의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 6.9의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 7.0의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 7.1의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 7.2의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 7.3의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 7.4의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 7.5의 pH를 갖는다.
- [0518] 일부 구현예에서, 3.367 mL 부피의 동결건조된 용액이 용기 또는 바이알에 첨가된다. 일부 구현예에서, 동결건조된 용액은 동결건조 처리되어, 동결건조된 약학적 조성물을 생성한다.
- [0519] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0520] (a) 약 10 mg 내지 약 200 mg의 수크로스;
- [0521] (b) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 히스티딘;
- [0522] (c) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 아르기닌;
- [0523] (d) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및
- [0524] (e) 약 1 mg 내지 약 10 mg의 폴록사머 188.
- [0525] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0526] (a) 약 10 mg 내지 약 200 mg의 수크로스;
- [0527] (b) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [0528] (c) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 L-아르기닌;
- [0529] (d) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및
- [0530] (e) 약 1 mg 내지 약 10 mg의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0531] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:

- [0532] (a) 10 mg 내지 200 mg의 수크로스;
- [0533] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 히스티딘;
- [0534] (c) 140 mg 내지 200 mg의 아르기닌;
- [0535] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [0536] (e) 1 mg 내지 10 mg의 폴록사머 188.
- [0537] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0538] (a) 10 mg 내지 200 mg의 수크로스;
- [0539] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [0540] (c) 140 mg 내지 200 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0541] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [0542] (e) 1 mg 내지 10 mg의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0543] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0544] (a) 10 mg 내지 200 mg의 수크로스;
- [0545] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [0546] (c) 140 mg 내지 200 mg의 L-아르기닌;
- [0547] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [0548] (e) 1 mg 내지 10 mg의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0549] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0550] (a) 약 33.7, 67.3, 또는 168.4 mg의 수크로스;
- [0551] (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [0552] (c) 약 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0553] (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [0554] (e) 약 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0555] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0556] (a) 약 33.7, 67.3, 또는 168.4 mg의 수크로스;
- [0557] (b) 약 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [0558] (c) 약 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [0559] (d) 약 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [0560] (e) 약 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0561] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0562] (a) 33.7, 67.3, 또는 168.4 mg의 수크로스;
- [0563] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [0564] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0565] (d) 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [0566] (e) 3.4 mg의 폴록사머 188.

- [0567] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0568] (a) 33.7, 67.3, 또는 168.4 mg의 수크로스;
- [0569] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [0570] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [0571] (d) 2.5 mg의 염화칼슘; 및
- [0572] (e) 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0573] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0574] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0575] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0576] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0577] (d) 2.47 mg의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0578] (e) 3.37 mg의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0579] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0580] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0581] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0582] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [0583] (e) 3.37 mg의 폴록사머 188.
- [0584] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0585] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0586] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0587] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [0588] (d) 2.47 mg의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0589] (e) 3.37 mg의 폴록사머 188.
- [0590] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0591] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0592] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0593] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [0594] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [0595] (e) 3.37 mg의 폴록사머 188.
- [0596] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0597] (a) 10 mg 내지 200 mg의 수크로스;
- [0598] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [0599] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0600] (d) 2.5 mg의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0601] (e) 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0602] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:

- [0603] (a) 10 mg 내지 200 mg의 수크로스;
- [0604] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [0605] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0606] (d) 1.9 mg의 염화칼슘; 및
- [0607] (e) 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0608] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0609] (a) 10 mg 내지 200 mg의 수크로스;
- [0610] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [0611] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [0612] (d) 2.5 mg의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0613] (e) 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0614] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0615] (a) 10 mg 내지 200 mg의 수크로스;
- [0616] (b) 5.2 mg의 L-히스티딘;
- [0617] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [0618] (d) 1.9 mg의 염화칼슘; 및
- [0619] (e) 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0620] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0621] (a) 33.7, 67.3, 또는 168.4 mg의 수크로스;
- [0622] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [0623] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0624] (d) 2.5 mg의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0625] (e) 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0626] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0627] (a) 33.7, 67.3, 또는 168.4 mg의 수크로스;
- [0628] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [0629] (c) 177.3 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0630] (d) 1.9 mg의 염화칼슘; 및
- [0631] (e) 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0632] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0633] (a) 33.7, 67.3, 또는 168.4 mg의 수크로스;
- [0634] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [0635] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [0636] (d) 2.5 mg의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0637] (e) 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0638] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:

- [0639] (a) 33.7, 67.3, 또는 168.4 mg의 수크로스;
- [0640] (b) 2.5 mg 내지 7.5 mg의 L-히스티딘;
- [0641] (c) 146.6 mg의 L-아르기닌;
- [0642] (d) 1.9 mg의 염화칼슘; 및
- [0643] (e) 3.4 mg의 폴록사머 188.
- [0644] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0645] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0646] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0647] (c) 140 mg 내지 200 mg의 L-아르기닌;
- [0648] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [0649] (e) 3.37 mg의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 140 mg 내지 200 mg의 L-아르기닌-HCl을 포함한다.
- [0650] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0651] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0652] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0653] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0654] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [0655] (e) 3.37 mg의 폴록사머 188.
- [0656] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0657] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0658] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0659] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [0660] (d) 1.5 mg 내지 5 mg의 염화칼슘; 및
- [0661] (e) 3.37 mg의 폴록사머 188.
- [0662] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0663] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0664] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0665] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0666] (d) 2.47 mg의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0667] (e) 1 mg 내지 10 mg의 폴록사머 188.
- [0668] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0669] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0670] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0671] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0672] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [0673] (e) 1 mg 내지 10 mg의 폴록사머 188.

- [0674] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0675] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0676] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0677] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [0678] (d) 2.47 mg의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0679] (e) 1 mg 내지 10 mg의 폴록사머 188.
- [0680] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0681] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0682] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0683] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [0684] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [0685] (e) 1 mg 내지 10 mg의 폴록사머 188.
- [0686] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 2% 미만의 수분 함량을 갖는다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 1.8% 미만의 수분 함량을 갖는다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 1.6% 미만의 수분 함량을 갖는다.
- [0687] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 동결건조된 케이크로 존재한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 케이크는 백색이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 케이크는 유럽 약전 색상 척도에서 Y4 미만이다. 문헌[Degree of Coloration of Liquids (Method 2.2.2), European Pharmacopoeia, 10th Ed. (2021)] 참조.
- [0688] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하여 주사용 용액을 생성한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 약 2 mL 내지 약 5 mL의 멸균수와 혼합된다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 약 3 mL의 멸균수와 혼합된다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물은 3 mL의 멸균수와 혼합된다. 일부 구현예에서, 멸균수는 USP 등급 멸균수이다. 일부 구현예에서, 멸균수는 USP 등급 주사용 멸균수이다. 일부 구현예에서, 멸균수는 발열원이 없거나 비발열성이다. 일부 구현예에서, 멸균수는 정균제 또는 항균제를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 멸균수는 정균제 또는 항균제를 함유한다. 일부 구현예에서, 멸균수는 필터를 사용하여 멸균된다. 일부 구현예에서, 멸균수는 0.1 μm 필터를 사용하여 멸균된다. 일부 구현예에서, 멸균수는 증류수이다. 일부 구현예에서, 멸균수는 0 mOsmol/L의 삼투질 농도를 갖는 무균, 비발열성, 저장성 증류수이며, 정균제 또는 항균제를 함유한다.
- [0689] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0690] (a) 10 mg/mL 내지 60 mg/mL의 수크로스;
- [0691] (b) 1.5 mg/mL 내지 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0692] (c) 50 mg/mL 내지 70 mg/mL의 L-아르기닌;
- [0693] (d) 0.7 mg/mL 내지 0.9 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0694] (e) 0.6 mg/mL 내지 1.6 mg/mL의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다.
- [0695] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0696] (a) 10 mg/mL 내지 60 mg/mL의 수크로스;
- [0697] (b) 1.5 mg/mL 내지 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0698] (c) 50 mg/mL 내지 70 mg/mL의 L-아르기닌;
- [0699] (d) 0.5 mg/mL 내지 0.8 mg/mL의 염화칼슘; 및
- [0700] (e) 0.6 mg/mL 내지 1.6 mg/mL의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일

부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

[0701] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:

[0702] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;

[0703] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

[0704] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;

[0705] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및

[0706] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.

[0707] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:

[0708] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;

[0709] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

[0710] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;

[0711] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및

[0712] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

[0713] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:

[0714] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;

[0715] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

[0716] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;

[0717] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및

[0718] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.

[0719] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:

[0720] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;

[0721] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

[0722] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;

[0723] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및

[0724] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.

[0725] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:

[0726] (a) 약 10 mg/mL 내지 약 60 mg/ml의 수크로스;

[0727] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

[0728] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;

[0729] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및

[0730] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.

[0731] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:

[0732] (a) 약 10 mg/mL 내지 약 60 mg/ml의 수크로스;

[0733] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;

[0734] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;

- [0735] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0736] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0737] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0738] (a) 약 10 mg/mL 내지 약 60 mg/ml의 수크로스;
- [0739] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0740] (c) 약 44.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0741] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0742] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188
- [0743] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0744] (a) 약 10 mg/mL 내지 약 60 mg/ml의 수크로스;
- [0745] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0746] (c) 약 44.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0747] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0748] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0749] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0750] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0751] (b) 약 1.5 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0752] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0753] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0754] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0755] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0756] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0757] (b) 약 1.5 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0758] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0759] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0760] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0761] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0762] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0763] (b) 약 1.5 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;
- [0764] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0765] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0766] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0767] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0768] (a) 약 22.45 mg/ml의 수크로스;
- [0769] (b) 약 1.5 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL의 L-히스티딘;

- [0770] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0771] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0772] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0773] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0774] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0775] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0776] (c) 약 50 mg/mL 내지 약 70 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- [0777] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0778] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0779] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0780] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0781] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0782] (c) 약 50 mg/mL 내지 약 70 mg/mL의 L-아르기닌-HCl;
- [0783] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0784] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0785] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0786] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0787] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0788] (c) 약 40 mg/mL 내지 약 60 mg/mL의 L-아르기닌;
- [0789] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0790] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0791] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0792] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0793] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0794] (c) 약 40 mg/mL 내지 약 60 mg/mL의 L-아르기닌;
- [0795] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0796] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0797] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0798] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0799] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0800] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0801] (d) 약 0.7 mg/mL 내지 약 0.9 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0802] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0803] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:

- [0804] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0805] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0806] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0807] (d) 약 0.5 mg/mL 내지 약 0.9 mg/mL의 염화칼슘; 및
- [0808] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0809] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0810] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0811] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0812] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0813] (d) 약 0.7 mg/mL 내지 약 0.9 mg/mL의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0814] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다.
- [0815] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0816] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0817] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0818] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0819] (d) 약 0.5 mg/mL 내지 약 0.7 mg/mL의 염화칼슘; 및
- [0820] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0821] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0822] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0823] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0824] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0825] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0826] (e) 약 0.6 mg/mL 내지 약 1.6 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0827] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0828] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0829] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0830] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0831] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0832] (e) 약 0.6 mg/mL 내지 약 1.6 mg/mL의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0833] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0834] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0835] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0836] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0837] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및

- [0838] (e) 약 0.6 mg/mL 내지 약 1.6 mg/mL의 폴록사머 188.
- [0839] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0840] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0841] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0842] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0843] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0844] (e) 약 0.6 mg/mL 내지 약 1.6 mg/mL의 폴록사머 188. 일부 구현예에서, 조성물은 L-아르기닌-HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, 조성물은 염화칼슘 이수화물을 포함한다.
- [0845] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0846] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0847] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0848] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0849] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0850] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0851] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0852] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0853] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0854] (c) 약 59.11 mg/ml의 L-아르기닌-HCl;
- [0855] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0856] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0857] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0858] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0859] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0860] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0861] (d) 약 0.82 mg/ml의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0862] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0863] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 다음을 포함한다:
- [0864] (a) 약 11.23, 22.45, 또는 56.12 mg/ml의 수크로스;
- [0865] (b) 약 1.74 mg/ml의 L-히스티딘;
- [0866] (c) 약 48.88 mg/ml의 L-아르기닌;
- [0867] (d) 약 0.62 mg/ml의 염화칼슘; 및
- [0868] (e) 약 1.12 mg/ml의 폴록사머 188.
- [0869] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 3 mL의 멸균수 중 다음을 포함한다:
- [0870] (a) 약 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0871] (b) 약 5.23 mg의 L-히스티딘;

- [0872] (c) 약 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0873] (d) 약 2.47 mg의 염화칼슘; 및
- [0874] (e) 약 3.37 mg의 폴록사머 188,
- [0875] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 3 mL의 멸균수 중 다음을 포함한다:
- [0876] (a) 약 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0877] (b) 약 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0878] (c) 약 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [0879] (d) 약 2.47 mg의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0880] (e) 약 3.37 mg의 폴록사머 188.
- [0881] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 3 mL의 멸균수 중 다음을 포함한다:
- [0882] (a) 약 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0883] (b) 약 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0884] (c) 약 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [0885] (d) 약 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [0886] (e) 약 3.37 mg의 폴록사머 188.
- [0887] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 3 mL의 멸균수 중 다음을 포함한다:
- [0888] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0889] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0890] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0891] (d) 2.47 mg의 염화칼슘 이수화물; 및
- [0892] (e) 3.37 mg의 폴록사머 188.
- [0893] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 3 mL의 멸균수 중 다음을 포함한다:
- [0894] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0895] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0896] (c) 177.32 mg의 L-아르기닌-HCl;
- [0897] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [0898] (e) 3.37 mg의 폴록사머 188.
- [0899] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 3 mL의 멸균수 중 다음을 포함한다:
- [0900] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0901] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0902] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [0903] (d) 2.47 mg의 염화칼슘 이수화물; 및

- [0904] (e) 3.37 mg의 폴록사머 188.
- [0905] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액은 3 mL의 멸균수 중 다음을 포함한다:
- [0906] (a) 33.67, 67.34, 또는 168.35 mg의 수크로스;
- [0907] (b) 5.23 mg의 L-히스티딘;
- [0908] (c) 146.63 mg의 L-아르기닌;
- [0909] (d) 1.87 mg의 염화칼슘; 및
- [0910] (e) 3.37 mg의 폴록사머 188.
- [0911] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 동결건조된 약학적 조성물은 7 내지 12 초 내에 재구성된다.
- [0912] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 삼투질 농도는 약 525 내지 약 725 mOsm/kg이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 약 500 내지 약 650 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 삼투질 농도는 약 600 내지 약 650 mOsm/kg이다.
- [0913] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 525 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 550 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 575 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 600 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 625 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 650 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 675 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 700 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 725 mOsm/kg의 삼투질 농도를 갖는다.
- [0914] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 pH는 약 6.5 내지 약 7.5이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 7.0의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 6.8의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 6.8의 pH를 갖는다.
- [0915] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 pH는 약 6.5이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 pH는 약 6.6이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 pH는 약 6.7이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 pH는 약 6.8이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 pH는 약 6.9이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 pH는 약 7.0이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 pH는 약 7.1이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 pH는 약 7.2이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 pH는 약 7.3이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 pH는 약 7.4이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 pH는 약 7.5이다.
- [0916] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 단백질 농도는 약 0.8 내지 약 1.2 mg/mL이다.
- [0917] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 단백질 농도는 약 0.8 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 단백질 농도는 약 0.9 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 단백질 농도는 약 1.0 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 단백질 농도는 약 1.1 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 단백질 농도는 약 1.2 mg/mL이다.
- [0918] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 단백질 농도는 0.8 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 단백질 농도

는 0.9 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 단백질 농도는 1.0 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 단백질 농도는 1.1 mg/mL이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 단백질 농도는 1.2 mg/mL이다.

[0919] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 생성된 용액의 탁도는 약 7 NTU(비탁법 탁도 단위) 미만이다.

[0920] 일부 구현예에서, 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 경우, 키메라 단백질의 3% 미만이 응집된다.

[0921] 약학적 조성물을 보관하는 방법으로서, 본원에 개시된 약학적 조성물을 약 -20℃ 내지 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 유지하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 -20℃, 약 -25℃, 약 -30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 -20℃, 약 -25℃, 약 -30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 3, 6, 9, 12, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 또는 36개월 동안 보관된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 -30℃의 온도에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 또는 12개월 동안 보관된다.

[0922] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 -20℃ 내지 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관되었다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 -20℃, 약 -25℃, 약 -30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관되었다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 -20℃, 약 -25℃, 약 -30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 3, 6, 9, 12, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 또는 36개월 동안 보관되었다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 -30℃의 온도에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 또는 12개월 동안 보관되었다.

[0923] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결시켰다가 2~5회 해동한 액상 약학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결시켰다가 2회 해동한 액상 약학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결시켰다가 3회 해동한 액상 약학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결시켰다가 4회 해동한 액상 약학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결시켰다가 5회 해동한 액상 약학적 조성물이다.

[0924] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.5 mg/ml 내지 약 10 mg/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.5 mg/ml 내지 약 5 mg/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.5 mg/ml 내지 약 2 mg/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 0.5 mg/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1 mg/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1.5 mg/ml의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 2 mg/ml의 키메라 단백질을 포함한다.

[0925] V. 약학적 키트

[0926] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 멸균수를 포함하는 제2 용기를 구비한다. 약학적 조성물이 들어 있는 제1 용기 및 멸균수가 들어 있는 제2 용기를 포함하는 약학적 키트가 본원에 개시된다.

[0927] 다음을 포함하는 약학적 키트가 본원에 개시된다:

[0928] (i) (a) 인자 VIII("FVIII") 단백질 또는 이의 일부 및 제1 면역글로불린("Ig") 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제1 폴리펩티드쇄, 및 폰 빌레브란트 인자("VWF") 단백질 및 제2 Ig 불변 영역 또는 이의 일부를 포함하는 제2 폴리펩티드쇄를 포함하는 키메라 단백질;

[0929] (b) 약 10 mg 내지 약 200 mg의 수크로스;

[0930] (c) 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg의 히스티딘;

[0931] (d) 약 140 mg 내지 약 200 mg의 아르기닌;

[0932] (e) 약 1.5 mg 내지 약 5 mg의 염화칼슘; 및

[0933] (f) 약 0.5 mg 내지 약 10 mg의 폴록사머 188

[0934] 을 포함하는 동결건조된 약학적 조성물을 포함하는 제1 용기, 및

- [0935] (ii) 멸균수를 포함하는 제2 용기.
- [0936] 일부 구현예에서, 제1 용기는 100 IU 내지 10,000 IU의 키메라 단백질을 포함한다.
- [0937] 일부 구현예에서, 제1 용기는 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU, 3000 IU, 또는 4,000 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 250 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 500 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 1000 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 2000 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 3000 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 4,000 IU의 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 약 250 IU 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 약 300 IU 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 약 500 IU 초과와 키메라 단백질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기는 적어도 약 500 IU의 키메라 단백질을 포함한다.
- [0938] 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 2 mL 내지 약 5 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 2 mL 내지 5 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 3 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 3 mL의 멸균수를 포함한다.
- [0939] 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 2 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 2.1 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 2.2 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 2.3 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 2.4 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 2.5 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 2.6 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 2.7 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 2.8 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 2.9 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 3 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 3.1 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 3.2 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 3.3 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 3.4 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 3.5 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 3.6 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 3.7 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 3.8 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 3.9 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 4 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 4.1 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 4.2 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 4.3 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 4.4 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 4.5 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 4.6 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 4.7 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 4.8 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 4.9 mL의 멸균수를 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 약 5 mL의 멸균수를 포함한다.
- [0940] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.
- [0941] 일부 구현예에서, 제1 용기는 고무 마개를 포함하는 유리 바이알이다.
- [0942] 일부 구현예에서, 제2 용기는 시린지 본체이다. 일부 구현예에서, 시린지 본체는 플런저와 결합된다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 유리 바이알을 시린지 본체에 연결하는 어댑터를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 시린지 본체에 연결되는 바늘과 결합되어 정맥내 주입에 적합한 주입 튜브를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 용기는 프리필드 시린지이다.
- [0943] 약학적 키트를 보관하는 방법으로서, 본원에 개시된 약학적 키트를 약 -20℃ 내지 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 유지하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -20℃, 약 -25℃, 약 -30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관된다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -20℃, 약 -25℃, 약 -30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 3, 6, 9, 12, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 또는 36개월 동안 보관된다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -30℃의 온도에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 또는 12개월 동안 보관된다.
- [0944] 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -20℃ 내지 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관되었다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -20℃, 약 -25℃, 약 -30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 1개월 내지 약 36개월 동안 보관되었다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -20℃, 약 -25℃, 약

-30℃, 약 -35℃, 또는 약 -40℃의 온도에서 적어도 약 3, 6, 9, 12, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 또는 36개월 동안 보관되었다. 일부 구현예에서, 약학적 키트는 약 -30℃의 온도에서 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 또는 12개월 동안 보관되었다.

VI. 약학적 조성물의 방법 및 용도

또한, A형 혈우병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 약학적 조성물의 용도 또는 방법으로서, 본 발명의 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 용도 또는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, A형 혈우병의 치료는 이를 필요로 하는 인간 대상체에서 출혈 에피소드를 예방하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, A형 혈우병의 치료는 이를 필요로 하는 인간 대상체에서 출혈 에피소드를 치료하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, A형 혈우병의 치료는 이를 필요로 하는 인간 대상체에서 출혈 에피소드의 발생률 또는 빈도를 제어하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, A형 혈우병의 치료는 이를 필요로 하는 인간 대상체에서 출혈 에피소드의 발생률 또는 빈도를 감소시키는 것을 포함한다.

일부 구현예에서, 조성물은 출혈 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 데 사용된다. 출혈 질환 또는 병태는 출혈 응고 장애, 혈관질환, 근육 출혈, 구강 출혈, 대출혈, 근육으로의 대출혈, 구강 대출혈, 외상, 두부 외상, 위장 출혈, 두개내 대출혈, 복부내 대출혈, 흉곽내 대출혈, 골절, 중추 신경계 출혈, 후인두 공간에서의 출혈, 후복막 공간에서의 출혈, 장요근초에서의 출혈, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 수술을 받을 예정이다. 일부 구현예에서, 치료는 예방적 또는 대증적 치료이다.

일부 구현예에서, 상기 용도 또는 방법은 본 발명의 키트의 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합하는 단계, 및 생성된 조합물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체가 키트의 동결건조된 약학적 조성물과 멸균수를 혼합한다. 일부 구현예에서, 조합물은 대상체에 의해 자가 투여된다.

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

본원에 기술된 키메라 단백질은 당업계에 알려진 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 정맥내 주사, 정맥내 주입, 피하 투여, 근육내 투여, 경구 투여, 비강 투여, 및 폐 투여로 이루어진 군으로부터 선택된 경로로 투여된다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 키메라 단백질은 피하 투여된다.

지금까지 본 발명을 상세히 기술하였지만, 이는 본 발명을 제한하려는 의도가 아닌 단지 예시의 목적으로 본원에 포함되는 하기 실시예를 참조하여 보다 명확하게 이해될 것이다. 본원에 언급된 모든 특허, 공보, 및 논문은 본원에 참조로 명시적이고 구체적으로 포함된다.

실시예

실시예 1: 다양한 계면활성제를 포함하는 에파네스옥토코그 알파 조성물의 응집 평가

본 실시예에 기술된 실험은 다양한 농도의 수크로스 및 함께 제형화된 다양한 계면활성제(폴록사머 188)를 포함하는 약학적 조성물에서의 에파네스옥토코그 알파의 안정성을 평가한다. 수크로스 외에도, 각 조성물은 10 mM의 L-히스티딘, 250 mM의 L-아르기닌-HCl, 5 mM의 CaCl₂, 및 0.1%(w/v)의 폴록사머 188(폴록사머 188)을 함유하였다(pH 6.8). 선택된 계면활성제의 효과를 평가하기 위해 폴록사머 188 조성물에 대한 안정성 속성을 그 외에는 동일한 PS80 조성물에 대한 안정성 속성과도 비교하였다.

폴록사머 188을 함유하는 에파네스옥토코그 알파 조성물에 대한 수크로스 농도의 영향을 추가로 분석하기 위해, 0, 1, 2, 및 5%(w/v) 수크로스의 에파네스옥토코그 알파 약학적 조성물을 다양한 안정성 조건에 적용하고 여러 방법을 사용하여 안정성을 평가하였다. 다음과 같은 제품 단계에서 조성물을 시험하였다: 원료의약품(동결건조되지 않았거나 어떤 특정 IU 강도에 대해서도 조정되지 않은 DS) 동결 보관 안정성, DS 동결/해동(FT) 안정성, 액상 DS 해동 후 안정성, 희석된 DS 및 의약품(DP) 안정성, DP 동결건조 안정성, 및 DP-재구성 후.

- [0956] 에파네스옥토코그 알파의 응집은 SEC 분석(HMWS %)으로 측정하였다. SEC 분석은 펌프, 온도 제어 자동샘플러, 컬럼 히터, 및 형광 검출기가 장착된 HPLC 기기를 사용한다. 샘플 용액은 다음과 같은 계측 및 방법 파라미터를 사용하여 분석된다:
- [0957] ■ 이동상: 0.36 M 염화나트륨을 첨가한 칼슘 및 마그네슘을 함유한 둘베코 인산염 완충 식염수(D-PBS)(0.9 mM 염화칼슘, 0.5 mM 염화마그네슘, 2.7 mM 염화칼륨, 1.5 mM 인산칼륨 일염기, 496 mM 염화나트륨, 8.1 mM 인산나트륨 이염기, pH 7.0 ± 0.1)
- [0958] ■ 컬럼 히터: 26℃
- [0959] ■ 실행 시간: 40분
- [0960] ■ FL 검출기: Ex/Em = 280/350 nm, PMT 게인 = 5
- [0961] ■ 주입 질량 로드: 2 µg
- [0962] ■ 자동샘플러 온도: 5℃
- [0963] ■ 유량: 0.5 mL/분, 등용매
- [0964] 계면활성제로서의 0.5%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 1% 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 에파네스옥토코그 알파 원료의약품(DS) 조성물(1 mg/mL)의 응집을 실온(RT)/실내 조명(RL) 조건 또는 2~8℃에서 시험하였다. 시간(hr) 경과에 따른 RT/RL 조건에 대한 응집 결과는 도 2에 도시되어 있다. RT/RL 조건에서, 수크로스가 5%에서 1%로 감소하면 두 계면활성제 중 하나를 함유하는 조성물에 대해 응집이 2배 증가하였다. RT/RL 조건에서, 응집률 증가는 폴록사머 188 조성물 및 PS80 조성물 둘 모두에 대해 거의 동일하였다.
- [0965] 시간(hr) 경과에 따른 2~8℃에서의 응집 결과는 도 3에 도시되어 있다. 2~8℃ 조건에서, 수크로스가 5%에서 1%로 감소하면 PS80 조성물에서 응집이 2배 증가하였고, 이는 RT/RL 조건에서의 결과와 유사했다. 그러나, 2~8℃에서, 수크로스가 5%에서 1%로 감소하면 PS80 조성물의 경우 응집이 10배 증가하였다. 2~8℃에서, 응집률 증가는 PS80 조성물보다 폴록사머 188 조성물에서 더 낮았다.
- [0966] 계면활성제로서 0.5%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188을 함유하는 4000 IU의 에파네스옥토코그 알파 원료의약품(DS) 액상 조성물의 응집은 누적 유지 시간 분석으로 평가하였다. 에파네스옥토코그 알파 액상 조성물을 실온에서 유지하고 0, 5, 7, 25, 43, 및 55시간 후에 시험하였다. 동결건조 후에도 샘플을 시험하였다.
- [0967] 누적 유지 시간 분석의 결과는 도 4에 도시되어 있다. 1% 수크로스 및 0.05% PS80을 포함하는 4000 IU로 후속 희석된 에파네스옥토코그 알파 원료의약품(DS) 액상 조성물이 가장 높은 응집 증가를 나타냈다(도 4의 정사각형 플롯 참조). 이 누적 유지 시간 분석 결과는 또한, 폴록사머 188을 포함하는 조성물이 실온에서 액체 상태의 PS80 조성물보다 제법 더 안정적일 수 있다는 것을 보여준다.
- [0968] 계면활성제로서 0.5%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188을 포함하는 조성물에 대해 1 mg/mL의 에파네스옥토코그 알파 DS 조성물의 동결 보관 안정성을 평가하였다. 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 조성물을 동결 온도(-80℃ 또는 -30℃)에서 유지하였다. 측정된 시점은 동결 전, 실험 시작(T0), 1개월(T1M), 3개월(T3M), 및 6개월(T6M)이었다.
- [0969] 0.5%(w/v) PS80을 포함하는 조성물에 대한 동결 보관 안정성 분석 결과는 도 5에 도시되어 있다. 0.1%(w/v) 폴록사머 188을 포함하는 조성물에 대한 동결 보관 안정성 분석 결과는 도 6에 도시되어 있다. -80℃에서 시험된 어떤 조성물에 대해서도 응집 경향은 관찰되지 않았다. 그러나, -30℃에서, PS80 계면활성제를 포함하는 조성물은 응집의 증가를 나타냈다(도 5 참조). 이러한 효과는 더 낮은 수크로스 농도에서 가장 뚜렷했다(예를 들어, 도 5의 0% 수크로스 결과 참조). 대조적으로, 폴록사머 188을 포함하는 조성물은 -30℃에서 응집의 증가를 나타내지 않았다(도 6 참조). 폴록사머 188을 포함하는 조성물은 -80℃ 및 -30℃ 모두에서 비슷한 응집 수준을 나타냈다. 따라서, 특히 조성물을 -30℃에 보관하는 경우, 계면활성제로서 폴록사머 188을 사용하면 에파네스옥토코그 알파 조성물의 동결 보관 안정성이 향상될 수 있다.
- [0970] 0.1%(w/v) 폴록사머 188을 포함하는 에파네스옥토코그 알파 DS 조성물(1 mg/mL)의 동결 보관 안정성을 고정밀 액체 입자 계수기(HIAC)를 사용한 입자 시험을 통해 추가로 분석하였다. 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 DS 조성물을 -80℃에서 유지하고, 동결 전, 실험 시작(T0), 1개월(T1M), 3개월(T3M), 및 6개월(T6M) 시점에 평가하였다. 10 µm 이상 입자에 대한 결과는 도 7a에 도시되어 있다. 25 µm 이상 입자에 대한 결과는 도 7b에 도시되어 있다. 10 µm 이상의 입자는 6000개 미만이고 25 µm 이상의 입자는

600개 미만이며, <USP 787>의 허용 한도 이내이다. 보관 기간 동안 입자의 유의미한 경향은 관찰되지 않았다.

[0971] 0.1%(w/v) 폴록사머 188을 함유하는 250 IU 또는 4000 IU의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 의약품(Lyo DP) 조성물의 응집을 5℃, 30℃, 및 40℃에서 시험하였다. 1% 및 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 Lyo DP 조성물을 시험하였다. T0, 1개월, 2개월, 3개월, 및 6개월에 샘플을 시험하였다.

[0972] 250 IU의 Lyo DP 조성물에 대한 결과는 도 8a(5℃), 도 8b(30℃), 및 도 8c(40℃)에 도시되어 있다. 250 IU 조성물의 경우, 대체로 PS80 조성물보다 폴록사머 188 조성물에서 더 높은 응집이 나타났다(테이터는 표시되지 않음). 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 1% 수크로스를 포함하는 250 IU 조성물은 모든 온도에서 응집의 상당한 증가를 나타냈다.

[0973] 4000 IU의 Lyo DP 조성물에 대한 결과는 도 9a(5℃), 도 9b(30℃), 및 도 9c(40℃)에 도시되어 있다. 0.1%(w/v) 폴록사머 188을 포함하는 모든 4000 IU 조성물의 경우, 두 수크로스 농도 모두에 대해 어떤 온도에서도 응집 경향이 관찰되지 않았다. 이 결과는 0.5%(w/v) PS80을 포함하는 4000 IU의 Lyo DP 조성물에 대한 결과와 일치하며, 또한 수크로스 농도 또는 온도에 따른 뚜렷한 응집 경향을 나타내지 않았다(테이터는 표시되지 않음).

[0974] 동결/해동(F/T) 스트레스 후의 에파네스옥토코그 알파 조성물의 응집도 각 계면활성제에 대해 분석하였다. 계면활성제로서의 0.5%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 포함하는 1 mg/mL의 에파네스옥토코그 알파 DS 조성물을 -80℃ 또는 -30℃에서 5사이클(5X) 동안 F/T(24시간 이상, 실온에서 해동)에 의한 스트레스에 노출시켰다. 동결하기 전(동결 전)과 5x F/T 사이클 후에 샘플을 시험하였다.

[0975] 0.5%(w/v) PS80을 포함하는 조성물에 대한 결과는 도 10에 도시되어 있다. 0.1%(w/v) 폴록사머 188을 포함하는 조성물에 대한 결과는 도 11에 도시되어 있다. 0.5%(w/v) PS80을 포함하는 DS 조성물은 -80℃에서의 5x F/T 사이클 후에 응집이 적당히 증가한 것으로 나타났다(도 10 참조). 그러나, 0.1%(w/v) 폴록사머 188을 포함하는 DS 조성물은 -80℃에서의 5x F/T 사이클 후에 응집에 변화가 없는 것으로 나타났다(도 11 참조). 두 계면활성제 중 하나를 포함하는 조성물은 -30℃에서의 5x F/T 사이클 후에 응집의 증가를 나타냈다. 그러나, 응집의 증가는 0.1%(w/v) 폴록사머 188을 포함하는 조성물보다 0.5%(w/v) PS80을 포함하는 DS 조성물에서 훨씬 더 컸다(도 10과 도 11 비교). 따라서, 에파네스옥토코그 알파에서 계면활성제로서의 0.1%(w/v) 폴록사머 188은 계면활성제로서의 0.5%(w/v) PS80에 비해 -80℃에서 약간 향상된 F/T 안정성과 -30℃에서 크게 향상된 F/T 안정성을 제공할 수 있는 것으로 보인다.

[0976] 0.1%(w/v) 폴록사머 188을 포함하는 에파네스옥토코그 알파 조성물에 대한 응집 시험 결과의 요약이 표 1에 제공된다.

표 1

0.1%(w/v) 폴록사머 188 제형에 대한 응집 분석(HMW %)의 요약

수크로스 농도, %	동결 보관, % (-80℃) (1 mg/mL)		액상 IS 비율 %/h (1 mg/mL)	액상 BDP 비율 %/h (4000 IU)		Con. %/h (4000 IU)	Lyo IP (ΔHM) (4000 IU)			Lyo IP (ΔHM) (250 IU)		
	Δ6H	Δ5KFI	RT	5℃	RT	5℃/RT	5℃	30℃	40℃	5℃	30℃	40℃
5	0.5	0.2	0.00	0.00	0.05	0.02	0.2	0.0	0.0	1.2	0.8	-0.3
2	0.7	1.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1	0.3	1.3	0.08	0.03	0.04	0.03	0.2	0.3	-0.1	-0.2	-0.1	3.34
0	0.7	0.4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND = 측정되지 않음

[0977]

[0978] 전반적으로, 이들 응집 연구는 에파네스옥토코그 알파 조성물이 0.5%(w/v) PS80보다는 0.1%(w/v) 폴록사머 188로 제형화될 때 향상된 안정성을 가질 수 있음을 시사한다. 폴록사머 188 조성물은 모든 수크로스 농도에 걸쳐 -30℃에서의 F/T 및 동결 보관 안정성 분석에서 PS80 조성물에 비해 상당한 개선을 나타냈다. 따라서, -30℃에서 보관되는 임의의 에파네스옥토코그 알파 조성물의 경우 PS80보다 폴록사머 188이 더 바람직할 수 있다. 에파네스옥토코그 알파 DS 및 BDP 액상 조성물은 또한 PS80 조성물에 비해 폴록사머 188 조성물에서 향상된 안정성을 나타냈다. 에파네스옥토코그 알파 동결건조 DP 조성물의 경우, 4000 IU의 폴록사머 188 조성물은 40℃에서 6개월에 걸쳐 양호한 안정성을 나타냈다. 그러나, PS80 동결건조 의약품은 폴록사머 188에 비해 250 IU에서 상당

히 증가한 안정성을 나타냈다.

- [0979] 실시예 2: 다양한 계면활성제를 포함하는 에파네스옥토코그 알파 조성물에 대한 추가적인 안정성 속성의 평가
- [0980] 응집 외에도, 다양한 계면활성제를 포함하는 에파네스옥토코그 알파 조성물의 안정성에 대한 다른 척도를 평가하였다.
- [0981] F/T 스트레스 후의 에파네스옥토코그 알파 조성물 중 계면활성제의 농도를 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 분석하였다. 계면활성제로서의 0.5%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 포함하는 1 mg/mL의 에파네스옥토코그 알파 DS 조성물을 -80℃ 또는 -30℃에서 5 F/T 사이클 동안 F/T(24 시간 이상, 실온에서 해동)에 의한 스트레스에 노출시켰다. 동결하기 전(동결 전)과 1, 3, 또는 5 F/T 사이클 후에 샘플을 시험하였다. 0.5%(w/v) PS80 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 DS 조성물에 대한 결과는 도 12a에 도시되어 있다. 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 DS 조성물에 대한 결과는 도 12b에 도시되어 있다. 계면활성제 또는 수크로스 농도에 대해 모든 F/T 사이클에 걸쳐 계면활성제 농도의 변화는 관찰되지 않았다.
- [0982] F/T 스트레스 후의 에파네스옥토코그 알파 조성물의 pH 변화도 분석하였다. 계면활성제로서의 0.5%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 포함하는 1 mg/mL의 에파네스옥토코그 알파 DS 조성물을 -80℃ 또는 -30℃에서 5 F/T 사이클 동안 F/T(24시간 이상, 실온에서 해동)에 의한 스트레스에 노출시켰다. 동결하기 전(동결 전)과 1, 3, 또는 5 F/T 사이클 후에 샘플을 시험하였다. pH 분석의 결과는 도 13에 도시되어 있다. 시험된 어떤 조성물에 대해서도 유의미한 pH 경향 또는 변화는 관찰되지 않았다.
- [0983] 1 mg/mL의 에파네스옥토코그 알파 DS 및 폴록사머 188을 포함하는 조성물의 탁도를 시험하였다. 1% 또는 5% 수크로스를 포함하는 조성물을 시험하고, PS80을 포함하는 1 mg/mL의 에파네스옥토코그 알파 조성물의 탁도 결과와 비교하였다. 시험된 어떤 폴록사머 188 조성물에 대해서도 탁도의 경향이나 변화는 관찰되지 않았다(데이터는 표시되지 않음).
- [0984] 계면활성제로서의 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 250 IU 또는 4000 IU의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 의약품(Lyo DP) 조성물에 대해 유리 전이 온도(Tg)를 측정하였다. 다음 단계에 따라 변조 시차 주사 열량계(DSC)로 Tg를 측정하였다: (i) 15℃에서 평형화, (ii) 60초마다 1℃ 조정, (iii) 5분 동안 등온, 및 (iv) 130℃까지 3℃/분으로 승온. 모든 샘플에 대해 잔류 수분 함량(%)도 측정하였다. T0에서의 Lyo DP 250 IU에 대한 Tg 및 잔류 수분 함량 결과는 도 14에 도시되어 있다. T0에서의 Lyo DP 4000 IU에 대한 Tg 및 잔류 수분 함량 결과는 도 15에 도시되어 있다.
- [0985] 계면활성제로서의 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 5% 또는 1%(w/v) 수크로스를 함유하는 4000 IU 또는 250 IU의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 의약품(Lyo DP) 조성물에 대해 Tg를 측정하였다. 샘플을 5℃, 30℃, 또는 40℃에서 유지하고, T0, 1개월, 2개월, 3개월, 및 6개월에 시험하였다. 결과는 도 16a(5℃), 도 16b(30℃), 및 도 16c(40℃)에 도시되어 있다.
- [0986] 계면활성제로서의 0.5%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 0, 1, 2, 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 250 IU 또는 4000 IU의 에파네스옥토코그 알파 액상 벌크 의약품(BDP) 조성물에 대해서도 유리 전이 온도(Tg)를 측정하였다. 모든 강도 및 수크로스 농도에서의 두 계면활성제 모두에 대한 Tg 결과는 도 17에 도시되어 있다.
- [0987] 두 계면활성제 중 하나를 포함하는 250 IU 또는 4000 IU 조성물 둘 모두에 대해, Tg는 일반적으로 수크로스 농도와 상관관계가 있는 것으로 관찰되었으며, 수크로스 농도가 높을수록 Tg는 더 낮았다. 250 IU 또는 4000 IU 농도에 대해 계면활성제 유형에 따른 Tg의 유의미한 차이는 관찰되지 않았다.
- [0988] 계면활성제로서의 0.1%(w/v) 폴록사머 188 및 1% 또는 5%(w/v) 수크로스를 함유하는 250 IU 또는 4000 IU의 에파네스옥토코그 알파 동결건조 의약품(Lyo DP) 조성물에 대해 잔류 수분 함량을 측정하였다. 샘플을 5℃, 30℃, 또는 40℃에서 유지하고, T0, 1개월, 2개월, 3개월, 및 6개월에 시험하였다. 결과는 도 18a(5℃), 도 18b(30℃), 및 도 18c(40℃)에 도시되어 있다. 어떤 온도에서도 어떤 폴록사머 188 조성물에 대해서도 잔류 수분 함량의 유의미한 변화는 관찰되지 않았다. 6개월 후 모든 잔류 수분 값은 3% 사양 아래로 떨어졌다.
- [0989] 육안 검사시, 수크로스 농도는 2-8℃, 30℃, 및 40℃에서 6개월에 걸쳐 폴록사머 188 제형 케이크 성상에 영향을 미치지 않았다(데이터는 표시되지 않음).
- [0990] 본 연구의 결과는 0.5%(w/v) PS80 또는 0.1%(w/v) 폴록사머 188로 제형화된 에파네스옥토코그 알파 조성물이 응

집을 제외하고는 유사한 안정성 속성을 가짐을 보여준다. 유리 전이 온도, 탁도, 및 잔류 수분과 같은 다른 안정성 속성의 평가에서는 계면활성제 선택에 따른 어떤 유의미한 차이도 나타나지 않았다.

[0991] **실시예 3: 에파네스옥토코그 알파 조성물의 안정성에 대한 아르기닌 농도의 효과**

[0992] 에파네스옥토코그 알파는 동결/해동(F/T) 스트레스 후에 가역적 자기 회합을 겪는 경향을 나타냈다. 에파네스옥토코그 알파 조성물에 아르기닌을 사용하면 이러한 F/T에 의한 분자 자기 회합에 대한 보호 효과를 제공할 수 있다. 에파네스옥토코그 알파 조성물에 대한 아르기닌의 최적 농도를 결정하기 위해, 다양한 농도의 아르기닌을 포함하는 몇몇 조성물을 제조하고 SEC로 응집 수준을 시험하였다. 각각의 시험 조성물은 농축된 에파네스옥토코그 알파(2 mg/mL 초과), 10 mL의 L-히스티딘, 5 mM의 CaCl₂, 5%(w/v)의 수크로스, 0.1%(w/v)의 폴록사머 188(P188), 및 125, 150, 175, 200, 또는 250 mM 농도의 L-아르기닌-HCl을 포함하였다.

[0993] 시험용 조성물을 제조하기 위해, LyoStar2 개발 규모 동결건조기(Protein Pharmaceutical Development Laboratories, Cambridge, MA)를 사용하여 에파네스옥토코그 알파 조성물을 동결건조시켰다. 각 샘플을 시험하기 위해, 조성물을 해동하고, SEC 분석용 HPLC에 즉시 주입하였다. 해동 직후, 및 해동 후 40, 80, 120, 및 160 분 후에 샘플을 분석하였다.

[0994] 모든 샘플에 대한 응집 평가(HMWS %)의 결과는 도 19에 도시되어 있다. 250 mM 미만의 아르기닌 HCl 수준을 포함하는 에파네스옥토코그 알파 조성물은 해동 즉시 응집 수준이 증가한 후, 시간이 지남에 따라 응집 수준이 감소하는 것으로 나타났다(도 18). 이러한 응집 경향은 에파네스옥토코그 알파의 F/T에 의한 분자 자기 회합으로 인해 형성된 HMWS의 형성 및 해리를 시사한다. 그러나, 250 mM의 아르기닌 HCl 농도를 포함하는 에파네스옥토코그 알파 조성물은 해동 직후 상대적으로 낮은 응집 수준을 나타내며, 이러한 수준은 시간이 지나도 일관되게 유지된다(도 18의 가장 오른쪽 열 참조).

[0995] 본 연구의 결과는 250 mM의 아르기닌 HCl 농도를 갖는 에파네스옥토코그 알파 조성물이 F/T에 의한 분자 자기 회합으로부터 더 잘 보호될 수 있음을 나타낸다. 따라서, 250 mM은 에파네스옥토코그 알파 조성물을 제형화하는데 사용하기 위한 아르기닌 HCl의 바람직한 농도인 것으로 보인다.

[0996] **실시예 4: 비인간 영양류에서의 다양한 계면활성제를 포함하는 에파네스옥토코그 알파 조성물의 약동학 평가**

[0997] 본 연구의 목적은 시노몰구스 원숭이를 대상으로 폴리소르베이트 80(PS80) 또는 폴록사머 188(P188)을 포함하는 에파네스옥토코그 알파 조성물의 약동학(PK) 프로파일을 비교하는 것이었다.

[0998] 다음 두 가지 비히클을 시험하였다:

[0999] 비히클 1: 10 mM L-히스티딘, 250 mM 아르기닌-HCl, 5 mM 염화칼슘, 5%(w/v) 수크로스, 0.05% 폴리소르베이트 80

[1000] 비히클 2: 10 mM L-히스티딘, 250 mM 아르기닌-HCl, 5 mM 염화칼슘, 5%(w/v) 수크로스, 0.1% 폴록사머 188

[1001] 첫 번째 대상체 그룹에는 비히클 1 중 75 IU/kg/용량의 에파네스옥토코그 알파를 단회 정맥(IV) 볼루스 주사로 투여하였다. 두 번째 대상체 그룹에는 비히클 2 중 75 IU/kg/용량의 에파네스옥토코그 알파를 단회 정맥(IV) 볼루스 주사로 투여하였다. 두 조성물 모두 37.5 IU/mL 농도의 에파네스옥토코그 알파를 포함하였다. 각 대상체에 게 2 mL의 부피를 투여하였다. 투약 전과 0.25, 1, 3, 8, 24, 48, 96, 168, 240, 및 336시간에 PK 분석을 위해 혈액 샘플을 수집하였다.

[1002] 용량 제형의 경우, 분석된 제형 샘플의 농도는 각각 그룹 1 및 2에 대해 각각의 이론적 농도의 88.6% 및 92.0%였다. (반복 분석 후) 분석된 제형 샘플의 발색 활성은 더 낮은 범위에 있었고, 각각 그룹 1 및 2에 대해 각각의 이론적 농도의 70.5% 및 64.9%였다.

[1003] 에파네스옥토코그 알파 단백질 농도는 ELISA로 측정하였다. 시간 경과에 따른 에파네스옥토코그 알파 단백질 농도는 도 20에 도시되어 있다. 에파네스옥토코그 알파 단백질 활성은 발색 분석을 사용하여 측정하였다. 시간 경과에 따른 에파네스옥토코그 알파 활성은 도 21에 도시되어 있다. 단백질 농도와 활성 프로파일은 모두 PS80 또는 P188을 포함하는 조성물에 대해 비슷했다.

[1004] 에파네스옥토코그 알파 단백질 농도 및 활성에 대한 PK 파라미터를 측정하고 표 2에 나타냈다. 값들은 평균(±SD)으로 표시되며, 각 그룹당 4마리의 동물로부터 생성되었다. 표 2에서 볼 수 있듯이, PK 파라미터는 PS80 또는 P188을 포함하는 조성물에 대해 비슷했다.

- [1005] 에파네스옥토코그 알파 단백질 농도 및 활성 파라미터를 P188 또는 PS80 조성물을 투여받은 대상체 사이에서 직접 비교하였다. 단백질 농도의 경우, C_{max} 비 및 $AUC_{(0-t)}$ 비는 각각 91.8% 및 89.8%로 확인되었다. 발색 활성의 경우, C_{max} 비 및 $AUC_{(0-t)}$ 비는 각각 106% 및 105%로 확인되었다.
- [1006] T_{max} 는 에파네스옥토코그 알파 및 에파네스옥토코그 알파 활성에 대해 투약 후 첫 번째 시점(즉, 투약 0.25시간 후)에 관찰되었다. 비히클 1 및 2에서, 평균 C_{max} 는 각각 에파네스옥토코그 알파 농도의 경우 841 및 772 ng/mL, 에파네스옥토코그 알파 활성의 경우 2110 및 2230 mIU/mL였다. 비히클 1 및 2에서, 평균 $AUC_{(0-t)}$ 는 각각 에파네스옥토코그 알파 농도의 경우 25400 및 22800 hr*ng/mL, 에파네스옥토코그 알파 활성의 경우 59600 및 62800 hr*mIU/mL였다. 비히클 1 및 2에서, 평균 $t_{1/2}$ 는 각각 에파네스옥토코그 알파 농도의 경우 36.1 및 35.8시간, 에파네스옥토코그 알파 활성의 경우 34.4 및 35.3시간이었다. 비히클 1 및 2에서, 평균 $CL_{명장}$ 은 각각 에파네스옥토코그 알파 농도의 경우 1.33 및 1.44 mL/hr/kg, 에파네스옥토코그 알파 활성의 경우 1.29 및 1.20 mL/hr/kg이었다. 비히클 1 및 2에서, 평균 Vd 는 각각 에파네스옥토코그 알파 농도의 경우 69.0 및 74.4 mL/kg, BIVV001 활성의 경우 63.8 및 61.4 mL/kg이었다.
- [1007] 결론적으로, 에파네스옥토코그 알파 조성물의 PK 파라미터는 PS80과 P188 사이에서 비히클 선택에 관계없이 비교적 유사했다. 대상체에게 투여한 후, 시험 항목과 관련된 임상 징후나 어떠한 주사 부위 자극도 나타나지 않았다. 각 그룹에 대한 모든 독성동태적 파라미터는 4마리의 동물로부터 생성되었다. 값은 유효 숫자 3자리로 반올림된다(T_{max} 제외).

표 2

시노물구스 원숭이에서의 에파네스옥토코그 알파 조성물에 대한 PK 파라미터

분석물	비히클	C_{max} (ng/mL)	T_{max} 중위값(범위) (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (hr*ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$CL_{명장}$ (mL/hr/kg)	Vd (mL/kg)
Efa 농도	PS80	841 ± 119	0.25 (0.25 - 0.25)	25400 ± 4940	36.1 ± 3.53	1.33 ± 0.300	69.0 ± 14.2
	P188	772 ± 101	0.25 (0.25 - 0.25)	22800 ± 2200	35.8 ± 5.50	1.44 ± 0.133	74.4 ± 15.4
분석물	비히클	C_{max} (mIU/mL)	T_{max} 중위값(범위) (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (hr*mIU /mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$CL_{명장}$ (mL/hr/kg)	Vd (mL/kg)
Efa 활성	PS80	2110 ± 382	0.25 (0.25 - 0.25)	59600 ± 14300	34.4 ± 3.05	1.29 ± 0.276	63.8 ± 11.7
	P188	2230 ± 342	0.25 (0.25 - 0.25)	62800 ± 8640	35.3 ± 5.96	1.20 ± 0.153	61.4 ± 16.2

- [1008]
- [1009] 특정 구현예에 대한 상기 설명은 본 발명의 일반적인 속성을 완전히 밝혀 제3자가 해당 분야 기술 내의 지식을 적용함으로써, 본 발명의 일반 개념을 벗어나지 않으면서 과도한 실험 없이 이러한 특정 구현예를 다양한 응용예에 맞도록 용이하게 수정 및/또는 조정할 수 있을 것이다. 따라서, 본원에 제시된 교시 및 지침에 기초하여 이러한 조정 및 수정은 개시된 구현예의 균등물의 의미 및 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본원에서의 어법 및 용어는 제한을 위한 것이 아니라 설명을 위한 것이므로 본 명세서의 용어 또는 어법은 교시 및 지침에 비추어 당업자에 의해 해석되어야 한다는 것이 이해되어야 한다.
- [1010] 본 발명의 다른 구현예는 본원에 개시된 발명의 명세서 및 실시를 고려함으로써 당업자에게 명백할 것이다. 명세서 및 실시에는 단지 예시적인 것으로 간주되고 본 발명의 진정한 범위 및 사상은 다음의 청구범위에 의해 나타나는 것으로 의도된다.
- [1011] 본원에 인용된 모든 특허 및 공개문헌은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [1012] 서열

표 3

예시적인 키메라 단백질 서열

A-FVIIII(ELNN)-Fc: 서열번호 1						
ATRRYYLGAV	ELSWDYMQSD	LGELPVDARF	PPRVPKSFFP	NTSVVYKRTL	FVEFTDHLFN	60
IAKPRPPWVG	LLGPTIQAEV	YDTUVITLKN	MASHFVSLHA	VGVSYWKASE	GAEYDDQTSQ	120
REKEDDKVFP	GGSHTYVMQV	LKENGPMASD	PLCLTYSYLS	HVDLVKDLNS	GLIGALLVCR	180
EGSLAKERTQ	TLHKFILLFA	VFDEGKSWHS	ETKNSLMQDR	DAASARAWFK	MHTVNGYVNR	240
SLPGLIGCHR	KSVYWHVIGM	GTTPEVHSIF	LEGHTFLVRN	HRQASLEISF	ITFLTAQTLL	300
MDLGQFLFLC	HISSHQHDGM	EAYVKVDSCE	EEPQLRMKN	EEAEDYDDDL	TDSEMDVVRV	360
DDDNPSFSIQ	IRSVAKKHFK	TWVHYIAAEE	EDWDYAPLVL	APDDRSYKRSQ	YLNNGPQRIQ	420
RRYKKVRFMA	YTDFTFKTRE	AIQHESGILG	FLLYGEVGD	LLIIFKNQAS	RPYNIYPHGI	480
TDVRPLYSRR	LPGVVKHLKD	FPILPGEIFK	YKWTVTVEDG	PTKSDPRCLT	RYSSSFVNME	540
RDLASGLIGP	LLICYKESVD	QRGNQIMSDR	RNVILFSVFD	ENRSWYLTEN	IQRFLEPNFAG	600
VQLEDPEFQA	SNIMHSINGY	VFDSLQLSVC	LHEVAYWYIL	SIGAQTDFLS	VFFSGYTFKH	660
KMVYEDTTLT	FPFSGETVFM	SMENPGLWIL	GCHNSDFRNR	GMTALLKVSS	CDKNTGDYYE	720
DSYEDISAYL	LKNNNAIEPR	SFSQNGTSES	ATPESGPGSE	PATSGSETPG	TSESATPESG	780
PGSEPATSGS	ETPGTSESAT	PESGPGTSTE	PSEGSAPGSP	AGSPTSTEES	TSESATPESG	840
PGSEPATSGS	ETPGTSESAT	PESGPGSPAG	SPTSTEESGP	AGSPTSTEES	TSTEPSESSA	900
PGTSESATPE	SGPGTSESAT	PESGPGTSES	ATPESGPGSE	PATSGSETPG	SEPATSGSET	960
PGSPAGSPTS	TEEGTSTEPS	EGSAPGTSTE	PSEGSAPGSE	PATSGSETPG	TSESATPESG	1020
PGTSTEPSSE	SAPASSEITR	TTLQSDQEEI	DYDDTISVEM	KKEDFDIYDE	DENQSPRSFQ	1080
KKRHYFIAA	VERLWDYGM	SSPHVLNRA	QSGSVVPQFK	VVFQETDGS	FTQPLYRGEL	1140
NEHLGLLGPY	IRAEVEDNIM	VTFRNQASRF	YSFYSLISY	EEDQKQGAEP	RKNFVKPNET	1200
KTYFWKVVQH	MAPTKDEFDC	KAWAYFSDVD	LEKDVHSGLI	GPLLVCHTNT	LNPAGRGQVT	1260
VQEFALFFETI	FDETKSWYFT	ENMERNCRAF	CNIQMEDPTF	KENYREFHAIN	GYIMDTLPLG	1320
UMAQQQRIRW	YLLSMGSENE	IHSIHFSGHV	FTVRKKEEYK	MALYNLYPGV	FETVEMLEPSK	1380
AGIWRVECLI	GEHLHAGMST	LFLVYSNKCQ	TPLGMASGHI	RDFQITASGQ	YQGWAPKLAR	1440
LHYSGSINAM	STKEPFSWIK	VDLLAPMIH	GIRKQGARQK	FSSLYISQFI	IMYSLDGGKW	1500
QTYRGNSTGT	LMVFFGNVDS	SGIKHNIFFN	FIARVIRLH	PTHYSIRSTL	RMELMGCDLN	1560
SCSMPLGME	KAISDAQITA	SSYFTNMFAT	WSPSKARLHL	QGRSNARWRF	VNNKRWLQV	1620
DFQKTMKVTG	VTTQGVKSLL	TSMYVKEFLI	SSSQDGHQWT	LFFQNGKVKV	FQGNQDSFTF	1680
VVNSLDPELL	TRYLRIHQFS	VWVHQIALRME	VLGCEAQDLY	DKHTTCPPCP	APPELLGGESV	1740
FLFPKPKPDT	LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVFNWYVD	GVEVHNARTK	PREEQYNSTY	1800
RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CRVSNKALFA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT	LPPSRDELTK	1860
NQVSLTCLVK	GFYPSSDAVE	WESNGQPENN	YKTTTPVLD	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	1920
NVFFCSVMHE	ALHNHYTQKS	LSSLSPG				
VWF(D13)-ELNN-a2 링커-Fc: 서열번호 2						
SLSCRPPMVK	LVCPADNLRA	EGLECTRTQ	NYDLECMSMG	CVSGCLCPFG	MVRHENRCVA	60
LERCPCHQGG	KEYAPGETVK	IGCNTCVCRD	RKNWCTDHVC	DATCSTIGMA	HYLTFDGLKY	120
LFPGECCQVL	VQDYCGSNPG	TFRILVGNKG	CSHPSVKCKK	RVTILVEGGE	IELFDGEVNV	180
KRFMKDETHF	EVVESGRYII	LLLGKALSUV	WDRHLSISVV	LKQTYQEKVC	GLCGNFDGIQ	240
NNDLTSSNLQ	VEEDFVDFGN	SWKVSSQCAD	TRKVPDSSP	ATCHNNIMKQ	TMVDSSCRIL	300
TSDVFDQCNK	LVDPEPVLDV	CIYDTCSCES	IGDCAAFCDT	IAAYAHVCAQ	HGKVVTWRTA	360
TLCPPQSCER	NIRENGYEAE	WRYNSCAPAC	QVTCQHPEPL	ACPVQCVEGC	HAHCPPGRIL	420
DELLQTCVDF	EDCFVCEVAG	RRFASGKKVT	LNFSDEPHCQ	ICHCDVNLIT	CEACQEPGTS	480
ESATPESGPG	SEPATSGSET	PGTSESATPE	SGPGSEPAT	GSETPGTSES	ATPESGPGTS	540
TEPSEGSAPG	SPAGSPTSTE	EGTSESATPE	SGPGSEPAT	GSETPGTSES	ATPESGPGSP	600
AGSPTSTEES	SPAGSPTSTE	EGASSDKNTG	DYVEDSYEDI	SAYLLSKNNA	IEPRSFSDKT	660
HTCPPCPAPE	LLGGPSVFLF	FPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV	VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE	720
VHNARTKPRE	EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW	LNGKEYKCKV	SNKALPAPIE	KTISKAKGQP	780
REPQVYTLFP	SRDELTKNQV	SLTCLVKGFY	PSDAIWEVES	NGQFENNYKT	TPFVLDSDGS	840
FFLYSKLTVD	KSRWQQGNVF	SCSVMEALH	NHYTQKSLSL	SPG		888
FVIIII 단백질의 아미노산 서열(312A) - 신호 펩티드를 포함함: 서열번호 3						
1	MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAWE LSWDYMQSDL GELPVDARFP					
51	PRVPKSFPPN TSVVYKRTLF VEFTDHLFNI AKRPPFWMGL LGPTIQAEVY					

[1013]

101	DTVVITLKNM	ASHFVSLHAV	GVSYWKASEG	AEYDDQTSQR	EKEDDKVFPG
151	GSHYYVWQVL	KENGPMASDP	LCLTYSYLSH	VDLVKDLNSG	LIGALLVCRE
201	GSLAKEKTQT	LHKFILLFAV	FDEGKSWHSE	TKNSLMQDRD	AASARAWPKM
251	HTVNGYVNRS	LPGLIGCHRK	SVYWHVIGMG	TTPEVHSIFL	EGHTFLVRNH
301	RQASLEISPI	TFLTAQITLLM	DLGQFLLFCH	ISSHQHDGME	AYVKVDSCEP
351	EPQLRMKNNE	EAEDYDDDLT	DSEMDVVRFD	DDNSPFSFIQI	RSVAKKHPKT
401	WVHYIAAEEE	DWDYAPLVLA	PDDRSYKSQY	LNNGPQRIGR	KYKKVRFMAY
451	TDETFKTRER	IQHESGILGP	LLYGEVGDITL	LIIFKNQASR	PYNIYPHGIT
501	DVRPLYSRRL	PKGVKHLKDF	PILPGEIFKY	KWTVTVEDGP	TKSDPRCLTR
551	YSSSFVNMER	DLASGLIGPL	LICYKESVDQ	RGNQIMSDKR	NVILFSVFDE
601	NRSWYLITENI	QRFLPNPAGV	QLEDPEFQAS	NIMHSINGYV	FDSLQLSVCL
651	HEVAYWYILS	IGAQTDFLSV	FFSGYTFKHK	MVYEDTLTLF	PFSGETVFMS
701	MENPGLWILG	CHNSDFRNRG	MTALLKVSSC	DKNTGDYIED	SYEDISAYLL
751	SKNNAIEPRS	FSQNGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP
801	GSEPATSGSE	TPGTSESATP	ESGPGTSTEP	SEGSAPGSPA	GSPTSTEEGT
851	SESATPESGP	GSEPATSGSE	TPGTSESATP	ESGPGSPAGS	PTSTEEGSPA
901	GSPTSTEEGT	STEPSEGSAP	GTSESATPES	GPGTSESATP	ESGPGTSESA
951	TPESGPGSEP	ATSGSETPGS	EPATSGSETP	GSPAGSPSTT	EEGTSTEPSE
1001	GSAPGTSTEP	SEGSAPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP	GTSTEPSEGS
1051	APASSEITRT	TLQSDQEEID	YDDTISVEMK	KEDFDIYDED	ENQSPRSFQK
1101	KTRYHFIAAV	ERLWDYGMSS	SPHVLRNRAQ	SGSVPPQFKV	VFQEFITDGSF
1151	TQPLYRGELN	EHLGLLGPYI	RAEVEDNIMV	TFRNQASRPY	SFYSSLIISYE
1201	EDQRQGAEP	KNFVKPNETK	TYFWKVQHMM	APTKEFDCK	AWAYFSDVDL
1251	EKDVHSGLLG	PLLVCHTNTL	NPAHGRQVTV	QEFALFFITF	DETKSWYFTE
1301	NMERNCRAPC	NIQMEDPTFK	ENYRFHAING	YIMDTLPGLV	MAQDQIRIRWY
1351	LLSMGSNENI	HSIHFSGHVF	TVRKKEEYKM	ALYNLYPGVF	ETVEMLPSCA
1401	GIWRVECLIG	EHLHAGMSTL	FLVYSNKCQT	PLGMAHSHIR	DFQITASGOY
1451	GQWAPKLARL	HYSGSINAWS	TKEPFWSIKV	DLLAPMIHIG	IKTQGARQKF
1501	SSLYISQFII	MYSLDGKKWQ	TYRGNSTGTL	MVFFGNVDSS	GIKHNIENPP
1551	IIARYIRLHP	THYSIRSTLR	MELMGCDLNS	CSMPLGMESK	AISDAQITAS
1601	SYFTNMFAIW	SPSKARLHLQ	GRSNAWRPQV	NNPKEWLQVD	FQKTMKVITGV
1651	TTQGVKSLLT	SMYVKEFLIS	SSQDGHQWTL	FFQNGKVKVF	QGNQDSFTPV
1701	VNSLDPPLLT	RYLRIHPQSW	VHQIALRMEV	LGCEAQDLYD	KTHTCPPCPA
1751	PELLGGPSVF	LFPKPKPDTL	MISRTPEVTC	VWVDVSHEDP	EVKFNWYVDG
1801	VEVHNAKTKP	REEQYNSTYR	VVSVLTVLHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKALPAP
1851	IEKTIKAKG	QPREPQVYTL	PPSRDELTKN	QVSLTCLVKG	FYPSDIAVEW
1901	ESNGQPENNY	KITPPVLDSD	GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	VFSCSVMEHA
1951	LHNHYTQKSL	SLSPG*			

FWII 312를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열: 서열번호 4

1	ATGCAAAATAG	AGCTCTCCAC	CTGCTTCTTT	CTGTGCCTTT	TGCGATTCTG
51	CTTTAGTGCC	ACCAGAAGAT	ACTACCTGGG	TGCAGTGGAA	CTGTCATGGG
101	ACTATATGCA	AAGTGATCTC	GGTGAGCTGC	CTGTGGACGC	AAGATTTCCT
151	CCTAGAGTGC	CAAAATCTTT	TCCATTCAAC	ACCTCAGTCG	TGTACAAAAA
201	GACTCTGTTT	GTAGAAITCA	CGGATCACCT	TTTCAACATC	GCTAAGCCAA
251	GGCCACCCCTG	GATGGGCTCG	CTAGGTCCTA	CCATCCAGGC	TGAGGTTTAT
301	GATACAGTGG	TCATTACACT	TAAGAACATG	GCTTCCCATC	CTGTCACTCT
351	TCATGCTGTT	GGTGTATCCT	ACTGGAAAGC	TTCTGAGGGA	GCTGAATATG
401	ATGATCAGAC	CAGTCAAAGG	GAGAAAGAAG	ATGATAAAGT	CTTCCCTGGT
451	GGAAGCCATA	CATATGICTG	GCAGGTCCTG	AAAGAGAAATG	GTCCAATGGC
501	CTCTGACCCA	CTGTGCCTTA	CCTACTCATA	TCTTCTCAT	GTGGACCTGG
551	TAAAGACTTT	GAATTCAGGC	CTCATTGGAG	CCCTACTAGT	ATGTAGAGAA
601	GGGAGTCTGG	CCAAGGAAAA	GACACAGACC	TTGCACAAAT	TTATACTACT
651	TTTTGCTGTA	TTTGATGAAG	GGAAAAGTTG	GCACTCAGAA	ACAAAGAACT
701	CCTTGATGCA	GGATAGGGAT	GCTGCATCTG	CTCGGGCCTG	GCCTAAATG

[1014]

```

751 CACACAGTCA ATGGTTATGT AAACAGGTCT CTGCCAGGTC TGATTGGATG
801 CCACAGGAAA TCAGTCTATT GGCATGTGAT TGGAAATGGGC ACCACTCCTG
851 AAGTGCACCTC AATATTCCTC GAAGGTCACA CAITTTCTGT GAGGAACCAT
901 CGCCAGGCGT CCTTGGAAAT CTCGCCAATA ACTTTCTTA CTGCTCAAAC
951 ACTCTTGATG GACCTTGGAC AGTTTCTACT GTTTTGTCAT ATCTCTTCCC
1001 ACCAACATGA TGGCATGGAA GCTTATGTCA AAGTAGACAG CTGTCCAGAG
1051 GAACCCCAAC TACGAATGAA AAATAATGAA GAAGCGGAAG ACTATGATGA
1101 TGATCTTACT GATTCTGAAA TGGATGTGGT CAGGTTTGAT GATGACAACT
1151 CTCCTTCCTT TATCCAAATT CGCTCAGTTG CCAAGAAGCA TCCTAAAACT
1201 TGGGTACATT ACATTGCTGC TGAAGAGGAG GACTGGGACT ATGCTCCCTT
1251 AGTCCTCGCC CCCGATGACA GAAGTTATAA AAGTCAATAT TTGAACAAATG
1301 GCCCTCAGCG GATTGGTAGG AAGTACAAAA AAGTCCGATT TATGGCATACT
1351 ACAGATGAAA CCTTTAAGAC TCGTGAAGCT ATTGAGCATG AATCAGGAAT
1401 CTTGGGACCT TTACTTTATG GGGAAAGTTG AGACACACTG TTGATTATAT
1451 TTAAGAATCA AGCAAGCAGA CCAATATAACA TCTACCTCA CGGAATCACT
1501 GATGTCCGTC CTTTGTATTC AAGGAGATTA CCAAAAGGTG TAAACATTT
1551 GAAGGATTTT CCAATTCTGC CAGGAGAAAT ATTCAAATAT AAATGGACAG
1601 TGAAGTGTGA AGATGGGCCA ACTAAATCAG ATCCTCGGTG CCTGACCCGC
1651 TATTACTCTA GTTTCGTTAA TATGGAGAGA GATCTAGCTT CAGGACTCAT
1701 TGGCCCTCTC CTCATCTGCT ACAAAGAATC TGTAGATCAA AGAGGAACCC
1751 AGATAATGTC AGACAAGAGG AATGTCATCC TGTITTCGTG ATTTGATGAG
1801 AACCGAAGCT GGTACCTCAC AGAGAATATA CAACGCTTTC TCCCAATCC
1851 AGCTGGAGTG CAGCTTGAGG ATCCAGAGTT CCAAGCCTCC AACATCATGC
1901 ACAGCATCAA TGGCTATGTT TTTGATAGTT TGCAGTTGTC AGTTTGTITG
1951 CATGAGGTGG CATACTGGTA CAITCTAAGC ATTTGGAGCAC AGACTGACTT
2001 CCTTTCTGTC TTCTTCTCTG GATATACCTT CAAACACAAA ATGCTCTATG
2051 AAGACACACT CACCTATTTC CCATTCTCAG GAGAACTGTG CTTGATGTCG
2101 ATGGAAGAAC CAGGTCTATG GATTCTGGGG TGCCACAACCT CAGACTTTCG
2151 GAACAGAGGC ATGACCGCCT TACTGAAGGT TTCTAGTTGT GACAAGAACA
2201 CTGCTGATTA TTACGAGGAC AGTTATGAAG ATATTTGAGC ATACTTGTCTG
2251 AGTAAAAACA ATGCCAATGA ACCAAGAGC TTCTCTCAA ACGGTACCTC
2301 AGAGTCTGCT ACCCCCGAGT CAGGGCCAGG ATCAGAGCCA GCCACCTCCG
2351 GGTCTGAGAC ACCCGGACT TCCGAGAGTG CCACCCCTGA GTCCGGACCC
2401 GGGTCCGAGC CCGCCACTTC CGGCTCCGAA ACTCCCGCA CAAGCGAGAG
2451 CGCTACCCCA GAGTCAGGAC CAGGAACATC TACAGAGCCC TCTGAAGGCT
2501 CCGCTCCAGG GTCCCCAGCC GGCAGTCCCA CTAGCACCGA GGAGGGAACC
2551 TCTGAAAGCG CCACACCCGA ATCAGGGCCA GGGTCTGAGC CTGCTACCCG
2601 CGGAGCGGAG ACACCAGGCA CCTCTGAGTC CGCCACACCA GAGTCCGGAC
2651 CCGGATCTCC CGCTGGGAGC CCCACCTCCA CTGAGGAGGG ATCTCCTGCT
2701 GGCCTCCAA CATCTACTGA GGAAGGAACC TCAACCGAGC CATCCGAGGG
2751 ATCAGCTCCC GGCACCTCAG AGTCGGCAAC CCCGGAGTCT GGACCCGGAA
2801 CTTCCGAAAG TGCCACACCA GAGTCCGGTC CCGGGACTTC AGAATCAGCA
2851 ACACCCGAGT CCGGCCCTGG GTCTGAACCC GCCACAAGTG GTAGTGAGAC
2901 ACCAGGATCA GAACCTGCTA CCTCAGGGTC AGAGACACCC GGATCTCCGG
2951 CAGGCTCACC AACCTCCACT GAGGAGGGCA CCAGCACAGA ACCAAGCGAG
3001 GGCCTCCGAC CCGGAACAAG CACTGAACCC AGTGAGGGTT CAGCACCCGG
3051 CTCTGAGCCG GCCACAAGTG GCAGTGAGAC ACCCGGCACT TCAGAGAGTG
3101 CCACCCCGCA GAGTGGCCCA GGCCTAGTA CCGAGCCCTC TGAAGGCAGT
3151 GCGCCAGCCT CGAGCGAAAT AACTCGTACT ACTCTTCAGT CAGATCAAGA
3201 GGAAATTGAC TATGATGATA CCAATACAGT TGAATGAAG AAGGAAGATT
3251 TTGACATTTA TGATGAGGAT GAAATCAGA GCCCCGCGAG CTTTCAAAAG
3301 AAAACACGAC ACTATTTTAT TGCTGCAGTG GAGAGGCTCT GGGATTATGG
3351 GATGAGTAGC TCCCACATG TTCTAAGAAA CAGGGCTCAG AGTGGCAGTG
3401 TCCCTCAGTT CAAGAAAGTT GTTTTCCAGG AATTTACTGA TGGCTCCTTT
3451 ACTCAGCCCT TATACCGTGG AGAACTAAAT GAACATTGG GACTCCTGGG
3501 GCCATATATA AGAGCAGAAG TTGAAGATAA TATCATGGTA ACTTTCAGAA
3551 ATCAGGCCCT TCGTCCCTAT TCCTTCTATT CTAGCCTTAT TTCTTATGAG
3601 GAAGATCAGA GGCAAGGAGC AGAACCTAGA AAAAATTG TCAAGCCTAA

```

[1015]

3651	TGAAACCAAA	ACTTACTTTT	GGAAAGTGCA	ACATCATATG	GCACCCACTA
3701	AAGATGAGTT	TGACTGCAAA	GCCTGGGCTT	ATTTCTCTGA	TGTTGACCTG
3751	GAAAAAGATG	TGCACTCAGG	CCTGATTGGA	CCCCTTCTGG	TCIGCCACAC
3801	TAACACACTG	AACCCTGCTC	ATGGGAGACA	AGTGACAGTA	CAGGAATTG
3851	CTCTGTTTTT	CACCATCTTT	GATGAGACCA	AAAGCTGGTA	CTTCACTGAA
3901	AATATGGAAA	GAAACTGCAG	GGCTCCCTGC	AATATCCAGA	TGGAAGATCC
3951	CACTTTTAAA	GAGAATTATC	GCTTCCATGC	AATCAATGGC	TACATAATGG
4001	ATACACTACC	TGGCTTAGTA	ATGGCTCAGG	ATCAAAGGAT	TCGATGGTAT
4051	CTGCTCAGCA	TGGGCAGCAA	TGAAAACATC	CAITCTATTC	ATTTCACTGG
4101	ACATGTGTTT	ACTGTACGAA	AAAAAGAGGA	GTATAAAATG	GCACTGTACA
4151	ATCTCTATCC	AGGTGTTTTT	GAGACAGTGG	AAATGTTACC	ATCCAAAGCT
4201	GGAAATTTGG	GGGTGGAATG	CCTTATTGGC	GAGCATCTAC	ATGCTGGGAT
4251	GAGCACACTT	TTTCTGGTGT	ACAGCAATAA	GTGTCAGACT	CCCCTGGGAA
4301	TGGCTTCTGG	ACACATTAGA	GAITTTCAGA	TTACAGCTTC	AGGACAATAT
4351	GGACAGTGGG	CCCCAAAGCT	GGCCAGACTT	CATTATTCCG	GATCAATCAA
4401	TGCTTGGAGC	ACCAAGGAGC	CCTTTTCTTG	GATCAAGGTG	GATCTGTTGG
4451	CACCAATGAT	TAITCACGGC	ATCAAGACCC	AGGGTGCCCG	TCAGAAAGTTC
4501	TCCAGCCCTC	ACATCTCTCA	GTTTATCATC	ATGTATAGTC	TTGATGGGAA
4551	GAAGTGGCAG	ACTTATCGAG	GAAATTCCAC	TGGAACCTTA	ATGGTCTTCT
4601	TTGCAATGAT	GGATTCACTC	GGGATAAAAC	ACAAATATTT	TAACCCCTCCA
4651	ATTATTGCTC	GATACATCCG	TTTGCACCCA	ACTCATTATA	GCATTGCGAG
4701	CACCTCTTCG	ATGGAGTIGA	TGGGCTGTGA	TTTAAATAGT	TGCAGCATGC
4751	CATTGGGAAT	GGAGAGTAAA	GCAATATCAG	ATGCACAGAT	TACTGCTTCA
4801	TCCTACTTTA	CCAAATATGTT	TGCCACCTGG	TCTCCTTCAA	AAGCTCGACT
4851	TCACCTCCAA	GGGAGGAGTA	ATGCCTGGAG	ACCTCAGGTG	AATAATCCAA
4901	AAGAGTGGCT	GCAAGTGGAC	TTCCAGAAGA	CAATGAAAGT	CACAGGAGTA
4951	ACTACTCAGG	GAGTAAATC	TCTGCTTACC	AGCATGTATG	TGAAGGAGTT
5001	CCTCATCTCC	AGCAGTCAAG	ATGGCCATCA	GTGGACTCTC	TTTTTTCAGA
5051	ATGGCAAGAT	AAAGGTTTTT	CAGGGAAATC	AAGACTCCTT	CACACCTGTG
5101	GTGAACCTCT	TAGACCCACC	GTTACTGACT	CGTACCTTTC	GAATTCACCC
5151	CCAGAGTTGG	GTGCACCAGA	TTGCCCTGAG	GAITGGAGTT	CTGGGCTGCG
5201	AGGCACAGGA	CCTCTACGAC	AAAACCTACA	CATGCCACCC	GTGCCAGCT
5251	CCAGAACTCC	TGGGCGGACC	GTCAGTCTTC	CTCTTCCCCC	CAAAACCCAA
5301	GGACACCTCT	ATGATCTCCC	GGACCCCTGA	GGTCACATGC	GTGGTGGTGG
5351	ACGTGAGCCA	CGAAGACCCT	GAGGTCAAGT	TCAACTGGTA	TGTGGACGGC
5401	GTGGAAGTGC	ATAATGCCAA	GACAAAGCCG	CGGGAGGAGC	AGTACACAG
5451	CACGTACCGT	GTGGTCAGCG	TCCTCACCGT	CCTGCACCAA	GACTGGCTGA
5501	ATGGCAAGGA	GTACAAGTGC	AAGGTCTCCA	ACAAAGCCCT	CCCAGCCCCC
5551	ATCGAGAAAA	CCATCTCCAA	AGCCAAAGGG	CAGCCCCGAG	AACCACAGGT
5601	GTACACCTCG	CCCCCATCCC	GGGATGAGCT	GACCAAGAAC	CAAGTTAGCC
5651	TGACCTGCCT	GGTCAAAGGC	TTCTATCCCA	GCGACATCGC	CGTGGAGTGG
5701	GAGAGCAATG	GGCAGCCGGA	GAACAACTAC	AAGACCAAGC	CTCCCGTGT
5751	GGACTCCGAC	GGCTCCTTCT	TCCTCTACTC	CAAGCTCACC	GTGGACAAGA
5801	GCAGGTGGCA	GCAGGGGAAC	GTCTTCTCAT	GCTCCGTGAT	GCAAGAGGCT
5851	CTGCACAACC	ACTACACGCA	GAAAGCCCTC	TCCCTGTCTC	CGGGTTGA

WF059A 단백질의 아미노산 서열 - 신호 펩티드 및 III2 영역을 포함함: 서열번호 5

1	MIPARFAGVL	LALALILPGT	LCAEGTRGRS	STARCSLFGS	DFVNTFDGSM
51	YSFAGYCSYL	LAGGCQKRSF	SIIGDFQNGK	RVSLSVYLGE	FFDIHLFVNG
101	TVTQGDQRV	MPYASKGLYL	ETEAGYYKLS	GEAYGFVARI	DGSGNFQVLL
151	SDRYFNKTCG	LCGNFNIFAE	DDFMTQEGTL	TSDPYDFANS	WALSSGEQWC
201	ERASPPSSSC	NISSGEMQKG	LWEQCQLLKS	TSVFARCHPL	VDPEFFVALC
251	EKTLCECAGG	LECACPALLE	YARTCAQEGM	VLYGWTDSHA	CSPVCPAGME
301	YRQCVSPCAR	TCQSLHINEM	CQERCVDGCS	CPEGQLLDEG	LCVESTTEPC
351	VHSGKRYPPG	TSLSRDCNTC	ICRNSQWICS	NEECFGECLV	TGQSHFKSFD
401	NRYFTFSGIC	QYLLARDQD	HSFSIVIVTV	QCADDRDAVC	TRSVTVRLPG

[1016]

451	LHNSLVKLKH	GAGVAMDQD	IQLPLLKGD	RIQHTVTASV	RLSYGEDLOM
501	DWDGRGRLLV	KLSPVYAGKT	CGLCGNYNGN	QGDDFLTSPG	LAEPRVEDFG
551	NAWLKHGDCQ	DLQKQHSDFC	ALNPRMTRFS	EEACAVLTSP	TFEACHRAVS
601	PLPYLRNCRY	DVSCSDGRE	CLCGALASYA	AACAGRGVRV	AWREPGRCEL
651	NCPKGQVYLQ	CGTPCNLTICR	SLSYPDEECN	EACLEGCFCP	PGLYMDERGD
701	CVPKAQCPY	YDGEIFQPED	IFSDHHTMCY	CEDGFMHCTM	SGVPGSLLPD
751	AVLSSPLSHR	SKRSLSCRPP	MVKLVCPADN	LRAEGLECTK	TCQNYDLECM
801	SMGCVSGCLC	PPGMVRHENR	CVALERCPCF	HQKEYAPGE	TVKIGCNTCV
851	CRDRKWNCTD	HVCDATCSTI	GMAHYLTFDG	LKYLFPGEQV	YVLVQDYCGS
901	NPGTFRILVG	NKGCSHPSVK	CKKRVTLIVE	GGEIELFDGE	VNVKRPMDKE
951	THFEVVESEGR	YIILLGKAL	SVVWDRHLSI	SVVLKQTYQE	KVCGLCGNFD
1001	GIQNDLTS	NLQVEEDPVD	FGNSWKVSSQ	CADTRKVPD	SSPATCHNNI
1051	MKQTMVDSSC	RILTSDFQD	CNKLVDPPEY	LDVCIYDICS	CESIGDCAAF
1101	CDTIAAYAHV	CAQHGKVVTV	RIATLCPQSC	EERNLRENGY	EAEWRYNSCA
1151	PACQVTCQHP	EPLACPVQCV	EGCHAHCPFG	KILDELLQTC	VDPEDCPVCE
1201	VAGRRFASGK	KVTLNPSDPE	HCQICHCDVV	NLTCEACQEP	GTSESATPES
1251	GPGSEPATSG	SETPGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGP
1301	GTSTPESEGS	APGSPAGSPT	STEEGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT
1351	SESATPESGP	GSPAGSPTST	EEGSPAGSPT	STEEGASSDK	NTGDIYEDSY
1401	EDISAYLLSK	NNAIEPRFS	DKTHICPPCP	APELLGGPSV	FLFPPKPKDT
1451	LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	PEVKFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQYNSTY
1501	RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKALPA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT
1551	LPPSRDELTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTIPTPVLDS
1601	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	NVFSCSVME	ALHNHYTQKS	LSLSFG*

VWF059A 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열: 서열번호 6

1	ATGATTCTCTG	CCAGATTTCG	CGGGGTGCTG	CTTGCTCTGG	CCCTCATTTT
51	GCCAGGGACC	CTTTGTGCAG	AAGGAACCTG	CGGCAGGTCA	TCCACGGCCC
101	GATGCAGCCT	TTTCGGAAGT	GACTTCGTCA	ACACCTTTGA	TGGGAGCATG
151	TACAGCTTTG	CGGGATACTG	CAGTTACCTC	CTGGCAGGGG	GCTGCCAGAA
201	ACGCTCCTTC	TCGATTATTG	GGGACTTCCA	GAATGGCAAG	AGAGTGAGCC
251	TCTCCGTGTA	TCTTGGGGAA	TTTTTTGACA	TCCATTTGTT	TGTCAATGGT
301	ACCGTGACAC	AGGGGGACCA	AAGAGTCTCC	ATGCCCTATG	CCTCCAAGAG
351	GCTGTATCTA	GAAACTGAGG	CTGGGTACTA	CAAGCTGTCC	GGTGAGGCCT
401	ATGGCTTTGT	GGCCAGGATC	GATGGCAGCG	GCAACTTTCA	AGTCTCTGCTG
451	TCAGACAGAT	ACTTCAACAA	GACCTGCGGG	CTGTGTGGCA	ACTTTAACAT
501	CTTTGCTGAA	GATGACTTTA	TGACCCAAGA	AGGGACCTTG	ACCTCGGACC
551	CTTATGACTT	TGCCAACTCA	TGGGCTCTGA	GCAGTGGAGA	ACAGTGGTGT
601	GAACGGGGCAT	CTCCTCCAG	CAGCTCATGC	AACATCTCCT	CTGGGGAAAT
651	GCAGAAGGGC	CTGTGGGAGC	AGTGCCAGCT	TCTGAAGAGC	ACCTCGGTGT
701	TTGCCCGCTG	CCACCCCTCTG	GTGGACCCCG	AGCCTTTTGT	GGCCTGTGT
751	GAGAAGACTT	TGTGTGAGTG	TGCTGGGGGG	CTGGAGTGCG	CCTGCCCTGC
801	CCTCCTGGAG	TACGCCCCGA	CCTGTGCCCA	GGAGGGAAATG	GTGCTGTACG
851	GCTGGACCGA	CCACAGCGCG	TGCAGCCCG	TGTGCCCTGC	TGGTATGGAG
901	TATAGGCAGT	GTGTGTCCCC	TTGCGCCAGG	ACCTGCCAGA	GCCTGCACAT
951	CAATGAAATG	TGTCAGGAGC	GATGCGTGG	TGGCTGCAGC	TGCCCTGAGG
1001	GACAGCTCCT	GGATGAAGGC	CTCTGCGTGG	AGAGCACCGA	GTGTCCCTGC
1051	GTGCATTCCG	GAAAGCGCTA	CCCTCCCGGC	ACCTCCCTCT	CTCGAGACTG
1101	CAACACCTGC	ATTTGCCGAA	ACAGCCAGTG	GATCTGCAGC	AATGAAGAAT
1151	GTCCAGGGGA	GTGCCTTGTC	ACTGGTCAAT	CCCACTTCAA	GAGCTTTGAC
1201	AACAGATACT	TCACCTTCAG	TGGGATCTGC	CAGTACCTGC	TGGCCCGGGA
1251	TTGCCAGGAC	CACTCCTTCT	CCATTGTICAT	TGAGACTGTC	CAGTGTGCTG
1301	ATGACCGCGA	CGCTGTGTGC	ACCCGCTCCG	TCACCGTCCG	GCTGCCCTGGC
1351	CTGCACAACA	GCCTTGTGAA	ACTGAAGCAT	GGGGCAGGAG	TTGCCATGGA
1401	TGGCCAGGAC	ATCCAGCTCC	CCCTCCTGAA	AGGTGACCTC	CGCATCCAGC
1451	ATACAGTGAC	GGCCTCCGTG	CGCCTCAGCT	ACGGGGAGGA	CCTGCAGATG
1501	GACTGGGATG	GCCGCGGGAG	GCTGCTGGTG	AAGCTGTCCC	CCGCTATGTC

[1017]

1551	CGGGAAGACC	TGCGGCCTGT	GTGGGAATTA	CAATGGCAAC	CAGGGCGACG
1601	ACTTCCITAC	CCCCTCTGGG	CTGGCGGAGC	CCCGGGTGGA	GGACTTCGGG
1651	AACGCCTGGA	AGCTGCACGG	GGACTGCCAG	GACCTGCAGA	AGCAGCACAG
1701	CGATCCCTGC	GCCCTCAACC	CGCGCATGAC	CAGGTTCTCC	GAGGAGGCGT
1751	GCGCGGTCTT	GACGTCCCCC	ACATTGAGG	CCTGCCATCG	TGCCGTGACG
1801	CCGTGCCCT	ACCTGCGGAA	CTGCCGCTAC	GACGTGTGCT	CCTGCTCGGA
1851	CGGCCGCGAG	TGCTGTGCG	GCGCCCTGGC	CAGCTATGCC	GCGGCCTGCG
1901	CGGGGAGAGG	CGTGCGCGTC	GCGTGGCGCG	AGCCAGGCCG	CTGTGAGCTG
1951	AAC TGCCCGA	AAGGCCAGGT	GTACCTGCAG	TGCGGGACCC	CCTGCAACCT
2001	GACCTGCCGC	TCTCTCTCTT	ACCCGGATGA	GGAATGCAAT	GAGGCCTGCC
2051	TGGAGGGCTG	CTTCTGCCCC	CCAGGGCTCT	ACATGGATGA	GAGGGGGGAC
2101	TGCGTGCCCA	AGGCCCAGTG	CCCCTGTTAC	TATGACGGTG	AGATCTTCCA
2151	GCCAGAAGAC	ATCTTCTCAG	ACCATCACAC	CATGTGCTAC	TGTGAGGATG
2201	GCTTCATGCA	CTGTACCATG	AGTGGAGTCC	CCGGAAGCTT	GCTGCCTGAC
2251	GCTGTCCCTA	GCAGTCCCTT	GTCTCATCGC	AGCAAAAGGA	GCCTATCTTG
2301	TCGGCCCCCC	ATGGTCAAGC	TGGTGTGTCC	CGCTGACAAC	CTGCGGGCTG
2351	AAGGGCTCGA	GTGTACCAAA	ACGTGCCAGA	ACTATGACCT	GGAGTGCAATG
2401	AGCATGGGCT	GTGTCTCTGG	CTGCCTCTGC	CCCCCGGGCA	TGTTCCGGCA
2451	TGAGAACAGA	TGTGTGGCCC	TGGAAGGTG	TCCCTGCTTC	CATCAGGGCA
2501	AGGAGTAGTC	CCCTGGAGAA	ACAGTGAAGA	TTGGCTGCAA	CAC TTGTGTC
2551	TGTGCGGACC	GGAAGTGGAA	CTGCACAGAC	CATGTGTGTG	ATGCCACGTG
2601	CTCCACGATC	GGCATGGCCC	ACTACCTCAC	CTTCGACGGG	CTCAAATACC
2651	TGTTCCCCGG	GGAGTGCCAG	TACGTTCTGG	TGCAGGATTA	CTGCGGCAGT
2701	AACCTTGGGA	CCTTTCGGAT	CCTAGTGGGG	AATAAGGGAT	GCAGCCACCC
2751	CTCAGTGAAG	TGCAAGAAAC	GGGTACCCAT	CCTGGTGGAG	GGAGGAGAGA
2801	TTGAGCTGTT	TGACGGGGAG	GTGAATGTGA	AGAGGCCCAT	GAAGGATGATC
2851	ACTCATTITG	AGGTGGTGGG	GTCTGGCCGG	TACATCATTC	TGCTGCTGGG
2901	CAAAGCCCTC	TCCGTGGTCT	GGGACCGCCA	CCTGAGCATC	TCCGTGGTCC
2951	TGAAGCAGAC	ATACCAGGAG	AAAGTGTGTG	GCCTGTGTGG	GAATTTTGAT
3001	GGCATCCAGA	ACAATGACCT	CACCAGCAGC	AACCTCCAAG	TGGAGGAAGA
3051	CCCTGTGGAC	TTTGGGAACT	CCTGGAAAGT	GAGCTCGCAG	TGTGCTGACA
3101	CCAGAAAGT	GCCTCTGGAC	TCATCCCTCG	CCACCTGCCA	TAACAACATC
3151	ATGAAGCAGA	CGATGGTGGG	TTCTCTCTGT	AGAATCCTTA	CCAGTGACGT
3201	CTTCCAGGAC	TGCACCAAGC	TGGTGGACCC	CGAGCCATAT	CTGGATGTCT
3251	GCATTITAGCA	CACCTGCTCC	TGTGAGTCCA	TTGGGGACTG	CGCCGCATTTC
3301	TGCGACACCA	TTGCTGCCTA	TGCCCCACGTG	TGTGCCACGC	ATGGCAAGGT
3351	GGTGACCTGG	AGGACGGCCA	CATTGTGCCC	CCAGAGCTGC	GAGGAGAGGA
3401	ATCTCCGGGA	GAACGGGTAT	GAGGCTGAGT	GGCGCTATAA	CAGCTGTGCA
3451	CCTGCCTGTC	AAGTCACGTG	TCAGCACCCCT	GAGCCACTGG	CCTGCCCTGT
3501	GCAGTGTGTG	GAGGGCTGCC	ATGCCCACTG	CCCTCCAGGG	AAAAATCCTGG
3551	ATGAGCTTTT	GCAGACCTGC	GTTGACCCCTG	AAGACTGTCC	AGTGTGTGAG
3601	GTGGCTGGCC	GGCGTTTTGC	CTCAGGAAAG	AAAGTCACCT	TGAATCCCAG
3651	TGACCCTGAG	CAC TGCCAGA	TTTGCCACTG	TGATGTTGTC	AACCTCACCT
3701	GTGAAGCCCTG	CCAGGAGCCG	GGTACATCAG	AGAGCGCCAC	CCCTGAAAGT
3751	GGTCCCGGGA	GCGAGCCAGC	CACATCTGGG	TCGGAAACGC	CAGGCACATC
3801	CGAGTCTGCA	ACTCCCGAGT	CCGGACCTGG	CTCCGAGCCT	GCCACTAGCG
3851	GCTCCGAGAC	TCCGGGAACT	TCCGAGAGCG	CTACACCAGA	AAGCGGACCC
3901	GGAAACAGTA	CCGAACCTAG	CGAGGGCTCT	GCTCCGGGCA	GCCGAGCCGG
3951	CTCTCCTACA	TCCACGGAGG	AGGGCACTTC	CGAATCCGCC	ACCCCGGAGT
4001	CAGGGCCAGG	ATCTGAACCC	GCTACCTCAG	GCAGTGAGAC	GCCAGGAACG
4051	AGCGAGTCCG	CTACACCGGA	GAGTGGGCCA	GGGAGCCCTG	CTGGATCTCC
4101	TACGTCCACT	GAGGAAGGGT	CACCAGCGGG	CTCGCCCAAC	AGCACTGAAG
4151	AAGGTGCCCTC	GTCTGACAAG	AACACTGGTG	ATTATTACGA	GGACAGTTAT
4201	GAAGATAITTT	CAGCATACTT	GCTGAGTAAA	AACAATGCCA	TTGAACCAAG
4251	AAGCTTCTCT	GACAAAACCTC	ACACATGCCC	ACCGTGCCCA	GCTCCAGAAC
4301	TCC TGGGCGG	ACCGTCAGTC	TTCTCTTTC	CCCCAAAACC	CAAGGACACC
4351	CTCATGATCT	CCCGGACCCC	TGAGGTCACT	TGCGTGGTGG	TGGACGTGAG
4401	CCACGAAGAC	CCTGAGGTCA	AGTTCAACTG	GTATGTGGAC	GGCGTGGGAG
4451	TGCATAATGC	CAAGACAAAG	CCGCGGGAGG	AGCAGTACAA	CAGCACGTAC

[1018]

4501	CGTGTGGTCA	GCGTCCTCAC	CGTCCTGCAC	CAAGACTGGC	TGAATGGCAA	
4551	GGAGTACAAG	TGCAAGGTCT	CCAACAAAGC	CCTCCCAGCC	CCCATCGAGA	
4601	AAACCATCTC	CAAAGCCAAA	GGGCAGCCCC	GAGAACACCA	GGGTACACC	
4651	CTGCCCCCAT	CCCGGGATGA	GCTGACCAAG	AACCAAGTTA	GCCTGACCTG	
4701	CCTGGTCAAA	GGCTTCTATC	CCAGGCACAT	CGCCGTGGAG	TGGGAGAGCA	
4751	ATGGGCAGCC	GGAGAACAAC	TACAAGACCA	CGCCTCCCGT	GTGGGACTCC	
4801	GACGGCTCCT	TCTTCTCTA	CTCCAAGCTC	ACCGTGGACA	AGAGCAGGTG	
4851	GCAGCAGGGG	AACGCTTCT	CATGCTCCGT	GATGCATGAG	GCTCTGCACA	
4901	ACCACTACAC	GCAGAAGAGC	CTCTCCCTGT	CTCCGGGGTG	A	
FWII(ELNN)-Fc: 서열번호 7						
TRRYYLGAVE	LSWDYMQSDL	GELFVDARFP	PRVPKSFPPN	TSVVYKKTIF	VEFTDHLFNI	60
AKRPPFWMGL	LGPTIQAEVY	DTVVITLKNM	ASHFVSLHAV	GVSYWKASEG	AEYDDQTSQR	120
EKEDDKVFPF	GSHTYUQVVL	KENGPMASDP	LCLTYSYLSH	VDLVKDLNSG	LIGALLVCRE	180
GSLAKEXTQT	LHKFILLFAV	FDEGKSWHSE	TKNSLMQDRD	AASARAWFRM	HTVNGYVNRS	240
LPGLIGCHRK	SVYWHVIGMG	TTEVHSIFL	EGHTFLVRNH	RQASLEISPI	TFLTAQTLLM	300
DLGQFLFICH	ISSHQHDGME	AYVKVDSCEP	EPQLRMKNNE	EAEEDYDDDLT	DSEMDVVRFD	360
DDNSPFSFIQI	RSVAKKHPKT	WVHYIAAEEE	DWDYAPLVLA	PDDRSYKSYQ	LNNGPQRIGR	420
KYKKVRFMAY	TDETPTKREA	IQHESGILGP	LLYGEVGDTL	LIIFKNQASR	PYNIYPHGIT	480
DVRPLYSRRL	PRGVKHLKDF	PILPGEIFKY	KWTIVVEDGP	TKSDPRCLTR	YYSFVNMER	540
DLASGLIGPL	LICYKESVDQ	RGNQIMSDKR	NVILFSVFDE	NRSWYLTENI	QRFLPNPAGV	600
QLEDPEPQAS	NIMHSINGYV	FDSLQLSVCL	HEVAYWYILS	IGAQTDFLSV	FFSGYTFKHK	660
MVEDTLTLF	FFSGETVFMS	MENPGLWILG	CHNSDFRNRG	MTALLKVSSC	DKNTGDYVED	720
SYEDISAYLL	SKNNAIEPRS	FSQNGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGF	780
GSEPATSGSE	TPGTSESATP	ESGPGTSTEP	SEGSAPGSPA	GSPTSTEEGT	SESATPESGF	840
GSEPATSGSE	TPGTSESATP	ESGPGSPAGS	FTSTEEGSPA	GSPTSTEEGT	STEPSEGSAP	900
GTSESATPES	PGGTSESATP	ESGPGTSESA	TPESGPGSEP	ATSGSETPGT	EPATSGSETP	960
GSPAGSTST	EEGTSTEPSE	GSAPGTSTEP	SEGSAPGSEP	ATSGSETPGT	SESATPESGF	1020
GTSTEPSEGS	APASSEITRT	TLQSDQEEID	YDDTISVEMK	KEDFDIYDED	ENQSPRSFQR	1080
KTRHYFIAAV	ERLWDYGMSS	SPHVLNRRAQ	SGSVPPQFKV	VFQFTDGSF	TQPLYRGELN	1140
EHLGLLGPVI	RAEVEDNIMV	TFRNQASRPY	SFYSSLISYE	EDQRQGAEPF	RNFVKPNETR	1200
TYFWKVQHMH	APTKEDEFCK	AWAYFSDVDL	EKDVHSGLLG	PLLVCHTNIL	NPAHGRQVTV	1260
QEFALFFTIF	DETKSWYFTE	NMERNCRAPC	NIQMEDPTFK	ENYRFHAING	YIMDTLPGLV	1320
MAQQQRIRWY	LLSMGSENEI	HSIHFSGHVF	TURKKEEYKM	ALYNLYPGVF	ETVEMLPSPA	1380
GIWRVECLIG	EHLHAGMSTL	FLVYSNKCQT	PLGMAEGHIR	DFQITASGGY	GQWAPKLARL	1440
HYSGSINAW	TKEPFWSWIKV	DLAPMIHIG	IKTQGARQKF	SSLVISQFII	MYSLDGKKWQ	1500
TYRGNSTGTL	MVFFGNVDSS	GIKHNIFFNP	IIARYIRLHP	THYSIRSTLR	MELMGCDLNS	1560
CSMPLMESK	AISDAQITAS	SYFTNMFAIW	SPSKARLHLQ	GRSNARFPQV	NNPKEWLQVD	1620
FQRTMKVTGV	TTQGVKSLLT	SMYVKEFLIS	SSQDGHQWTL	FFQNGKVKVF	QGNQDSFTFV	1680
VNSLDPLPLT	RYLRHPPQSW	VHQIALRMEV	LGCEAQDLVD	KTHTCPPCPA	FELLGGPSVF	1740
LFPPKPKDTL	MISRTPEVTC	VVVVDVSHEDP	EVKFNWYVDG	VEVHNAKTFE	REEQYNSTYR	1800
VVSULTVLHQ	DWLNGKEYKC	KVSNKALPAP	IEKTISKAKG	QPREPQVYTL	PFSRDELTKN	1860
QVSLTCLVRG	FYPSDIAVEW	ESNGQPENNY	KTPPPVLDS	GSFFLYSKLT	VDKSRWQQGN	1920
VFSCSVMEHA	LHNHYTKQSL	SLSPG				1945

[1019]

표 4

추가적인 카메라 단백질 서열

설명 / 서열번호	서열
전장 FVIII 서열번호 8	ATRRYYLGAVALSWDYMQSD LGELFVDARF PPRVPRSPFF NISVVYRKIL FVEFTDHLFN 60 IAKPRPPWMLLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAELYDDQTSQ 120 REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR 180 EGSLAKERTQ TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETNNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR 240 SLPLIGLCHR KSUVVHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISF ITFLTAQTLL 300 MDLGQFLLCF HISSHQHDMG EAYVKVDSCE EPQLRMGRN EEAEDYDDDL TDSEMDVVRF 360 DDDNSPSPFIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAEE EDWDYAPLVL APDDRSYKSK YLNNGFQRIQ 420 RRYKKVRPMA YTDETFKTRE AIQESGILG PLYGEVGDV LLIIIPRNQAS RPYNIYPHGI 480 TDVRFLYSRR LPSGVKHLKD FFLPGEIFR YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSSFVNMME 540 RDLASGLIGF LLICYKESVD QRGNQIMSDR RNVLFLSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600 VQLEDPEFQA SNIMHSRINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS VFFSGYTFKH 660 KMVYEDTLTL PFFSGETVFM SMENFGLWIL GCHNSDFNR GMTALLKVSS CDRNTGDYYE 720 DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNSRHPS TRQKQFNATT IPENDIEKTD PWFARTRPMP 780 KIQNVSSSDL IMLLRQSPFP HGLSLSDLQE AKYETFSDDP SPGAIDSNNS LSEMTHTFRPQ 840 LHHSQDMVFT PESGLQLRLN EKLGTAAATE LKKLDFKVSS TSNNLISTIP SDNLAAGTGN 900 TSSLGPPSMP VHYDSQLDIT LFGKSSSPLT EGGGLSLSE ENNDSKLLS GLMNSQESSW 960 GRNVSSTESG RLFGKGRHNG FALLTKDNL FKVSISLLKT NKTNNNSATN RKTHTIDGSL 1020 LIENSPPSVWQ NILESDETFK KVTPLIHDRM LMDKNATALR LNHMSNKTTS SKNMEMVQQR 1080 KEGPIPPDAQ NFDMSFFRML FLPESSARWQ RTHGRNSLNS GQGFSPKQLV SLGPEKSVGE 1140 QNFLSEKNKV VVGKGEFTKD VGLKEMVFP SBNLFLTNLD NLHENNTHNQ EKRIQEEIEK 1200 KETLIQENVV LPQIHVITGT KPMKMLPLL STRQNVESGY DGAYAPVLQD FRSINDSTNR 1260 TRKHTAHFSK KGEENLEGL GNQTKQIVER YACTTRISPN TSQQNFVTQR SKRALKQFRL 1320 FLEETELEKR IIVDDTSTQW SKNMKHLTPS TLTQIDVNEK EKGAITQSFL SDCLTRSHSI 1380 PQANSPPLPI AKVSSFPSSIR PIYLTRVLFP DNSSHLPAAS YRKKDSGVQE SSHFLQGAKK 1440 NNLSLAILTL EMTGQREVG SLGTSATNSV TYKKVENTVL PKPDLFPTSG KVLELLPKVHI 1500 YQRDLFPTET SNGSPGHLDL VEGSLQGE GAIKNEANR PKGVPLRVA TESSAKTPSK 1560 LLDPLANDNH YGTQIFKEEN KQEKSPKPT AFKKKDTILS LNACESNHAI AAINEGQNK 1620 EIEVTWAKQG RTERLCSQNP FULKRHQREI TRITLQSDQE EIDYDDTISV EMKKEDEFDIY 1680 DEDENQSPRS PQKTRHYFI AAVERLNDYG MSSSPHVLRN RAQSGSVQPF KKVVFQETFD 1740 GSFTQFLYRG ELNEHLGLLG FYIRAEVEDN DMVTFRNQAS RPYSPYSSLI SYEEDQQRQA 1800 EPRKMFVKPM ETKTYFWKVQ HMAPTADEF DCKAWAYSD VDLEKDVHSG LIGPLLVCMT 1860 NTLNFAHGRQ VTQGEFALFF TIFDETSKY FTEMMERNCR APCNIQMEDF TFRENYRPHA 1920 INGVIIMTLF GLVMAQDQRI RYLLSMGSN ENHSIHFSG HVFTVRRKEE YRMALYNLYP 1980 GVFTETVEMLE SKAGINRVEC LIGELHAGM STFLVYVSNK CQTPLGMA3G HIRDFQITAS 2040 GQYGQWAPKL ARLHYSGSIN AMSTKEPFSW IKVDLLAPMI IHGKTKGAR QKFSSLYISQ 2100 FIMYSLDGM KWQTYRGNST GTLMVFFGNV DSSGIRHNP NFPIIARYIR LHETHYSIRS 2160 TLRMELMGCD LNSCSMPLGM ESKAISDAQI TASSYFTNMF ATWSPSKARL HLQGRSNANR 2220 PQVNNPKKML QVDFQRTMKV TGVTTQGVKS LLTSMYVKEF LISSSQDGHQ WTLFFQNGKV 2280 KVFQGNQDSF TFWVNSLDPP LLTRYLRIHP QSWVHQIALR MEVLGCEAQD LY 2320
AE288 서열번호 9	GTSESATPES GPGSEFATSG SETPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 60 GTSTEPSEGS APGSPAGSFT STEEGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 120 GSPAGSFTST EPGSPAGSFT STEEGTSTEF SEGSAFGTSE SATPESGPGT SESATPESGP 180 GTSESATPES GPGSEFATSG SETPGSEFAT SGSETPGSFA GSFTSTEGT STEPSEGSAP 240 GTSTEPSEGS APGSEFATSG SETPGTSESA TPESGPGTST EPSEGSAP 288
pSYN VWF059 서열번호 10	TSTEEGASIS DRNTGDYYED SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FSDKTH
pSYN VWF059A 서열번호 11	TSTEEGASSD RNTGDYYEDS YEDISAYLLS KNNAIEPRSF SDRTH
pSYN FVIII 312	ATRRYYLGAVALSWDYMQSD LGELFVDARF PPRVPRSPFF NISVVYRKIL FVEFTDHLFN 60 IAKPRPPWMLLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAELYDDQTSQ 120 REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR 180

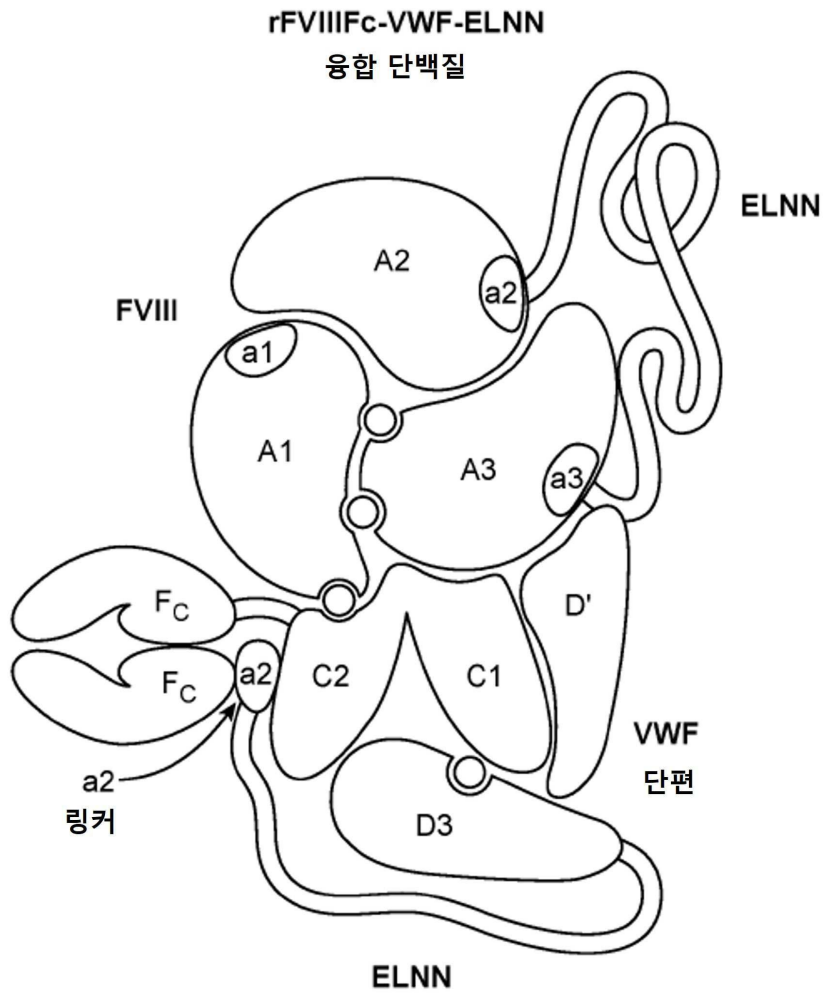
[1020]

서열번호 12	EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWFK MHTVNGYVNR 240 SLPGLIGCHR KSVYVHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300 MDLQQLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EEAEDYDDDL TDSEMDVVRP 360 DDDNPSFTIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAEE EDWDYAPLVL APDDRYSYKSQ YLNNGPQRIG 420 RKVKVRFMA YDETFKTR EIQHESGILG PLLYGEVGD LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI 480 TDVRFLYSRR LPKGVKHLKD FFLPGGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSFVNME 540 RDLASGLIGP LLICYKESVD QRGNQIMSDR RMVILFSVFD ENRSWYLTEM IQRFLENPAG 600 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDLSQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS VFFSGYTFKH 660 RMVYEDTLL FFFSGETVFM SMENPGLNWL GCHNSDFRNR GMTALLKV3S CDRNTGDYVE 720 DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG TSESATPESG 780 PGSEFATSGS ETPGTSESAT PESGPGTSTE PESGAPGSE AGSPTSTEEG TSESATPESG 840 PGSEFATSGS ETPGTSESAT PESGPGSPAG SFTSTEEGSP AGSPTSTEEG TSTPESGSA 900 PGTSESATPE SGPGTSESAT PESGPGTSES ATPESGPGSE PATSGSETPG SEPATSGSET 960 PGSPAGSPTS TEEGTSTEPS EGSAAGTSTE PESGAPGSE PATSGSETPG TSESATPESG 1020 PGTSTEPSSE SAPASSEITR TTLQSDQEEI DYDDTISVEM KKEFDIYDE DENQSFRSFQ 1080 KRTKHYFIAA VERLWDYGM SPSHVLNRRA QSGSVFQFKK VVFQFTDGS FTQFLYRGEL 1140 NEHLGLGFFY IRAEVENNIM VTFRQASRP YSFYSLISY EEDQQRGAEP RKNFVKPNET 1200 KTYFVKVQH MPTKDEFDC KAMAYFSVD LEKDVHSLGI GPLLUCHTNI LNPANGRQUT 1260 VQEFALFTTI FDETKSWYFT ENMERNCRAP CNIQMEDPTF KENYRFHAIN GYIMDTLPLG 1320 VMAQDQRIRM YLLSMGSENM IHSIHFSGHV FTVRKKEEYK MALYNLYPGV FETVEMLPK 1380 AGIRWRVCLL GEHLHAGMST LFLVYSNKKQ TPLGMAIGHI RDPQITASGQ YGQWAFKLAR 1440 LHYSGSINAM STKEFFSWIK VDLLEAMIIH GIKTQGARQK FSSLYISQFI IMYSLDGKKW 1500 QTYRGSTGT LMVFFGNVDS SGIKHNIENP PIARYIRLH PTHYSIRSTL RMELMGCDLN 1560 SCSMPLGMS KAISDAQITA SYFTNMFAT WSPSKARLHL QGRSNAMRPQ VNNFKEWLQV 1620 DFQTKMKVIG VTTQGVKSL TSMYVKEFLI SSSQDGHQNT LFFQNGKRVV FQGNQDSFTF 1680 VVNSLDPLLL TRYLAHPQS WYHQIALRME VLGCQAQDLY DKTHTCPPCF APPELLGGPSV 1740 FLFPKPKDT IMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GUEVHNARKT FREEQYNSTY 1800 RVVSVLTVLH QDWLNGEYK CKVSNKALPA PIEKTSKAK GQPREFQVYI LPPSRDELTK 1860 NQVSLTCLVR GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTFPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG 1920 NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK
서열번호 13	ELNN AE288.2 GSPAGSPTST EGTSESATP ESGPGSEPAT SGETPGTSE SATPESGPGT STEPSEGSAP 60 GTSTEPSSEGS APTSTEPSSE GSAPGTSTEP SEGSAAGTST EPSEGSAPGT STEPSEGSAP 120 GSPAGSPTST EGTSTEPSSE GSAPGTSESA TPESGPGSEP ATSGSETPGT SESATPESGP 180 GSEPATSGSE TPGTSESATP ESGPGTSTEP SEGSAAGTSE SATPESGPGS PAGSPTSTEE 240 GSPAGSPTST EGTSPAGSPT STEEGTSESA TPESGPGTST EPSEGSAP 288
서열번호 14	ELNN AE144.5A TSESATPESG PGSEFATSGS ETPGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG 60 TSTPESGSA PGSAGSPTS TEEGTSESAT PESGPGSEPA TSGSETPGTS ESATPESGPG 120 SPAGSPTSTE EGSPAGSPTS TEEG
서열번호 15	키메라 단백질의 a2 링커 DKNTGDYVE SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FS 32
서열번호 16	FVIII의 신호 펩티드 MQIELSTCFLLCLLRFCFS
서열번호 17	키메라 단백질의 FVIII 단편 1 ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PFRVPSKSPF NTSVVYKRL FVEFTDHLFN 60 IAKPRPPFMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHPVSLHA VGVSYWKASE GAEDYDDQTSQ 120 REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGMAAD PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR 180 EGSLAKEKTQ TLHKFILLFA VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWFK MHTVNGYVNR 240 SLPGLIGCHR KSVYVHVIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300 MDLQQLLFC HISSHQHDGM EAYVKVDSCP EEPQLRMKN EEAEDYDDDL TDSEMDVVRP 360 DDDNPSFTIQ IRSVAKKHPK TWVHYIAEE EDWDYAPLVL APDDRYSYKSQ YLNNGPQRIG 420 RKVKVRFMA YDETFKTR EIQHESGILG PLLYGEVGD LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI 480 TDVRFLYSRR LPKGVKHLKD FFLPGGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYYSFVNME 540 RDLASGLIGP LLICYKESVD QRGNQIMSDR RMVILFSVFD ENRSWYLTEM IQRFLENPAG 600 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDLSQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTDFLS VFFSGYTFKH 660 RMVYEDTLL FFFSGETVFM SMENPGLNWL GCHNSDFRNR GMTALLKV3S CDRNTGDYVE 720 DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQN

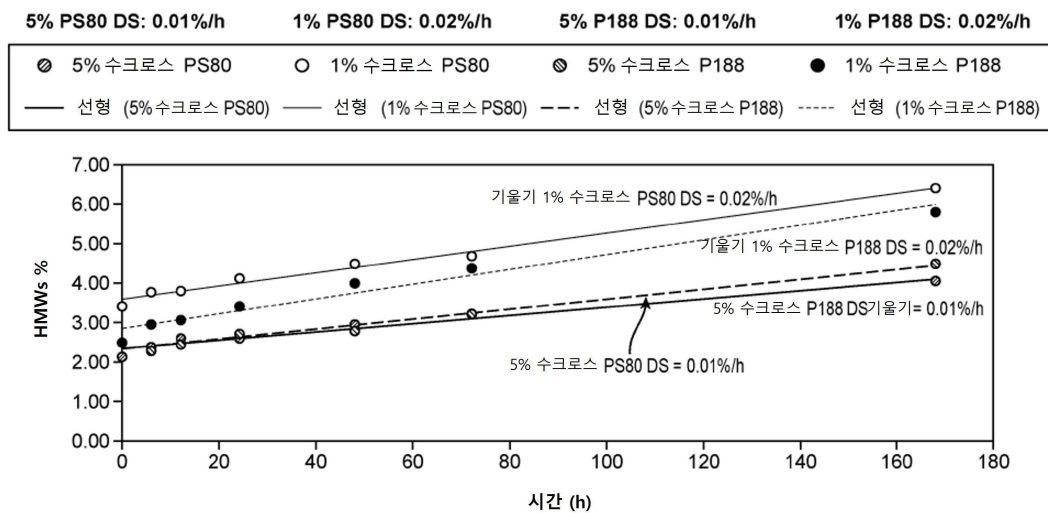
키메라 단백질의 FVIII 단편 2	EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKREDFD IYDEDENQSF RSFQKKTRHY FIAAVERLWD 60
	YGMSSSPHVL RNRAQSGSVF QFKKVVQEF TDGSEFTQPLY RGELENEHLGL LGFYIRAEVE 120
서열번호 18	DNIMVITFRNQ ASRFYSFYSS LISYEEDQRQ GAEPFRNFVK PNETKTYFWK VQHMAFTKD 180
	EFDCKAWAIF SDVDLEKDVH SGLIGELLVC HNTLNFAHG RQTVVQEFAL FFTIFDETGS 240
	WYFTENMERH CRAPCNIQME DFTPKENYRF HAINGYIMDT LPSLVMAQDQ RIRWYLLSMG 300
	SNENIHSIHF SGHVFTRKRE EHYMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV ECLIGEHLHA 360
	GMSTLFLVYS NRQQTFLGMA SGHIRDFQIT ASGQYGVQWAF KLARLHYSGS INAWSTKEPF 420
	SWIKVDLLAP MIINGIKTQG ARQKFSSLYI SQFIIMYSLD GKNWQTYRGN STGILMVFFG 480
	NVDSSGIRHN IFNPFIARY IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA 540
	QITASSYFTN MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV 600
	KSLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD PELLTRYLRI 660
	HFQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY
VWF 신호 펩티드	MIPARFAGVL LALALILPGT LC
서열번호 19	
키메라 단백질의 VWF D1D2 도메인	AEGTRGRSST ARCSLFGSDF VNTFDGSMYS FAGYCSYLLA GGCQKRSFSI IGFDFQNGRV 60
	SLSYVLGEFF DIHLFVNGTV TQGDQRVSMF YASKGLYLET EAGYVKLSGE AYGFVARIDG 120
서열번호 20	SGNFQVLLSD RYFNKTCGLC GNFNIFAEDD FMTQEGTLTS DFDVFANSWA LSSGEQWCER 180
	ASPPSSSCNI SSGEMQKGLN EQCQLLKSTS VFARCHELVD PEFVALCEK TLCECAGGLE 240
	CACPALLEYA RTCAQEGMVL YGWTIDHSACS FVCPAGMEYR QCVSPCARTC QSLHINEMCQ 300
	ERCVDGSCCP EGQLLDEGLC VESTECPCVH SGRYFFPGTS LSRDNTCIC RNSQWICSNE 360
	ECPGEGLVIG QSHFKSFDNR YFTFSGICQY LLARDCCQHS FSIVTETVQC ADDRDAVCTR 420
	SUTVRLPLGH NSLVKLKHGA GVAMDGQDIQ LFLKGLDLRI QHTVTASVRL SYGEDLQMDW 480
	DGRGRLLVKL SFVYAGKTCG LCGNYNGNQG DDFTLPSGLA EPRVEDFGNA WKLHGDCQDL 540
	QRQHSDFCAL NFRMTRFSEE ACAVLTSPTF EACHRAVSPL FYLRNCRYDV CSCSDGRECL 600
	CGALASYAAA CAGRGVRVAM REPGRCELNC PKGQVVLQCG TPCNLTCSRSL SYPDEECNEA 660
	CLEGCCPPEG LYMDERGDV FKAQCFCYYD GEIFQPEDIF SDHHTMCYCE DGFHMCMTSG 720
	VEGSLPDAV LSSPLSHRSK R
키메라 단백질의 VWF D' 도메인	SLSCRPPMVK LVCPADNLRA EGLECTKTCQ NYDLECMMSG CVSGCLCPFG MVRHENRCVA 60
	LERCPCFHQG KEYAPGETVK IGCNTCVCRD RKNCTDHVC DAT 103
서열번호 21	
키메라 단백질의 VWF D3 도메인	CSTIGMAHYL TFDGLKYLFP GECQYVLVD YCGSNPGTFR ILVGNKGCSH PSVRCKKRV 60
	ILVEGGEIEL FDGEVNVKRP MKDETHFEVV ESGRYIILLL GKALSVVWDR HLSISVVLKQ 120
서열번호 22	TYQKVCGLC GNFDGIQND LTSSNLQVEE DFDVDFGNSWK VSSQCADTRK VFLLDSSPATC 180
	HNNIMKQTMV DSSCRILTSDF VFDQCNKLVD PEPYLDVCIY DTCESCEIGD CAAFCOTIAA 240
	YAHVCAQHKG VVTWRTATLC PQSCCEERNLR ENGVEAEWRY NSCAPACQVT CQHHEFLACP 300
	VQCVEGCHAH CFPKGILDEL LQTCVDPEDC FVCEVAGRRF ASGKRVTLNF SDPEHCQICH 360
	CDVNNLTCEA CQEP 374
Fc 영역	DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD 60
	GVEVHNARKK FREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIKTIKAK 120
서열번호 23	GQPRPEQVVT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPPVLD 180
	DGSFFFLYSRL TVDKSRNQQG NVFSCSVAMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
ELNN AE288.3	GTSESATPES GPGSEPATSG SETPGTSESA TFESEPGSEF ATSGSETPGT SESATPESGP 60
	GTSTEPSEGS APGSEFAGSPT STEEGTSESA TFESEPGSEF ATSGSETPGT SESATPESGP 120
서열번호 24	GSPAGSPTST EEGSFAGSPT STEEGTSTEP SEGSAFPTSE SATPESGPGT SESATPESGP 180
	GTSESATPES GPGSEFATSG SETPGSEFAT SGSETFGSFA GSFTSTEEGT STEPSEGSAP 240
	GTSTEPSEGS APGSEFATSG SETPGTSESA TFESEPGTST EFSEGSAPAS S 291

도면

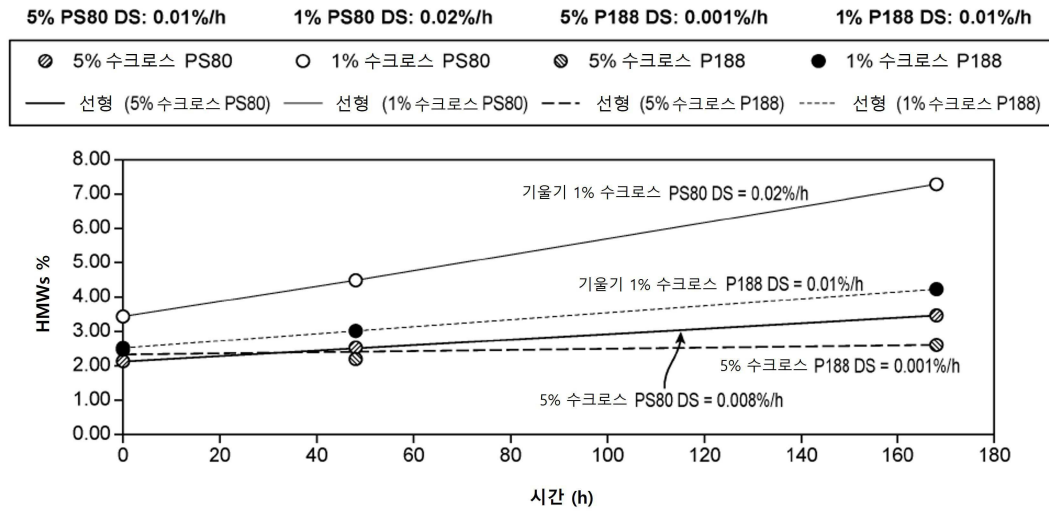
도면1



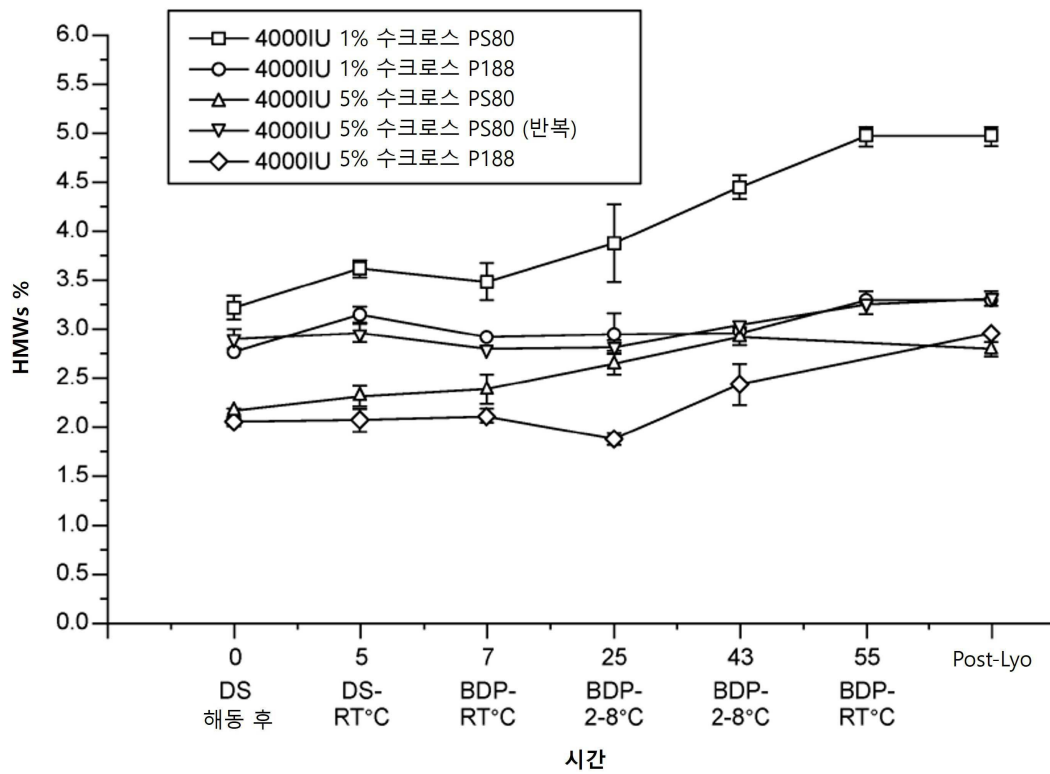
도면2



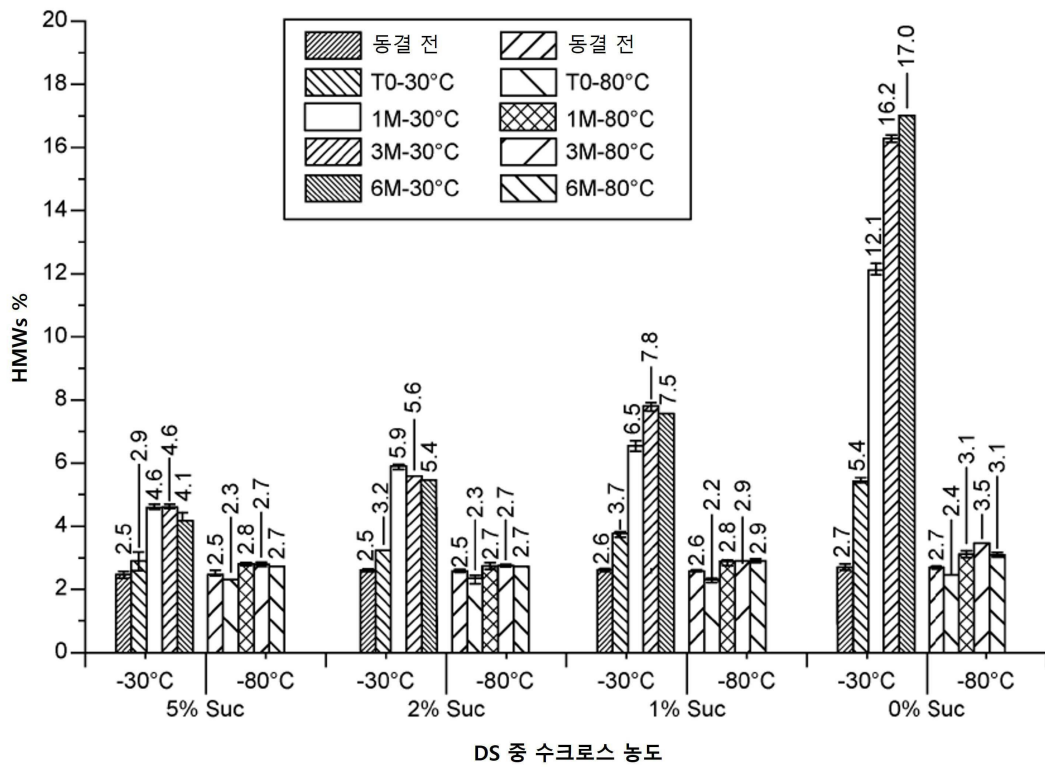
도면3



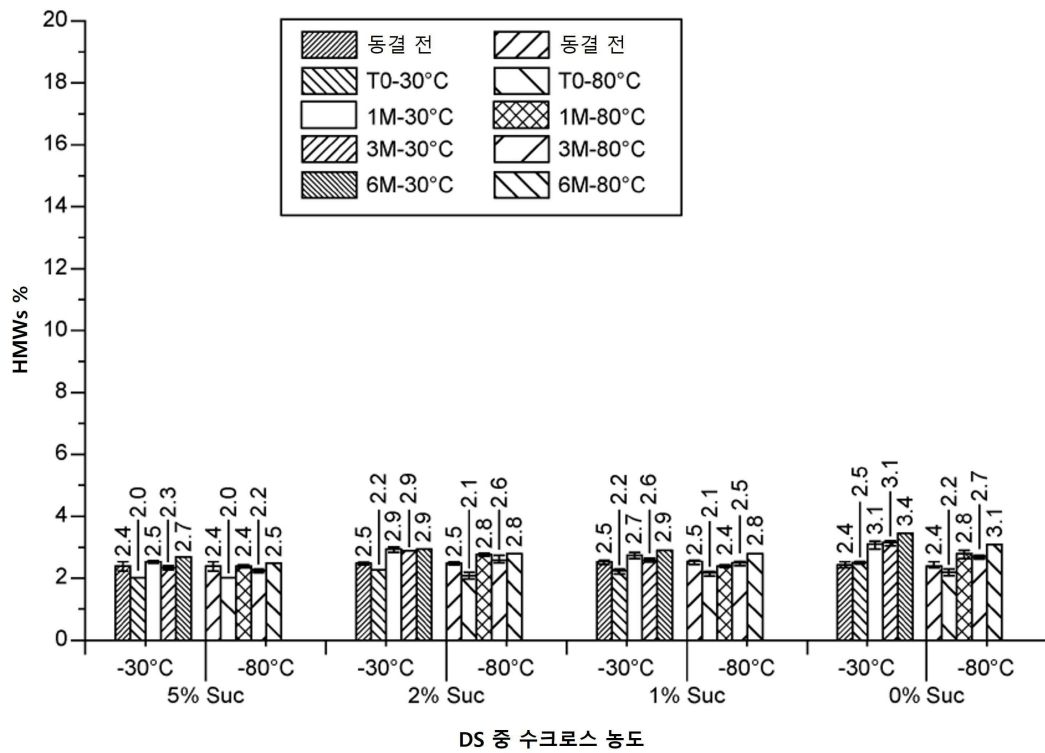
도면4



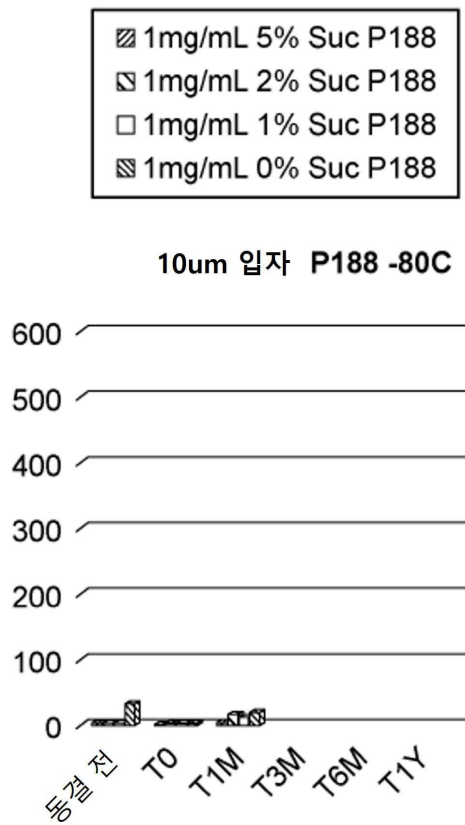
도면5



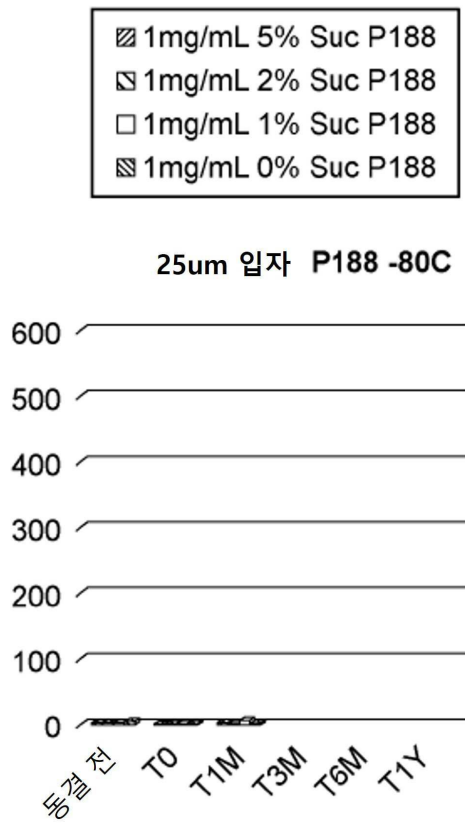
도면6



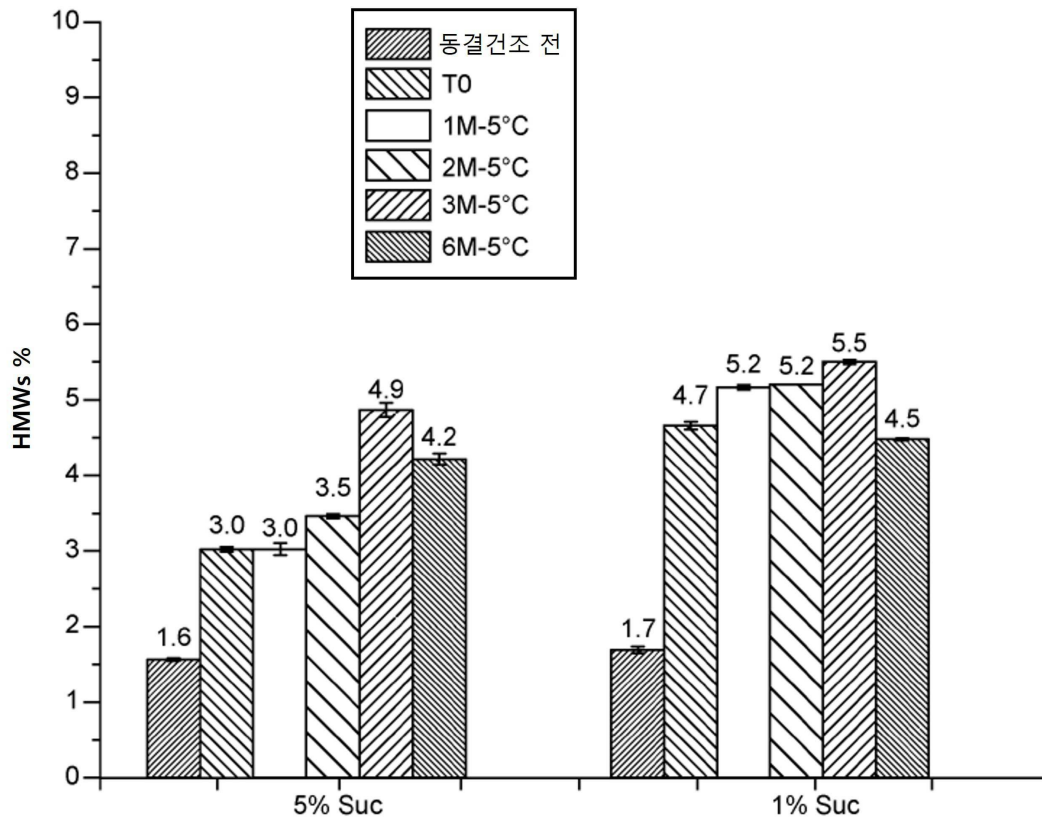
도면7a



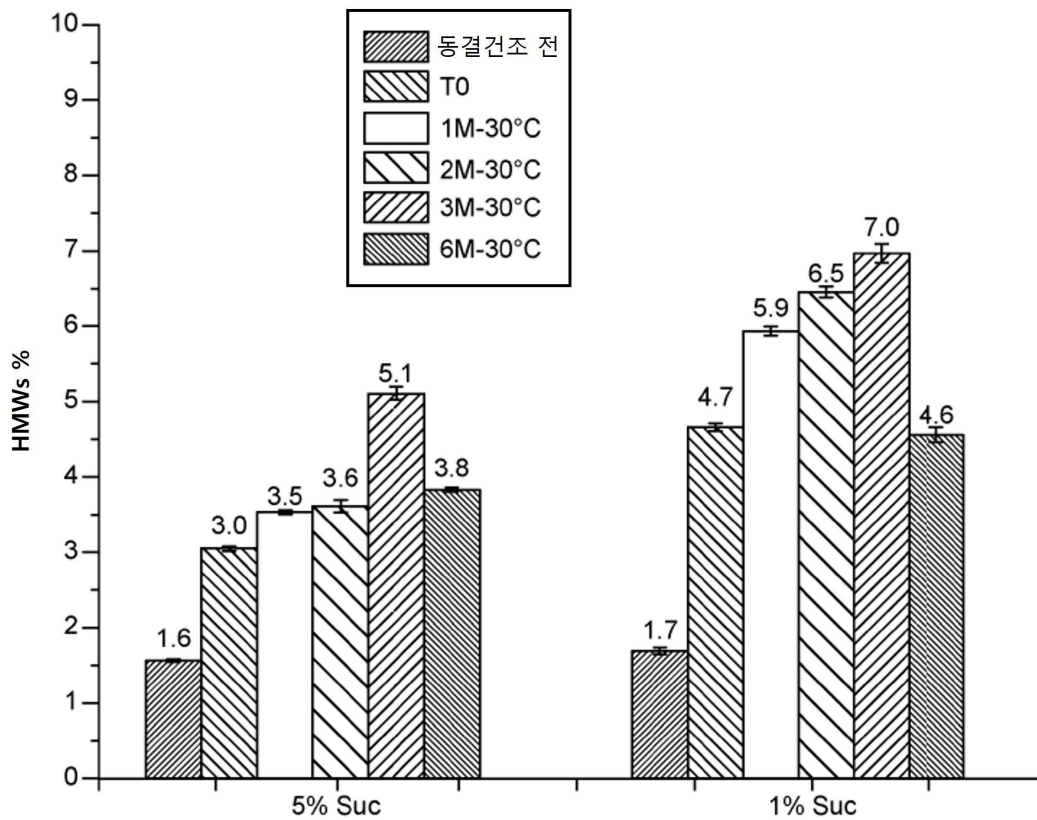
도면7b



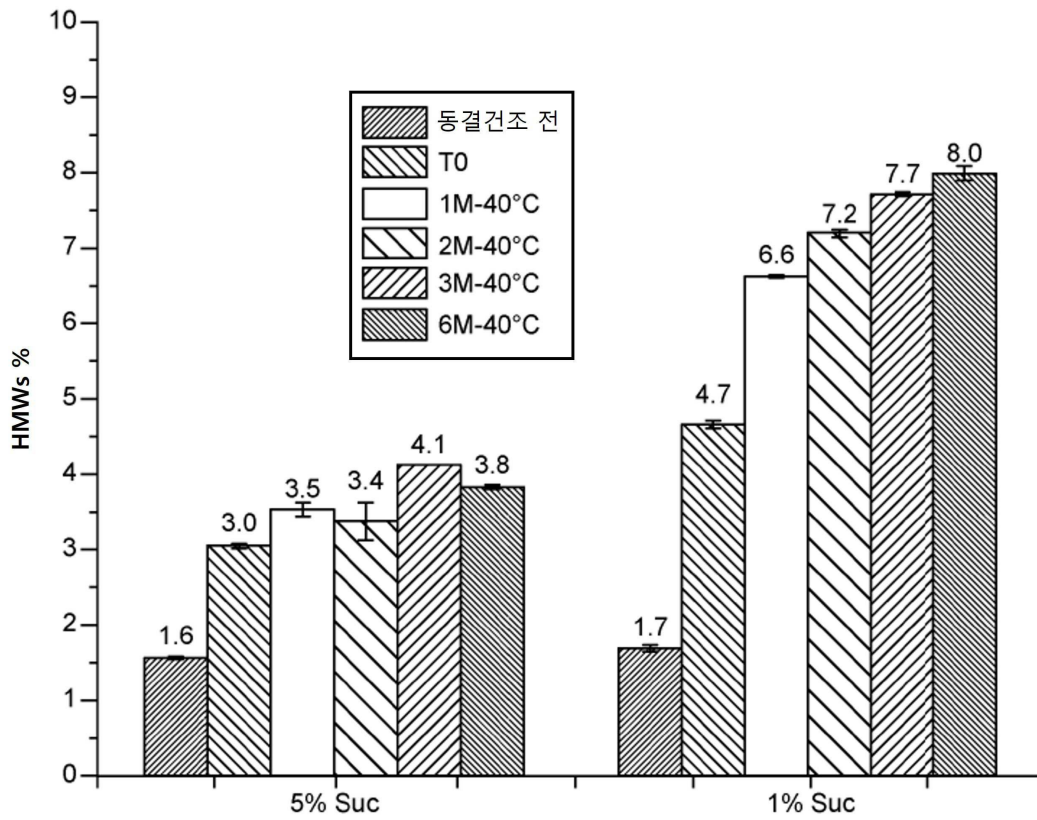
도면8a



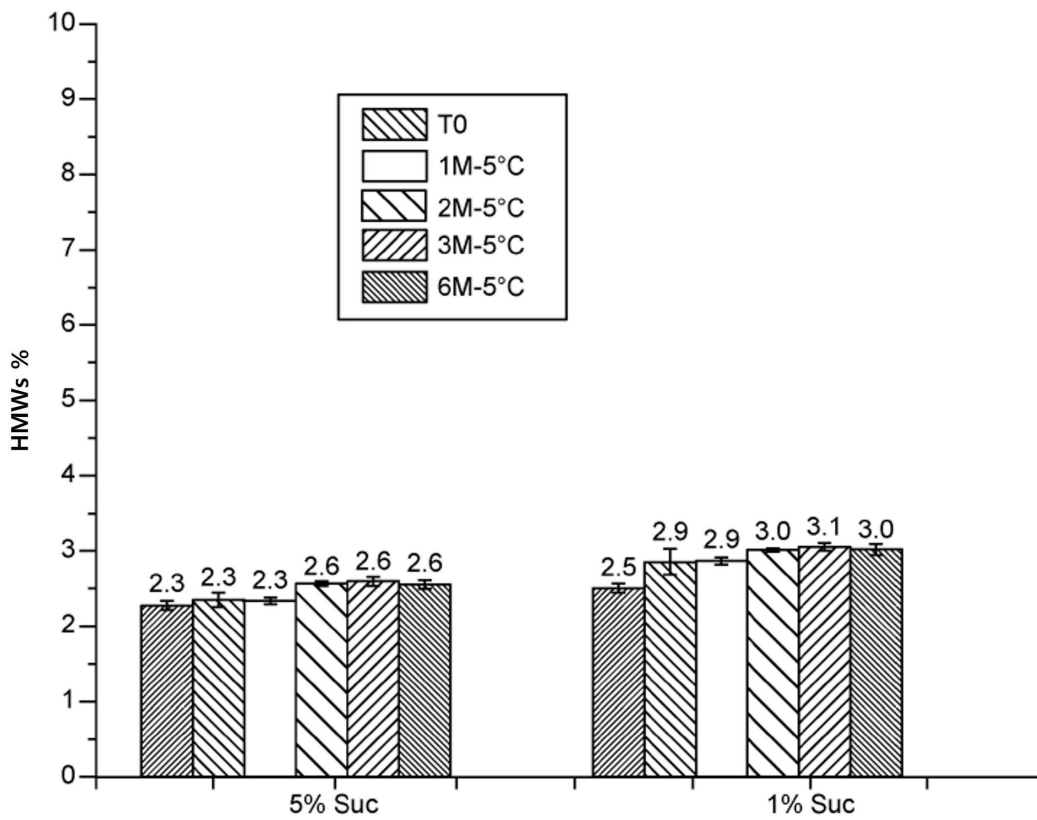
도면8b



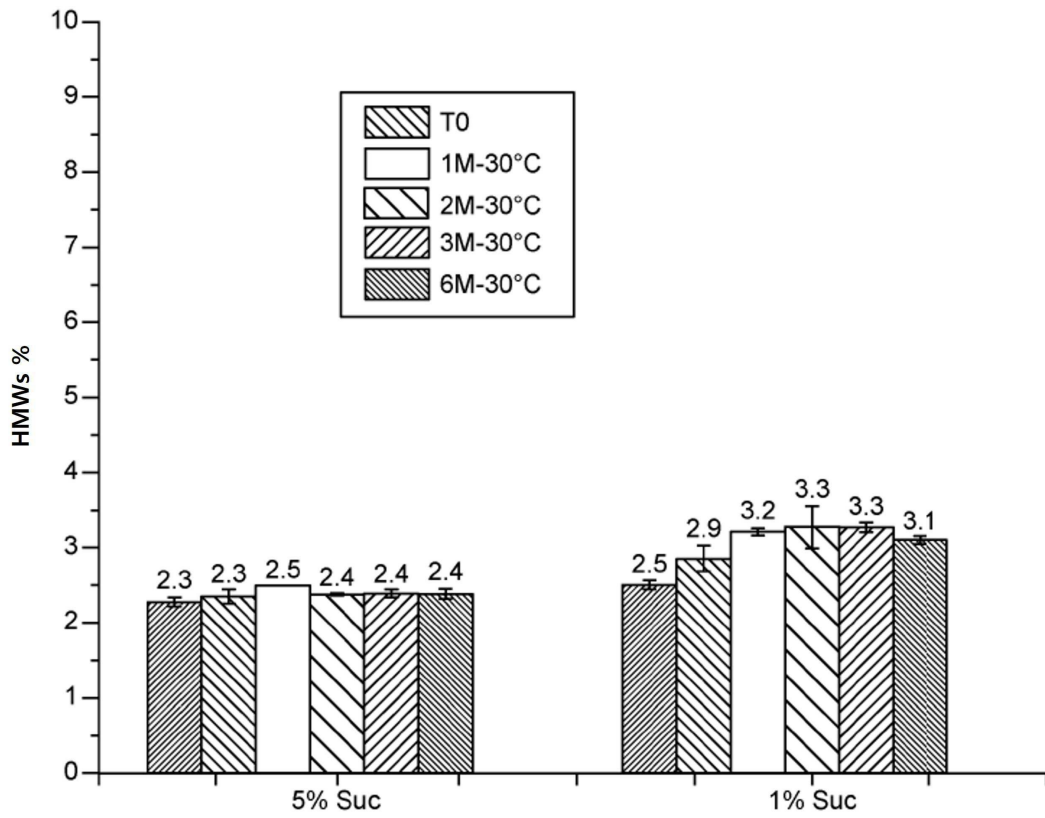
도면8c



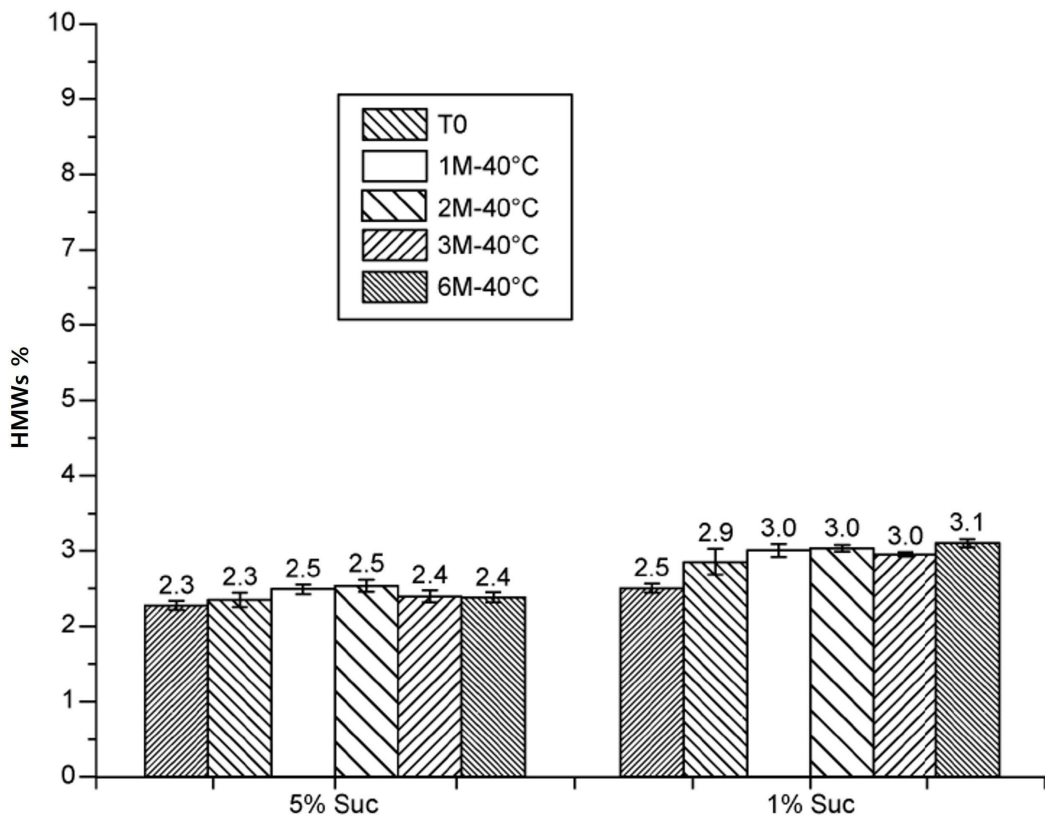
도면9a



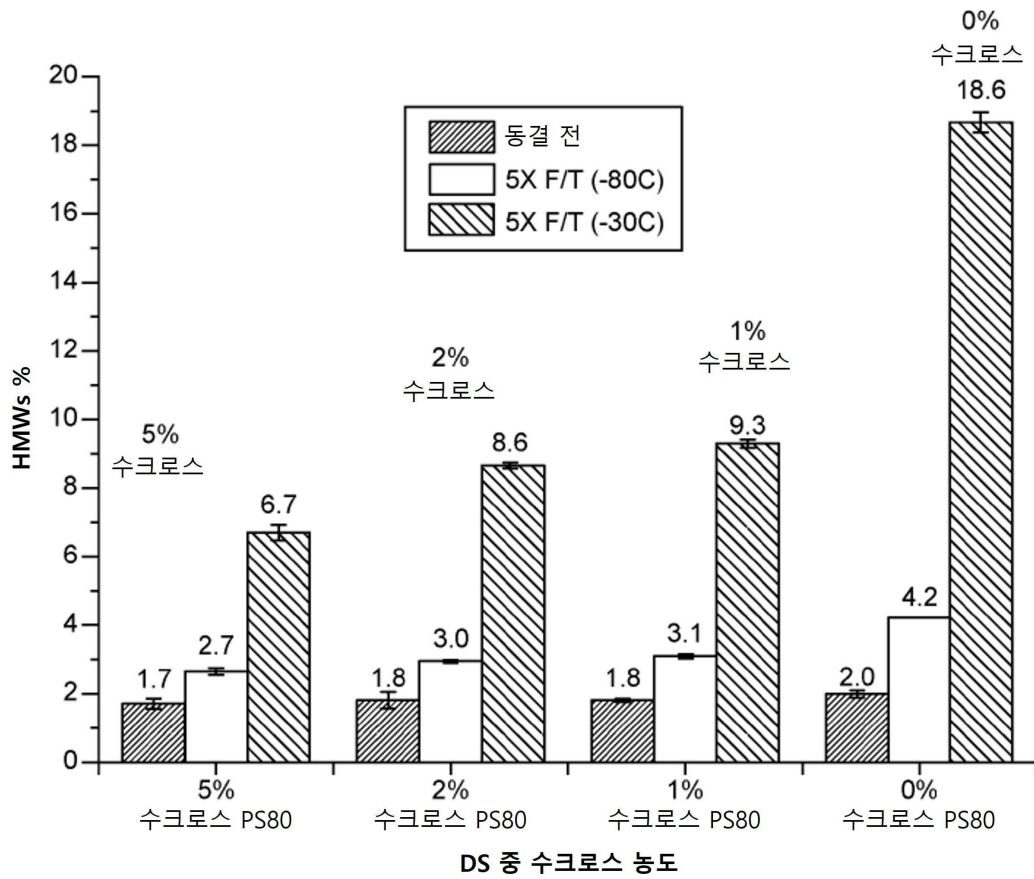
도면9b



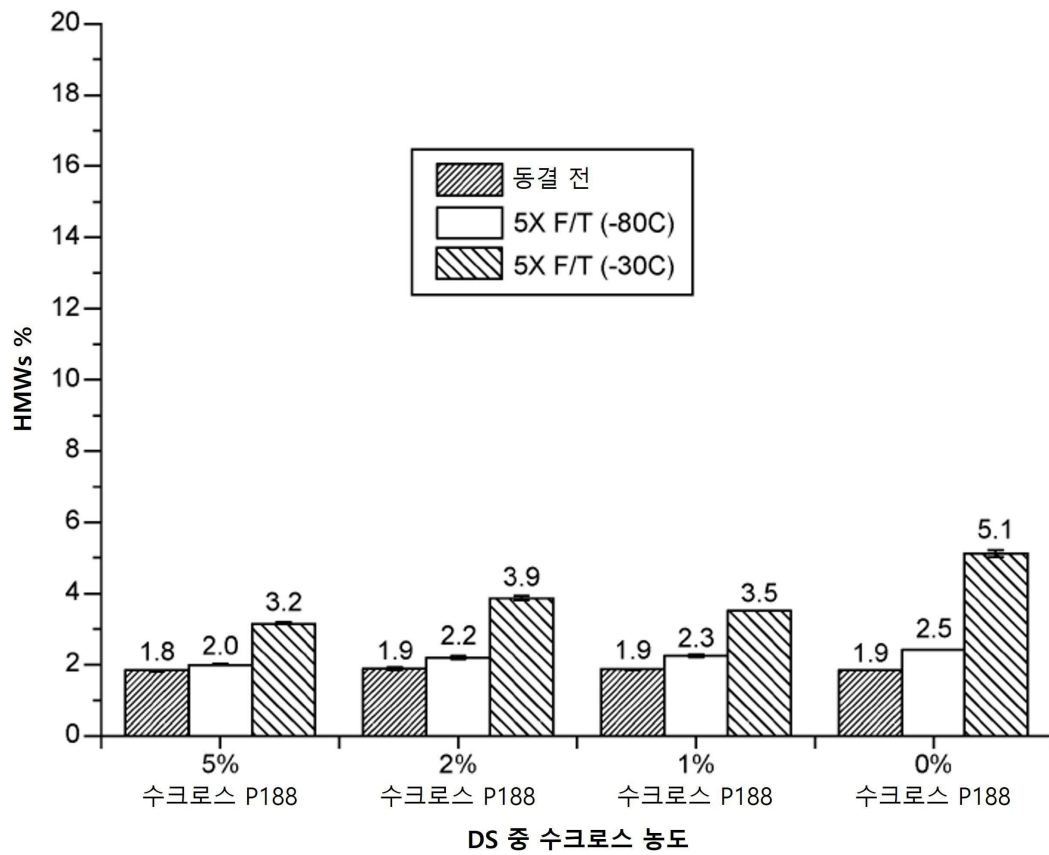
도면9c



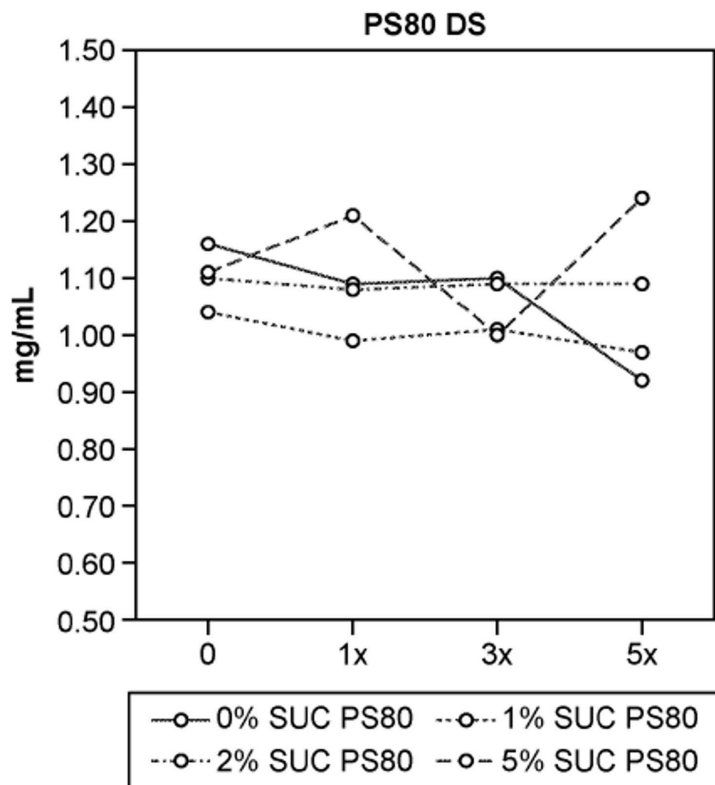
도면10



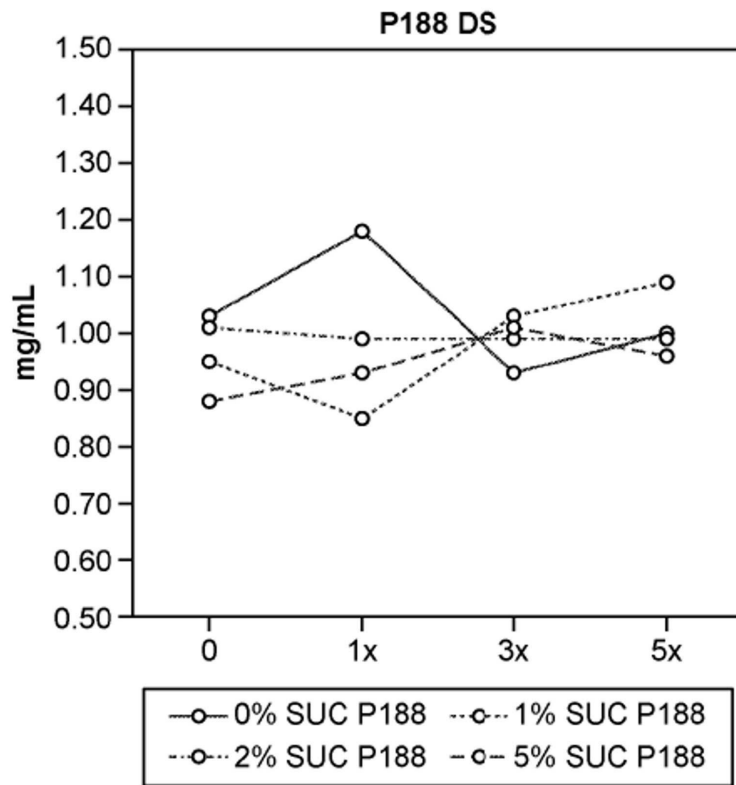
도면11



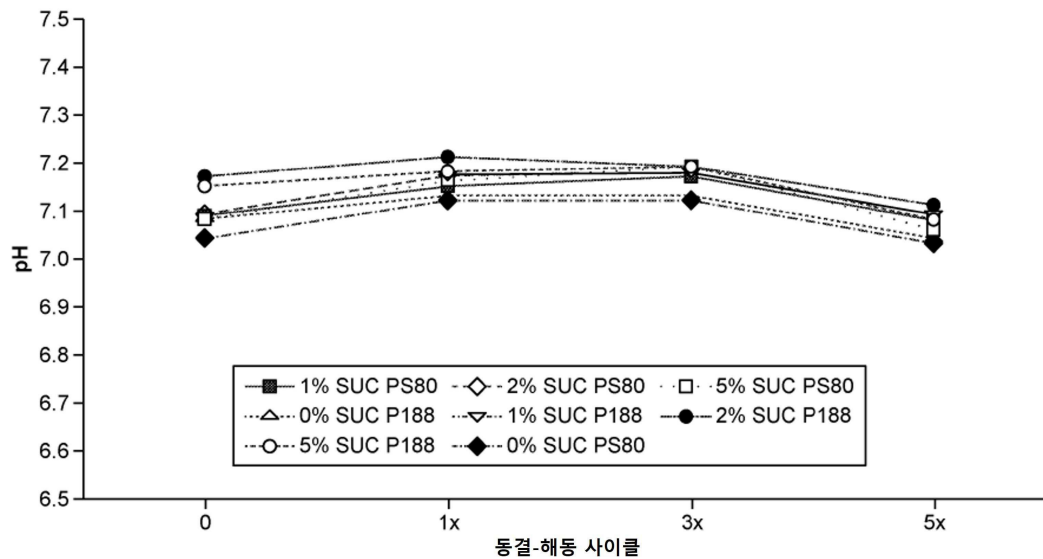
도면12a



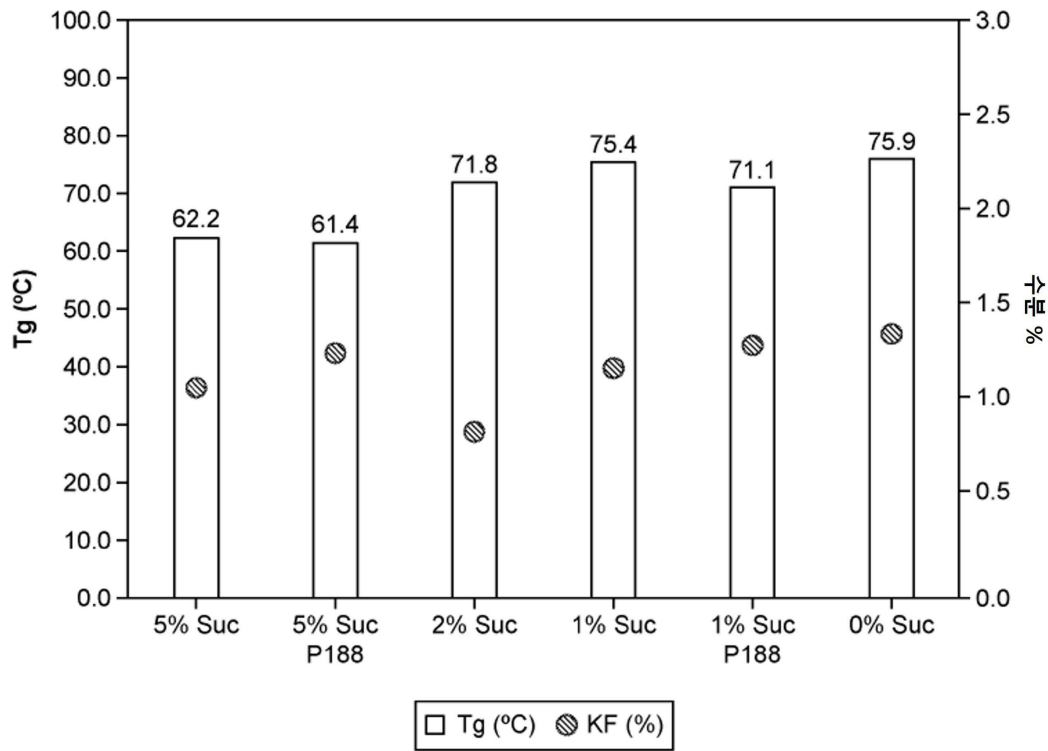
도면12b



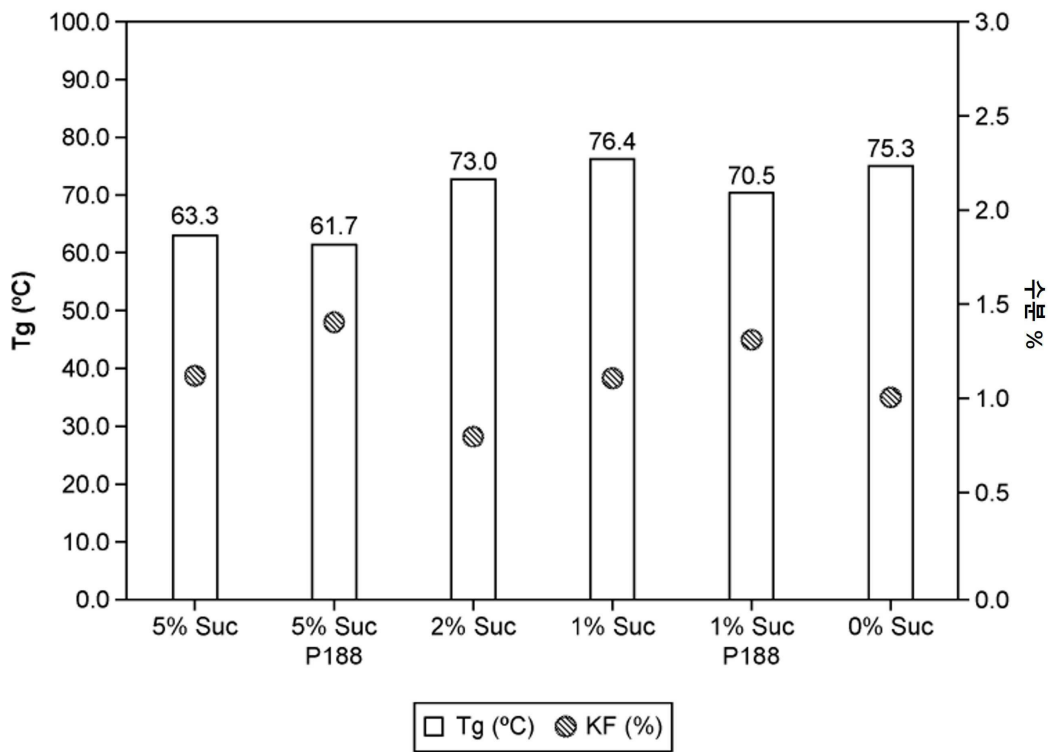
도면13



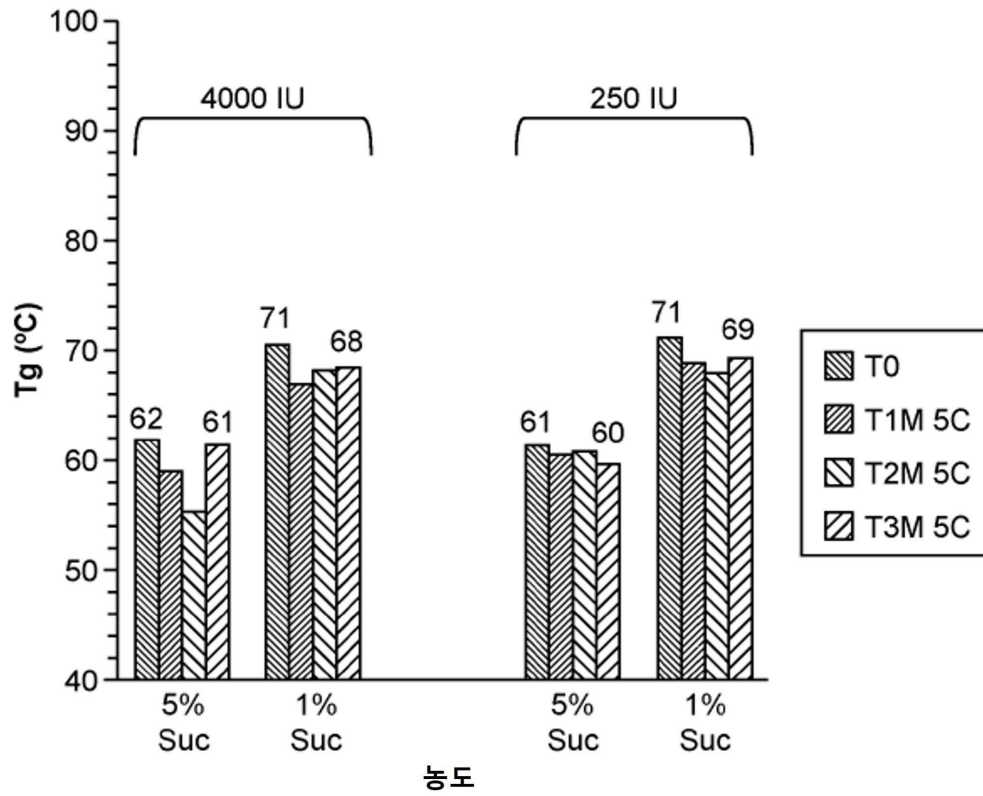
도면14



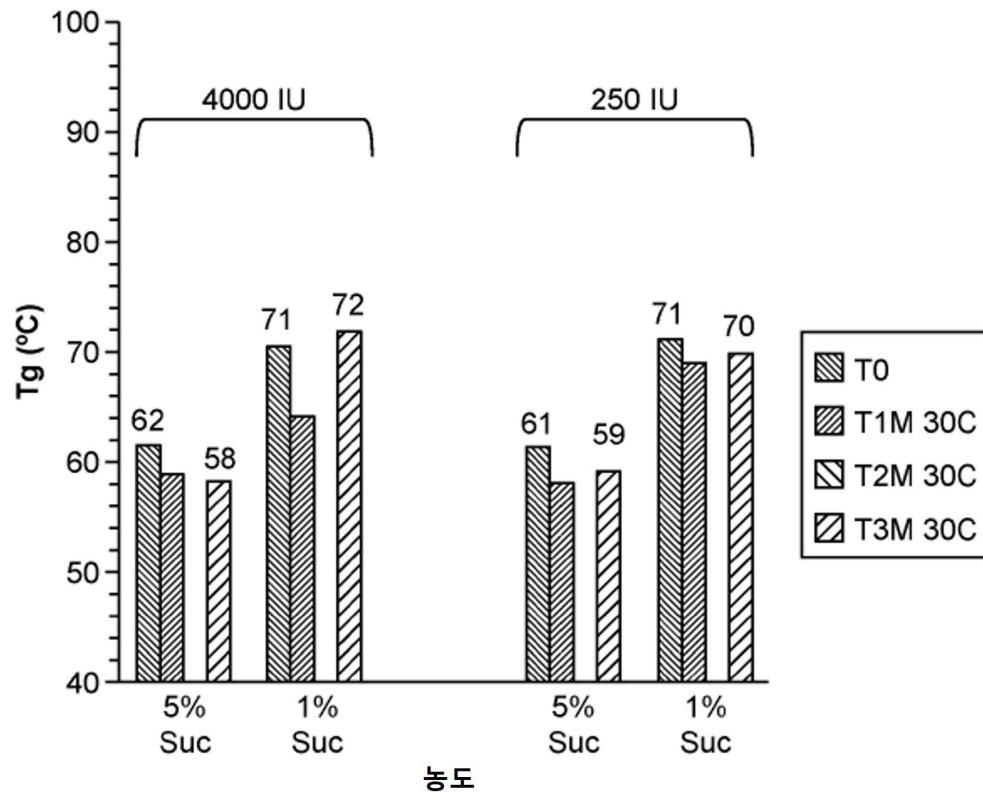
도면15



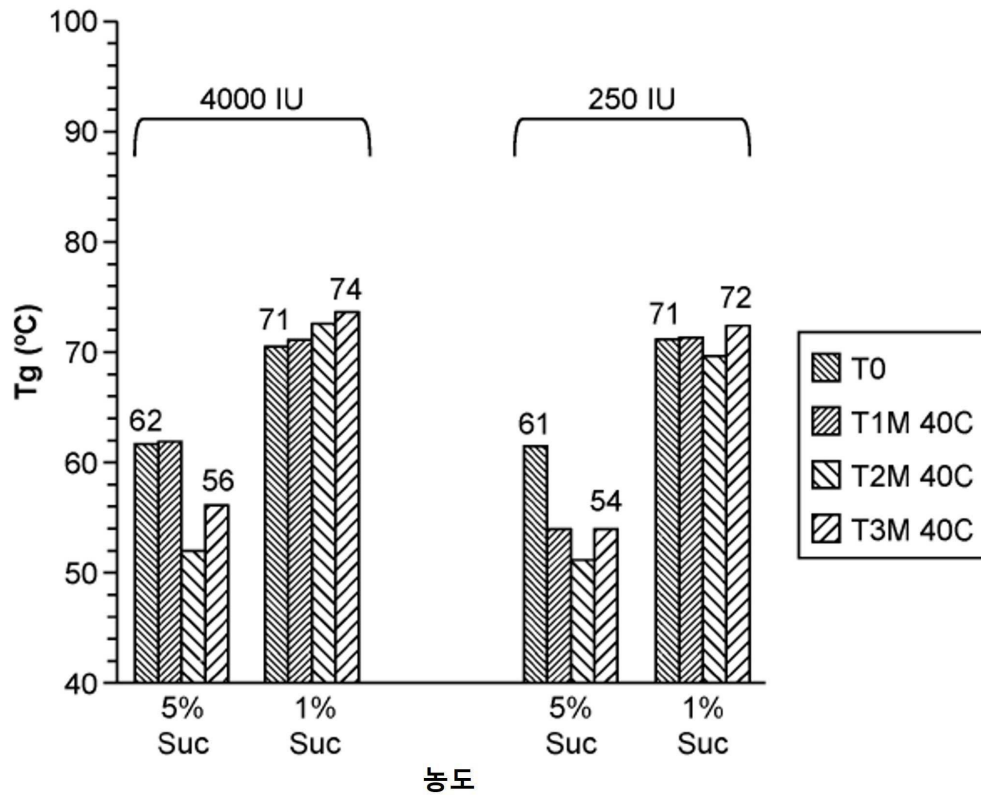
도면16a



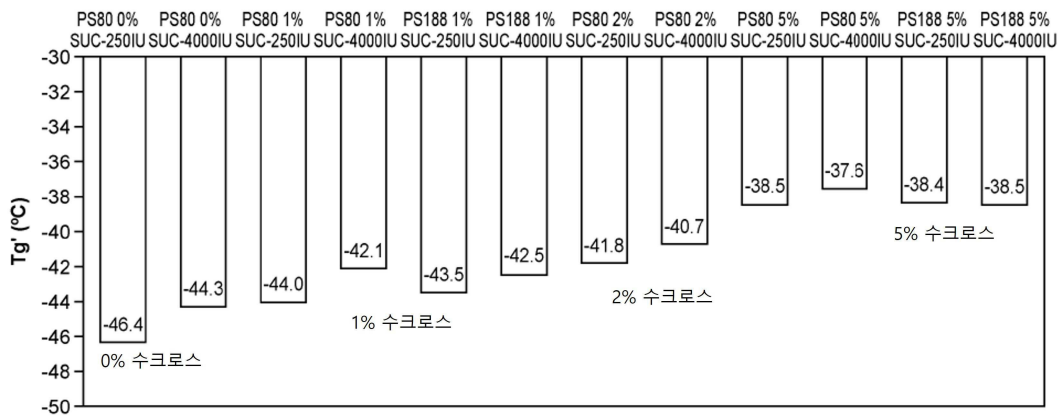
도면16b



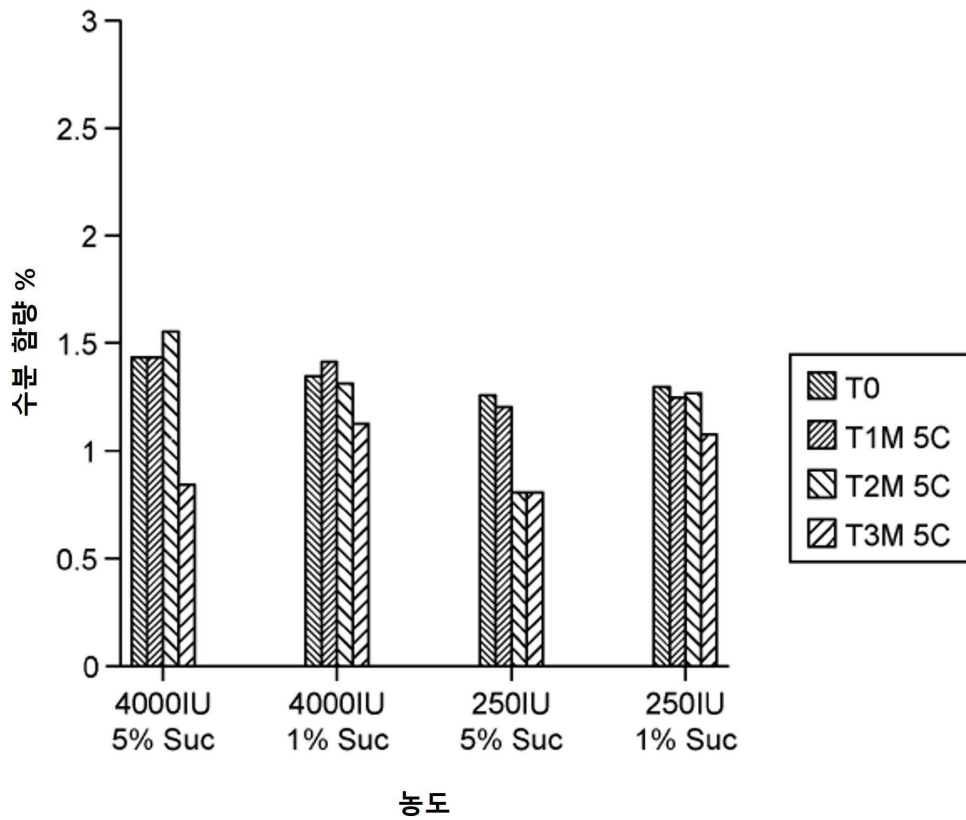
도면16c



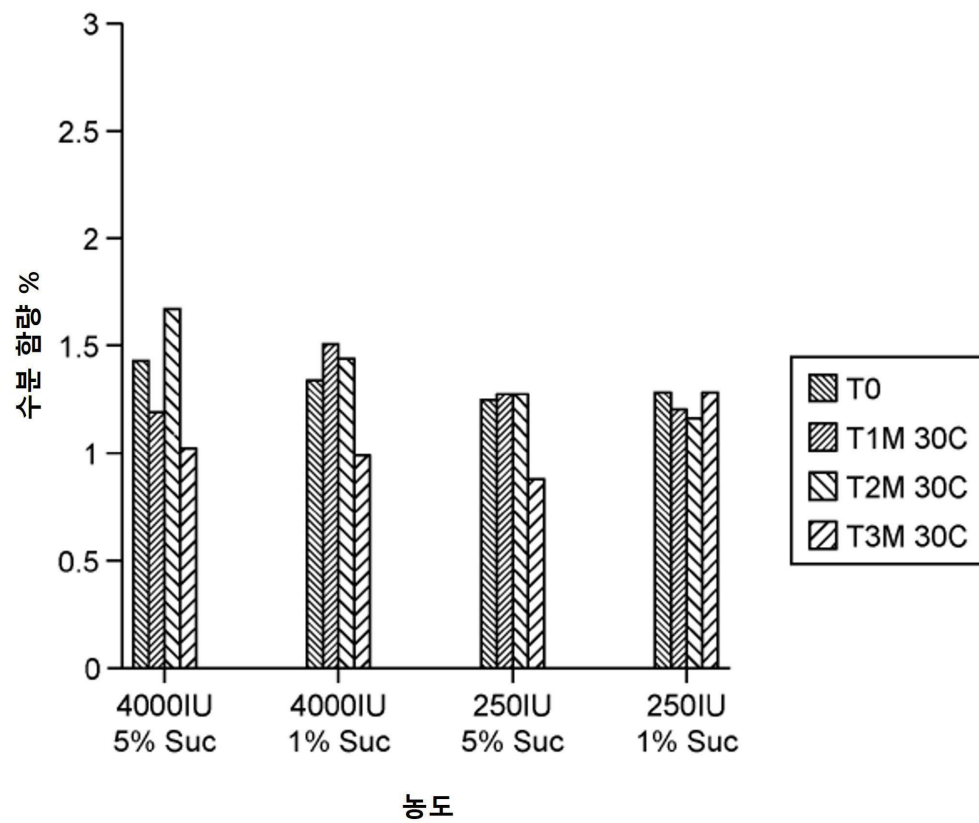
도면17



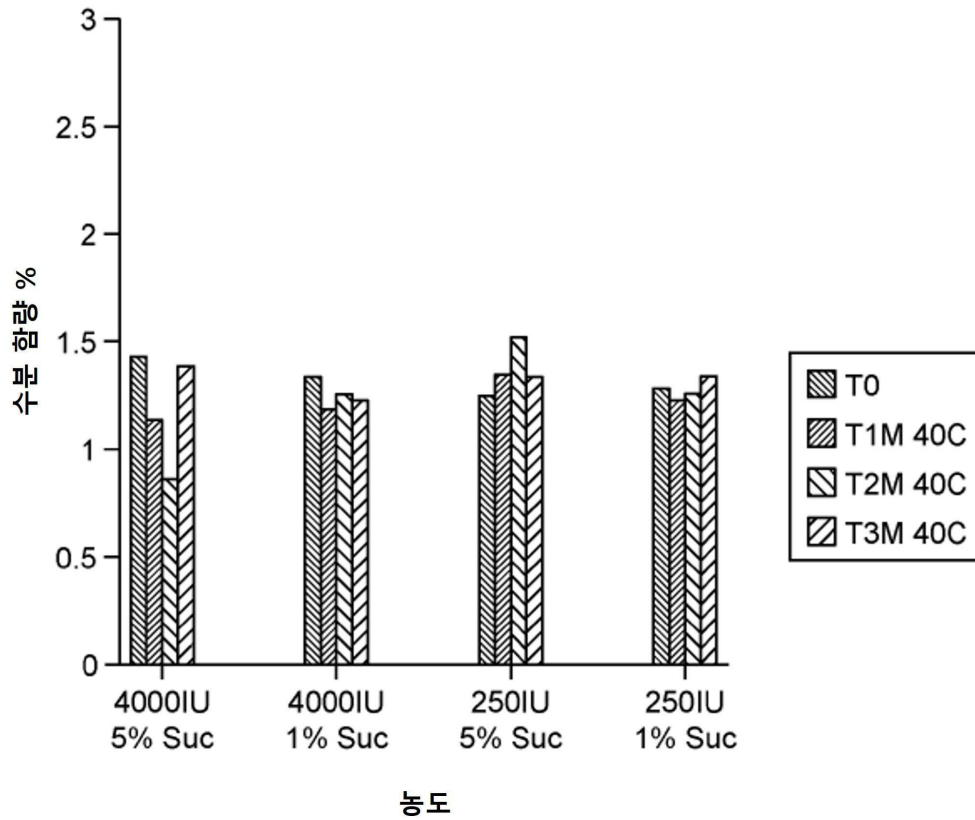
도면18a



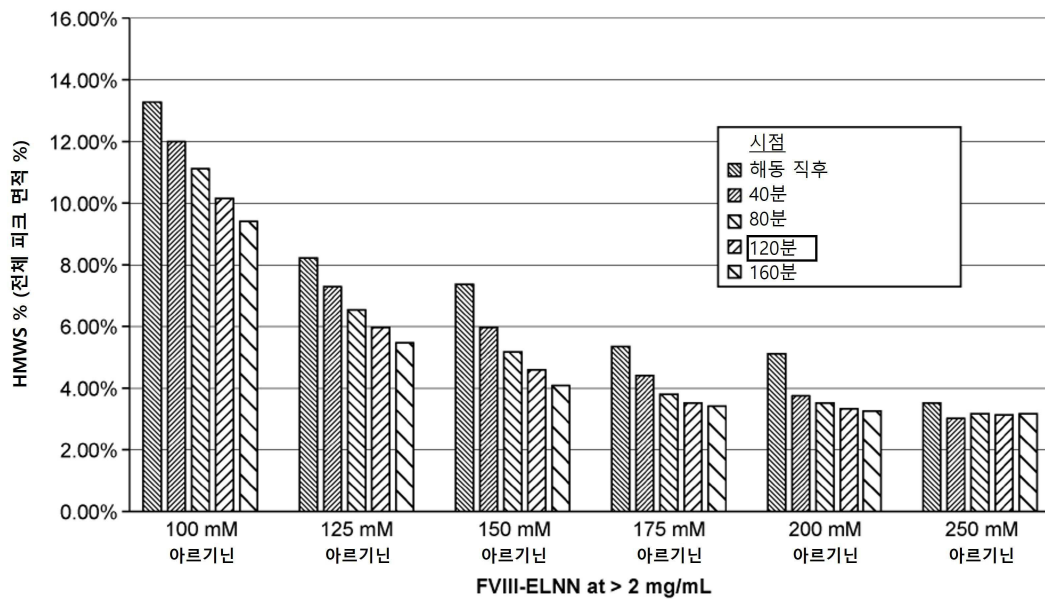
도면18b



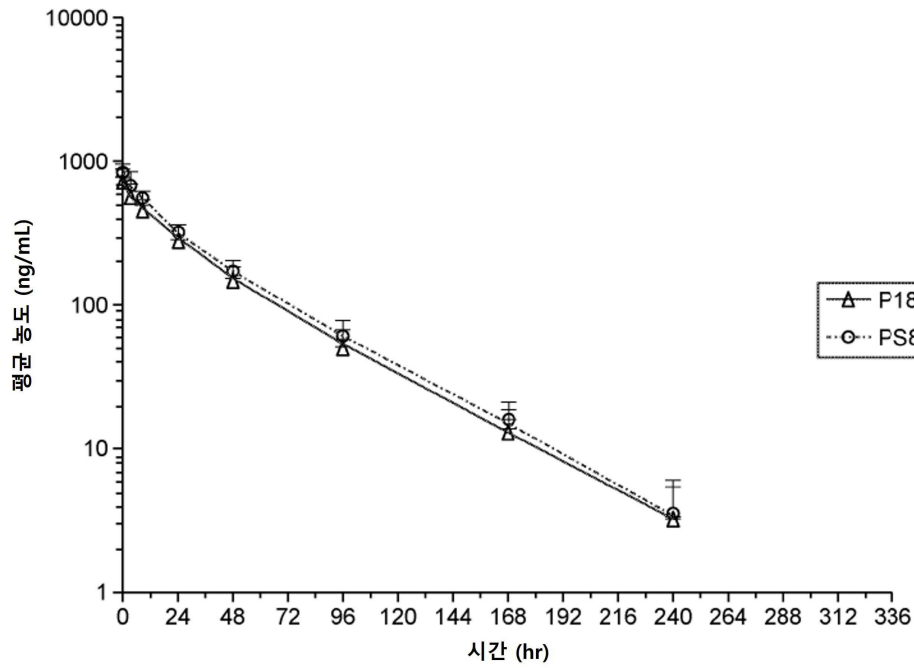
도면18c



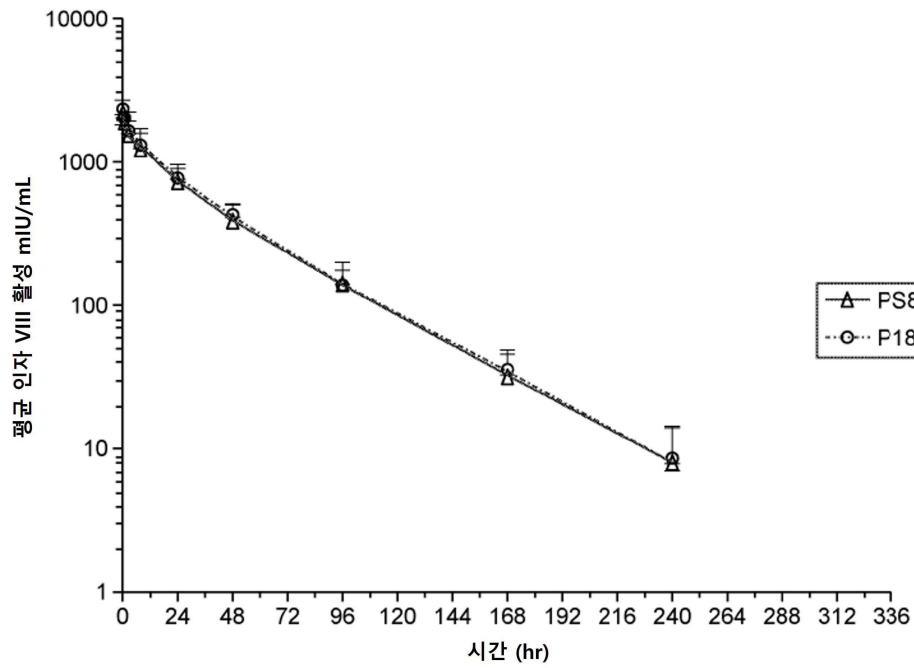
도면19



도면20



도면21



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.