



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0147140
(43) 공개일자 2023년10월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 38/57 (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) A61K 47/20 (2017.01)
A61K 47/22 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61P 29/00 (2023.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) C07K 14/81 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 38/57 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7031527
(22) 출원일자(국제) 2022년02월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/016864
(87) 국제공개번호 WO 2022/178175
국제공개일자 2022년08월25일
(30) 우선권주장
2102258.7 2021년02월17일 영국(GB)
- (71) 출원인
아레콜 리미티드
영국, 씨비10 1엑스엘, 사프란 월든, 리틀 체스터포드, 체스터포드 리서치 파크
- (72) 발명자
아마눌라 아쉬라프
미국 92037 캘리포니아주 라 호야 노스 토리 파인스 로드 11025 스위트 200 인히브릭스, 인크. 내
예제 안
영국 씨비10 1엑스엘 사프란 월든 리틀 체스터포드 체스터포드 리서치 파크 아레콜 리미티드 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 55 항

(54) 발명의 명칭 조작된 이량체 단백질의 안정성을 증가시키기 위한 수용액 조성물

(57) 요약

본원은, 낮은 완충액 농도 및 낮은 이온 강도에서, 중성 아미노산을 함유하는, 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드에 작동가능하게 연결된 적어도 하나의 인간 세르핀 폴리펩타이드를 포함하는 단량체를 포함하는 조작된 이량체 단백질의 수용액 조성물에 관한 것이다. 상기 수용액 조성물은 수용액 조성물중 Fc 도메인의 안정성을 증가시키고, 특히 조작된 이량체 단백질의 안정성을 증가시킨다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/183 (2013.01)

A61K 47/20 (2013.01)

A61K 47/22 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 31/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

C07K 14/8121 (2013.01)

C07K 14/8125 (2013.01)

(72) 발명자

게링 데이비드

영국 씨비10 1엑스엘 사프란 윌튼 리틀 체스터포드
체스터포드 리서치 파크 아레콜 리미티드 내

크레민 조슈아

영국 씨비10 1엑스엘 사프란 윌튼 리틀 체스터포드
체스터포드 리서치 파크 아레콜 리미티드 내

핀토 호르헤

영국 씨비10 1엑스엘 사프란 윌튼 리틀 체스터포드
체스터포드 리서치 파크 아레콜 리미티드 내

로보 브라이언

미국 92037 캘리포니아주 라 호야 노스 토리 파인
스 로드 11025 스위트 200 인히브릭스, 인크. 내

헤이스 브래들리

미국 92037 캘리포니아주 라 호야 노스 토리 파인
스 로드 11025 스위트 200 인히브릭스, 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

pH 6.0 내지 8.0 범위의 수용액 조성물로서,

- 이량체 단백질의 각 단량체가 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드에 작동가능하게 연결된 적어도 하나의 인간 세르핀 폴리펩타이드를 포함하는 조작된 이량체 단백질;
- 임의로, pK_a 의 범위가 4.0 내지 10.0이고 pK_a 가 조성물 pH의 2 pH 단위 내에 있는 이온화가능한 그룹을 적어도 하나 갖는 물질인 완충제 1종 이상;
- 중성 아미노산; 및
- 하전되지 않은 긴장성 조절제

를 포함하며;

여기서 완충제는 0 내지 10 mM의 총 농도로 조성물에 존재하고; 조작된 이량체 단백질의 기여분을 제외한 조성물의 총 이온 강도는 30 mM 미만인, 수용액 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 인간 세르핀 폴리펩타이드가 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래된 것인 수용액 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 이량체 단백질의 각각의 단량체가 인간 세르핀 폴리펩타이드 하나를 포함하는 것인 수용액 조성물.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 인간 세르핀 폴리펩타이드가 서열번호: 1 또는 2의 서열을 갖는 것인 수용액 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드가 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드인 수용액 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드가 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드이고 서열번호: 28 내지 43 중 어느 하나의 서열을 갖는 것인 수용액 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 이량체 단백질의 각 단량체가 서열번호: 56의 서열을 갖는 것인 수용액 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 단백질이 1 내지 400 mg/mL, 예를 들어 10 내지 200 mg/mL, 예를 들어, 20 내지 100 mg/mL, 예를 들어, 30 내지 60 mg/mL, 예를 들어, 약 35 mg/mL 또는 약 50 mg/mL의 농도로 존재하는 것인 수용액 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제가 0.1 내지 10 mM, 예컨대 0.5 내지 10 mM, 예컨대 1 내지 10 mM, 예컨대 1 내지 8 mM, 예컨대 1 내지 6 mM, 예컨대 2 내지 6 mM, 예컨대 2 내지 5 mM, 예컨대 3 내지 5 mM의 총 농도로 존재하는 것인 수용액 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제가 실질적으로 없는 수용액 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제가 조성물의 pH의 1 단위 이내의 pK_a 를 갖는 이온화가능한 그룹을 포함하는 것인 수용액 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제 또는 완충제들이 시트레이트, 히스티딘, 말레에이트, 술폰이트, 아스파르탐, 아스파르테이트, 글루타메이트, 타르트레이트, 아데닌, 숙시네이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 페닐아세테이트, 갈레이트, 시토신, p-아미노벤조산, 소르베이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 알기네이트, 우레이트, 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산, 바이카르보네이트, 비스(2-하이드록시에틸)이미노트리스(하이드록시메틸)메탄, N-(2-아세트아미도)-2-이미노디아세트산, 2-[(2-아미노-2-옥소에틸)아미노]에탄술폰산, 피페라진, N,N'-비스(2-에탄술폰산), 포스페이트, N,N-비스(2-하이드록시에틸)-2-아미노에탄술폰산, 3-[N,N-비스(2-하이드록시에틸)아미노]-2-하이드록시프로판술폰산, 트리에탄올아민, 피페라진-N,N'-비스(2-하이드록시프로판술폰산), 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS), N-트리스(하이드록시메틸)글리신 및 N-트리스(하이드록시메틸)메틸-3-아미노프로판술폰산, 및 이들의 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 수용액 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 완충제가 시트레이트, 히스티딘, 말레에이트, 타르트레이트, 벤조에이트, 아세테이트, 바이카르보네이트, 포스페이트 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 예를 들면 포스페이트 및 TRIS로부터 선택되는 것인 수용액 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 하전되지 않은 긴장성 조절제가 폴리올, 당(예: 단당류 및 이당류) 및 당 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 수용액 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 하전되지 않은 긴장성 조절제가 글리세롤, 1,2-프로판디올, 만니톨, 소르비톨, 글루코스, 수크로스, 트레할로스, PEG300 및 PEG400으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 특히 글리세롤, 만니톨, 수크로스 및 트레할로스로부터 선택되는 것인 수용액 조성물.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 하전되지 않은 긴장성 조절제로서 이당류를 포함하는 수용액 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 하전되지 않은 긴장성 조절제로서 수크로스 및/또는 트레할로스, 특히 트레할로스를 포함하는 수용액 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 하전되지 않은 긴장성 조절제 또는 하나 초과 긴장성 조절제의 조합의 총 농도가 50 내지 1000 mM, 예컨대 200 내지 600 mM, 200 내지 500 mM이거나 하전되지 않은 긴장성 조절제 또는 하나 초과 긴장성 조절제의 조합의 총 농도가 50 내지 500 mM, 예컨대 100 내지 400 mM, 150 내지

350 mM, 200 내지 300 mM 또는 약 250 mM인 수용액 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 삼투압농도가 200 내지 500 mOsm/ℓ, 예를 들어 약 300 mOsm/ℓ 이거나 조성물의 삼투압농도가 300 내지 500 mOsm/ℓ, 예를 들어 약 400 내지 460 mOsm/ℓ 인 수용액 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 글리신, 메티오닌, 프롤린, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 세린, 트레오닌, 아스파라긴 및 글루타민으로부터 선택되는 중성 아미노산을 포함하는 수용액 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 중성 아미노산이 글리신, 메티오닌 및 프롤린으로부터 선택되는 것인 수용액 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 중성 아미노산으로서 프롤린을 포함하는 수용액 조성물.

청구항 23

제20항에 있어서, 중성 아미노산으로서 글리신을 포함하는 수용액 조성물.

청구항 24

제20항에 있어서, 중성 아미노산으로서 프롤린 및 메티오닌을 포함하는 수용액 조성물.

청구항 25

제20항에 있어서, 중성 아미노산으로서 글리신 및 메티오닌을 포함하는 수용액 조성물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 하나 이상의 중성 아미노산의 총 농도가 20 내지 600 mM, 예컨대 20 내지 500 mM, 예컨대 20 내지 400 mM, 예컨대 20 내지 300 mM, 예를 들어 50 내지 300 mM인 수용액 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 하나 이상의 중성 아미노산의 총 농도가 50 내지 200 mM, 100 내지 200 mM 또는 100 내지 150 mM인 수용액 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 이량체 단백질의 기여분을 제외한 조성물의 총 이온 강도가 20 mM 미만인 수용액 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 조작된 이량체 단백질의 기여분을 제외한 조성물의 총 이온 강도가 10 mM 미만인 수용액 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, pH가 6.8 내지 7.8, 예를 들어 7.0 내지 7.8, 7.1 내지 7.6, 7.1 내지 7.5, 7.2 내지 7.5, 7.1 내지 7.4, 7.2 내지 7.3이거나; 약 7.2 또는 약 7.3인 수용액 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 비이온성 계면활성제를 포함하는 수용액 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 비이온성 계면활성제가 알킬 글리코사이드, 폴리소르베이트, 폴리에틸렌 글리콜의 알킬 에테르, 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 블록 공중합체(폴록사머), 및 폴리에틸렌 글리콜의 알킬페닐 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 수용액 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 비이온성 계면활성제가 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80과 같은 폴리소르베이트인 수용액 조성물.

청구항 34

제32항에 있어서, 비이온성 계면활성제가 폴록사머 188과 같은 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 블록 공중합체(폴록사머)인 수용액 조성물.

청구항 35

제31항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 비이온성 계면활성제가 10 내지 2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 예컨대 50 내지 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 예를 들어 100 내지 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 예로 약 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 존재하거나 비이온성 계면활성제가 250 내지 1500 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 예를 들어 750 내지 1250 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 예로 약 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 존재하는 것인 수용액 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 페놀계 또는 벤질계 보존제와 같은 보존제를 포함하는 수용액 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 페놀계 또는 벤질계 보존제가 페놀, m-크레졸, 클로로크레졸, 벤질 알코올, 프로필 파라벤 및 메틸 파라벤으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 수용액 조성물.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 보존제가 10 내지 100 mM, 예컨대 20 내지 80 mM, 예로 25 내지 50 mM의 농도로 존재하는 것인 수용액 조성물.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 조성물인 수용액 조성물.

청구항 40

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물인 수용액 조성물.

청구항 41

비정상적인 세린 프로테아제 발현 또는 활성과 관련된 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 상기 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 수용액 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 비정상적인 세린 프로테아제 발현 또는 활성과 관련된 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법.

청구항 42

감염의 위험을 감소시키면서 염증 또는 염증성 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 감염의 위험을 감소시키면서 염증 또는 염증성 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 수용액 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 감염의 위험을 감소시키면서 염증 또는 염증성 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법.

청구항 43

감염의 위험을 감소시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 감염의 위험을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 수용액 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 감염의 위험을 감소시키는 방법.

청구항 44

AAT 결핍 증상을 치료하거나 완화시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 AAT 결핍 증상을 치료하거나 완화시키는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 수용액 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 인간 세르핀 폴리펩타이드는 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래되는 것인, AAT 결핍 증상을 치료하거나 완화시키는 방법.

청구항 45

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 비정상적인 세린 프로테아제 발현 또는 활성화와 관련된 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 세린 프로테아제 발현 또는 활성화와 관련된 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법에 사용하기 위한, 수용액 조성물.

청구항 46

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 감염의 위험을 감소시키면서 염증 또는 염증성 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 감염의 위험을 감소시키면서 염증 또는 염증성 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법에 사용하기 위한, 수용액 조성물.

청구항 47

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 감염 위험을 감소시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 감염 위험을 감소시키는 방법에 사용하기 위한, 수용액 조성물.

청구항 48

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, AAT 결핍 증상을 치료하거나 완화시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 AAT 결핍 증상을 치료하거나 완화시키는 방법에 사용하기 위한 수용액 조성물로서, 인간 세르핀 폴리펩타이드가 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래되는 것인 수용액 조성물.

청구항 49

비정상적인 세린 프로테아제 발현 또는 활성화와 관련된 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 세린 프로테아제 발현 또는 활성화와 관련된 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 수용액 조성물의 용도.

청구항 50

감염의 위험을 감소시키면서 염증 또는 염증성 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 감염의 위험을 감소시키면서 염증 또는 염증성 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 수용액 조성물의 용도.

청구항 51

감염의 위험을 감소시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 감염의 위험을 감소시키기 위한 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 수용액 조성물의 용도.

청구항 52

AAT 결핍 증상을 치료하거나 완화시키는 것을 필요로 하는 대상체에서 AAT 결핍 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 수용액 조성물의 용도로서, 인간 세르핀 폴리펩타이드가 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래되는, 수용액

조성물의 용도.

청구항 53

제42항, 제46항 및 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 질환 또는 질병이 알파-1 항트립신(AAT) 결핍, 폐기종, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 알레르기성 천식, 낭포성 섬유증, 폐암, 허혈-재관류 손상, 심장 이식 후 허혈/재관류 손상, 심근경색, 류마티스 관절염, 패혈성 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 건선, I형 및/또는 II형 당뇨병, 폐렴, 패혈증, 이식편대숙주병(GVHD), 상처 치유, 전신성 홍반성 루푸스 및 다발성 경화증으로부터 선택되는 것인 방법, 사용하기 위한 수용액 조성물, 또는 용도.

청구항 54

제42항, 제43항, 제46항, 제47항, 제50항 및 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 감염이 세균 감염, 진균 감염 및 바이러스 감염으로부터 선택되는 것인 방법, 사용하기 위한 수용액 조성물, 또는 용도.

청구항 55

제41항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법, 사용하기 위한 수용액 조성물, 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본원은 2021년 2월 17일 영국에서 출원된 특허 출원 제2102258.7호의 이익을 주장하며, 이의 내용은 그 전체가 참조로 여기에 포함된다.
- [0002] 2022년 2월 16일에 생성되고 크기가 148킬로바이트인 INHI-702_001W0 Sequence_Listing.txt라는 텍스트 파일의 내용은 그 전체가 참조로 여기에 포함된다.
- [0003] 본원에 개시된 주제는 개발되었고, 청구된 발명은 청구된 발명의 유효 출원일 또는 그 이전에 유효한 공동 연구 계약의 당사자 중 하나 이상에 의해 또는 그를 대신하여 이루어졌다. 공동 연구 계약의 당사자는 다음과 같다: Arecor Limited 및 Inhibrx, Inc.
- [0004] 본 발명은 낮은 완충제 농도 및 낮은 이온 강도의 Fc 도메인을 포함하고 중성 아미노산을 함유하는 조작된 이량체 단백질의 수용액 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] Fc 도메인을 포함하는 조작된 단백질은 요법에서 널리 사용된다. Fc 도메인은 Fc 수용체로 불리는 세포 표면 수용체 및 보체 시스템의 일부 단백질과 상호 작용하여 면역계를 활성화하는 항체의 C-말단 영역이다. IgG, IgA 및 IgD 항체 이소형에서, Fc 도메인은 두 개의 동일한 단백질 사슬 단편으로 구성되며, 이들 각각은 항체 중쇄의 제2 및 제3 불변 도메인으로부터 유래된다. IgM 및 IgE 항체 이소형에서, Fc 도메인은 두 개의 동일한 단백질 사슬 단편으로 구성되며, 이들 각각은 항체 중쇄의 제2, 제3 및 제4 불변 도메인으로부터 유래된다. Fc 도메인의 분자량은 전형적으로 25 내지 40kDa 범위일 수 있고, 글리코실화가 존재하는 경우 더 클 수 있다. 비만 세포, 호염구 및 호산구의 세포 용해 및 탈과립화를 포함하여 항체 Fc 도메인 결합에 의해 매개되는 면역계의 활성화로 인해 광범위한 생리학적 효과가 발생한다.
- [0006] 이중특이성 및 삼중특이성 항체를 포함하여 광범위한 조작된 항체 단백질이 개발되었다. 항체 분자의 Fab 부분(항원 결합 특이성을 부여하는 부분)으로부터 분리된 Fc가 이의 생리학적 목적과 다른 목적, 특히 조작된 단백질의 세포내에서의 생체 내 반감기를 확장하는 목적을 제공할 수 있다.
- [0007] W02013/003641A2 및 W02016/069574A1(INHIBRX)에는 세르핀 폴리펩타이드 또는 세르핀으로부터 유래된 아미노산 서열을 포함하는 조작된 이량체 단백질이 개시되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 수용액으로 제형화될 때, 단백질은 분해되기 쉬울 수 있고 저장되는 동안 생물학적 활성이 소실될 수 있다. 본

해는 응집, 침전 또는 겔 형성을 포함하여 본질적으로 물리적일 수 있다. 분해는 또한 가수분해적 분해, 탈아미드화, 고리형 이미드 형성, 아스파르테이트/글루타메이트 이성체화 또는 산화를 포함하는 본질적으로 화학적일 수 있다.

[0009] 분해 과정의 속도는 온도가 증가함에 따라 증가하고, 단백질 치료 분자는 일반적으로 낮은 온도에서 더 안정하다. 그러나 냉장 상태에서도 의도한 유효 기간(일반적으로 24개월) 동안 액체 형태로 안정한 치료용 단백질 제품을 개발하는 것은 흔히 어려운 일이다. 또한, 환자의 편의를 위하여 최대 25℃ 또는 최대 30℃와 같은 고온에서 특정 기간 동안 또는 전체 보관 기간 동안 안정적인 제품을 개발해야 할 필요가 많다.

[0010] 단백질 치료제의 안정성을 제어하기 위한 가장 중요한 파라미터 중 하나는 pH이다. 따라서, pH 최적화는 제형 개발의 핵심 단계이다. 많은 치료용 단백질은 4.0 내지 8.5 사이의 선택된 pH에서 제형화된다. pH가 선택된 값으로 유지되고 pH 변동이 최소화되도록 하는 것이 중요하다고 생각된다. 따라서, 제형에 어느 정도의 완충 능력이 필요함을 알 수 있다. 더 큰 단백질 분자는 일반적으로 폴리펩타이드 골격의 아미노산 측쇄 사이에 이온화가 가능한 그룹의 존재로 인해 약간의 자가 완충 능력을 가지고 있다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은 수용액 조성물중 Fc 도메인을 포함하는 조작된 단백질의 안정성을 증가시키는 조성물, 특히 조작된 이량체 단백질의 안정성을 증가시키는 조성물을 제공하며, 여기서 이량체 단백질의 각 단량체는 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드("본 발명의 조작된 이량체 단백질")에 작동가능하게 연결된, 적어도 하나의 인간 세르핀 폴리펩타이드를 포함한다.

[0012] 본 개시내용은 6.0 내지 8.0의 pH 범위의 수용액 조성물로서, 이량체 단백질의 각 단량체는 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드에 작동가능하게 연결된 적어도 하나의 인간 세르핀 폴리펩타이드를 포함하는 조작된 이량체 단백질; 임의로, pKa의 범위가 4.0 내지 10.0이고 pKa가 조성물 pH의 2 pH 단위 내에 있는 이온화가 가능한 그룹을 적어도 하나 갖는 물질은 완충제 1종 이상; 중성 아미노산; 및 하전되지 않은 긴장성(tonicity) 조절제를 포함하며; 여기서 완충제는 0 내지 10 mM의 총 농도로 조성물에 존재하고; 상기 조작된 이량체 단백질의 기여분을 제외한 조성물의 총 이온 강도는 30 mM 미만인, 수용액 조성물을 제공한다.

[0013] 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 인간 세르핀 폴리펩타이드는 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래된다. 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 이량체 단백질의 각 단량체는 하나의 인간 세르핀 폴리펩타이드를 포함한다. 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 인간 세르핀 폴리펩타이드는 서열번호: 1 또는 2의 서열을 갖는다. 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드는 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드이다. 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드는 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드이고 서열번호: 28 내지 43 중 어느 하나의 서열을 갖는다. 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 이량체 단백질의 각 단량체는 서열번호: 56의 서열을 갖는다.

[0014] 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 단백질은 1 내지 400 mg/ml, 예를 들어 10 내지 200 mg/ml, 예를 들어 20 내지 100 mg/ml, 예를 들어 30 내지 60 mg/ml, 예를 들어 약 35 mg/ml 또는 약 50 mg/ml의 농도로 존재한다.

[0015] 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 완충제는 0.1 내지 10 mM, 예컨대 0.5 내지 10 mM, 예컨대 1 내지 10 mM, 예컨대 1 내지 8 mM, 예컨대 1 내지 6 mM, 예컨대 2 내지 6 mM, 예컨대 2 내지 5 mM, 예를 들면, 3 내지 5 mM의 총 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 수용액 조성물은 완충제가 실질적으로 없다.

[0016] 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 완충제는 조성물 pH의 1 단위 이내의 pKa를 갖는 이온화가 가능한 그룹을 포함한다.

[0017] 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 완충제 또는 완충제들은 시트레이트, 히스티딘, 말레이트, 술파이트, 아스파르탐, 아스파르테이트, 글루타메이트, 타르트레이트, 아데닌, 숙시네이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 페닐아세테이트, 갈레이트, 시토신, p-아미노벤조산, 소르베이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 알지네이트, 유레이트, 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산, 바이카르보네이트, 비스(2-하이드록시에틸)이미노

트리스(하이드록시메틸)메탄, N-(2-아세트아미도)-2-이미노디아세트산, 2-[(2-아미노-2-옥소에틸)아미노]에탄술폰산, 피페라진, N,N'-비스(2-에탄술폰산), 포스페이트, N,N'-비스(2-하이드록시에틸)-2-아미노에탄술폰산, 3-[N,N'-비스(2-하이드록시에틸)아미노]-2-하이드록시프로판술폰산, 트리에탄올아민, 피페라진-N,N'-비스(2-하이드록시프로판술폰산), 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS), N-트리스(하이드록시메틸)글리신 및 N-트리스(하이드록시메틸)메틸-3-아미노프로판술폰산, 이들의 염, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 완충제는 시트레이트, 히스티딘, 말레에이트, 타르트레이트, 벤조에이트, 아세테이트, 바이카르보네이트, 포스페이트 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 예를 들어 포스페이트 및 TRIS로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0018] 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 하전되지 않은 긴장성 조절제는 폴리올, 당(예를 들어, 단당류 및 이당류) 및 당 알코올로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 하전되지 않은 긴장성 조절제는 글리세롤, 1,2-프로판디올, 만니톨, 소르비톨, 글루코스, 수크로스, 트레할로스, PEG300 및 PEG400으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 특히 글리세롤, 만니톨, 수크로스 및 트레할로스로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 수용액 조성물은 하전되지 않은 긴장성 조절제로서 이당류를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 수용액 조성물은 하전되지 않은 긴장성 조절제로서 수크로스 및/또는 트레할로스를 포함한다.

[0019] 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 하전되지 않은 긴장성 조절제 또는 하나 초과 긴장성 조절제의 조합의 총 농도는 50 내지 1000 mM, 예컨대 200 내지 600 mM, 200 내지 500 mM이거나 여기서 하전되지 않은 긴장성 조절제 또는 하나 초과 긴장성 조절제의 조합의 총 농도는 50 내지 500 mM, 예컨대 100 내지 400 mM, 150 내지 350 mM, 200 내지 300 mM 또는 약 250 mM이다.

[0020] 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 조성물의 삼투압농도는 200 내지 500 mOsm/ℓ, 예를 들어 약 300 mOsm/ℓ 이거나 여기서 조성물의 삼투압농도는 300 내지 500 mOsm/ℓ, 예를 들어 약 400 내지 460 mOsm/ℓ 이다.

[0021] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 수용액 조성물은 글리신, 메티오닌, 프롤린, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 세린, 트레오닌, 아스파라긴 및 글루타민으로부터 선택되는 중성 아미노산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중성 아미노산은 글리신, 메티오닌 및 프롤린으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 수용액 조성물은 중성 아미노산으로서 프롤린을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 수용액 조성물은 중성 아미노산으로서 글리신을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 수용액 조성물은 중성 아미노산으로서 프롤린 및 메티오닌을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 수용액 조성물은 중성 아미노산으로서 글리신 및 메티오닌을 포함한다.

[0022] 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 조성물 중 하나 이상의 중성 아미노산의 총 농도는 20 내지 600 mM, 예컨대 20 내지 500 mM, 예컨대 20 내지 400 mM, 예컨대 20 내지 300 mM, 예를 들어 50 내지 300 mM이다. 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 조성물 중 하나 이상의 중성 아미노산의 총 농도는 50 내지 200 mM, 100 내지 200 mM 또는 100 내지 150 mM이다.

[0023] 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 조작용 이량체 단백질의 기여분을 제외한 조성물의 총 이온 강도는 20 mM 미만이다. 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 조작용 이량체 단백질의 기여분을 제외한 조성물의 총 이온 강도는 10 mM 미만이다.

[0024] 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, pH는 6.8 내지 7.8, 예를 들어 7.0 내지 7.8, 7.1 내지 7.6, 7.1 내지 7.5, 7.2 내지 7.5, 7.1 내지 7.4, 7.2 내지 7.3이거나; 약 7.2 또는 약 7.3이다.

[0025] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 수용액 조성물은 비이온성 계면활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 비이온성 계면활성제는 알킬 글리코사이드, 폴리소르베이트, 폴리에틸렌 글리콜의 알킬 에테르, 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 블록 공중합체(폴록사머), 및 폴리에틸렌 글리콜의 알킬페닐 에테르로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 비이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80과 같은 폴리소르베이트이다. 일부 실시양태에서, 상기 비이온성 계면활성제는 폴록사머 188과 같은 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 블록 공중합체(폴록사머)이다.

[0026] 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 비이온성 계면활성제는 10 내지 2000 μg/ml, 예컨대 50 내지 1000 μg/ml, 예를 들어 100 내지 500 μg/ml, 예를 들어 약 200 μg/ml의 농도로 존재하거나 여기서 상기 비이온성 계면활성제는 250 내지 1500 μg/ml, 예를 들어 750 내지 1250 μg/ml, 예를 들어 약 1000 μg/ml의 농도

로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 수용액 조성물은 페놀계 또는 벤질계 보존제와 같은 보존제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 페놀계 또는 벤질계 보존제는 페놀, m-크레졸, 클로로크레졸, 벤질 알코올, 프로필 파라벤 및 메틸 파라벤으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0027] 본원에 개시된 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 상기 보존제는 10 내지 100 mM, 예컨대 20 내지 80 mM, 예를 들어 25 내지 50 mM의 농도로 존재한다.
- [0028] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 수용액 조성물은 요법에 사용하기 위한 조성물이다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 수용액 조성물은 약제학적 조성물이다.
- [0030] 본 개시내용은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 세린 프로테아제 발현 또는 활성과 관련된 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 수용액 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0031] 본 개시내용은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 감염의 위험을 감소시키면서 염증 또는 염증성 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 본원에 개시된 수용액 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0032] 본 개시내용은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 감염의 위험을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 본원에 개시된 수용액 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0033] 본 개시내용은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 AAT 결핍 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 대상체에게 본 개시내용의 수용액 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 인간 세르핀 폴리펩타이드는 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래된다.
- [0034] 또한 본원에서는 이를 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 세린 프로테아제 발현 또는 활성과 관련된 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법에 사용하기 위한, 본 개시내용의 수용액 조성물이 제공된다.
- [0035] 또한 본원에서는 이를 필요로 하는 대상체에서 감염의 위험을 감소시키면서 염증 또는 염증성 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법에 사용하기 위한, 본 개시내용의 수용액 조성물이 제공된다.
- [0036] 또한 본원에서는 이를 필요로 하는 대상체에서 감염의 위험을 감소시키는 방법에 사용하기 위한, 본 개시내용의 수용액 조성물이 제공된다.
- [0037] 또한 본원에서는 이를 필요로 하는 대상체에서 AAT 결핍 증상을 치료하거나 완화시키는 방법에 사용하기 위한, 본 개시내용의 수용액 조성물이 제공되며, 여기서 인간 세르핀 폴리펩타이드는 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래된다.
- [0038] 본 개시내용은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 세린 프로테아제 발현 또는 활성과 관련된 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한 본 개시내용의 수용액 조성물의 용도를 제공한다.
- [0039] 본 개시내용은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 감염의 위험을 감소시키면서 염증 또는 염증성 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한 본 개시내용의 수용액 조성물의 용도를 제공한다.
- [0040] 본 개시내용은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 감염 위험을 감소시키기 위한 약제의 제조를 위한 본 개시내용의 수용액 조성물의 용도를 제공한다.
- [0041] 본 개시내용은 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 AAT 결핍 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한 본 개시내용의 수용액 조성물의 용도를 제공하며, 여기서 인간 세르핀 폴리펩타이드는 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래된다.
- [0042] 본 개시내용의 임의의 방법에 따른, 사용을 위한, 또는 용도에 대한 본 개시내용의 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 염증성 질환 또는 질병은 하기로부터 선택된다: 알파-1 항트립신 (AAT) 결핍, 알파-1 항트립신(AAT) 결핍, 폐기종, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 급성 호흡곤란 증후군(ARDS), 알레르기성 천식, 낭포성 섬유증, 폐암, 허혈-재관류 손상, 심장 이식에 따른 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 류마티스 관절염, 패혈성 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 건선, I형 및/또는 II형 당뇨병, 폐렴, 패혈증, 이식편대숙주병(GVHD), 상처 치유, 전신성 홍반성 루푸스, 및 다발성 경화증.
- [0043] 본 개시내용의 임의의 방법에 따른, 사용을 위한, 또는 용도에 대한 본 개시내용의 수용액 조성물의 일부 실시

양태에서, 감염은 세균 감염, 진균 감염 및 바이러스 감염으로부터 선택된다.

[0044] 본 개시내용의 임의의 방법에 따른, 사용을 위한, 또는 용도에 대한 본 개시내용의 수용액 조성물의 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0045] 달리 정의되지 않는 한, 여기에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가인 방법 및 물질이 본 발명의 실시예에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기재된다. 여기에 언급된 모든 간행물, 특허출원, 특허 및 기타 참고문헌은 그 전체가 참조로 명시적으로 포함된다. 상충하는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선한다. 또한, 본원에 기술된 재료, 방법 및 예는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도가 아니다.

[0046] 본 발명의 다른 특징 및 장점은 다음의 상세한 설명 및 특허청구의 범위로부터 명백하고 이에 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 완충제가 없거나 낮은 농도의 완충제 및 낮은 이온 강도를 갖는 본 발명의 조작된 이량체 단백질의 안정한 수용액 조성물이 본원에 기재되어 있다.

[0048] 본원에서 "pH"에 대한 모든 언급은 25°C에서 평가된 조성물의 pH를 언급함을 주목해야 한다. "pKa"에 대한 모든 언급은 25°C에서 평가된 이온화가능한 그룹의 pKa를 언급한다(문헌: CRC Handbook of Chemistry and Physics, 79th Edition, 1998, D. R. Lide 참조). 필요한 경우, 적절한 계산기를 사용하여 폴리펩타이드에 존재하는 아미노산 측쇄의 pKa 값을 추정할 수 있다.

[0049] 본 발명자들은 완충제가 본 발명의 조작된 이량체 단백질에 유해한 영향을 미친다고 믿는다. 따라서, 조성물 내 완충제의 농도는 가능한 한 제한되어야 한다.

[0050] 존재하는 완충제(들)는 조성물의 pH에서 완충 능력을 가질 것이다. 완충제는 전형적으로 조성물의 pH의 1 pH 단위 내의 pKa를 갖는 이온화가능한 그룹을 포함하지만, 조성물의 pH보다 크거나 작은 pKa 1 pH 단위를 갖는 이온화가능한 그룹을 갖는 모이어티는 또한 충분한 양으로 존재하는 경우 약간의 완충 효과를 제공할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 상기 (또는 임의) 완충제는 조성물 pH의 1 pH 단위 내의 pKa를 갖는 이온화가능한 그룹을 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 (또는 임의) 완충제는 조성물 pH의 1.5 pH 단위(예를 들어, 조성물의 pH의 1 내지 1.5 pH 단위) 내의 pKa를 갖는 이온화가능한 그룹을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 상기 (또는 임의) 완충제는 조성물 pH의 2 pH 단위(예를 들어, 조성물의 pH의 1.5 내지 2 pH 단위) 내의 pKa를 갖는 이온화가능한 그룹을 포함한다.

[0051] 하나의 실시양태에서, 조성물에는 완충제가 실질적으로 없다. 본원에 사용된 바와 같이, "실질적으로 없는"은 수용액 조성물이 0.1 mM 미만의 완충제, 예를 들어, 어떠한 완충제도 함유하지 않는 것을 의미한다. 보다 바람직하게는, 바람직하지 않은 pH 변동을 피하거나 제한하기 위해 소량의 완충제가 존재한다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 단일 완충제를 함유한다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 2개의 완충제를 함유한다. 적절하게는 하나 이상의 완충제가 존재한다.

[0052] 상기 조성물 중 완충제의 총 농도는 0 내지 10 mM이다. 하나의 실시양태에서, 조성물 중 완충제의 총 농도는 9.5 mM 이하, 예컨대 9 mM 이하, 예컨대 8 mM 이하, 예컨대 7 mM 이하, 예컨대 6 mM 이하, 예컨대 5.5 mM 이하, 예컨대 5 mM 이하, 예컨대 4.5 mM 이하, 예컨대 4 mM 이하, 예컨대 3 mM 이하, 예컨대 2 mM 이하, 예컨대 1 mM 이하, 예컨대 0.5 mM 이하, 예컨대 0.4 mM 이하, 예컨대 0.3 mM 이하, 예컨대 0.2 mM 이하이다. 하나의 실시양태에서, 완충제의 총 농도는 0.1 mM 이상, 예컨대 0.2 mM 이상, 예컨대 0.3 mM 이상, 예컨대 0.4 mM 이상, 예컨대 0.5 mM 이상, 예컨대 1 mM 이상이다. 적합하게는 완충제의 총 농도는 0.1 내지 10 mM, 예컨대 0.5 내지 10 mM, 예컨대 1 내지 10 mM, 예컨대 1 내지 8 mM, 예컨대 1 내지 6 mM, 예컨대 2 내지 6 mM, 예컨대 2 내지 5 mM, 예를 들어 3 내지 5 mM이다.

[0053] 용액 중의 완충제 농도를 고려할 때, 본 발명의 조작된 이량체 단백질 자체의 완충 능력은 배제되어야 한다.

[0054] 수용액의 pH는 산이 첨가되면 감소하고 염기가 첨가되면 증가한다. 주어진 온도와 대기압에서 산 첨가에 따른 pH 감소의 크기 또는 염기 첨가에 따른 pH 증가의 크기는 (1) 첨가된 산 또는 염기의 양, (2) 수용액의 시작 pH(즉, 산 또는 염기 첨가 전) 및 (3) 완충제의 존재에 따른다. 따라서, (1) 주어진 pH에서 시작하여 더 많은 양의 산 또는 염기를 첨가하면 더 큰 pH 변화가 발생하고, (2) 주어진 양의 산 또는 염기를 첨가하면 중성 pH

(즉, pH 7.0)에서 가장 큰 pH 변화가 일어나고 pH 변화의 크기는 시작 pH가 pH 7.0에서 멀어짐에 따라 감소할 것이며 (3) 주어진 pH에서 시작하는 pH 변화의 크기는 완충제가 없을 때보다 완충제가 있을 때 더 작아질 것이다. 따라서 완충제는 산이나 염기가 용액에 첨가되면 pH 변화를 줄이는 능력이 있다.

- [0055] 적절하게는, 강산 또는 강염기가 첨가되어 용액에서 산 또는 염기가 0.1 mM 증가할 때, 완충제를 포함하지 않는 동일한 용액과 비교하여 용액의 pH 변화의 크기를 75%, 바람직하게는 50%, 가장 바람직하게는 25%로 감소시킬 수 있는 경우, 그 물질은 완충제로 간주된다.
- [0056] 반대로, 적절하게는, 강산 또는 강염기가 첨가될 때 용액의 산 또는 염기가 0.1 mM 증가할 때, 물질을 포함하지 않는 동일한 용액과 비교하여, 용액의 pH 변화의 크기를 75%, 바람직하게는 50%, 가장 바람직하게는 25%로 감소시킬 수 없는 물질은 완충제로 간주되지 않는다.
- [0057] 하나의 실시양태에서, 완충제는 아미노산이다. 또 다른 실시양태에서, 완충제는 아미노산이 아니다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 아미노산 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 글루타메이트 및 아스파르테이트가 없다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 시스테인이 없다.
- [0058] 존재하는 경우, 적합한 완충제는 다음을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 시트레이트, 히스티딘, 말레에이트, 술포이트, 아스파르탐, 아스파르테이트, 글루타메이트, 타르트레이트, 아데닌, 숙시네이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 페닐아세테이트, 갈레이트, 시토신, p-아미노벤조산, 소르베이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 알기네이트, 유레이트, 2-(N-모르폴리노)에탄술포산, 바이카르보네이트, 비스(2-하이드록시에틸)이미노트리스(하이드록시메틸)메탄, N-(2-아세트아미도)-2-이미노디아세트산, 2-[(2-아미노-2-옥소에틸)아미노]에탄술포산, 피페라진, N,N'-비스(2-에탄술포산), 포스페이트, N,N-비스(2-하이드록시에틸)-2-아미노에탄술포산, 3-[N,N-비스(2-하이드록시에틸)아미노]-2-하이드록시프로판술포산, 트리에탄올아민, 피페라진-N,N'-비스(2-하이드록시프로판술포산), 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS), N-트리스(하이드록시메틸)글리신 및 N-트리스(하이드록시메틸)메틸-3-아미노프로판술포산, 이들의 염, 및 이들의 조합.
- [0059] 하나의 실시양태에서, 완충제는 시트레이트, 히스티딘, 말레에이트, 타르트레이트, 벤조에이트, 아세테이트, 바이카르보네이트, 포스페이트 및 TRIS로 이루어진 군으로부터 선택되며, 예를 들어, 히스티딘, 말레에이트, 타르트레이트, 벤조에이트, 아세테이트, 바이카르보네이트, 포스페이트 및 TRIS로 이루어진 군으로부터 선택되며, 예를 들어, 히스티딘, 아세테이트, 포스페이트 및 TRIS로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0060] 하나의 실시양태에서, 완충제는 포스페이트(예: 인산나트륨) 또는 TRIS이다. 하나의 실시양태에서, 완충제는 포스페이트(예를 들어 인산나트륨)이다. 적절하게는, 완충제는 TRIS이다.
- [0061] 하나의 실시양태에서, 조성물은 인산나트륨을 포함하지 않는다.
- [0062] 본 발명의 조성물을 위한 주요 용매는 주사용수와 같은 물이다. 조성물의 다른 성분(예: 폴리올)은 조작된 이량체 단백질의 가용화에 기여할 수 있다.
- [0063] 본 조성물은 폴리올, 당, 예를 들어 단당류 또는 이당류, 또는 당 알코올과 같은 하전되지 않은 긴장성 조절제를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본 조성물은 글리세롤, 1,2-프로판디올, 만니톨, 소르비톨, 글루코스, 수크로스, 트레할로스, PEG300 및 PEG400으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 예를 들어, 글리세롤, 1,2-프로판디올, 만니톨, 소르비톨, 수크로스, 트레할로스, PEG300 및 PEG400으로 이루어진 군으로부터 선택되는 긴장성 조절제를 포함한다. 트레할로스와 수크로스, 또는 트레할로스와 만니톨과 같은 하전되지 않은 긴장성 조절제의 혼합물이 고려된다. 하나의 실시양태에서, 하전되지 않은 긴장성 조절제는 글리세롤, 만니톨, 수크로스 및 트레할로스로부터 선택된다. 적절하게는, 하전되지 않은 긴장성 조절제는 이당류이다. 따라서, 또 다른 실시양태에서, 하전되지 않은 긴장성 조절제는 수크로스 및/또는 트레할로스이고, 특히 트레할로스이다. 포함될 경우, 하전되지 않은 긴장성 조절제(또는 하나 초과 긴장성 조절제의 조합)는 전형적으로 50 내지 1000 mM, 예를 들어 200 내지 600 mM, 예컨대 약 200 내지 500 mM의 총 농도로 조성물에 사용된다. 하나의 실시양태에서, 하전되지 않은 긴장성 조절제(또는 하나 초과 긴장성 조절제의 조합)의 총 농도는 50 내지 500 mM, 예컨대 100 내지 400 mM, 150 내지 350 mM, 200 내지 300 mM 또는 약 250 mM이다. 또 다른 관심 농도는 약 150 mM이다.
- [0064] 하나의 실시양태에서, 트레할로스가 하전되지 않은 긴장성 조절제일 때, 단독으로든 또는 하나 이상의 다른 하전되지 않은 긴장성 조절제와 조합되어 있든 간에, 조성물 중 트레할로스의 농도는 50 내지 180 mM, 예를 들어 50 내지 150 mM이다.

- [0065] 상기 조성물은 적절하게는 생리학적으로 허용되고 따라서 비경구 투여에 적합한 삼투압농도를 갖는다. 따라서, 조성물의 삼투압농도는 적절하게는 200 내지 500 mOsm/ℓ, 예를 들어 약 300 mOsm/ℓ이다. 예를 들어, 상기 조성물은 인간 혈장과 등장성이다. 다른 실시양태에서, 상기 조성물의 삼투압농도는 300 내지 500 mOsm/ℓ, 예를 들어 약 400 내지 460 mOsm/ℓ이다. 조성물은 또한 저장성 또는 고장성, 예를 들어, 투여 전에 희석하도록 의도된 것들일 수 있다.
- [0066] 본 조성물은 중성 아미노산을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 중성 아미노산은 본 조성물의 pH에서 측쇄가 상당히 이온화되는(예를 들어, 측쇄의 20% 초과, 특히 50% 초과가 음전하 또는 양전하를 가짐) 이온화가능한 그룹을 함유하지 않는 아미노산이다. 중성 아미노산의 예는 글리신, 메티오닌, 프롤린, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 티로신, 트립토판, 세린, 트레오닌, 아스파라긴 및 글루타민, 특히 이들의 L 이성질체이다.
- [0067] 하나의 실시양태에서, 본 조성물은 글리신, 메티오닌 및 프롤린으로 이루어진 군으로부터 선택된 중성 아미노산을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본 조성물은 중성 아미노산으로서 프롤린을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본 조성물은 중성 아미노산으로서 글리신을 포함한다. 중성 아미노산의 혼합물이 고려된다. 하나의 실시양태에서, 본 조성물은 중성 아미노산으로서 프롤린 및 메티오닌을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본 조성물은 중성 아미노산으로서 글리신 및 메티오닌을 포함한다. 실시예에서 알 수 있는 바와 같이, 중성 아미노산의 존재는 조성물의 안정성을 향상시키는 것으로 밝혀졌다.
- [0068] 하나의 실시양태에서, 중성 아미노산, 예를 들어 프롤린 또는 글리신의 농도는 20 내지 600 mM, 예컨대 20 내지 500 mM, 예컨대 20 내지 400 mM, 예컨대 20 내지 300 mM 또는 50 내지 300 mM이다. 하나의 실시양태에서, 중성 아미노산, 예를 들어 프롤린 또는 글리신의 농도는 50 내지 200 mM, 100 내지 200 mM 또는 100 내지 150 mM이다.
- [0069] 하나의 실시양태에서, 중성 아미노산으로서 메티오닌은 조성물에 존재하는 경우 2 내지 10 mM, 예를 들어 약 2 mM의 농도로 존재한다.
- [0070] 하나의 실시양태에서, 조성물 중 모든 중성 아미노산의 농도(즉, 총 농도), 예를 들어 프롤린 또는 글리신 및 메티오닌은 20 내지 600 mM, 예컨대 20 내지 500 mM, 예컨대 20 내지 400 mM, 예컨대 20 내지 300 mM 또는 50 내지 300 mM이다. 하나의 실시양태에서, 조성물 내의 모든 중성 아미노산, 예를 들어 프롤린 또는 글리신 및 메티오닌의 농도는 50 내지 200 mM, 100 내지 200 mM 또는 100 내지 150 mM이다.
- [0071] 본 조성물은 비이온성 계면활성제를 포함할 수 있다. 비이온성 계면활성제는 예를 들어 폴리소르베이트, 알킬 글리코사이드, 폴리에틸렌 글리콜의 알킬 에테르, 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 블록 공중합체 및 폴리에틸렌 글리콜의 알킬페닐 에테르로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0072] 특히 적합한 부류의 비이온성 계면활성제는 폴리소르베이트(에톡실화 소르비탄의 지방산 에스테르), 예컨대 폴리소르베이트 20 또는 폴리소르베이트 80이다. 폴리소르베이트 20은 라우르산 및 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄으로부터 형성된 모노 에스테르이며, 숫자 20은 분자 내 옥시에틸렌 그룹의 수를 나타낸다. 폴리소르베이트 80은 올레산과 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄으로부터 형성된 모노 에스테르이며 여기서 숫자 20은 분자 내 옥시에틸렌 그룹의 수를 나타낸다. 폴리소르베이트 20은 특히 Tween 20 및 Alkest TW 20을 포함하는 다양한 상표명으로 알려져 있다. 폴리소르베이트 80은 특히 Tween 80 및 Alkest TW 80을 포함하는 다양한 상표명으로 알려져 있다. 다른 적합한 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 40 및 폴리소르베이트 60을 포함한다.
- [0073] 비이온성 계면활성제의 또 다른 적합한 부류는 알킬 글리코사이드, 특히 도데실 말토사이드이다. 다른 알킬 글리코사이드는 도데실 글루코사이드, 옥틸 글루코사이드, 옥틸 말토사이드, 데실 글루코사이드, 데실 말토사이드, 트리데실 글루코사이드, 트리데실 말토사이드, 테트라데실 글루코사이드, 테트라데실 말토사이드, 헥사데실 글루코사이드, 헥사데실 말토사이드, 수크로스 모노옥타노에이트, 수크로스 모노데카노에이트, 수크로스 모노도데카노에이트, 수크로스 모노트리데카노에이트, 수크로스 모노테트라데카노에이트 및 수크로스 모노헥사데카노에이트를 포함한다.
- [0074] 비이온성 계면활성제의 또 다른 적합한 부류는 폴리에틸렌 글리콜의 알킬 에테르, 특히 폴리에틸렌 글리콜(2) 헥사데실 에테르(Brij 52), 폴리에틸렌 글리콜(2) 올레일 에테르(Brij 93) 및 폴리에틸렌 글리콜(2) 도데실 에테르(Brij L4)로부터 선택되는 상표명 Brij로 알려진 것들이다. 다른 적합한 Brij 계면활성제는 폴리에틸렌 글리콜(4) 라우릴 에테르(Brij 30), 폴리에틸렌 글리콜(10) 라우릴 에테르(Brij 35), 폴리에틸렌 글리콜(20) 헥사데실 에테르(Brij 58) 및 폴리에틸렌 글리콜(10) 스테아릴 에테르(Brij 78)를 포함한다.

- [0075] 비이온성 계면활성제의 또 다른 적합한 부류는 폴록사머, 특히 폴록사머 188, 폴록사머 407, 폴록사머 171 및 폴록사머 185로도 알려진 폴리에틸렌 글리콜과 폴리프로필렌 글리콜의 블록 공중합체이다. 폴록사머는 Pluronic 또는 Koliphors라는 상품명으로도 알려져 있다. 예를 들어, 폴록사머 188은 Pluronic F-68로 시판된다.
- [0076] 비이온성 계면활성제의 또 다른 적합한 부류는 폴리에틸렌 글리콜의 알킬페닐 에테르, 특히 상표명 Triton X-100으로도 알려진 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페닐-폴리에틸렌 글리콜이다.
- [0077] 하나의 실시양태에서, 비이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 또는 폴록사머이다. 하나의 실시양태에서, 비이온성 계면활성제는 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 80 또는 폴리소르베이트 20이다. 하나의 실시양태에서, 비이온성 계면활성제는 폴록사머, 예컨대 폴록사머 188이다. 조성물 중 비이온성 계면활성제의 농도는 일반적으로 10 내지 2000 $\mu\text{g/ml}$ 범위이다. 폴리소르베이트 계면활성제의 경우 예시적인 농도는 50 내지 1000 $\mu\text{g/ml}$, 예를 들어 100 내지 500 $\mu\text{g/ml}$, 예를 들어 약 200 $\mu\text{g/ml}$ 이다. 폴록사머 계면활성제의 경우 예시적인 농도는 250 내지 1500 $\mu\text{g/ml}$, 예를 들어 750 내지 1250 $\mu\text{g/ml}$, 예를 들어 약 1000 $\mu\text{g/ml}$ 이다.
- [0078] 일부 실시양태에서, 폴록사머 계면활성제 농도는 조성물의 부피당 중량(w/v)으로 0.025% 내지 0.15%, 예를 들어 조성물 부피당 중량(w/v)으로 0.075% 내지 0.125%, 예를 들어 조성물의 부피당 중량(w/v)으로 약 0.1%이다.
- [0079] 본 발명의 조성물은 페놀계 또는 벤질계 보존제와 같은 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 보존제는 페놀, m-크레졸, 클로로크레졸, 벤질 알코올, 프로필 파라벤 및 메틸 파라벤, 특히 페놀, m-크레졸 및 벤질 알코올로 이루어진 군으로부터 적절하게 선택된다. 보존제의 농도는 전형적으로 10 내지 100 mM, 예를 들어 20 내지 80 mM, 예컨대 25 내지 50 mM이다. 조성물에서 보존제의 최적 농도는 조성물이 약전 항균 효과 테스트(USP <51>, Vol. 32)를 통과하도록 선택된다.
- [0080] 본 발명자들은 이온의 존재가 본 발명의 조작된 이량체 단백질의 안정성에 유해한 영향을 미친다고 믿는다. 따라서, 조성물의 이온 강도는 가능한 한 제한되어야 한다.
- [0081] 본 발명의 조작된 이량체 단백질의 기여분을 제외한 조성물의 총 이온 강도는 30 mM 미만, 적합하게는 25 mM 미만, 적합하게는 20 mM 미만, 적합하게는 15 mM 미만, 적합하게는 10 mM 미만, 예를 들어 5 mM 미만이다. "총 이온 강도"라는 용어는 여기에서 용액 내 모든 이온 농도의 다음 함수로 사용된다:

$$I = \sum_{X=1}^n c_x z_x^2 / 2$$

- [0082]
- [0083] 여기서 c_x 는 이온 x의 몰 농도(mol L^{-1})이고, z_x 는 이온 c_x 의 순(net) 전하이다. 합계는 본 발명의 조작된 이량체 단백질의 기여분을 제외한 용액에 존재하는 모든 이온(n)을 포함한다. 선택적 중성 아미노산은 본 발명의 조성물에서 0의 순 전하를 가지고 따라서 총 이온 강도에 기여하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 어떤 경우에도 중성 아미노산의 기여분은 포함되지 않는다.
- [0084] 조성물의 pH는 6.0 내지 8.0, 예컨대 6.8 내지 7.8, 예를 들어 7.0 내지 7.8, 7.1 내지 7.6, 7.1 내지 7.5, 7.2 내지 7.5, 7.1 내지 7.4, 7.2 내지 7.3이거나; 약 7.2 또는 약 7.3이다.
- [0085] 특정 실시양태에서, 본 발명의 조작된 이량체 단백질은 실질적으로 순수, 즉, 본 조성물은 단일 단백질을 포함하고 실질적인 양의 어떠한 추가 단백질도 포함하지 않는다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조작된 이량체 단백질은 조성물의 총 단백질 함량의 적어도 99%, 바람직하게는 적어도 99.5%, 보다 바람직하게는 적어도 약 99.9%를 차지한다. 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 조작된 이량체 단백질은 약제학적 조성물에 사용하기에 충분히 순수하다.
- [0086] 본 발명의 조작된 이량체 단백질은 약 1 내지 400 mg/ml , 적합하게는 10 내지 200 mg/ml , 더욱 적합하게는 20 내지 100 mg/ml , 예를 들어 30 내지 60 mg/ml , 예를 들어 약 35 mg/ml 또는 약 50 mg/ml 의 농도로 조성물에 존재한다.
- [0087] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 6.8 내지 7.8, 예를 들어 7.0 내지 7.8, 예를 들어 7.1 내지 7.6, 예를 들어 7.1 내지 7.5, 예를 들어 pH 약 7.2 또는 약 7.3의 pH 범위의 수용액 조성물로서, 이량체 단백질의 각 단량체는 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드에 작동가능

하게 연결된 적어도 하나의 인간 세르핀 폴리펩타이드를 포함하는 조작된 이량체 단백질; 포스페이트(예: 인산 나트륨) 또는 TRIS에서 선택되는 완충제, 예, TRIS; 글리신, 메티오닌 및 프롤린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중성 아미노산, 예, 글리신 및 메티오닌 또는 프롤린 및 메티오닌; 및 하전되지 않은 긴장성 조절제, 예를 들어 이당류, 예, 트레할로스, 수크로스 또는 트레할로스와 수크로스의 혼합물; 폴리소르베이트 및 폴록사머로부터 선택되는 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴록사머 188과 같은 폴록사머를 포함하며; 여기서 완충제는 1 내지 8 mM, 예로서 2 내지 6 mM의 총 농도로 조성물에 존재하고; 여기서 조작된 이량체 단백질의 기여분을 제외한 조성물의 총 이온 강도는 20 mM 미만, 예, 10 mM 미만, 예, 5 mM 미만인, 수용액 조성물을 제공한다.

[0088] 적합하게는, 본 발명의 조성물은 적어도 4주, 8주, 12주, 12개월, 18개월 또는 24개월과 같은 연장된 기간 동안 2 내지 8℃에서 저장한 후 투명한 용액으로 유지된다.

[0089] 적합하게는, 본 발명의 조성물은 적어도 4주, 8주, 12주, 12개월, 18개월 또는 24개월과 같은 연장된 기간 동안 25℃에서 저장한 후 투명한 용액으로 유지된다.

[0090] 적합하게는, 본 발명의 조성물은 적어도 4주, 8주, 12주, 12개월, 18개월 또는 24개월과 같은 연장된 기간 동안 30℃에서 저장한 후 투명한 용액으로 유지된다.

[0091] 적합하게는, 본 발명의 조성물은 일정 기간 동안, 예를 들어 적어도 1일, 3일, 1주, 2주 또는 4주 동안 40℃(즉, 가속 안정성 시험에 적합한 온도)에서 저장 후 투명한 용액으로 유지된다.

[0092] 적합하게는, 본 발명의 조성물은 더 높은 농도의 동일한 완충제 또는 완충제들을 포함하는 대등한 조성물과 비교하여 2 내지 8℃에서 또는 증가된 온도에서 증가된 저장 안정성을 갖는다.

[0093] 적합하게는, 본 발명의 조성물은 더 높은 총 이온 강도를 갖는 대등한 조성물과 비교하여 2 내지 8℃ 또는 증가된 온도에서 증가된 저장 안정성을 갖는다.

[0094] 하나의 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 2 내지 8℃에서 적어도 4주, 8주, 12주, 12개월, 18개월 또는 24개월 동안 보관 후 8% 이하의 고분자량 중, 예컨대 7% 이하, 예컨대 6% 이하, 예컨대 5% 이하, 예컨대 2% 이하, 예컨대 1% 이하, 예컨대 0.5% 이하, 예컨대 0.3% 이하의 고분자량 중(크기 배제 크로마토그래피 또는 이와 유사한 적합한 기술에 의해 측정된 바와 같이, 조성물 중 본 발명의 조작된 이량체 단백질의 총 중량 기준)을 포함한다.

[0095] 하나의 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 4주, 8주, 12주, 12개월, 18개월 또는 24개월 이상 동안 25℃에서 보관 후 18% 이하의 고분자량 중, 예컨대 17% 이하, 예컨대 16% 이하, 예컨대 15% 이하, 예컨대 10% 이하, 예컨대 8% 이하, 예컨대 5% 이하, 예컨대 4% 이하, 예컨대 3% 이하, 예컨대 1% 이하의 고분자량 중(크기 배제 크로마토그래피 또는 유사한 적합한 기술에 의해 측정된 바와 같이, 조성물 중 본 발명의 조작된 이량체 단백질의 총 중량 기준)을 포함한다.

[0096] 하나의 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 30℃에서 적어도 4주 동안 보관 후 25% 이하의 고분자량 중, 예컨대 20% 이하, 예컨대 18% 이하, 예컨대 17% 이하, 예컨대 16% 이하, 예컨대 15% 이하, 예컨대 10% 이하, 예컨대 8% 이하, 예컨대 5% 이하, 예컨대 4% 이하, 예컨대 3% 이하, 예컨대 1% 이하의 고분자량 중(크기 배제 크로마토그래피 또는 유사한 적합한 기술에 의해 측정된 바와 같이, 조성물 중 본 발명의 조작된 이량체 단백질의 총 중량 기준)을 포함한다.

[0097] 하나의 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 40℃에서 적어도 1일, 3일, 1주, 2주 또는 4주 동안 보관 후 30% 이하의 고분자량 중, 예컨대 25% 이하, 예컨대 20% 이하, 예컨대 18% 이하, 예컨대 17% 이하, 예컨대 16% 이하, 예컨대 15% 이하, 예컨대 10% 이하, 예컨대 8% 이하, 예컨대 6% 이하, 예컨대 4% 이하의 고분자량 중(크기 배제 크로마토그래피 또는 유사한 적합한 기술에 의해 측정된 바와 같이, 조성물 중 본 발명의 조작된 이량체 단백질의 총 중량 기준)을 포함한다.

[0098] 본원에 사용된 바와 같이, 고분자량 중은 이량체 단백질보다 더 큰 겔보기 분자량을 갖는 단백질 응집의 결과인 것이다.

[0099] 하나의 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 요법에 사용하기 위한 조성물이다. 하나의 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 약제학적 조성물이다.

[0100] 하나의 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 세린 프로테아제 발현 또는 활성을 억제하거나 하향 조절하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같은 수용액 조성물을 상기 대상체에게 투여

하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비정상적인 세린 프로테아제 발현 또는 활성은 염증성 질환 또는 질병 또는 감염 위험과 관련된다. 일부 실시양태에서, 염증성 질환 또는 질병은 하기로부터 선택된다: 알파-1 항트립신(AAT) 결핍증, 폐기종, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 급성 호흡곤란 증후군(ARDS), 알레르기성 천식, 낭포성 섬유증, 폐암, 허혈-재관류 손상, 심장 이식 후 허혈/재관류 손상, 심근경색, 류마티스성 관절염, 패혈성 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 건선, I형 및/또는 II형 당뇨병, 폐렴, 패혈증, 이식편 숙주병(GVHD), 상처 치유, 전신성 홍반성 루푸스, 및 다발성 경화증.

[0101] 하나의 실시양태에서, 감염의 위험은 세균 감염, 진균 감염 및 바이러스 감염으로부터 선택되는 감염의 위험이다.

[0102] 하나의 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 세린 프로테아제 발현 또는 활성과 관련된 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 바와 같은 수용액 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 감염의 위험을 감소시키면서 염증 또는 염증성 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같은 수용액 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 감염 위험을 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 수용액 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0103] 하나의 실시양태에서, 인간 세르핀 폴리펩타이드가 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래될 때, 이를 필요로 하는 대상체에서 AAT 결핍 증상을 치료하거나 완화시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같은 수용액 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0104] 하나의 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 세린 프로테아제 발현 또는 활성과 관련된 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법에 사용하기 위한 본원에 기술된 수용액 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 감염의 위험을 감소시키면서 염증 또는 염증성 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법에 사용하기 위한 본원에 기술된 바와 같은 수용액 조성물이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 감염 위험을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 본원에 기술된 수용액 조성물이 제공된다.

[0105] 하나의 실시양태에서, 인간 세르핀 폴리펩타이드가 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래되는 경우, 이를 필요로 하는 대상체에서 AAT 결핍 증상을 치료하거나 완화시키는 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 수용액 조성물이 제공된다.

[0106] 하나의 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 세린 프로테아제 발현 또는 활성과 관련된 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기술된 수용액 조성물의 용도가 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 감염의 위험을 감소시키면서 염증 또는 염증성 질환 또는 질병의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기술된 수용액 조성물의 용도가 제공된다. 다른 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 감염의 위험을 감소시키기 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기술된 바와 같은 수용액 조성물의 용도가 제공된다.

[0107] 하나의 실시양태에서, 인간 세르핀 폴리펩타이드가 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래되는 경우, 이를 필요로 하는 대상체에서 AAT 결핍의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기술된 수용액 조성물의 용도가 제공된다.

[0108] 적합하게는, 대상체는 인간이다.

[0109] 적합하게는, 염증성 질환 또는 질병은 하기로부터 선택된다: 알파-1 항트립신(AAT) 결핍증, 폐기종, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 급성 호흡곤란 증후군(ARDS), 알레르기성 천식, 낭포성 섬유증, 폐암, 허혈-재관류 손상, 심장 이식 후 허혈/재관류 손상, 심근경색, 류마티스성 관절염, 패혈성 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 건선, I형 및/또는 II형 당뇨병, 폐렴, 패혈증, 이식편대숙주병(GVHD), 상처 치유, 전신성 홍반성 루푸스 및 다발성 경화증.

[0110] 적합하게는, 감염은 세균 감염, 진균 감염 및 바이러스 감염으로부터 선택된다.

[0111] 조성물, 예를 들어, 정맥내 투여를 위한 것들은 투여 전에 희석을 위한 농축액으로 제조될 수 있다.

[0112] 수용액 조성물과 관련하여 전술한 모든 실시양태는 본 발명의 방법 및 용도에 동일하게 적용된다.

- [0113] 예를 들어 플라스틱 또는 유리로 제조된 용기가 또한 제공되며, 본 명세서에 기술된 바와 같은 조성물의 1회 용량 또는 복수 용량을 함유한다. 용기는 예를 들어 바이알, 미리 채워진 주사기, 미리 채워진 주입 백 또는 주사 장치와 함께 사용하기 위한 교체 가능한 항목으로 설계된 카트리지가 될 수 있다.
- [0114] 본 발명의 조성물은 주입 또는 주사, 특히 정맥내 주입, 정맥내 주사, 피하 주사 또는 근육내 주사를 위해 적합하게 포장될 수 있다.
- [0115] 본 발명의 조성물은 정맥내 주입을 위한 농축액으로서 바이알에 적합하게 포장될 수 있다. 사용하기 전에 농축액을 바이알에서 꺼내 식염수, 텍스트로스 용액 또는 주사용수와 같은 적절한 희석제가 들어 있는 주입 백에 희석한다. 희석된 조성물은 이어서 특정 주입 속도(예를 들어, 8 내지 16 ml/분)로 정맥내 주입에 의해 투여된다.
- [0116] 본 발명의 양태는 주사바늘과 함께 본 발명의 조성물의 1회 용량 또는 복수 용량을 함께 함유하는 용기를 포함하는 단일 또는 다중 사용을 위한 주사 또는 주입 장치, 특히 피하 또는 근육내 주사 또는 주입에 적합한 장치이다. 하나의 실시양태에서, 용기는 복수의 용량을 포함하는 교체 가능한 카트리지이다. 하나의 실시양태에서, 주사 장치는 펜 형태이다. 하나의 실시양태에서, 주사 장치는 미리 채워진 주사기 형태이다. 하나의 실시양태에서, 주사 또는 주입 장치는 펌프 또는 다른 작동 가능한 주사 또는 주입 장치의 형태이다.
- [0117] 본 발명에 따른 조성물은 본원에 기재된 바와 같이 우수한 물리적 및 화학적 안정성을 가질 것으로 예상된다.
- [0118] **서열 목록의 설명**
- [0119] 서열번호: 1은 전장 인간 AAT 폴리펩타이드 서열이다.
- [0120] 서열번호: 2는 전장 인간 AAT 폴리펩타이드 서열이다.
- [0121] 서열번호: 3은 AAT 단백질의 반응성 부위 루프 부분이다.
- [0122] 서열번호: 4는 AAT 단백질의 반응성 부위 루프 부분이다.
- [0123] 서열번호: 5는 AAT 단백질의 반응성 부위 루프 부분이다.
- [0124] 서열번호: 6은 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0125] 서열번호: 7은 N-말단에 힌지 영역을 포함하는 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0126] 서열번호: 8은 잔기 M252, T256 및 M428에서 돌연변이를 갖는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0127] 서열번호: 9는 잔기 M252, T256 및 M428에 돌연변이가 있는, N-말단에 힌지 영역을 포함하는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0128] 서열번호: 10은 잔기 G236이 결실된 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0129] 서열번호: 11은 N-말단에 힌지 영역을 포함하는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열이며, 여기서 잔기 G236은 결실된다.
- [0130] 서열번호: 12는 잔기 L234 및 L235에서 돌연변이를 갖는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0131] 서열번호: 13은 N-말단에 힌지 영역을 포함하고 잔기 L234 및 L235에 돌연변이를 갖는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0132] 서열번호: 14는 잔기 G236에 결실이 있고 잔기 L234 및 L235에 돌연변이가 있는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0133] 서열번호: 15는 N-말단에 힌지 영역을 포함하는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열이며, 잔기 G236에 결실이 있고 잔기 L234 및 L235에 돌연변이가 있다.
- [0134] 서열번호: 16은 잔기 G236에 결실이 있고 잔기 L234, L235, M252, T256 및 M428에 돌연변이가 있는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0135] 서열번호: 17은 N-말단에 힌지 영역을 포함하는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열이며, 잔기 G236에 결실이 있고 잔기 L234, L235, M252, T256 및 M428에 돌연변이가 있다.
- [0136] 서열번호: 18은 인간 IgG2 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0137] 서열번호: 19는 잔기 G236에 결실이 있고 잔기 M252, T256 및 M428에 돌연변이가 있는 변형된 IgG2 Fc 폴리펩타이드 서열이다.

이드 서열이다.

- [0138] 서열번호: 20은 인간 IgG3 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0139] 서열번호: 21은 잔기 M252, T256 및 M428에서 돌연변이를 갖는 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0140] 서열번호: 22는 잔기 G236에 결실이 있는 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0141] 서열번호: 23은 잔기 L234 및 L235에서 돌연변이를 갖는 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0142] 서열번호: 24는 잔기 G236에 결실이 있고 잔기 L234 및 L235에 돌연변이가 있는 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0143] 서열번호: 25는 잔기 G236에 결실이 있고 잔기 L234, L235, M252, T256 및 M428에 돌연변이가 있는 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0144] 서열번호: 26은 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0145] 서열번호: 27은 N-말단에 힌지 영역을 포함하는 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0146] 서열번호: 28은 잔기 M252, T256 및 M428에서 돌연변이를 갖는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0147] 서열번호: 29는 N-말단에 힌지 영역을 포함하고 잔기 M252, T256 및 M428에서 돌연변이를 갖는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0148] 서열번호: 30은 잔기 G236에서 결실이 있는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0149] 서열번호: 31은 N-말단에 힌지 영역을 포함하고 잔기 G236에서 결실이 있는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0150] 서열번호: 32는 잔기 L235에 돌연변이가 있는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0151] 서열번호: 33은 N-말단에 힌지 영역을 포함하고 잔기 L235에 돌연변이가 있는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0152] 서열번호: 34는 잔기 L234 및 L235에서 돌연변이를 갖는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0153] 서열번호: 35는 N-말단에 힌지 영역을 포함하고 잔기 L234 및 L235에 돌연변이를 갖는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0154] 서열번호: 36은 잔기 S228에서 돌연변이를 갖는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0155] 서열번호: 37은 N-말단에 힌지 영역을 포함하고 잔기 S228 및 L235에 돌연변이를 갖는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0156] 서열번호: 38은 N-말단에 힌지 영역을 포함하고 잔기 S228, L235 및 M252에 돌연변이를 갖는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0157] 서열번호: 39는 N-말단에 힌지 영역을 포함하고 잔기 S228, L235 및 M428에 돌연변이를 갖는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0158] 서열번호: 40은 N-말단에 힌지 영역을 포함하고 잔기 S228, L235, M252 및 M428에 돌연변이를 갖는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0159] 서열번호: 41은 잔기 L235, M252, T256 및 M428에서 돌연변이를 갖는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0160] 서열번호: 42는 N-말단에 힌지 영역을 포함하고 잔기 L235, M252, T256 및 M428에 돌연변이를 갖는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0161] 서열번호: 43은 N-말단에 힌지 영역을 포함하고 잔기 S228, L235, M252, T256 및 M428에 돌연변이를 갖는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열이다.
- [0162] 서열번호: 44는 인간 IgM Fc 폴리펩타이드이다.
- [0163] 서열번호: 45는 서열번호: 1 및 서열번호: 6을 포함하는 AAT 폴리펩타이드 - IgG-Fc 폴리펩타이드 융합 단백질이다.

- [0164] 서열번호: 46은 서열번호: 1 및 서열번호: 18을 포함하는 AAT 폴리펩타이드 - IgG-Fc 폴리펩타이드 융합 단백질이다.
- [0165] 서열번호: 47은 서열번호: 48 및 서열번호: 6을 포함하는 AAT 폴리펩타이드 - IgG-Fc 폴리펩타이드 융합 단백질이다.
- [0166] 서열번호: 48은 AAT 폴리펩타이드이다.
- [0167] 서열번호: 49는 서열번호: 48 및 서열번호: 18을 포함하는 AAT 폴리펩타이드 - IgG-Fc 폴리펩타이드 융합 단백질이다.
- [0168] 서열번호: 50은 서열번호: 51 및 서열번호: 18을 포함하는 AAT 폴리펩타이드 - IgG-Fc 폴리펩타이드 융합 단백질이다.
- [0169] 서열번호: 51은 AAT 폴리펩타이드이다.
- [0170] 서열번호: 52는 서열번호: 1 및 서열번호: 6을 포함하는 AAT 폴리펩타이드 - IgG-Fc 폴리펩타이드 융합 단백질이다.
- [0171] 서열번호: 53은 서열번호: 2 및 서열번호: 17을 포함하는 AAT 폴리펩타이드 - IgG-Fc 폴리펩타이드 융합 단백질이다.
- [0172] 서열번호: 54는 서열번호: 2 및 서열번호: 43을 포함하는 AAT 폴리펩타이드 - IgG-Fc 폴리펩타이드 융합 단백질이다.
- [0173] 서열번호: 55는 서열번호: 51 및 서열번호: 7을 포함하는 AAT 폴리펩타이드 - IgG-Fc 폴리펩타이드 융합 단백질이다.
- [0174] 서열번호: 56은 서열번호: 48 및 서열번호: 40을 포함하는 AAT 폴리펩타이드 - IgG4-Fc 폴리펩타이드 융합 단백질이다.
- [0175] 본 발명의 조작된 이량체 단백질의 각각의 단량체는 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드에 작동가능하게 연결된 적어도 하나의 인간 세르핀 폴리펩타이드(예를 들어, 1개 또는 2개)를 포함한다.
- [0176] 본원에서 사용되는 "작동 가능하게 연결된"은 연속적인 폴리펩타이드 사슬의 일부로서, 즉 융합 단백질로서 연결된 것을 의미한다. 그러한 조작된 단백질은 재조합 공학 기술에 의해 제조될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "작동가능하게 연결된"은 또한 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드와 융합된 적어도 하나의 인간 세르핀 폴리펩타이드가 세린 프로테아제 활성을 억제하는 측면에서 기능적임을 의미한다.
- [0177] 하나의 실시양태에서, 인간 세르핀 폴리펩타이드는 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래된다.
- [0178] 하나의 실시양태에서, 이량체 단백질의 각각의 단량체는 하나의 인간 세르핀 폴리펩타이드를 포함한다.
- [0179] 하나의 실시양태에서, 조작된 이량체 단백질의 각각의 단량체는 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드 및 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드로부터 선택된 적어도 하나(예를 들어, 하나)의 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 상기 적어도 하나의 폴리펩타이드는 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드의 N-말단에 작동가능하게 연결된다.
- [0180] 예를 들어, 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래된 각각의 폴리펩타이드는 서열번호: 1 또는 2의 서열을 갖는다.
- [0181] 예를 들어, 인간 알파-1 항트립신(AAT)이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래된 각각의 폴리펩타이드는 서열번호: 1의 서열을 갖는다. 예를 들어, 알파-1 항트립신(AAT)이거나 인간 AAT 폴리펩타이드에서 유래되는 각각의 폴리펩타이드는 서열번호: 1의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.

[0182] 일부 실시양태에서, 전장 인간 AAT 폴리펩타이드 서열은 다음의 아미노산 서열을 갖는다:

```
1  EDPQGDAQK TDTSHHDQDH PTFNKITPNL AEFAFSLYRQ LAHQSNSTNI FFSPVSIATA
61  FAMLSTGKA DTHDEILEGL NFNLTETPEA QIHEGFQELL RTLNQPDSQL QLTGNGFLFL
121 SEGKLVDFK LEDVKKLYHS EAFTVNFGDT EEAKKQINDY VEKGTQKIV DLVKELDRDT
181 VFALVNYIFF KGKWERPFV KDTEEDFHV DQVTVKVPV MKRLGMFNIQ HCKKLSSWVL
241 LMKYLGDATA IFFLPDEGKL QHLENELTHD IITKFLNED RRSASLHLPK LSITGTYDLK
```

[0183]

```
301 SVLGQLGITK VFSNGADLSG VTEEAPLKLS KAVHKAVLTI DEKGTEAAGA MFLEAIPMSI
361 PPEVKFNKPF VFLMIEQNTK SPLFMGKVVN PTQK (서열번호: 1)
```

[0184]

[0185] 예를 들어, 인간 알파-1 항트립신(AAT)이거나 인간 AAT 폴리펩타이드로부터 유래된 각각의 폴리펩타이드는 서열 번호: 2의 서열을 갖는다. 예를 들어, 인간 알파-1 항트립신(AAT)이거나 인간 AAT 폴리펩타이드에서 유래되는 각각의 폴리펩타이드는 서열번호: 2의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.

[0186] 일부 실시양태에서, 전장 인간 AAT 폴리펩타이드 서열은 다음의 아미노산 서열을 갖는다:

```
1  EDPQGDAQK TDTSHHDQDH PTFNKITPNL AEFAFSLYRQ LAHQSNSTNI FFSPVSIATA
61  FAMLSTGKA DTHDEILEGL NFNLTETPEA QIHEGFQELL RTLNQPDSQL QLTGNGFLFL
121 SEGKLVDFK LEDVKKLYHS EAFTVNFGDT EEAKKQINDY VEKGTQKIV DLVKELDRDT
181 VFALVNYIFF KGKWERPFV KDTEEDFHV DQVTVKVPV MKRLGMFNIQ HCKKLSSWVL
241 LMKYLGDATA IFFLPDEGKL QHLENELTHD IITKFLNED RRSASLHLPK LSITGTYDLK
301 SVLGQLGITK VFSNGADLSG VTEEAPLKLS KAVHKAVLTI DEKGTEAAGA MFLEAIPMSI
361 PPEVKFNKPF VFLMIEQNTK SPLFMGKVVN PTQK (서열번호: 2)
```

[0187]

[0188] 예를 들어, 인간 알파-1 항트립신(AAT)이거나 인간 AAT 폴리펩타이드 서열로부터 유래된 각각의 폴리펩타이드는 GenBank 수탁번호 AAB59495.1, CAJ15161.1, P01009.3, AAB59375.1, AAA51546.1, CAA25838.1, NP_001002235.1, CAA34982.1, NP_001002236.1, NP_000286.3, NP_001121179.1, NP_001121178.1, NP_001121 177.1, NP_001121176.16, NP_001121175.1, NP_001121174 .1, NP_001121172.1, 및/또는 AAA51547.1에 제시된 서열을 갖는다.

[0189] 예를 들어, 인간 알파-1 항트립신(AAT) 폴리펩타이드인 각각의 폴리펩타이드는 서열번호: 3, 4 및 5의 서열 중 어느 하나에 따른 반응성 루프 서열을 포함한다.

[0190] 일부 실시양태에서, AAT 단백질의 반응성 부위 루프 부분은 적어도 아미노산 서열: GTEAAGAMFLEAIPMSIPPEVKFNK (서열번호: 3)를 포함한다. 일부 실시양태에서, AAT 단백질의 반응성 부위 루프 부분은 적어도 아미노산 서열: GTEAAGAEFLEAIPMSIPPEVKFNK(서열번호: 4)를 포함한다. 일부 실시양태에서, AAT 단백질의 반응성 부위 루프 부분은 적어도 아미노산 서열: GTEAAGALFLEAIPMSIPPEVKFNK(서열번호: 5)를 포함한다.

[0191] 하나의 실시양태에서, 상기 폴리펩타이드는 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드를 포함하거나 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드는 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드이다. 일부 실시양태에서 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열은 다음의 아미노산 서열을 갖는다:

```
1  APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK
61  PREEQYNSTY RVVSVLTIVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
121 LPPSRDELTK NVQSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL
181 TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK (서열번호: 6)
```

[0192]

[0193]

일부 실시양태에서, 상기 폴리펩타이드는 폴리펩타이드의 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 여기서 Fc 폴리펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함한다:

```
1 DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD
61 GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
121 GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
181 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPGK (서열번호: 7)
```

[0194]

[0195]

본 발명의 폴리펩타이드가 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 일부 실시양태에서, 상기 폴리펩타이드의 Fc 폴리펩타이드는 서열번호: 6 또는 7의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.

[0196]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 융합 단백질의 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 6의 잔기 22, 26, 및 198 또는 상기 서열번호: 7의 잔기 32, 36, 및 208에 해당하는 잔기 M252, T256 및 M428에서의 돌연변이를 포함하며, 다음의 아미노산 서열을 가지며, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

```
1 APELLGGPSV FLFPPKPKDT L[ ]ISRD[ ]PEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
121 LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL
181 TVDKSRWQQG NVFSCSV[ ]HE ALHNHYTQKS LSLSPGK (서열번호: 8)
```

[0197]

[0198]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 융합 단백질의 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 6의 잔기 22, 26 및 198 또는 서열번호: 7의 잔기 32, 36 및 208에 해당하는 잔기 M252, T256 및 M428에서 돌연변이를 포함하며, 융합 단백질은 적어도 다음의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

```
1 DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT L[ ]ISRD[ ]PEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD
61 GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
121 GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS
181 DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSV[ ]HE ALHNHYTQKS LSLSPGK (서열번호: 9)
```

[0199]

[0200]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 융합 단백질의 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 변형된 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함하며, 여기서 상기 제시된 서열번호: 6의 잔기 6 또는 서열번호: 7의 잔기 16에 해당하는 잔기 G236은 결실되고 다음의 아미노산 서열을 갖는다:

```
1 APELLGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
61 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPA IEKTISKAKG QPREPQVYTL
121 PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPDSIAVEW ESNQQPENNY KTTTPVLDSG GSFFLYSKLT
181 VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK (서열번호: 10)
```

[0201]

[0202]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 융합 단백질의 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 변형된 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함하며, 여기서 상기 제시된 서열번호: 6의 잔기 6 또는 서열번호: 7의 잔기 16에 해당하는 잔기 G236은 결실되고, 상기

융합 단백질은 적어도 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

```

1 DKHTTCPPCP APELLGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
61 VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG
121 QPREPQVYTL PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD
181 GSFFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK (서열번호: 11)

```

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 상기 융합 단백질의 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 6의 잔기 4 및 5 또는 서열번호: 7의 잔기 14 및 15에 해당하는 잔기 L234 및 L235에서의 돌연변이를 포함하고, 돌연변이된 아미노산 잔기가 박스로 표시된 다음 아미노산 서열을 갖는다:

```

1 APE[VA]GGPSV FLFPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT
121 LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDG DGSFFFLYSKL
181 TVDKSRWQQG NVFSCSVMEH ALHNHYTQKS LSLSPGK (서열번호: 12)

```

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 상기 폴리펩타이드의 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 6의 잔기 4 및 5 또는 서열번호: 7의 잔기 14 및 15에 해당하는 잔기 L234 및 L235에서의 돌연변이를 포함하며, 상기 융합 단백질은 적어도 다음의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

```

1 DKHTTCPPCP APE[VA]GGPSV FLFPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD
61 GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK
121 GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDG
181 DGSFFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMEH ALHNHYTQKS LSLSPGK (서열번호: 13)

```

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 잔기 G236에서의 결실 및 잔기 L234 및 L235에서의 돌연변이를 포함하고, 상기 융합 단백질은 적어도 다음 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

```

1 APE[VA]GPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
61 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL
121 PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFFLYSKLT
181 VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK (서열번호: 14)

```

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 잔기 G236에서의 결실 및 잔기 L234 및 L235에서의 돌연변이를 포함하고, 다음 아미노산 서열을 가지며, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

```

1 DKHTTCPPCP APE[VA]GPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG
61 VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKAKG
121 QPREPQVYTL PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD
181 GSFFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK (서열번호: 15)

```

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 잔기 G236에서의 결실 및 잔기 L234, L235, M252, T256 및 M428에서의 돌연변

이를 포함하며, 상기 융합 단백질은 적어도 다음의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

[0213]

1 APEVAGPSVF LFPPKPKDTL IISRDEVTVC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP

61 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKLPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL

121 PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPDSIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSG GSFFLYSKLT

[0214]

181 VDKSRWQQGN VFSCSVHEA LHNHYTQKSL SLSPGK (서열번호: 16)

[0215]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 잔기 G236에서의 결실 및 잔기 L234, L235, M252, T256 및 M428에서의 돌연변이를 포함하며, 다음의 아미노산 서열을 가지고, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 DKTHTCPPEP APEVAGPSVF LFPPKPKDTL IISRDEVTVC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG

61 VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKLPAP IEKTISKAKG

121 QPREPQVYTL PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPDSIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSG

[0216]

181 GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVHEA LHNHYTQKSL SLSPGK (서열번호: 17)

[0217]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG1 Fc 폴리펩타이드는 서열번호: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 변형된 인간 IgG1 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0218]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 Fc 폴리펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG2 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함한다:

1 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTVC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP

61 REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNAKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL

121 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPDSIAVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSG GSFFLYSKLT

[0219]

181 VDKSRWQQGN VFSCSVHEA LHNHYTQKSL SLSPGK (서열번호: 18)

[0220]

본 발명의 융합 단백질이 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 일부 실시양태에서, 상기 융합 단백질의 Fc 폴리펩타이드는 서열번호: 18의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG2 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0221]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG2 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG2 Fc 폴리펩타이드는 잔기 G236에서의 결실 및 잔기 M252, T256 및 M428에서의 돌연변이를 포함하며, 하기 아미노산 서열을 가지고, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 APPVAGPSVF LFPPKPKDTL IISRDEVTVC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP

61 REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNAKLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL

121 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPDSIAVEW ESNGQPENNY KTTTPMLDSG GSFFLYSKLT

[0223]

181 VDKSRWQQGN VFSCSVHEA LHNHYTQKSL SLSPGK (서열번호: 19)

[0224]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 Fc 폴리펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG3 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함한다:

1 APELLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFKWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQYNSTF RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
121 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESSGQPENN YNTTPPMLDS DGSFFFLYSKL
181 TVDKSRWQQG NIFSCSVME ALHNRFTQKS LSLSPGK (서열번호: 20)

[0225]

[0226]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 Fc 폴리펩타이드는 서열번호: 20의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG3 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0227]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드는 잔기 M252, T256 및 M428에서의 돌연변이를 포함하며, 다음 아미노산 서열을 가지며, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 APELLGGPSV FLFPPKPKDT L[ISR]PEVT CVVVDVSHED PEVQFKWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQYNSTF RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
121 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESSGQPENN YNTTPPMLDS DGSFFFLYSKL
181 TVDKSRWQQG NIFSCSV[HE] ALHNRFTQKS LSLSPGK (서열번호: 21)

[0228]

[0229]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드는 변형된 인간 IgG3 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함하며, 여기서 상기 제시된 서열 번호: 20의 잔기 6에 해당하는 잔기 G236은 결실되었고 다음의 아미노산 서열을 갖는다:

1 APELLGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFKWYVDG VEVHNAKTKP
61 REEQYNSTFR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPA IEKTISKTKG QPREPQVYTL
121 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESSGQPENNY NTPPMLDSD GSFFFLYSKLT
181 VDKSRWQQGN IFSCSVMEHA LHNRFQKSL SLSPGK (서열번호: 22)

[0230]

[0231]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 20의 잔기 4 및 5에 해당하는 잔기 L234 및 L235에서의 돌연변이를 포함하며, 다음 아미노산 서열을 가지며, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 APE[VA]GGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFKWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQYNSTF RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT
121 LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESSGQPENN YNTTPPMLDS DGSFFFLYSKL
181 TVDKSRWQQG NIFSCSVME ALHNRFTQKS LSLSPGK (서열번호: 23)

[0232]

[0233]

본 발명의 융합 단백질이 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 일부 실시양태에서, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드는 잔기 G236에서의 결실 및 잔기 L234 및 L235에서의 돌연변이를 포함하고 하기 아미노산 서열을 갖는다:

1 APE[VA]GPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFKWYVDG VEVHNAKTKP
61 REEQYNSTFR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPA IEKTISKTKG QPREPQVYTL
121 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESSGQPENNY NTPPMLDSD GSFFFLYSKLT
181 VDKSRWQQGN IFSCSVMEHA LHNRFQKSL SLSPGK (서열번호: 24)

[0234]

[0235]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드는 잔기 G236에서의 결실 및 잔기 L234, L235, M252, T256 및 M428에서의 돌연변이를 포함하고, 다음 아미노산 서열을 갖는다:

1 APE[VA]GPSVF LFPPKPKDTL [I]ISR[D]PEVTC VVVDVSHEDP EVQFKWYVDG VEVHNAKTKP
61 REEQYNSTFR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL
121 PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPDSIAVEW ESSGQPENNY NTPPMLDSD GSFFLYSKLT
181 VDKSRWQQGN IFSCSV[HEA LHNRTQKSL SLSPGK (서열번호: 25)

[0236]

[0237]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG3 Fc 폴리펩타이드는 서열번호: 21, 22, 23, 24, 또는 25의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 변형된 인간 IgG3 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0238]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 Fc 폴리펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함한다:

[0239]

1 APEFLGGPSV FLFPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
121 LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPDSIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL
181 TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (서열번호: 26)

[0240]

[0241]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 Fc 폴리펩타이드는 융합 단백질의 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 여기서 Fc 폴리펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함한다:

1 ESKYGPPCPS CPAPEFLGGP SVFLFPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPDSIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL
181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFCFSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (서열번호: 27)

[0242]

[0243]

일부 실시양태에서, 본 발명의 융합 단백질이 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 경우, 상기 융합 단백질의 Fc 폴리펩타이드는 서열번호: 26 또는 27의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드를 포함한다.

[0244]

본 발명의 융합 단백질이 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 일부 실시양태에서, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 26의 잔기 22, 26, 및 19 또는 서열번호: 27의 잔기 34, 38 및 210에 해당하는 잔기 M252, T256 및 M428에서의 돌연변이를 포함하며, 다음 아미노산 서열을 가지고, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 APEFLGGPSV FLFPKPKDT L[I]ISR[D]PEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
121 LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPDSIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL
181 TVDKSRWQEG NVFSCSV[HE ALHNHYTQKS LSLSLGK (서열번호: 28)

[0245]

[0246]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 26의 잔기 22, 26 및 197 또는 서열번호: 27의 잔기 34, 38 및 210에 해당하는 잔기 M252, T256 및 M428에서 돌연변이를 포함하며, 상기 융합 단백질은 적어도 하기 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

[0247]

1 ESKYGPPCPS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLIISRPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPVVL
181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSV HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (서열번호: 29)

[0248]

[0249]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함하며, 여기서 상기 제시된 서열 번호: 26의 잔기 6 또는 서열번호: 27의 잔기 19에 해당하는 잔기 G236은 결실되고 다음의 아미노산 서열을 갖는다:

1 APEFLGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP
61 REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL
121 PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESGQPENNY KTPPVLDSD GSFFLYSRLT
181 VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLGLK (서열번호: 30)

[0250]

[0251]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함하며, 여기서 상기 제시된 서열번호: 26의 잔기 6 또는 서열번호: 27의 잔기 19에 해당하는 잔기 G236은 결실되고, 상기 융합 단백질은 적어도 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

1 ESKYGPPCPS CPAPEFLGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSQE DPEVQFNWYV
61 DGVEVHNAKT KPREEQFNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP SSIEKTISKA
121 KGQPREPQVY TLPPSQEEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTPPVLD
181 SDGSFFLYSR LTVDKSRWQE GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLGLK (서열번호: 31)

[0252]

[0253]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 26의 잔기 5 또는 서열번호: 27의 잔기 17에 해당하는 잔기 L235에서의 돌연변이를 포함하며, 다음의 아미노산 서열을 가지며, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 APEF[□]GGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
121 LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSD DGSFFLYSRL
181 TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (서열번호: 32)

[0254]

[0255]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 26의 잔기 5 또는 서열번호: 27의 잔기 17에 해당하는 잔기 L235에서의 돌연변이를 포함하고, 상기 융합 단백질은 적어도 다음의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 ESKYGPPCPSP CPAPEFEGGPP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (서열번호: 33)

[0256]

[0257]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 26의 잔기 4 및 5 또는 서열번호: 27의 잔기 16 및 17에 해당하는 잔기 L234 및 L235에서의 돌연변이를 포함하고, 다음의 아미노산 서열을 가지며, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 APEVAGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
121 LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLD SGSFFLYSRL
181 TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (서열번호: 34)

[0258]

[0259]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 26의 잔기 4 및 5 또는 서열번호: 27의 잔기 16 및 17에 상응하는 잔기 L234 및 L235에서의 돌연변이를 포함하며, 상기 융합 단백질은 적어도 다음의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 ESKYGPPCPSP CPAPEVAGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (서열번호: 35)

[0260]

[0261]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 27의 잔기 10에 해당하는 잔기 S228에서의 돌연변이를 포함하며, 다음 아미노산 서열을 가지고, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 ESKYGPPCPSP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (서열번호: 36)

[0262]

[0263]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 27의 잔기 10 및 17에 해당하는 잔기 S228 및 L235에서의 돌연변이를 포함하며, 상기 융합 단백질은 적어도 다음의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 ESKYGPPCPSP CPAPEFEGGPP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
181 DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (서열번호: 37)

[0264]

[0265]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 27의 잔기 10, 17 및 34에 해당하는 잔기 S228, L235 및 M252에서의 돌연변이를 포함하며, 상기 융합 단백질은 적어도 다음의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 ESKYGPPCP[**P**] CPAPEF[**E**]GGP SVFLFPPKPK DTL[**Y**]ISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
181 DSDGSFFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSV[**Q**] HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (서열번호: 38)

[0266]

[0267]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 27의 잔기 10, 17 및 34에 해당하는 잔기 S228, L235 및 M428에서의 돌연변이를 포함하며, 상기 융합 단백질은 적어도 다음의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 ESKYGPPCP[**P**] CPAPEF[**E**]GGP SVFLFPPKPK DTL[**M**]ISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
181 DSDGSFFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSV[**Q**] HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (서열번호: 39)

[0268]

[0269]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 27의 잔기 10, 17, 34 및 210에 해당하는 잔기 S228, L235, M252 및 M428에서의 돌연변이를 포함하며, 상기 융합 단백질은 적어도 다음의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 ESKYGPPCP[**P**] CPAPEF[**E**]GGP SVFLFPPKPK DTL[**Y**]ISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
181 DSDGSFFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSV[**Q**] HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (서열번호: 40)

[0270]

[0271]

[0272]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 상기에 제시된 서열번호: 26의 잔기 5, 22, 26, 및 197 또는 서열번호: 27의 잔기 17, 34, 38 및 210에 해당하는 잔기 L235, M252, T256 및 M428에서의 돌연변이를 포함하며, 다음의 아미노산 서열을 가지고, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 APEF[**E**]GGPSV FLFPPKPKDT L[**I**]ISR[**D**]PEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK
61 PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT
121 LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFFLYSRL
181 TVDKSRWQEG NVFSCSV[**Q**]HE ALHNHYTQKS LSLSLGK (서열번호: 41)

[0273]

[0274]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 26의 잔기 5, 22, 26 및 197 또는 서열번호: 27의 잔기 17, 34, 38 및 210에 해당하는 잔기 L235, M252, T256 및 M428에서의 돌연변이를 포함하며, 상기 융합 단백질은 적어도 다음의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 ESKYGPPCPSP CPAPEFEGGPP SVFLFPPKPK DTLISRDE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL
181 DSDGSFFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVL HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (서열번호: 42)

[0275]

[0276]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드의 N-말단에 결합된 힌지 영역을 포함하고, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 상기 제시된 서열번호: 27의 잔기 10, 17, 34, 38 및 210에 해당하는 잔기 S228, L235, M252, T256, 및 M428에서의 돌연변이를 포함하며, 상기 융합 단백질은 적어도 다음의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 돌연변이된 아미노산 잔기는 박스로 표시된다:

1 ESKYGPPCPSP CPAPEFEGGPP SVFLFPPKPK DTLISRDE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY
61 VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK
121 AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL
181 DSDGSFFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVL HEALHNHYTQ KSLSLSLGK (서열번호: 43)

[0277]

[0278]

본 발명의 융합 단백질이 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드를 포함하는 일부 실시양태에서, 상기 융합 단백질의 변형된 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 서열번호: 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 또는 43의 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드 서열을 포함한다.

[0279]

예를 들어, 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드는 서열번호: 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 또는 43의 서열을 갖는 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드이다.

[0280]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 상기 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 위치 S228, L235, M252, T256 및 M428에서의 돌연변이를 포함한다.

[0281]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 상기 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 서열번호: 27, 36 또는 37의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 상기 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 위치 M252(서열번호: 27의 잔기 34) 및/또는 위치 M428(서열번호: 27의 잔기 210)에서의 돌연변이를 포함한다.

[0282]

하나의 실시양태에서, 상기 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드는 위치 T256(서열번호: 27의 잔기 38)에서의 돌연변이를 추가로 포함한다.

[0283]

일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩타이드는 Fc 폴리펩타이드를 포함하고, 상기 융합 단백질의 Fc 폴리펩타이드는 하기 아미노산 서열을 갖는 인간 IgM Fc 폴리펩타이드 서열을 포함한다:

1 IAELPPKVSF VFPFRDGGFG NPRKSKLICQ ATGFSRQIQ VSWLREGKQV GSGVTDDQVQ
61 AEAKESGPTT YKVTSTLTIK ESDWLQSMF TCRVDHRLT FQQNASSMCV PDQDTAIRVF
121 AIPPSFASIF LTKSTKLTLCL VTDLTYYDSV TISWTRQNGE AVKTHTNISE SHPNATFSAV
181 GEASICEDDW NSGERFTCTV THTDLPSPK QTISRPKG (서열번호: 44)

[0284]

[0285]

하나의 실시양태에서, 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드는 변형된 인간 IgG4 Fc 폴리펩타이드이다.

[0286]

하나의 실시양태에서, 이량체 단백질의 각 단량체는 서열번호: 45의 서열을 갖는다. 아래에 나타낸 바와 같이, 융합 단백질의 AAT 폴리펩타이드 부분은 밑줄이 그어져 있고(서열번호: 1), 융합 단백질의 IgG-Fc 폴리펩타이드 부분은 이탤릭체이다(서열번호: 6).

EDPQGDAQAQKTDTSHHDDHPTFNKITPNLAEEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFA
MLSLGKADTHDEILEGLNFNLTETPEAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
KLVDKFLEDVKKLYHSEAFVTNFGDTEEAQKQINDYVEKGTQGKIVDLVKELDRDRTVFALVN

YIFFKGKWERPFVEKDTTEEDFHVDQVTTVKVPMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
TAIFFLPDEGKLQHLLENELTHDIIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTYDLKSVLGQLGITK
VFSNGADLSGVTEEAAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGAMFLEAIPMSIPPEVKFNKPFVF
LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK (서열번호: 45)

하나의 실시양태에서, 이량체 단백질의 각 단량체는 서열번호: 46의 서열을 갖는다. 아래에 나타난 바와 같이, 융합 단백질의 AAT 폴리펩타이드 부분은 밑줄이 그어져 있고(서열번호: 1), 융합 단백질의 IgG-Fc 폴리펩타이드 부분은 이탤릭체이다(서열번호: 18).

EDPQGDAQAQKTDTSHHDDHPTFNKITPNLAEEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFA
MLSLGKADTHDEILEGLNFNLTETPEAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
KLVDKFLEDVKKLYHSEAFVTNFGDTEEAQKQINDYVEKGTQGKIVDLVKELDRDRTVFALVN
YIFFKGKWERPFVEKDTTEEDFHVDQVTTVKVPMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
TAIFFLPDEGKLQHLLENELTHDIIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTYDLKSVLGQLGITK
VFSNGADLSGVTEEAAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGAMFLEAIPMSIPPEVKFNKPFVF
LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYK
KVSNGKLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRDEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPMMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK (서열번호: 46)

하나의 실시양태에서, 이량체 단백질의 각 단량체는 서열번호: 47의 서열을 갖는다. 아래에 나타난 바와 같이, 융합 단백질의 AAT 폴리펩타이드 부분은 밑줄이 그어져 있고(서열번호: 48), 융합 단백질의 IgG-Fc 폴리펩타이드 부분은 이탤릭체로 표시하며(서열번호: 6), Met351Glu 돌연변이는 박스로 표시하고, Met358Leu 돌연변이는 회색 음영 처리한다.

EDPQGDAQAQKTDTSHHDDHPTFNKITPNLAEEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFA
MLSLGKADTHDEILEGLNFNLTETPEAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
KLVDKFLEDVKKLYHSEAFVTNFGDTEEAQKQINDYVEKGTQGKIVDLVKELDRDRTVFALVN
YIFFKGKWERPFVEKDTTEEDFHVDQVTTVKVPMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
TAIFFLPDEGKLQHLLENELTHDIIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTYDLKSVLGQLGITK
VFSNGADLSGVTEEAAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGA[FLEAIP[ISIPPEVKFNKPFVF
LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK (서열번호: 47)

하나의 실시양태에서, 이량체 단백질의 각 단량체는 서열번호: 49의 서열을 갖는다. 아래에 나타난 바와 같이, 융합 단백질의 AAT 폴리펩타이드 부분은 밑줄이 그어져 있고(서열번호 48), 융합 단백질의 IgG-Fc 폴리펩타이드 부분은 이탤릭체(서열번호: 18)로 표시하며, Met351Glu 돌연변이는 박스로 표시하고, Met358Leu 돌연변이는 회

색 음영으로 표시한다.

EDPQGDAAQKTDTSHHQDQDHPTFNKITPNLAEEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFA
 MLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTEIPEAQIHEGFQELLRLTNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
 KLVDKFLEDVKKLYHSEAFVTNFGDTEEAKKQINDYVEKGTQGGKIVDLVKELDRDRTVFALVN
 YIFFKGKWERPFEVKDTEEEEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
 TAIFFLPDEGKLQHLLENELTHDIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTYDLKSVLGQLGITK
 VFSNGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGA[FLEAIP]LSIPPEVKFNKPFVF
 LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
 TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKC
 KVSNGKLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
 NGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

GK (서열번호: 49)

[0295]

[0296]

하나의 실시양태에서, 이량체 단백질의 각 단량체는 서열번호: 50의 서열을 갖는다. 아래에 나타난 바와 같이, 융합 단백질의 AAT 폴리펩타이드 부분은 밑줄이 그어져 있고(서열번호: 51), 융합 단백질의 IgG-Fc 폴리펩타이드 부분은 이탤릭체로 표시하며(서열번호: 18), Met351Leu 돌연변이는 검은색 음영으로 표시하고, Met358Leu 돌연변이는 회색 음영으로 표시한다.

EDPQGDAAQKTDTSHHQDQDHPTFNKITPNLAEEFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFA
 MLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTEIPEAQIHEGFQELLRLTNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
 KLVDKFLEDVKKLYHSEAFVTNFGDTEEAKKQINDYVEKGTQGGKIVDLVKELDRDRTVFALVN
 YIFFKGKWERPFEVKDTEEEEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
 TAIFFLPDEGKLQHLLENELTHDIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTYDLKSVLGQLGITK
 VFSNGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGA[FLEAIP]LSIPPEVKFNKPFVF
 LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
 TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKC
 KVSNGKLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES

NGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

GK (서열번호: 50)

[0297]

[0298]

[0299]

하나의 실시양태에서, 이량체 단백질의 각 단량체는 서열번호: 52의 서열을 갖는다. 아래에 나타난 바와 같이, 융합 단백질의 AAT 폴리펩타이드 부분은 밑줄이 그어져 있고(서열번호: 1), 융합 단백질의 IgG-Fc 폴리펩타이드 부분은 이탤릭체이다(서열번호: 6).

EDPQGDAQKTDTSHHQDQDHTFNKITPNLAFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSFVSIATAFA
 MLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTETPEAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
 KLVDKFLEDVKKLYHSEAFVNFVGDTEEAQQINDYVEKGTQGGKIVDLVKELDRDRTVFALVN
 YIFFKGKWERPFVVKDTEEDFHVDQVTTVKVPMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
 TAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTVDLKSVDLQGLGITK
 VFSNGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGAMFLEAIPMSIPPEVKFNKPFVF
 LMIQNTKSPLFMGKVVNPTQKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
 TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
 EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSL
 SLSPGKASTGSEDPQGDAQKTDTSHHQDQDHTFNKITPNLAFAFSLYRQLAHQSNSTNIF
 FSPVSIATAFAMLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTETPEAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLT
 TGNGLFLSEGLKLVDKFLEDVKKLYHSEAFVNFVGDTEEAQQINDYVEKGTQGGKIVDLVKE
 LDRDRTVFALVNYIFFKGKWERPFVVKDTEEDFHVDQVTTVKVPMKRLGMFNIQHCKKLSS
 WVLLMKYLGNAIAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTVDL
 KSVLQGLGITKVFSNGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGAMFLEAIPMSIP
 PEVKFNKPFVFLMIQNTKSPLFMGKVVNPTQK (서열번호: 52)

[0300]

[0301]

하나의 실시양태에서, 이량체 단백질의 각 단량체는 서열번호: 53의 서열을 갖는다. 아래에 나타낸 바와 같이, 융합 단백질의 AAT 폴리펩타이드 부분은 박스에 표시된 Met351Glu 및 Met358Leu 돌연변이를 가지며 밑줄이 그어져 있다(서열번호: 2). 융합 단백질의 IgG1-Fc 폴리펩타이드 부분은 이탤릭체(서열번호: 17)로 표시되며, Gly236이 결실되어 있고, 박스에 표시되어 있는 Met252Ile, Thr256Asp 및 Met428Leu 돌연변이를 갖는다.

EDPQGDAQKTDTSHHQDQDHTFNKITPNLAFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSFVSIATAFA
 MLSLGTKADTHDEILEGLNFNLTETPEAQIHEGFQELLRTLNQPDSQLQLTTGNGLFLSEGL
 KLVDKFLEDVKKLYHSEAFVNFVGDTEEAQQINDYVEKGTQGGKIVDLVKELDRDRTVFALVN
 YIFFKGKWERPFVVKDTEEDFHVDQVTTVKVPMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
 TAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIIITKFLENEDRRSASLHLPKLSITGTVDLKSVDLQGLGITK
 VFSNGADLSGVTEEAPLKLSKAVHKAVLTIDEKGTEAAGAEFLEAIPLSIPPEVKFNKPFVF

[0302]

LMIQNTKSPLFMGKVVNPTQGGGGDKTHTCPPCPAPEVAGPSVFLFPPKPKDTLISRIP
 EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
 KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
 ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVHEALHNYHTQKSLSL
 SPGK (서열번호: 53)

[0303]

[0304]

하나의 실시양태에서, 이량체 단백질의 각 단량체는 서열번호: 54의 서열을 갖는다. 아래에 나타낸 바와 같이, 융합 단백질의 AAT 폴리펩타이드 부분은 박스에 표시된 Met351Glu 및 Met358Leu 돌연변이를 가지며 밑줄이 그어져 있다(서열번호: 2). 융합 단백질의 IgG1-Fc 폴리펩타이드 부분은 이탤릭체(서열번호: 43)로 표시되며, 박스에 표시되어 있는 돌연변이 Ser228Pro, Leu235Glu, Met252Ile, Thr256Asp 및 Met428Leu를 갖는다.

EDPQGDAAQKTDTSHHDDHPTFNKITPNLAFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFA
 MSLSLGTHKADTHDEILEGLNFNLTETPEAQIHEGFQELLRTLNQPSQLQLTTGNGLFLSEGL
 KLVDKFLEDVKKLYHSEAFVTNFGDTEEAQKQINDYVEKGTQGGKIVDLVKELDRDVTVALVN
 YIFFKGKWERPFVEVKDTEEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNA
 TAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIITKFLNEDRRSASLHLPKLSITGTDLKSVLGQLGITK
 VFSNGADLSGVTEEAAPLKLKSAVHKAVLTIDEKGTAAAGAFLEAIPISIPPEVKFNKPFVF
 LMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKESKYGPPCFCPAPEFGGSPSVFLFPPKPKDTLISRPE
 VTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
 CKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
 SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVHEALHNHYTQKSLSLS
 LGK (서열번호: 54)

[0305]

[0306]

하나의 실시양태에서, 이량체 단백질의 각 단량체는 서열번호: 55의 서열을 갖는다. 아래에 나타난 바와 같이, 융합 단백질의 AAT 폴리펩타이드 부분은 밑줄이 그어져 있고, Met351Leu 돌연변이를 갖는 서열번호: 51의 AAT 반응성 루프 서열은 검은색 음영으로 표시되고, Met358Leu 돌연변이는 회색 음영으로 표시되며 융합 단백질의 IgG1-Fc 폴리펩타이드 부분은 이탤릭체로 표시된다(서열번호: 7).

EDPQGDAAQKTDTSHHDDHPTFNKITPNLAFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFAMLSLGT
 KADTHDEILEGLNFNLTETPEAQIHEGFQELLRTLNQPSQLQLTTGNGLFLSEGLKLVDKFLEDVKK
 LYHSEAFVTNFGDTEEAQKQINDYVEKGTQGGKIVDLVKELDRDVTVALVNYIFFKGKWERPFVEVKDTE
 EEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQHCKKLSSWVLLMKYLGNAIAIFFLPDEGKLQHLENELTHDII
 TKFLNEDRRSASLHLPKLSITGTDLKSVLGQLGITKVFVFSNGADLSGVTEEAAPLKLKSAVHKAVLT
 IDEKGTAAAGAFLEAIPISIPPEVKFNKPFVFLMIEQNTKSPLFMGKVVNPTQKEPKSCDKTHTCPPC
 PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
 STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL

[0307]

TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVHEALH
 NHYTQKSLSLSPGK (서열번호: 55)

[0308]

[0309]

하나의 실시양태에서, 이량체 단백질의 각 단량체는 서열번호: 56의 서열을 갖는다. 아래에 나타난 바와 같이, 융합 단백질의 AAT 폴리펩타이드 부분은 밑줄이 그어져 있고, Met351Leu 돌연변이는 검은색으로 음영 처리되어 있으며, Met358Leu 돌연변이는 회색으로 음영 처리되어 있고(서열번호: 48); 융합 단백질의 IgG4-Fc 폴리펩타이드 부분은 이탤릭체로 표시되며 돌연변이 S228P, L235E, M252Y 및 M428L은 박스에 표시되어 있고, GS 링커는 굵게 표시되어 있다(서열번호: 40).

EDPQGDAAQKTDTSHHDDHPTFNKITPNLAFAFSLYRQLAHQSNSTNIFFSPVSIATAFAMLSLGT
 KADTHDEILEGLNFNLTETPEAQIHEGFQELLRTLNQPSQLQLTTGNGLFLSEGLKLVDKFLEDVKKLYHSEAFVTNFGDTEEAQK
 QINDYVEKGTQGGKIVDLVKELDRDVTVALVNYIFFKGKWERPFVEVKDTEEDFHVDQVTTVKVPMMKRLGMFNIQ
 HCKKLSSWVLLMKYLGNAIAIFFLPDEGKLQHLENELTHDIITKFLNEDRRSASLHLPKLSITGTDLKSVLGQLGITK
 VFSNGADLSGVTEEAAPLKLKSAVHKAVLTIDEKGTAAAGAFLEAIPISIPPEVKFNKPFVFLMIEQNTKSPLFMGKV
 VNPTQKGSSESKYGPCCPFCPAPEFGGSPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVH
 NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN
 QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK (서열번호: 56)

[0310]

[0311]

본 개시내용의 이량체 단백질의 단량체의 일부 실시양태에서, 단량체의 IgG 폴리펩타이드 부분은 GS 링커 없이 AAT 폴리펩타이드 부분에 연결될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 이량체 단백질의 단량체의 IgG 폴리펩타이드 부분은 공유 결합에 의해 AAT 폴리펩타이드 부분에 연결될 수 있다.

[0312]

이량체 단백질의 단량체는 이항화 가교에 의해 서로 연결될 수 있다. 특히, 한 쌍의 인간 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드 또는 면역글로불린 Fc 폴리펩타이드로부터 유래된 폴리펩타이드는 결합되어 기능성 Fc 도메인을 형성한다.

- [0313] **다른 실시양태**
- [0314] 본 발명은 상세한 설명과 함께 설명되었지만, 전술한 설명은 첨부된 청구 범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 예시하기 위한 것이지 제한하기 위한 것이 아니다. 다른 양태, 장점 및 변형은 다음의 청구 범위 내에 있다.
- [0315] **실시예**
- [0316] 일반적인 방법
- [0317] 조작된 이량체 단백질의 안정성을 평가하는 방법
- [0318] a) 시각적 평가
- [0319] 가시적 입자는 2.9.20 유럽 약전 모노그래프(입자 오염: 가시적 입자)를 사용하여 적절하게 검출된다. 필요한 장치는 다음을 포함하는 관찰 스테이션으로 구성되어 있다:
- [0320] · 수직 위치에 고정된 적절한 크기의 무광 검정색 패널
- [0321] · 검정색 패널 옆에 세로로 고정된 적절한 크기의 눈부심 방지 백색 패널
- [0322] · 적절한 차광 백색 광원과 적절한 산광기가 장착된 조정 가능한 램프 홀더(각각 길이가 525 mm인 2개의 13 W 형광 튜브가 포함된 관측 조명이 적합함). 관측점의 조도는 2000 lux 내지 3750 lux로 유지한다.
- [0323] 부착된 라벨을 용기에서 제거하고 외부를 세척 및 건조시킨다. 용기를 부드럽게 휘젓거나 뒤집어서 기포가 들어가지 않도록 하고 백색 패널 앞에서 약 5초 동안 관찰한다. 검정색 패널 앞에서 절차를 반복한다. 모든 입자의 존재가 기록된다.
- [0324] 시각적 점수는 다음과 같이 순위가 매겨진다:
- [0325] 시각적 점수 1: 가시적 입자가 없는 투명한 용액
- [0326] 시각적 점수 2: 약간의 입자 형성(최대 ~20개의 매우 작은 입자)
- [0327] 시각적 점수 3: 더 상당한 침전(> 20개 입자, 더 큰 입자 포함)
- [0328] 시각적 점수가 3인 샘플의 입자는 일반 조명 하에서 일상적인 시각적 평가에서 명확하게 감지할 수 있는 반면, 시각적 점수가 1 및 2인 샘플은 일반적으로 동일한 평가에서 투명한 용액으로 나타난다. 시각적 점수가 1과 2인 샘플은 "통과"로 간주된다. 시각적 점수가 3인 샘플은 "불합격"으로 간주된다.
- [0329] (b) 크기 배제 크로마토그래피(SEC)
- [0330] **방법 1**
- [0331] 고분자량 종의 양은 300 × 7.8 mm TSK Gel G3000 SWXL(또는 등가물) 크기 배제 컬럼을 사용하여 측정된다. 이동상은 pH가 6.2인 250 mM 염화칼륨 및 200 mM 인산칼륨 완충액이며 유속은 0.5 ml/분, 주입량은 4 μl(단백질 200 마이크로그램에 해당)이며 280 nm에서 검출된다. 수행시간은 30분이다. 결과는 % 고분자량 종(HMWS), 즉 크로마토그램에서 모든 단백질 관련 피크의 합계에 대한 응집된 단백질에 해당하는 모든 피크 영역의 합계로 표시된다.
- [0332] **방법 2**
- [0333] 고분자량 종의 양은 300 × 7.8 mm TSK Gel G3000 SWXL(또는 등가물) 크기 배제 컬럼을 사용하여 측정된다. 이동상은 pH가 6.2인 250 mM 염화칼륨 및 200 mM 인산칼륨 완충액이며 유속은 0.5 ml/분, 주입량은 10 μl(단백질 500 마이크로그램에 해당)이며 280 nm에서 검출된다. 수행시간은 30분이다. 결과는 % 고분자량 종(HMWS), 즉 크로마토그램에서 모든 단백질 관련 피크의 합계에 대한 응집된 단백질에 해당하는 모든 피크 영역의 합계로 표시된다.
- [0334] 두 방법 모두에서, % HMWS의 증가는 시간 0(즉, 저장 온도에서 인큐베이션 직전)에서의 % HMWS 값과 비교하여 주어진 시점에서 % HMWS에서 관찰된 변화를 의미한다.
- [0335] (c) 준 가시적 입자 평가(SVP)
- [0336] HIAC 9703+ 액체 입자 계수기를 사용하여 액체 샘플에서 용기당 준 가시적 입자의 수를 평가한다. 블랭크 테스트 및 입자 계수 세트는 시스템 적합성을 위해 사용된다. 샘플은 측정 전에 75 토르에서 10분 동안 탈기되고 희

석되지 않은 상태로 테스트된다. 결과는 각각 5 ml씩 3회 측정한 값의 평균으로 보고된다.

- [0337] 실시예 1 - 예시 제형
- [0338] 다음 예시 제형이 제조될 수 있다:
- [0339] 실시예 A:
- [0340] 본 발명의 조작된 이량체 단백질 50 mg/ml
- [0341] TRIS 3 mM
- [0342] 트레할로스 300 mM
- [0343] 프롤린 100 mM
- [0344] 폴리소르베이트 20 0.1 mg/ml
- [0345] 주입용 물 qs
- [0346] 염산 또는 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.3으로 조정
- [0347] 이온 강도 2.6 mM
- [0348] 실시예 B:
- [0349] 본 발명의 조작된 이량체 단백질 50 mg/ml
- [0350] TRIS 3 mM
- [0351] 트레할로스 300 mM
- [0352] 메티오닌 2 mM
- [0353] 폴리소르베이트 20 0.1 mg/ml
- [0354] 주입용 물 qs
- [0355] 염산 또는 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.3으로 조정
- [0356] 이온 강도 2.6 mM
- [0357] 실시예 C:
- [0358] 본 발명의 조작된 이량체 단백질 50 mg/ml
- [0359] TRIS 3 mM
- [0360] 트레할로스 300 mM
- [0361] 프롤린 100 mM
- [0362] 메티오닌 2 mM
- [0363] 폴리소르베이트 20 0.1 mg/ml
- [0364] 주입용 물 qs
- [0365] 염산 또는 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.3으로 조정
- [0366] 이온 강도 2.6 mM
- [0367] 실시예 D:
- [0368] 본 발명의 조작된 이량체 단백질 50 mg/ml
- [0369] TRIS 5 mM
- [0370] 트레할로스 300 mM
- [0371] 프롤린 100 mM

- [0372] 폴리소르베이트 20 0.1 mg/ml
- [0373] 주입용 물 qs
- [0374] 염산 또는 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.3으로 조정
- [0375] 이온 강도 4.3 mM
- [0376] 실시예 E:
- [0377] 본 발명의 조작된 이량체 단백질 50 mg/ml
- [0378] TRIS 3 mM
- [0379] 트레할로스 300 mM
- [0380] 프롤린 100 mM
- [0381] 폴록사머 188 1 mg/ml
- [0382] 주입용 물 qs
- [0383] 염산 또는 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.3으로 조정
- [0384] 이온 강도 2.6 mM
- [0385] 실시예 F:
- [0386] 본 발명의 조작된 이량체 단백질 50 mg/ml
- [0387] TRIS 5 mM
- [0388] 트레할로스 300 mM
- [0389] 프롤린 100 mM
- [0390] 폴록사머 188 1 mg/ml
- [0391] 주입용 물 qs
- [0392] 염산 또는 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.3으로 조정
- [0393] 이온 강도 4.3 mM
- [0394] 실시예 G:
- [0395] 본 발명의 조작된 이량체 단백질 50 mg/ml
- [0396] TRIS 5 mM
- [0397] 트레할로스 150 mM
- [0398] 수크로스 100 mM
- [0399] 프롤린 100 mM
- [0400] 폴리소르베이트 20 0.1 mg/ml
- [0401] 주입용 물 qs
- [0402] 염산 또는 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.3으로 조정
- [0403] 이온 강도 4.3 mM
- [0404] 실시예 H:
- [0405] 본 발명의 조작된 이량체 단백질 50 mg/ml
- [0406] TRIS 5 mM
- [0407] 트레할로스 150 mM

[0408]	수크로스 100 mM
[0409]	프롤린 100 mM
[0410]	메티오닌 2 mM
[0411]	폴록사머 188 1 mg/ml
[0412]	주입용 물 qs
[0413]	염산 또는 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.3으로 조정
[0414]	이온 강도 4.3 mM
[0415]	실시예 I:
[0416]	본 발명의 조작된 이량체 단백질 50 mg/ml
[0417]	TRIS 5 mM
[0418]	트레할로스 150 mM
[0419]	수크로스 100 mM
[0420]	글리신 100 mM
[0421]	메티오닌 2 mM
[0422]	폴록사머 188 1 mg/ml
[0423]	주입용 물 qs
[0424]	염산 또는 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.3으로 조정
[0425]	이온 강도 4.3 mM
[0426]	실시예 J:
[0427]	본 발명의 조작된 이량체 단백질 50 mg/ml
[0428]	TRIS 5 mM
[0429]	트레할로스 150 mM
[0430]	수크로스 100 mM
[0431]	글리신 100 mM
[0432]	폴록사머 188 1 mg/ml
[0433]	주입용 물 qs
[0434]	염산 또는 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.3으로 조정
[0435]	이온 강도 4.3 mM
[0436]	실시예 K:
[0437]	본 발명의 조작된 이량체 단백질 50 mg/ml
[0438]	인산나트륨 5 mM
[0439]	트레할로스 150 mM
[0440]	수크로스 100 mM
[0441]	프롤린 100 mM
[0442]	메티오닌 2 mM
[0443]	폴리소르베이트 20 0.1 mg/ml

- [0444] 주입용 물 qs
- [0445] 염산 또는 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.3으로 조정
- [0446] 이온 강도 11.1 mM
- [0447] 실시예 L:
- [0448] 본 발명의 조작된 이량체 단백질 50 mg/ml
- [0449] 인산나트륨 5 mM
- [0450] 트레할로스 150 mM
- [0451] 수크로스 100 mM
- [0452] 프롤린 100 mM
- [0453] 메티오닌 2 mM
- [0454] 폴록사머 188 1 mg/ml
- [0455] 주입용 물 qs
- [0456] 염산 또는 수산화나트륨을 사용하여 pH를 7.3으로 조정
- [0457] 이온 강도 11.1 mM
- [0458] 제형의 안정성은 40℃에서 2, 4 및 8주 동안 인큐베이션한 후 시각적 평가 및 SEC(일반적인 방법 참조)를 사용하여 결정할 수 있다.
- [0459] 제형의 안정성은 25℃에서 2, 4, 8, 12, 및 26주 동안 인큐베이션한 후 시각적 평가 및 SEC(일반적인 방법 참조)를 사용하여 결정할 수 있다.
- [0460] 제형의 안정성은 2 내지 8℃에서 2, 4, 8, 12 및 26주 동안 인큐베이션한 후 시각적 평가 및 SEC(일반적인 방법 참조)를 사용하여 결정할 수 있다.
- [0461] 하기 실시예에서, 단량체 서열로서 서열번호: 56을 갖는 조작된 이량체 단백질("PROTEIN-1")을 사용하였다.
- [0462] 실시예 2 - PROTEIN-1의 저장 안정성에 대한 이온 강도의 효과
- [0463] PROTEIN-1(50 mg/ml)의 안정성에 대한 이온 강도의 효과는 하전된 긴장성 조절제(염화나트륨, 150 mM)와 하전되지 않은 긴장성 조절제(글리세롤, 300 mM)를 비교하여 조사되었다.
- [0464] 모든 제형은 완충제로서 폴리소르베이트 20(0.1 mg/ml) 및 TRIS(2 mM) 또는 인산나트륨(2 mM)을 함유하였다. TRIS를 포함하는 제형은 pH 8.0으로 조정하였고 인산나트륨을 포함하는 제형은 pH 7.0으로 조정하였다. 표 1은 테스트된 제형을 요약한 것이다.
- [0465] [표 1]
- [0466] 표 1: 테스트된 PROTEIN-1의 제형. 모든 제형은 PROTEIN-1(50 mg/ml) 및 폴리소르베이트 20(0.1 mg/ml)을 함유하였다.

제형	TRIS (mM)	인산 나트륨 (mM)	염화 나트륨 (mM)	글리세롤 (mM)	pH	이온 강도* (mM)
1-01	-	2	150	-	7.0	153.8
1-02	2	-	150	-	8.0	151.1
1-03	-	2	-	300	7.0	3.8
1-04	2	-	-	300	8.0	1.1

- [0467]
- [0468] *상기 정의된 바와 같은 총 이온 강도 "I"
- [0469] 모든 제형을 25℃에서 7주 동안 보관하였다. PROTEIN-1의 안정성은 SEC(방법 1)를 사용하여 고분자량 중 형성

비율을 모니터링하고 일반적인 방법에 설명된 대로 가시적 평가를 통해 평가하였다.

제형 1-01 내지 1-04에서의 HMWS 형성 비율은 표 2에 나타나 있으며, 여기서 HMWS 형성 비율은 하전되지 않은 긴장성 조절제인 글리세롤(제형 1-01을 1-03과 비교하고, 제형 1-02를 1-04와 비교)을 함유하는 제형에서 가장 낮음을 알 수 있다. HMWS 형성 비율은 인산나트륨 완충제를 사용한 pH 7.0의 제형에서 TRIS 완충제를 사용한 pH 8.0의 등가 제형(제형 1-01과 1-02 비교, 제형 1-03과 1-04 비교)과 비교하여 더 높은 것으로 관찰되었다.

[표 2]

표 2: SEC(방법 1)에 의해 평가된 제형 1-01 내지 1-04에서 7주 동안 25℃에서 PROTEIN-1(50 mg/mL)의 안정성

제형	% HMWS에서의 증가
1-01	3.77
1-02	3.65
1-03	1.70
1-04	1.56

실시예 3 - PROTEIN-1의 저장 안정성을 위한 최적 pH

PROTEIN-1(50 mg/mL)의 안정성에 대한 pH의 영향을 조사하였다. 모든 제형은 완충제로서 폴리소르베이트 20(0.1 mg/mL), TRIS(1 mM), 및 하전되지 않은 긴장성 조절제로서 트레할로스(300 mM), 트레할로스(150 mM)와 만니톨(250 mM)의 혼합물을 함유하였다. 일부 제형에는 메티오닌(2 mM)이 포함되어 있다. 표 3은 테스트된 제형을 요약한 것이다.

[표 3]

표 3: 테스트된 PROTEIN-1의 제형. 모든 제형에는 PROTEIN-1(50 mg/mL)이 포함되어 있다.

제형	TRIS (mM)	메티오닌 (mM)	트레할로스 (mM)	만니톨 (mM)	폴리소르베이트 20 (mg/mL)	pH	이온 강도* (mM)
2-01	1	-	300	-	0.1	7.0	0.9
2-02	1	-	300	-	0.1	7.5	0.8
2-03	1	2	150	250	0.1	7.0	0.9
2-04	1	2	150	250	0.1	7.2	0.9
2-05	1	2	150	250	0.1	7.5	0.8
2-06	1	2	150	250	0.1	7.8	0.7

*상기 정의된 바와 같은 총 이온 강도 "I"

제형을 25℃에서 26주 동안 또는 2 내지 8℃에서 26주 동안 보관하였다. PROTEIN-1의 안정성은 SEC(방법 1)를 사용하여 고분자량 종 형성 비율을 모니터링하고 일반적인 방법에 설명된 대로 가시적 평가를 통해 평가하였다.

제형 2-01 내지 2-06에서의 HMWS 형성 비율은 표 4에 나타나 있으며, 여기서 25℃에서 HMWS 형성 비율은 25℃ 및 2 내지 8℃ 모두에서 pH 7.0의 제형 (하전되지 않은 긴장성 조절제로서 트레할로스를 사용하는 제형 2-01 및 2-02와 비교함)과 비교하여 pH 7.5의 제형에서 더 낮다는 것을 알 수 있다. 제형 2-03 내지 2-06(하전되지 않은 긴장성 조절제로서 트레할로스와 만니톨의 혼합물을 사용함)을 비교하면, 비록 다시 HMWS 형성 비율이 pH 7.0(25℃ 및 2 내지 8℃ 모두에 대해)에 비해 pH 7.5에서 더 낮지만, pH 7.2에서 가장 낮은 HMWS 형성 비율이 관찰되었음을 알 수 있다.

요약하면, pH 7.2 내지 7.5가 HMWS 형성을 방지하는데 특히 적합한 것으로 보인다.

[표 4]

표 4: SEC(방법 1)에 의해 평가된 제형 2-01 내지 2-06에서 26주 동안 25℃ 및 2 내지 8℃에서 PROTEIN-1(50 mg/mL)의 안정성

제형	% HMWS에서의 증가	
	25°C	2-8°C
2-01	3.14	1.03
2-02	2.59	0.71
2-03	3.04	0.90
2-04	2.35	0.51
2-05	2.42	0.56
2-06	2.86	0.71

[0485]

[0486] 실시예 4 - PROTEIN-1의 저장 안정성에 대한 완충제 농도의 효과

[0487] PROTEIN-1(50 mg/ml)의 안정성에 대한 완충제 농도의 영향을 조사하였다. 모든 제형은 폴리소르베이트 20(0.1 mg/ml)을 함유하였다. 표 5는 테스트된 제형을 요약한 것이다.

[0488] [표 5]

[0489] 표 5: 테스트된 PROTEIN-1의 제형. 모든 제형에는 PROTEIN-1(50 mg/ml) 및 폴리소르베이트 20(0.1 mg/ml)이 포함되어 있다.

제형	TRIS (mM)	인산나트륨 (mM)	메티오닌 (mM)	글리세롤 (mM)	트레할로스 (mM)	만니톨 (mM)	pH	이온 강도* (mM)
3-01	50	-	-	-	-	-	8.0	27.8
3-02	2	-	-	-	-	-	8.0	1.1
3-03	-	2	-	300	-	-	7.0	3.8
3-04	50	2	-	300	-	-	7.0	50.1
3-05	1	-	2	-	150	250	7.5	0.8
3-06	2	-	2	-	150	250	7.5	1.6
3-07	5	-	2	-	150	250	7.5	4

[0490]

[0491] *상기 정의된 바와 같은 총 이온 강도 "I"

[0492] 제형을 25°C에서 7주 및 27주 동안, 또는 2 내지 8°C에서 27주 동안 보관하였다. PROTEIN-1의 안정성은 SEC(방법 1)를 사용하여 고분자량 중 형성 비율을 모니터링하고 일반적인 방법에 설명된 대로 가시적 평가를 통해 평가하였다.

[0493] 제형 3-01 내지 3-07에서 HMWS 형성 비율은 표 6에 나타나 있으며, 여기서 25°C에서 7주 후 HMWS 형성 비율은 50 mM TRIS 완충제를 함유하는 상응하는 제형(제형 3-01 및 3-02 비교, pH 8에서)과 비교하여 2 mM TRIS 완충제를 함유하는 제형에서 더 낮음을 알 수 있다. 동일한 경향이 pH 7.0에서 관찰되었다: HMWS의 비율은 50 mM TRIS 완충제를 함유하는 상응하는 제형(제형 3-04 및 3-03 비교, 둘 다 pH 7.0에서 하전되지 않은 긴장성 조절제로서 글리세롤을 함유함)과 비교하여 TRIS 완충제를 함유하지 않는 제형에서 더 낮았다. 동일한 경향이 25°C 및 2 내지 8°C 모두에서 27주 후에 관찰되었으며, 여기서 TRIS 완충제의 농도를 5 mM에서 2 mM로, 그 다음 1 mM으로 감소시키면 HMWS 형성 비율이 감소했다 (pH 7.5에서 트레할로스 및 만니톨의 혼합물을 하전되지 않은 긴장성 조절제로서 함유하는 제형 3-05 내지 3-07 비교).

[0494] 요약하면, TRIS를 7.0 내지 7.5 pH 범위에 대한 완충제로 사용하는 경우, 농도는 50 mM 미만이어야 하며 HMWS의 형성을 감소시키기 위해서는 가능한 한 낮아야 함이 적합하다.

[0495] [표 6]

[0496] 표 6: SEC(방법 1)에 의해 평가된 제형 3-01 내지 3-07에서 25°C 및 2 내지 8°C에서 PROTEIN-1(50 mg/ml)의 안정성

제형	% HMWS에서의 증가		
	7 주	27 주	
	25°C	25°C	2-8°C
3-01	4.14		
3-02	3.32		
3-03	1.70		
3-04	2.84		
3-05		2.42	0.56
3-06		2.69	0.68
3-07		2.76	0.69

[0497]

[0498] 실시예 5 - PROTEIN-1의 저장 안정성에 대한 하전되지 않은 긴장성 조절제의 효과

[0499] PROTEIN-1(50 mg/ml)의 안정성에 대한 상이한 하전되지 않은 긴장성 조절제의 효과를 조사하였다. 모든 제형은 폴리소르베이트 20(0.1 mg/ml)을 함유하였다. 표 7은 테스트된 제형을 요약한 것이다.

[0500] [표 7]

[0501] 표 7: 테스트된 PROTEIN-1의 제형. 모든 제형은 PROTEIN-1(50 mg/ml) 및 폴리소르베이트 20(0.1 mg/ml)을 함유하였다.

제형	TRIS (mM)	글리세롤 (mM)	트레할로스 (mM)	수크로스 (mM)	pH	이온 강도* (mM)
4-01	2	300	-	-	7.0	1.9
4-02	2	-	300	-	7.0	1.9
4-03	2	-	-	300	7.0	1.9
4-04	1	-	300	-	7.5	0.8
4-05	1	-	200	-	7.5	0.8
4-06	1	-	-	300	7.5	0.8
4-07	1	-	-	200	7.5	0.8

[0502]

[0503] *상기 정의된 바와 같은 총 이온 강도 "I"

[0504] 제형을 25°C에서 12주 동안, 25°C에서 26주 동안, 2 내지 8°C에서 16주 동안 또는 2 내지 8°C에서 26주 동안 보관하였다. PROTEIN-1의 안정성은 SEC(방법 1)를 사용하여 고분자량 중 형성 비율을 모니터링하고 일반적인 방법에 설명된 대로 시각적 평가를 통해 평가하였다.

[0505] 제형 4-01 내지 4-07에서의 HMWS 형성 비율은 표 8에 제시되어 있으며, 여기서 글리세롤, 트레할로스 및 수크로스를 하전되지 않은 긴장성 조절제로서 사용한 경우를 비교할 때, 25°C에서 12주 후 및 2 내지 8°C에서 16주 후에 HMWS 형성 비율은 트레할로스를 함유하는 제형에서 가장 낮았음(제형 4-01 내지 4-03, pH 7, 2 mM TRIS 완충제와 비교)을 알 수 있다. 트레할로스 및 수크로스를 하전되지 않은 긴장성 조절제로서 사용하는 것을 비교하여, 26주의 더 긴 저장 기간 동안 동일한 것이 관찰되었으며, HMWS의 비율은 트레할로스를 함유하는 제형에서 더 낮았다(pH 7.5에서 제형 4-04 내지 4-07 비교, 1 mM TRIS 완충제 사용). 시험된 2개의 트레할로스 농도(200 mM 및 300 mM) 중에서, 300 mM의 더 높은 농도에서 더 낮은 비율의 HMWS 형성이 관찰되었다(제형 4-04 및 4-05 비교). 그러나, 일부 경우에, 특히 조성물의 투약 용량이 높은 경우, 트레할로스의 농도는 약리학적 허용 한계로 인해 예를 들어 약 150 mM로 제한될 수 있다. 그러한 경우에 트레할로스와 또 다른 하전되지 않은 긴장성 조절제, 예를 들어 수크로스와의 혼합물이 최적일 수 있다.

[0506] 요약하면, 하전되지 않은 긴장성 조절제로서 트레할로스를 사용하는 것은 시험된 농도 및 긴장성 조절제에 대해 최상의 안정성 프로파일을 제공하였다.

[0507] [표 8]

[0508] 표 8: SEC(방법 1)에 의해 평가된 제형 4-01 내지 4-07에서 25°C 및 2 내지 8°C에서 PROTEIN-1(50 mg/ml)의 안

정성

제형	% HMWS에서의 증가			
	25°C (12 주)	25°C (26 주)	2-8°C (16 주)	2-8°C (26 주)
4-01	2.90		3.19	
4-02	1.43		0.50	
4-03	1.65		0.85	
4-04		2.59		0.71
4-05		3.77		2.19
4-06		3.21		1.37
4-07		4.27		2.93

[0509]

[0510] 실시예 6 - PROTEIN-1의 저장 안정성에 대한 중성 아미노산의 효과

[0511] PROTEIN-1(50 mg/ml)의 안정성에 대한 상이한 중성 아미노산의 효과를 조사하였다. 모든 제형은 폴리소르베이트 20(0.1 mg/ml), TRIS 완충제(2 mM), 및 글리세롤(300 mM)을 하전되지 않은 긴장성 조절제로서 함유하였다. 표 9는 테스트된 제형을 요약한 것이다.

[0512] [표 9]

[0513] 표 9: 테스트된 PROTEIN-1의 제형. 모든 제형은 PROTEIN-1(50 mg/ml) 및 폴리소르베이트 20(0.1 mg/ml)을 함유하였다.

제형	TRIS (mM)	글리세롤 (mM)	글리신 (mM)	프롤린 (mM)	pH	이온 강도* (mM)
5-01	2	300	100	-	7.0	1.9
5-02	2	300	300	-	7.0	1.9
5-03	2	300	-	100	7.0	1.9
5-04	2	300	-	300	7.0	1.9
5-05	2	300	-	500	7.0	1.9
5-06	2	300	-	-	7.0	1.9

[0514]

[0515] *상기 정의된 바와 같은 총 이온 강도 "I"

[0516] 제형을 25°C에서 16주 동안 보관하였다. PROTEIN-1의 안정성은 SEC(방법 1)를 사용하여 고분자량 중 형성 비율을 모니터링하고 일반적인 방법에 설명된 대로 시각적 평가를 통해 평가하였다.

[0517] 제형 5-01 내지 5-06에서의 HMWS 형성 비율은 표 10에 제시되어 있으며, 여기서 25°C에서 16주 후에, 글리신(300 mM에서) 및 프롤린(시험된 모든 농도에서) 둘 다를 첨가함으로써 HMWS 형성 비율이 더 낮아졌음을 알 수 있다(제형 5-01 내지 5-05를 대조군 제형 5-06과 비교). 글리신과 프롤린을 직접 비교하면, 주어진 중성 아미노산 농도에서, 프롤린을 함유하는 제형에서 HMWS 형성 비율이 더 낮았다(제형 5-01과 제형 5-03 비교, 제형 5-02와 제형 5-04 비교). 테스트된 3개의 프롤린 농도(100 mM, 200 mM 및 500 mM) 중에서, 가장 낮은 HMWS 형성 비율은 500 mM의 가장 높은 농도에서 관찰되었다(제형 5-05 및 5-05 비교). 그러나, 실제로 상업용 치료 제형에 사용되는 프롤린의 농도는 삼투압농도 한계로 인해 이상적으로 더 낮을 것이다(예: 대략 100 내지 150 mM).

[0518] 요약하면, 중성 아미노산(예를 들어, 프롤린 또는 글리신, 특히 프롤린)의 첨가는 보다 안정한 제형을 야기하였다.

[0519] [표 10]

[0520] 표 10: SEC(방법 1)에 의해 평가된 제형 5-01 내지 5-06에서 25°C에서 16주 동안 PROTEIN-1(50 mg/ml)의 안정성

제형	% HMWS 에서의 증가
5-01	3.96
5-02	3.18
5-03	3.57
5-04	2.88
5-05	2.40
5-06	3.82

실시예 7 - PROTEIN-1의 저장 안정성에 대한 또 다른 중성 아미노산과 조합된 메티오닌의 효과

PROTEIN-1(50 mg/ml)의 안정성에 대한 중성 아미노산인 글리신 또는 프롤린과 조합된 메티오닌의 효과를 조사하였다. 모든 제형은 폴리소르베이트 20(0.1 mg/ml), TRIS 완충제(2 mM 또는 1 mM), 글리세롤(300 mM) 또는 트레할로스(300 mM)를 하전되지 않은 긴장성 조절제로서 함유하였다. 표 11은 시험된 제형을 요약한 것이다.

[표 11]

표 11: 테스트된 PROTEIN-1의 제형. 모든 제형은 PROTEIN-1(50 mg/ml) 및 폴리소르베이트 20(0.1 mg/ml)을 함유하였다.

제형	TRIS (mM)	메티오닌 (mM)	글리세롤 (mM)	글리신 (mM)	프롤린 (mM)	트레할로스 (mM)	pH	이온 강도* (mM)
6-01	2	-	300	300	-	-	7.0	1.9
6-02	2	10	300	300	-	-	7.0	1.9
6-03	1	-	-	-	200	300	7.5	0.8
6-04	1	2	-	-	200	300	7.5	0.8

*상기 정의된 바와 같은 총 이온 강도 "I"

제형을 25℃에서 16주 동안, 25℃에서 26주 동안, 또는 2 내지 8℃에서 26주 동안 보관하였다. PROTEIN-1의 안정성은 SEC(방법 1)를 사용하여 고분자량 중 형성 비율을 모니터링하고 일반적인 방법에 설명된 대로 시각적 평가를 통해 평가하였다.

제형 6-01 내지 6-04에서의 HMWS 형성 비율은 표 12에 제시되어 있으며, 여기서 25℃에서 16주 후, 글리신을 함유하는 제형에 메티오닌을 첨가하면 HMWS의 형성 비율이 낮아졌다(제형 6-01 및 6-02 비교). 프롤린을 함유하는 제형에 메티오닌을 첨가하면 또한 25℃에서 26주 후 또는 2 내지 8℃에서 26주 후 HMWS 형성 비율이 낮아졌다(제형 6-03 및 6-04 비교).

[표 12]

표 12: SEC(방법 1)에 의해 평가된 제형 6-01 내지 6-04에서 25℃에서 PROTEIN-1(50 mg/ml)의 안정성

제형	% HMWS에서의 증가		
	25℃ (16 주)	25℃ (26 주)	2-8℃ (26 주)
6-01	3.18		
6-02	2.62		
6-03		2.15	0.15
6-04		1.87	0.07

실시예 8 - 폴록사머 계면활성제를 포함하는 PROTEIN-1 제형의 저장 안정성 시험

PROTEIN-1(50 mg/ml)의 안정성에 대한 폴록사머 계면활성제의 효과를 조사하였다. 본 실시예에서 사용된 PROTEIN-1의 배치는 실시예 2 내지 7에서 사용된 것과는 다른 배치였다. 표 13은 시험된 제형을 요약한 것이다.

[표 13]

표 13: 테스트된 PROTEIN-1의 제형. 제형은 PROTEIN-1(50 mg/ml)을 함유하였다.

제형	TRIS (mM)	메티오닌 (mM)	트레할로스 (mM)	수크로스 (mM)	프롤린 (mM)	폴록사머 188 (mg/ml)	pH	이온 강도* (mM)
7-01	2	2	150	100	100	1.0	7.5	1.6

*상기 정의된 바와 같은 총 이온 강도 "I"

제형은 6개월, 9개월, 12개월 및 24개월 동안 25℃ 및 2 내지 8℃에서 보관하였다. PROTEIN-1의 안정성은 SEC (방법 1)를 사용하여 고분자량 종 형성 비율을 모니터링하고 일반적인 방법에 설명된 대로 시각적 평가를 통해 평가하였다.

제형은 표 14A 및 14B에서 알 수 있는 바와 같은 저장 조건 하에서 HMWS 형성 비율이 낮았다.

표 15A 및 15B에 나타난 바와 같이, 테스트된 제형은 25℃ 및 2 내지 8℃에서 저장 후 시각적 테스트를 통과하였다.

[표 14A]

표 14A: SEC(방법 1)에 의해 평가된 제형 7-01에서의 2 내지 8℃에서 PROTEIN-1(50 mg/ml)의 안정성

제형	2-8℃에서 %HMWS에서의 증가				
	6 개월	9 개월	12 개월	18 개월	24 개월
7-01	1.08	1.71	2.51	4.03	5.61

[표 14B]

표 14B: SEC(방법 1)에 의해 평가된 제형 7-01에서의 25℃에서 PROTEIN-1(50 mg/ml)의 안정성

제형	25℃에서 %HMWS에서의 증가				
	6 개월	9 개월	12 개월	18 개월	24 개월
7-01	3.36	5.06	7.19	11.10	15.49

[표 15A]

표 15A: 시각적 평가법을 사용하여 평가된 제형 7-01에서의 2 내지 8℃에서 PROTEIN-1(50 mg/ml)의 안정성

제형	2-8℃에서의 시각적 점수				
	6 개월	9 개월	12 개월	18 개월	24 개월
7-01	1	1	1	1	1

[표 15B]

표 15B: 시각적 평가법을 사용하여 평가된 제형 7-01에서의 25℃에서 PROTEIN-1(50 mg/ml)의 안정성

제형	25℃에서의 시각적 점수				
	6 개월	9 개월	12 개월	18 개월	24 개월
7-01	1	1	1	1	1

실시에 9 - PROTEIN-1 제형에 대한 준 가시적 입자 크기 한계 평가

표 16A에 제시된 PROTEIN-1 제형의 안정성은 시각적 평가에 의해, 그리고 25℃에서 6개월 동안 저장 후 준 가시적 입자(SVP)의 수를 결정함으로써 평가되었으며, 둘 다 일반적인 방법에 기재된 바와 같다.

[표 16A]

[0557] 표 16A: 테스트된 PROTEIN-1(50 mg/mL)의 제형

제형	TRIS (mM)	메티오닌 (mM)	트레할로스 (mM)	수크로스 (mM)	프롤린 (mM)	폴록사머 188 (mg/ml)	pH	이온 강도* (mM)
9-01	5	2	150	100	100	1.0	7.3	4.3

[0558]

[0559] *상기 정의된 바와 같은 총 이온 강도 "I"

[0560] 25°C에서 6개월 동안 저장한 후, 제형 9-01은 실질적으로 가시적 입자가 없었다. 준 가시적 입자의 수를 표 16B에 나타내었다.

[0561] [표 16B]

[0562] 표 16B: 25°C에서 6개월 동안 저장 후 제형 9-01의 준 가시적 입자의 수.

제형	용기당 준 가시적 입자의 수	
	≥ 10 μm	≥ 25 μm
9-01	67	0

[0563]

[0564] USP <788> "Particulate matter in injections" 11(Ph. Eur. 2.9.19와 조화)은 차광(예: 일반적인 방법에서의 HIAC 방법)에 의해 결정된 용기당 ≥10 μm 입자 6000개 이하 및 용기당 ≥25 μm 입자 600개 이하를 포함하기 위해 100 mL 미만의 제제를 요구한다. 이와 같이, 장기간 보관 후 제형 9-01은 준 가시적 입자에 대해 필요한 상한보다 훨씬 낮으며, 이는 우수한 저장 안정성을 나타낸다.

[0565] 실시예 10 - PROTEIN-1의 안정성에 대한 제형 성분의 농도를 평가하는 실험 설계(DOE) 연구

[0566] PROTEIN-1의 안정성에 대한 다양한 농도의 단백질, 완충제 및 폴록사머 계면활성제의 효과는 일반적인 방법에 기술된 바와 같이, SEC(방법 2)를 사용하여 제형에서 고분자량 종의 형성 비율을 모니터링함으로써 평가되었다. 5°C에서 12개월 후 다양한 제형에서의 HMWS 형성 비율을 표 17에 나타내었다.

[0567] [표 17]

[0568] 표 17: SEC(방법 2)에 의해 평가된 5°C에서 12개월 동안 PROTEIN-1의 안정성.

제형	PROTEIN-1 (mg/mL)	Tris (mM)	pH	폴록사머 188 (%)	% HMWS에서의 증가 @ 12 m
RF08	58	10	7.7	0.03	3.3
RF01	58	10	7.7	0.17	3.3
RF15	58	2	7.7	0.03	2.6
RF16	58	2	7.7	0.17	2.4
RF02	42	10	7.7	0.03	2.4
RF11	42	10	7.7	0.17	2.4
RF09	42	2	7.7	0.03	1.7
RF05	42	2	7.7	0.17	1.7

[0569]

[0570] 시험된 모든 제형은 양호한 저장 안정성을 나타내었다. 제형 RF08과 RF02, RF01과 RF11, RF15와 RF09, 및 RF16과 RF05를 비교하면, 단백질 농도를 낮추면 안정성이 약간 개선된다는 것을 알 수 있다. 제형 RF08 및 RF01을 RF15 및 RF16과 비교하고, 제형 RF02 및 RF11을 RF09 및 RF05와 비교하면, 완충제(TRIS) 농도가 낮을수록 안정성이 약간 개선되는 것을 알 수 있지만, 10 mM의 더 높은 완충제(TRIS) 농도는 여전히 안정성이 우수한 제형을 제공한다. 마지막으로, 폴록사머 농도를 0.03%에서 0.17%로 높이는 것이 저장 안정성에 미치는 영향은 미미했다.

[0571] 비교 실시예 11 - 30°C에서 면역글로불린 G1(IgG1)의 저장 안정성에 대한 완충제 농도, 긴장성 조절제의 전하 및 중성 아미노산의 효과

[0572] IgG1(100 mg/mL)의 안정성에 대한 완충제 농도 및 긴장성 조절제의 전하의 효과를 조사하였다. 시트레이트 완충제를 테스트하였다. 염화나트륨(150 mM)을 하전된 긴장성 조절제로 사용하고 글리세롤(300 mM)을 하전되지 않은 긴장성 조절제로 사용하였다. 프롤린과 글리신(50 mM)이 IgG1의 안정성에 미치는 영향도 1 mM 완충제와 글리세

물(300 mM)의 존재 하에서 조사하였다. 테스트된 모든 제형은 폴리소르베이트 80(0.2 mg/ml)을 함유하고 pH 6.0으로 조정되었다. 표 18은 시험된 제형을 요약한 것이다. 모든 제형은 8주 동안 30℃에서 스트레스를 받았다. IgG1의 안정성에 이어 SEC(방법 1)를 사용하여 고분자량 중 형성 비율을 모니터링하였다.

[표 18]

표 18: 테스트된 IgG1의 제형. 모든 제형은 IgG1(100 mg/ml) 및 폴리소르베이트 80(0.2 mg/ml)을 함유하고 pH 6.0으로 조정되었다.

제형	시트르산 (mM)	염화나트륨 (mM)	글리세롤 (mM)	프롤린 (mM)	글리신 (mM)	이온 강도* (mM)
8-01	1	150	-	-	-	153.8
8-02	5	150	-	-	-	168.7
8-03	20	150	-	-	-	224.8
8-04	1	-	300	-	-	3.8
8-05	5	-	300	-	-	18.7
8-06	20	-	300	-	-	74.8
8-07	1	-	300	50	-	3.8
8-08	1	-	300	-	50	3.8

*상기 정의된 바와 같은 총 이온 강도 "I"

시험된 모든 제형은 30℃에서 저장 후 시각적 시험을 통과하였다. 30℃에서 저장 후 제형 8-01 내지 8-08에서의 HMWS 형성 비율이 표 19에 제시되어 있다. 염화나트륨의 존재 및 글리세롤의 존재 둘 다에서 완충제 농도가 증가함에 따라 HMWS 형성 비율이 감소하였다(제형 8-01 내지 8-03 비교, 및 제형 8-04 내지 8-06 비교). 시트르산 농도가 낮을 때(1 또는 5 mM) 제형의 더 높은 이온 강도에서 더 높은 안정성에 대한 약간의 경향이 있었다(제형 8-01과 제형 8-04 비교 및 제형 8-02와 제형 8-05 비교). 이 순서는 시트르산 농도가 높은 경우(20 mM)(제형 8-03을 제형 8-06과 비교함) 역전되었지만, 이 경우 두 제형 모두의 이온 강도는 70 mM 이상이였다. 중성 아미노산(프롤린 또는 글리신)의 존재는 HMWS 형성 비율을 매우 약간 증가시켰다(제형 8-04와 제형 8-07 및 8-08 비교).

[표 19]

표 19: SEC(방법 1)에 의해 평가된 제형 8-01 내지 8-08에서의 30℃에서 IgG1(100 mg/ml)의 안정성

제형	30 °C에서 8주간 인큐베이션한 후 % HMWS에서의 증가
8-01	6.28
8-02	5.15
8-03	4.41
8-04	6.58

8-05	5.48
8-06	4.27
8-07	6.67
8-08	6.68

실시예의 요약

실시예 2 내지 10의 데이터는 PROTEIN-1과 같은 본원에 정의된 바와 같은 본 발명의 조작된 이량체 단백질의 조

성물이 중성 아미노산과 함께 낮은 이온 강도에서 제형화될 때 안정함을 보여준다. 조성물의 이온 강도는 낮은 완충제 농도를 사용함으로써(또는 어떠한 완충제도 사용하지 않음으로써) 하전된 긴장성 조절제 대신에 하전되지 않은 긴장성 조절제를 사용함으로써 적절하게 낮게 유지된다.

- [0584] 이들 데이터를 비교 실시예 11과 비교할 때, 이러한 거동은 시험된 4개-사슬 항체(IgG1 유형)에 의해 나타나는 거동과 상당히 다르다는 것을 알 수 있다. 후자는 더 높은 완충제 농도에서 더 안정한 것으로 밝혀졌고, 어떤 경우에는 더 높은 이온 강도에서 더 안정한 것으로 밝혀졌으며 중성 아미노산의 존재 하에서도 불안정해지는 것으로 밝혀졌다.
- [0585] 본 발명은 이론에 제한되지 않고 비천연 소수성 패치를 선별할 뿐만 아니라 비천연적으로 노출된 불안정성 부위에서 양성자 교환 비율을 최소화하여 PROTEIN-1과 같은 본 발명의 조작된 이량체 단백질의 안정성을 초래하는 것으로 생각되는 조성물 특징을 결합한다.
- [0586] 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐, 단어 '포함하다' 및 '포함하다' 및 '포함하는'과 같은 변형은 명시된 정수, 단계, 정수 그룹 또는 단계 그룹이지만 다른 정수, 단계, 정수 그룹 또는 단계 그룹을 제외하지는 않는다.
- [0587] 본 발명의 명세서 전반에 걸쳐 언급된 모든 특허, 특허 출원 및 참고문헌은 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함된다.
- [0588] 본 발명은 바람직한 및 더욱 바람직한 그룹 및 적합한 및 더욱 적합한 그룹의 모든 조합 및 상기 인용된 그룹의 실시양태를 포함한다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Arecor Limited

<120> Aqueous solution compositions for increasing stability of engineered dimeric proteins

<130> INHI-702/001WO 322124-2290

<150> GB 2102258.7

<151> 2021-02-17

<160> 56

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 394

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His

1 5 10 15

Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu

20 25 30

Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr

35 40 45

Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu
 50 55 60
 Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu
 65 70 75 80
 Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe
 85 90 95
 Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu
 100 105 110
 Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp
 115 120 125
 Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr
 130 135 140
 Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr
 145 150 155 160
 Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu
 165 170 175
 Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly
 180 185 190
 Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe
 195 200 205
 His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu
 210 215 220
 Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu
 225 230 235 240
 Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp
 245 250 255
 Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile
 260 265 270
 Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu
 275 280 285
 Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly

290 295 300
 Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala
 325 330 335
 Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Met Phe

340 345 350
 Leu Glu Ala Ile Pro Met Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys
 355 360 365
 Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe
 370 375 380

Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys

385 390

<210> 2

<211> 394

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His

1 5 10 15
 Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu
 20 25 30
 Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr
 35 40 45
 Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu
 50 55 60
 Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu

65 70 75 80
 Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe
 85 90 95
 Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu
 100 105 110

Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp
115 120 125
Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr
130 135 140
Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr
145 150 155 160
Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu
165 170 175
Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly
180 185 190
Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe
195 200 205
His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu
210 215 220
Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu
225 230 235 240
Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp
245 250 255
Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile
260 265 270
Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu
275 280 285
Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly
290 295 300
Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly
305 310 315 320
Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala
325 330 335
Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Glu Phe
340 345 350
Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys

355 360 365
 Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe
 370 375 380
 Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys
 385 390

<210> 3
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Met Phe Leu Glu Ala Ile Pro Met Ser
 1 5 10 15
 Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys
 20 25

<210> 4
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4

Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Glu Phe Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser
 1 5 10 15
 Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys
 20 25

<210> 5
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5

Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Leu Phe Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser
 1 5 10 15
 Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys
 20 25

<210> 6

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 7

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 8
<211> 217
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified IgG1 Fc polypeptide

<400> 8

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15
Pro Lys Asp Thr Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180

185

190

Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195

200

205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210

215

<210> 9

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG1 Fc polypeptide

<400> 9

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1

5

10

15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Ile

20

25

30

Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35

40

45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50

55

60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65

70

75

80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85

90

95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100

105

110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115

120

125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130

135

140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145 150 155 160
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 165 170 175
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 180 185 190
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
 195 200 205
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 10

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG1 Fc polypeptide

<400> 10

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

50 55 60

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

85 90 95

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

100 105 110

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

115 120 125
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
130 135 140
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
145 150 155 160
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

165 170 175
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
180 185 190
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
195 200 205
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215
<210> 11
<211> 226
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified IgG1 Fc polypeptide

<
400> 11
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
20 25 30
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
35 40 45
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
50 55 60

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
65 70 75 80
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
85 90 95
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

100 105 110
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 115 120 125

 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 130 135 140
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 145 150 155 160
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 165 170 175
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 180 185 190

 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 195 200 205
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 210 215 220
 Gly Lys
 225
 <210> 12
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified IgG1 Fc polypeptide
 <400> 12
 Ala Pro Glu Val Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15

 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 35 40 45
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210

<210> 13

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG1 Fc polypeptide

<400> 13

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Val Ala Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220
Pro Gly Lys
225
<210> 14
<211> 216
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified IgG1 Fc polypeptide
<400> 14
Ala Pro Glu Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 20 25 30
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 35 40 45
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 50 55 60
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 65 70 75 80
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 85 90 95
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 100 105 110
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
 115 120 125
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 130 135 140
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 145 150 155 160
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 165 170 175
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 180 185 190
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 195 200 205
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215
 <210> 15
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified IgG1 Fc polypeptide
 <400> 15

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Val Ala Gly
1 5 10 15

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
20 25 30

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
35 40 45

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
50 55 60

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
65 70 75 80

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
85 90 95

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
100 105 110

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
115 120 125

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
130 135 140

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
145 150 155 160

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
165 170 175

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
180 185 190

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
195 200 205

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
210 215 220

Gly Lys
225

<210> 16

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG1 Fc polypeptide

<400> 16

Ala Pro Glu Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val

20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

50 55 60

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

85 90 95

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

100 105 110

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

115 120 125

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

130 135 140

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

145 150 155 160

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

165 170 175

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

180 185 190

Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

195 200 205

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 17

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG1 Fc polypeptide

<400> 17

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Val Ala Gly

1 5 10 15

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Ile Ile

20 25 30

Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

35 40 45

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

50 55 60

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

65 70 75 80

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

85 90 95

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

100 105 110

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

115 120 125

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

130 135 140

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

145 150 155 160

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

165 170 175

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

180 185 190

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His
 195 200 205
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 210 215 220
 Gly Lys
 225
 <210> 18
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 18
 Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 1 5 10 15

 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 20 25 30
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 35 40 45
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 50 55 60
 Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
 65 70 75 80

 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 85 90 95
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
 100 105 110
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 115 120 125
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 130 135 140

 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 145 150 155 160
 Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

165 170 175
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 180 185 190
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 195 200 205

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 19

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG2 Fc polypeptide

<400> 19

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val

20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

50 55 60

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln

65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

85 90 95

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro

100 105 110

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

115 120 125

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

130 135 140

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

145 150 155 160
Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

 165 170 175
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

 180 185 190
Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

 195 200 205
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

 210 215
<210> 20

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

 20 25 30
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr

 35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

 50 55 60
Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

 85 90 95
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln

 100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

 115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 145 150 155 160
 Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 165 170 175
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
 180 185 190
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln

195 200 205
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215
 <210> 21
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified IgG3 Fc polypeptide

<400> 21
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 1 5 10 15
 Pro Lys Asp Thr Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val
 20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
 35 40 45
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 50 55 60
 Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 65 70 75 80
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
 100 105 110
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

115 120 125
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 130 135 140
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 145 150 155 160

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 165 170 175
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
 180 185 190
 Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
 195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 22

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG3 Fc polypeptide

<400> 22

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 1 5 10 15
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 20 25 30
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val
 35 40 45
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

50 55 60
 Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 65 70 75 80
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 85 90 95
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro

100 105 110
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

115 120 125
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

130 135 140
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

145 150 155 160
Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

165 170 175
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe

180 185 190
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys

195 200 205
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215

<210> 23

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG3 Fc polypeptide

<400> 23

Ala Pro Glu Val Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 24

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG3 Fc polypeptide

<400> 24

Ala Pro Glu Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
20 25 30

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val
35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
50 55 60

Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 65 70 75 80
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 85 90 95
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro

 100 105 110
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 115 120 125
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 130 135 140
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 145 150 155 160
 Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

 165 170 175
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe
 180 185 190
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
 195 200 205
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 210 215
 <210> 25
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified IgG3 Fc polypeptide
 <
 400> 25
 Ala Pro Glu Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 1 5 10 15
 Lys Asp Thr Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 20 25 30
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val
 35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
50 55 60

Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
85 90 95

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
100 105 110

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
115 120 125

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
130 135 140

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
145 150 155 160

Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
165 170 175

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe
180 185 190

Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys
195 200 205

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 26

<211> 217

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
210 215

<210> 27

<211> 229

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 35 40 45
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60

 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 65 70 75 80
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 100 105 110
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 115 120 125

 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 130 135 140
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190

 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 195 200 205
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Gly Lys
 225
 <210> 28
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 28

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
210 215

<210> 29

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 29

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210

> 30

<211> 216

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 30

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

20 25 30

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val

35 40 45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

50 55 60

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

65 70 75 80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly

85 90 95

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

100 105 110

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

115 120 125

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

130 135 140

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

145 150 155 160

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

165 170 175

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

180 185 190
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
195 200 205

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
210 215

<210> 31

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 31

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15
Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr

65 70 75 80
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

130 135 140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

165 170 175
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
180 185 190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

195 200 205
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220
Ser Leu Gly Lys

225

<210> 32

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 32

Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val

180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

210 215

<210> 33

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 33

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 34

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 34

Ala Pro Glu Val Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
210 215
<210> 35
<211> 229
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified IgG4 Fc polypeptide
<400> 35
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Val
1 5 10 15
Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 36

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 36

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20							25							30						
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val					
35				40				45												
Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val					
50				55				60												
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser					
65				70				75				80								
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu					
85				90				95												
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser					
100				105				110												
Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro					
115				120				125												
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln					
130				135				140												
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala					
145				150				155				160								
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr					
165				170				175												
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu					
180				185				190												
Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser					
195				200				205												
Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser					
210				215				220												

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 37

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 37

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 38

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 38

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30

Leu Tyr Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 39

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 39

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15
Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205
Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 40

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 40

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30
Leu Tyr Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205
Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220
Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 41

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 41

Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val

20 25 30

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr

35 40 45
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

50 55 60

Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

85 90 95

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

100 105 110
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
115 120 125
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

165 170 175
Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
180 185 190
Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

210 215
<210> 42
<211> 229
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 42
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65					70					75					80				
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu				
85					90					95									
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser				
100					105					110									
Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro				
115					120					125									

Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln
130				135				140							
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
145				150				155				160			
Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
				165				170				175			
Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu
180				185				190							

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205
Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 43

<211> 229

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Modified IgG4 Fc polypeptide

<400> 43

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Ile Ile Ser Arg Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 65 70 75 80

 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 100 105 110
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 115 120 125
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 130 135 140

 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 195 200 205

 Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 210 215 220
 Leu Ser Leu Gly Lys
 225
 <210> 44
 <211> 218
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 44
 Ile Ala Glu Leu Pro Pro Lys Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp
 1 5 10 15

Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr
20 25 30

Gly Phe Ser Pro Arg Gln Ile Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys
35 40 45

Gln Val Gly Ser Gly Val Thr Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys
50 55 60

Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys
65 70 75 80

Glu Ser Asp Trp Leu Gly Gln Ser Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His
85 90 95

Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn Ala Ser Ser Met Cys Val Pro Asp
100 105 110

Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val Phe Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala Ser
115 120 125

Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp Leu
130 135 140

Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr Ile Ser Trp Thr Arg Gln Asn Gly Glu
145 150 155 160

Ala Val Lys Thr His Thr Asn Ile Ser Glu Ser His Pro Asn Ala Thr
165 170 175

Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala Ser Ile Cys Glu Asp Asp Trp Asn Ser
180 185 190

Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr Val Thr His Thr Asp Leu Pro Ser Pro
195 200 205

Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro Lys Gly
210 215

<210> 45

<211> 626

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AAT and IgG-Fc polypeptide fusion

<400> 45

Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His
1 5 10 15
Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu
20 25 30
Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr
35 40 45
Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu
50 55 60
Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu
65 70 75 80
Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe
85 90 95
Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu
100 105 110
Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp
115 120 125
Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr
130 135 140
Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr
145 150 155 160
Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu
165 170 175
Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly
180 185 190
Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe
195 200 205
His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu
210 215 220
Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu
225 230 235 240

Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp

245 250 255

Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile

260 265 270

Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu

275 280 285

Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly

290 295 300

Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly

305 310 315 320

Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala

325 330 335

Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Met Phe

340 345 350

Leu Glu Ala Ile Pro Met Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys

355 360 365

Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe

370 375 380

Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp

385 390 395 400

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

405 410 415

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

420 425 430

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

435 440 445

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

450 455 460

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

465 470 475 480

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

485 490 495
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

500 505 510
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

515 520 525
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

530 535 540
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

545 550 555 560
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

565 570 575
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

580 585 590
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

595 600 605
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

610 615 620
Gly Lys

625

<210> 46

<211> 622

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AAT and IgG-Fc polypeptide fusion

<400> 46

Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His
1 5 10 15

Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu
20 25 30

Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr
35 40 45

Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu

50 55 60

Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu

65 70 75 80

Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe

85 90 95

Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu

100 105 110

Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp

115 120 125

Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr

130 135 140

Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr

145 150 155 160

Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu

165 170 175

Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly

180 185 190

Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe

195 200 205

His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu

210 215 220

Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu

225 230 235 240

Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp

245 250 255

Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile

260 265 270

Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu

275 280 285

Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly

290 295 300
 Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly

 305 310 315 320
 Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala

 325 330 335
 Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Met Phe

 340 345 350
 Leu Glu Ala Ile Pro Met Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys

 355 360 365
 Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe

 370 375 380
 Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Glu Arg Lys Cys Cys Val

 385 390 395 400
 Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe

 405 410 415
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

 420 425 430
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

 435 440 445
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

 450 455 460
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val

 465 470 475 480
 Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

 485 490 495
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

 500 505 510
 Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

 515 520 525
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

 530 535 540

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
545 550 555 560
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
565 570 575
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
580 585 590
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
595 600 605
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
610 615 620
<210> 47
<211> 626
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> AAT and IgG-Fc fusion polypeptide
<400> 47
Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His
1 5 10 15
Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu
20 25 30
Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr
35 40 45
Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu
50 55 60
Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu
65 70 75 80
Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe
85 90 95
Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu
100 105 110
Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp

115 120 125
 Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr
 130 135 140
 Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr
 145 150 155 160
 Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu
 165 170 175
 Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly

 180 185 190
 Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe
 195 200 205
 His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu
 210 215 220
 Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu
 225 230 235 240
 Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp

 245 250 255
 Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile
 260 265 270
 Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu
 275 280 285
 Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly
 290 295 300
 Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly

 305 310 315 320
 Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala
 325 330 335
 Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Glu Phe
 340 345 350
 Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys
 355 360 365

Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe

370 375 380

Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp

385 390 395 400

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

405 410 415

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

420 425 430

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

435 440 445

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

450 455 460

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

465 470 475 480

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

485 490 495

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

500 505 510

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

515 520 525

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

530 535 540

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

545 550 555 560

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

565 570 575

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

580 585 590

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

595 600 605

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

610	615	620
Gly Lys		
625		
<210>	48	
<211>	394	
<		
212>	PRT	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	AAT polypeptide	
<400>	48	
Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His		
1	5	10
15		
Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu		
20	25	30
Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr		
35	40	45
Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu		
50	55	60
Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu		
65	70	75
80		
Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe		
85	90	95
Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu		
100	105	110
Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp		
115	120	125
Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr		
130	135	140
Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr		
145	150	155
160		
Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu		
165	170	175

Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly

180 185 190
Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe

195 200 205
His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu

210 215 220
Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu

225 230 235 240
Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp

245 250 255
Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile

260 265 270
Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu

275 280 285
Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly

290 295 300
Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly

305 310 315 320
Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala

325 330 335
Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Glu Phe

340 345 350
Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys

355 360 365
Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe

370 375 380
Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys

385 390

<210> 49

<211> 622

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AAT and IgG-Fc fusion polypeptide

<400> 49

Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His

1 5 10 15

Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu

20 25 30

Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr

35 40 45

Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu

50 55 60

Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu

65 70 75 80

Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe

85 90 95

Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu

100 105 110

Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp

115 120 125

Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr

130 135 140

Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr

145 150 155 160

Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu

165 170 175

Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly

180 185 190

Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe

195 200 205

His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu

210 215 220

Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu
 225 230 235 240
 Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp
 245 250 255
 Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile
 260 265 270
 Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu
 275 280 285

 Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly
 290 295 300
 Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala
 325 330 335
 Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Glu Phe
 340 345 350

 Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys
 355 360 365
 Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe
 370 375 380
 Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Glu Arg Lys Cys Cys Val
 385 390 395 400
 Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 405 410 415

 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 420 425 430
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 435 440 445
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 450 455 460
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val

465 470 475 480

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

485 490 495

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

500 505 510

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

515 520 525

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

530 535 540

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

545 550 555 560

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp

565 570 575

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

580 585 590

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

595 600 605

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

610 615 620

<210> 50

<211> 622

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AAT and IgG-Fc fusion polypeptide

<400> 50

Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His

1 5 10 15

Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu

20 25 30

Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr

35 40 45

Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu
 50 55 60
 Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu
 65 70 75 80
 Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe
 85 90 95
 Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu
 100 105 110
 Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp
 115 120 125
 Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr
 130 135 140
 Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr
 145 150 155 160
 Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu
 165 170 175
 Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly
 180 185 190
 Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe
 195 200 205
 His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu
 210 215 220
 Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu
 225 230 235 240
 Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp
 245 250 255
 Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile
 260 265 270
 Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu
 275 280 285
 Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly

290 295 300
 Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala
 325 330 335
 Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Leu Phe
 340 345 350
 Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys

 355 360 365
 Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe
 370 375 380
 Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Glu Arg Lys Cys Cys Val
 385 390 395 400
 Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 405 410 415
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

 420 425 430
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 435 440 445
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 450 455 460
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
 465 470 475 480
 Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

 485 490 495
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 500 505 510
 Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 515 520 525
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 530 535 540

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

545 550 555 560

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp

565 570 575

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

580 585 590

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

595 600 605

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

610 615 620

<210> 51

<211> 394

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AAT polypeptide

<400> 51

Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His

1 5 10 15

Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu

20 25 30

Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr

35 40 45

Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu

50 55 60

Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu

65 70 75 80

Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe

85 90 95

Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu

100 105 110

Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp

115	120	125	
Lys Phe Leu Glu Asp Val	Lys Lys Leu Tyr His Ser	Glu Ala Phe Thr	
130	135	140	
Val Asn Phe Gly Asp Thr	Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr		
145	150	155	160
Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu			
165	170	175	
Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly			
180	185	190	
Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe			
195	200	205	
His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu			
210	215	220	
Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu			
225	230	235	240
Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp			
245	250	255	
Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile			
260	265	270	
Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu			
275	280	285	
Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly			
290	295	300	
Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly			
305	310	315	320
Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala			
325	330	335	
Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Leu Phe			
340	345	350	
Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys			
355	360	365	

Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe
370 375 380

Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys
385 390

<210> 52

<211> 1025

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AAT and IgG-Fc fusion polypeptide

<400> 52

Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His
1 5 10 15

Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu
20 25 30

Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr
35 40 45

Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu
50 55 60

Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu
65 70 75 80

Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe
85 90 95

Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu
100 105 110

Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp
115 120 125

Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr
130 135 140

Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr
145 150 155 160

Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu
165 170 175

Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly
 180 185 190
 Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe
 195 200 205
 His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu
 210 215 220
 Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu
 225 230 235 240
 Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp
 245 250 255
 Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile
 260 265 270
 Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu
 275 280 285
 Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly
 290 295 300
 Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala
 325 330 335
 Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Met Phe
 340 345 350
 Leu Glu Ala Ile Pro Met Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys
 355 360 365
 Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe
 370 375 380
 Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 385 390 395 400
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 405 410 415
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

420 425 430
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 435 440 445
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 450 455 460
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

 465 470 475 480
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 485 490 495
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 500 505 510
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 515 520 525
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

 530 535 540
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 545 550 555 560
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 565 570 575
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 580 585 590
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

 595 600 605
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 610 615 620
 Gly Lys Ala Ser Thr Gly Ser Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln
 625 630 635 640
 Lys Thr Asp Thr Ser His His Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys
 645 650 655
 Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu

 660 665 670

Ala His Gln Ser Asn Ser Thr Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile
675 680 685

Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His
690 695 700

Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu
705 710 715 720

Ala Gln Ile His Glu Gly Phe Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln
725 730 735

Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser
740 745 750

Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu
755 760 765

Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala
770 775 780

Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile
785 790 795 800

Val Asp Leu Val Lys Glu Leu Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val
805 810 815

Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys
820 825 830

Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys
835 840 845

Val Pro Met Met Lys Arg Leu Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys
850 855 860

Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr
865 870 875 880

Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn
885 890 895

Glu Leu Thr His Asp Ile Ile Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg
900 905 910

Arg Ser Ala Ser Leu His Leu Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr

915 920 925
 Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser
 930 935 940
 Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu
 945 950 955 960
 Ser Lys Ala Val His Lys Ala Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr
 965 970 975
 Glu Ala Ala Gly Ala Met Phe Leu Glu Ala Ile Pro Met Ser Ile Pro

980 985 990
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln
 995 1000 1005
 Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr
 1010 1015 1020
 Gln Lys
 1025

<210> 53

<211> 624

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AAT and IgG-Fc fusion polypeptide

<400> 53

Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His

1 5 10 15
 Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu
 20 25 30
 Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr
 35 40 45
 Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu
 50 55 60
 Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu
 65 70 75 80
 Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe

85 90 95
 Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu
 100 105 110
 Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp
 115 120 125
 Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr

 130 135 140
 Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr
 145 150 155 160
 Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu
 165 170 175
 Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly
 180 185 190
 Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe

 195 200 205
 His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu
 210 215 220
 Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu
 225 230 235 240
 Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp
 245 250 255
 Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile

 260 265 270
 Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu
 275 280 285
 Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly
 290 295 300
 Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala

 325 330 335

Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Glu Phe
340 345 350

Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys
355 360 365

Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe
370 375 380

Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Gly Gly Gly Gly Asp Lys

385 390 395 400

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Val Ala Gly Pro Ser
405 410 415

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Ile Ile Ser Arg
420 425 430

Asp Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
435 440 445

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

450 455 460

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
465 470 475 480

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
485 490 495

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
500 505 510

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

515 520 525

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
530 535 540

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
545 550 555 560

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
565 570 575

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

580 585 590
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
 595 600 605
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 610 615 620
 <210> 54
 <211> 623
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> AAT and IgG-Fc fusion polypeptide
 <400> 54
 Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His

 1 5 10 15
 Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu
 20 25 30
 Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr
 35 40 45
 Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu
 50 55 60
 Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu

 65 70 75 80
 Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe
 85 90 95
 Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu
 100 105 110
 Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp
 115 120 125
 Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr

 130 135 140
 Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr
 145 150 155 160
 Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu

165 170 175
 Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly
 180 185 190
 Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe

 195 200 205
 His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu
 210 215 220
 Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu
 225 230 235 240
 Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp
 245 250 255
 Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile

 260 265 270
 Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu
 275 280 285
 Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly
 290 295 300
 Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly
 305 310 315 320
 Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala

 325 330 335
 Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Glu Phe
 340 345 350
 Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys
 355 360 365
 Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe
 370 375 380
 Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

 385 390 395 400
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val
 405 410 415

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Ile Ile Ser Arg Asp
 420 425 430
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 435 440 445
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 450 455 460
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 465 470 475 480
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 485 490 495
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 500 505 510
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 515 520 525
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 530 535 540
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 545 550 555 560
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 565 570 575
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 580 585 590
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu
 595 600 605
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 610 615 620
 <210> 55
 <211> 626
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> AAT and IgG-Fc fusion polypeptide
 <400> 55

Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His

1 5 10 15

Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu

20 25 30

Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr

35 40 45

Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu

50 55 60

Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu

65 70 75 80

Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe

85 90 95

Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu

100 105 110

Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp

115 120 125

Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr

130 135 140

Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr

145 150 155 160

Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu

165 170 175

Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly

180 185 190

Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe

195 200 205

His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu

210 215 220

Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu

225 230 235 240

Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp

245 250 255
Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile

260 265 270
Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu

275 280 285
Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly

290 295 300
Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly

305 310 315 320
Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala

325 330 335
Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Leu Phe

340 345 350
Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys

355 360 365
Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe

370 375 380
Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Glu Pro Lys Ser Cys Asp

385 390 395 400
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

405 410 415
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

420 425 430
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

435 440 445
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

450 455 460
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

465 470 475 480
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

485 490 495

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
500 505 510

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

515 520 525

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
530 535 540

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
545 550 555 560

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
565 570 575

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

580 585 590

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
595 600 605

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
610 615 620

Gly Lys

625

<210> 56

<211> 625

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AAT and IgG-Fc fusion polypeptide

<400> 56

Glu Asp Pro Gln Gly Asp Ala Ala Gln Lys Thr Asp Thr Ser His His

1 5 10 15

Asp Gln Asp His Pro Thr Phe Asn Lys Ile Thr Pro Asn Leu Ala Glu

20 25 30

Phe Ala Phe Ser Leu Tyr Arg Gln Leu Ala His Gln Ser Asn Ser Thr

35 40 45

Asn Ile Phe Phe Ser Pro Val Ser Ile Ala Thr Ala Phe Ala Met Leu

50 55 60

Ser Leu Gly Thr Lys Ala Asp Thr His Asp Glu Ile Leu Glu Gly Leu

65 70 75 80

Asn Phe Asn Leu Thr Glu Ile Pro Glu Ala Gln Ile His Glu Gly Phe

85 90 95

Gln Glu Leu Leu Arg Thr Leu Asn Gln Pro Asp Ser Gln Leu Gln Leu

100 105 110

Thr Thr Gly Asn Gly Leu Phe Leu Ser Glu Gly Leu Lys Leu Val Asp

115 120 125

Lys Phe Leu Glu Asp Val Lys Lys Leu Tyr His Ser Glu Ala Phe Thr

130 135 140

Val Asn Phe Gly Asp Thr Glu Glu Ala Lys Lys Gln Ile Asn Asp Tyr

145 150 155 160

Val Glu Lys Gly Thr Gln Gly Lys Ile Val Asp Leu Val Lys Glu Leu

165 170 175

Asp Arg Asp Thr Val Phe Ala Leu Val Asn Tyr Ile Phe Phe Lys Gly

180 185 190

Lys Trp Glu Arg Pro Phe Glu Val Lys Asp Thr Glu Glu Glu Asp Phe

195 200 205

His Val Asp Gln Val Thr Thr Val Lys Val Pro Met Met Lys Arg Leu

210 215 220

Gly Met Phe Asn Ile Gln His Cys Lys Lys Leu Ser Ser Trp Val Leu

225 230 235 240

Leu Met Lys Tyr Leu Gly Asn Ala Thr Ala Ile Phe Phe Leu Pro Asp

245 250 255

Glu Gly Lys Leu Gln His Leu Glu Asn Glu Leu Thr His Asp Ile Ile

260 265 270

Thr Lys Phe Leu Glu Asn Glu Asp Arg Arg Ser Ala Ser Leu His Leu

275 280 285

Pro Lys Leu Ser Ile Thr Gly Thr Tyr Asp Leu Lys Ser Val Leu Gly

290 295 300

Gln Leu Gly Ile Thr Lys Val Phe Ser Asn Gly Ala Asp Leu Ser Gly

305 310 315 320
 Val Thr Glu Glu Ala Pro Leu Lys Leu Ser Lys Ala Val His Lys Ala

 325 330 335
 Val Leu Thr Ile Asp Glu Lys Gly Thr Glu Ala Ala Gly Ala Glu Phe
 340 345 350
 Leu Glu Ala Ile Pro Leu Ser Ile Pro Pro Glu Val Lys Phe Asn Lys
 355 360 365
 Pro Phe Val Phe Leu Met Ile Glu Gln Asn Thr Lys Ser Pro Leu Phe
 370 375 380
 Met Gly Lys Val Val Asn Pro Thr Gln Lys Gly Ser Glu Ser Lys Tyr

 385 390 395 400
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro
 405 410 415
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser
 420 425 430
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
 435 440 445
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

 450 455 460
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 465 470 475 480
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 485 490 495
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 500 505 510
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

 515 520 525
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 530 535 540
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 545 550 555 560

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

565

570

575

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

580

585

590

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu

595

600

605

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

610

615

620

Lys

625