(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0097445
(43) 공개일자 2022년07월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/60 (2017.01) *A61K 38/20* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 14/54* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/60 (2017.08)
A61K 38/2013 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7018410
(22) 출원일자(국제) 2020년11월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/058845
(87) 국제공개번호 WO 2021/091986
국제공개일자 2021년05월14일
(30) 우선권주장
62/930,322 2019년11월04일 미국(US)
62/953,095 2019년12월23일 미국(US)

(71) 출원인
신톡스, 인크.
미국 캘리포니아 (우편번호 92037) 라 졸라 엔. 토레이 파인스 로드 11099 스위트 190
(72) 발명자
카파로, 캐롤리나 이.
미국 92037 캘리포니아주 라 호야 노스 토리 파인즈 로드 11099 스위트 190
프타신, 제로드
미국 92037 라 호야 노스 토리 파인즈 로드 11099 스위트 190
밀라, 마르코스
미국 92037 라 호야 노스 토리 파인즈 로드 11099 스위트 190
(74) 대리인
양영준, 장덕순

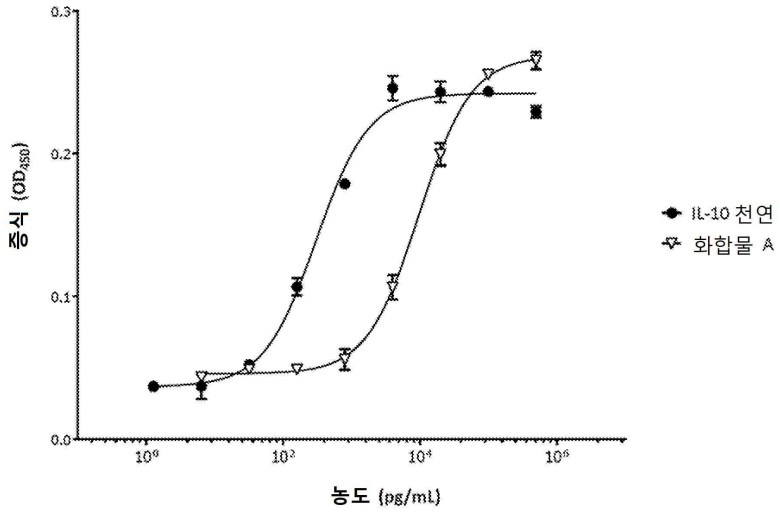
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **인터류킨 10 접합체 및 이의 용도**

(57) 요 약

인터류킨 10(IL-10) 접합체 및 하나 이상의 적응증의 치료에서의 용도가 본원에 개시된다. 하나 이상의 IL-10 접합체를 포함하는 약제학적 조성물 및 키트가 또한 본원에 기재된다.

대 표 도 - 도4



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/5428 (2013.01)

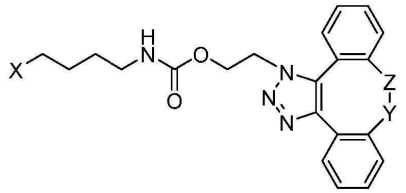
명 세 서

청구범위

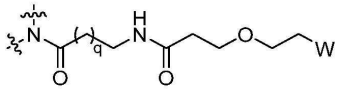
청구항 1

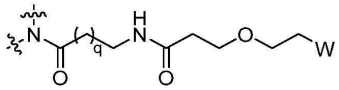
IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 I의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고:

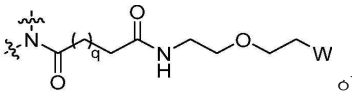
[화학식 I]

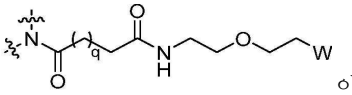


여기서,

Z는 CH_2이고 Y는  이거나;

Y는 CH_2이고 Z는  이거나;

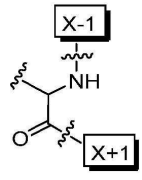
Z는 CH_2이고 Y는  이거나; 또는

Y는 CH_2이고 Z는  이며;

W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

q는 1, 2 또는 3이며;

X는 하기 구조:



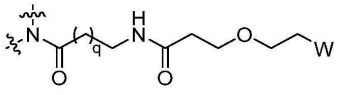
를 가지며;

X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내는, IL-10 접합체.

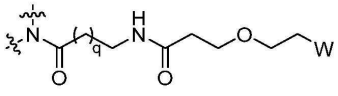
청구항 2

제1항에 있어서,

Z는 CH_2이고 Y는  인, IL-10 접합체.

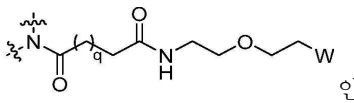
청구항 3

제1항에 있어서,

Y는 CH_2이고 Z는  인, IL-10 접합체.

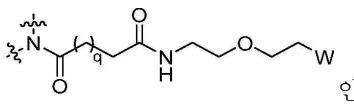
청구항 4

제1항에 있어서,

Z는 CH_2이고 Y는  인, IL-10 접합체.

청구항 5

제1항에 있어서,

Y는 CH_2이고 Z는  인, IL-10 접합체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

PEG 기는 5 kDa, 10 kDa, 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는, IL-10 접합체.

청구항 7

제6항에 있어서,

PEG 기는 10 kDa 및 20 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는, IL-10 접합체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 I의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되는, IL-10 접합체.

청구항 9

제8항에 있어서,

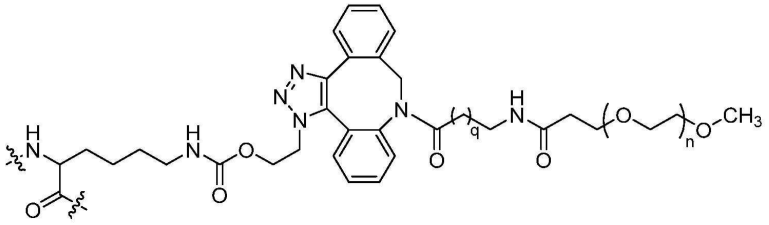
화학식 I의 구조의 위치는 N82 및 N129로부터 선택되는, IL-10 접합체.

청구항 10

제1항에 있어서,

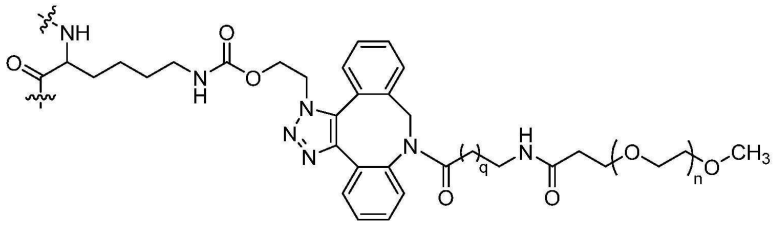
화학식 I의 구조가 화학식 X 또는 화학식 XI의 구조를 갖거나, 화학식 X과 화학식 XI의 조합이며;

[화학식 X]



;

[화학식 XI]



;

여기서,

q는 1, 2 또는 3이며;

n은 약 2 내지 약 5000의 범위의 정수이며;

물결선은 대체되지 않은 서열번호 1 내의 아미노산 잔기에 대한 공유 결합을 나타내는, IL-10 접합체.

청구항 11

제10항에 있어서,

서열번호 1 내의 화학식 X 또는 화학식 XI의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되는, IL-10 접합체.

청구항 12

제11항에 있어서,

서열번호 1 내의 화학식 X 또는 화학식 XI의 구조의 위치는 N82 및 N129로부터 선택되는, IL-10 접합체.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

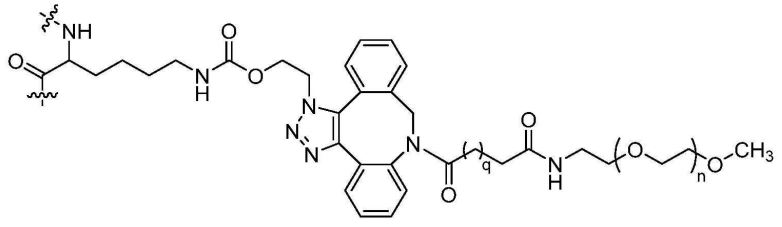
n은 $-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$이 약 10 kDa 또는 20 kDa의 분자량을 갖도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

청구항 14

제1항에 있어서,

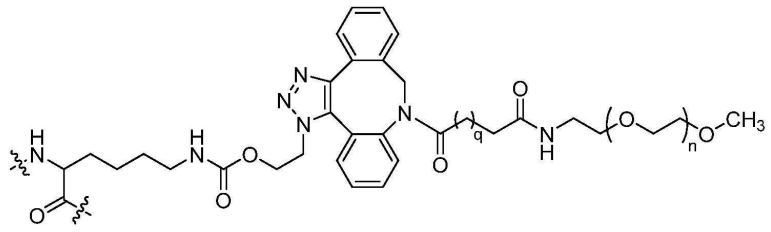
화학식 I의 구조가 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 구조를 갖거나, 화학식 XII 및 화학식 XIII의 조합이며:

[화학식 XII]



;

[화학식 XIII]



;

여기서,

q는 1, 2 또는 3이며;

n은 약 2 내지 약 5000의 범위의 정수이며;

물결선은 대체되지 않은 서열번호 1 내의 아미노산 잔기에 대한 공유 결합을 나타내는, IL-10 접합체.

청구항 15

제14항에 있어서,

서열번호 1 내의 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되는, IL-10 접합체.

청구항 16

제14항에 있어서,

서열번호 1 내의 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 구조의 위치는 N82 및 N129로부터 선택되는, IL-10 접합체.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

n은 $-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$이 약 10 kDa 또는 20 kDa의 분자량을 갖도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

q는 1인, IL-10 접합체.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

q는 2인, IL-10 접합체.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

q는 3인, IL-10 접합체.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

IL-10 접합체가 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물인, IL-10 접합체.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 유효량의 IL-10 접합체를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 암 치료 방법.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 암은 신장 세포 암종(RCC), 비소세포 폐암(NSCLC), 두경부 편평 세포 암(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종(cHL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종(PMBCL), 요로상피 암종, 현미부수체 불안정 암, 현미부수체 안정 암, 현미부수체-안정 직장암, 위암, 자궁경부암, 간세포 암종(HCC), 메르켈 세포 암종(MCC), 흑색종, 소세포폐암(SCLC), 식도암, 교모세포종, 중피종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 전립선암, 방광암, 난소암, 중등도 내지 저 돌연변이 부담 종양, 피부 편평 세포 암종(CSCC), 편평 세포 피부암(SCSC), 저 발현 내지 비-발현 PD-L1 종양, 해부학적 원발 기원 부위를 넘어 간 및 CNS에 전신적으로 파종된 종양, 및 미만성 거대 B 세포 림프종으로부터 선택되는, 방법.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서,

IL-10 접합체는 대상체에게 1일에 1회, 1일에 2회, 1일에 3회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 5주에 1회, 6주에 1회, 7주에 1회 또는 8주에 1회 투여되는, 방법.

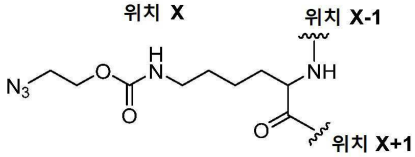
청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 IL-10 접합체가 정맥내 투여에 의해 대상체에게 투여되는, 방법.

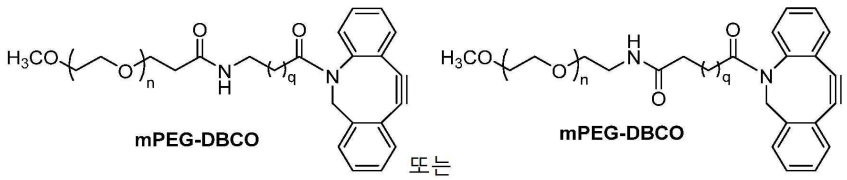
청구항 26

IL-10 접합체를 제조하는 방법으로서,



화학식 의 비천연 아미노산을 포함하는 IL-10 폴리펩타이드(여기서, IL-10 폴리펩타이드는 IL-10 폴리펩타이드에서의 하나 이상의 아미노산 잔기가 비천연 아미노산으로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하며, 위치 X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며, 위치 X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며, 위치 X는 비천연 아미노산으로 치환된 아미노산의 위치를 나타냄)를,

하기 화학식의 mPEG-DBCO와 반응시킴으로써 IL-10 접합체를 생성하는, 방법



(여기서, q는 1, 2, 또는 3이고, n은 mPEG-DBCO가 약 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 또는 60 kDa의 분자량을 갖는 PEG를 포함하도록 하는 값임).

청구항 27

제26항에 있어서,

q는 1인, 방법.

청구항 28

제26항에 있어서,

q는 2인, 방법.

청구항 29

제26항에 있어서,

q는 3인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호참조**

[0002] 본 출원은 2019년 11월 4일자로 출원된 미국 가출원 번호 제62/930,322호, 및 2019년 12월 23일자로 출원된 미국 가출원 번호 제62/953,095호의 우선권을 주장하며, 각각의 개시내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 2020년 11월 2일자로 생성된 상기 ASCII 사본의 파일명은 01183-0077-00PCT_sequence_listing.txt이고, 용량은 135 KB이다.

배 경 기 술

[0005] 서로 다른 T세포 집단은 면역 항상성 및 관용을 유지하도록 면역계를 조절한다. 예를 들어, 조절 T(Treg) 세포는 병리학적 자가-반응성을 방지함으로써 면역계에 의한 부적절한 반응을 방지하는 반면, 세포독성 T세포는 감염된 세포 및/또는 암세포를 표적화하고 파괴한다. 일부 경우에, 상이한 T세포 집단의 조절은 질환 또는 적응증의 치료에 대한 옵션을 제공한다.

[0006] 사이토카인은 선천성 및 적응성 면역 세포 항상성에서 역할을 하는 케모카인, 인터페론, 인터류킨, 림포카인, 종양 괴사 인자, 및 기타 성장 인자와 같은 세포 신호전달 단백질의 군을 구성한다. 사이토카인은 면역 세포, 예컨대 대식세포, B 림프구, T 림프구 및 비만 세포, 내피 세포, 섬유아세포, 및 다른 기질 세포에 의해 생성된다. 일부 경우에, 사이토카인은 체액성 면역 반응과 세포계 면역 반응 사이의 균형을 조절한다.

[0007] 인터류킨은 T 및 B 림프구, 단핵구 계통의 세포, 호중구, 호염기구, 호산구, 거핵구, 및 조혈세포의 발달과 분화를 조절하는 신호전달 단백질이다. 인터류킨은 헬퍼 CD4+ T 및 B 림프구, 단핵구, 대식세포, 내피 세포, 및 기타 조직 상주 세포에 의해 생성된다.

[0008] 일부 경우에, 인터류킨 10(IL-10) 신호전달은 T 세포 반응을 조절하기 위해 사용된다. 따라서, 일 양태에서, IL-10 접합체 및 그의 용도가 본원에 제공된다.

발명의 내용

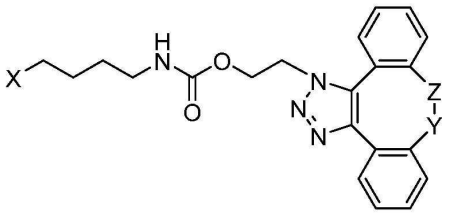
과제의 해결 수단

[0009] 특정 실시형태에서, 인터류킨 10(IL-10) 접합체 및 하나 이상의 적응증의 치료에서의 이의 용도가 본원에 개시된다. 일부 실시형태에서, 암의 치료를 위한 IL-10 접합체가 본원에 개시된다. 추가의 경우, 본원에 기재된 IL-10 접합체를 포함하는 약제학적 조성물 및 키트가 본원에 개시된다.

[0010] 하기 실시형태가 포함된다:

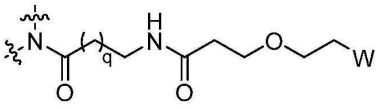
[0011] 실시형태 A1. IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 I의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체:

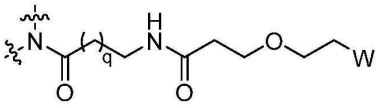
[0012] [화학식 I]

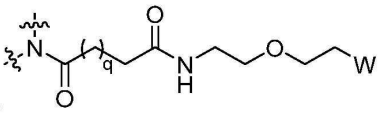


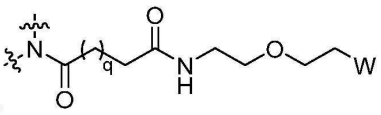
[0013]

[0014] 여기서,

[0015] Z는 CH_2이고 Y는  이거나;

[0016] Y는 CH_2이고 Z는  이거나;

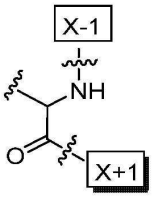
[0017] Z는 CH_2이고 Y는  이거나; 또는

[0018] Y는 CH_2이고 Z는  이며;

[0019] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

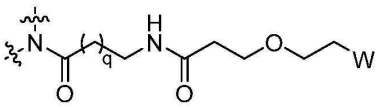
[0020] q는 1, 2 또는 3이며;

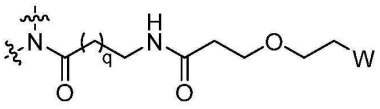
[0021] X는 하기 구조:

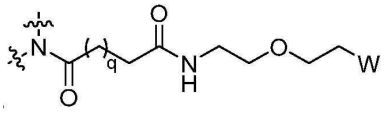
[0022]  를 가지며;

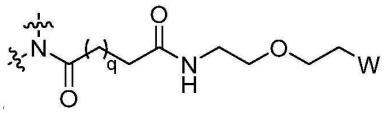
[0023] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0024] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

[0025] 실시형태 A2. 실시형태 A1에 있어서, Z는 CH_2이고 Y는  인, IL-10 접합체.

[0026] 실시형태 A3. 실시형태 A1에 있어서, Y는 CH_2이고 Z는  인, IL-10 접합체.

[0027] 실시형태 A4. 실시형태 A1에 있어서, Z는 CH_2이고 Y는  인, IL-10 접합체.

[0028] 실시형태 A5. 실시형태 1에 있어서, Y는 CH_2이고 Z는  인, IL-10 접합체.

[0029] 실시형태 A6. 실시형태 A1 내지 A5 중 어느 하나에 있어서, PEG 기는 5 kDa, 10 kDa, 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는, IL-10 접합체.

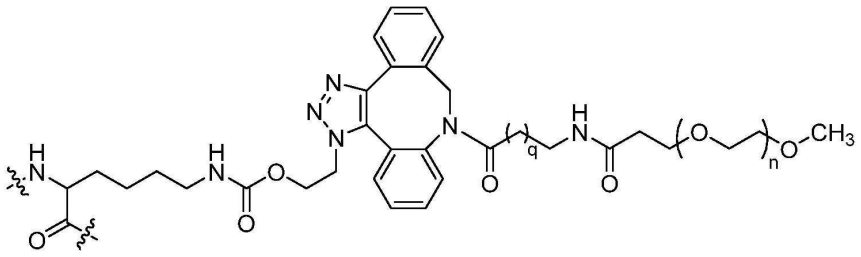
[0030] 실시형태 A7. 실시형태 A6에 있어서, PEG 기는 10 kDa 및 20 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는, IL-10 접합체.

[0031] 실시형태 A8. 실시형태 A1 내지 A7 중 어느 하나에 있어서, 화학식 I의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되는, IL-10 접합체.

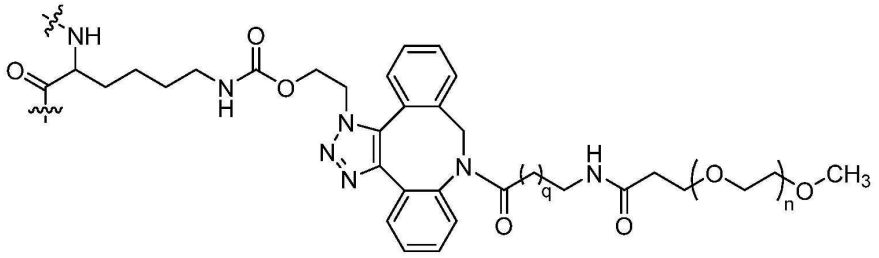
[0032] 실시형태 A9. 실시형태 A8에 있어서, 화학식 I의 구조의 위치는 N82 및 N129로부터 선택되는, IL-10 접합체.

[0033] 실시형태 A10. 실시형태 A1에 있어서, 화학식 I의 구조가 화학식 X 또는 화학식 XI의 구조를 갖거나, 화학식 X과 화학식 XI의 혼합물이며;

[0034] [화학식 X]

[0035]  ;

[0036] [화학식 XI]

[0037]  ;

[0038] 여기서,

[0039] q는 1, 2 또는 3이며;

[0040] n은 약 2 내지 약 5000의 범위의 정수이며;

[0041] 물결선은 대체되지 않은 서열번호 1 내의 아미노산 잔기에 대한 공유 결합을 나타내는, IL-10 접합체.

[0042] 실시형태 A11. 실시형태 A10에 있어서, 서열번호 1 내의 화학식 X 또는 화학식 XI의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되는, IL-10 접합체.

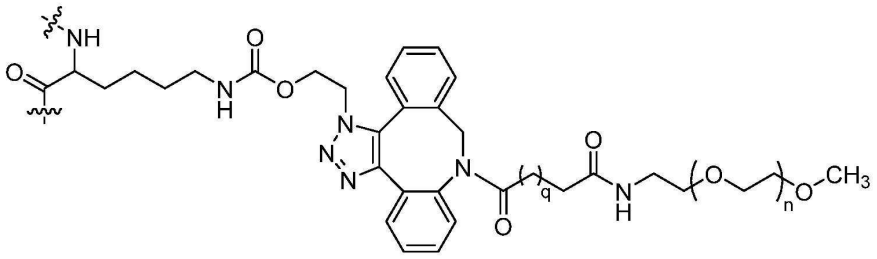
[0043] 실시형태 A12. 실시형태 A11에 있어서, 서열번호 1 내의 화학식 X 또는 화학식 XI의 구조의 위치는 N82 및 N129로부터 선택되는, IL-10 접합체.

[0044] 실시형태 A13. 실시형태 A10 내지 A12 중 어느 하나에 있어서, n은 $-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$이 약 10 kDa 또는 20 kDa의

분자량을 갖도록 하는 정수인, 방법.

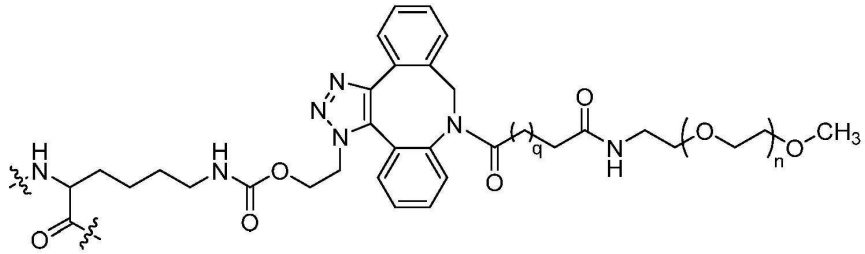
[0045] 실시형태 A14. 실시형태 A1에 있어서, 화학식 I의 구조가 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 구조를 갖거나, 화학식 XII과 화학식 XIII의 혼합물이며;

[0046] [화학식 XII]



[0047] ;

[0048] [화학식 XIII]



[0049] ;

[0050] 여기서,

[0051] q는 1, 2 또는 3이며;

[0052] n은 약 2 내지 약 5000의 범위의 정수이며;

[0053] 물결선은 대체되지 않은 서열번호 1 내의 아미노산 잔기에 대한 공유 결합을 나타내는, IL-10 접합체.

[0054] 실시형태 A15. 실시형태 A14에 있어서, 서열번호 1 내의 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되는, IL-10 접합체.

[0055] 실시형태 A16. 실시형태 A14에 있어서, 서열번호 1 내의 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 구조의 위치는 N82 및 N129로부터 선택되는, IL-10 접합체.

[0056] 실시형태 A17. 실시형태 A14 내지 A16 중 어느 하나에 있어서, n은 $-(OCH_2CH_2)_n-OCH_3$이 약 10 kDa 또는 20 kDa의 분자량을 갖도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

[0057] 실시형태 A18. 실시형태 A1 내지 A17 중 어느 하나에 있어서, q는 1인, IL-10 접합체.

[0058] 실시형태 A19. 실시형태 A1 내지 A17 중 어느 하나에 있어서, q는 2인, IL-10 접합체.

[0059] 실시형태 A20. 실시형태 A1 내지 A17 중 어느 하나에 있어서, q는 3인, IL-10 접합체.

[0060] 실시형태 A21. 실시형태 A1 내지 A20 중 어느 하나에 있어서, IL-10 접합체가 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물인, IL-10 접합체.

[0061] 실시형태 A22. 실시형태 A1 내지 A21 중 어느 하나의 유효량의 IL-10 접합체를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 암 치료 방법.

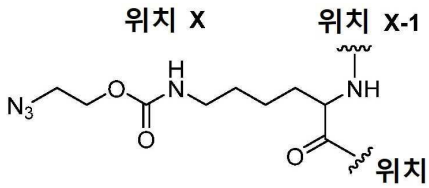
[0062] 실시형태 A23. 실시형태 A22에 있어서, 상기 암은 신장 세포 암종(RCC), 비소세포 폐암(NSCLC), 두경부 편평 세포 암(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종(cHL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종(PMBCL), 요로상피 암종, 현미부수체 불안정 암, 현미부수체 안정 암, 현미부수체-안정 직장암, 위암, 자궁경부암, 간세포 암종(HCC), 메르켈 세포 암종(MCC), 흑색종, 소세포폐암(SCLC), 식도암, 교모세포종, 중피종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 전립선암, 방광암, 난소암, 중등도 내지 저 돌연변이 부담 종양, 피부 편평 세포 암종(CSCC), 편평 세포 피부암(SCSC), 저 발현 내지 비-발현 PD-L1 종양, 해부학적 원발 기원 부위를 넘어 간 및 CNS에 전신적으로 파종된 종

양, 및 미만성 거대 B 세포 림프종으로부터 선택되는, 방법.

[0063] 실시형태 A24. 실시형태 A22 또는 A23에 있어서, IL-10 접합체는 대상체에게 1일에 1회, 1일에 2회, 1일에 3회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 5주에 1회, 6주에 1회, 7주에 1회 또는 8주에 1회 투여되는, 방법.

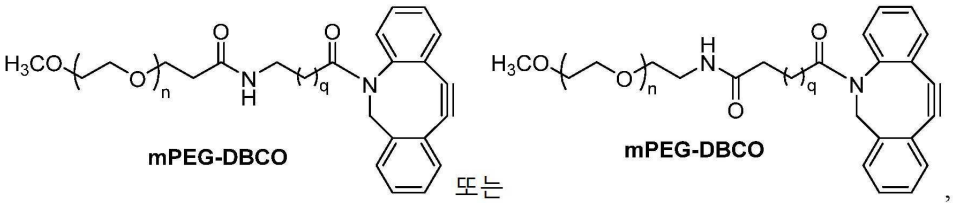
[0064] 실시형태 A25. 실시형태 A2 내지 A24 중 어느 하나에 있어서, 상기 IL-10 접합체가 정맥내 투여에 의해 대상체에게 투여되는, 방법.

[0065] 실시형태 A26. IL-10 접합체를 제조하는 방법으로서,



[0066] 화학식 의 비천연 아미노산을 포함하는 IL-10 폴리펩타이드(여기서, IL-10 폴리펩타이드는 IL-10 폴리펩타이드에서의 하나 이상의 아미노산 잔기가 비천연 아미노산으로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하며, 위치 X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며, 위치 X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며, 위치 X는 비천연 아미노산으로 치환된 아미노산의 위치를 나타냄)를,

[0067] 하기 화학식의 mPEG-DBCO와 반응시킴으로써 IL-10 접합체를 생성하는, 방법



[0068] ,

[0069] (여기서, q는 1, 2, 또는 3이고, n은 mPEG-DBCO가 약 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 또는 60 kDa의 분자량을 갖는 PEG를 포함하도록 하는 값임).

[0070] 실시형태 A27. 실시형태 A26에 있어서, q는 1인, 방법.

[0071] 실시형태 A28. 실시형태 A26에 있어서, q는 2인, 방법.

[0072] 실시형태 A29. 실시형태 A26에 있어서, q는 3인, 방법.

도면의 간단한 설명

[0073] 본 개시내용의 다양한 양태가 첨부된 청구범위에 구체적으로 제시되어 있다. 본 개시내용의 특징 및 장점은 본 개시내용의 원리가 이용되는 예시적인 실시형태를 설명하는 다음의 상세한 설명 및 첨부 도면을 참조함으로써 더 잘 이해될 것이다.

도 1은 환원 조건 하에서 화합물 A의 대표적인 SDS-PAGE 및 웨스턴 블롯 분석을 예시하고, 실시예 2에 기재된 바와 같은 IL-10 단량체의 균질한 페길화를 나타낸다.

도 2는 SEC-MALS에 의한 실시예 2에 기재된 바와 같은 화합물 A의 대표적인 몰 질량 측정을 예시한다.

도 3은 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의한 저농도에서의 실시예 2에 기재된 바와 같은 화합물 A의 이량체 안정성의 대표적인 분석을 예시한다.

도 4는 실시예 3의 MC/9 증식 검정에서 화합물 A의 미량 농도(pg/mL) 대 증식(OD_{450})을 예시한다.

도 5는 실시예 3의 MC/9 증식 검정에서 화합물 D의 미량 농도(pg/mL) 대 증식(OD_{450})을 예시한다.

도 6은 실시예 3의 MC/9 증식 검정에서 화합물 E의 미량 농도(pg/mL) 대 증식(OD_{450})을 예시한다.

도 7a는 실시예 3의 MC/9 증식 검정에서 화합물 F의 미량 농도(pg/mL) 대 증식(OD_{450})을 예시한다.

도 7b는 실시예 3의 MC/9 증식 검정에서 화합물 G 및 화합물 H의 미량 농도(pg/mL) 대 증식(OD_{450})을 예시한다.

도 8은 실시예 3의 PathHunter 분석에서 야생형 IL-10의 생활성 측정을 예시한다.

도 9은 실시예 3의 PathHunter 분석에서 화합물 A의 생활성 측정을 예시한다.

도 10a~c는 각각 CD8+ T 세포, NK 세포, 및 B 세포에서 실시예 4로부터의 야생형 IL-10(검정색 원), 화합물 A(흰색 삼각형), 및 화합물 D(흰색 사각형)에 대한 Balb/c 마우스 비장세포에서의 pSTAT3 프로파일링을 예시한다.

도 11a~c는 각각 CD8+ T 세포, NK 세포, 및 B 세포에서 실시예 4로부터의 야생형 IL-10(검정색 원), 화합물 A(흰색 삼각형), 및 화합물 D(흰색 사각형)에 대한 B57BL/6 마우스 비장세포에서의 pSTAT3 프로파일링을 예시한다.

도 12a~c는 각각 CD8+ T 세포, NK 세포, 및 B 세포에서 실시예 5로부터의 pSTAT3의 MFI에 대한 야생형 His-IL-10, 화합물 A, 및 화합물 D의 농도를 예시한다.

도 13a~b는 야생형 His-IL-10 또는 실시예 6으로부터의 화합물 A에 의한 항원-특이적 TCR 활성화시 IFNɣ 방출을 예시한다. N.D.=검출되지 않음.

도 14a~b는 [His]-IL-10 또는 실시예 6으로부터의 화합물 A에 의한 처리 후 PD-1의 상향조절을 예시하며, 이러한 상향조절이 TCR 활성화와 무관함을 입증한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0074] 사이토카인은 선천성 및 적응성 면역 세포 항상성에서 역할을 하는 케모카인, 인터페론, 인터류킨, 림포카인, 종양 괴사 인자, 및 기타 성장 인자와 같은 세포 신호전달 단백질의 군을 구성한다. 사이토카인은 면역 세포, 예컨대 대식세포, B 림프구, T 림프구 및 비만 세포, 내피 세포, 섬유아세포, 및 다른 기질 세포에 의해 생성된다. 일부 경우에, 사이토카인은 체액성 면역 반응과 세포계 면역 반응 사이의 균형을 조절한다.

[0075] 인터류킨은 T 및 B 림프구, 단핵구 계통의 세포, 호중구, 호염기구, 호산구, 거핵구, 및 조혈세포의 발달과 분화를 조절하는 신호전달 단백질이다. 인터류킨은 헬퍼 CD4 T 및 B 림프구, 단핵구, 대식세포, 내피세포, 및 기타 조직 상주 세포에 의해 생성된다. 일부 경우에, 약 15개의 인터류킨, 인터류킨 1-13, 인터류킨 15, 및 인터류킨 17이 있다.

[0076] IL-10은 종양 침윤 CD8+ T세포의 활성화, CD8+ T세포의 세포 증식, 종양세포에서 MHC 클래스 I을 증가시키고 대식세포에서 MHC 클래스 II를 증가시키는 IFN-ɣ의 유도, 및 표적세포 용해를 매개하는 세포독성 단백질의 유도에 의해 종양 면역을 생성한다. CD8+ T세포에서의 증가된 T세포 수용체 자극은 항세포자멸 및 증식 신호를 제공한다. 종양 미세환경(TME)에서의 IL-10에 대한 예기치 않은 역할은 항종양 이펙터 세포 반응의 억제로 이어지는 종양 관련 염증을 담당하는 전염증성 Th17 세포 및 사이토카인의 억제이다. 전임상 연구 결과, IL-10 결핍은 종양 발생률을 높이고 면역 감시를 감소시키는 것으로 나타났다. 또한, 페길화된 IL-10을 사용한 Her2 유전자이식 마우스의 치료는 종양 거부를 일으켰지만, 종양에서 CD8a/b+ T세포의 유의한 증가와 함께 IFN-ɣ 및 그랜자임-발현 CD8+ T세포의 발현을 필요로 한다.

[0077] IL-10은 체내에서 비교적 짧은 혈청 반감기를 갖는다. 실제로, 시험관내 생물검정 또는 폐혈성 쇼크 모델 시스템의 효능[문헌[Smith et al., Cellular Immunology 173:207-214 (1996)] 참조, 이의 개시내용은 본원에 참고로 포함됨]에 의해 측정된 마우스에서의 반감기는 약 2시간 내지 6시간이다.

[0078] 특정 실시형태에서, 향상된 혈장 반감기를 갖는 변형된 IL-10 폴리펩타이드가 본원에 개시된다. 일부 실시형태에서, 이량체화시 종양 침윤 면역 세포에 대한 복수의 종양세포의 노출을 강화하는 변형된 IL-10 폴리펩타이드가 또한 본원에 기재된다. 다른 실시형태에서, 생물학적 활성 IL-10 이량체를 형성하는 변형된 IL-10 폴리펩타이드가 또한 본원에 기재된다. 일부 실시형태에서, 생물학적 활성 변형된 IL-10 이량체를 형성하는 변형된 IL-10 폴리펩타이드가 본원에 기재된다.

[0079] IL-10 접합체가 IL-10 또는 적어도 하나의 접합 부분과 접합된 변형된 IL-10 폴리펩타이드인 IL-10 접합체가 본원에 추가로 기재된다. 변형된 IL-10 폴리펩타이드 중 하나 이상 또는 IL-10 접합체를 포함하는 약제학적 조성물, 및 질환 또는 적응증을 치료하는 방법이 또한 본원에 기재된다.

[0080] **정의**

[0081] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 청구된 요지가 속하는 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명적이며, 청구된 임의의 대상을 제한하는 것이 아님을 이해해야 한다. 본 출원에서, 단수형의 사용은 구체적으로 달리 진술되지 않는 한 복수형을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는 문맥에서 달리 명시하지 않는 한, 복수 대상을 포함한다. 본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 진술되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 더욱이, 용어 "포함하는" 및 다른 형태, 예컨대 "포함하다", "포함하는" 및 "포함된"의 사용은 한정하는 것이 아니다.

[0082] 본 발명의 다양한 특징이 단일 실시형태의 맥락에서 기재될 수 있지만, 그 특징은 또한 별개로 또는 임의의 적합한 조합으로 제공될 수 있다. 반대로, 명확성을 위해 별개의 실시형태의 맥락에서 본 발명이 본원에 기술될 수 있지만, 본 발명은 단일 실시형태로 구현될 수도 있다.

[0083] 명세서에서 "일부 실시형태", "일 실시형태", "하나의 실시형태", 또는 "다른 실시형태"에 대한 언급은 실시형태와 관련하여 설명된 특정 특징, 구조, 또는 특성이 본 개시내용의, 반드시 모든 실시형태에 포함되지는 않지만, 적어도 일부 실시형태에 포함된다는 것을 의미한다.

[0084] 본원에 사용된 범위 및 양은 "대략적인" 특정 값 또는 범위로 표현될 수 있다. 약은 정확한 양도 포함한다. 따라서, "약 5 μL"는 "약 5 μL" 뿐만 아니라 "5 μL"를 의미한다. 일반적으로, 용어 "약"은 예를 들어 15%, 10%, 또는 5% 이내와 같은 실험 오차 내에 있을 것으로 예상되는 양을 포함한다.

[0085] 본원에 사용된 섹션 제목은 구성 목적만으로 사용된 것으로, 기재된 요지를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0086] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체(들)" 또는 "환자(들)"는 임의의 포유류를 의미한다. 일부 실시형태에서, 포유류는 인간이다. 일부 실시형태에서, 포유류는 비-인간이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환을 앓지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환으로 진단되지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 질환으로 진단된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 적어도 하나의 질환으로 진단된다. 일부 경우에, 대상체는 환자이다. 어떠한 용어도 의료 종사자(예를 들어, 의사, 공인 간호사, 실무 간호사, 의사 보조원, 도우미 또는 호스피스 종사자)의 감독을 특징으로 하는 상황을 요하거나 그러한 상황으로 제한되지 않는다.

[0087] 본원에 사용된 바와 같이, 수용체 결합과 관련하여 용어 "유의미한" 및 "유의미하게"는 표적 수용체에 대한 IL-10 폴리펩타이드의 결합에 영향을 미치기에 충분한 변화를 의미한다. 일부 경우에, 상기 용어는 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 그 이상의 변화를 의미한다. 일부 경우에, 상기 용어는 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 50배, 100배, 500배, 1000배, 또는 그 이상의 변화를 의미한다.

[0088] 일부 경우에, 이량체화와 관련하여 용어 "실질적으로"는 IL-10 이량체의 형성을 방지하기에 충분한 변화를 의미한다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "종양 침윤 면역 세포(들)"는 (예를 들어, 종양 미세환경에서) 종양세포를 포함하는 영역에 침윤된 면역 세포를 의미한다. 일부 경우에, 종양 침윤 면역 세포는 종양세포 파괴, 종양세포 증식의 감소, 종양 부담의 감소, 또는 이들의 조합과 관련된다. 일부 경우에, 종양 침윤 면역 세포는 종양 침윤 림프구(TIL)를 포함한다. 일부 경우에, 종양 침윤 면역 세포는 T 세포, B 세포, 자연 살해 세포, 대식세포, 호중구, 수지상 세포, 비만 세포, 호산구 또는 호염기구를 포함한다. 일부 경우에, 종양 침윤 면역 세포는 CD4+ 또는 CD8+ T 세포를 포함한다.

[0090] 본원에 사용된 용어 "비천연 아미노산"은 20개의 자연 발생 아미노산 중 하나 이외의 아미노산을 지칭한다. 예시적인 비천연 아미노산은 문헌[Young et al., "Beyond the canonical 20 amino acids: expanding the genetic lexicon," *J. of Biological Chemistry* **285**(15): 11039-11044 (2010)]에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0091] 본원에 사용되는 "뉴클레오타이드"는 뉴클레오사이드 모이어티 및 포스페이트 모이어티를 포함하는 화합물을 지칭한다. 예시적인 천연 뉴클레오타이드는 제한 없이, 아데노신 트리포스페이트(ATP), 우리딘 트리포스페이트(UTP), 시티딘 트리포스페이트(CTP), 구아노신 트리포스페이트(GTP), 아데노신 디포스페이트(ADP), 우리딘 디포스페이트(UDP), 시티딘 디포스페이트(CDP), 구아노신 디포스페이트(GDP), 아데노신 모노포스페이트(AMP), 우리딘 모노포스페이트(UMP), 시티딘 모노포스페이트(CMP), 및 구아노신 모노포스페이트(GMP), 데옥시아데노신 트리

포스페이트(dATP), 데옥시티미딘 트리포스페이트(dTTP), 데옥시시티딘 트리포스페이트(dCTP), 데옥시구아노신 트리포스페이트(dGTP), 데옥시아데노신 디포스페이트(dADP), 티미딘 디포스페이트(dTDP), 데옥시시티딘 디포스페이트(dCDP), 데옥시구아노신 디포스페이트(dGDP), 데옥시아데노신 모노포스페이트(dAMP), 데옥시티미딘 모노포스페이트(dTMP), 데옥시시티딘 모노포스페이트(dCMP), 및 데옥시구아노신 모노포스페이트(dGMP)를 포함한다. 당 모이어티로서 데옥시리보스를 포함하는 예시적인 천연 데옥시리보뉴클레오타이드는 dATP, dTTP, dCTP, dGTP, dADP, dTDP, dCDP, dGDP, dAMP, dTMP, dCMP, 및 dGMP를 포함한다. 당 모이어티로서 리보스를 포함하는 예시적인 천연 리보뉴클레오타이드는 ATP, UTP, CTP, GTP, ADP, UDP, CDP, GDP, AMP, UMP, CMP, 및 GMP를 포함한다.

[0092] 본원에 사용된 "염기" 또는 "핵염기"는 일부 경우에 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드의 당 부분에 대한 추가 변형을 함유할 수 있는 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드(뉴클레오사이드 및 뉴클레오타이드는 리보 또는 데옥시리보 변이체를 포함함)의 적어도 핵염기 부분을 지칭한다. 일부 경우에, “염기”는 또한 전체 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드를 나타내기 위해 사용된다(예를 들어, "염기"는 DNA 중합효소에 의해 DNA에 통합되거나, RNA 중합효소에 의해 RNA에 통합될 수 있음). 그러나, 용어 "염기"는 문맥에서 요구하지 않는 한 전체 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드를 반드시 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다. 염기 또는 핵염기의 본원에 제공된 화학 구조에서, 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드의 염기만이 도시되어 있으며, 당 모이어티 및 선택적으로 임의의 포스페이트 잔기가 명확성을 위해 생략되어 있다. 염기 또는 핵염기의 본원에 제공된 화학 구조에서 사용된 바와 같이, 물결선은 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드의 당 부분이 추가로 변형될 수 있는, 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드에 대한 연결을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 물결선은 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드의 오탄당과 같은 당 부분에 대한 염기 또는 핵염기의 부착을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 오탄당은 리보스 또는 데옥시리보스이다.

[0093] 일부 실시형태에서, 핵염기는 일반적으로 뉴클레오사이드의 헤테로사이클릭 염기 부분이다. 핵염기는 천연 발생일 수 있고, 변형될 수 있고, 천연 염기와 유사하지 않을 수 있고/있거나, 예를 들어 유기 합성에 의해 합성될 수 있다. 특정 실시형태에서, 핵염기는 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드 내의 임의의 원자 또는 원자단을 포함하고, 여기서 원자 또는 원자단은 수소 결합을 사용하거나 사용하지 않고 다른 핵산의 염기와 상호작용할 수 있다. 특정 실시형태에서, 비천연 핵염기는 천연 핵염기로부터 유래되지 않는다. 비천연 핵염기가 반드시 기본적인 특성들을 가지는 것은 아니지만, 단순성을 위해 핵염기라고 칭한다는 점에 유의해야 한다. 일부 실시형태에서, 핵염기를 언급할 때, "(d)"는 핵염기가 데옥시리보스 또는 리보스에 부착될 수 있음을 나타내는 반면, 괄호가 없는 "d"는 핵염기가 데옥시리보스에 부착됨을 나타낸다.

[0094] 본원에 사용되는 "뉴클레오사이드"는 핵염기 모이어티 및 당 모이어티를 포함하는 화합물이다. 뉴클레오사이드는 천연 발생 뉴클레오사이드(DNA 및 RNA에서 발견됨), 무염기성 뉴클레오사이드, 변형된 뉴클레오사이드, 및 모방 염기 및/또는 당 기를 갖는 뉴클레오사이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 뉴클레오사이드는 임의의 다양한 치환기를 포함하는 뉴클레오사이드를 포함한다. 뉴클레오사이드는 핵산 염기와 당의 환원기 사이의 글리코사이드 연결을 통해 형성된 글리코사이드 화합물일 수 있다.

[0095] 화학 구조의 "유사체"는 본원에 사용된 용어로서, 비록 그것이 모 구조로부터 합성적으로 쉽게 유도되지 않을 수 있지만, 모 구조와의 실질적인 유사성을 보존하는 화학 구조를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 뉴클레오타이드 유사체는 비천연 뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, 뉴클레오사이드 유사체는 비천연 뉴클레오사이드이다. 모 화학 구조로부터 합성적으로 쉽게 유도되는 관련 화학 구조는 "유도체"로 지칭된다.

[0096] 본 발명의 다양한 특징이 단일 실시형태와 관련하여 기재될 수 있지만, 그 특징은 또한 별개로 또는 임의의 적합한 조합으로 제공될 수 있다. 반대로, 명확성을 위해 별개의 실시형태와 관련하여 본 발명이 본원에 기술될 수 있지만, 본 발명은 단일 실시형태로 구현될 수도 있다.

[0097] **변형된 IL-10 폴리펩타이드**

[0098] 일부 실시형태에서, 아미노산 위치에서 변형된 IL-10 폴리펩타이드가 본원에 기재된다. 일부 경우에, 변형은 천연 아미노산에 대한 것이다. 일부 경우에, 변형은 비천연 아미노산에 대한 것이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산을 포함하는 단리되고 변형된 IL-10 폴리펩타이드가 본원에 기재된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 단리되고 정제된 포유류 IL-10, 예를 들어 설치류 IL-10 단백질, 또는 인간 IL-10 단백질이다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 인간 IL-10 단백질이다. 다른 실시형태에서, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 모 IL-10 서열로부터 변형된다. 일부 경우에, 모 IL-10 서열은 야생형 IL-10 서열이다. 일부 경우에, 모 IL-10 서열은 서열번호 1이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같은 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1 및 3~73의 (M)으로 나타낸 바와 같이 N-말단에 임의의 메티오닌을 포함한다. 일부 실시형태

에서, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 야생형 또는 모 IL-10 서열의 N-말단에 메티오닌을 포함하고, 이어서 세린을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 야생형 또는 모 IL-10 서열의 N-말단에 세린을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 야생형 또는 모 IL-10 서열의 N-말단에 세린을 치환 및 대체하는 메티오닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1의 (M)으로 나타낸 바와 같이 N-말단에 메티오닌을 포함하고, 이어서 세린을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1의 N-말단에 세린을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1의 (M)으로 나타낸 바와 같이 N-말단에 세린을 치환 및 대체하는 메티오닌을 포함한다. 일부 경우에, 모 IL-10 서열은 서열번호 2이다.

[0099] 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1에 대해 약 80%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1에 대해 약 85%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1에 대해 약 90%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1에 대해 약 95%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1에 대해 약 96%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1에 대해 약 97%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1에 대해 약 98%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1에 대해 약 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 2에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 2의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 2의 서열로 구성된다.

[0100] 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 절두된 변이체이다. 일부 경우에, 절두는 N-말단 결실이다. 다른 예에서, 절두는 C-말단 결실이다. 추가의 예에서, 절두는 N-말단 및 C-말단 결실 둘 다를 포함한다. 예를 들어, 절두는 N-말단 또는 C-말단, 또는 말단 둘 다로부터 적어도 또는 약 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 20개 이상의 잔기의 결실일 수 있다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 적어도 또는 약 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 20개 이상의 잔기의 N-말단 결실을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 적어도 또는 약 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 잔기의 N-말단 결실을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 적어도 또는 약 2개의 잔기의 N-말단 결실을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 적어도 또는 약 3개의 잔기의 N-말단 결실을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 적어도 또는 약 4개의 잔기의 N-말단 결실을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 적어도 또는 약 5개의 잔기의 N-말단 결실을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 적어도 또는 약 6개의 잔기의 N-말단 결실을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 적어도 또는 약 7개의 잔기의 N-말단 결실을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 적어도 또는 약 8개의 잔기의 N-말단 결실을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 적어도 또는 약 9개의 잔기의 N-말단 결실을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 적어도 또는 약 10개의 잔기의 N-말단 결실을 포함한다.

[0101] 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 기능적 활성 단편이다. 일부 경우에, 기능적 활성 단편은 IL-10 영역 5-160, 10-160, 15-160, 20-160, 1-155, 5-155, 10-155, 15-155, 20-155, 1-150, 5-150, 10-150, 15-150, 또는 20-150을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 기능적 활성 단편은 IL-10 영역 5-160을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 기능적 활성 단편은 IL-10 영역 10-160을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 기능적 활성 단편은 IL-10 영역 15-160을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 기능적 활성 단편은 IL-10 영역 20-160을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 기능적 활성 단편은 IL-10 영역 1-155을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 기능적 활성 단편은 IL-10 영역 5-155을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 기능적 활성 단편은 IL-10 영역 10-155을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 기능적 활성 단편은 IL-10 영역 15-155을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 기능적 활성 단편은 IL-10 영역 20-155을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 기능적 활성 단편은 IL-10 영역 1-150을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 기능적

활성 단편은 IL-10 영역 5-150을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 기능적 활성 단편은 IL-10 영역 10-150을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 기능적 활성 단편은 IL-10 영역 15-150을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 기능적 활성 단편은 IL-10 영역 20-150을 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다.

[0102] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산을 포함하는 IL-10 폴리펩타이드가 본원에 기재된다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 나선 C, D, 또는 E에 위치한다. 일부 경우에, 나선 C는 잔기 L60-N82를 포함하고, 여기서 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 나선 D는 잔기 I87-C108을 포함하고, 여기서 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 나선 E는 잔기 S118-L131을 포함하고, 여기서 위치는 서열번호 1에서의 위치를 참조한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 나선 C, D, 또는 E의 표면 노출 위치에 위치한다.

[0103] 일부 실시형태에서,E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 또는 Q132로부터 선택되는 위치에 적어도 하나의 비천연 아미노산을 포함하는 변형된 IL-10 폴리펩타이드가 본원에 기재되고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에 제시된 위치 67, 70, 74, 75, 79, 82, 88, 89, 99, 125, 126, 129, 130, 및 132에 상응한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 E67, Q70, E74, E75, Q79, 또는 N82로부터 선택되고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에 제시된 위치 67, 70, 74, 75, 79, 및 82에 상응한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 또는 Q132로부터 선택되고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에 제시된 위치 88, 89, 99, 125, 126, 129, 130, 및 132에 상응한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 K125, N126, N129, K130, 또는 Q132로부터 선택되고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에 제시된 위치 125, 126, 129, 130, 및 132에 상응한다. 일부 경우에, 상기 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 및 Q132로부터 선택되고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에 기재된 바와 같은 위치 67, 70, 74, 75, 79, 82, 88, 89, 99, 125, 126, 129, 130, 및 132에 상응한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 E67이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 Q70이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 E74이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 E75이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 Q79이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 N82이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 K88이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 A89이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 K99이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 K125이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 N126이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 N129이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 K130이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 Q132이다.

[0104] 일부 실시형태에서, 아미노산 위치에서 변형된 IL-10 폴리펩타이드가 본원에 기재된다. 일부 경우에, 변형은 천연 아미노산에 대한 것이다. 일부 경우에, 변형은 비천연 아미노산에 대한 것이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산을 포함하는 단리되고 변형된 IL-10 폴리펩타이드가 본원에 기재된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 단리되고 정제된 포유류 IL-10, 예를 들어 설치류 IL-10 단백질, 또는 인간 IL-10 단백질이다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 인간 IL-10 단백질이다.

[0105] 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 1의 서열로 구성된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 3에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 3의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 3의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 4에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 4의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 4의 서열로 구성된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 5에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 5의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 5의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 6에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 6의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, 변형된 IL-10 폴

리펩타이드는 서열번호 6의 서열로 구성된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 7에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 7의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 7의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 8에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 8의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 8의 서열로 구성된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 9에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 9의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 9의 서열로 구성된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 10에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 10의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 10의 서열로 구성된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 11에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 11의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 11의 서열로 구성된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 12에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 12의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 12의 서열로 구성된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 13에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 13의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 13의 서열로 구성된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 14에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 14의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 14의 서열로 구성된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 15에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 15의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 15의 서열로 구성된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 16에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 16의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 16의 서열로 구성된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 17에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 17의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 17의 서열로 구성된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 18에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 18의 서열을 포함한다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 서열번호 18의 서열로 구성된다.

[0106] 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N-말단에 근접하게 위치한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 근접은 N-말단 잔기로부터 적어도 1개의 잔기만큼 떨어지고 N-말단 잔기로부터 최대 약 50개의 잔기만큼 떨어져 위치한 잔기를 의미한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N-말단 잔기로부터 처음 10개, 20개, 30개, 40개 또는 50개의 잔기 내에 위치한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N-말단 잔기로부터 처음 10개의 잔기 내에 위치한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N-말단 잔기로부터 처음 20개의 잔기 내에 위치한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N-말단 잔기로부터 처음 30개의 잔기 내에 위치한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N-말단 잔기로부터 처음 40개의 잔기 내에 위치한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N-말단 잔기로부터 처음 50개의 잔기 내에 위치한다.

[0107] 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N-말단 잔기이다.

[0108] 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 C-말단에 근접하게 위치한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 근접은 C-말단 잔기로부터 적어도 1개의 잔기만큼 떨어지고 C-말단 잔기로부터 최대 약 50개의 잔기만큼 떨어져 위치한 잔기를 의미한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 C-말단 잔기로부터 처음 10개, 20개, 30개, 40개 또는 50개의 잔기 내에 위치한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 C-말단 잔기로부터 처음 10개의 잔기 내에 위치한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 C-말단 잔기로부터 처음 20개의 잔기 내에 위치한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 C-말단 잔기로부터 처음 30개의 잔기 내에 위치한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 C-말단 잔기로부터 처음 40개의 잔기 내에

위치한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 C-말단 잔기로부터 처음 50개의 잔기 내에 위치한다.

[0109] 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 C-말단 잔기이다.

[0110] 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는, IL-10R에 결합할 수 있고 신호전달 경로를 활성화하는 기능적 활성 단량체 또는 기능적 활성 이량체이다. 일부 경우에, 기능적 활성 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 향상된 혈장 반감기를 갖는다. 일부 경우에, 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기와 비교된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 90분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 18시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 14일, 21일, 28일, 30일, 또는 그 이상 더 길다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기에 비해 약 90분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 18시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 14일, 21일, 28일, 또는 30일이다.

[0111] 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 종양 침윤 림프구(TIL), T 세포, B 세포, 자연 살해 세포, 대식세포, 호중구, 수지상 세포, 비만 세포, 호산구 호염기구, 또는 CD4+ 또는 CD8+ T 세포를 증식 및/또는 확장할 수 있는 혈장 반감기를 갖는다.

[0112] 일부 실시형태에서, 변형된 IL-15 폴리펩타이드는 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체에 투여된 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 대상체에 투여된 야생형 IL-10의 독성과 비교하여 감소된 독성을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 야생형 IL-10 이량체에 비해 적어도 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 50배, 100배, 또는 그 이상 감소된, 감소된 독성을 포함한다. 일부 경우에, 감소된 독성은 야생형 IL-10 단백질에 비해 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 또는 그 이상 감소된 것이다.

[0113] 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 된변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 등급 3 또는 등급 4 부작용을 일으키지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 야생형 IL-10 단백질을 대상체에게 투여함으로써 야기되는 등급 3 또는 등급 4 유해 사례의 발생 또는 중증도와 비교하여 등급 3 또는 등급 4 유해 사례의 감소된 발생 또는 중증도를 포함한다. 예시적인 등급 3 또는 등급 4 유해 사례는 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, ALT 증가, 식욕 부진, 관절통, 요통, 오한, 설사, 이상지질혈증, 피로, 발열, 독감 유사 증상, 저알부민혈증, 리파아제 증가, 주사 부위 반응, 근육통, 메스꺼움, 식은땀, 소양증, 발진, 홍반성 발진, 반구진성 발진, 아미노전이염, 구토 및 쇠약을 포함한다.

[0114] 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 대상체에서 등급 3 또는 등급 4 유해 사례의 발생을 야생형 IL-10 단백질을 대상체에 투여하는 것에 비해 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 약 100% 감소시킨다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 대상체에서 등급 3 또는 등급 4 유해 사례의 중증도를 야생형 IL-10 단백질을 대상체에 투여하는 것에 비해 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 약 100% 감소시킨다.

[0115] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 IL-10R에 대한 야생형 IL-10 단백질의 친화도와 비교하여 IL-10R에 대한 감소된 친화도를 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10R에 대한 야생형 IL-10 단백질의 친화도와 비교하여 IL-10R에 대한 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 친화도는 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 감소된다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 10%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 20%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 30%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 40%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 50%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 60%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 70%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 80%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 90%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 95%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 99%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 100%이다.

[0116] 일부 실시형태에서, 야생형 IL-10 단백질에 비해 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 친화도의 감소는 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 30배, 50배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 1,000배, 또는 그 이상이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 1배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 2배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 3배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 4배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 5배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 6배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 7배이다. 일부 경

우에, 친화도의 감소는 약 8배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 9배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 10배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 30배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 50배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 100배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 200배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 300배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 400배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 500배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 1000배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 1,000배 초과이다.

[0117] 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 IL-10R과 상호작용하지 않는다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 IL-10R에 대한 야생형 IL-10의 친화도와 거의 동일한, IL-10R에 대한 친화도를 갖는다.

[0118] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 IL-10R에 대한 야생형 IL-10 단백질의 친화도와 비교하여 IL-10R에 대한 증가된 친화도를 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10R에 대한 야생형 IL-10 단백질의 친화도와 비교하여 IL-10R에 대한 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 친화도는 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 증가된다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 10%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 20%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 30%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 40%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 50%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 60%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 70%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 80%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 90%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 95%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 99%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 100%이다.

[0119] 일부 실시형태에서, 야생형 IL-10 단백질에 비해 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 친화도의 증가는 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 30배, 50배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 1,000배, 또는 그 이상이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 1배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 2배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 3배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 4배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 5배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 6배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 7배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 8배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 9배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 10배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 30배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 50배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 100배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 200배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 300배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 400배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 500배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 1000배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 1,000배 초과이다.

[0120] 일부 경우에, IL-10에 의해 매개되는 IL-10R 신호전달 효능은 감소된 최대 유효 농도의 절반(EC50)으로 측정된다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 야생형 IL-10 단백질의 EC50과 비교하여 감소된다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 넘게 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 10% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 20% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 30% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 40% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 50% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 60% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 70% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 80% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 90% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 95% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 99% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 100% 감소된다.

[0121] 일부 실시형태에서, 야생형 IL-10 단백질에 비해 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50의 감소는 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 30배, 50배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 1,000배, 또는 그 이상이다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 1배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 2배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 3배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 4배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 5배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 6배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 7배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 8배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 9배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 10배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 30배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 50배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 100배 감

소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 200배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 300배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 400배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 500배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 1000배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 1,000배 넘게 감소된다.

[0122] 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 야생형 IL-10 단백질의 EC50과 거의 동일하다.

[0123] 일부 경우에, 본원에 기재된 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 IL-10R을 활성화시키는 데 있어서 야생형 IL-10 단백질의 EC50과 비교하여 증가된 EC50을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 넘게 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 10% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 20% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 30% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 40% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 50% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 60% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 70% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 80% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 90% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 95% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 99% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 100% 증가된다.

[0124] 일부 실시형태에서, 야생형 IL-10 단백질의 EC50에 비해 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50의 증가는 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 30배, 50배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 1,000배, 또는 그 이상이다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 1배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 2배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 3배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 4배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 5배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 6배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 7배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 8배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 9배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 10배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 30배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 50배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 100배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 200배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 300배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 400배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 500배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 약 1000배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 EC50은 1,000배 넘게 증가된다.

[0125] 일부 경우에, IL-10에 의해 매개되는 IL-10R 신호전달 효능은 감소된 유효용량(ED50) 중간값으로 측정된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 야생형 IL-10 단백질의 EC50과 비교하여 감소된 EC50을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 넘게 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 10% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 20% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 30% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 40% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 50% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 60% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 70% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 80% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 90% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 95% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 99% 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 100% 감소된다.

[0126] 일부 실시형태에서, 야생형 IL-10 단백질의 ED50에 비해 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50의 감소는 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 30배, 50배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 1,000배, 또는 그 이상이다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 1배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 2배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는

이량체의 ED50은 약 3배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 4배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 5배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 6배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 7배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 8배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 9배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 10배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 30배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 50배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 100배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 200배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 300배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 400배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 500배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 1000배 감소된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 1,000배 넘게 감소된다.

[0127] 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 야생형 IL-10 단백질의 ED50과 거의 동일하다.

[0128] 일부 경우에, 본원에 기재된 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체는 야생형 IL-10 단백질의 ED50과 비교하여 증가된 ED50을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 넘게 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 10% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 20% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 30% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 40% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 50% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 60% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 70% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 80% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 90% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 95% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 99% 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 100% 증가된다.

[0129] 일부 실시형태에서, 야생형 IL-10 단백질의 ED50에 비해 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50의 증가는 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 30배, 50배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 1,000배, 또는 그 이상이다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 1배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 2배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 3배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 4배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 5배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 6배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 7배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 8배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 9배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 10배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 30배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 50배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 100배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 200배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 300배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 400배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 500배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 약 1000배 증가된다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 단량체 또는 이량체의 ED50은 1,000배 넘게 증가된다.

[0130] **IL-10 접합체**

[0131] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체가 본원에 기재된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 IL-10 접합체이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 적어도 하나의 비천연 아미노산을 포함하는 IL-10 폴리펩타이드 및 적어도 하나의 비천연 아미노산에 결합된 적어도 하나의 접합 모이어티를 포함한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 접합 모이어티는 적어도 하나의 비천연 아미노산에 직접 결합된다. 다른 예에서, 적어도 하나의 접합 모이어티는 본원에 기재된 링커를 통해 적어도 하나의 비천연 아미노산에 간접적으로 결합된다.

[0132] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 적어도 하나의 비천연 아미노산 및, 서열번호 1~66(**표 1**)의 위치 중 어느

하나 중 적어도 하나에 적어도 하나의 비천연 아미노산에 결합된 적어도 하나의 접합 모이어티를 포함하는 적어도 하나의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같은 IL-10 접합체는 서열번호 1 및 3~73의 (M)으로 나타낸 바와 같이 N-말단에 임의의 메티오닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 야생형 또는 모 IL-10 서열의 N-말단에 메티오닌을 포함하고, 이어서 세린을 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10 접합체는 야생형 또는 모 IL-10 서열의 N-말단에 세린을 포함한다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 접합체는 야생형 또는 모 IL-10 서열의 N-말단에 세린을 치환 및 대체하는 메티오닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 1의 (M)으로 나타낸 바와 같이 N-말단에 메티오닌을 포함하고, 이어서 세린을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 1의 N-말단에 세린을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 1의 (M)으로 나타낸 바와 같이 N-말단에 세린을 치환 및 대체하는 메티오닌을 포함한다.

[0133] [표 1]

IL-10 접합체를 위한 서열목록.

서열번호	명칭	서열
1	IL-10 (호모 사피엔스) (성숙 형태)	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIE AYMTMKIRN
2	IL-10 (호모 사피엔스) (전구체) NCBI 수탁 번호: NP_000563.1	MHSSALLCCLVLLTGVRASPGQGTQSENSCTHFPGNLP NMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKG YLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGE NLKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEK GIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
3	IL-10_N82X	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAE**X**QDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIE AYMTMKIRN
4	IL-10_K88X	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDI**X**AHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIE AYMTMKIRN
5	IL-10_A89X	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIK**X**HVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIE AYMTMKIRN
6	IL-10_K99X	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENL**X**TLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIE AYMTMKIRN
7	IL-10_K125X	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQV**X**NAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIE AYMTMKIRN
8	IL-10_N126X	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVK**X**AFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIE AYMTMKIRN
9	IL-10_N129X	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAF**X**KLQEKGIYKAMSEFDIFINYIE AYMTMKIRN
10	IL-10_K130X	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAFN**X**LQEKGIYKAMSEFDIFINYIE AYMTMKIRN

[0134]

11	IL-10_N82[AzK]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAE[**AzK**]QDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCH RFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFIN YIEAYMTMKIRN
12	IL-10_K88[AzK]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDI[**AzK**]AHVNSLGENLKTLRLRLRRCH RFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFIN YIEAYMTMKIRN
13	IL-10_A89[AzK]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIK[**AzK**]HVNSLGENLKTLRLRLRRCH RFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFIN YIEAYMTMKIRN
14	IL-10_K99[AzK]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENL[**AzK**]TLRLRLRRCH RFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFIN YIEAYMTMKIRN
15	IL-10_K125[AzK]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQV[**AzK**]NAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFIN YIEAYMTMKIRN
16	IL-10_N126[AzK]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVK[**AzK**]AFNKLQEKGIYKAMSEFDIFIN YIEAYMTMKIRN
17	IL-10_N129[AzK]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAF[**AzK**]KLQEKGIYKAMSEFDIFIN YIEAYMTMKIRN
18	IL-10_K130[AzK]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAFN[**AzK**]LQEKGIYKAMSEFDIFIN YIEAYMTMKIRN
19	IL-10_N82[AzK_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAE[**AzK_PEG**]QDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRL RRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEF DIFINYIEAYMTMKIRN
20	IL-10_K88[AzK_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDI[**AzK_PEG**]AHVNSLGENLKTLRLRL

[0135]

		RRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEF DIFINYIEAYMTMKIRN
21	IL-10_A89[AzK_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIK[**AzK_PEG**]HVNSLGENLKTLRLRL RRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEF DIFINYIEAYMTMKIRN
22	IL-10_K99[AzK_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENL[**AzK_PEG**]TLRLRL RRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEF DIFINYIEAYMTMKIRN
23	IL-10_K125[AzK_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQV[**AzK_PEG**]NAFNKLQEKGIYKAMSEF DIFINYIEAYMTMKIRN
24	IL-10_N126[AzK_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVK[**AzK_PEG**]AFNKLQEKGIYKAMSEF DIFINYIEAYMTMKIRN
25	IL-10_N129[AzK_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAF[**AzK_PEG**]KLQEKGIYKAMSEF DIFINYIEAYMTMKIRN
26	IL-10_K130[AzK_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAFN[**AzK_PEG**]LQEKGIYKAMSEF DIFINYIEAYMTMKIRN
27	IL-10_N82[AzK_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAE[**AzK_PEG20kDa**]QDPDIKAHVNSLGENLKTL RLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
28	IL-10_K88[AzK_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDI[**AzK_PEG20kDa**]AHVNSLGENLKTL RLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
29	IL-10_A89[AzK_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIK[**AzK_PEG20kDa**]HVNSLGENLKTL RLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN

[0136]

30	IL-10_K99[AzK_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENL[**AzK_PEG20kDa]**TL RLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
31	IL-10_K125[AzK_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQV[**AzK_PEG20kDa]**NAFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
32	IL-10_N126[AzK_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVK[**AzK_PEG20kDa]**AFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
33	IL-10_N129[AzK_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAF[**AzK_PEG20kDa]**KLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
34	IL-10_K130[AzK_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAFN[**AzK_PEG20kDa]**LQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
35	IL-10_N82[AzK_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAE[**AzK_PEG30kDa]**QDPDIKAHVNSLGENLKTL RLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
36	IL-10_K88[AzK_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDI[**AzK_PEG30kDa]**AHVNSLGENLKTL RLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
37	IL-10_A89[AzK_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIK[**AzK_PEG30kDa]**HVNSLGENLKTL RLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
38	IL-10_K99[AzK_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENL[**AzK_PEG30kDa]**TL RLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
39	IL-10_K125[AzK_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL

[0137]

		PCENKSKAVEQV[**AzK_PEG30kDa]**NAFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
40	IL-10_N126[AzK_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVK[**AzK_PEG30kDa]**AFNKLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
41	IL-10_N129[AzK_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAF[**AzK_PEG30kDa]**KLQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
42	IL-10_K130[AzK_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAFN[**AzK_PEG30kDa]**LQEKGIYKA MSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
43	IL-10_N82[AzK_L1_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAE[**AzK_L1_PEG20kDa]**QDPDIKAHVNSLGENL KTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGI YKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
44	IL-10_K88[AzK__L1_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDI[**AzK_L1_PEG20kDa]**AHVNSLGENL KTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGI YKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
45	IL-10_A89[AzK_L1_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIK[**AzK_L1_PEG20kDa]**HVNSLGENL KTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGI YKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
46	IL-10_K99[AzK_L1_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENL[**AzK_L1_PEG20kDa]**TLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIY KAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
47	IL-10_K125[AzK_L1_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQV[**AzK_L1_PEG20kDa]**NAFNKLQEKGI YKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
48	IL-10_N126[AzK_L1_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVK[**AzK_L1_PEG20kDa]**AFNKLQEKGI YKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN

[0138]

[0139]

49	IL-10_N129[AzK_L1_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAF[**AzK_L1_PEG20kDa**]KLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
50	IL-10_K130[AzK_L1_PEG20kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFN[**AzK_L1_PEG20kDa**]LQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
51	IL-10_N82[AzK_L1_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE[**AzK_L1_PEG30kDa**]QDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
52	IL-10_K88[AzK__L1_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDI[**AzK_L1_PEG30kDa**]AHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
53	IL-10_A89[AzK_L1_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIK[**AzK_L1_PEG30kDa**]HVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
54	IL-10_K99[AzK_L1_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENL[**AzK_L1_PEG30kDa**]TLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
55	IL-10_K125[AzK_L1_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQV[**AzK_L1_PEG30kDa**]NAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
56	IL-10_N126[AzK_L1_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVK[**AzK_L1_PEG30kDa**]AFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
57	IL-10_N129[AzK_L1_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAF[**AzK_L1_PEG30kDa**]KLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
58	IL-10_K130[AzK_L1_PEG30kDa]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL

		PCENKSKAVEQVKNAFN[**AzK_L1_PEG30kDa**]LQEKGI YKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
59	IL-10_N82[AzK_L1_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAE[**AzK_L1_PEG**]QDPDIKAHVNSLGENLKTLRL RLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMS EFDIFINYIEAYMTMKIRN
60	IL-10_K88[AzK_L1_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDI[**AzK_L1_PEG**]AHVNSLGENLKTLRL RLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMS EFDIFINYIEAYMTMKIRN
61	IL-10_A89[AzK_L1_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIK[**AzK_L1_PEG**]HVNSLGENLKTLRL RLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMS EFDIFINYIEAYMTMKIRN
62	IL-10_K99[AzK_L1_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENL[**AzK_L1_PEG**]TLRL RLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMS EFDIFINYIEAYMTMKIRN
63	IL-10_K125[AzK_L1_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQV[**AzK_L1_PEG**]NAFNKLQEKGIYKAM SEFDIFINYIEAYMTMKIRN
64	IL-10_N126[AzK_L1_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVK[**AzK_L1_PEG**]AFNKLQEKGIYKAM SEFDIFINYIEAYMTMKIRN
65	IL-10_N129[AzK_L1_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAF[**AzK_L1_PEG**]KLQEKGIYKAM SEFDIFINYIEAYMTMKIRN
66	IL-10_K130[AzK_L1_PEG]	**(M)**SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTF FQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLE EVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFL PCENKSKAVEQVKNAFN[**AzK_L1_PEG**]LQEKGIYKAM SEFDIFINYIEAYMTMKIRN
67	His-IL-10	*(M)HHHHHHGSSENLYFQ*SPGQGTQSENSCTHFPGNLPN MLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGY LGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGEN LKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKG IYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN

[0140]

68	His-IL-10_N82[AzK_PEG20kDa]	*(M)HHHHHHGSSENLYFQ*SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE[**AzK_PEG20kDa**]QDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
69	His-IL-10_K99[AzK_PEG20kDa]	*(M)HHHHHHGSSENLYFQ*SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENL[**AzK_PEG20kDa**]TLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
70	His-IL-10_K125[AzK_PEG20kDa]	*(M)HHHHHHGSSENLYFQ*SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQV[**AzK_PEG20kDa**]NAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
71	His-IL-10_N129[AzK_PEG20kDa]	*(M)HHHHHHGSSENLYFQ*SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAF[**AzK_PEG20kDa**]KLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
72	His-IL-10_K130[AzK_PEG20kDa]	*(M)HHHHHHGSSENLYFQ*SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAENQDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFN[**AzK_PEG20kDa**]LQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN
73	His-IL-10_N82[AzK_PEG10kDa]	*(M)HHHHHHGSSENLYFQ*SPGQGTQSENSCTHFPGNLPNMLRDLRDAFSRVKTFFQMKDQLDNLLLKESLLEDFKGYLGCQALSEMIQFYLEEVMPQAE[**AzK_PEG10kDa**]QDPDIKAHVNSLGENLKTLRLRLRRCHRFLPCENKSKAVEQVKNAFNKLQEKGIYKAMSEFDIFINYIEAYMTMKIRN

[0141]

[0142] **(M) =** 메티오닌 잔기는 서열 번호 1 및 3~73에 나타낸 바와 같이 변형된 IL-10 폴리펩타이드 및 IL-10 접합체의 N-말단에 임의로 추가될 수 있다. 대안적으로, 메티오닌 잔기는 N 말단에서 세린을 치환하고 대체할 수 있다.

[0143] **X** = 비천연 아미노산을 포함하는 부위.

[0144] **[AzK] =** N6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신. 이 화합물은 Chemical Abstracts 등록 번호 1167421-25-1을 갖는다.

[0145] **[AzK_PEG]** = 화학식 II 또는 화학식 III, 또는 화학식 X 또는 화학식 XI의 구조를 포함하는 화합물을 형성하도록, N6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신이 DBCO-매개 클릭 화학을 통하여 PEG에 안정하게 접합된 것. 일부 예에서, 화합물은 화학식 II, 화학식 III, 화학식 X 또는 화학식 XI의 구조를 가지며, 치환기 q가 존재하고, q는 1이다. 일부 예에서, 화합물은 화학식 II, 화학식 III, 화학식 X 또는 화학식 XI의 구조를 가지며, 치환기 q가 존재하고, q는 2이다. 일부 예에서, 화합물은 화학식 II, 화학식 III, 화학식 X 또는 화학식 XI의 구조를 가지며, 치환기 q가 존재하고, q는 3이다. 예를 들어, 명시된 경우, PEG20kDa는 화학식 II 또는 화학식 III의 구조를 포함하는 화합물의 경우, 메톡시 기로 캡핑된, 평균 분자량이 20 킬로달톤인 선형 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 나타낸다. 또 다른 예에서, 명시된 경우, PEG20kDa는 화학식 X 또는 화학식 XI의 구조를 포함하는 화합물의 경우, n이 중량이 20 킬로달톤인 PEG 기를 제공하는 기인, 화합물을 나타낸다. 클릭 반응으로부터 생성된 위치이성질체들의 비는 약 1:1 또는 1:1 초과이다. 용어 "DBCO"는 mPEG-DBCO 화합물을 포함하는 것과 같이 디벤조사이클로옥틴 기를 포함하는 화학적 모이어티를 의미한다.

[0146] **[AzK_L1_PEG]** = 화학식 IV 또는 화학식 V, 또는 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 구조를 포함하는 화합물을 형성하도록, N6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신이 DBCO-매개 클릭 화학을 통하여 PEG에 안정하게 접합된 것. 일부 예에서, 화합물은 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 구조를 가지며, 치환기 q가 존재하고, q는 1이다. 일부 예에서, 화합물은 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 구조를 가지며, 치환기 q가 존재하고, q는 2이다. 일부 예에서, 화합물은 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 구조를 가지며, 치환기 q가 존재하고, q는 3이다. 예를 들어, 명시된 경우, PEG20kDa는 화학식 IV 또는 화학식 V의 구조를 포함하는 화합물의 경우, 메톡시 기로 캡핑된, 평균 분자량이 20 킬로달톤인 선형 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 나타낸다. 또 다른 예에서, 명시된 경우, PEG20kDa는 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 구조를 포함하는 화합물의 경우, n이 중량이 20 킬로달톤인 PEG 기를 제공하는 기인, 화합물을 나타낸다. 클릭 반응으로부터 생성된 위치이성질체들의 비는 약 1:1 또는 1:1 초과이다. 용어 "DBCO"는 mPEG-DBCO 화합물을 포함하는 것과 같이 디벤조사이클로옥틴 기를 포함하는 화학적 모이어티를 의미한다.

[0147] **[His]** = 서열 HHHHHHGSSENLYFQ (서열번호 67~73의 잔기 1~15)을 갖는, 히스티딘 태그 및 TEV 인식 부위를 함유하는 아미노산 서열. 이 서열은 본원에 기재된 방법 및 당업자에게 공지된 방법에 의해 발현된 IL-10 접합체로부터 절단되어, 아미노산 서열 HHHHHHGSSENLYFQ (서열번호 67~73의 잔기 1~15)이 결여된 IL-10 접합체를 제공할 수 있다. 예를 들어, 히스티딘 태그 및, 서열번호 68의 IL-10 접합체를 포함하는 TEV 인식 부위가 절단되어, 서열번호 27을 갖는 IL-10 접합체를 제공할 수 있다. 더욱 일반적으로, "[His]-서열번호 X"는 위에 나타낸 히스티딘 태그 및 TEV 인식 부위를 함유하는 서열이 존재하는 경우 초기 메티오닌 바로 다음에, 표시된 서열의 N-말단에 존재함을 나타낸다.

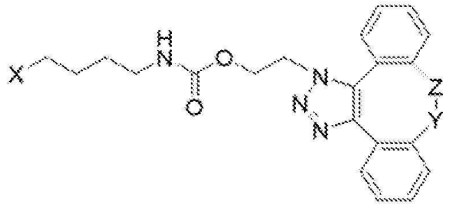
[0148] 본원에 기재된 바와 같이, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 선택적으로 나선 C, D, 또는 E, 예를 들어 표면 접근 가능 잔기에 위치한다. 일부 경우에, 잔기는 E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 또는 Q132를 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에 제시된 위치 67, 70, 74, 75, 79, 82, 88, 89, 99, 125, 126, 129, 130, 및 132에 상응한다. 일부 경우에, 잔기는 E67, Q70, E74, E75, Q79, 또는 N82를 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에 제시된 위치 67, 70, 74, 75, 79, 및 82에 상응한다. 일부 경우에, 잔기는 K88, K125, N126, N129, K130, 또는 Q132를 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에 제시된 위치 88, 125, 126, 129, 130, 및 132에 상응한다. 일부 경우에, 잔기는 K125, N126, N129, K130, 또는 Q132를 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에 제시된 위치 125, 126, 129, 130, 및 132에 상응한다. 일부 경우에, 잔기는 Q70, E74, N82, K88, N126, K130, 또는 Q132를 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에 제시된 위치 70, 74, 82, 88, 126, 130, 및 132에 상응한다. 일부 경우에, 잔기는 A89 또는 K99를 포함하고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 1에 제시된 위치 89 및 99에 상응한다.

[0149] 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 1의 E67이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 1의 Q70이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 1의 E74이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 1의 E75이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 1의 Q79이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 1의 N82이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 1의 K88이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 1의 A89이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 1의 K99이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 1의 K125이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 1의 N126이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 1의 N129이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 1의 K130이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 1의 Q132이다.

[0150] 일부 경우에, 상기 적어도 하나의 비천연 아미노산 잔기는 E85, Q88, E92, E93, Q97, N100, K106, A107, K117, K143, N144, N147, K148, 또는 Q150으로부터 선택되고, 여기서 잔기 위치는 서열번호 2의 IL-10 전구체에 나타낸 바와 같이 위치 85, 88, 92, 93, 97, 100, 106, 107, 117, 143, 144, 147, 148, 및 150에 상응한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 2의 E85이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 2의 Q88이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 2의 E92이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 2의 E93이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 2의 Q97이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 2의 N100이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 2의 K106이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 2의 A107이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 2의 K117이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 2의 K143이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 2의 N144이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 2의 N147이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 2의 K148이다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산의 위치는 서열번호 2의 Q150이다.

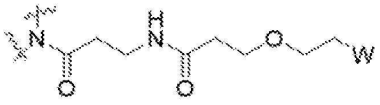
[0151] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 I의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시된다:

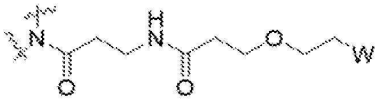
[0152] [화학식 I]

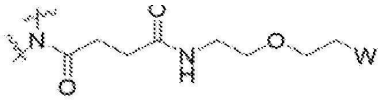


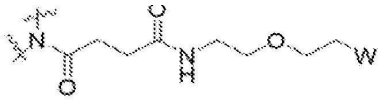
[0153]

[0154] 여기서,

[0155] Z는 CH_2이고 Y는  이거나;

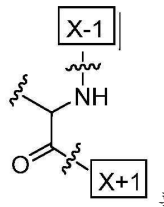
[0156] Y는 CH_2이고 Z는  이거나;

[0157] Z는 CH_2이고, Y는  이거나; 또는

[0158] Y는 CH_2이고, Z는  이고;

[0159] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0160] X는 하기 구조:

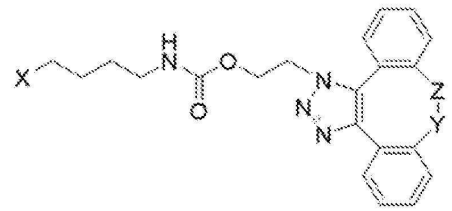
[0161]  를 가지며;

[0162] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0163] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

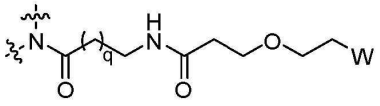
[0164] 다른 실시형태에서, IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 I의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시된다:

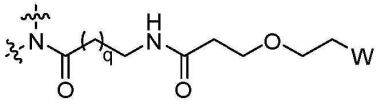
[0165] [화학식 I]

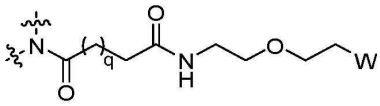


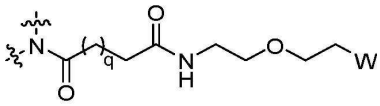
[0166]

[0167] 여기서,

[0168] Z는 CH_2이고, Y는  이며;

[0169] Y는 CH_2이고, Z는  이고;

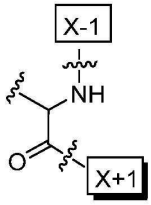
[0170] Z는 CH_2이고, Y는  이거나; 또는

[0171] Y는 CH_2이고, Z는  이고;

[0172] q는 1, 2 또는 3이며;

[0173] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0174] X는 하기 구조:



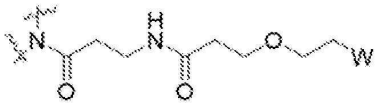
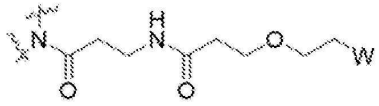
[0175] 를 가지며;

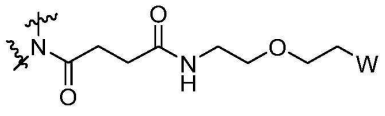
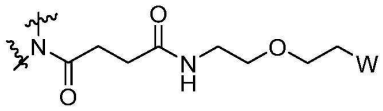
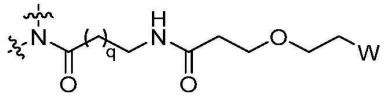
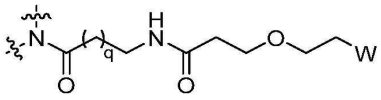
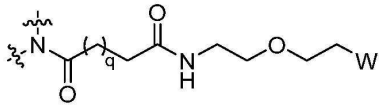
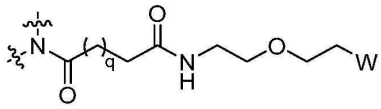
[0176] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0177] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

[0178] 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 용어 "IL-10 접합체"는 표시된 구조의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물을 포함한다.

[0179] 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 I의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 구조, 또는 그의 임의의 실시형태 또는 변형은 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로서 제공된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 구조, 또는 그의 임의의 실시형태 또는 변형은 그의 용매화물로서 제공된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 구조, 또는 그의 임의의 실시형태 또는 변형은 그의 수화물로서 제공된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 구조, 또는 그의 임의의 실시형태 또는 변형은 유리 염기로서 제공된다.

[0180] 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, Z는 CH_2이며, Y는  이다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, Y는 CH_2이며, Z는  이다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, Z는 CH_2이며,

Y는  이다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, Y는 CH_2이며, Z는  이다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, Z는 CH_2이며, Y는  이다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, Y는 CH_2이며, Z는  이다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, Z는 CH_2이며, Y는  이다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, Y는 CH_2이며, Z는  이다. 본원에서 그리고 전체적으로, Z 및 Y의 실시형태는 또한 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다.

[0181] 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, q는 1이다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, q는 2이다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, q는 3이다.

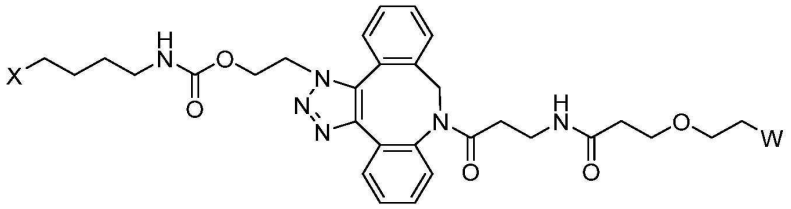
[0182] 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, PEG 기는 500 달톤, 1 kDa, 2 kDa, 3 kDa, 4 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 100 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는다. 일부 실시형태에서, PEG 기는 5 kDa, 10 kDa, 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, PEG 기는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, PEG 기는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는다.

[0183] 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130 및 Q132로부터 선택되며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 E67이며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 Q70이며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 E74이며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 E75이며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 Q79이며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 N82이며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1 및 서열번호 3에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는

K88이며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1 및 서열번호 4에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 A89이며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1 및 서열번호 5에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 K99이며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1 및 서열번호 6에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 K125이며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1 및 서열번호 7에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 N126이며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1 및 서열번호 8에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 N129이며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1 및 서열번호 9에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 K130이며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1 및 서열번호 10에서의 위치와 관련된다. 화학식 I을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 Q132이며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1에서의 위치와 관련된다.

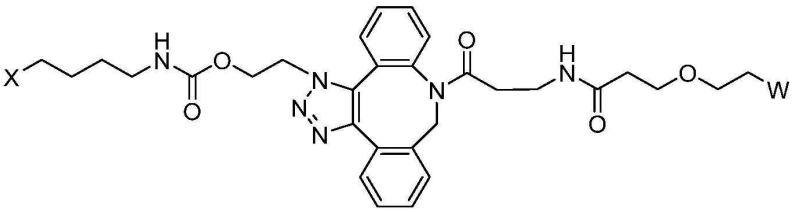
[0184] 서열번호 19 내지 26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 개시되며, 여기서, [AzK_PEG]는 하기 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는다:

[0185] [화학식 II]



[0186] ;

[0187] [화학식 III]

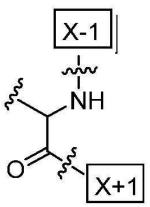


[0188] ;

[0189] 여기서,

[0190] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0191] X는 하기 구조:



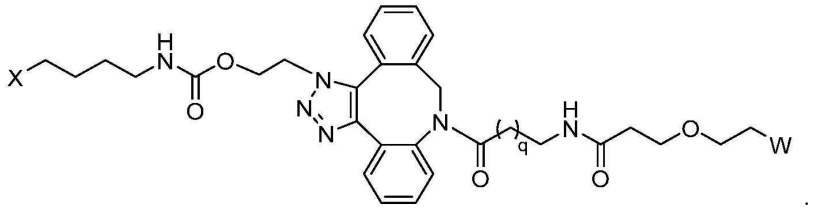
[0192] 를 가지며;

[0193] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

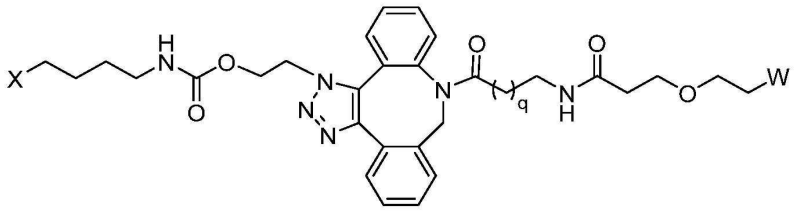
[0194] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

[0195] 서열번호 19 내지 26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 개시되며, 여기서, [AzK_PEG]는 하기 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는다:

[0196] [화학식 II]

[0197] 
;

[0198] [화학식 III]

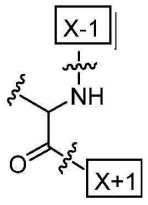
[0199] 

[0200] 여기서,

[0201] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0202] q는 1, 2 또는 3이며; 그리고

[0203] X는 하기 구조:

[0204] 
를 가지며;

[0205] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며; 그리고

[0206] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

[0207] 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 II의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 III의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다.

[0208] 일부 실시형태에서, [AzK_PEG]는 화학식 II의 구조를 갖는다. 일부 실시형태에서, [AzK_PEG]는 화학식 III의 구조를 갖는다. 일부 실시형태에서, [AzK_PEG]는 화학식 II 및 화학식 III의 조합이다.

[0209] 화학식 II를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0210] 화학식 II를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는

다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0211] 화학식 II를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0212] 화학식 II를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0213] 화학식 II를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0214] 화학식 II를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0215] 화학식 II를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0216] 화학식 II를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II를 포함하고 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0217] 화학식 III을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0218] 화학식 III을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0219] 화학식 III을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0220] 화학식 III을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0221] 화학식 III을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0222] 화학식 III을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0223] 화학식 III을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0224] 화학식 III을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 III을 포함하고 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0225] 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0226] 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0227] 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0228] 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10

kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0229] 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0230] 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0231] 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

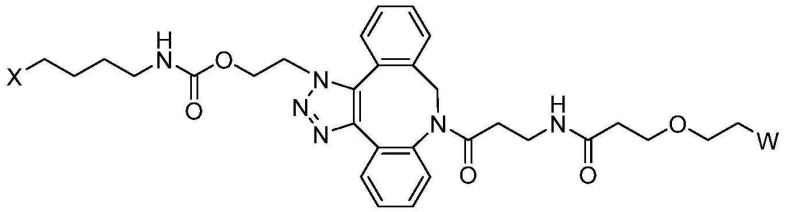
[0232] 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0233] 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 하나 이상의 서열번호 19 내지 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 선형 또는 분지형 PEG 기이다. 화학식 II, 화학

식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 하나 이상의 서열번호 19 내지 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 선형 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 하나 이상의 서열번호 19 내지 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 분지형 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 하나 이상의 서열번호 19 내지 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 메톡시 PEG 기이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 하나 이상의 서열번호 19 내지 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 메톡시 PEG 기는 선형 또는 분지형이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 하나 이상의 서열번호 19 내지 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 메톡시 PEG 기는 선형이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고 하나 이상의 서열번호 19 내지 26의 아미노산 서열을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 메톡시 PEG 기는 분지형이다.

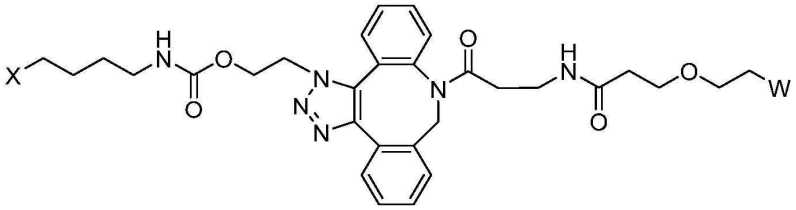
[0234] 서열번호 27 내지 34 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 개시되며, 여기서, [AzK_PEG20kDa]는 하기 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는다:

[0235] [화학식 II]



[0236] ;

[0237] [화학식 III]

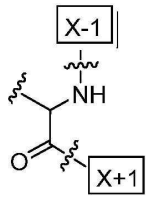


[0238] ;

[0239] 여기서,

[0240] W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0241] X는 하기 구조:



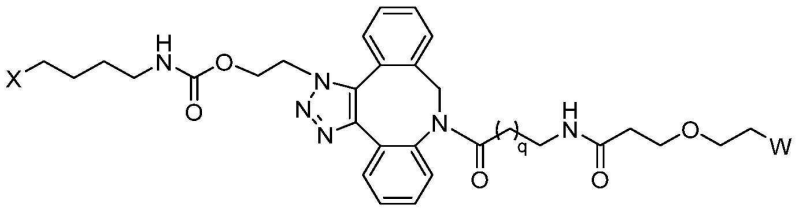
[0242] 를 가지며;

[0243] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

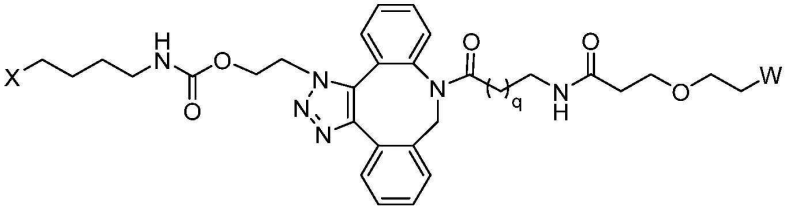
[0244] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

[0245] 서열번호 27 내지 34 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 개시되며, 여기서, [AzK_PEG20kDa]는 하기 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는다:

[0246] [화학식 II]

[0247]  ;

[0248] [화학식 III]

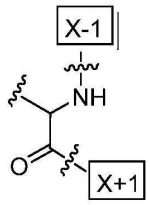
[0249]  ;

[0250] 여기서,

[0251] W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며; 그리고

[0252] q는 1, 2 또는 3이며; 그리고

[0253] X는 하기 구조:

[0254]  를 가지며;

[0255] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0256] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 2이다. 일부 실시형태에서, q는 3이다.

[0257] [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 27의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 30의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 33의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는다.

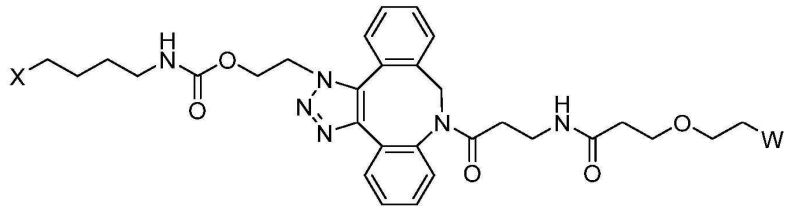
[0258] [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 27의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열

번호 30의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 33의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는다.

[0259] [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 27의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 30의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 33의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG20kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는다.

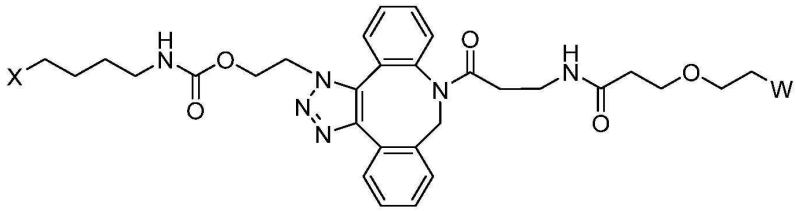
[0260] 서열번호 35 내지 42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 개시되며, 여기서, [AzK_PEG30kDa]는 하기 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는다:

[0261] [화학식 II]



[0262] ;

[0263] [화학식 III]

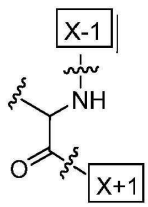


[0264] ;

[0265] 여기서,

[0266] W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0267] X는 하기 구조:



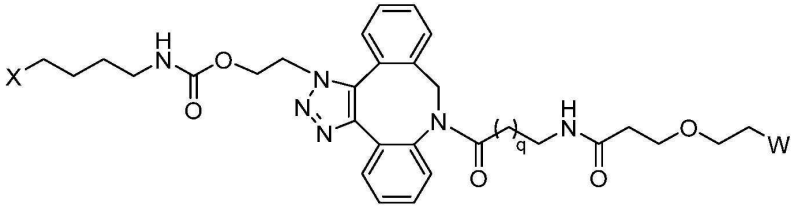
[0268] 를 가지며;

[0269] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0270] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

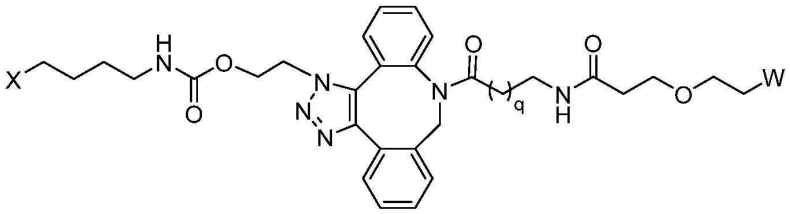
[0271] 서열번호 35 내지 42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 개시되며, 여기서, [AzK_PEG30kDa]는 하기 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는다:

[0272] [화학식 II]



[0273] ;

[0274] [화학식 III]



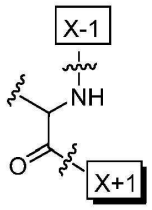
[0275] ;

[0276] 여기서,

[0277] W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며; 그리고

[0278] q는 1, 2 또는 3이며; 그리고

[0279] X는 하기 구조:



[0280] 를 가지며;

[0281] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0282] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 2이다. 일부 실시형태에서, q는 3이다.

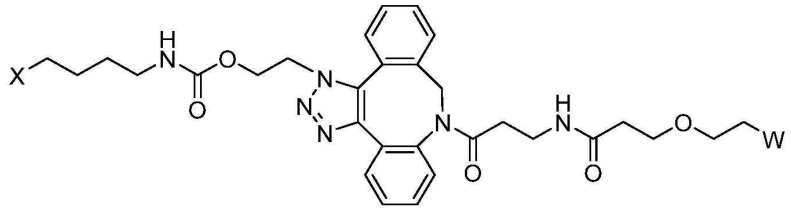
[0283] [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는다.

[0284] [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 II의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는다.

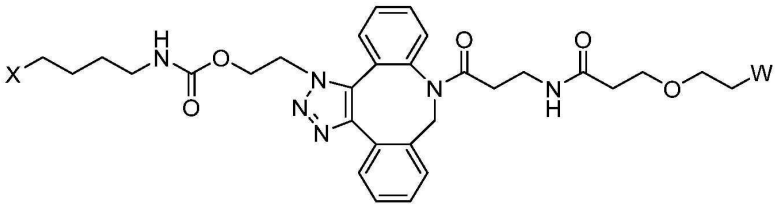
[0285] [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는다. [AzK_PEG30kDa]을 포함하고 화학식 III의 구조를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는다.

[0286] 서열번호 19 내지 26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에 기재되며, 여기서, [AzK_PEG]는 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합이다:

[0287] [화학식 II]

[0288] 
;

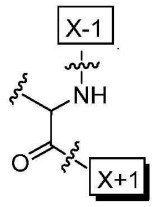
[0289] [화학식 III]

[0290] 
;

[0291] 여기서,

[0292] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0293] X는 하기 구조:

[0294] 

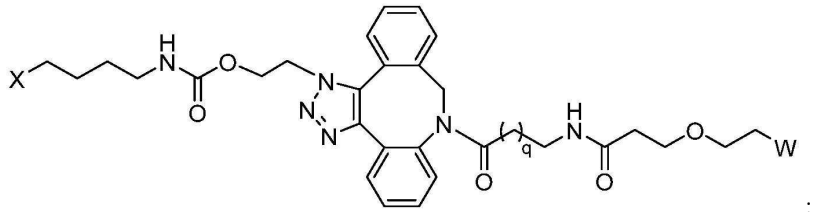
를 가지며;

[0295] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0296] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

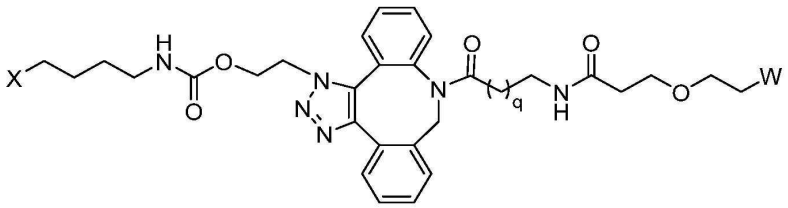
[0297] 서열번호 19 내지 26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에 기재되며, 여기서, [AzK_PEG]는 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합이다:

[0298] [화학식 II]

[0299] 

;

[0300] [화학식 III]

[0301] 

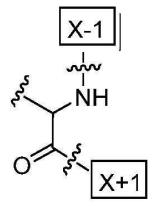
;

[0302] 여기서,

[0303] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0304] q는 1, 2 또는 3이며; 그리고

[0305] X는 하기 구조:

[0306] 

를 가지며;

[0307] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0308] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 2이다. 일부 실시형태에서, q는 3이다.

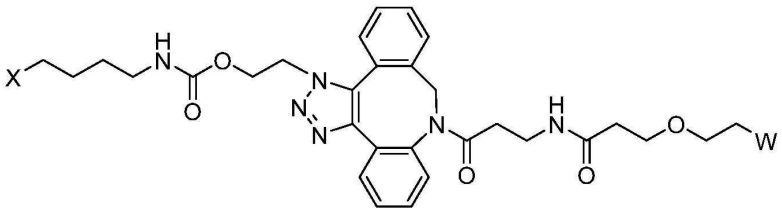
[0309] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 하나 이상의 서열번호 19~26의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_PEG]는 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합이다. 하나 이상의 서열번호 19~26의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_PEG]의 총량을 포함하는 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 약 1:1이다. 하나 이상의 서열번호 19~26의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_PEG]의 총량을 포함하는 화학식

II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 1:1 초과이다. 하나 이상의 서열번호 19~26의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_PEG]의 총량을 포함하는 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 1:1 미만이다.

[0310] 서열번호 19 내지 26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 선형 또는 분지형 PEG 기이다. 서열번호 19 내지 26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 선형 PEG 기이다. 서열번호 19 내지 26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 분지형 PEG 기이다. 서열번호 19 내지 26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 메톡시 PEG 기이다. 서열번호 19 내지 26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 메톡시 PEG 기는 선형 또는 분지형이다. 서열번호 19 내지 26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 메톡시 PEG 기는 선형이다. 서열번호 19 내지 26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 메톡시 PEG 기는 분지형이다.

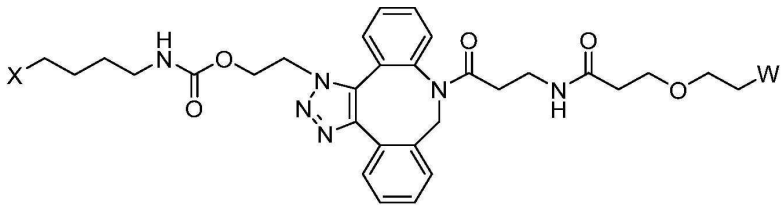
[0311] 서열번호 27 내지 34 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에 기재되며, 여기서, [AzK_PEG20kDa]는 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합이다:

[0312] [화학식 II]



[0313] ;

[0314] [화학식 III]

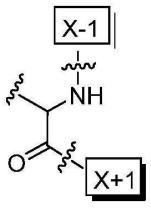


[0315] ;

[0316] 여기서,

[0317] W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0318] X는 하기 구조:



[0319] 를 가지며;

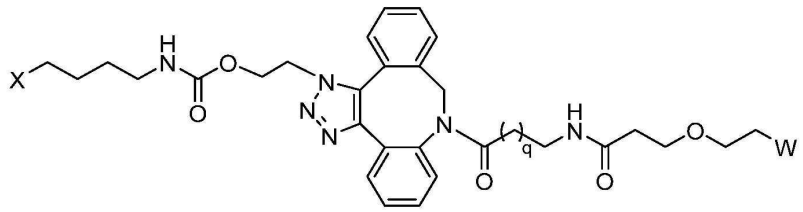
[0320] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0321] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

[0322] 서열번호 27 내지 34 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에 기재되

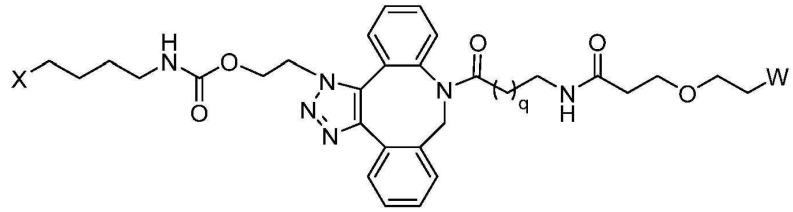
며, 여기서, [AzK_PEG20kDa]는 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합이다:

[0323] [화학식 II]



[0324] ;

[0325] [화학식 III]



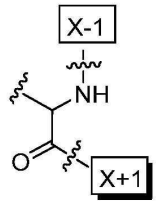
[0326] ;

[0327] 여기서,

[0328] W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며; 그리고

[0329] q는 1, 2 또는 3이며; 그리고

[0330] X는 하기 구조:



[0331] 를 가지며;

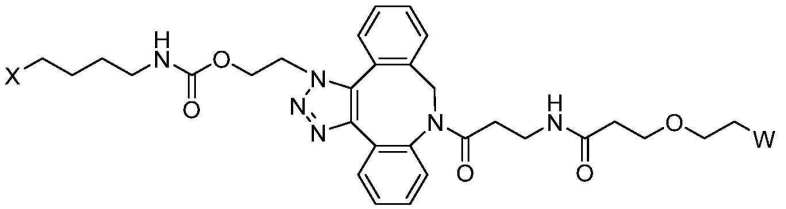
[0332] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0333] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 2이다. 일부 실시형태에서, q는 3이다.

[0334] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 27~34 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_PEG20kDa]는 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합이다. 서열번호 27~34 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG20kDa]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_PEG20kDa]의 총량을 포함하는 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 약 1:1이다. 서열번호 27~34 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG20kDa]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_PEG20kDa]의 총량을 포함하는 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 1:1 초과이다. 서열번호 27~34 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG20kDa]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_PEG20kDa]의 총량을 포함하는 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 약 1:1 미만이다.

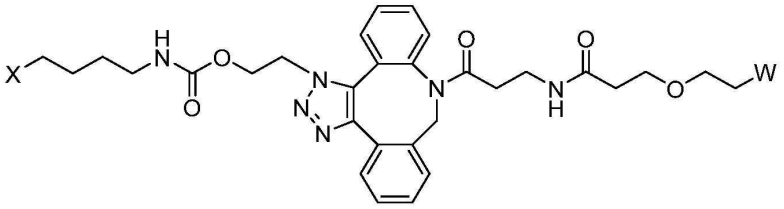
[0335] 서열번호 35 내지 42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에 기재되며, 여기서, [AzK_PEG30kDa]는 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합이다:

[0336] [화학식 II]



[0337] ;

[0338] [화학식 III]

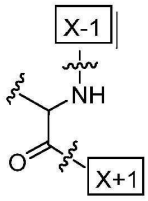


[0339] ;

[0340] 여기서,

[0341] W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0342] X는 하기 구조:



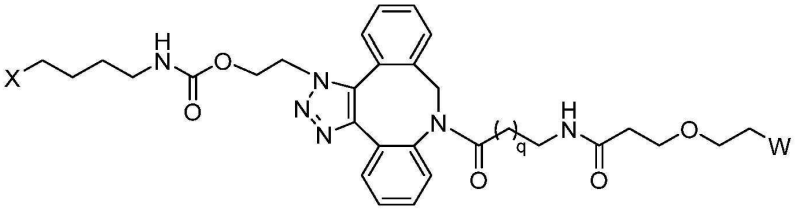
[0343] 를 가지며;

[0344] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0345] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

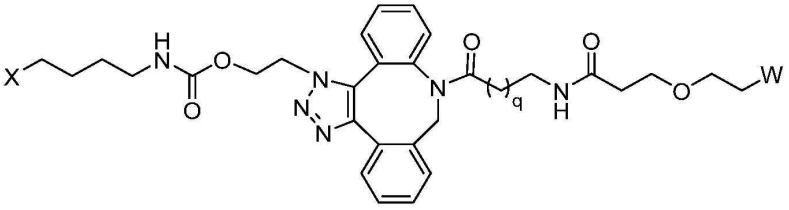
[0346] 서열번호 35 내지 42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에 기재되며, 여기서, [AzK_PEG30kDa]는 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합이다:

[0347] [화학식 II]



[0348] ;

[0349] [화학식 III]



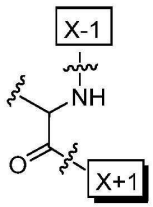
[0350] ;

[0351] 여기서,

[0352] W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며; 그리고

[0353] q는 1, 2 또는 3이며; 그리고

[0354] X는 하기 구조:



[0355] 를 가지며;

[0356] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

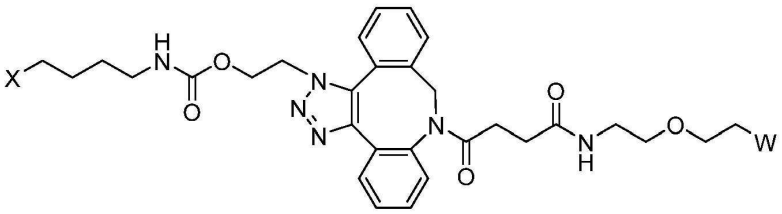
[0357] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 2이다. 일부 실시형태에서, q는 3이다.

[0358] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 35~42 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_PEG30kDa]는 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합이다. 서열번호 35~42 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG30kDa]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_PEG30kDa]의 총량을 포함하는 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 약 1:1이다. 서열번호 35~42 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG30kDa]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_PEG30kDa]의 총량을 포함하는 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 1:1 초과이다. 서열번호 35~42 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합으로서 [AzK_PEG30kDa]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_PEG30kDa]의 총량을 포함하는 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 약 1:1 미만이다.

[0359] 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 1이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 2이다. 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 II를 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 II를 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 II를 포함하고, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 III을 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 III을 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 III을 포함하고, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 II와 화학식 III의 조합을 포함하고, q는 3이다.

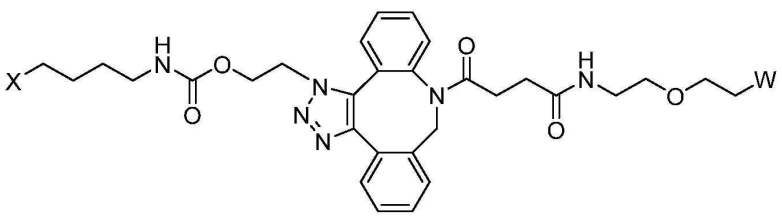
[0360] 서열번호 59 내지 66 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 개시되며, 여기서, [AzK_L1_PEG]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다:

[0361] [화학식 IV]



[0362] ;

[0363] [화학식 V]

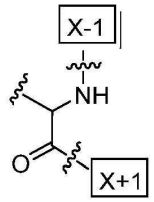


[0364] ;

[0365] 여기서,

[0366] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0367] X는 하기 구조:

[0368] 

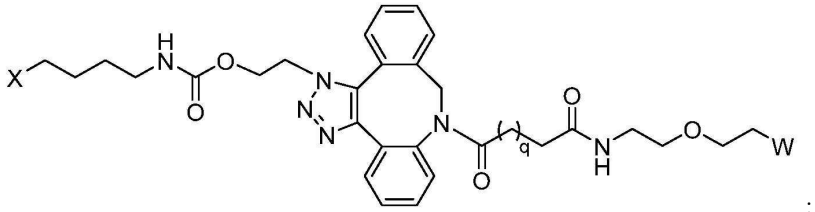
를 가지며;

[0369] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0370] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

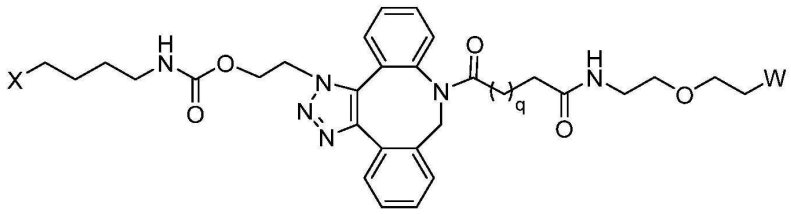
[0371] 서열번호 59 내지 66 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 개시되며, 여기서, [AzK_L1_PEG]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다:

[0372] [화학식 IV]

[0373] 

;

[0374] [화학식 V]

[0375] 

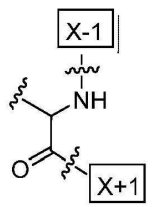
;

[0376] 여기서,

[0377] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0378] q는 1, 2 또는 3이며; 그리고

[0379] X는 하기 구조:

[0380] 

를 가지며;

[0381] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0382] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 2이다. 일부 실시형태에서, q는 3이다.

[0383] 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 IV의 구조는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을

포함한다. 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 V의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다.

[0384] 일부 실시형태에서, 방법은 [AzK_L1_PEG]가 하기 화학식 IV의 구조를 갖는 IL-10 접합체를 사용한다. 일부 실시형태에서, 방법은 [AzK_L1_PEG]가 하기 화학식 V의 구조를 갖는 IL-10 접합체를 사용한다. 일부 실시형태에서, 방법은 [AzK_L1_PEG]가 하기 화학식 IV와 화학식 V의 혼합물인 IL-10 접합체를 사용한다.

[0385] 서열번호 59의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 500 달톤, 1 kDa, 2 kDa, 3 Da, 4 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 100 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 59의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 59의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 59의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 59의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 60의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 500 달톤, 1 kDa, 2 kDa, 3 kDa, 4 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 100 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 60의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 60의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 60의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 60의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0386] 서열번호 61의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 500 달톤, 1 kDa, 2 kDa, 3 kDa, 4 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 100 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 61의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 61의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물이다. 서열번호 61의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 61의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0387] 서열번호 62의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 500 달톤, 1 kDa, 2 kDa, 3 kDa, 4 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 100 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 62의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 62의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-

10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 62의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 62의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0388] 서열번호 63의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 500 달톤, 1 kDa, 2 kDa, 3 kDa, 4 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 100 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 63의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 63의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 63의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 63의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0389] 서열번호 64의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 500 달톤, 1 kDa, 2 kDa, 3 kDa, 4 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 100 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 64의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 64의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 64의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 64의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

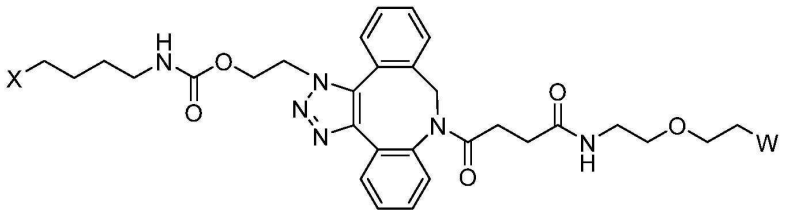
[0390] 서열번호 65의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 500 달톤, 1 kDa, 2 kDa, 3 kDa, 4 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 100 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 65의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 65의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 65의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 65의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

[0391] 서열번호 66의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 500 달톤, 1 kDa, 2 kDa, 3 kDa, 4 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 100 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 66의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 66의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택된 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번

호 66의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다. 서열번호 66의 아미노산 서열 및 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG]를 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이다.

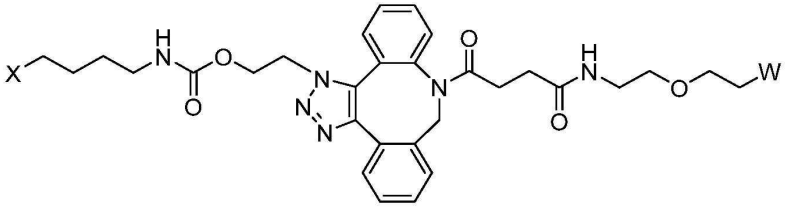
[0392] 서열번호 43 내지 50 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 개시되며, 여기서, [AzK_L1_PEG20kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다:

[0393] [화학식 IV]



[0394] ;

[0395] [화학식 V]

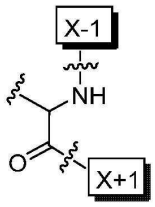


[0396] ;

[0397] 여기서,

[0398] W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0399] X는 하기 구조:



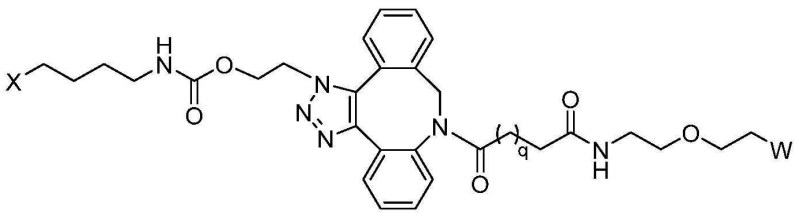
[0400] 를 가지며;

[0401] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0402] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

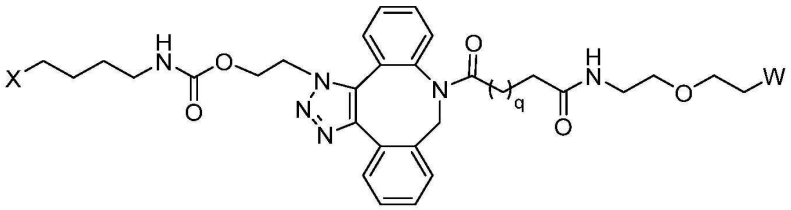
[0403] 서열번호 43 내지 50 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 개시되며, 여기서, [AzK_L1_PEG20kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다:

[0404] [화학식 IV]



[0405] ;

[0406] [화학식 V]

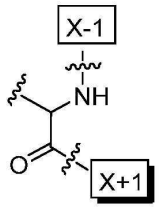
[0407]  ;

[0408] 여기서,

[0409] W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며; 그리고

[0410] q는 1, 2 또는 3이며; 그리고

[0411] X는 하기 구조:

[0412]  를 가지며;

[0413] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0414] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 2이다. 일부 실시형태에서, q는 3이다.

[0415] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 43의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG20kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다.

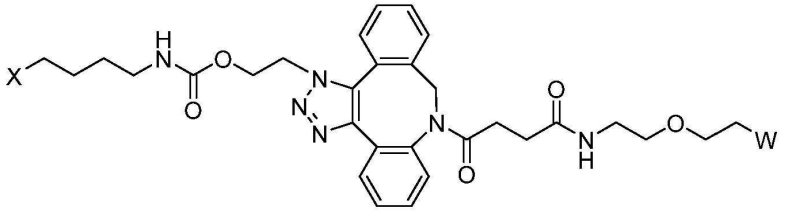
[0416] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG20kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 45의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG20kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 46의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG20kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 47의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG20kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG20kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 49의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG20kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 50의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG20kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다.

[0417] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 43~50 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG20kDa]는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는다. 서열번호 43~50 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG20kDa]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_L1_ PEG20kDa]의 총량을 포함하는 화학식 IV의 구조의 양 대 화학식 V의 구조의 양의 비는 약 1:1이다. 서열번호 43~50 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG20kDa]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_L1_ PEG20kDa]의 총량을 포함하는 화학식 IV의 구조의 양 대 화학식 V의 구조의 양의 비는 1:1 초과이다. 서열번호 43~50 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG20kDa]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_L1_ PEG20kDa]의 총량을 포함하는 화학식 IV의 구조의 양 대 화학식 V의 구조의 양의 비는 1:1 미만이다.

[0418] 서열번호 51 내지 58 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 기재되며, 여기서, [AzK_L1_PEG30kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 구조의 조

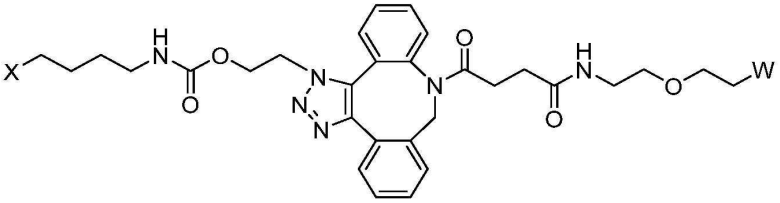
합을 갖는다:

[0419] [화학식 IV]



[0420] ;

[0421] [화학식 V]

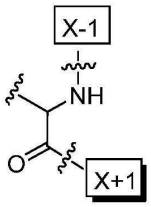


[0422] ;

[0423] 여기서,

[0424] W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0425] X는 하기 구조:



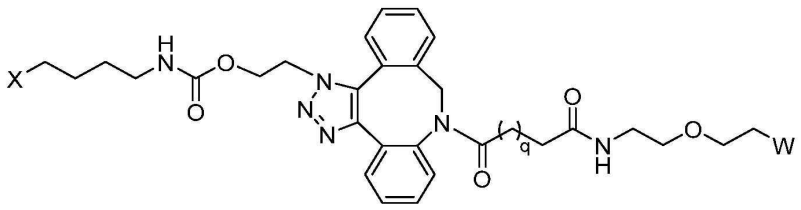
[0426] 를 가지며;

[0427] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0428] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

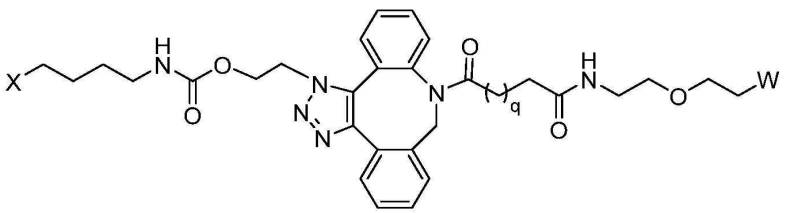
[0429] 서열번호 51 내지 58 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 기재되며, 여기서, [AzK_L1_PEG30kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 구조의 조합을 갖는다:

[0430] [화학식 IV]



[0431] ;

[0432] [화학식 V]



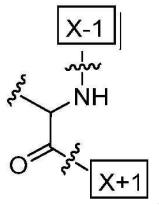
[0433] ;

[0434] 여기서,

[0435] W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며; 그리고

[0436] q는 1, 2 또는 3이며; 그리고

[0437] X는 하기 구조:

[0438] 

를 가지며;

[0439] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0440] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 2이다. 일부 실시형태에서, q는 3이다.

[0441] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG30kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG30kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 53의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG30kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 54의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG30kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 55의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG30kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG30kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG30kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 58의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG30kDa]는 하기 화학식 IV, 화학식 V의 구조, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 갖는다.

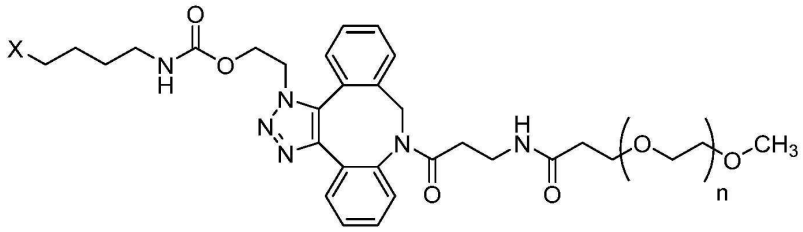
[0442] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 51~58 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서, [AzK_L1_PEG30kDa]는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는다. 서열번호 51~58 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG30kDa]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_L1_ PEG30kDa]의 총량을 포함하는 화학식 IV의 구조의 양 대 화학식 V의 구조의 양의 비는 약 1:1이다. 서열번호 51~58 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG30kDa]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_L1_ PEG30kDa]의 총량을 포함하는 화학식 IV의 구조의 양 대 화학식 V의 구조의 양의 비는 1:1 초과이다. 서열번호 51~58 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하고 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖는 [AzK_L1_PEG30kDa]를 갖는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 [AzK_L1_ PEG30kDa]의 총량을 포함하는 화학식 IV의 구조의 양 대 화학식 V의 구조의 양의 비는 1:1 미만이다.

[0443] 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 1이다. 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 2이다. 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 IV를 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 IV를 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 IV를 포함하고, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 V를 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 V를 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 V를 포함하고, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 IV와 화학식 V의 조합을 포함하고, q는 3이다.

[0444] IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 VI, 화학식 VII의 구조, 또는 화학식 VI과 화학식

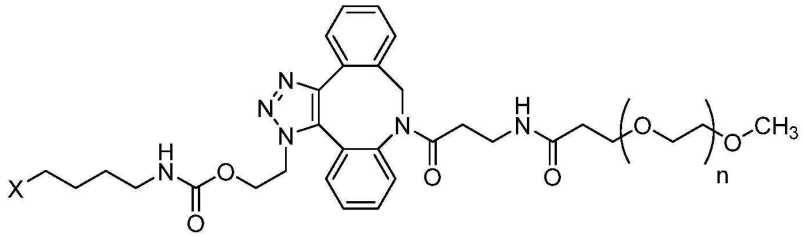
VII의 조합으로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 기재된다:

[0445] [화학식 VI]



[0446] ;

[0447] [화학식 VII]

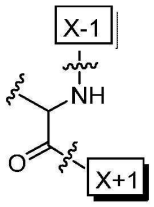


[0448] ;

[0449] 여기서,

[0450] n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤 내지 약 60,000 달톤이 되도록 하는 정수이며;

[0451] X는 하기 구조:



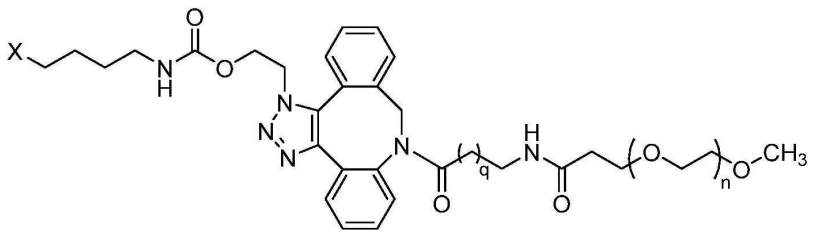
[0452] 를 가지며;

[0453] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0454] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

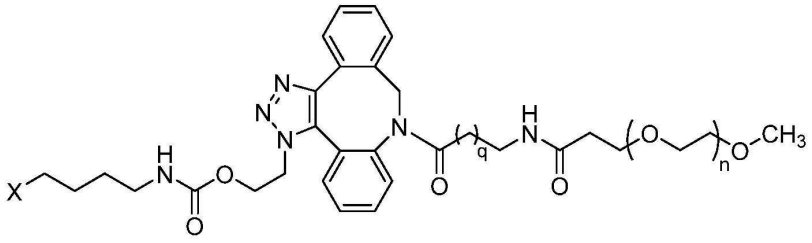
[0455] IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 VI, 화학식 VII의 구조, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합으로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 기재된다:

[0456] [화학식 VI]



[0457] ;

[0458] [화학식 VII]

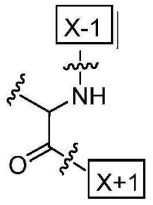
[0459]  ;

[0460] 여기서,

[0461] n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤 내지 약 60,000 달톤이 되도록 하는 정수이며;

[0462] q는 1, 2 또는 3이며; 그리고

[0463] X는 하기 구조:

[0464]  를 가지며;

[0465] X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며;

[0466] X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 2이다. 일부 실시형태에서, q는 3이다.

[0467] 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 VI의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 VII의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다.

[0468] IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 및 Q132로부터 선택된다.

[0469] IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택된다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 E67이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 Q70이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 E74이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 E75이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 Q79이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기

가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 N82이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 K88이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 A89이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 K99이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 K125이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 N126이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 N129이다.

[0470] IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 K130이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 위치는 Q132이다.

[0471] IL-10 접합체 내의 E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 및 Q132 중 적어도 하나가 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 VI의 구조의 양 대 화학식 VII의 구조의 양의 비는 약 1:1이다. IL-10 접합체 내의 E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 및 Q132 중 적어도 하나가 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 VI의 구조의 양 대 화학식 VII의 구조의 양의 비는 1:1 초과이다. IL-10 접합체 내의 E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 및 Q132 중 적어도 하나가 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 VI의 구조의 양 대 화학식 VII의 구조의 양의 비는 1:1 미만이다.

[0472] IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열 내의 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조의 위치가 E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 및 Q132로부터 선택되고, n은 PEG 기의 분자량이 약 1,000 달톤 내지 약 100,000 달톤, 약 5,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 약 5,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 약 5,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 약 5,000 달톤 내지 약 25,000 달톤, 약 5,000 달톤 내지 약 20,000 달톤, 약 5,000 달톤 내지 약 15,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 10,000 달톤이 되도록 하는 정수이다.

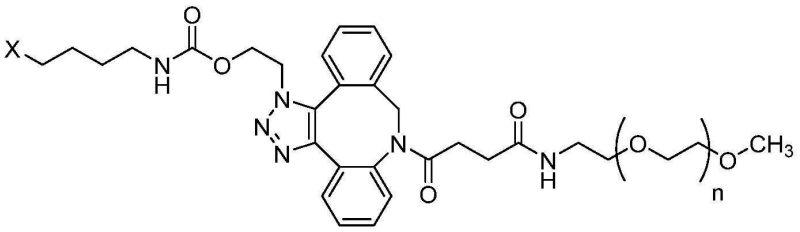
[0473] 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 1,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 10,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 15,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 20,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형

태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 25,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 30,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 40,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 50,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 100,00 달톤이 되도록 하는 정수이다.

[0474] 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 1이다. 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 2이다. 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VI을 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VI을 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VI을 포함하고, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VII을 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VII을 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VII을 포함하고, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합을 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합을 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합을 포함하고, q는 3이다.

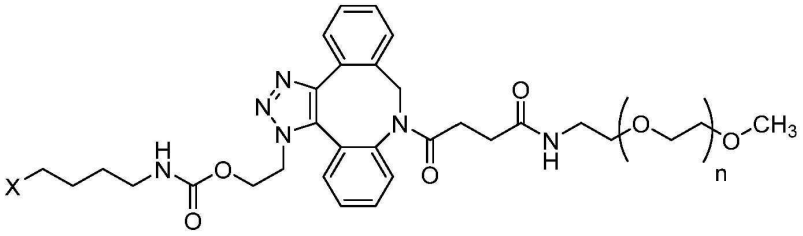
[0475] IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 VIII, 화학식 IX의 구조, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합으로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 기재된다:

[0476] [화학식 VIII]



[0477] ;

[0478] [화학식 IX]

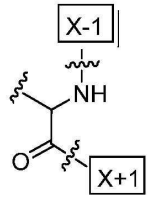


[0479] ;

[0480] 여기서,

[0481] n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤 내지 약 60,000 달톤이 되도록 하는 정수이며;

[0482] X는 하기 구조:



[0483] 를 가지며,

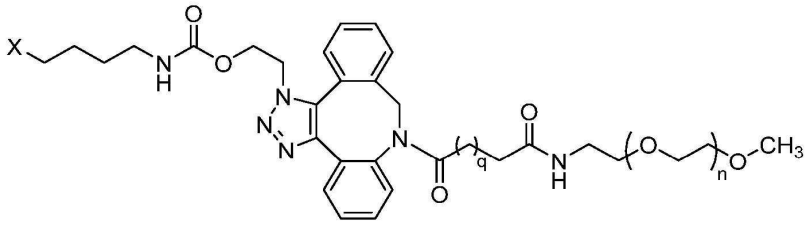
[0484] X-1은 선행 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내고; 그리고

[0485] X+1은 후행 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다.

[0486] IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 VIII, 화학식 IX의 구조, 또는 화학식 VIII과 화학

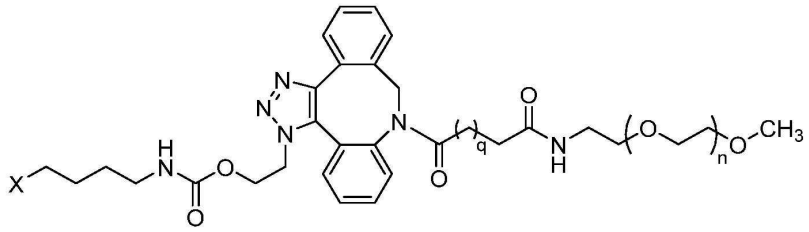
식 IX의 조합으로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 기재된다:

[0487] [화학식 VIII]



[0488] ;

[0489] [화학식 IX]



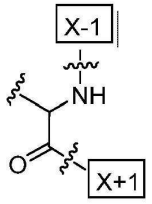
[0490] ;

[0491] 여기서,

[0492] n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤 내지 약 60,000 달톤이 되도록 하는 정수이며;

[0493] q는 1, 2 또는 3이며; 그리고

[0494] X는 하기 구조:



[0495] 를 가지며,

[0496] X-1은 선행 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내고; 그리고

[0497] X+1은 후행 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 2이다. 일부 실시형태에서, q는 3이다.

[0498] 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 VIII의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 IX의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다.

[0499] IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 및 Q132로부터 선택된다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택된다.

[0500] IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 E67이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX

의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 Q70이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 E74이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 E75이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 Q79이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 N82이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 K88이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 A89이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 K99이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 K125이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 N126이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 N129이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 K130이다. IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 구조 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 위치는 Q132이다.

[0501] IL-10 접합체 내의 E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 및 Q132 중 적어도 하나가 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 VIII의 구조의 양 대 화학식 IX의 구조의 양의 비는 약 1:1이다. IL-10 접합체 내의 E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 및 Q132 중 적어도 하나가 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 VIII의 구조의 양 대 화학식 IX의 구조의 양의 비는 1:1 초과이다. IL-10 접합체 내의 E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 및 Q132 중 적어도 하나가 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체된, 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 VIII의 구조의 양 대 화학식 IX의 구조의 양의 비는 1:1 미만이다.

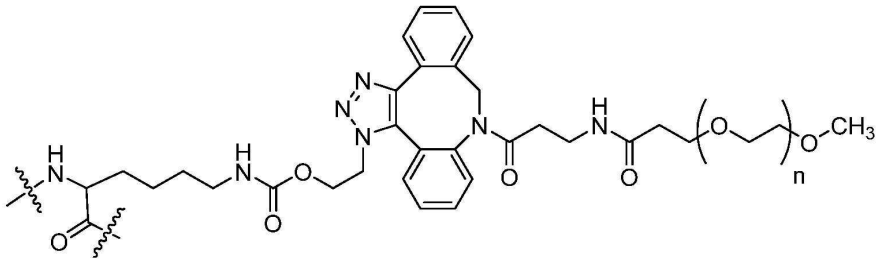
[0502] IL-10 접합체 내의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의

조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열 내의 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조의 위치가 E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 및 Q132로부터 선택되고, n은 PEG 기의 분자량이 약 1,000 달톤 내지 약 100,000 달톤, 약 5,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 약 5,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 약 5,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 약 5,000 달톤 내지 약 25,000 달톤, 약 5,000 달톤 내지 약 20,000 달톤, 약 5,000 달톤 내지 약 15,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 10,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 1,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 10,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 15,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 20,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 25,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 30,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 40,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 50,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 PEG 기의 분자량이 약 100,00 달톤이 되도록 하는 정수이다.

[0503] 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 1이다. 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 2이다. 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VIII을 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VIII을 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VIII을 포함하고, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 IX를 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 IX를 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 IX를 포함하고, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합을 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합을 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합을 포함하고, q는 3이다.

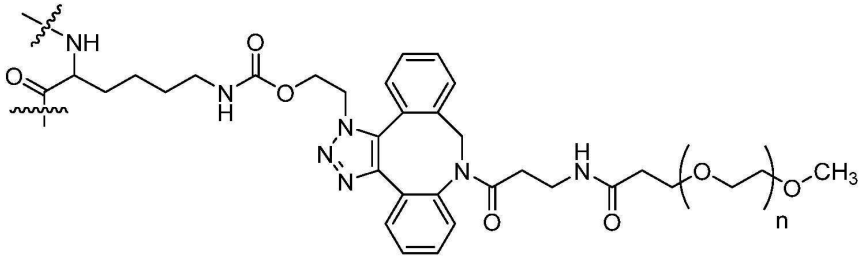
[0504] IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 X, 화학식 XI의 구조, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합으로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 기재된다:

[0505] [화학식 X]



[0506] ;

[0507] [화학식 XI]



[0508] ;

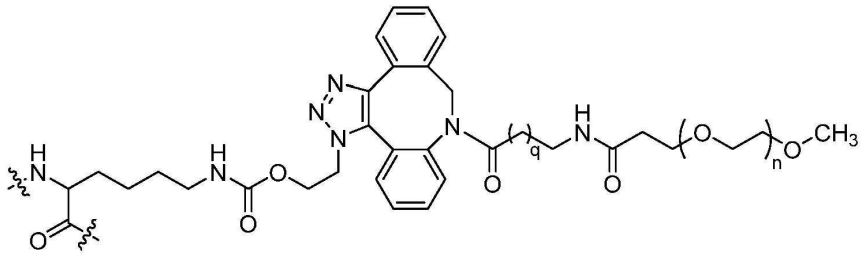
[0509] 여기서,

[0510] n은 약 2 내지 약 5000의 범위의 정수이며;

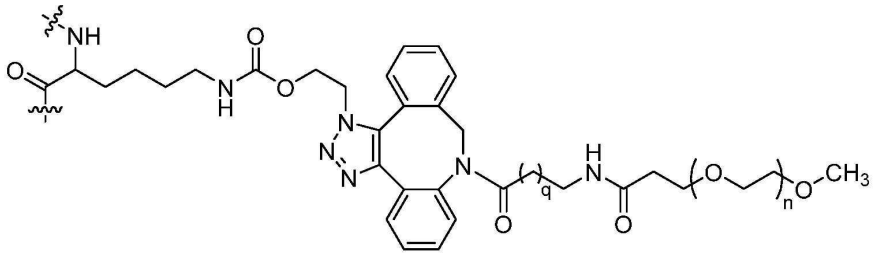
[0511] 물결선은 대체되지 않은 서열번호 1 내의 아미노산 잔기에 대한 공유 결합을 나타낸다.

[0512] IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 X, 화학식 XI의 구조, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합으로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 일부 실시형태에서 기재된다:

[0513] [화학식 X]

[0514]  ;

[0515] [화학식 XI]

[0516]  ;

[0517] 여기서,

[0518] n은 약 2 내지 약 5000의 범위의 정수이며;

[0519] q는 1, 2 또는 3이며; 그리고

[0520] 물결선은 대체되지 않은 서열번호 1 내의 아미노산 잔기에 대한 공유 결합을 나타낸다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 2이다. 일부 실시형태에서, q는 3이다.

[0521] 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 X의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 XI의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물이다.

[0522] 일부 실시형태에서, 화학식 X 및 화학식 XI 내의 키랄 중심의 입체화학은 라세미이거나, (R)이 풍부하거나, (S)가 풍부하거나, 실질적으로 (R)이거나, 실질적으로 (S)이거나, (R)이거나 (S)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 X 및 화학식 XI 내의 키랄 중심의 입체화학은 라세미이다. 일부 실시형태에서, 화학식 X 및 화학식 XI 내의 키랄 중심의 입체화학은 (R)이 풍부하다. 일부 실시형태에서, 화학식 X 및 화학식 XI 내의 키랄 중심의 입체화학은 (S)가 풍부하다. 일부 실시형태에서, 화학식 X 및 화학식 XI 내의 키랄 중심의 입체화학은 실질적으로 (R)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 X 및 화학식 XI 내의 키랄 중심의 입체화학은 실질적으로 (S)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 X 및 화학식 XI 내의 키랄 중심의 입체화학은 (R)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 X 및 화학식 XI 내의 키랄 중심의 입체화학은 (S)이다.

[0523] 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 화합물에서의 n은 약 5 내지 약 4600, 또는 약 10 내지 약 4000, 또는 약 20 내지 약 3000, 또는 약 100 내지 약 3000, 또는 약 100 내지 약 2900, 또는 약 150 내지 약 2900, 또는 약 125 내지 약 2900, 또는 약 100 내지 약 2500, 또는 약 100 내지 약 2000, 또는 약 100 내지 약 1900, 또는 약 100 내지 약 1850, 또는 약 100 내지 약 1750, 또는 약 100 내지 약 1650, 또는 약 100 내지 약 1500, 또는 약 100 내지 약 1400, 또는 약 100 내지 약 1300, 또는 약 100 내지 약 1250, 또는 약 100 내지 약 1150, 또는 약 100 내지 약 1100, 또는 약 100 내지 약 1000, 또는 약 100 내지 약 900, 또는 약 100 내지 약 750, 또는 약 100 내지 약 700, 또는 약 100 내지 약 600, 또는 약 100 내지 약 575, 또는 약 100 내지 약 500, 또는 약 100 내지 약 450, 또는 약 100 내지 약 내지 약 350, 또는 약 100 내지 약 275, 또는 약 100 내지 약 230, 또는 약 150 내지 약 475, 또는 약 150

내지 약 340, 또는 약 113 내지 약 340, 또는 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 340 내지 약 795, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909, 또는 약 227 내지 약 1500, 또는 약 225 내지 약 2280, 또는 약 460 내지 약 2160, 또는 약 460 내지 약 2050, 또는 약 341 내지 약 1820, 또는 약 341 내지 약 1710, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 225 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1136, 또는 약 341 내지 약 1023, 또는 약 341 내지 약 910, 또는 약 341 내지 약 796, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 341 내지 약 568, 또는 약 114 내지 약 1000, 또는 약 114 내지 약 950, 또는 약 114 내지 약 910, 또는 약 114 내지 약 800, 또는 약 114 내지 약 690, 또는 약 114 내지 약 575의 범위이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 화합물에서의 n은 2, 5, 10, 11, 22, 23, 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 1249, 1250, 1251, 1362, 1363, 1364, 1476, 1477, 1478, 1589, 1590, 1591, 1703, 1704, 1705, 1817, 1818, 1819, 1930, 1931, 1932, 2044, 2045, 2046, 2158, 2159, 2160, 2271, 2272, 2273, 2839, 2840, 2841, 2953, 2954, 2955, 3408, 3409, 3410, 3976, 3977, 3978, 4544, 4545, 및 4546으로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1에서의 위치와 관련된다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택된다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조의 위치는 위치 N82에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조의 위치는 위치 K88에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조의 위치는 위치 A89에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조의 위치는 위치 K99에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조의 위치는 위치 K125에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조의 위치는 위치 N126에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조의 위치는 위치 N129에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조의 위치는 위치 K130에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 X의 구조의 양 대 화학식 XI의 구조의 양의 비는 약 1:1이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 X의 구조의 양 대 화학식 XI의 구조의 양의 비는 1:1 초과이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 X의 구조의 양 대 화학식 XI의 구조의 양의 비는 1:1 미만이다.

[0524] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 100 내지 약 1150, 또는 약 100 내지 약 1100, 또는 약 100 내지 약 1000, 또는 약 100 내지 약 900, 또는 약 100 내지 약 750, 또는 약 100 내지 약 700, 또는 약 100 내지 약 600, 또는 약 100 내지 약 575, 또는 약 100 내지 약 500, 또는 약 100 내지 약 450, 또는 약 100 내지 약 내지 약 350, 또는 약 100 내지 약 275, 또는 약 100 내지 약 230, 또는 약 150 내지 약 475, 또는 약 150 내지 약 340, 또는 약 113 내지 약 340, 또는 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 340 내지 약 795, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909, 또는 약 227 내지 약 1500, 또는 약 225 내지 약 2280, 또는 약 460 내지 약 2160, 또는 약 460 내지 약 2050, 또는 약 341 내지 약 1820, 또는 약 341 내지 약 1710, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 225 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1136, 또는 약 341 내지 약 1023, 또는 약 341 내지 약 910, 또는 약 341 내지 약 796, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 341 내지 약 568, 또는 약 114 내지 약 1000, 또는 약 114 내지 약 950, 또는 약 114 내지 약

910, 또는 약 114 내지 약 800, 또는 약 114 내지 약 690, 또는 약 114 내지 약 575의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 화합물에서의 n은 2, 5, 10, 11, 22, 23, 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 1249, 1250, 1251, 1362, 1363, 1364, 1476, 1477, 1478, 1589, 1590, 1591, 1703, 1704, 1705, 1817, 1818, 1819, 1930, 1931, 1932, 2044, 2045, 2046, 2158, 2159, 2160, 2271, 2272, 2273, 2839, 2840, 2841, 2953, 2954, 2955, 3408, 3409, 3410, 3976, 3977, 3978, 4544, 4545, 및 4546으로부터 선택되는 정수이다.

[0525] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 하나 이상의 아미노산 잔기가 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 및 1249로부터 선택되는 정수이다.

[0526] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 하나 이상의 아미노산 잔기가 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다.

[0527] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 하나 이상의 아미노산 잔기가 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82이고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 약 500 내지 약 1000이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 113, 227, 340, 454, 568, 또는 681이다.

[0528] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 하나 이상의 아미노산 잔기가 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 K88이고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 약 500 내지 약 1000이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 113, 227, 340, 454, 568, 또는 681이다.

[0529] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 하나 이상의 아미노산 잔기가 화학식 X 또는 XI의 구조, 또는 X과 XI의 조합으로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 A89이고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 약 500 내지 약 1000이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 113, 227, 340, 454, 568, 또는 681이다.

[0530] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 하나 이상의 아미노산 잔기가 화학식 X 또는 XI의 구조, 또는 X과 XI의 조합으로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 K99이고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454

내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 약 500 내지 약 1000이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 113, 227, 340, 454, 568, 또는 681이다.

[0531] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 하나 이상의 아미노산 잔기가 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 K125이고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 X 및 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 약 500 내지 약 1000이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 113, 227, 340, 454, 568, 또는 681이다.

[0532] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 하나 이상의 아미노산 잔기가 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N126이고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 X 및 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 약 500 내지 약 1000이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 113, 227, 340, 454, 568, 또는 681이다.

[0533] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N129이고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 약 500 내지 약 1000이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 113, 227, 340, 454, 568, 또는 681이다.

[0534] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 K130이고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 약 500 내지 약 1000이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 113, 227, 340, 454, 568, 또는 681이다.

[0535] IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조로 대체된 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시되며, 여기서, n은 PEG 모이어티의 분자량이 약 1,000 달톤 약 200,000 달톤, 또는 약 2,000 달톤 내지 약 150,000 달톤, 또는 약 3,000 달톤 내지 약 125,000 달톤, 또는 약 4,000 달톤 내지 약 100,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 100,000 달톤, 또는 약 6,000 달톤 내지 약 90,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 80,000 달톤, 또는 약 8,000 달톤 내지 약 70,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 70,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 65,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 60,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 6,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 8,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 8,500 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 8,500 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 9,500 달톤 내지 약

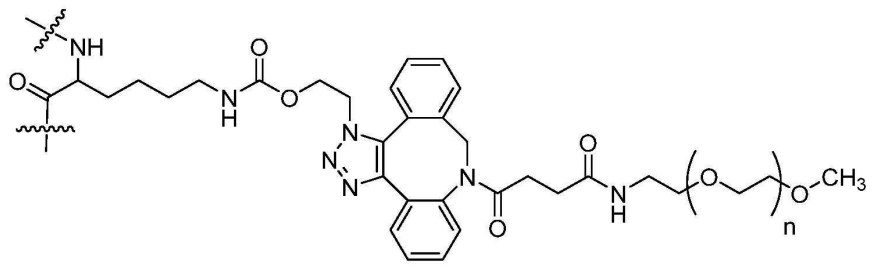
35,000 달톤, 또는 약 9,500 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 30,000 달톤의 범위가 되도록 하는 정수이다.

[0536] IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시되며, 여기서, n은 PEG 모이어티의 분자량이 약 5,000 달톤, 약 7,500 달톤, 약 10,000 달톤, 약 15,000 달톤, 약 20,000 달톤, 약 25,000 달톤, 약 30,000 달톤, 약 35,000 달톤, 약 40,000 달톤, 약 45,000 달톤, 약 50,000 달톤, 약 60,000 달톤, 약 70,000 달톤, 약 80,000 달톤, 약 90,000 달톤, 약 100,000 달톤, 약 125,000 달톤, 약 150,000 달톤, 약 175,000 달톤 또는 약 200,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 X 또는 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, n은 PEG 모이어티의 분자량이 약 5,000 달톤, 약 7,500 달톤, 약 10,000 달톤, 약 15,000 달톤, 약 20,000 달톤, 약 25,000 달톤, 약 30,000 달톤, 약 35,000 달톤, 약 40,000 달톤, 약 45,000 달톤, 또는 약 50,000 달톤이 되도록 하는 정수이다.

[0537] 화학식 X, 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 1이다. 화학식 X, 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 2이다. 화학식 X, 화학식 XI, 또는 화학식 X과 화학식 XI의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 X을 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 X을 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 X을 포함하고, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 XI을 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 XI을 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 XI을 포함하고, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 X과 화학식 XI의 조합을 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 X과 화학식 XI의 조합을 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 X과 화학식 XI의 조합을 포함하고, q는 3이다.

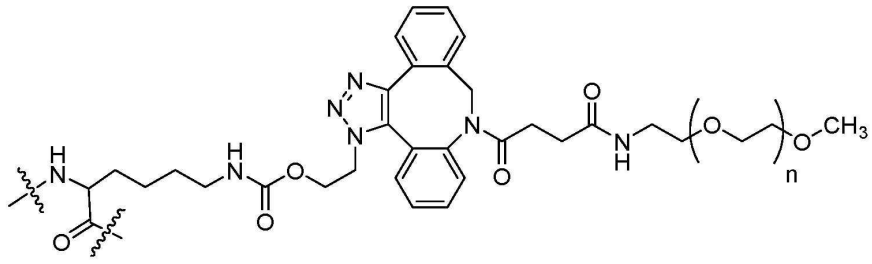
[0538] IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재된다:

[0539] [화학식 XII]



[0540] ;

[0541] [화학식 XIII]



[0542] ;

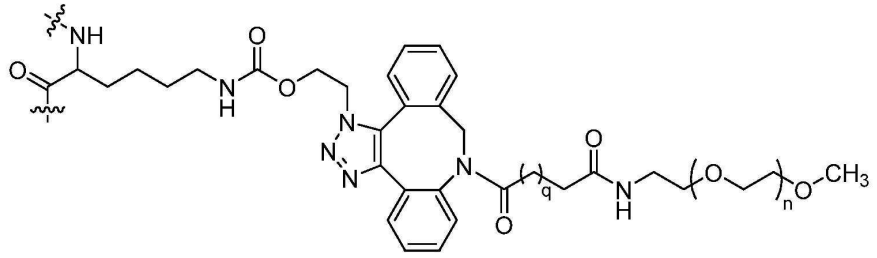
[0543] 여기서,

[0544] n은 약 2 내지 약 5000의 범위의 정수이며;

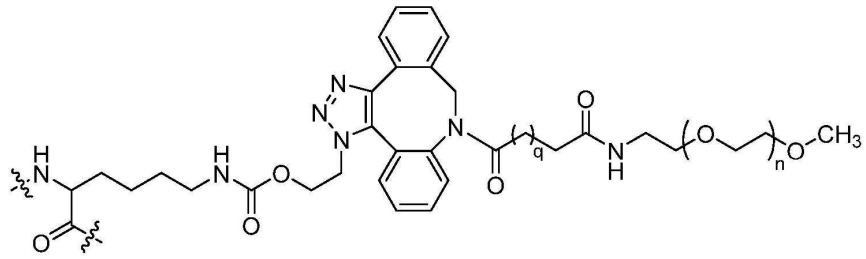
[0545] 물결선은 대체되지 않은 서열번호 1 내의 아미노산 잔기에 대한 공유 결합을 나타낸다.

[0546] IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재된다:

[0547] [화학식 XII]

[0548] 
;

[0549] [화학식 XIII]

[0550] 
;

[0551] 여기서,

[0552] n은 약 2 내지 약 5000의 범위의 정수이며;

[0553] q는 1, 2 또는 3이며; 그리고

[0554] 물결선은 대체되지 않은 서열번호 1 내의 아미노산 잔기에 대한 공유 결합을 나타낸다. 일부 실시형태에서, q는 1이다. 일부 실시형태에서, q는 2이다. 일부 실시형태에서, q는 3이다.

[0555] 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 XII의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 XIII의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물이다.

[0556] 일부 실시형태에서, 화학식 XII와 화학식 XIII 내의 키랄 중심의 입체화학은 라세미이거나, (R)이 풍부하거나, (S)가 풍부하거나, 실질적으로 (R)이거나, 실질적으로 (S)이거나, (R)이거나 (S)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 XII와 화학식 XIII 내의 키랄 중심의 입체화학은 라세미이다. 일부 실시형태에서, 화학식 XII와 화학식 XIII 내의 키랄 중심의 입체화학은 (R)이 풍부하다. 일부 실시형태에서, 화학식 XII와 화학식 XIII 내의 키랄 중심의 입체화학은 (S)가 풍부하다. 일부 실시형태에서, 화학식 XII와 화학식 XIII 내의 키랄 중심의 입체화학은 실질적으로 (R)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 XII와 화학식 XIII 내의 키랄 중심의 입체화학은 실질적으로 (S)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 XII와 화학식 XIII 내의 키랄 중심의 입체화학은 (R)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 XII와 화학식 XIII 내의 키랄 중심의 입체화학은 (S)이다.

[0557] 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 화합물에서의 n은 약 5 내지 약 4600, 또는 약 10 내지 약 4000, 또는 약 20 내지 약 3000, 또는 약 100 내지 약 3000, 또는 약 100 내지 약 2900, 또는 약 150 내지 약 2900, 또는 약 125 내지 약 2900, 또는 약 100 내지 약 2500, 또는 약 100 내지 약 2000, 또는 약 100 내지 약 1900, 또는 약 100 내지 약 1850, 또는 약 100 내지 약 1750, 또는 약 100 내지 약 1650, 또는 약 100 내지 약 1500, 또는 약 100 내지 약 1400, 또는 약 100 내지 약 1300, 또는 약 100 내지 약 1250, 또는 약 100 내지 약 1150, 또는 약 100 내지 약 1100, 또는 약 100 내지 약 1000, 또는 약 100 내지 약 900, 또는 약 100 내지 약 750, 또는 약 100 내지 약 700, 또

는 약 100 내지 약 600, 또는 약 100 내지 약 575, 또는 약 100 내지 약 500, 또는 약 100 내지 약 450, 또는 약 100 내지 약 내지 약 350, 또는 약 100 내지 약 275, 또는 약 100 내지 약 230, 또는 약 150 내지 약 475, 또는 약 150 내지 약 340, 또는 약 113 내지 약 340, 또는 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 340 내지 약 795, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909, 또는 약 227 내지 약 1500, 또는 약 225 내지 약 2280, 또는 약 460 내지 약 2160, 또는 약 460 내지 약 2050, 또는 약 341 내지 약 1820, 또는 약 341 내지 약 1710, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 225 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1136, 또는 약 341 내지 약 1023, 또는 약 341 내지 약 910, 또는 약 341 내지 약 796, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 341 내지 약 568, 또는 약 114 내지 약 1000, 또는 약 114 내지 약 950, 또는 약 114 내지 약 910, 또는 약 114 내지 약 800, 또는 약 114 내지 약 690, 또는 약 114 내지 약 575의 범위이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 화합물에서의 n은 2, 5, 10, 11, 22, 23, 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 1249, 1250, 1251, 1362, 1363, 1364, 1476, 1477, 1478, 1589, 1590, 1591, 1703, 1704, 1705, 1817, 1818, 1819, 1930, 1931, 1932, 2044, 2045, 2046, 2158, 2159, 2160, 2271, 2272, 2273, 2839, 2840, 2841, 2953, 2954, 2955, 3408, 3409, 3410, 3976, 3977, 3978, 4544, 4545, 및 4546으로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1에서의 위치와 관련된다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택된다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조의 위치는 위치 N82에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조의 위치는 위치 K88에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조의 위치는 위치 A89에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조의 위치는 위치 K99에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조의 위치는 위치 K125에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조의 위치는 위치 N126에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조의 위치는 위치 N129에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조의 위치는 위치 K130에 있다.

[0558] 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 XII의 구조의 양 대 화학식 XIII의 구조의 양의 비는 약 1:1이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 XII의 구조의 양 대 화학식 XIII의 구조의 양의 비는 1:1 초과이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 XII의 구조의 양 대 화학식 XIII의 구조의 양의 비는 1:1 미만이다.

[0559] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 100 내지 약 1150, 또는 약 100 내지 약 1100, 또는 약 100 내지 약 1000, 또는 약 100 내지 약 900, 또는 약 100 내지 약 750, 또는 약 100 내지 약 700, 또는 약 100 내지 약 600, 또는 약 100 내지 약 575, 또는 약 100 내지 약 500, 또는 약 100 내지 약 450, 또는 약 100 내지 약 내지 약 350, 또는 약 100 내지 약 275, 또는 약 100 내지 약 230, 또는 약 150 내지 약 475, 또는 약 150 내지 약 340, 또는 약 113 내지 약 340, 또는 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 340 내지 약 795, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909, 또는 약 227 내지 약 1500, 또는 약

225 내지 약 2280, 또는 약 460 내지 약 2160, 또는 약 460 내지 약 2050, 또는 약 341 내지 약 1820, 또는 약 341 내지 약 1710, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 225 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1136, 또는 약 341 내지 약 1023, 또는 약 341 내지 약 910, 또는 약 341 내지 약 796, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 341 내지 약 568, 또는 약 114 내지 약 1000, 또는 약 114 내지 약 950, 또는 약 114 내지 약 910, 또는 약 114 내지 약 800, 또는 약 114 내지 약 690, 또는 약 114 내지 약 575의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 화합물에서의 n은 2, 5, 10, 11, 22, 23, 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 1249, 1250, 1251, 1362, 1363, 1364, 1476, 1477, 1478, 1589, 1590, 1591, 1703, 1704, 1705, 1817, 1818, 1819, 1930, 1931, 1932, 2044, 2045, 2046, 2158, 2159, 2160, 2271, 2272, 2273, 2839, 2840, 2841, 2953, 2954, 2955, 3408, 3409, 3410, 3976, 3977, 3978, 4544, 4545, 및 4546으로부터 선택되는 정수이다.

[0560] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 및 1249로부터 선택되는 정수이다.

[0561] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 약 500 내지 약 1000이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 113, 227, 340, 454, 568, 또는 681이다.

[0562] IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, n은 PEG 모이어티의 분자량이 약 1,000 달톤 약 200,000 달톤, 또는 약 2,000 달톤 내지 약 150,000 달톤, 또는 약 3,000 달톤 내지 약 125,000 달톤, 또는 약 4,000 달톤 내지 약 100,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 100,000 달톤, 또는 약 6,000 달톤 내지 약 90,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 80,000 달톤, 또는 약 8,000 달톤 내지 약 70,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 70,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 65,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 60,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 6,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 8,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 8,500 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 8,500 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 9,500 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 9,500 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 30,000 달톤의 범위가 되도록 하는 정수이다.

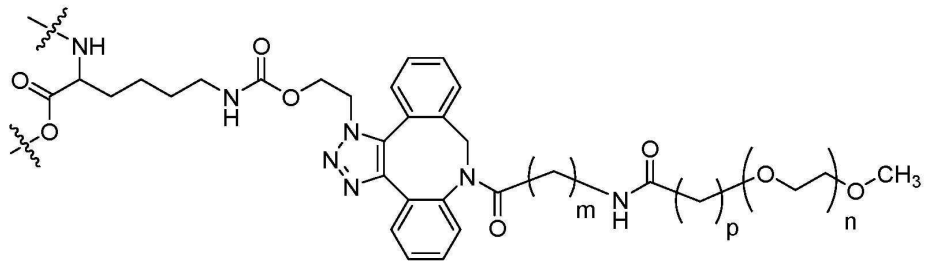
[0563] IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, n은 PEG 모이어티의 분자량이 약 5,000 달톤, 약 7,500 달톤, 약 10,000 달톤, 약 15,000 달톤, 약

20,000 달톤, 약 25,000 달톤, 약 30,000 달톤, 약 35,000 달톤, 약 40,000 달톤, 약 45,000 달톤, 약 50,000 달톤, 약 60,000 달톤, 약 70,000 달톤, 약 80,000 달톤, 약 90,000 달톤, 약 100,000 달톤, 약 125,000 달톤, 약 150,000 달톤, 약 175,000 달톤 또는 약 200,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XII 또는 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, n은 PEG 모이어티의 분자량이 약 5,000 달톤, 약 7,500 달톤, 약 10,000 달톤, 약 15,000 달톤, 약 20,000 달톤, 약 25,000 달톤, 약 30,000 달톤, 약 35,000 달톤, 약 40,000 달톤, 약 45,000 달톤, 또는 약 50,000 달톤이 되도록 하는 정수이다.

[0564] 화학식 XII, 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 1이다. 화학식 XII, 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 2이다. 화학식 XII, 화학식 XIII, 또는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합의 본원에 기재된 일부 실시형태에서, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 XII를 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 XII를 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 XII를 포함하고, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 XIII을 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 XIII을 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 XIII을 포함하고, q는 3이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합을 포함하고, q는 1이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합을 포함하고, q는 2이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 화학식 XII와 화학식 XIII의 조합을 포함하고, q는 3이다.

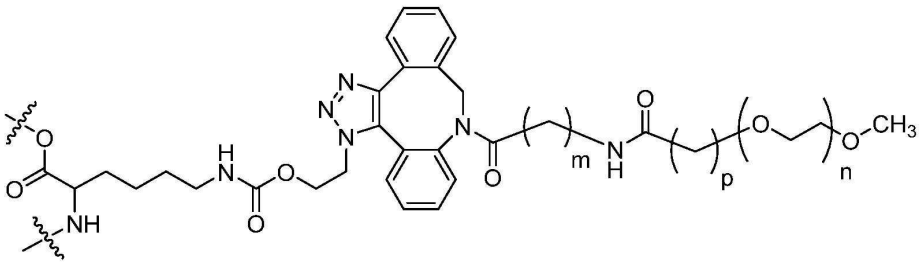
[0565] IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재된다:

[0566] [화학식 XIV]



[0567] ;

[0568] [화학식 XV]



[0569] ;

[0570] 여기서,

[0571] m은 0 내지 20의 정수이며;

[0572] p는 0 내지 20의 정수이며;

[0573] n은 약 2 내지 약 5000의 범위의 정수이며;

[0574] 물결선은 대체되지 않은 서열번호 1 내의 아미노산 잔기에 대한 공유 결합을 나타낸다.

[0575] 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 XIV의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 XV의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물이

다.

[0576] 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 및 화학식 XV 내의 키랄 중심의 입체화학은 라세미이거나, (R)이 풍부하거나, (S)가 풍부하거나, 실질적으로 (R)이거나, 실질적으로 (S)이거나, (R)이거나 (S)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 및 화학식 XV 내의 키랄 중심의 입체화학은 라세미이다. 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 및 화학식 XV 내의 키랄 중심의 입체화학은 (R)이 풍부하다. 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 및 화학식 XV 내의 키랄 중심의 입체화학은 (S)가 풍부하다. 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 및 화학식 XV 내의 키랄 중심의 입체화학은 실질적으로 (R)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 및 화학식 XV 내의 키랄 중심의 입체화학은 실질적으로 (S)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 및 화학식 XV 내의 키랄 중심의 입체화학은 (R)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 및 화학식 XV 내의 키랄 중심의 입체화학은 (S)이다.

[0577] 본 명세서에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 0 내지 20, 또는 1 내지 18, 또는 1 내지 16, 또는 1 내지 14, 또는 1 내지 12, 또는 1 내지 10, 또는 1 내지 9, 또는 1 내지 8, 또는 1 내지 7, 또는 1 내지 6, 또는 1 내지 5, 또는 1 내지 4, 또는 1 내지 3, 또는 1 내지 2이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 1이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 2이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 3이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 4이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 5이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 6이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 7이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 8이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 9이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 10이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 11이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 12이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 13이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 14이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 15이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 16이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 17이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 18이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 19이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 20이다.

[0578] 본 명세서에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 1 내지 20, 또는 1 내지 18, 또는 1 내지 16, 또는 1 내지 14, 또는 1 내지 12, 또는 1 내지 10, 또는 1 내지 9, 또는 1 내지 8, 또는 1 내지 7, 또는 1 내지 6, 또는 1 내지 5, 또는 1 내지 4, 또는 1 내지 3, 또는 1 내지 2이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 1이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 2이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 3이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 4이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 5이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의

화합물에서의 p는 6이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 7이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 8이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 9이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 10이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 11이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 12이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 13이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 14이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 15이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 m은 16이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 17이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 18이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 19이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 p는 20이다.

[0579] 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 n은 약 5 내지 약 4600, 또는 약 10 내지 약 4000, 또는 약 20 내지 약 3000, 또는 약 100 내지 약 3000, 또는 약 100 내지 약 2900, 또는 약 150 내지 약 2900, 또는 약 125 내지 약 2900, 또는 약 100 내지 약 2500, 또는 약 100 내지 약 2000, 또는 약 100 내지 약 1900, 또는 약 100 내지 약 1850, 또는 약 100 내지 약 1750, 또는 약 100 내지 약 1650, 또는 약 100 내지 약 1500, 또는 약 100 내지 약 1400, 또는 약 100 내지 약 1300, 또는 약 100 내지 약 1250, 또는 약 100 내지 약 1150, 또는 약 100 내지 약 1100, 또는 약 100 내지 약 1000, 또는 약 100 내지 약 900, 또는 약 100 내지 약 750, 또는 약 100 내지 약 700, 또는 약 100 내지 약 600, 또는 약 100 내지 약 575, 또는 약 100 내지 약 500, 또는 약 100 내지 약 450, 또는 약 100 내지 약 내지 약 350, 또는 약 100 내지 약 275, 또는 약 100 내지 약 230, 또는 약 150 내지 약 475, 또는 약 150 내지 약 340, 또는 약 113 내지 약 340, 또는 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 340 내지 약 795, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909, 또는 약 227 내지 약 1500, 또는 약 225 내지 약 2280, 또는 약 460 내지 약 2160, 또는 약 460 내지 약 2050, 또는 약 341 내지 약 1820, 또는 약 341 내지 약 1710, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 225 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1136, 또는 약 341 내지 약 1023, 또는 약 341 내지 약 910, 또는 약 341 내지 약 796, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 341 내지 약 568, 또는 약 114 내지 약 1000, 또는 약 114 내지 약 950, 또는 약 114 내지 약 910, 또는 약 114 내지 약 800, 또는 약 114 내지 약 690, 또는 약 114 내지 약 575의 범위이다.

[0580] 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 1 내지 6의 정수이며, p는 1 내지 6의 정수이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 2 내지 6의 정수이며, p는 2 내지 6의 정수이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 2 내지 4의 정수이며, p는 2 내지 4의 정수이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 1이며, p는 2이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 2이며,

p는 2이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 3이며, p는 2이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 4이며, p는 2이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 5이며, p는 2이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 6이며, p는 2이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 7이며, p는 2이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 8이며, p는 2이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 9이며, p는 2이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 10이며, p는 2이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 11이며, p는 2이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 11이며, p는 2이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 2이며, p는 2이며, n은 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다.

[0581] 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 n은 2, 5, 10, 11, 22, 23, 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 1249, 1250, 1251, 1362, 1363, 1364, 1476, 1477, 1478, 1589, 1590, 1591, 1703, 1704, 1705, 1817, 1818, 1819, 1930, 1931, 1932, 2044, 2045, 2046, 2158, 2159, 2160, 2271, 2272, 2273, 2839, 2840, 2841, 2953, 2954, 2955, 3408, 3409, 3410, 3976, 3977, 3978, 4544, 4545, 및 4546으로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택된다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조의 위치는 N82에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조의 위치는 K88에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조의 위치는 A89에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조의 위치는 K99에

있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조의 위치는 K125에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조의 위치는 N126에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조의 위치는 N129에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조의 위치는 K130에 있다.

[0582] 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 XIV의 구조의 양 대 화학식 XV의 구조의 양의 비는 약 1:1이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 XIV의 구조의 양 대 화학식 XV의 구조의 양의 비는 1:1 초과이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 XIV의 구조의 양 대 화학식 XV의 구조의 양의 비는 1:1 미만이다.

[0583] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 100 내지 약 1150, 또는 약 100 내지 약 1100, 또는 약 100 내지 약 1000, 또는 약 100 내지 약 900, 또는 약 100 내지 약 750, 또는 약 100 내지 약 700, 또는 약 100 내지 약 600, 또는 약 100 내지 약 575, 또는 약 100 내지 약 500, 또는 약 100 내지 약 450, 또는 약 100 내지 약 내지 약 350, 또는 약 100 내지 약 275, 또는 약 100 내지 약 230, 또는 약 150 내지 약 475, 또는 약 150 내지 약 340, 또는 약 113 내지 약 340, 또는 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 340 내지 약 795, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909, 또는 약 227 내지 약 1500, 또는 약 225 내지 약 2280, 또는 약 460 내지 약 2160, 또는 약 460 내지 약 2050, 또는 약 341 내지 약 1820, 또는 약 341 내지 약 1710, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 225 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1136, 또는 약 341 내지 약 1023, 또는 약 341 내지 약 910, 또는 약 341 내지 약 796, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 341 내지 약 568, 또는 약 114 내지 약 1000, 또는 약 114 내지 약 950, 또는 약 114 내지 약 910, 또는 약 114 내지 약 800, 또는 약 114 내지 약 690, 또는 약 114 내지 약 575의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 n은 2, 5, 10, 11, 22, 23, 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 1249, 1250, 1251, 1362, 1363, 1364, 1476, 1477, 1478, 1589, 1590, 1591, 1703, 1704, 1705, 1817, 1818, 1819, 1930, 1931, 1932, 2044, 2045, 2046, 2158, 2159, 2160, 2271, 2272, 2273, 2839, 2840, 2841, 2953, 2954, 2955, 3408, 3409, 3410, 3976, 3977, 3978, 4544, 4545, 및 4546으로부터 선택되는 정수이다.

[0584] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 및 1249로부터 선택되는 정수이다.

[0585] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개시되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다.

[0586] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 개

시되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 약 500 내지 약 1000이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 681이다.

[0587] IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, n은 PEG 모이어티의 분자량이 약 1,000 달톤 약 200,000 달톤, 또는 약 2,000 달톤 내지 약 150,000 달톤, 또는 약 3,000 달톤 내지 약 125,000 달톤, 또는 약 4,000 달톤 내지 약 100,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 100,000 달톤, 또는 약 6,000 달톤 내지 약 90,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 80,000 달톤, 또는 약 8,000 달톤 내지 약 70,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 70,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 65,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 60,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 6,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 8,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 8,500 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 8,500 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 9,500 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 9,500 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 30,000 달톤의 범위가 되도록 하는 정수이다.

[0588] IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, n은 PEG 모이어티의 분자량이 약 5,000 달톤, 약 7,500 달톤, 약 10,000 달톤, 약 15,000 달톤, 약 20,000 달톤, 약 25,000 달톤, 약 30,000 달톤, 약 35,000 달톤, 약 40,000 달톤, 약 45,000 달톤, 약 50,000 달톤, 약 60,000 달톤, 약 70,000 달톤, 약 80,000 달톤, 약 90,000 달톤, 약 100,000 달톤, 약 125,000 달톤, 약 150,000 달톤, 약 175,000 달톤 또는 약 200,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, n은 PEG 모이어티의 분자량이 약 5,000 달톤, 약 7,500 달톤, 약 10,000 달톤, 약 15,000 달톤, 약 20,000 달톤, 약 25,000 달톤, 약 30,000 달톤, 약 35,000 달톤, 약 40,000 달톤, 약 45,000 달톤, 또는 약 50,000 달톤이 되도록 하는 정수이다.

[0589] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, m은 1 내지 6의 정수이고, p는 1 내지 6의 정수이며, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 2이며, p는 2이며, n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 및 1249로부터 선택되는 정수이다.

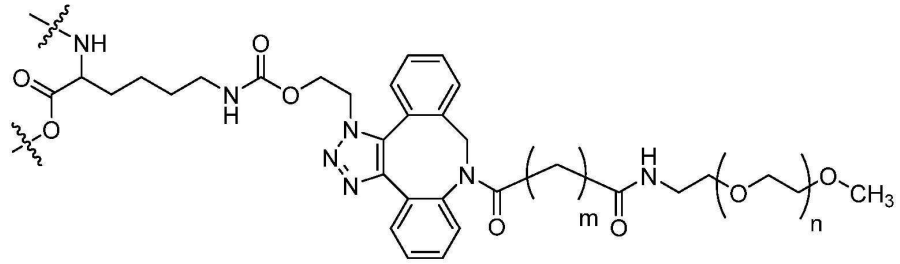
[0590] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, 여기서 m은 1 내지 6의 정수이고, p는 1 내지 6의 정수이며, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은

2이며, p는 2이며, n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다.

[0591] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, 여기서 m은 1 내지 6의 정수이고, p는 1 내지 6의 정수이며, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XIV 또는 화학식 XV, 또는 화학식 XIV와 화학식 XV의 조합의 화합물에서, m은 2이며, p는 2이며, n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 약 500 내지 약 1000이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 681이다.

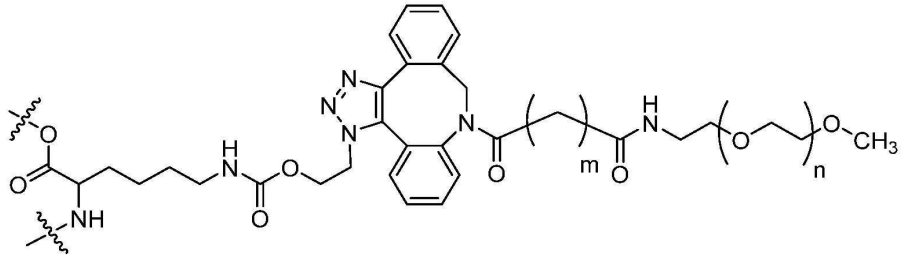
[0592] IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재된다:

[0593] [화학식 XVI]

[0594] 

;

[0595] [화학식 XVII]

[0596] 

;

[0597] 여기서,

[0598] m은 0 내지 20의 정수이며;

[0599] n은 약 2 내지 약 5000의 범위의 정수이며;

[0600] 물결선은 대체되지 않은 서열번호 1 내의 아미노산 잔기에 대한 공유 결합을 나타낸다.

[0601] 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 XVI의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 본원에서 그리고 전체에 걸쳐, 화학식 XVII의 구조는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물이다.

[0602] 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 및 화학식 XVII 내의 키랄 중심의 입체화학은 라세미이거나, (R)이 풍부하거나, (S)가 풍부하거나, 실질적으로 (R)이거나, 실질적으로 (S)이거나, (R)이거나 (S)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 및 화학식 XVII 내의 키랄 중심의 입체화학은 라세미이다. 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 및 화학식 XVII 내의 키랄 중심의 입체화학은 (R)이 풍부하다. 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 및 화학식 XVII 내의 키랄 중심의 입체화학은 (S)가 풍부하다. 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 및 화학식 XVII 내의 키랄 중심의 입체화학은 실질적으로 (R)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 및 화학식 XVII 내의 키랄 중심의 입체화학은 실질적으로 (S)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 및 화학식 XVII 내의 키랄 중심의 입체화학은 (R)이다. 일부 실시

형태에서, 화학식 XVI 및 화학식 XVII 내의 키랄 중심의 입체화학은 (S)이다.

[0603] 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 1 내지 20, 또는 1 내지 18, 또는 1 내지 16, 또는 1 내지 14, 또는 1 내지 12, 또는 1 내지 10, 또는 1 내지 9, 또는 1 내지 8, 또는 1 내지 7, 또는 1 내지 6, 또는 1 내지 5, 또는 1 내지 4, 또는 1 내지 3, 또는 1 내지 2이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 1이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 2이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 3이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 4이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 5이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 6이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 7이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 8이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 9이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 10이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 11이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 12이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 13이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 14이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 15이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 16이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 17이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 18이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 19이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 m은 20이다.

[0604] 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 n은 약 5 내지 약 4600, 또는 약 10 내지 약 4000, 또는 약 20 내지 약 3000, 또는 약 100 내지 약 3000, 또는 약 100 내지 약 2900, 또는 약 150 내지 약 2900, 또는 약 125 내지 약 2900, 또는 약 100 내지 약 2500, 또는 약 100 내지 약 2000, 또는 약 100 내지 약 1900, 또는 약 100 내지 약 1850, 또는 약 100 내지 약 1750, 또는 약 100 내지 약 1650, 또는 약 100 내지 약 1500, 또는 약 100 내지 약 1400, 또는 약 100 내지 약 1300, 또는 약 100 내지 약 1250, 또는 약 100 내지 약 1150, 또는 약 100 내지 약 1100, 또는 약 100 내지 약 1000, 또는 약 100 내지 약 900, 또는 약 100 내지 약 750, 또는 약 100 내지 약 700, 또는 약 100 내지 약 600, 또는 약 100 내지 약 575, 또는 약 100 내지 약 500, 또는 약 100 내지 약 450, 또는 약 100 내지 약 내지 약 350, 또는 약 100 내지 약 275, 또는 약 100 내지 약 230, 또는 약 150 내지 약 475, 또는 약 150 내지 약 340, 또는 약 113 내지 약 340, 또는 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 340 내지 약 795, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909, 또는 약 227 내지 약 1500, 또는 약 225 내지 약 2280, 또는 약 460 내지 약 2160, 또는 약 460 내지 약 2050, 또는 약 341 내지 약 1820, 또는 약 341 내지 약 1710, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 225 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1136, 또는 약 341 내지 약 1023, 또는 약 341 내지 약 910, 또는 약 341 내지 약 796, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 341 내지 약 568, 또는 약 114 내지 약 1000, 또는 약 114 내지 약 950, 또는 약 114 내지 약 910, 또는 약 114 내지 약 800, 또는 약 114 내지 약 690, 또는 약 114 내지 약 575의 범위이다.

[0605] 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식

XVII의 조합의 화합물에서, m은 1 내지 6의 정수이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 2 내지 6의 정수이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 2 내지 4의 정수이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 1이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 2이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 3이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 4이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 5이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 6이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 7이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 8이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 9이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 10이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 11이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 12이며, n은 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 2이며, n은 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 및 1137로부터 선택되는 정수이다.

[0606] 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 n은 2, 5, 10, 11, 22, 23, 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 1249, 1250, 1251, 1362, 1363, 1364, 1476, 1477, 1478, 1589, 1590, 1591, 1703, 1704, 1705, 1817, 1818, 1819, 1930, 1931,

1932, 2044, 2045, 2046, 2158, 2159, 2160, 2271, 2272, 2273, 2839, 2840, 2841, 2953, 2954, 2955, 3408, 3409, 3410, 3976, 3977, 3978, 4544, 4545, 및 4546으로부터 선택되는 정수이다.

[0607] 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택된다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조의 위치는 N82에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조의 위치는 K88에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조의 위치는 A89에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조의 위치는 K99에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조의 위치는 K125에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조의 위치는 N126에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조의 위치는 N129에 있다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 서열번호 1의 IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조의 위치는 K130에 있다.

[0608] 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 XVI의 구조의 양 대 화학식 XVII의 구조의 양의 비는 약 1:1이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 XVI의 구조의 양 대 화학식 XVII의 구조의 양의 비는 1:1 초과이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 총량을 포함하는 화학식 XVI의 구조의 양 대 화학식 XVII의 구조의 양의 비는 1:1 미만이다.

[0609] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 100 내지 약 1150, 또는 약 100 내지 약 1100, 또는 약 100 내지 약 1000, 또는 약 100 내지 약 900, 또는 약 100 내지 약 750, 또는 약 100 내지 약 700, 또는 약 100 내지 약 600, 또는 약 100 내지 약 575, 또는 약 100 내지 약 500, 또는 약 100 내지 약 450, 또는 약 100 내지 약 내지 약 350, 또는 약 100 내지 약 275, 또는 약 100 내지 약 230, 또는 약 150 내지 약 475, 또는 약 150 내지 약 340, 또는 약 113 내지 약 340, 또는 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 340 내지 약 795, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909, 또는 약 227 내지 약 1500, 또는 약 225 내지 약 2280, 또는 약 460 내지 약 2160, 또는 약 460 내지 약 2050, 또는 약 341 내지 약 1820, 또는 약 341 내지 약 1710, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 225 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1250, 또는 약 341 내지 약 1136, 또는 약 341 내지 약 1023, 또는 약 341 내지 약 910, 또는 약 341 내지 약 796, 또는 약 341 내지 약 682, 또는 약 341 내지 약 568, 또는 약 114 내지 약 1000, 또는 약 114 내지 약 950, 또는 약 114 내지 약 910, 또는 약 114 내지 약 800, 또는 약 114 내지 약 690, 또는 약 114 내지 약 575의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 n은 2, 5, 10, 11, 22, 23, 113, 114, 227, 228, 340, 341, 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 1249, 1250, 1251, 1362, 1363, 1364, 1476, 1477, 1478, 1589, 1590, 1591, 1703, 1704, 1705, 1817, 1818, 1819, 1930, 1931, 1932, 2044, 2045, 2046, 2158, 2159, 2160, 2271, 2272, 2273, 2839, 2840, 2841, 2953, 2954, 2955, 3408, 3409, 3410, 3976, 3977, 3978, 4544, 4545, 및 4546으로부터 선택되는 정수이다.

[0610] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는

약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 910, 1021, 1022, 1023, 1135, 1136, 1137, 및 1249로부터 선택되는 정수이다.

[0611] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다.

[0612] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서, 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서의 n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 약 500 내지 약 1000이다. 일부 실시형태에서, n은 약 550 내지 약 800이다. 일부 실시형태에서, n은 약 681이다.

[0613] IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, n은 PEG 모이어티의 분자량이 약 1,000 달톤 약 200,000 달톤, 또는 약 2,000 달톤 내지 약 150,000 달톤, 또는 약 3,000 달톤 내지 약 125,000 달톤, 또는 약 4,000 달톤 내지 약 100,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 100,000 달톤, 또는 약 6,000 달톤 내지 약 90,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 80,000 달톤, 또는 약 8,000 달톤 내지 약 70,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 70,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 65,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 60,000 달톤, 또는 약 5,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 6,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 7,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 8,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 8,500 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 8,500 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 9,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 9,500 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 9,500 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 10,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 15,000 달톤 내지 약 30,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 50,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 45,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 35,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 30,000 달톤의 범위가 되도록 하는 정수이다. IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, n은 PEG 모이어티의 분자량이 약 5,000 달톤, 약 7,500 달톤, 약 10,000 달톤, 약 15,000 달톤, 약 20,000 달톤, 약 25,000 달톤, 약 30,000 달톤, 약 35,000 달톤, 약 40,000 달톤, 약 45,000 달톤, 약 50,000 달톤, 약 60,000 달톤, 약 70,000 달톤, 약 80,000 달톤, 약 90,000 달톤, 약 100,000 달톤, 약 125,000 달톤, 약 150,000 달톤, 약 175,000 달톤 또는 약 200,000 달톤이 되도록 하는 정수이다. IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원에 기재되며, 여기서, n은 PEG 모이어티의 분자량이 약 5,000 달톤, 약 7,500 달톤, 약 10,000 달톤, 약 15,000 달톤, 약 20,000 달톤, 약 25,000 달톤, 약 30,000 달톤, 약 35,000 달톤, 약 40,000 달톤, 약 45,000 달톤, 또는 약 50,000 달톤이 되도록 하는 정수이다.

[0614] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체가 본원

에 기재되며, 여기서, 대체되는 서열번호 1에서의 아미노산 잔기는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되고, m은 1 내지 6의 정수이며, n은 약 450 내지 약 800, 또는 약 454 내지 약 796, 또는 약 454 내지 약 682, 또는 약 568 내지 약 909의 정수이다. 본원에 기재된 IL-10 접합체의 일부 실시형태에서 화학식 XVI 또는 화학식 XVII, 또는 화학식 XVI과 화학식 XVII의 조합의 화합물에서, m은 2이며, n은 454, 455, 568, 569, 680, 681, 682, 794, 795, 796, 908, 909, 및 910으로부터 선택되는 정수이다.

[0615] 일부 실시형태에서, 소정 아미노산 위치에서 변형된 IL-10 접합체가 본원에 기재된다. 일부 경우에, 변형은 천연 아미노산에 대한 것이다. 일부 경우에, 변형은 비천연 아미노산에 대한 것이다. 일부 경우에, 변형은 접합되는 비천연 아미노산에 대한 것이다. 일부 경우에, 변형은 비천연 아미노산에 대한 것이며, 접합은 비천연 아미노산이 아닌 아미노산 잔기에 대한 것이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 변형은 서열번호 1 또는 서열번호 2의 서열을 포함하는 모 IL-10을 변형 및 접합하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 모 IL-10은 야생형 IL-10이다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 1 및 3~73의 (M)으로 나타낸 바와 같이 N-말단에 임의의 메티오닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 야생형 또는 모 IL-10 서열의 N-말단에 메티오닌을 포함하고, 이어서 세린을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 야생형 또는 모 IL-10 서열의 N-말단에 세린을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 야생형 또는 모 IL-10 서열의 N-말단에 세린을 치환 및 대체하는 메티오닌을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 1의 (M)으로 나타낸 바와 같이 N-말단에 메티오닌을 포함하고, 이어서 세린을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 1의 N-말단에 세린을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 서열번호 1의 (M)으로 나타낸 바와 같이 N-말단에 세린을 치환 및 대체하는 메티오닌을 포함한다.

[0616] 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산을 포함하는 단리된 및 IL-10 접합체가 본원에 기재된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 단리되고 정제된 포유류 IL-10, 예를 들어 설치류 IL-10 단백질, 또는 인간 IL-10 단백질이다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 인간 IL-10 단백질이다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 19에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 19의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 19의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 20에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 20의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 20의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 21에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 21의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 21의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 22에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 22의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 22의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 23에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 23의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 23의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 24에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 24의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 24의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 25에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 25의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 25의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 26에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 26의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 26의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 27에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 27의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 27의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 28에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 28의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 28의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 29에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 29의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 29의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 30에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 30의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 30의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 31에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호

31의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 31의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 32에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 32의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 32의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 33에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 33의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 33의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 34에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 34의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 34의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 35에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 35의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 35의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 36에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 36의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 36의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 37에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 37의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 37의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 38에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 38의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 38의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 39에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 39의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 39의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 40에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 40의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 40의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 41에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 41의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 41의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 42에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 42의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 42의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 43에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 43의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 43의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 44에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 44의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 44의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 45에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 45의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 45의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 46에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 46의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 46의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 47에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 47의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 47의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 48에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 48의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 48의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 49에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 49의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 49의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 50에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 50의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 50의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 51에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 51의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 51의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 52에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 52의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 52의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 53에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 53의 서열을

포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 53의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 54에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 54의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 54의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 55에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 55의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 55의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 56에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 56의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 56의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 57에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 57의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 57의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 58에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 58의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 58의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 59에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 59의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 59의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 60에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 60의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 60의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 61에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 61의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 61의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 62에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 62의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 62의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 63에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 63의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 63의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 64에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 64의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 64의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 65에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 65의 서열을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 65의 서열로 구성된다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 66에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 66의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 66의 서열로 구성된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 67~73 중 어느 하나에 대해 약 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 67~73 중 어느 하나의 서열을 포함한다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 서열번호 67~73 중 어느 하나의 서열로 구성된다.

[0617] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N-말단에 근접하게(예를 들어, N-말단 잔기에 근접하게) 위치한다. 예를 들어, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 선택적으로 N-말단으로부터 처음 10개, 20개, 30개, 40개, 또는 50개 잔기 내에 위치한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N-말단에 위치한다(즉, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 IL-10 폴리펩타이드의 N-말단 잔기이다).

[0618] 다른 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 C-말단에 근접하게(예를 들어, C-말단 잔기에 근접하게) 위치한다. 예를 들어, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 선택적으로 C-말단으로부터 처음 10개, 20개, 30개, 40개, 또는 50개 잔기 내에 위치한다. 일부 경우에, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 C-말단에 위치한다(즉, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 IL-10 폴리펩타이드의 C-말단 잔기이다).

[0619] 일부 경우에, IL-10 접합체는 비천연 아미노산에 결합된 하나의 접합 모이어티를 포함한다.

[0620] 일부 경우에, IL-10 접합체는 IL-10R 신호전달 경로를 활성화할 수 있는 IL-10 단량체를 포함한다. 다른 예에서, IL-10 접합체는 기능적으로 활성인 IL-10 이량체를 포함한다.

[0621] 일부 경우에, IL-10 접합체는 2개 이상의 접합 모이어티를 포함하고, 2개 이상의 접합 모이어티 각각은 상이한 비천연 아미노산에 결합된다. 일부 경우에, 2개 이상의 접합 모이어티는 (예를 들어, 기능적 활성 IL-10 단량체 또는 기능적 활성 IL-10 이량체에서) 동일한 IL-10 폴리펩타이드에 접합된다. 다른 경우에, 2개 이상의 접합 모이어티는 각각 IL-10 이량체 내에서 상이한 IL-10 폴리펩타이드에 접합된다. 추가의 경우에, IL-10 접합체는 3

개, 4개, 5개, 6개, 또는 그 이상의 접합 모이어티를 포함하고, 각각의 접합 모이어티는 상이한 비천연 아미노산에 결합된다. 이러한 경우에, 이량체 내의 2개의 IL-10 폴리펩타이드는 불균등한 분포의 접합 모이어티를 갖는다. 예를 들어, 하나의 IL-10 폴리펩타이드는 하나의 접합 모이어티를 갖는 반면 다른 하나의 IL-10 폴리펩타이드는 2개 이상의 접합 모이어티를 갖는다.

[0622] 일부 경우에, IL-10 접합체는 2개 이상의 접합 모이어티를 포함한다. 일부 경우에, 2개 이상의 접합 모이어티 각각은 각각의 IL-10 단량체 내의 동일한 잔기 위치에서 비천연 아미노산에 결합된다. 다른 경우에, 2개 이상의 접합 모이어티 각각은 IL-10 이량체 내의 상이한 잔기 위치에 위치한 비천연 아미노산에 결합된다.

[0623] 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10 폴리펩타이드의 이량체화를 실질적으로 방해하지 않는다.

[0624] 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10 이량체와 IL-10R의 결합을 더 이상 크게 방해하지는 않는다.

[0625] 일부 실시형태에서, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 그 이하보다 적게 손상시킨다. 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 90% 미만만큼 손상시킨다. 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 80% 미만만큼 손상시킨다. 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 70% 미만만큼 손상시킨다. 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 60% 미만만큼 손상시킨다. 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 50% 미만만큼 손상시킨다. 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 40% 미만만큼 손상시킨다. 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 30% 미만만큼 손상시킨다. 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 20% 미만만큼 손상시킨다. 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 10% 미만만큼 손상시킨다. 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 5% 미만만큼 손상시킨다. 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 2% 미만만큼 손상시킨다. 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 1% 미만만큼 손상시킨다. 일부 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 크게 손상시키지는 않는다.

[0626] 추가의 경우에, 접합 모이어티의 위치는 IL-10R의 신호전달을 손상시키지 않는다.

[0627] 일부 경우에, IL-10 접합체는 향상된 혈장 반감기를 갖는다. 일부 경우에, 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기와 비교된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 90분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 18시간, 24시간, 36시간, 48시간, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 14일, 21일, 28일, 30일, 또는 그 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 90분 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 2시간 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 3시간 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 4시간 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 5시간 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 6시간 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 10시간 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 12시간 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 18시간 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 24시간 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 36시간 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 48시간 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 3일 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 4일 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 5일 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 6일 이상 더

길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 7일 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 10일 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 12일 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 14일 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 21일 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 28일 이상 더 길다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 향상된 혈장 반감기는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기보다 적어도 30일 이상 더 길다.

[0628] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산을 포함하는 변형된 IL-10 이량체 및 IL-10R을 포함하는 IL-10/IL-10R 복합체가 본원에 또한 기재되고, 여기서 변형된 IL-10 이량체는 야생형 IL-10 단백질의 혈장 반감기에 비해 향상된 혈장 반감기를 갖는다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 이량체는 적어도 하나의 비천연 아미노산에 공유 부착된 접합 모이어티를 추가로 포함한다.

[0629] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 종양 침윤 림프구(TIL), T 세포, B 세포, 자연 살해 세포, 대식세포, 호중구, 수지상 세포, 비만 세포, 호산구 호염기구, 또는 CD4+ 또는 CD8+ T 세포를 증식 및/또는 확장할 수 있는 혈장 반감기를 갖는다.

[0630] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체에 투여된 변형된 IL-10 접합체는 제2 대상체에 투여된 야생형 IL-10 단백질의 독성과 비교하여 감소된 독성을 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 야생형 IL-10 이량체에 비해 적어도 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 20배, 30배, 50배, 100배, 또는 그 이상 감소된, 감소된 독성을 포함한다. 일부 경우에, 감소된 독성은 야생형 IL-10 단백질에 비해 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 또는 그 이상 감소된 것이다.

[0631] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 IL-10 접합체는 등급 3 또는 등급 4 부작용을 일으키지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체에게 투여된 IL-10 접합체는 제2 대상체에게 투여된 야생형 IL-10 단백질에 의해 야기되는 등급 3 또는 등급 4 유해 사례의 발생 또는 중증도와 비교하여 등급 3 또는 등급 4 유해 사례의 감소된 발생 또는 중증도를 포함한다. 예시적인 등급 3 또는 등급 4 유해 사례는 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, ALT 증가, 식욕 부진, 관절통, 요통, 오한, 설사, 이상지질혈증, 피로, 발열, 독감 유사 증상, 저알부민혈증, 리파아제 증가, 주사 부위 반응, 근육통, 메스꺼움, 식은땀, 소양증, 발진, 홍반성 발진, 반구진성 발진, 아미노전이염, 구토 및 쇠약을 포함한다.

[0632] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 대상체에서의 등급 3 또는 등급 4 유해 사례의 발생률을 야생형 IL-10 단백질이 투여된 제2 대상체에 비해 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 약 100% 감소시킨다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 대상체에서의 등급 3 또는 등급 4 유해 사례의 중증도를 야생형 IL-10 단백질이 투여된 제2 대상체에 비해 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 또는 약 100% 감소시킨다.

[0633] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 IL-10 접합체는 IL-10R에 대한 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 친화도와 비교하여 IL-10R에 대한 감소된 친화도를 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10R에 대한 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 친화도와 비교하여 IL-10R에 대한 IL-10 접합체의 친화도는 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 넘게 감소된다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 10%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 20%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 30%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 40%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 50%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 60%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 70%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 80%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 90%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 95%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 99%이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 100%이다.

[0634] 일부 실시형태에서, 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질에 비해 IL-10 접합체의 감소된 친화도는 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 30배, 50배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 1,000배, 또는 그 이상이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 1배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 2배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 3배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 4배이다. 일부 경우에, 친화도의

감소는 약 5배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 6배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 7배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 8배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 9배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 10배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 30배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 50배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 100배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 200배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 300배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 400배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 500배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 약 1000배이다. 일부 경우에, 친화도의 감소는 1,000배 초과이다.

[0635] 일부 경우에, IL-10 접합체는 IL-10R과 상호작용하지 않는다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 IL-10R에 대한 야생형 IL-10의 친화도와 거의 동일한, IL-10R에 대한 친화도를 갖는다.

[0636] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 IL-10 접합체는 IL-10R에 대한 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 친화도와 비교하여 IL-10R에 대한 증가된 친화도를 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10R에 대한 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 친화도와 비교하여 IL-10R에 대한 IL-10 접합체의 친화도는 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 넘게 증가된다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 10%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 20%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 30%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 40%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 50%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 60%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 70%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 80%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 90%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 95%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 99%이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 100%이다. 일부 실시형태에서, 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질에 비해 IL-10 접합체의 증가된 친화도는 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 30배, 50배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 1,000배, 또는 그 이상이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 1배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 2배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 3배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 4배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 5배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 6배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 7배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 8배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 9배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 10배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 30배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 50배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 100배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 200배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 300배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 400배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 500배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 약 1000배이다. 일부 경우에, 친화도의 증가는 1,000배 초과이다.

[0637] 일부 경우에, IL-10에 의해 매개되는 IL-10R 신호전달 효능은 감소된 EC50으로 측정된다. 일부 실시형태에서, 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 EC50과 비교하여 IL-10 접합체의 EC50은 감소된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 감소된 EC50은 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 초과이다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 10% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 20% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 30% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 40% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 50% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 60% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 70% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 80% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 90% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 95% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 99% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 100% 감소된다.

[0638] 일부 실시형태에서, 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질에 비해 IL-10 접합체의 감소된 EC50은 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 30배, 50배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 1,000배, 또는 그 이상이다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 1배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 2배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 3배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 4배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 5배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 6배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 7배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 8배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 9배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 10배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 30배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 50배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 100배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 200배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 300배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 400배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 500배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 1000배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 1,000배 넘게 감소된다.

[0639] 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 야생형 IL-10 단백질의 EC50과 거의 동일하다.

[0640] 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10 접합체는 IL-10R 신호전달을 활성화시키는 데 있어서 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 EC50과 비교하여 증가된 EC50을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 증가된 EC50은 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 초과이다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 10% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 20% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 30% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 40% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 50% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 60% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 70% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 80% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 90% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 95% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 99% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 100% 증가된다.

[0641] 일부 실시형태에서, 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 EC50에 비해 IL-10 접합체의 증가된 EC50은 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 30배, 50배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 1,000배, 또는 그 이상이다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 1배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 2배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 3배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 4배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 5배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 6배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 7배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 8배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 9배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 10배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 30배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 50배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 100배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 200배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 300배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 400배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 500배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 1000배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 EC50은 약 1,000배 넘게 증가된다.

[0642] 일부 경우에, IL-10에 의해 매개되는 IL-10R 신호전달 효능은 감소된 ED50으로 측정된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 IL-10 접합체는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 ED50과 비교하여 감소된 ED50을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 감소된 ED50은 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 초과이다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 10% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 20% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 30% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 40% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 50% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 60% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 70% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 80% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 90% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 95% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 99% 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 100% 감소된다.

[0643] 일부 실시형태에서, 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 ED50에 비해 IL-10 접합체의 감소된 ED50은 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 30배, 50배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 1,000배, 또는 그 이상이다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 1배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 2배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 3배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 4배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 5배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 6배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 7배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 8배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 9배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 10배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 30배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 50배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 100배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 200배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 300배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 400배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 500배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 1000배 감소된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 1,000배 넘게 감소된다.

[0644] 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 야생형 IL-10 단백질의 ED50과 거의 동일하다.

[0645] 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10 접합체는 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 ED50과 비교하여

증가된 ED50을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 증가된 ED50은 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 초과이다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 10% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 20% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 30% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 40% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 50% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 60% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 70% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 80% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 90% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 95% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 99% 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 100% 증가된다.

[0646] 일부 실시형태에서, 야생형 IL-10 접합체 또는 야생형 IL-10 단백질의 ED50에 비해 IL-10 접합체의 증가된 ED50은 약 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 30배, 50배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 1,000배, 또는 그 이상이다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 1배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 2배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 3배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 4배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 5배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 6배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 7배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 8배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 9배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 10배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 30배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 50배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 100배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 200배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 300배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 400배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 500배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 1000배 증가된다. 일부 경우에, IL-10 접합체의 ED50은 약 1,000배 넘게 증가된다.

[0647] **천연 아미노산 및 비천연 아미노산**

[0648] 일부 실시형태에서, 접합 모이어티에 결합하기 전에(또는 이와 반응하기 전에) 리신, 시스테인, 히스티딘, 아르기닌, 아스파르트산, 글루탐산, 세린, 트레오닌, 또는 티로신으로 돌연변이된, 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는 IL-10 접합체 내의 아미노산 잔기가 본원에 기재된다. 예를 들어, 리신, 시스테인, 히스티딘, 아르기닌, 아스파르트산, 글루탐산, 세린, 트레오닌, 또는 티로신의 측쇄는 본원에 기재된 접합 모이어티에 결합할 수 있다. 일부 경우에, 아미노산 잔기는 시스테인, 리신, 또는 히스티딘으로 돌연변이된다. 일부 경우에, 아미노산 잔기는 시스테인으로 돌연변이된다. 일부 경우에, 아미노산 잔기는 리신으로 돌연변이된다. 일부 경우에, 아미노산 잔기는 히스티딘으로 돌연변이된다. 일부 경우에, 아미노산 잔기는 티로신으로 돌연변이된다. 일부 경우에, 아미노산 잔기는 트립토판으로 돌연변이된다. 일부 경우에, 아미노산 잔기는 N-말단 또는 C-말단에 근접하게, N-말단 또는 C-말단에, 또는 내부 잔기 위치에 위치한다. 일부 경우에, 아미노산 잔기는 N-말단 또는 C-말단 잔기이고, 돌연변이는 시스테인 또는 리신으로의 돌연변이이다. 일부 경우에, 아미노산 잔기는 N-말단 또는 C-말단 잔기에 근접하게(예를 들어, N-말단 또는 C-말단 잔기로부터 50개, 40개, 30개, 20개, 또는 10개 잔기 내에) 위치하고, 돌연변이는 시스테인 또는 리신으로의 돌연변이이다.

[0649] 일부 경우에, 아미노산 잔기는 N-말단 또는 C-말단 잔기에 부가된다. 즉 IL-10 폴리펩타이드는 N-말단 또는 C-말단에 추가의 아미노산 잔기를 포함하고, 추가의 아미노산 잔기는 시스테인 또는 리신이다. 일부 경우에, 추가의 아미노산 잔기는 시스테인이다. 일부 경우에, 추가의 아미노산은 접합 모이어티에 접합된다.

[0650] 일부 실시형태에서, (예를 들어, IL-10 폴리펩타이드 내의) 본원에 기재된 아미노산 잔기는 비천연 아미노산으로 돌연변이된다. 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산은 접합 모이어티와 접합되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 IL-10 폴리펩타이드는 비천연 아미노산을 포함하고, IL-10은 단백질에 접합되고, 여기서 부착점은 비천연 아미노산이 아니다.

[0651] 일부 실시형태에서, (예를 들어, IL-10 폴리펩타이드 내의) 본원에 기재된 아미노산 잔기는 접합 모이어티에 결합하기 전에 비천연 아미노산으로 돌연변이된다. 일부 경우에, 비천연 아미노산으로의 돌연변이는 면역계의 자가-항원 반응을 방지하거나 최소화한다. 본원에 사용된 용어 "비천연 아미노산"은 단백질에서 자연 발생하는 20개 아미노산 이외의 아미노산을 지칭한다. 비천연 아미노산의 비제한적인 예는 p-아세틸-L-페닐알라닌, p-요오도-L-페닐알라닌, p-메톡시페닐알라닌, O-메틸-L-티로신, p-프로파르길옥시페닐알라닌, p-프로파르길-페닐알라닌, L-3-(2-나프틸)알라닌, 3-메틸-페닐알라닌, O-4-알릴-L-티로신, 4-프로필-L-티로신, 트리-O-아세틸-GlcNAcp-세린, L-도파, 플루오르화 페닐알라닌, 이소프로필-L-페닐알라닌, p-아지도-L-페닐알라닌, p-아실-L-페

닐알라닌, p-벤조일-L-페닐알라닌, *p*-보로노페닐알라닌, *O*-프로파르길티로신, L-포스포세린, 포스포노세린, 포스포노티로신, p-브로모페닐알라닌, 셀레노시스테인, p-아미노-L-페닐알라닌, 이소프로필-L-페닐알라닌, N6-((2-아지도에톡시)카르보닐)-L-리신(AzK), 6-(((2-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((3-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((4-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신; 티로신 아미노산의 비천연 유사체; 글루타민 아미노산의 비천연 유사체; 페닐알라닌 아미노산의 비천연 유사체; 세린 아미노산의 비천연 유사체; 트레오닌 아미노산의 비천연 유사체; 알킬, 아릴, 아실, 아지도, 시아노, 할로, 히드라진, 히드라지드, 히드록실, 알케닐, 알키닐, 에테르, 티올, 술포닐, 셀레노, 에스테르, 티오산, 보레이트, 보로네이트, 포스포, 포스포노, 포스핀, 복소환식, 에논, 이민, 알데히드, 히드록실아민, 케토 또는 아미노 치환된 아미노산, 또는 이들의 조합; 광활성화 가교결합제를 갖는 아미노산; 스핀 표지된 아미노산; 형광 아미노산; 금속 결합 아미노산; 금속 함유 아미노산; 방사성 아미노산; 광 케이징된 및/또는 광이성질체화 아미노산; 비오틴 또는 비오틴-유사체 함유 아미노산; 케토 함유 아미노산; 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에테르를 포함하는 아미노산; 무거운 원자 치환된 아미노산; 화학적으로 절단 가능한 또는 광 절단 가능한 아미노산; 길쭉한 측쇄를 갖는 아미노산; 독성 기를 함유하는 아미노산; 당 치환된 아미노산; 탄소 연결된 당 함유 아미노산; 산화환원 활성 아미노산; a-히드록시 함유 산; 아미노 티오 산; α,α-이치환된 아미노산; β-아미노산; 프롤린 또는 히스티딘 이외의 환식 아미노산 및 페닐알라닌, 티로신 또는 트립토판 이외의 방향족 아미노산을 포함한다.

[0652] 비천연 아미노산의 다른 예는 N6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신(AzK), N6-(프로파길에톡시)-L-리신(PraK), N6-(((2-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((3-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((4-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((2-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((3-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, 및 N6-(((4-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신을 포함한다.

[0653] 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산은 선택적 반응기, 또는 표적 폴리펩타이드의 부위 선택적 표지를 위한 반응기를 포함한다. 일부 경우에, 화학은 쌍직교 반응(예를 들어, 생체적합성 및 선택적 반응)이다. 일부 경우에, 화학은 Cu(I)-촉매 또는 "구리 비함유" 알킨-아지드 트리아졸 형성 반응, Staudinger 라이게이션, 역전자 요구 Diels-Alder(IEDDA) 반응, "포토-클릭" 화학, 또는 금속 매개 공정, 예컨대 올레핀 복분해, 및 Suzuki-Miyaura 또는 Sonogashira 교차-커플링이다.

[0654] 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산은 예를 들어 UV 조사시 가교하는 광반응기를 포함한다.

[0655] 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산은 광 케이징된 아미노산을 포함한다.

[0656] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 파라-치환된, 메타-치환된 또는 오르토-치환된 아미노산 유도체이다.

[0657] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 p-아세틸-L-페닐알라닌, p-아지도메틸-L-페닐알라닌(pAMF), p-요오도-L-페닐알라닌, O-메틸-L-티로신, p-메톡시페닐알라닌, p-프로파길옥시페닐알라닌, p-프로파길-페닐알라닌, L-3-(2-나프틸)알라닌, 3-메틸-페닐알라닌, O-4-알릴-L-티로신, 4-프로필-L-티로신, 트리-O-아세틸-GlcNAcp-세린, L-도파, 플루오르화 페닐알라닌, 이소프로필-L-페닐알라닌, p-아지도-L-페닐알라닌, p-아실-L-페닐알라닌, p-벤조일-L-페닐알라닌, L-포스포세린, 포스포노세린, 포스포노티로신, p-브로모페닐알라닌, p-아미노-L-페닐알라닌, 또는 이소프로필-L-페닐알라닌을 포함한다.

[0658] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 3-아미노티로신, 3-니트로티로신, 3,4-디하이드록시-페닐알라닌, 또는 3-요오도티로신이다.

[0659] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 페닐셀레노시스테인이다.

[0660] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 벤조페논, 케톤, 요오다이드, 메톡시, 아세틸, 벤조일, 또는 아지드 함유 페닐알라닌 유도체이다.

[0661] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 벤조페논, 케톤, 요오다이드, 메톡시, 아세틸, 벤조일, 또는 아지드 함유 리신 유도체이다.

[0662] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 방향족 측쇄를 포함한다.

[0663] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 방향족 측쇄를 포함하지 않는다.

[0664] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 아지도 기를 포함한다.

[0665] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신(AzK), N6-(프로파길에톡시)-L-리신(PraK), N6-(((2-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((3-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-

리신, N6-(((4-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((2-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((3-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, 또는 N6-(((4-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신(AzK)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N6-(프로파길에톡시)-L-리신(PraK)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N6-(((2-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N6-(((3-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N6-(((4-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N6-(((2-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N6-(((3-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N6-(((4-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신을 포함한다.

[0666] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 마이클(Michael)-억셉터 기를 포함한다. 일부 경우에, 마이클-억셉터 기는 1,2-부가 반응을 통해 공유 결합을 형성할 수 있는 불포화 모이어티를 포함한다. 일부 경우에, 마이클-억셉터 기는 전자 결핍 알켄 또는 알킨을 포함한다. 일부 경우에, 마이클-억셉터 기는 알파,베타 불포화된 다음의 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 케톤, 알데히드, 술폭시드, 술폰, 니트릴, 이민 또는 방향족.

[0667] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 데히드로알라닌이다.

[0668] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 알데히드 또는 케톤 기를 포함한다.

[0669] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 알데히드 또는 케톤 기를 포함하는 리신 유도체이다.

[0670] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 베타, 감마 또는 델타 위치에서 하나 이상의 O, N, Se 또는 S 원자를 포함하는 리신 유도체이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 감마 위치에서 O, N, Se 또는 S 원자를 포함하는 리신 유도체이다.

[0671] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 엡실론 N 원자가 산소 원자로 대체된 리신 유도체이다.

[0672] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 번역 후 변형된 자연 발생 리신이 아닌 리신 유도체이다.

[0673] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 알파 위치로부터 여섯 번째 원자가 카르보닐기를 포함하는, 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 알파 위치로부터 여섯 번째 원자가 카르보닐 기를 포함하고 알파 위치로부터의 다섯 번째 원자가 질소인, 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 알파 위치로부터 일곱 번째 원자가 산소 원자인, 측쇄를 포함하는 아미노산이다.

[0674] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 셀레늄을 포함하는 세린 유도체이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 셀레노세린(2-아미노-3-히드로셀레노프로판산)이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 2-아미노-3-((2-((3-(벤질옥시)-3-옥소프로필)아미노)에틸)셀라닐)프로판산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 2-아미노-3-(페닐셀라닐)프로판산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 셀레늄을 포함하고, 셀레늄의 산화는 알켄을 포함하는 비천연 아미노산을 형성시킨다.

[0675] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 시클로옥티닐 기를 포함한다.

[0676] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 트랜스시클로옥테닐 기를 포함한다.

[0677] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 노보네닐 기를 포함한다.

[0678] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 시클로프로페닐 기를 포함한다.

[0679] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 디아지린 기를 포함한다.

[0680] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 테트라진 기를 포함한다.

[0681] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 측쇄 질소가 카르바밀화된 리신 유도체이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 측쇄 질소가 아실화된 리신 유도체이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 2-아미노-6-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}헥산산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 2-아미노-6-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}헥산산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-Boc-N6-메틸리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-아세틸리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 피롤리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-트리플루오로아세틸리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 2-아미노-6-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}헥산산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 2-아미노-6-{[(p-요오도벤질옥시)카르보닐]아미노}헥산산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노

산은 2-아미노-6-{[(p-니트로벤질옥시)카르보닐]아미노}헥산산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-프롤릴리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 2-아미노-6-{[(시클로펜틸옥시)카르보닐]아미노}헥산산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-(시클로펜탄카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-(테트라히드로푸란-2-카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-(3-에티닐테트라히드로푸란-2-카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-((프로프-2-인-1-일옥시)카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 2-아미노-6-{[(2-아지도시클로펜틸옥시)카르보닐]아미노}헥산산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 2-아미노-6-{[(2-니트로벤질옥시)카르보닐]아미노}헥산산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 2-아미노-6-{[(2-시클로옥티닐옥시)카르보닐]아미노}헥산산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-(2-아미노부트-3-이노일)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 2-아미노-6-((2-아미노부트-3-이노일)옥시)헥산산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-(알릴옥시카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-(부테닐-4-옥시카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-(펜테닐-5-옥시카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-((부트-3-인-1-일옥시)카르보닐)-리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-((펜트-4-인-1-일옥시)카르보닐)-리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-(티아졸리딘-4-카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 2-아미노-8-옥소노난산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 2-아미노-8-옥소옥탄산이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-(2-옥소아세틸)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-(((2-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-(((3-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-(((4-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신이다.

[0682] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-프로피오닐리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-부티릴리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-(부트-2-에노일)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-((바이시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일옥시)카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-((스피로[2.3]헥스-1-엔-5-일메톡시)카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-(((4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로프-2-엔-1-일)벤질)옥시)카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-((바이시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일메톡시)카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 시스테이닐리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-((1-(6-니트로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에톡시)카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-((2-(3-메틸-3H-디아지린-3-일)에톡시)카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-((3-(3-메틸-3H-디아지린-3-일)프로폭시)카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-((메타 니트로베닐옥시)N6-메틸카르보닐)리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-((바이시클로[6.1.0]논-4-인-9-일메톡시)카르보닐)-리신이다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 N6-((시클로헵트-3-엔-1-일옥시)카르보닐)-L-리신이다.

[0683] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 2-아미노-3-(((((벤질옥시)카르보닐)아미노)메틸)셀라닐)프로판산이다.

[0684] 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산은 용도 변경된 앰버, 오팔, 또는 오커 종결 코돈에 의해 IL-10 폴리펩타이드에 통합된다.

[0685] 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산은 4-염기 코돈에 의해 IL-10 폴리펩타이드에 통합된다.

[0686] 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산은 용도 변경된 희귀 센스 코돈에 의해 IL-10 폴리펩타이드에 통합된다.

[0687] 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산은 비천연 핵산을 포함하는 합성 코돈에 의해 IL-10 폴리펩타이드에 통합된다.

[0688] **직교성 신테타아제 및 tRNA 쌍**

[0689] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 자연 발생 신테타아제에 의해 IL-10 폴리펩타이드에 통합된다. 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산은 하나 이상의 아미노산에 영양요구성인 유기체에 의해 사이토카인에 통합된다. 일부 실시형태에서, 영양요구성 아미노산에 상응하는 신테타아제는 상응하는 tRNA에 비천연 아미노산을 차징할 수 있다. 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산은 셀레노시스테인 또는 이의 유도체이다. 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산은 셀레노메티오닌 또는 이의 유도체이다. 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산은 방향족 아미노산이고, 방향족 아미노산은 아릴 할라이드, 예컨대 요오다이드를 포함한다. 실시형태에서, 비천연 아미노산은 영양요구성 아미노산과 구조적으로 유사하다.

[0690] **접합 모이어티**

[0691] 특정 실시형태에서, 상기 기재된 IL-10 폴리펩타이드에 결합되는 접합 모이어티가 본원에 개시된다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 IL-10과 이의 수용체의 상호작용을 교란하는 분자이다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 IL-

10에 결합시 IL-10 접합체가 면역 반응을 조절할 수 있게 하는 임의의 분자이다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 공유 결합을 통해 IL-10에 결합된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10은 트리아졸기로 접합 모이어티에 부착된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10은 디하이드로피리다진 또는 피리다진기로 접합 모이어티에 부착된다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 수용성 중합체를 포함한다. 다른 예에서, 접합 모이어티는 단백질 또는 이의 결합 단편을 포함한다. 추가의 예에서, 접합 모이어티는 펩타이드를 포함한다. 추가의 예에서, 접합 모이어티는 핵산을 포함한다. 추가의 예에서, 접합 모이어티는 소분자를 포함한다. 추가의 예에서, 접합 모이어티는 바이오접합체(예를 들어, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, 또는 TLR9 작용제와 같은 TLR 작용제; 또는 Pam3Cys, CFA, MALP2, Pam2Cys, FSL-1, Hib-OMPC, 폴리 I:C, 폴리 A:U, AGP, MPL A, RC-529, MDF2β, CFA, 또는 플라젤린과 같은 합성 리간드)를 포함한다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 혈청 반감기를 증가시키고/시키거나, 안정성을 향상시킨다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 사이토카인과 하나 이상의 사이토카인 수용체 도메인 또는 서브유닛과의 상호작용을 감소시킨다. 추가의 경우에, 접합 모이어티는 하나 이상의 IL-10 도메인 또는 서브유닛과 이의 동족 수용체(들)와의 IL-10 상호작용을 차단한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 IL-10 접합체는 다수의 접합 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 접합 모이어티는 IL-10 폴리펩타이드의 비천연 또는 천연 아미노산에 부착된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 천연 아미노산에 부착된 접합 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 사이토카인 펩타이드의 비천연 아미노산에 부착된다. 일부 실시형태에서, 접합 모이어티는 IL-10 폴리펩타이드의 N 또는 C 말단 아미노산에 부착된다. 다양한 조합 부위가 본원에 개시되고, 예를 들어 제1 접합 모이어티는 IL-10 폴리펩타이드의 비천연 또는 천연 아미노산에 부착되고, 제2 접합 모이어티는 IL-10 폴리펩타이드의 N 또는 C 말단 아미노산에 부착된다. 일부 실시형태에서, IL-10 폴리펩타이드의 다수의 잔기에 단일 접합 모이어티가 부착된다(예를 들어, 스테이플). 일부 실시형태에서, 접합 모이어티는 IL-10 폴리펩타이드의 N 말단 아미노산 및 C 말단 아미노산 모두에 부착된다.

[0692] *수용성 중합체*

[0693] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 접합 모이어티는 수용성 중합체이다. 일부 경우에, 수용성 중합체는 비펩타이드성이고, 비독성이고, 생체적합성이다. 본원에 사용된 바와 같이, 생체 조직과 관련하여(예를 들어, 환자에 대한 투여) 물질을 단독으로 또는 다른 물질(예를 들어, IL-10 모이어티와 같은 활성제)과 함께 사용하는 것과 관련된 유리한 효과가 임상의, 예를 들어 의사, 독성학자, 또는 임상 개발 전문가가 평가할 때 임의의 해로운 효과보다 더 큰 경우, 그 물질은 생체적합성인 것으로 간주된다. 일부 경우에, 수용성 중합체는 추가로 비면역원성이다. 일부 경우에, 물질의 생체내 의도된 사용이 원치 않는 면역 반응(예를 들어, 항체의 형성)을 생성하지 않는 경우, 또는 면역 반응이 생성되고, 이러한 반응이 임상의, 예를 들어 의사, 독성학자, 또는 임상 개발 전문가가 평가할 때 임상적으로 유의하거나 중요하다고 여겨지지 않는 경우, 그 물질은 비면역원성인 것으로 간주된다.

[0694] 일부 경우에, 수용성 중합체는 약 2개 내지 약 300개의 말단을 갖는 것을 특징으로 한다. 예시적인 수용성 중합체는 폴리(알킬렌 글리콜), 예컨대 폴리에틸렌 글리콜("PEG"), 폴리(프로필렌 글리콜)("PPG"), 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜의 공중합체 등, 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀 알코올), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(하이드록시알킬메타크릴아미드), 폴리(하이드록시알킬메타크릴레이트), 폴리(사카라이드), 폴리(α-하이드록시산), 폴리(비닐 알코올)(PVA), 폴리아크릴아미드(PAAm), 폴리(N-(2-하이드록시프로필) 메타크릴아미드)(PHPMA), 폴리디메틸아크릴아미드(PDAAm), 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린("POZ")(WO 2008/106186에 기재된 것), 폴리(N-아크릴로일모르폴린), 및 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0695] 일부 경우에, 수용성 중합체는 특정 구조로 제한되지는 않는다. 일부 경우에, 수용성 중합체는 선형(예를 들어, 말단 캡핑된, 예컨대 알콕시 PEG 또는 이작용성 PEG), 분지형 또는 다중 아암형(예를 들어, 포크형 PEG 또는 폴리올 코어에 부착된 PEG), 수지상(또는 별) 구조이고, 각각에는 하나 이상의 분해 가능한 연결이 있거나 없다. 또한, 수용성 중합체의 내부 구조는 다양한 반복 패턴으로 구성될 수 있고, 동종중합체, 교번 공중합체, 랜덤 공중합체, 블록 공중합체, 교번 삼원중합체, 랜덤 삼원중합체, 및 블록 삼원중합체로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[0696] 일부 실시형태에서, 방법은 화학식 II 또는 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 혼합물을 포함하는 본원에 기재된 IL-10 접합체를 사용하며, 여기서 W는 선형 또는 분지형 PEG 기이다. 일부 실시형태에서, W는 선형 PEG 기이다. 일부 실시형태에서, W는 분지형 PEG 기이다. 일부 실시형태에서, W는 메톡시 PEG 기이다. 일부 실시형태에서, 메톡시 PEG 기는 선형 또는 분지형이다. 일부 실시형태에서, 메톡시 PEG 기는 선형이다. 일부 실시형태에서, 메톡시 PEG 기는 분지형이다.

[0697] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체에서의 수용성 중합체의 중량 평균 분자량은 약 100 달톤 내지 약 150,000 달톤이다. 예시적인 범위는 예를 들어 5,000 달톤 초과 내지 약 100,000 달톤의 범위, 약 6,000 달톤 내지 약 90,000 달톤의 범위, 약 10,000 달톤 내지 약 85,000 달톤의 범위, 10,000 달톤 초과 내지 약 85,000 달톤의 범위, 약 20,000 달톤 내지 약 85,000 달톤의 범위, 약 53,000 달톤 내지 약 85,000 달톤의 범위, 약 25,000 달톤 내지 약 120,000 달톤의 범위, 약 29,000 달톤 내지 약 120,000 달톤의 범위, 약 35,000 달톤 내지 약 120,000 달톤의 범위, 및 약 40,000 달톤 내지 약 120,000 달톤의 범위의 중량-평균 분자량을 포함한다.

[0698] 수용성 중합체에 대한 예시적인 중량 평균 분자량은 약 100 달톤, 약 200 달톤, 약 300 달톤, 약 400 달톤, 약 500 달톤, 약 600 달톤, 약 700 달톤, 약 750 달톤, 약 800 달톤, 약 900 달톤, 약 1,000 달톤, 약 1,500 달톤, 약 2,000 달톤, 약 2,200 달톤, 약 2,500 달톤, 약 3,000 달톤, 약 4,000 달톤, 약 4,400 달톤, 약 4,500 달톤, 약 5,000 달톤, 약 5,500 달톤, 약 6,000 달톤, 약 7,000 달톤, 약 7,500 달톤, 약 8,000 달톤, 약 9,000 달톤, 약 10,000 달톤, 약 11,000 달톤, 약 12,000 달톤, 약 13,000 달톤, 약 14,000 달톤, 약 15,000 달톤, 약 20,000 달톤, 약 22,500 달톤, 약 25,000 달톤, 약 30,000 달톤, 약 35,000 달톤, 약 40,000 달톤, 약 45,000 달톤, 약 50,000 달톤, 약 55,000 달톤, 약 60,000 달톤, 약 65,000 달톤, 약 70,000 달톤, 및 약 75,000 달톤을 포함한다. 임의의 상기의 총 분자량을 갖는 수용성 중합체의 분지형 형태(예를 들어, 2개의 20,000 달톤 중합체로 구성된 분지형 40,000 달톤 수용성 중합체)가 또한 사용될 수 있다. 하나 이상의 실시형태에서, 접합체는 직접적으로 또는 간접적으로 부착된 임의의 PEG 모이어티를 가지지 않을 것이고, PEG는 약 6,000 달톤 미만의 중량 평균 분자량을 갖는다.

[0699] PEG는 전형적으로 다수의 (OCH_2CH_2) 단량체[또는 PEG가 어떻게 정의되는지에 따라 (CH_2CH_2O) 단량체]를 포함할 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 반복 단위의 수는 "$(OCH_2CH_2)_n$"에서 아래 첨자 "n"에 의해 식별된다. 따라서, (n)의 값은 일반적으로 다음 범위 중 하나 이상에 속한다: 2 내지 약 3400, 약 100 내지 약 2300, 약 100 내지 약 2270, 약 136 내지 약 2050, 약 225 내지 약 1930, 약 450 내지 약 1930, 약 1200 내지 약 1930, 약 568 내지 약 2727, 약 660 내지 약 2730, 약 795 내지 약 2730, 약 795 내지 약 2730, 약 909 내지 약 2730, 및 약 1,200 내지 약 1,900. 분자량이 알려진 임의의 소정 중합체에 대해, 중합체의 총 중량 평균 분자량을 반복 단량체의 분자량으로 나누어 반복 단위의 수(즉, "n")를 결정할 수 있다.

[0700] 일부 경우에, 수용성 중합체는 말단 캡핑된 중합체, 즉 저급 C_{16} 알콕시기 또는 하이드록실기와 같은 비교적 불활성인 기로 캡핑된 적어도 하나의 말단을 갖는 중합체이다. 중합체가 PEG인 경우, 메톡시-PEG(일반적으로 mPEG라고 함)가 사용될 수 있으며, 이는 PEG의 선형 형태로서, 중합체의 하나의 말단은 메톡시($-OCH_3$) 기이고, 다른 말단은 히드록실기 또는 필요에 따라 화학적으로 변형될 수 있는 다른 작용기이다.

[0701] 일부 실시형태에서, 예시적인 수용성 중합체는 Quanta Biodesign, Ltd의 선형 또는 분지형 이산 PEG(dPEG); Nektar Therapeutics의 선형, 분지형, 또는 포크형 PEG; JenKem Technology의 선형, 분지형, 또는 Y형 PEG 유도체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0702] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 IL-10 폴리펩타이드는 폴리(알킬렌 글리콜), 예컨대 폴리에틸렌 글리콜("PEG"), 폴리(프로필렌 글리콜)("PPG"), 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜의 공중합체 등, 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀 알코올), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(하이드록시알킬메타크릴아미드), 폴리(하이드록시알킬메타크릴레이트), 폴리(사카라이드), 폴리(α-하이드록시산), 폴리(비닐 알코올)(PVA), 폴리아크릴아미드(PAAm), 폴리디메틸아크릴아미드(PDAAm), 폴리(N-(2-하이드록시프로필) 메타크릴아미드)(PHPMA), 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린("POZ"), 폴리(N-아크릴로일모르폴린), 및 이들의 조합으로부터 선택되는 수용성 중합체에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 PEG에 접합(예를 들어, PEG화)된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 PPG에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 POZ에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 PVP에 접합된다.

[0703] 일부 경우에, 수용성 중합체는 폴리글리세롤(PG)을 포함한다. 일부 경우에, 폴리글리세롤은 과다분지형 PG(HPG)이다(예를 들어, 문헌[Imran, et al. “Influence of architecture of high molecular weight linear and branched polyglycerols on their biocompatibility and biodistribution,” *Biomaterials* **33**:9135-9147 (2012)]에 기재된 바와 같으며, 이들의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다). 다른 경우에, 폴리글리세롤은 선형 PG(LPG)이다. 추가의 경우에, 폴리글리세롤은 중작용성 PG, 선형-블록-과다분지형 PG(예를 들어, 문헌[Wurm et. Al., “Squaric acid mediated synthesis and biological activity of a library of linear and hyperbranched poly(glycerol)protein conjugates,” *Biomacromolecules* **13**:1161-1171 (2012), 본 개시내용은

참조로서 본원에 포함됨), 또는 측쇄 작용성 Pg(예를 들어, 문헌[Li, et. al., "Synthesis of linear polyether polyol derivatives as new materials for bioconjugation," *Bioconjugate Chem.* **20**:780-789 (2009),], 본 개시내용은 참조로서 본원에 포함됨)이다.

[0704] 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10 폴리펩타이드는 PG, 예를 들어 HPG, LPG, 중간작용성 PG, 선형-블록-과분지형 PG, 또는 측쇄 작용성 PG에 접합된다.

[0705] 일부 실시형태에서, 수용성 중합체는 분해 가능한 합성 PEG 대안이다. 예시적인 분해 가능한 합성 PEG 대안은 폴리[올리고(에틸렌 글리콜)메틸 메타크릴레이트](POEGMA); 텔레켈릭 또는 디-말단-작용기화 PEG계 마크로단량체의 중합에 의해 생성된 골격 변형된 PEG 유도체; 분해 가능한 연결을 포함하는 공단량체를 포함하는 PEG 유도체, 예컨대 폴리[(에틸렌 옥사이드)-코-(메틸렌 에틸렌 옥사이드)][P(EO-*co*-MEO)], OEGMA와 공중합된 5,6-벤조-2-메틸렌-1,3-디옥세판(BMDO), 2-메틸렌-1,3-디옥세판(MDO), 및 2-메틸렌-4-페닐-1,3-디옥솔란(MPDL)과 같은 환형 케텐 아세탈; 또는 폴리-(ε-카프로락톤)-그래프트-폴리(에틸렌 옥사이드)(PCL-g-PEO)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0706] 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10 폴리펩타이드는, 예를 들어 POEGM; 텔레켈릭 또는 디-말단-작용기화 PEG계 마크로단량체의 중합에 의해 생성된 골격 변형된 PEG 유도체; P(EO-*co*-MEO); OEGMA와 공중합된 BMDO, MDO, 및 MPDL과 같은 환형 케텐 아세탈; 또는 PCL-g-PEO와 같은, 분해 가능한 합성 PEG 대안에 접합된다.

[0707] 일부 실시형태에서, 수용성 중합체는 폴리(양쪽성 이온)을 포함한다. 예시적인 폴리(양쪽성 이온)은 폴리(설포베타인 메타크릴레이트)(PSBMA), 폴리(카복시베타인 메타크릴레이트)(PCBMA), 및 폴리(2-메틸아크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린)(PMPC)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 PSBMA, PCBMA, 또는 PMPC와 같은 폴리(양쪽성 이온)에 접합된다.

[0708] 일부 실시형태에서, 수용성 중합체는 폴리카보네이트를 포함한다. 예시적인 폴리카보네이트는 펜타플루오로페닐 5-메틸-2-옥소-1,3-디옥산-5-카복실레이트(MTC-OC_6F_5)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10 폴리펩타이드는 MTC-OC_6F_5와 같은 폴리카보네이트에 접합된다.

[0709] 일부 실시형태에서, 수용성 중합체는, 예를 들어 폴리카보네이트/PEG 중합체 하이브리드, 펩타이드/단백질-중합체 접합체, 또는 하이드록실 함유 및/또는 양쪽 이온성 유도체화 중합체(예를 들어, 하이드록실 함유 및/또는 양쪽 이온성 유도체화 PEG 중합체)와 같은, 중합체 하이브리드를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10 폴리펩타이드는 폴리카보네이트/PEG 중합체 하이브리드, 펩타이드/단백질-중합체 접합체, 또는 하이드록실 함유 및/또는 양쪽 이온성 유도체화 중합체(예를 들어, 하이드록실 함유 및/또는 양쪽 이온성 유도체화 PEG 중합체)와 같은 중합체 하이브리드에 접합된다.

[0710] 일부 경우에, 수용성 중합체는 폴리사카라이드를 포함한다. 예시적인 폴리사카라이드는 덱스트란, 폴리시알산(PSA), 히알루론산(HA), 아밀로스, 헤파린, 황산헤파란(HS), 덱스트린, 또는 하이드록시에틸-스타치(HES)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 폴리사카라이드에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 덱스트란에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 PSA에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 HA에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 아밀로스에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 헤파린에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 HS에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 덱스트린에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 HES에 접합된다.

[0711] 일부 경우에, 수용성 중합체는 글리칸을 포함한다. 예시적인 글리칸 부류는 *N*-연결 글리칸, *O*-연결 글리칸, 당지질, O-GlcNAc, 및 글리코사미노글리칸을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 글리칸에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 *N*-연결 글리칸에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 *O*-연결 글리칸에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 당지질에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 O-GlcNAc에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 글리코사미노글리칸에 접합된다.

[0712] 일부 실시형태에서, 수용성 중합체는 폴리옥사졸린 중합체를 포함한다. 폴리옥사졸린 중합체는 선형 합성 중합체이고, PEG와 유사하고, 낮은 다분산도를 포함한다. 일부 경우에, 폴리옥사졸린 중합체는 평균 분자량을 특징으로 하는 다분산 폴리옥사졸린 중합체이다. 일부 경우에, 폴리옥사졸린 중합체의 평균 분자량은 예를 들어 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 10,000, 12,000, 20,000, 35,000, 40,000, 50,000, 60,000, 100,000, 200,000, 300,000, 400,000, 또는 500,000 Da를 포함한다. 일부 경우에, 폴리옥사졸린 중합체는 폴리(2-메틸 2-옥사졸린)(PMOZ), 폴리(2-에틸 2-옥사졸

린)(PEOZ), 또는 폴리(2-프로필 2-옥사졸린)(PPOZ)을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 폴리옥사졸린 중합체에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 PMOZ에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 PEOZ에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 PPOZ에 접합된다.

[0713] 일부 경우에, 수용성 중합체는 폴리아크릴산 중합체를 포함한다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 폴리아크릴산 중합체에 접합된다.

[0714] 일부 경우에, 수용성 중합체는 폴리아민을 포함한다. 폴리아민은 2개 이상의 1차 아미노기를 포함하는 유기 중합체이다. 일부 실시형태에서, 폴리아민은 분지형 폴리아민, 선형 폴리아민, 또는 환형 폴리아민을 포함한다. 일부 경우에, 폴리아민은 저분자량 선형 폴리아민이다. 예시적인 폴리아민은 푸트레신, 카다베린, 스퍼미딘, 스퍼민, 에틸렌 디아민, 1,3-디아미노프로판, 헥사메틸렌디아민, 테트라에틸메틸렌디아민, 및 피페라진을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 폴리아민에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 푸트레신, 카다베린, 스퍼미딘, 스퍼민, 에틸렌 디아민, 1,3-디아미노프로판, 헥사메틸렌디아민, 테트라에틸메틸렌디아민, 또는 피페라진에 접합된다.

[0715] 일부 경우에, 수용성 중합체는 미국 특허 7,744,861호, 8,273,833호, 및 7,803,777호에 기재되어 있다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 미국 특허 7,744,861호, 8,273,833호, 또는 7,803,777호에 기재된 링커에 접합된다.

[0716] *지질*

[0717] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 접합 모이어티는 지질이다. 일부 경우에, 지질은 지방산이다. 일부 경우에, 지방산은 포화 지방산이다. 다른 경우에, 지방산은 불포화 지방산이다. 예시적인 지방산은 약 6개 내지 약 26개의 탄소 원자, 약 6개 내지 약 24개의 탄소 원자, 약 6개 내지 약 22개의 탄소 원자, 약 6개 내지 약 20개의 탄소 원자, 약 6개 내지 약 18개의 탄소 원자, 약 20개 내지 약 26개의 탄소 원자, 약 12개 내지 약 26개의 탄소 원자, 약 12개 내지 약 24개의 탄소 원자, 약 12개 내지 약 22개의 탄소 원자, 약 12개 내지 약 20개의 탄소 원자, 또는 약 12개 내지 약 18개의 탄소 원자를 포함하는 지방산을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 지질은 하나 이상의 혈청 단백질에 결합하여 혈청 안정성 및/또는 혈청 반감기를 증가시킨다.

[0718] 일부 실시형태에서, 지질은 본원에 기재된 IL-10 폴리펩타이드에 접합된다. 일부 경우에, 지질은 지방산, 예를 들어 포화 지방산 또는 불포화 지방산이다. 일부 경우에, 지방산은 약 6개 내지 약 26개의 탄소 원자, 약 6개 내지 약 24개의 탄소 원자, 약 6개 내지 약 22개의 탄소 원자, 약 6개 내지 약 20개의 탄소 원자, 약 6개 내지 약 18개의 탄소 원자, 약 20개 내지 약 26개의 탄소 원자, 약 12개 내지 약 26개의 탄소 원자, 약 12개 내지 약 24개의 탄소 원자, 약 12개 내지 약 22개의 탄소 원자, 약 12개 내지 약 20개의 탄소 원자, 또는 약 12 내지 약 18 탄소 원자이다. 일부 경우에, 지방산은 약 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 또는 26개의 탄소 원자 길이를 포함한다. 일부 경우에, 지방산은 카프로산(헥산산), 에난트산(헵탄산), 카프릴산(옥탄산), 펠라르곤산(노난산), 카프르산(데칸산), 운데실산(운데칸산), 라우르산(도데칸산), 트리데실산(트리데칸산), 미리스트산(테트라데칸산), 펜타데실산(펜타데칸산), 팔미트산(헥사데칸산), 마르가르산(헵타데칸산), 스테아르산(옥타데칸산), 노나데실산(노나데칸산), 아라키드산(에이코산산), 헤네이코실산(헤네이코산산), 베헨산(도코산산), 트리코실산(트리코산산), 리그노세르산(테트라코산산), 펜타코실산(펜타코산산), 또는 세로트산(헥사코산산)을 포함한다.

[0719] 일부 실시형태에서, IL-10 지질 접합체는 혈청 안정성 및/또는 혈청 반감기를 향상시킨다.

[0720] *단백질*

[0721] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 접합 모이어티는 단백질 또는 이의 결합 단편이다. 예시적인 단백질은 알부민, 트랜스페린, 또는 트랜스티레틴을 포함한다. 일부 경우에, 단백질 또는 이의 결합 단편은 항체 또는 이의 결합 단편을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 단백질 또는 이의 결합 단편을 포함한다. 일부 경우에, 단백질 또는 이의 결합 단편을 포함하는 IL-10 접합체는 증가된 혈청 반감기 및/또는 안정성을 갖는다. 일부 경우에, 단백질 또는 이의 결합 단편을 포함하는 IL-10 접합체는 하나 이상의 IL-10R 아단위와의 감소된 IL-10 상호작용을 갖는다. 추가의 경우에, 단백질 또는 이의 결합 단편은 하나 이상의 IL-10R 아단위와의 IL-10 상호작용을 차단한다.

[0722] 일부 실시형태에서, 접합 모이어티는 알부민이다. 알부민은 수용성 구상 단백질 계열이다. 이것은 모든 혈장 단백질의 약 55~60%를 포함하는 혈장에서 흔히 발견된다. 인간 혈청 알부민(HSA)은 3차 구조가 도메인 I(아미노산 잔기 1~195), 도메인 II(아미노산 잔기 196~383), 및 도메인 III(아미노산 잔기 384~585)의 3개의 도메인으로

분할된 585개 아미노산의 폴리펩타이드이다. 각각의 도메인은 내인성 리간드와 가역적으로 또는 비가역적으로 상호작용할 수 있는 결합 부위, 예컨대 긴 사슬 및 중간 사슬 지방산, 빌리루빈 또는 헤민, 또는 외인성 화합물, 예컨대 복소환식 또는 방향족 화합물을 추가로 포함한다.

[0723] 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 알부민에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 인간 혈청 알부민(HSA)에 접합된다. 추가의 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 알부민의 기능적 단편에 접합된다.

[0724] 일부 실시형태에서, 접합 모이어티는 트랜스페린이다. 트랜스페린은 2개의 Fe^{3+} 결합 부위를(하나는 N-말단 도메인에, 다른 하나는 C-말단 도메인에) 포함하는 크기가 약 80 kDa인 679개 아미노산의 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, 인간 트랜스페린은 약 7~12일의 반감기를 갖는다.

[0725] 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 트랜스페린에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 인간 트랜스페린에 접합된다. 추가의 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 트랜스페린의 기능적 단편에 접합된다.

[0726] 일부 실시형태에서, 접합 모이어티는 트랜스티레틴(TTR)이다. 트랜스티레틴은 갑상선 호르몬 티록신(T_4) 및 레티놀에 결합된 레티놀-결합 단백질을 운반하는 혈청 및 뇌척수액에 있는 운반 단백질이다.

[0727] 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 (말단 중 하나를 통해 또는 내부 힌지 영역을 통해) 트랜스티레틴에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 트랜스티레틴의 기능적 단편에 접합된다.

[0728] 일부 실시형태에서, 접합 모이어티는 항체 또는 이의 결합 단편이다. 일부 경우에, 항체 또는 이의 결합 단편은 인간화 항체 또는 이의 결합 단편, 쥣과 항체 또는 이의 결합 단편, 키메라 항체 또는 이의 결합 단편, 단클론 항체 또는 이의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab_2, $F(ab)'_3$ 단편, 단쇄 가변 단편(scFv), 비스-scFv, $(scFv)_2$, 디아바디, 미니바디, 나노바디, 트리아바디, 테트라바디, 휴마바디, 디술피드-안정화 Fv 단백질(dsFv), 단일-도메인 항체(sdAb), Ig NAR, 낙타 항체 또는 이의 결합 단편, 이중특이성 항체 또는 이의 결합 단편, 또는 이들의 화학적으로 변형된 유도체를 포함한다.

[0729] 일부 경우에, 접합 모이어티는 scFv, 비스-scFv, $(scFv)_2$, dsFv, 또는 sdAb를 포함한다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 scFv를 포함한다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 비스-scFv를 포함한다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 $(scFv)_2$를 포함한다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 dsFv를 포함한다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 sdAb를 포함한다.

[0730] 일부 경우에, 접합 모이어티는 항체, 예를 들어 IgG, IgA, IgM, IgE, 또는 IgD의 Fc 부분을 포함한다. 일부 경우에, 모이어티는 IgG(예를 들어, IgG_1, IgG_3, 또는 IgG_4)의 Fc 부분을 포함한다.

[0731] 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 항체 또는 이의 결합 단편에 접합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 인간화 항체 또는 이의 결합 단편, 쥣과 항체 또는 이의 결합 단편, 키메라 항체 또는 이의 결합 단편, 단일클론 항체 또는 이의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab_2, $F(ab)'_3$ 단편, 단쇄 가변 단편(scFv), 비스-scFv, $(scFv)_2$, 디아바디, 미니바디, 나노바디, 트리아바디, 테트라바디, 휴마바디, 디설파이드-안정화 Fv 단백질(dsFv), 단일-도메인 항체(sdAb), Ig NAR, 낙타 항체 또는 이의 결합 단편, 이중특이적 항체 또는 이의 결합 단편, 또는 이들의 화학적으로 변형된 유도체에 접합된다. 추가의 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 항체의 Fc 부분에 접합된다. 추가의 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 IgG(예를 들어, IgG_1, IgG_3, 또는 IgG_4)의 Fc 부분에 접합된다.

[0732] 일부 실시형태에서, IL-10 폴리펩타이드는 수용성 중합체(예를 들어, PEG) 및 항체 또는 이의 결합 단편에 접합된다. 일부 경우에, 항체 또는 이의 결합 단편은 인간화 항체 또는 이의 결합 단편, 쥣과 항체 또는 이의 결합 단편, 키메라 항체 또는 이의 결합 단편, 단일클론 항체 또는 이의 결합 단편, 1가 Fab', 2가 Fab_2, $F(ab)'_3$ 단편, 단쇄 가변 단편(scFv), 비스-scFv, (scFv)2, 디아바디, 미니바디, 나노바디, 트리아바디, 테트라바디, 휴마바디, 디설파이드 안정화 Fv 단백질(dsFv), 단일-도메인 항체(sdAb), Ig NAR, 낙타 항체 또는 이의 결합 단편, 이중특이적 항체 또는 이의 결합 단편, 또는 이의 화학적으로 변형된 유도체를 포함한다. 일부 경우에, 항체 또는 이의 결합 단편은 scFv, 비스-scFv, $(scFv)_2$, dsFv, 또는 sdAb를 포함한다. 일부 경우에, 항체 또는 이의 결합 단편은 scFv를 포함한다. 일부 경우에, 항체 또는 이의 결합 단편은 IL-10 접합체를 관심 표적세포로 가이드하고, 수용성 중합체는 안정성 및/또는 혈청 반감기를 향상시킨다.

[0733] 일부 경우에, 하나 이상의 IL-10 폴리펩타이드 - 수용성 중합체(예를 들어, PEG) 접합체는 항체 또는 이의 결합

단편에 추가로 결합된다. 일부 경우에, IL-10 접합체 대 항체의 비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 또는 12:1이다. 일부 경우에, IL-10 접합체 대 항체의 비는 약 1:1이다. 다른 경우에, IL-10 접합체 대 항체의 비는 약 2:1, 3:1, 또는 4:1이다. 추가의 경우에, IL-10 접합체 대 항체의 비는 약 6:1 이상이다.

[0734] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 IL-10 폴리펩타이드 - 수용성 중합체(예를 들어, PEG) 접합체는 항체 또는 이의 결합 단편에 직접 결합된다. 다른 예에서, IL-10 접합체는 링커를 통해 항체 또는 이의 결합 단편에 간접적으로 결합된다. 예시적인 링커는 동종이작용성 링커, 이종이작용성 링커, 말레이미드계 링커, 제로-트레이스 링커, 자가-희생 링커, 스페이서 등을 포함한다.

[0735] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 결합 단편은 IL-10 폴리펩타이드 - 수용성 중합체(예를 들어, PEG) 접합체의 IL-10 폴리펩타이드 부분에 직접 또는 간접적으로 결합된다. 이러한 경우에, IL-10 폴리펩타이드에 대한 항체의 접합 부위는 IL-10 폴리펩타이드와 IL-10R의 결합을 방해하지 않는 부위에 있다. 추가의 경우에, IL-10 폴리펩타이드에 대한 항체의 접합 부위는 IL-10 폴리펩타이드와 IL-10R의 결합을 부분적으로 차단하는 부위에 있다. 다른 실시형태에서, 항체 또는 이의 결합 단편은 IL-10 폴리펩타이드 - 수용성 중합체(예를 들어, PEG) 접합체의 수용성 중합체 부분에 직접 또는 간접적으로 결합된다.

[0736] *펩타이드*

[0737] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 접합 모이어티는 펩타이드이다. 일부 경우에, 펩타이드는 비구조화된 펩타이드이다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 펩타이드에 접합된다. 일부 경우에, 펩타이드를 포함하는 IL-10 접합체는 혈청 증가된 반감기 및/또는 안정성을 갖는다. 일부 경우에, 펩타이드를 포함하는 IL-10 접합체는 하나 이상의 IL-10R 아단위와의 감소된 IL-10 상호작용을 갖는다. 추가의 경우에, 펩타이드는 하나 이상의 IL-10R 아단위와의 IL-10 상호작용을 차단한다.

[0738] 일부 경우에, 접합 모이어티는 XTEN™ 펩타이드(Amunix Operating Inc.)이고, 변형은 XTEN화로 지칭된다. XTEN화는 관심 폴리펩타이드를 코딩하는 핵산과 상이한 백분율의 6개 아미노산 Ala, Glu, Gly, Ser, 및 Thr을 포함하는 긴 비구조화된 친수성 펩타이드인 XTEN™ 펩타이드(Amunix Operating Inc.)를 코딩하는 핵산의 유전자 융합이다. Ala, Glu, Gly, Ser 및 Thr. 일부 경우에, XTEN™ 펩타이드는 관심 폴리펩타이드와 조합하여 발현, 유전자 안정성, 용해도, 응집 저항, 향상된 반감기, 증가된 효능, 및/또는 증가된 시험관내 활성과 같은 특성에 기초하여 선택된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 XTEN 펩타이드에 접합된다.

[0739] 일부 경우에, 접합 모이어티는 글리신-농후 호모아미노산 중합체(HAP)이고, 변형은 HAP화로 지칭된다. HAP화는 관심 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산과 글리신-농후 호모아미노산 중합체(HAP)를 암호화하는 핵산의 유전자 융합이다. 일부 경우에, HAP 중합체는 $(Gly_4Ser)_n$ 반복 모티프(서열번호 67)를 포함하고, 때로는 약 50개, 100개, 150개, 200개, 250개, 300개, 또는 그 이상의 잔기 길이이다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 HAP에 접합된다.

[0740] 일부 실시형태에서, 접합 모이어티는 PAS 폴리펩타이드이고, 변형은 PAS화로 지칭된다. PAS화는 관심 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산과 PAS 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 유전자 융합이다. PAS 폴리펩타이드는 Pro, Ala, 및 Ser 잔기로 구성된 친수성 비하전 폴리펩타이드이다. 일부 경우에, PAS 폴리펩타이드의 길이는 적어도 약 100개, 200개, 300개, 400개, 500개 또는 600개의 아미노산이다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 PAS 폴리펩타이드에 접합된다.

[0741] 일부 실시형태에서, 접합 모이어티는 엘라스틴-유사 폴리펩타이드(ELP)이고, 변형은 ELP화로 지칭된다. ELP화는 관심 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산과 엘라스틴-유사 폴리펩타이드(ELP)를 암호화하는 핵산의 유전자 융합이다. ELP는 VPGxG 반복 모티프(서열번호 77)를 포함하고, 여기서 x는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 ELP에 접합된다.

[0742] 일부 실시형태에서, 접합 모이어티는 CTP 펩타이드이다. CTP 펩타이드는 30 또는 31 아미노산 잔기 펩타이드(FQSSSS*KAPPPS*LPSPS*RLPGPS*DTPILPQ (서열번호 78) 또는 FQDSSSS*KAPPPS*LPSPS*RLPGPS*DTPILPQ (서열번호 79))를 포함하며, 이때, S*는 O-글리코실화 부위(OPKO)를 포함한다. 일부 경우에, CTP 펩타이드는 IL-10 폴리펩타이드에 유전자 융합된다. 일부 경우에, IL-10 폴리펩타이드는 XTEN 펩타이드에 접합된다.

[0743] 일부 실시형태에서, IL-10 폴리펩타이드는 글루타밀화에 의해 변형된다. 글루타밀화(또는 폴리글루타밀화)는 글루타메이트의 γ-카복시기가 유리 글루타메이트의 아미노기와 펩타이드-유사 결합을 형성하고, α-카복시기가

폴리글루타메이트 사슬로 확장되는, 글루타메이트의 가역적인 번역후 변형이다.

[0744] 일부 실시형태에서, IL-10 폴리펩타이드는 젤라틴-유사 단백질(GLK) 중합체에 의해 변형된다. 일부 경우에, GLK 중합체는 Gly-Xaa-Yaa의 다중 반복을 포함하고, 여기서 Xaa 및 Yaa는 각각 프롤린 및 4-하이드록시프롤린을 주로 포함한다. 일부 경우에, GLK 중합체는 아미노산 잔기 Pro, Gly, Glu, Gln, Asn, Ser, 및 Lys를 추가로 포함한다. 일부 경우에, GLK 중합체의 길이는 약 20개, 30개, 40개, 50개, 60개, 70개, 80개, 90개, 100개, 110개, 120개, 150개 잔기 이상이다.

[0745] *추가의 접합 모이어티*

[0746] 일부 경우에, 접합 모이어티는 세포외 바이오마커를 포함한다. 일부 경우에, 세포외 바이오마커는 종양 항원이다. 일부 경우에, 예시적인 세포외 바이오마커는 CD19, PSMA, B7-H3, B7-H6, CD70, CEA, CSPG4, EGFRvIII, EphA3, EpCAM, EGFR, ErbB2 (HER2), FAP, FRα, GD2, GD3, 루이스-Y, 메소텔린, Muc1, Muc 16, ROR1, TAG72, VEGFR2, CD11, Gr-1, CD204, CD16, CD49b, CD3, CD4, CD8, 및 B220을 포함한다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 IL-10에 결합되거나 접합된다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 예를 들어 IL-10의 N-말단 또는 C-말단에서 유전자 융합된다.

[0747] 일부 경우에, 접합 모이어티는 번역후 변형으로부터의 분자를 포함한다. 일부 경우에, 번역후 변형의 예는 미리스토일화, 팔미토일화, 이소프레닐화(또는 프레닐화)(예를 들어, 파르네실화 또는 게라닐게라닐화), 글리피화, 아실화(예를 들어, O-아실화, N-아실화, S-아실화), 알킬화(예를 들어, 메틸기 또는 에틸기와 같은 알킬기의 첨가), 아미드화, 글리코실화, 하이드록실화, 요오드화, 뉴클레오타이드 첨가, 산화, 인산화, 석신일화, 황화, 당화, 카바밀화, 글루타밀화, 또는 탈아미드화를 포함한다. 일부 경우에, IL-10은 미리스토일화, 팔미토일화, 이소프레닐화(또는 프레닐화)(예를 들어, 파르네실화 또는 게라닐게라닐화), 글리피화, 아실화(예를 들어, O-아실화, N-아실화, S-아실화), 알킬화(예를 들어, 메틸기 또는 에틸기와 같은 알킬기의 첨가), 아미드화, 글리코실화, 하이드록실화, 요오드화, 뉴클레오타이드 첨가, 산화, 인산화, 석신일화, 황화, 당화, 카바밀화, 글루타밀화, 또는 탈아미드화와 같은 번역후 변형에 의해 변형된다.

[0748] **접합**

[0749] *링커*

[0750] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 IL-10 폴리펩타이드에 접합 모이어티를 접합하거나 결합시키는 데 유용한 작용성 반응기는, 예를 들어 0차 또는 고차의 링커를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 인터류킨에 통합되는 비천연 아미노산은 작용성 반응기를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 본원에 기재된 인터류킨에 통합된 비천연 아미노산과 반응하는 작용성 반응기를 포함한다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 본원에 기재된 인터류킨에 통합된 비천연 아미노산과 반응하는 작용성 반응기를 포함한다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 본원에 기재된 링커(선택적으로 사이토카인 펩타이드에 미리 부착됨)와 반응하는 작용성 반응기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 본원에 기재된 IL-10 폴리펩타이드의 천연 아미노산과 반응하는 반응기를 포함한다. 일부 경우에, 고차 링커는 동종이작용성 링커 또는 이종이작용성 링커와 같은 이작용성 링커를 포함한다. 예시적인 동종이작용성 링커는 Lomant 시약 디티오비스(숙신이미딜프로피오네이트) DSP, 3'3'-디티오비스(술포숙신이미딜 프로피오네이트)(DTSSP), 디숙신이미딜 수버레이트(DSS), 비스(술포숙신이미딜)수버레이트(BS), 디숙신이미딜 타르트레이트(DST), 디술포숙신이미딜 타르트레이트(술포 DST), 에틸렌 글리코비스(숙신이미딜숙시네이트)(EGS), 디숙신이미딜 글루타레이트(DSG), N,N'-디숙신이미딜 카르보네이트(DSC), 디메틸 아디피미데이트(DMA), 디메틸 피멜리미데이트(DMP), 디메틸 수베르이미데이트(DMS), 디메틸-3,3'-디티오비스프로피온이미데이트(DTBP), 1,4-디-(3'-(2'-피리딜디티오)프로피온아미도)부탄(DPDPB), 비스말레이미도헥산(BMH), 예를 들어 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠 또는 1,3-디플루오로-4,6-디니트로벤젠과 같은 아릴 할라이드 함유 화합물(DFDNB), 4,4'-디플루오로-3,3'-디니트로페닐술폰(DFDNPS), 비스-[β-(4-아지도살리실아미도)에틸]디술피드(BASED), 포름알데히드, 글루타르알데히드, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르, 아디프산 디히드라지드, 카보히드라지드, o-톨루이딘, 3,3'-디메틸벤지딘, 벤지딘, α,α'-p-디아미노디페닐, 디요오도-p-자일렌 술폰산, N,N'-에틸렌-비스(요오도아세트아미드) 또는 N,N'-헥사메틸렌-비스(요오도아세트아미드)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0751] 일부 실시형태에서, 이작용성 링커는 이종이작용성 링커를 포함한다. 예시적인 이종이작용성 링커는 아민 반응성 및 설프하이드릴 가교제, 예컨대 N-석신이미딜 3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트(sPDP), 장쇄 N-석신이미딜 3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트(LC-sPDP), 수용성-장쇄 N-석신이미딜 3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트(설포-LC-sPDP), 석신이미딜옥시카르보닐-α-메틸-α-(2-피리딜디티오)톨루엔(sMPT), 설포석신이미딜-6-[α-메틸-

α-(2-피리딜디티오)톨루아미도]헥사노에이트(설포-LC-sMPT), 석신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카복실레이트(sMCC), 설포석신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카복실레이트(설포-sMCC), m-말레이미도벤조일-N-하이드록시석신이미드 에스테르(MB), m-말레이미도벤조일-N-하이드록시설포석신이미드 에스테르(설포-MB), N-석신이미딜(4-요오도아세틸)아미노벤조에이트(sIAB), 설포석신이미딜(4-요오도아세틸)아미노벤조에이트(설포-sIAB), 석신이미딜-4-(p-말레이미도페닐)부티레이트(sMPB), 설포석신이미딜-4-(p-말레이미도페닐)부티레이트(설포-sMPB), N-(γ-말레이미도부티릴옥시)석신이미드 에스테르(GMB), N-(γ-말레이미도부티릴옥시)설포석신이미드 에스테르(설포-GMB), 석신이미딜 6-((요오도아세틸)아미노)헥사노에이트(sIAX), 석신이미딜 6-[6-(((요오도아세틸)아미노)헥사노일)아미노]헥사노에이트(sIAXX), 석신이미딜 4-(((요오도아세틸)아미노)메틸)시클로헥산-1-카복실레이트(sIAC), 석신이미딜 6-((((4-요오도아세틸)아미노)메틸)시클로헥산-1-카르보닐)아미노)헥사노에이트(sIACX), p-니트로페닐 요오도아세테이트(NPIA), 카르보닐 반응성 및 설프하이드릴 반응성 가교제, 예컨대 4-(4-N-말레이미도페닐)부티르산 하이드라지드(MPBH), 4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카복실-하이드라지드-8(M_2C_2H), 3-(2-피리딜디티오)프로피오닐 하이드라지드(PDPH), 아민 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대 N-하이드록시석신이미딜-4-아지도살리실산(NHs-AsA), N-하이드록시설포석신이미딜-4-아지도살리실산(설포-NHs-AsA), 설포석신이미딜-(4-아지도살리실아미도)헥사노에이트(설포-NHs-LC-AsA), 설포석신이미딜-2-(ρ-아지도살리실아미도)에틸-1,3'-디티오프로피오네이트(sAsD), N-하이드록시석신이미딜-4-아지도벤조에이트(HsAB), N-하이드록시설포석신이미딜-4-아지도벤조에이트(설포-HsAB), N-석신이미딜-6-(4'-아지도-2'-니트로페닐아미노)헥사노에이트(sANPAH), 설포석신이미딜-6-(4'-아지도-2'-니트로페닐아미노)헥사노에이트(설포-sANPAH), N-5-아지도-2-니트로벤조일옥시석신이미드(ANB-NO), 설포석신이미딜-2-(m-아지도-o-니트로벤즈아미도)-에틸-1,3'-디티오프로피오네이트(sAND), N-석신이미딜-4(4-아지도페닐)1,3'-디티오프로피오네이트(sADP), N-설포석신이미딜(4-아지도페닐)-1,3'-디티오프로피오네이트(설포-sADP), 설포석신이미딜 4-(ρ-아지도페닐)부티레이트(설포-sAPB), 설포석신이미딜 2-(7-아지도-4-메틸쿠마린-3-아세트아미드)에틸-1,3'-디티오프로피오네이트(sAED), 설포석신이미딜 7-아지도-4-메틸쿠마린-3-아세테이트(설포-sAMCA), ρ-니트로페닐 디아조피루베이트(ρNPDP), ρ-니트로페닐-2-디아조-3,3,3-트리플루오로프로피오네이트(PNP-DTP), 설프하이드릴 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대 1-(ρ-아지도살리실아미도)-4-(요오도아세트아미도)부탄(AsIB), N-[4-(ρ-아지도살리실아미도)부틸]-3'-(2'-피리딜디티오)프로피온아미드(APDP), 벤조페논-4-요오도아세트아미드, 벤조페논-4-말레이미드 카르보닐 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대 ρ-아지도벤조일 하이드라지드(ABH), 카복실레이트 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대 4-(ρ-아지도살리실아미도)부틸아민(AsBA), 및 아르기닌 반응성 및 광반응성 가교제, 예컨대 ρ-아지도페닐글리옥살(APG)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0752] 일부 경우에, 반응성 작용기는 결합 모이어티(예를 들어, 접합 모이어티 또는 IL-10)에 존재하는 친전자기에 반응성인 친핵기를 포함한다. 예시적인 친전자성 기는 카르보닐기, 예컨대 알데하이드, 케톤, 카복실산, 에스테르, 아미드, 에논, 아실 할라이드 또는 산 언하이드라이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응성 작용기는 알데히드이다. 예시적인 친핵성 기는 히드라지드, 옥심, 아미노, 히드라진, 티오세미카바존, 히드라진 카르복실레이트 및 아릴히드라지드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 인터류킨에 통합된 비천연 아미노산은 친전자성 기를 포함한다.

[0753] 일부 실시형태에서, 링커는 절단 가능한 링커이다. 일부 실시형태에서, 절단 가능한 링커는 디펩타이드 링커이다. 일부 실시형태에서, 디펩타이드 링커는 발린-시트룰린(Val-Cit), 페닐알라닌-리신(Phe-Lys), 발린-알라닌(Val-Ala), 및 발린-리신(Val-Lys)이다. 일부 실시형태에서, 디펩타이드 링커는 발린-시트룰린이다.

[0754] 일부 실시형태에서, 링커는 예를 들어 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 또는 그 이상의 아미노산을 포함하는 펩타이드 링커이다. 일부 경우에, 펩타이드 링커는 최대 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 또는 그 이하의 아미노산을 포함한다. 추가의 경우에, 펩타이드 링커는 약 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 또는 50개의 아미노산을 포함한다.

[0755] 일부 실시형태에서, 링커는 자가-희생 링커 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 자가-희생 링커 모이어티는 *p*-아미노벤질 알코올(PAB), *p*-아미노벤지옥시카르보닐(PABC), 또는 이의 유도체 또는 유사체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 디펩타이드 링커 모이어티 및 자가-희생 링커 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 자가-희생 링커 모이어티는 미국 특허 제9089614호 및 WIPO 출원 WO2015038426호에 기재된 것과 같으며, 이들 각각의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0756] 일부 실시형태에서, 절단 가능한 링커는 글루쿠로나이드이다. 일부 실시형태에서, 절단 가능한 링커는 산-절단 가능한 링커이다. 일부 실시형태에서, 산-절단 가능한 링커는 히드라진이다. 일부 실시형태에서, 절단 가능한 링커는 환원성 링커이다.

[0757] 일부 실시형태에서, 링커는 말레이미드 기를 포함한다. 일부 경우에, 말레이미드기는 말레이미드 스페이서로 지칭되기도 한다. 일부 경우에, 말레이미드기는 카프로산을 추가로 포함하여, 말레이미도카프로일(mc)을 형성한다. 일부 경우에, 링커는 말레이미도카프로일(mc)을 포함한다. 일부 경우에, 링커는 말레이미도카프로일(mc)이다. 다른 예에서, 말레이미드기는 상기 기재된 석신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카복실레이트(sMCC) 또는 설포석신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카복실레이트(설포-sMCC)와 같은 말레이미도메틸기를 포함한다.

[0758] 일부 실시형태에서, 말레이미드 기는 자가-안정화 말레이미드이다. 일부 경우에, 자기-안정화 말레이미드는 말레이미드에 인접한 염기성 아미노기를 통합하기 위해 디아미노프로피온산(DPR)을 사용하여 티오석신이미드 고리 가수분해의 분자내 촉매작용을 제공함으로써, 레트로-마이클(retro-Michael) 반응을 통해 제거 반응을 겪는 말레이미드를 제거한다. 일부 경우에, 자가-안정화 말레이미드는 문헌[Lyon, *et al.*, "Self-hydrolyzing maleimides improve the stability and pharmacological properties of antibody-drug conjugates," *Nat. Biotechnol.* **32**(10):1059-1062 (2014)]에 기재된 말레이미드기이며, 본 개시내용은 참조로서 본원에 포함된다. 일부 경우에, 링커는 자기-안정화 말레이미드를 포함한다. 일부 경우에, 링커는 자가-안정화 말레이미드이다.

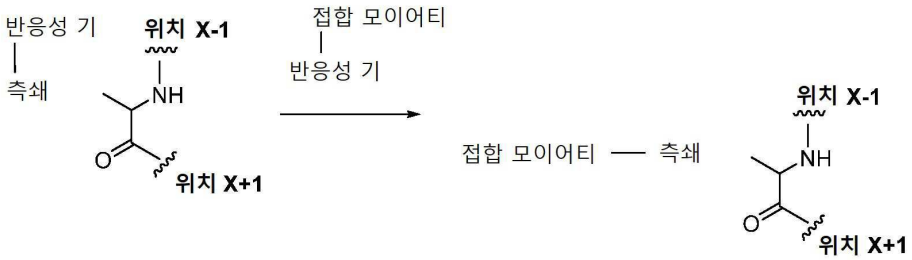
[0759] *접합 화학*

[0760] 다양한 접합 반응을 사용하여 링커, 접합 모이어티, 및 본원에 기재된 사이토카인 펩타이드 내에 혼입된 비천연 아미노산을 접합한다. 이러한 접합 반응은 대개 "생물직교" 반응과 같은 수성 조건에 적합하다. 일부 실시형태에서, 접합 반응은 촉매와 같은 화학 시약; 광; 또는 링커, 접합 모이어티, 또는 비천연 아미노산에서 발견되는 반응성 화학 기에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 접합 반응은 효소에 의해 매개된다. 일부 실시형태에서, 본원에 사용된 접합 반응은 문헌[Gong, Y., Pan, L. Tett. Lett. 2015, 56, 2123]에 기재되어 있으며, 본 개시내용은 참조로서 본원에 포함된다. 일부 실시형태에서, 본원에 사용된 접합 반응은 문헌[Chen, X.; Wu. Y-W. Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 5417]에 기재되어 있으며, 본 개시내용은 참조로서 본원에 포함된다.

[0761] 본원에 기재된 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 접합 반응은 1,3-쌍극 고리화첨가 반응을 포함한다. 일부 실시형태에서, 1,3-쌍극 고리화첨가 반응은 아지드와 포스핀의 반응("클릭" 반응)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 접합 반응은 구리에 의해 촉매된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 접합 반응은 트리아졸을 통해 부착된 링커 또는 접합 모이어티를 포함하는 사이토카인 펩타이드를 생성한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 접합 반응은 아지드와 변형된 올레핀의 반응을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 접합 반응은 아지드와 변형된 알킨의 반응을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 접합 반응은 아지드와 사이클로알킨, 예를 들어 DBCO의 반응을 포함한다.

[0762] 본원에 기재된 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 접합 반응은 반응식 1에 개략된 반응을 포함한다:

[0763] **[반응식 1]**

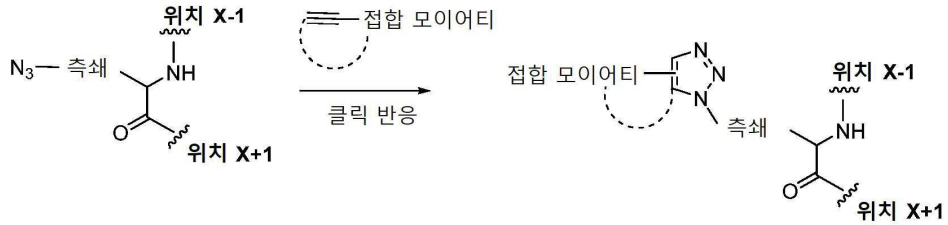


[0764]

[0765] 여기서, X는, 서열번호 3 내지 10 중 어느 하나에서와 같이, 비천연 아미노산을 포함하는 IL-10 접합체에서의 위치이다. 일부 실시형태에서, 접합 모이어티는 수용성 중합체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응기는 알킨 또는 아지드를 포함한다.

[0766] 본원에 기재된 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 접합 반응은 반응식 2에 개략된 반응을 포함한다:

[0767] [반응식 2]

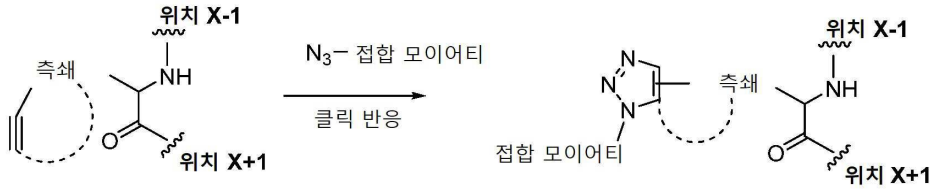


[0768]

[0769] 여기서, X는, 서열번호 3 내지 10 중 어느 하나에서와 같이, 비천연 아미노산을 포함하는 IL-10 접합체에서의 위치이다.

[0770] 본원에 기재된 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 접합 반응은 반응식 3에 개략된 반응을 포함한다:

[0771] [반응식 3]

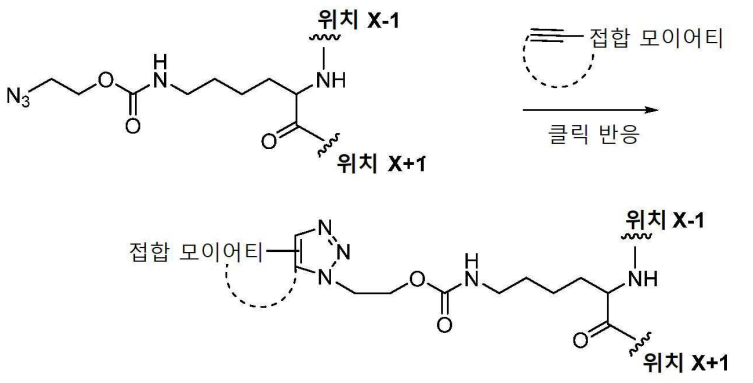


[0772]

[0773] 여기서, X는, 서열번호 3 내지 10 중 어느 하나에서와 같이, 비천연 아미노산을 포함하는 IL-10 접합체에서의 위치이다.

[0774] 본원에 기재된 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 접합 반응은 반응식 4에 개략된 반응을 포함한다:

[0775] [반응식 4]

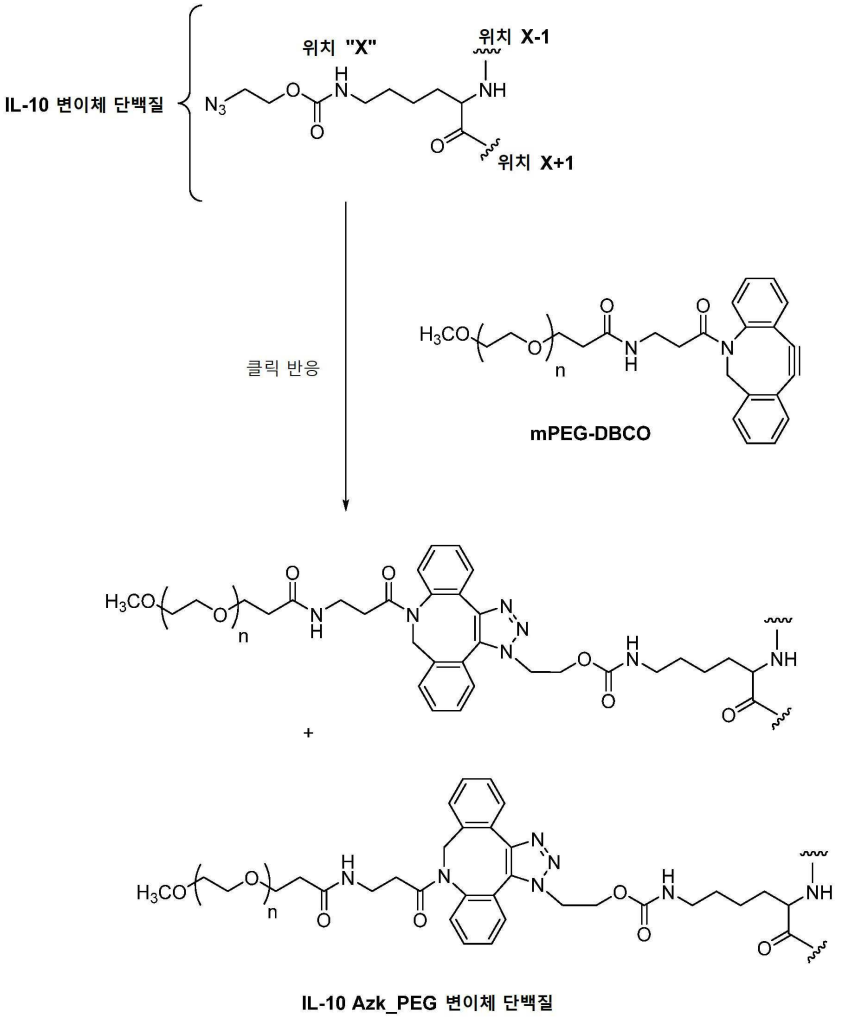


[0776]

[0777] 여기서, X는, 서열번호 3 내지 10 중 어느 하나에서와 같이, 비천연 아미노산을 포함하는 IL-10 접합체에서의 위치이다.

[0778] 본원에 기재된 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 접합 반응은 아지드 모이어티, 예컨대 *Nε*-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신(AzK)로부터 유도된 아미노산 잔기를 함유하는 단백질에 포함된 것과, 변형된 사이클로알킨, 예컨대 디벤조사이클로옥틴 기를 포함하는 화학적 모이어티인 DBCO로부터 유도된 것 사이의 고리화첨가 반응을 포함한다. DBCO 모이어티를 포함하는 PEG 기는 구매가능하거나, 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예시적인 반응은 반응식 5a-b 및 6a-b에 도시되어 있다.

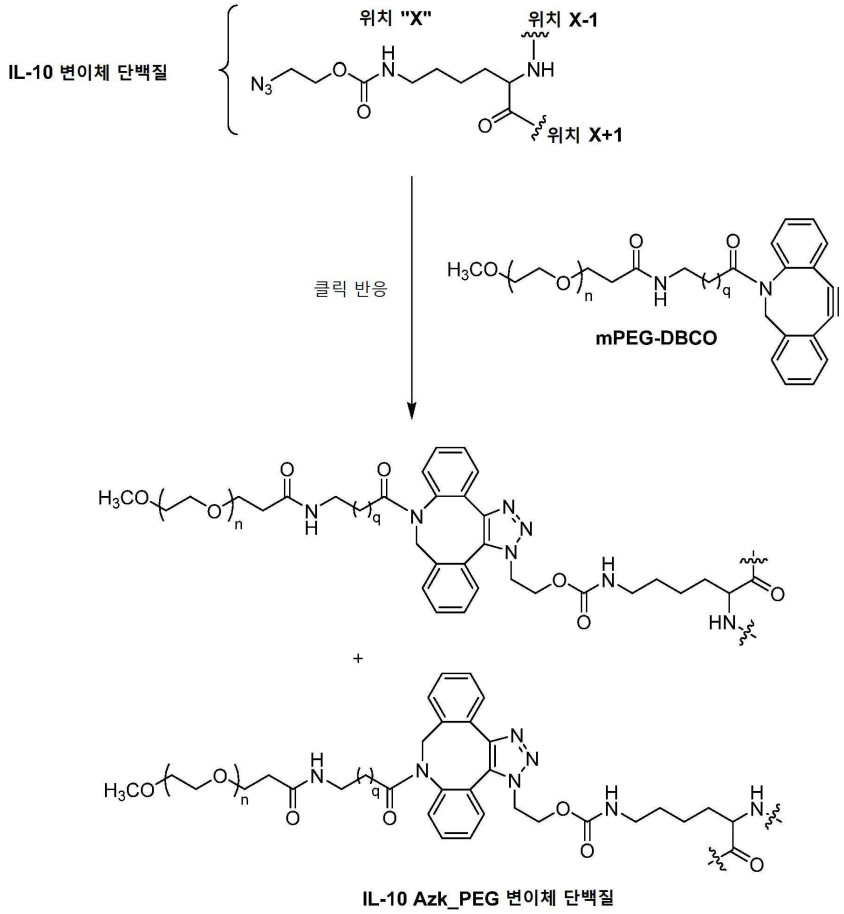
[0779] [반응식 5a]



IL-10 Azk_PEG 변이체 단백질

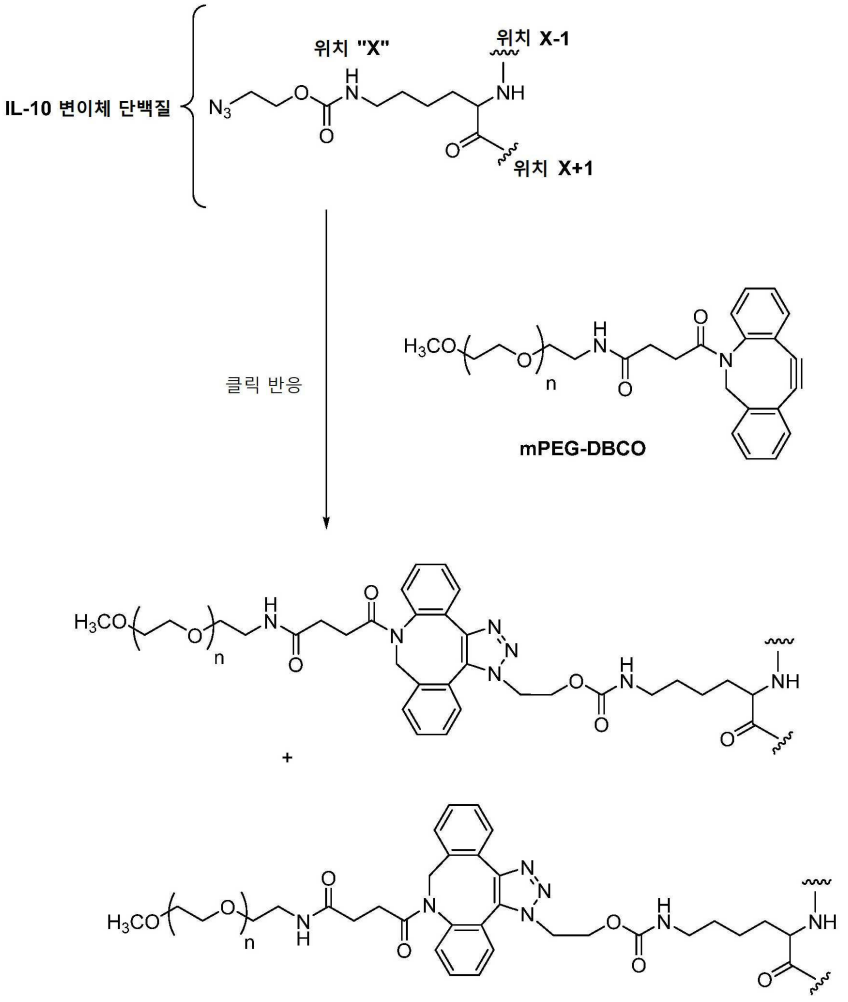
[0780]

[0781] [반응식 5b]



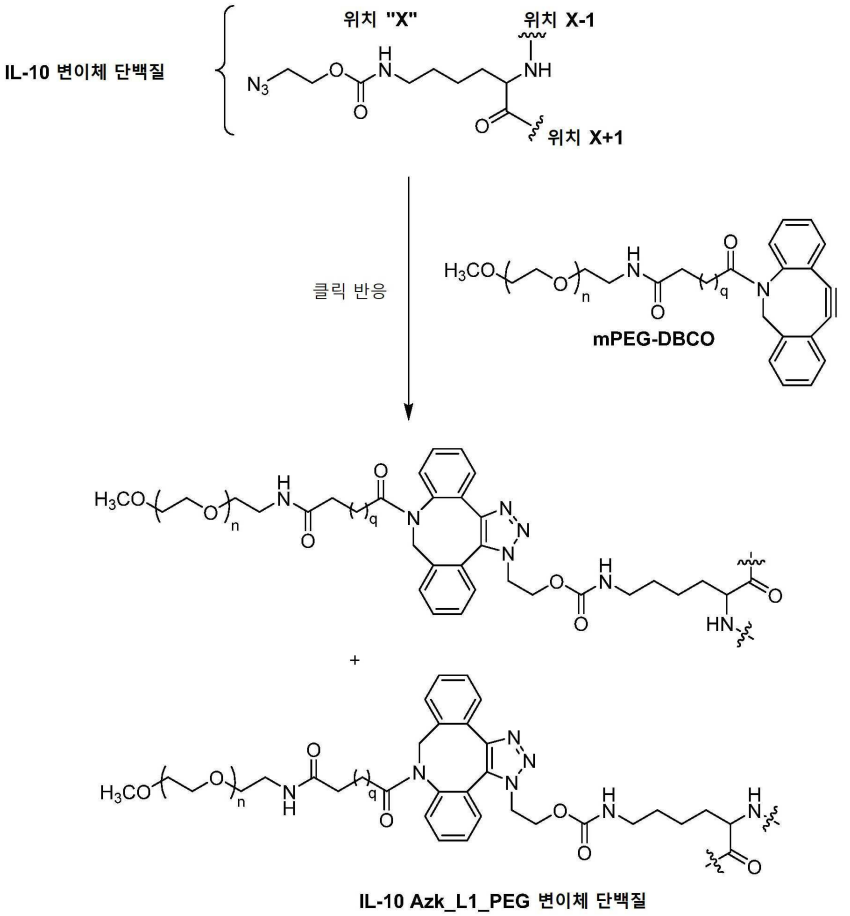
[0782]

[0783] [반응식 6a]



[0784]

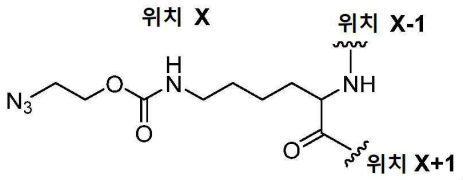
[0785] [반응식 6b]



[0786]

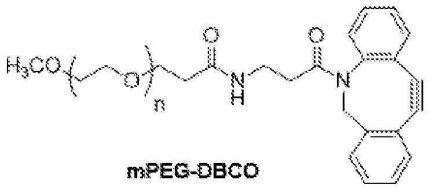
[0787] 본원에 기재된 클릭 반응과 같은 접합 반응은 단일 위치이성질체, 또는 위치이성질체들의 혼합물을 생성할 수 있다. 일부 경우에, 위치이성질체들의 비는 약 1:1이다. 일부 경우에, 위치이성질체들의 비는 약 2:1이다. 일부 경우에, 위치이성질체들의 비는 약 1.5:1이다. 일부 경우에, 위치이성질체들의 비는 약 1.2:1이다. 일부 경우에, 위치이성질체들의 비는 약 1.1:1이다. 일부 경우에, 위치이성질체들의 비는 1:1보다 크다.

[0788] 일 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 IL-10 접합체를 제조하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 화학식

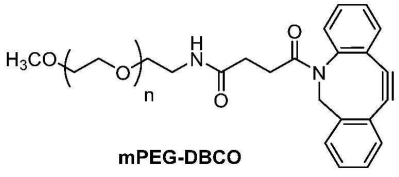


[0789] 의 비천연 아미노산을 포함하는 IL-10 폴리펩타이드를 반응시켜 IL-10 접합체를 생성하는 단계를 포함하며,

[0790] 상기 IL-10 폴리펩타이드는 IL-10 폴리펩타이드에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 비천연 아미노산으로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하며, 위치 X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며, 위치 X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며, 위치 X는 비천연 아미노산이 식



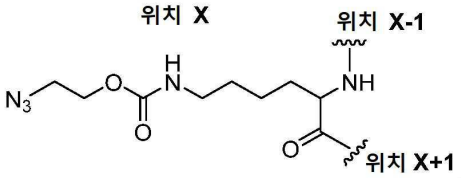
[0791] 또는



의 mPEG-DBCO로 치환된 아미노산의 위치를 나타내며,

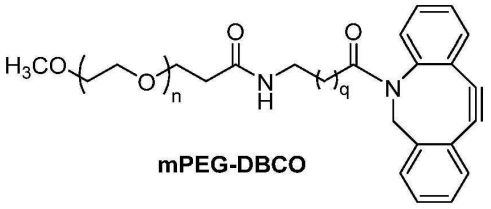
[0792] n은 mPEG-DBCO이 약 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 또는 60 kDa의 분자량을 갖는 PEG를 포함하도록 하는 값이다.

[0793] 추가의 양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 IL-10 접합체를 제조하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은

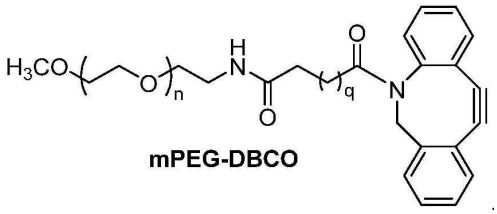


[0794] 화학식 의 비천연 아미노산을 포함하는 IL-10 폴리펩타이드를 반응시켜 IL-10 접합체를 생성하는 단계를 포함하며,

[0795] 상기 IL-10 폴리펩타이드는 IL-10 폴리펩타이드에서의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 비천연 아미노산으로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하며, 위치 X-1은 선행하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며, 위치 X+1은 후속하는 아미노산 잔기에 대한 부착점을 나타내며, 위치 X는 비천연 아미노산이 식



[0796] 또는



의 mPEG-DBCO로 치환된 아미노산의 위치를 나타내며,

[0797] n은 mPEG-DBCO이 약 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 또는 60 kDa의 분자량을 갖는 PEG를 포함하도록 하는 값이다.

[0798] **IL-10 폴리펩타이드 생산**

[0799] 일부 경우에, 천연 아미노산 돌연변이 또는 비천연 아미노산 돌연변이를 포함하는 본원에 기재된 IL-10 접합체는 재조합으로 생성되거나 화학적으로 합성된다. 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10 접합체는, 예를 들어 숙주 세포 시스템에 의해 또는 무세포 시스템에서, 재조합으로 생성된다.

[0800] 일부 경우에, IL-10 접합체는 숙주 세포 시스템을 통해 재조합으로 생성된다. 일부 경우에, 숙주 세포는 진핵 세포(예를 들어, 포유류 세포, 곤충 세포, 효모 세포, 또는 식물 세포) 또는 원핵 세포(예를 들어, 그람 양성 박테리아 또는 그람 음성 박테리아)이다. 일부 경우에, 진핵 숙주 세포는 포유류 숙주 세포이다. 일부 경우에, 포유류 숙주 세포는 안정한 세포주이거나, 관심 유전 물질을 자신의 게놈에 통합하고 여러 세대의 세포 분열 후 유전 물질의 산물을 발현하는 능력을 가진 세포주이다. 다른 경우에, 포유류 숙주 세포는 일시적 세포주이거나, 관심 유전 물질을 자신의 게놈에 통합하지 않고 여러 세대의 세포 분열 후 유전 물질의 산물을 발현하는 능력이 없는 세포주이다.

[0801] 예시적인 포유류 숙주 세포는 293T 세포주, 293A 세포주, 293FT 세포주, 293F 세포, 293 H 세포, A549 세포, MDCK 세포, CHO DG44 세포, CHO-S 세포, CHO-K1 세포, Expi293F™ 세포, Flp-In™ T-REx™ 293 세포주, Flp-In™-293 세포주, Flp-In™-3T3 세포주, Flp-In™-BHK 세포주, Flp-In™-CHO 세포주, Flp-In™-CV-1 세포주, Flp-In™-Jurkat 세포주, FreeStyle™ 293-F 세포, FreeStyle™ CHO-S 세포, GripTite™ 293 MSR 세포주, GS-CHO 세포주, HepaRG™ 세포, T-REx™ Jurkat 세포주, Per.C6 세포, T-REx™-293 세포주, T-REx™-CHO 세포주, 및 T-REx™-HeLa 세포주를 포함한다.

[0802] 일부 실시형태에서, 진핵 숙주 세포는 곤충 숙주 세포이다. 예시적인 곤충 숙주 세포는 *Drosophila* S2 세포, Sf9 세포, Sf21 세포, High Five™ 세포, 및 expreSF+® 세포를 포함한다.

[0803] 일부 실시형태에서, 진핵 숙주 세포는 효모 숙주 세포이다. 예시적인 효모 숙주 세포는 GS115, KM71H, SMD1168, SMD1168H, 및 X-33과 같은 *피키아 파스토리스*(Pichia pastoris)(*K. phaffii*)효모 균주, 및 INVSc1과 같은 *사카로마이세스 세레비지애*(*Saccharomyces cerevisiae*) 효모 균주를 포함한다.

[0804] 일부 실시형태에서, 진핵 숙주 세포는 식물 숙주 세포이다. 일부 경우에, 식물 세포는 조류의 세포를 포함한다.

예시적인 식물 세포주는 *클라미도모나스 레인하티(Chlamydomonas reinhardtii)* 137c 또는 *시네초코쿠스 엘롱가투스(Synechococcus elongatus)* PPC 7942로부터의 주를 포함한다.

[0805] 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 원핵 숙주 세포이다. 예시적인 원핵 숙주 세포는 BL21, Mach1™, DH10B™, TOP10, DH5α, DH10Bac™, OmniMax™, MegaX™, DH12S™, INV110, TOP10F', INVαF, TOP10/P3, ccdB Survival, PIR1, PIR2, Stbl2™, Stbl3™, 또는 Stbl4™를 포함한다.

[0806] 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10 폴리펩타이드의 생산에 적합한 폴리핵산 분자 또는 벡터는 진핵생물 또는 원핵생물 원천으로부터 유래된 임의의 적합한 벡터를 포함한다. 예시적인 다중핵산 분자 또는 벡터는 박테리아(예를 들어, *이. 콜라이*), 곤충, 효모(예를 들어, *피치아 파스토리스*, *코마가텔라 파피(K. phaffii)*), 조류 또는 포유류 원천으로부터의 벡터를 포함한다. 박테리아 벡터는, 예를 들어 pACYC177, pASK75, pBAD 벡터 시리즈, pBADM 벡터 시리즈, pET 벡터 시리즈, pETM 벡터 시리즈, pGEX 벡터 시리즈, pHAT, pHAT2, pMal-c2, pMal-p2, pQE 벡터 시리즈, pRSET A, pRSET B, pRSET C, pTrcHis2 시리즈, pZA31-Luc, pZE21-MCS-1, pFLAG ATS, pFLAG CTS, pFLAG MAC, pFLAG Shift-12c, pTAC-MAT-1, pFLAG CTC, 또는 pTAC-MAT-2를 포함한다.

[0807] 곤충 벡터는 예를 들어 pFastBac1, pFastBac DUAL, pFastBac ET, pFastBac HTa, pFastBac HTb, pFastBac HTc, pFastBac M30a, pFastBact M30b, pFastBac, M30c, pVL1392, pVL1393, pVL1393 M10, pVL1393 M11, pVL1393 M12, FLAG 벡터, 예컨대 pPolh-FLAG1 또는 pPolh-MAT 2, 또는 MAT 벡터, 예컨대 pPolh-MAT1 또는 pPolh-MAT2를 포함한다.

[0808] 효모 벡터는 예를 들어 Gateway® pDEST™ 14 벡터, Gateway® pDEST™ 15 벡터, Gateway® pDEST™ 17 벡터, Gateway® pDEST™ 24 벡터, Gateway® pYES-DEST52 벡터, pBAD-DEST49 Gateway® 목표 벡터, pAO815 *Pichia* 벡터, pFLD1 *피키아 파스토리스*(Pichia pastoris)(K. phaffii) 벡터, pGAPZA, B, & C *피키아 파스토리스*(Pichia pastoris)(K. phaffii) 벡터, pPIC3.5K *Pichia* 벡터, pPIC6 A, B, & C *Pichia* 벡터, pPIC9K *Pichia* 벡터, pTEF1/Zeo, pYES2 효모 벡터, pYES2/CT 효모 벡터, pYES2/NT A, B, & C 효모 벡터, 또는 pYES3/CT 효모 벡터를 포함한다.

[0809] 조류 벡터는 예를 들어 pChlamy-4 벡터 또는 MCS 벡터를 포함한다.

[0810] 포유류 벡터는 예를 들어 일시적 발현 벡터 또는 안정한 발현 벡터를 포함한다. 예시적인 포유류 일시적 발현 벡터는 p3xFLAG-CMV 8, pFLAG-Myc-CMV 19, pFLAG-Myc-CMV 23, pFLAG-CMV 2, pFLAG-CMV 6a,b,c, pFLAG-CMV 5.1, pFLAG-CMV 5a,b,c, p3xFLAG-CMV 7.1, pFLAG-CMV 20, p3xFLAG-Myc-CMV 24, pCMV-FLAG-MAT1, pCMV-FLAG-MAT2, pBICEP-CMV 3 또는 pBICEP-CMV 4를 포함한다. 예시적인 포유류 안정한 발현 벡터는 pFLAG-CMV 3, p3xFLAG-CMV 9, p3xFLAG-CMV 13, pFLAG-Myc-CMV 21, p3xFLAG-Myc-CMV 25, pFLAG-CMV 4, p3xFLAG-CMV 10, p3xFLAG-CMV 14, pFLAG-Myc-CMV 22, p3xFLAG-Myc-CMV 26, pBICEP-CMV 1 또는 pBICEP-CMV 2를 포함한다.

[0811] 일부 경우에, 본원에 기재된 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드의 생산을 위해 무세포 시스템이 사용된다. 일부 경우에, 무세포 시스템은 세포로부터의 세포질 및/또는 핵 성분의 혼합물을 포함하고, 시험관 내 핵산 합성에 적합하다. 일부 경우에, 무세포 시스템은 원핵 세포 성분을 사용한다. 다른 경우에, 무세포 시스템은 진핵 세포 성분을 사용한다. 핵산 합성은 예를 들어 초파리 세포, 제노프스 알, 고세균, 또는 HeLa 세포에 기초한 무세포 시스템에서 얻어진다. 예시적인 무세포 시스템은 *이. 콜라이* S30 추출 시스템, *이. 콜라이* T7 S30 시스템, 또는 PURExpress®, XpressCF, 및 XpressCF+를 포함한다.

[0812] 무세포 번역 시스템은 플라스미드, mRNA, DNA, tRNAs, 신테타아제, 방출 인자, 리보솜, 샤페론 단백질, 번역 개시 및 신장 인자, 천연 및/또는 비천연 아미노산과 같은 성분, 및/또는 단백질 발현에 사용되는 기타 성분을 다양하게 포함한다. 이러한 성분은 수율 향상, 합성 속도 증가, 단백질 산물 신뢰도 증가, 또는 비천연 아미노산 통합을 위해 필요에 따라 변형된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 사이토카인은 US 8,778,631; US 2017/0283469; US 2018/0051065; US 2014/0315245; 또는 US 8,778,631에 기재된 무세포 번역 시스템을 사용하여 합성되며, 이들 각각의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시형태에서, 무세포 번역 시스템은 변형된 방출 인자, 또는 심지어 시스템으로부터의 하나 이상의 방출 인자의 제거를 포함한다. 일부 실시형태에서, 무세포 번역 시스템은 감소된 프로테아제 농도를 포함한다. 일부 실시형태에서, 무세포 번역 시스템은 비천연 아미노산을 코딩하는 데 사용되는 재할당된 코돈을 갖는 변형된 tRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산의 통합을 위한 본원에 기재된 신테타아제는 무세포 번역 시스템에 사용된다. 일부 실시형태에서, tRNA는 무세포 번역 시스템에 첨가되기 전에 효소적 또는 화학적 방법을 사용하여 비천연 아미노산으로 예비로딩된다. 일부 실시형태에서, 무세포 번역 시스템을 위한 성분은 변형된 유기체, 예컨대 변형된 박테리아, 효모, 또

는 기타 유기체로부터 얻어진다.

[0813] 일부 실시형태에서, 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드는 발현 숙주 시스템을 통해 또는 무세포 시스템을 통해 원형으로 재배치된 형태로 생성된다.

[0814] *비천연 아미노산을 포함하는 IL-10 폴리펩타이드의 생산*

[0815] 직교성 또는 확장된 유전 코드가 본 개시내용에 사용될 수 있으며, 여기서 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드의 핵산 서열에 존재하는 하나 이상의 특정 코돈은 비천연 아미노산을 암호화하도록 할당되어 직교성 tRNA 신테타아제/tRNA 쌍을 사용하여 사이토카인(예를 들어, IL-10)에 유전적으로 혼입될 수 있다. 직교성 tRNA 신테타아제/tRNA 쌍은 tRNA를 비천연 아미노산으로 하전시킬 수 있고, 코돈에 반응하여 비천연 아미노산을 폴리펩타이드 사슬에 통합시킬 수 있다.

[0816] 일부 실시형태에서, 코돈이 비천연 아미노산을 암호화하는 코돈으로 치환된 서열번호 76의 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 제공된다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드가 비천연 아미노산을 암호화하는 코돈을 포함하고, 선택적으로 T 잔기가 U 잔기로 대체된, 서열번호 76에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 제공된다. 폴리뉴클레오타이드는 본원에 기재된 비천연 아미노산을 포함하는 IL-10 서열 중 어느 하나를 암호화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 서열은 서열번호 76에 대해 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 동일성을 갖는다. 폴리뉴클레오타이드는 DNA, 예컨대 플라스미드, 발현 벡터, 또는 통합된 발현 작제물일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 RNA, 예컨대 mRNA일 수 있다.

[0817] 일부 경우에, 코돈은 코돈 앰버, 오커, 오팔, 또는 쿼드러플렛 코돈이다. 일부 경우에, 코돈은 비천연 아미노산을 운반하는 데 사용될 직교성 tRNA에 해당한다. 일부 경우에, 코돈은 앰버이다. 다른 경우에, 코돈은 직교성 코돈이다.

[0818] 일부 경우에, 코돈은 직교성 리보솜 리보-Q1에 의해 디코딩될 수 있는 쿼드러플렛 코돈이다. 일부 경우에, 쿼드러플렛 코돈은 문헌[Neumann, *et al.*, "Encoding multiple unnatural amino acids via evolution of a quadruplet-decoding ribosome," *Nature*, **464**(7287): 441444 (2010)]에 예시되어 있으며, 이는 본원에 참고로 포함된다.

[0819] 일부 경우에, 본 개시내용에 사용되는 코돈은 재코딩된 코돈, 예를 들어 대체 코돈으로 대체된 동의 코돈 또는 희귀 코돈이다. 일부 경우에, 재코딩된 코돈은 문헌[Napolitano, *et al.*, "Emergent rules for codon choice elucidated by editing rare arginine codons in *Escherichia coli*," *PNAS*, **113**(38): E5588-5597 (2016)]에 기재되어 있으며, 이는 본원에 참고로 포함된다. 일부 경우에, 재코딩된 코돈은 문헌[Ostrov *et al.*, "Design, synthesis, and testing toward a 57-codon genome," *Science* **353**(6301): 819-822 (2016)]에 기재되어 있으며, 이는 본원에 참고로 포함된다.

[0820] 일부 경우에, 비천연 핵산이 사용되어 하나 이상의 비천연 아미노산이 사이토카인(예를 들어, IL-10)에 혼입된다. 예시적인 비천연 핵산은 우라실-5-일, 하이포잔틴-9-일(I), 2-아미노아데닌-9-일, 5-메틸시토신(5-me-C), 5-히드록시메틸 시토신, 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-메틸 및 기타 알킬 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-프로필 및 기타 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실 및 시토신, 5-프로피닐 우라실 및 시토신, 6-아조 우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-히드록실 및 기타 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 구체적으로 5-브로모, 5-트리플루오로메틸 및 기타 5-치환된 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-데아자구아닌 및 7-데아자아데닌, 및 3-데아자구아닌 및 3-데아자아데닌을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 비천연 핵산, 예컨대 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2 치환된 퓨린, N-6 치환된 퓨린, O-6 치환된 퓨린, 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실, 5-프로피닐시토신, 5-메틸시토신, 듀플렉스 형성의 안정성을 증가시키는 것, 보편적 핵산, 소수성 핵산, 무차별 핵산, 크기 확대된 핵산, 플루오르화 핵산, 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 06 치환된 퓨린, 예를 들어 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신. 5-메틸시토신(5-me-C), 5-히드록시메틸 시토신, 잔틴, 하이포잔틴, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-메틸, 기타 알킬 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-프로필 및 기타 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실, 5-할로시토신, 5-프로피닐(-C≡C-CH_3) 우라실, 5-프로피닐 시토신, 피리미딘 핵산의 기타 알키닐 유도체, 6-아조 우라실, 6-아조 시토신, 6-아조 티민, 5-우라실(슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티올, 8-티오알킬, 8-히드록실 및 기타 8-치환 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 구체적으로 5-브로모, 5-트리플루오로메틸, 기타 5-치환 우라실 및 시토신, 7-

메틸구아닌, 7-메틸아데닌, 2-F-아데닌, 2-아미노-아데닌, 8-아자구아닌, 8-아자아데닌, 7-데아자구아닌, 7-데아자아데닌, 3-데아자구아닌, 3-데아자아데닌, 삼환식 피리미딘, 페녹사진 시티딘([5,4-b][1,4]벤족사진-2(3H)-온), 페노티아진 시티딘(1H-피리미도[5,4-b][1,4]벤조티아진-2(3H)-온), G-클램프, 페녹사진 시티딘(예를 들어 9-(2-아미노에톡시)-H-피리미도[5,4-b][1,4]벤족사진-2(3H)-온), 카르바졸 시티딘(2H-피리미도[4,5-b]인돌-2-온), 피리도인돌 시티딘(H-피리도[3',2':4,5]피롤로[2,3-d]피리미딘-2-온), 퓨린 또는 피리미딘 염기가 다른 복소환으로 대체된 것, 7-데아자-아데닌, 7-데아자구아노신, 2-아미노피리딘, 2-피리돈, 아자시토신, 5-브로모시토신, 브로모우라실, 5-클로로시토신, 염소화 시토신, 사이클로시토신, 시토신 아라비노사이드, 5-플루오로시토신, 플루오로피리미딘, 플루오로우라실, 5,6-디히드로시토신, 5-요오도시토신, 히드록시우레아, 요오도우라실, 5-니트로시토신, 5-브로모우라실, 5-클로로우라실, 5-플루오로우라실, 및 5-요오도우라실, 2-아미노-아데닌, 6-티오-구아닌, 2-티오-티민, 4-티오-티민, 5-프로피닐-우라실, 4-티오-우라실, N4-에틸시토신, 7-데아자구아닌, 7-데아자-8-아자구아닌, 5-히드록시시토신, 2'-데옥시우리딘, 2-아미노-2'-데옥시아데노신, 및 미국 특허 제3,687,808호; 미국 특허 제4,845,205호; 미국 특허 제4,910,300호; 미국 특허 제4,948,882호; 미국 특허 제5,093,232호; 미국 특허 제5,130,302호; 미국 특허 제5,134,066호; 미국 특허 제5,175,273호; 미국 특허 제5,367,066호; 미국 특허 제5,432,272호; 미국 특허 제5,457,187호; 미국 특허 제5,459,255호; 미국 특허 제5,484,908호; 미국 특허 제5,502,177호; 미국 특허 제5,525,711호; 미국 특허 제5,552,540호; 미국 특허 제5,587,469호; 미국 특허 제5,594,121호; 미국 특허 제5,596,091호; 미국 특허 제5,614,617호; 미국 특허 제5,645,985호; 미국 특허 제5,681,941호; 미국 특허 제5,750,692호; 미국 특허 제5,763,588호; 미국 특허 제5,830,653호 및 미국 특허 제6,005,096호; 국제 공개 제99/62923호; 문헌[Kandimalla et al., (2001) Bioorg. Med. Chem. 9:807813]; 문헌[The Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858- 859]; 문헌[Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613]; 및 문헌[Sanghvi, Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke and Lebleu Eds., CRC Press, 1993, 273288]에 기재된 것이며, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다. 추가의 염기 변형은 예를 들어 미국 특허 제 3,687,808호; 문헌[Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613]; 및 문헌[Sanghvi, Chapter 15, Antisense Research and Applications, pages 289302, Crooke and Lebleu ed., CRC Press, 1993]에서 발견될 수 있으며, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다.

[0821] 다양한 헤테로시클릭 염기 및 다양한 당 모이어티(및 당 유사체)를 포함하는 비천연 핵산은 당업계에서 이용 가능하고, 일부 경우에 핵산은 자연 발생 핵산의 주요 5가지 염기 성분 이외의 하나 또는 여러 헤테로시클릭 염기를 포함한다. 예를 들어, 일부 경우에 복소환식 염기는 우라실-5-일, 시토신-5-일, 아데닌-7-일, 아데닌-8-일, 구아닌-7-일, 구아닌-8-일, 4-아미노피롤로 [2.3-d] 피리미딘-5-일, 2-아미노-4-옥소피롤로 [2, 3-d] 피리미딘-5-일, 2-아미노-4-옥소피롤로 [2.3-d] 피리미딘-3-일 기를 포함하며, 여기서 퓨린은 9-위치를 통하여, 피리미딘은 1-위치를 통하여, 피롤로피리미딘은 7-위치를 통하여, 그리고 피라졸로피리미딘은 1-위치를 통하여 핵산의 당 모이어티에 부착된다.

[0822] 일부 실시형태에서, 뉴클레오타이드 유사체는 또한 포스페이트 모이어티에서 변형된다. 변형된 포스페이트 모이어티는 2개의 뉴클레오타이드 사이의 연결에서 변형을 갖는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않으며, 예를 들어 포스포로티오에이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 메틸 및 다른 알킬 포스포네이트, 예를 들어 3'-알킬렌 포스포네이트 및 키랄 포스포네이트, 포스피네이트, 포스포르아미데이트, 예를 들어 3'-아미노 포스포르아미데이트 및 아미노알킬포스포르아미데이트, 티오노포스포르아미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르 및 보라노포스페이트를 함유한다. 2개의 뉴클레오타이드 사이의 이러한 포스페이트 또는 변형된 포스페이트 연결은 3'-5' 연결 또는 2'-5' 연결을 통한 것이며, 연결은 3'-5'에서 5'-3', 또는 2'-5'에서 5'-2'와 같은 반전 극성을 포함하는 것으로 이해된다. 다양한 염, 혼합염 및 유리산 형태가 또한 포함된다. 다수의 미국 특허는 변형된 포스페이트를 함유하는 뉴클레오타이드의 제조 및 사용 방법을 교시하며, 3,687,808호; 4,469,863호; 4,476,301호; 5,023,243호; 5,177,196호; 5,188,897호; 5,264,423호; 5,276,019호; 5,278,302호; 5,286,717호; 5,321,131호; 5,399,676호; 5,405,939호; 5,453,496호; 5,455,233호; 5,466,677호; 5,476,925호; 5,519,126호; 5,536,821호; 5,541,306호; 5,550,111호; 5,563,253호; 5,571,799호; 5,587,361호; 및 5,625,050호를 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, 이들 각각의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0823] 일부 실시형태에서, 비천연 핵산은 2',3'-디데옥시-2',3'-디데히드로-뉴클레오시드(PCT/US2002/006460), 5'-치환된 DNA 및 RNA 유도체(PCT/US2011/033961; 문헌[Saha et al., J. Org Chem., 1995, 60, 788789]; 문헌[Wang

et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, 9, 885890]; 및 문헌[Mikhailov et al., Nucleosides & Nucleotides, 1991, 10(13), 339343]; 문헌[Leonid et al., 1995, 14(35), 901905]; 및 문헌[Eppacher et al., Helvetica Chimica Acta, 2004, 87, 30043020]; PCT/JP2000/004720; PCT/JP2003/002342; PCT/JP2004/013216; PCT/JP2005/020435; PCT/JP2006/315479; PCT/JP2006/324484; PCT/JP2009/056718; PCT/JP2010/067560), 또는 변형된 염기를 갖는 모노포스페이트로서 제조된 5'-치환된 단량체(문헌[Wang et al., Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids, 2004, 23 (1 & 2), 317-337])를 포함하며, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다.

[0824] 일부 실시형태에서, 비천연 핵산은 당 고리의 5'-위치 및 2'-위치에서의 변형(PCT/US94/02993), 예컨대 5'-CH_2-치환 2'-O-보호 뉴클레오시드(문헌[Wu et al., Helvetica Chimica Acta, 2000, 83, 11271143] 및 문헌[Wu et al., Bioconjugate Chem. 1999, 10, 921-924])를 포함한다. 일부 경우에, 비천연 핵산은 아미드 연결된 뉴클레오사이드 이합체가 올리고뉴클레오타이드로 혼입되는 것을 위하여 제조된 것을 포함하며, 여기서 이합체에서 3' 연결된 뉴클레오사이드(5'→3')는 2'-OCH_3 및 5'-(S)-CH_3을 포함한다(문헌[Mesmaeker et al., Synlett, 1997, 1287-1290]). 비천연 핵산은 2'-치환 5'-CH_2(또는 O) 변형 뉴클레오시드를 포함할 수 있다(PCT/US92/01020). 비천연 핵산은 5'-메틸렌포스포네이트 DNA 및 RNA 단량체 및 이량체를 포함할 수 있다(문헌[Bohringer et al., Tet. Lett., 1993, 34, 2723-2726]; 문헌[Collingwood et al., Synlett, 1995, 7, 703-705]; 및 문헌[Hutter et al., Helvetica Chimica Acta, 2002, 85, 2777-2806]). 비천연 핵산은 2'-치환을 갖는 5'-포스포네이트 단량체(US2006/0074035) 및 기타 변형된 5'-포스포네이트 단량체(WO1997/35869)를 포함할 수 있다. 비천연 핵산은 5'-변형된 메틸렌포스포네이트 단량체를 포함할 수 있다(유럽특허 EP614907 및 유럽특허 EP629633). 비천연 핵산은 5' 및/또는 6'-위치에 하이드록실 기를 포함하는 5' 또는 6'-포스포네이트 리보뉴클레오시드의 유사체를 포함할 수 있다(문헌[Chen et al., Phosphorus, Sulfur and Silicon, 2002, 777, 17831786]; 문헌[Jung et al., Bioorg. Med. Chem., 2000, 8, 2501-2509]; 문헌[Gallier et al., Eur. J. Org. Chem., 2007, 925-933]; 및 문헌[Hampton et al., J. Med. Chem., 1976, 19(8), 1029-1033]). 비천연 핵산은 5'-포스페이트기를 갖는 5'-포스포네이트 데옥시리보뉴클레오시드 단량체 및 이량체를 포함할 수 있다(문헌[Nawrot et al., Oligonucleotides, 2006, 16(1), 68-82]). 비천연 핵산은 6'-포스포네이트 기를 갖는 뉴클레오시드를 포함할 수 있으며, 여기서, 5' 및/또는 6'-위치는 비치환되거나 티오-tert-부틸 기($SC(CH_3)_3$)(및 이의 유사체); 메틸렌아미노 기(CH_2NH_2)(및 이의 유사체) 또는 시아노 기(CN)(및 이의 유사체)로 치환된다(문헌[Fairhurst et al., Synlett, 2001, 4, 467-472]; 문헌[Kappler et al., J. Med. Chem., 1986, 29, 1030-1038]; 문헌[Kappler et al., J. Med. Chem., 1982, 25, 1179-1184]; 문헌[Vrudhula et al., J. Med. Chem., 1987, 30, 888-894]; 문헌[Hampton et al., J. Med. Chem., 1976, 19, 1371-1377]; 문헌[Geze et al., J. Am. Chem. Soc, 1983, 105(26), 7638-7640]; 및 문헌[Hampton et al., J. Am. Chem. Soc, 1973, 95(13), 4404-4414]). 이들 참고문헌 각각의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0825] 일부 실시형태에서, 비천연 핵산은 또한 당 모이어티의 변형을 포함한다. 일부 경우에, 핵산은 당 기가 변형된 하나 이상의 뉴클레오사이드를 함유한다. 이러한 당 변형된 뉴클레오사이드는 향상된 뉴클레아제 안정성, 증가된 결합 친화도 또는 일부 다른 유익한 생물학적 특성을 부여할 수 있다. 특정 실시형태에서, 핵산은 화학적으로 변형된 리보푸라노스 고리 모이어티를 포함한다. 화학적으로 변형된 리보푸라노스 고리의 예는 치환기(5' 및/또는 2' 치환기 포함)의 부가; 이환 핵산(BNA)을 형성하기 위한 2개의 고리 원자의 가교; S, N(R), 또는 $C(R_1)(R_2)$ (R = H, C_1-C_{12} 알킬 또는 보호기)에 의한 리보실 고리 산소 원자의 대체; 및 이들의 조합을 제한 없이 포함한다. 화학적으로 변형된 당의 예는 WO2008/101157, US2005/0130923, 및 WO2007/134181에서 확인할 수 있으며, 이들 각각의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0826] 일부 경우에, 변형된 핵산은 변형된 당 또는 당 유사체를 포함한다. 따라서, 리보스 및 데옥시리보스 외에, 당 모이어티는 펜토스, 데옥시펜토스, 헥소스, 데옥시헥소스, 글루코스, 아라비노스, 자일로스, 릭소스, 또는 당 "유사체" 시클로펜틸 기일 수 있다. 당은 피라노실 또는 푸라노실 형태일 수 있다. 당 모이어티는 리보스, 데옥시리보스, 아라비노스 또는 2'-O-알킬리보스의 푸라노시드일 수 있고, 당은 [알파] 또는 [베타] 아노머 입체배치로 각각의 헤테로시클릭 염기에 부착될 수 있다. 당 변형은 2'-알콕시-RNA 유사체, 2'-아미노-RNA 유사체, 2'-플루오로-DNA, 및 2'-알콕시- 또는 아미노-RNA/DNA 키메라를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 당 변형은 2'-O-메틸-우리딘 또는 2'-O-메틸-시티딘을 포함할 수 있다. 당 변형은 2'-O-알킬-치환 데옥시리보뉴클레오시드 및 2'-O-에틸렌글리콜 유사 리보뉴클레오시드를 포함한다. 이러한 당 또는 당 유사체, 및 이러한 당 또는 유사체가 헤테로시클릭 염기(핵산 염기)에 부착된 각각의 "뉴클레오시드"의 제조는 알려져 있다. 당 변형

이 또한 이루어지고 다른 변형과 조합될 수 있다.

[0827] 당 모이어티에 대한 변형은 리보스 및 데옥시리보스의 천연 변형, 및 비천연 변형을 포함한다. 당 변형은 2' 위치에서의 다음과 같은 변형을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다 OH; F; O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; O-, S-, 또는 N-알키닐; 또는 O-알킬-O-알킬(알킬, 알케닐, 및 알키닐은 치환 또는 비치환 C_1 내지 C_{10} 알킬 또는 C_2 내지 C_{10} 알케닐 및 알키닐일 수 있음). 2' 당 변형은 또한 $-O[(CH_2)_nO]_m\ CH_3$, $-O(CH_2)_nOCH_3$, $-O(CH_2)_nNH_2$, $-O(CH_2)_nCH_3$, $-O(CH_2)_nONH_2$ 및 $-O(CH_2)_nON[(CH_2)n\ CH_3)]_2$를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다(n 및 m은 1 내지 약 10임).

[0828] 2' 위치에서의 다른 변형은 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: C_1 내지 C_{10} 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알카릴, 아랄킬, O-알카릴, O-아랄킬, SH, SCH_3, OCN, Cl, Br, CN, CF_3, OCF_3, $SOCH_3$, $SO_2\ CH_3$, ONO_2, NO_2, N_3, NH_2, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알카릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환된 실릴, RNA 절단 기, 리포터 기, 인터컬레이터, 올리고뉴클레오타이드의 약동학적 특성을 개선하기 위한 기, 또는 올리고뉴클레오타이드의 약력학적 특성을 개선하기 위한 기, 및 유사한 특성을 갖는 다른 치환기. 유사한 변형이 또한 당 상의 다른 위치, 구체적으로, 3' 말단 뉴클레오타이드 상의 또는 2'-5' 연결 올리고뉴클레오타이드들 내의 당의 3' 위치 및 5' 말단 뉴클레오타이드의 5' 위치에서 이루어질 수 있다. 변형 당은 또한 CH_2 및 S와 같은 가교 고리 산소에서의 변형을 함유하는 것을 포함한다. 뉴클레오타이드 당 유사체는 또한 당 모방체, 예컨대 사이클로부틸 모이어티를 펜토푸라노실 당 대신 가질 수 있다. 이러한 변형된 당 구조의 제조를 교시하고 일련의 염기 변형을 상술하고 기술하는 다수의 미국 특허, 예컨대 미국 특허 제4,981,957호; 제5,118,800호; 제5,319,080호; 제5,359,044호; 제5,393,878호; 제5,446,137호; 제5,466,786호; 제5,514,785호; 제5,519,134호; 제5,567,811호; 제5,576,427호; 제5,591,722호; 제5,597,909호; 제5,610,300호; 제5,627,053호; 제5,639,873호; 제5,646,265호; 제5,658,873호; 제5,670,633호; 제4,845,205호; 제5,130,302호; 제5,134,066호; 제5,175,273호; 제5,367,066호; 제5,432,272호; 제5,457,187호; 제5,459,255호; 제5,484,908호; 제5,502,177호; 제5,525,711호; 제5,552,540호; 제5,587,469호; 제5,594,121호; 제5,596,091호; 제5,614,617호; 제5,681,941호; 및 제5,700,920호가 있으며, 이들 각각의 개시내용은 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.

[0829] 변형된 당 모이어티를 갖는 핵산의 예는 5'-비닐, 5'-메틸(R 또는 S), 4'-S, 2'-F, 2'-OCH_3, 및 2'-$O(CH_2)_2OCH_3$ 치환기를 포함하는 핵산을 제한 없이 포함한다. 2' 위치에서의 치환기는 또한 알릴, 아미노, 아지도, 티오, O-알릴, O-(C_1-C_{10} 알킬), OCF_3, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2$-O-$N(R_m)(R_n)$, 및 O-CH_2-C(=O)-$N(R_m)(R_n)$으로부터 선택될 수 있으며, 여기서 각각의 R_m 및 R_n은 독립적으로 H 또는 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{10} 알킬이다.

[0830] 소정의 실시형태에서, 본원에 기재된 핵산은 하나 이상의 이환식 핵산을 포함한다. 소정의 이러한 실시형태에서, 이환식 핵산은 4' 및 2' 리보실 고리 원자 사이의 가교체를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본원에 제공된 핵산은 하나 이상의 이환식 핵산을 포함하며, 여기서 가교체는 4'→2' 이환식 핵산을 포함한다. 이러한 4'→2' 이환식 핵산은 화학식 4'-(CH_2)-O-2'(LNA); 4'-(CH_2)-S-2'; 4'-$(CH_2)_2$-O-2'(ENA); 4'-$CH(CH_3)$-O-2' 및 4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2', 및 이들의 유사체(미국 특허 제7,399,845호 참조); 4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2' 및 이의 유사체(국제 공개 제2009/006478호, 국제 공개 제2008/150729호, 미국 특허 출원 공개 공보 제2004/0171570호, 미국 특허 제7,427,672호, 문헌[Chattopadhyaya et al., J. Org. Chem., 209, 74, 118-134], 및 국제 공개 제2008/154401호 참조) 중 하나를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또한, 예를 들어: 문헌[Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456]; 문헌[Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630]; 문헌[Wahlestedt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000, 97, 5633-5638]; 문헌[Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222]; 문헌[Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039]; 문헌[Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129(26) 8362-8379]; 문헌[Elayadi et al., Curr. Opinion Invens. Drugs, 2001, 2, 558-561]; 문헌[Braasch et al., Chem. Biol, 2001, 8, 1-7]; 문헌[Oram et al., Curr. Opinion Mol. Ther., 2001, 3, 239-243]; 미국 특허 제4,849,513호; 미국 특허 제5,015,733호; 미국 특허 제5,118,800호; 미국 특허 제5,118,802호; 미국 특허 제7,053,207호; 미국 특허 제6,268,490호; 미국 특허 제6,770,748호; 미국 특허 제6,794,499호; 미국 특허 제7,034,133호; 미국 특허 제6,525,191호; 미국 특허 제6,670,461호; 및 미국 특허 제7,399,845호; 국제 공개 제2004/106356호, 국제 공개 제1994/14226호, 국제 공개 제2005/021570호, 국제 공개 제2007/090071호, 및 국제 공개 제2007/134181호; 미국 특허 출원 공개 공보 제

2004/0171570호, 미국 특허 출원 공개 공보 제2007/0287831호, 및 미국 특허 출원 공개 공보 제2008/0039618호; 미국 가출원 제60/989,574호, 미국 가출원 제61/026,995호, 미국 가출원 제61/026,998호, 미국 가출원 제61/056,564호, 미국 가출원 제61/086,231호, 미국 가출원 제61/097,787호, 및 미국 가출원 제61/099,844호; 및 국제 출원 PCT/US2008/064591, PCT US2008/066154, PCT US2008/068922, 및 PCT/DK98/00393을 참조하며, 이들 각각의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0831] 특정 실시형태에서, 핵산은 연결된 핵산을 포함한다. 핵산은 임의의 핵산간 연결을 사용하여 서로 연결될 수 있다. 핵산간 연결기의 두 가지 주요 부류는 인 원자의 존재 또는 부재에 의해 정의된다. 대표적인 인 함유 핵산간 연결은 포스포디에스테르, 포스포트리에스테르, 메틸포스포네이트, 포스포르아미데이트, 및 포스포로티오에이트(P=S)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 대표적인 인 비함유 핵산간 연결기는 메틸렌메틸이미노($-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$), 티오디에스테르($-O-C(O)-S-$), 티오노카르바메이트($-O-C(O)(NH)-S-$); 실록산($-O-Si(H)_2-O-$); 및 N,N^*-디메틸히드라진($-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)$)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 키랄 원자를 갖는 핵산간 연결은 라세미 혼합물, 별개의 거울상이성체, 예를 들어, 알킬포스포네이트 및 포스포로티오에이트로서 제조될 수 있다. 비천연 핵산은 단일 변형을 포함할 수 있다. 비천연 핵산은 모이어티 중 하나 내에 또는 서로 다른 모이어티 사이에 다수의 변형을 포함할 수 있다.

[0832] 핵산에 대한 골격 포스페이트 변형은 메틸 포스포네이트, 포스포로티오에이트, 포스포르아미데이트(가교 또는 비가교), 포스포트리에스테르, 포스포로디티오에이트, 포스포디티오에이트, 및 보라노포스페이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, 임의의 조합으로 사용될 수 있다. 다른 비-포스페이트 연결도 사용될 수 있다.

[0833] 일부 실시형태에서, 골격 변형(예를 들어, 메틸포스포네이트, 포스포로티오에이트, 포스포로아미데이트, 및 포스포로디티오에이트 뉴클레오타이드간 연결)은 변형된 핵산에 면역조절 활성을 부여하고/하거나 이의 생체 내 안정성을 향상시킬 수 있다.

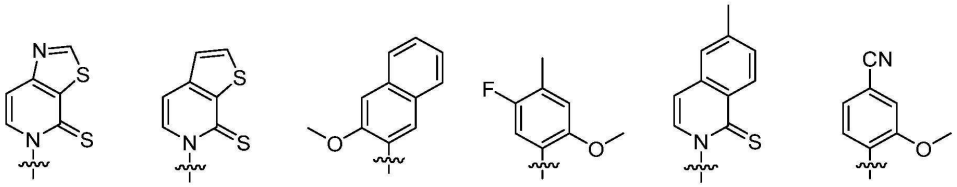
[0834] 일부 경우에, 인 유도체(또는 변형된 포스페이트기)는 당 또는 당 유사체 모이어티에 부착되며, 모노포스페이트, 디포스페이트, 트리포스페이트, 알킬포스포네이트, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포라미데이트 등일 수 있다. 변형 포스페이트 연결 또는 비-포스페이트 연결을 포함하는 예시적인 폴리뉴클레오타이드가 문헌[Peyrottes et al., 1996, Nucleic Acids Res. 24: 1841-1848]; 문헌[Chaturvedi et al., 1996, Nucleic Acids Res. 24:2318-2323]; 및 문헌[Schultz et al., (1996) Nucleic Acids Res. 24:2966-2973]; 문헌[Matteucci, 1997, "Oligonucleotide Analogs: an Overview" in Oligonucleotides as Therapeutic Agents, (Chadwick and Cardew, ed.) John Wiley and Sons, New York, NY]; 문헌[Zon, 1993, "Oligonucleoside Phosphorothioates" in Protocols for Oligonucleotides and Analogs, Synthesis and Properties, Humana Press, pp. 165-190]; 문헌[Miller et al., 1971, JACS 93:6657-6665; Jager et al., 1988, Biochem. 27:7247-7246]; 문헌[Nelson et al., 1997, JOC 62:7278-7287]; 미국 특허 제5,453,496호; 및 문헌[Micklefield, 2001, Curr. Med. Chem. 8: 1157-1179]에서 찾을 수 있으며, 이들 각각의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0835] 일부 경우에, 골격 변형은 음이온성, 중성, 또는 양이온성 기와 같은 대체 모이어티에 의한 포스포디에스테르 연결의 대체를 포함한다. 이러한 변형의 예는 다음을 포함한다: 음이온성 뉴클레오사이드간 연결; N3'→P5' 포스포르아미데이트 변형; 보라노포스페이트 DNA; 프로올리고뉴클레오타이드; 중성 뉴클레오사이드간 연결, 예컨대 메틸포스포네이트; 아미드 연결된 DNA; 메틸렌(메틸이미노) 연결; 포름아세탈 및 티오포름아세탈 연결; 술포닐 기를 함유하는 골격; 모르폴리노 올리고; 펩타이드 핵산(PNA); 및 양으로 하전된 데옥시리보핵산 구아니딘(DNG) 올리고(문헌[Micklefield, 2001, Current Medicinal Chemistry 8: 1157-1179], 이의 개시내용은 본원에 참고로 포함됨). 변형 핵산은 하나 이상의 변형, 예를 들어 포스페이트 연결들의 조합, 예컨대 포스포디에스테르 및 포스포로티오에이트 연결의 조합을 포함하는 키메라 또는 혼합 골격을 포함할 수 있다.

[0836] 포스페이트의 치환기는, 예를 들어 단쇄 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오사이드간 연결, 혼합된 헤테로원자 및 알킬 또는 사이클로알킬 뉴클레오사이드간 연결, 또는 하나 이상의 단쇄 헤테로원자 또는 헤테로시클릭 뉴클레오사이드간 연결을 포함한다. 이들은 (뉴클레오시드의 당 부분으로부터 부분적으로 형성된) 모르폴리노 연결을 갖는 것; 실록산 골격; 술피드, 술폭시드 및 술폰 골격; 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 골격; 알켄 함유 골격; 술파메이트 골격; 메틸렌이미노 및 메틸렌히드라지노 골격; 술포네이트 및 술폰아미드 골격; 아미드 골격; 및 혼합된 N, O, S, 및 CH_2 성분 부분을 갖는 그 외의 것들을 포함한다. 다수의 미국 특허는 이러한 유형의 포스페이트 대체물의 제조 및 사용 방법을 개시하며, 미국 특허

5,034,506호; 5,166,315호; 5,185,444호; 5,214,134호; 5,216,141호; 5,235,033호; 5,264,562호; 5,264,564호; 5,405,938호; 5,434,257호; 5,466,677호; 5,470,967호; 5,489,677호; 5,541,307호; 5,561,225호; 5,596,086호; 5,602,240호; 5,610,289호; 5,602,240호; 5,608,046호; 5,610,289호; 5,618,704호; 5,623,070호; 5,663,312호; 5,633,360호; 5,677,437호; 및 5,677,439호를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또한, 뉴클레오타이드 치환에서 뉴클레오타이드의 당 및 포스페이트 모이어티 모두가, 예를 들어 아미드 유형 연결(아미노에틸글리신)(PNA)에 의해 대체될 수 있다는 것이 이해된다. 미국 특허 제5,539,082호; 미국 특허 제5,714,331호; 및 미국 특허 제5,719,262호는 PNA 분자의 제조 및 사용 방법을 교시하며, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다. 또한 문헌[Nielsen et al., Science, 1991, 254, 1497-1500]을 참조한다. 다른 유형의 분자(접합체)를 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체에 연결하여 예를 들어 세포 흡수를 향상시키는 것이 또한 가능하다. 접합체는 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체에 화학적으로 연결될 수 있다. 이러한 접합체는 지질 모이어티, 예컨대 콜레스테롤 모이어티(문헌[Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556]), 콜산(문헌[Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Let., 1994, 4, 1053-1060]), 티오에테르, 예를 들어, 헥실-S-트리틸티올(문헌[Manoharan et al., Ann. KY. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309]; 문헌[Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Let., 1993, 3, 2765-2770]), 티오콜레스테롤(문헌[Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538]), 지방족 사슬, 예를 들어, 도데칸디올 또는 운데실 잔기(문헌[Saison-Behmoaras et al., EM5OJ, 1991, 10, 1111-1118]; 문헌[Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330]; 문헌[Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49-54]), 인지질, 예를 들어, 디-헥사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸암모늄 1-디-O-헥사데실-rac-글리세로-S-H-포스포네이트(문헌[Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654]; 문헌[Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783]), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(문헌[Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973]), 또는 아다만탄 아세트산(문헌[Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654]), 팔미틸 모이어티(문헌[Mishra et al., Biochem. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237]), 또는 옥타데실아민 또는 헥실아미노-카르보닐-옥시콜레스테롤 모이어티(문헌[Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937])를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 다수의 미국 특허는 이러한 접합체의 제조를 교시하며, 미국 특허 4,828,979호; 4,948,882호; 5,218,105호; 5,525,465호; 5,541,313호; 5,545,730호; 5,552,538호; 5,578,717호; 5,580,731호; 5,580,731호; 5,591,584호; 5,109,124호; 5,118,802호; 5,138,045호; 5,414,077호; 5,486,603호; 5,512,439호; 5,578,718호; 5,608,046호; 4,587,044호; 4,605,735호; 4,667,025호; 4,762,779호; 4,789,737호; 4,824,941호; 4,835,263호; 4,876,335호; 4,904,582호; 4,958,013호; 5,082,830호; 5,112,963호; 5,214,136호; 5,082,830호; 5,112,963호; 5,214,136호; 5,245,022호; 5,254,469호; 5,258,506호; 5,262,536호; 5,272,250호; 5,292,873호; 5,317,098호; 5,371,241호; 5,391,723호; 5,416,203호; 5,451,463호; 5,510,475호; 5,512,667호; 5,514,785호; 5,565,552호; 5,567,810호; 5,574,142호; 5,585,481호; 5,587,371호; 5,595,726호; 5,597,696호; 5,599,923호; 5,599,928호 및 5,688,941호를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이들 참고문헌 각각의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0837] 일부 경우에, 비천연 핵산은 비천연 염기쌍을 추가로 형성한다. 생체 내 조건하에서 비천연 DNA 또는 RNA 염기쌍(UBP)을 형성할 수 있는 예시적인 비천연 뉴클레오타이드는 TAT1, dTAT1, 5FM, d5FM, TPT3, dTPT3, 5SICS, d5SICS, NaM, dNaM, CNMO, dCNMO, 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 비천연 뉴클레오타이드는 다음을 포함한다:

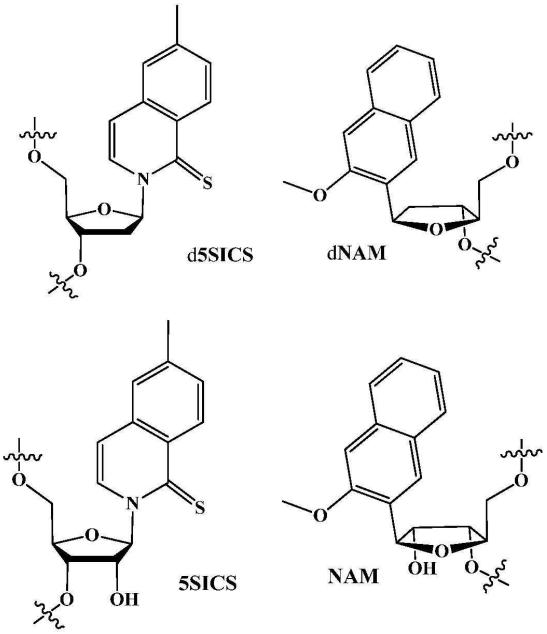
[0838] 

, , , , , 및 .

[0839] 예시적인 비천연 염기쌍은 다음을 포함한다: (d)TPT3-(d)NaM; (d)5SICS-(d)NaM; (d)CNMO-(d)TAT1; (d)NaM-(d)TAT1; (d)CNMO-(d)TPT3; 및 (d)5FM-(d)TAT1.

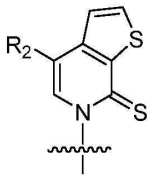
[0840] 본원에 개시된 IL-10 접합체를 제조하는 데 사용될 수 있는 비천연 UBP를 형성할 수 있는 비천연 뉴클레오타이드의 다른 예는 문헌[Dien et al., J Am Chem Soc., 2018, 140:16115-16123]; 문헌[Feldman et al., J Am

Chem Soc, 2017, 139:11427-11433]; 문헌[Ledbetter et al., J Am Chem Soc., 2018, 140:758-765]; 문헌[Dhami et al., Nucleic Acids Res. 2014, 42:10235-10244]; 문헌[Malyshev et al., Nature, 2014, 509:385-388]; 문헌[Betz et al., J Am Chem Soc., 2013, 135:18637-18643]; 문헌[Lavergne et al., J Am Chem Soc. 2013, 135:5408-5419]; 및 문헌[Malyshev et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109:12005-12010]에 기술되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시형태에서, 비천연 뉴클레오타이드는 다음을 포함한다:



[0841] .

[0842] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 IL-10 접합체를 제조하는 데 사용될 수 있는 비천연 뉴클레오타이드는 하기 화학식의 화합물로부터 유도될 수 있으며,



[0843]

[0844] 식 중 R_2는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 메톡시, 메탄티올, 메탄셀레노, 할로겐, 시아노, 및 아지도로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0845] 물결선은 리보실 또는 2'-데옥시리보실에 대한 결합을 나타내고, 리보실 또는 2'-데옥시리보실 모이어티의 5'-히드록시 기는 유리 형태이거나, 선택적으로 모노포스페이트, 디포스페이트, 또는 트리포스페이트 기에 결합되거나, RNA 또는 DNA 또는 RNA 유사체 또는 DNA 유사체에 포함된다.

[0846] 일부 실시형태에서, 각각의 X는 탄소이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 X는 탄소이다. 일부 실시형태에서, 하나의 X는 탄소이다. 일부 실시형태에서, 적어도 2개의 X는 탄소이다. 일부 실시형태에서, 2개의 X는 탄소이다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 X는 질소이다. 일부 실시형태에서, 하나의 X는 질소이다. 일부 실시형태에서, 적어도 2개의 X는 질소이다. 일부 실시형태에서, 2개의 X는 질소이다.

[0847] 일부 실시형태에서, Y는 황이다. 일부 실시형태에서, Y는 산소이다. 일부 실시형태에서, Y는 셀레늄이다. 일부 실시형태에서, Y는 2차 아민이다.

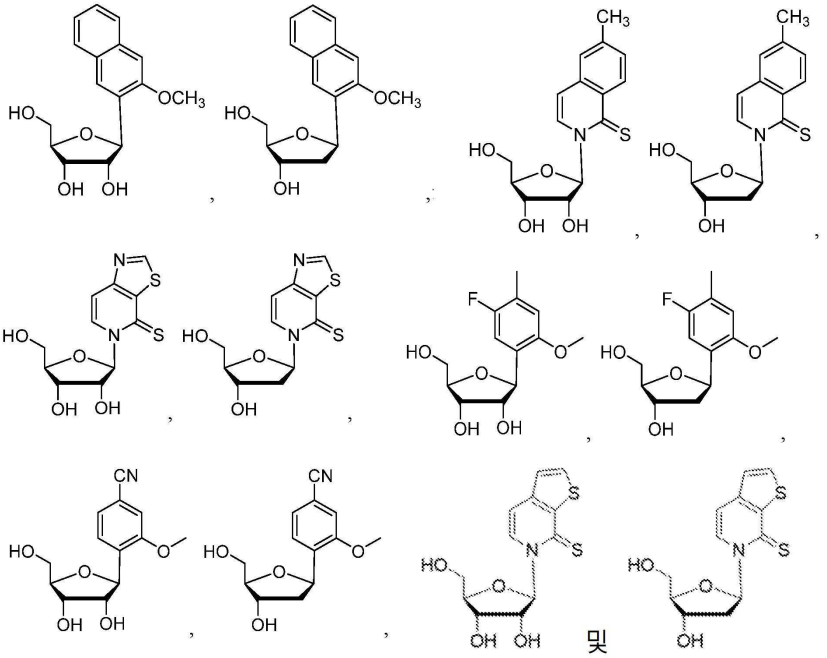
[0848] 일부 실시형태에서, E는 황이다. 일부 실시형태에서, E는 산소이다. 일부 실시형태에서, E는 셀레늄이다.

[0849] 일부 실시형태에서, X가 탄소일 때 R_2가 존재한다. 일부 실시형태에서, X가 질소일 때 R^2는 존재하지 않는다. 일부 실시형태에서, 각각의 R_2는 존재하는 경우 수소이다. 일부 실시형태에서, R_2는 알킬, 예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필이다. 일부 실시형태에서, R_2는 알케닐, 예컨대 $-CH_2=CH_2$이다. 일부 실시형태에서, R_2는 알키닐, 예컨대

에티닐이다. 일부 실시형태에서, R_2는 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R_2는 메탄티올이다. 일부 실시형태에서, R_2는 메탄셀레노이다. 일부 실시형태에서, R_2는 할로겐, 예컨대 클로로, 브로모, 또는 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R_2는 시아노이다. 일부 실시형태에서, R_2는 아지드이다.

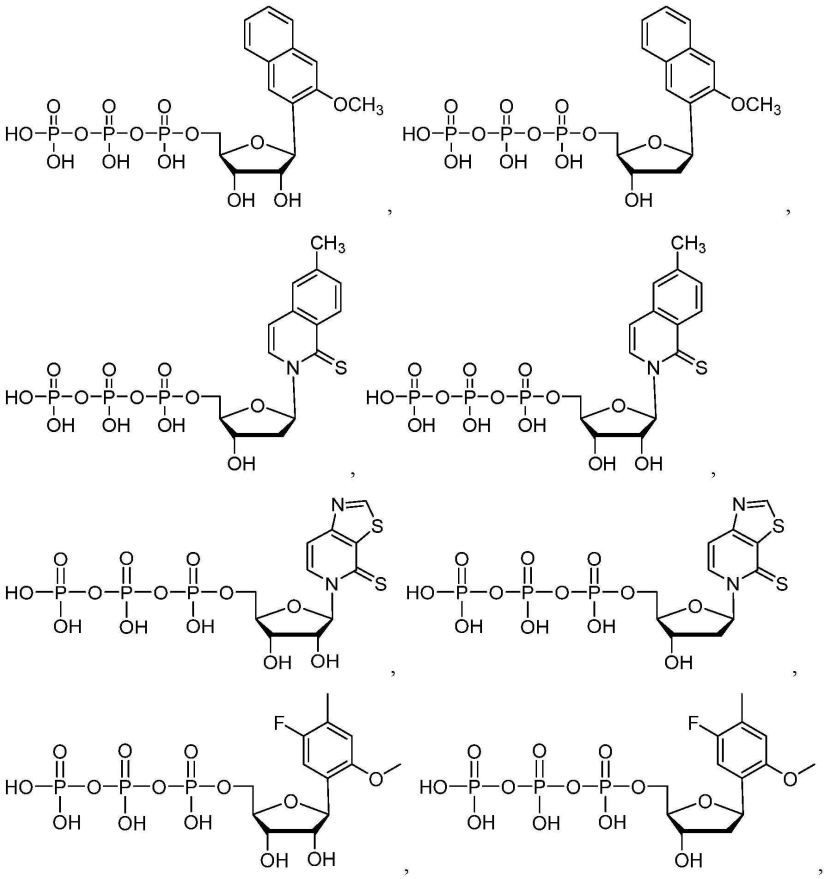
[0850] 일부 실시형태에서, E는 황이고, Y는 황이고, 각각의 X는 독립적으로 탄소 또는 질소이다. 일부 실시형태에서, E는 황이고, Y는 황이고, 각각의 X는 탄소이다.

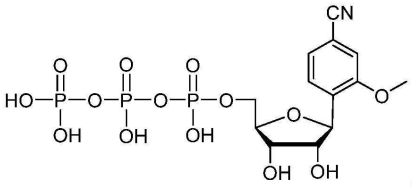
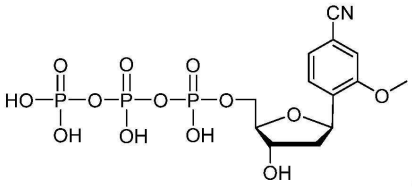
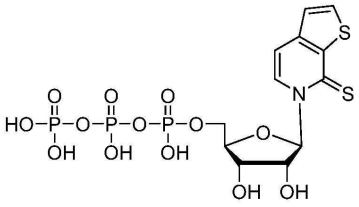
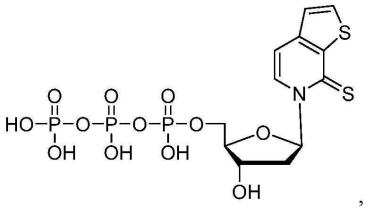
[0851] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 IL-10 접합체를 제조하는 데 사용될 수 있는 비천연 뉴클레오타이드는



및

로부터 유도될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 IL-10 접합체를 제조하는 데 사용될 수 있는 비천연 뉴클레오타이드는




,

,

및

, 또는 이들의 염을 포함한다.

[0852] 일부 실시형태에서, 비천연 염기쌍은 문헌[Dumas *et al.*, "Designing logical codon reassignment - Expanding the chemistry in biology," *Chemical Science*, **6**: 5069 (2015)]에 기재된 비천연 아미노산을 생성하며, 이들의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0853] 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산은 비천연 핵산을 포함하는 합성 코돈에 의해 사이토카인(예를 들어, IL 폴리펩타이드)에 혼입된다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 직교성 변형 신테타아제/tRNA 쌍에 의해 사이토카인에 통합된다. 이러한 직교성 쌍은, a) 비천연 tRNA에 다른 내인성 아미노산이 차징(charging)되는 것 및 b) 다른 내인성 tRNA에 비천연 아미노산이 차징되는 것을 최소화하면서 비천연 tRNA를 비천연 아미노산으로 차징시킬 수 있는 비천연 신테타아제를 포함한다. 이러한 직교성 쌍은, a) 내인성 신테타아제에 의해 다른 내인성 아미노산으로 차징되는 것을 방지하면서 비천연 신테타아제에 의해 차징될 수 있는 tRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 쌍은 다양한 유기체, 예컨대 박테리아, 효모, 고세균, 또는 인간 원천으로부터 확인된다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제/tRNA 쌍은 단일 유기체로부터의 성분을 포함한다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제/tRNA 쌍은 두 상이한 유기체로부터의 성분을 포함한다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제/tRNA 쌍은 변형 전에 두 상이한 아미노산의 번역을 촉진하는 성분을 포함한다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 알라닌 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 아르기닌 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 아스파라긴 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 아스파르트산 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 시스테인 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 글루타민 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 글루탐산 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 알라닌 글리신이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 히스티딘 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 류신 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 이소류신 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 리신 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 메티오닌 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 페닐알라닌 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 프롤린 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 세린 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 트레오닌 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 트립토판 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 티로신 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 발린 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 신테타아제는 변형된 포스포세린 신테타아제이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 알라닌 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 아르기닌 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 아스파라긴 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 아스파르트산 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 시스테인 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 글루타민 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 글루탐산 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 알라닌 글리신이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 히스티딘 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 류신 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 이소류신 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 리신 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 메티오닌 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 페닐알라닌 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 프롤린 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 세린 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 트레오닌 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 트립토판 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 티로신 tRNA이다. 일부 실시형태

에서, 직교성 tRNA는 변형된 발린 tRNA이다. 일부 실시형태에서, 직교성 tRNA는 변형된 포스포세린 tRNA이다.

[0854] 일부 실시형태에서, 비천연 아미노산은 아미노아실(aaRS 또는 RS)-tRNA 신테타아제-tRNA 쌍에 의해 사이토카인(예를 들어, IL 폴리펩타이드)에 통합된다. 예시적인 aaRS-tRNA 쌍은 메타노코커스 야나스치(*Methanococcus jannaschii*)(*Mj-Tyr*) aaRS/tRNA 쌍, 이. 콜라이(*E. coli*) TyrRS(*Ec-Tyr*)/비. 스테아로써모필루스(*B. stearothermophilus*) $tRNA_{CUA}$ 쌍, 이. 콜라이 LeuRS(*Ec-Leu*)/비. 스테아로써모필루스 $tRNA_{CUA}$ 쌍 및 피롤리실-tRNA 쌍을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 비천연 아미노산은 *Mj-Tyr*RS/tRNA 쌍에 의해 사이토카인(예를 들어, IL 폴리펩타이드)에 통합된다. Mj-TyrRS/tRNA 쌍에 의해 혼입될 수 있는 예시적인 UAA는 파라-치환 페닐알라닌 유도체, 예컨대 p-아미노페닐알라닌 및 p-메톡시페닐알라닌; 메타-치환 티로신 유도체, 예컨대 3-아미노티로신, 3-니트로티로신, 3,4-디히드록시페닐알라닌, 및 3-요오도티로신; 페닐셀레노시스테인; p-보로노페닐알라닌; 및 o-니트로벤질티로신을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0855] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 *Ec-Tyr*/$tRNA_{CUA}$ 또는 *Ec-Leu*/$tRNA_{CUA}$ 쌍에 의해 사이토카인(예를 들어, IL 폴리펩타이드)에 혼입된다. *Ec-Tyr*/$tRNA_{CUA}$ 또는 *Ec-Leu*/$tRNA_{CUA}$ 쌍에 의해 통합될 수 있는 예시적인 UAA는 벤조페논, 케톤, 요오다이드, 또는 아지드 치환기를 함유하는 페닐알라닌 유도체; *O*-프로파르길티로신; α-아미노카프릴산, O-메틸 티로신, O-니트로벤질 시스테인; 및 3-(나프탈렌-2-일아미노)-2-아미노-프로판산을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0856] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 피롤리실-tRNA 쌍에 의해 사이토카인(예를 들어, IL 폴리펩타이드)에 통합된다. 일부 경우에, PylRS는 고세균, 예를 들어 메탄생성 고세균으로부터 얻어진다. 일부 경우에, PylRS는 *메타노사르키나 바르케리(Methanosarcina barkeri)*, *메타노사르키나 마제이(Methanosarcina mazei)*, 또는 *메타노사르키나 아세티보란스(Methanosarcina acetivorans)*로부터 얻어진다. 피롤라이실-tRNA 쌍에 의해 통합될 수 있는 예시적인 UAA는 아미드 및 카바메이트 치환된 리신, 예컨대 2-아미노-6-((R)-테트라하이드로퓨란-2-카복사미도)헥산산, N-ε-D-프롤릴-L-리신, 및 N-ε-시클로펜틸옥시카르보닐-L-리신; *N*-ε-아크릴로일-L-리신; *N*-ε-[(1-(6-니트로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에톡시)카르보닐]-L-리신; 및 N-ε-(1-메틸시클로프로-2-엔카복사미도)리신을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 IL-10 접합체는 엠. 바르케리 피롤리실-tRNA 신테타아제(*Mb* PylRS)에 의해 N6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신(AzK)과 같은 비천연 아미노산으로 선택적으로 차징되는 *엠. 마제이(M. mazei)* tRNA를 사용하여 제조될 수 있다. 문헌[Zhang et al., Nature 2017, 551(7682): 644-647]에 개시된 것과 같은 다른 방법들은 당업자에게 알려져 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0857] 일부 경우에, 비천연 아미노산은 US 9,988,619 및 US 9,938,516에 개시된 신테타아제에 의해 본원에 기재된 사이토카인(예를 들어, IL 폴리펩타이드)에 통합되며, 이들 각각의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0858] 본원에 개시된 작제물 또는 벡터가 도입된 숙주 세포는 관심 tRNA, tRNA 신테타아제 및 단백질이 생산되도록 적합한 배지에서 배양되거나 유지된다. 배지는 또한 관심 단백질이 비천연 아미노산(들)을 통합시키도록 비천연 아미노산(들)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 박테리아, 식물, 또는 조류의 뉴클레오시드 트리포스페이트 수송체(NTT)가 숙주 세포에 또한 존재한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 IL-10 접합체는 NTT를 발현하는 숙주 세포를 사용하여 제조된다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포에 사용되는 뉴클레오타이드 뉴클레오사이드 트리포스페이트 수송체는 TpNTT1, TpNTT2, TpNTT3, TpNTT4, TpNTT5, TpNTT6, TpNTT7, TpNTT8(티. 슈도나나(T. pseudonana)), PtNTT1, PtNTT2, PtNTT3, PtNTT4, PtNTT5, PtNTT6(피. 트리코르누툼(P. tricornutum)), GsNTT(갈디에리아 설퍼라리아(Galdieria sulphuraria)), AtNTT1, AtNTT2(아라비돕시스 탈리아나(Arabidopsis thaliana)), CtNTT1, CtNTT2(클라미디아 트라코마티스(Chlamydia trachomatis)), PamNTT1, PamNTT2(프로토클라미디아 아모에보필라(Protochlamydia amoebophila)), CcNTT(카에디박터 카리오필루스(Caedibacter caryophilus)), RpNTT1(리케챠 프로와제키이(Rickettsia prowazekii))로부터 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT1, PtNTT2, PtNTT3, PtNTT4, PtNTT5, 및 PtNTT6으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT1이다. 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT2이다. 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT3이다. 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT4이다. 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT5이다. 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT6이다. 사용될 수 있는 다른 NTT는 문헌[Zhang et al., *Nature* 2017, 551(7682): 644-647]; 문헌[Malyshev et al. *Nature* 2014 (509(7500), 385-388]; 및 문헌[Zhang et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114:1317-1322]에 기술되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0859] 직교성 tRNA 신테타아제/tRNA 쌍은 tRNA를 비천연 아미노산으로 차징하고, 코돈에 반응하여 비천연 아미노산을

폴리펩타이드 사슬에 통합시킨다. 예시적인 aaRS-tRNA 쌍은 메타노코커스 야나스치(*Mj-Tyr*) aaRS/tRNA 쌍, 이. 콜라이 TyrRS(*Ec-Tyr*)/비. 스테아로써모필루스 $tRNA_{CUA}$ 쌍, 이. 콜라이 LeuRS(*Ec-Leu*)/비. 스테아로써모필루스 $tRNA_{CUA}$ 쌍 및 피롤리실-tRNA 쌍을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 개시내용에 따라 사용될 수 있는 다른 aaRS-tRNA 쌍은 문헌[Feldman et al., J Am Chem Soc., 2018 140:1447-1454]; 및 문헌[Zhang et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114:1317-1322]에 기술되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

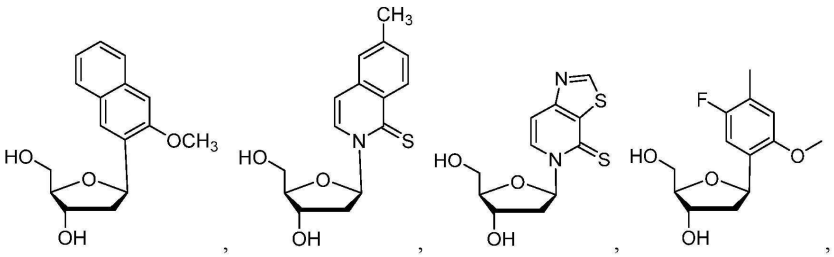
[0860] 일부 실시형태에서, NTT 및 tRNA 신테타아제를 발현하는 세포 시스템에서 본원에 개시된 IL-10 접합체를 제조하는 방법이 제공된다. 본원에 기재된 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT1, PtNTT2, PtNTT3, PtNTT4, PtNTT5, 및 PtNTT6으로부터 선택되고, tRNA 신테타아제는 *메타노코쿠스 잔나스키이(Methanococcus jannaschii)*, *이. 콜라이(E. coli)* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*비. 스테아로써모필루스(B. stearothermophilus)*, 및 *엠. 마제이(M. mazei)*로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT1이고, tRNA 신테타아제는 *메타노코쿠스 잔나스키이(Methanococcus jannaschii)*, *이. 콜라이(E. coli)* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*비. 스테아로써모필루스(B. stearothermophilus)*, 또는 *엠. 마제이(M. mazei)*로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT2이고, tRNA 신테타아제는 *메타노코쿠스 잔나스키이(Methanococcus jannaschii)*, *이. 콜라이(E. coli)* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*비. 스테아로써모필루스(B. stearothermophilus)*, 또는 *엠. 마제이(M. mazei)*로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT3이고, tRNA 신테타아제는 *메타노코쿠스 잔나스키이(Methanococcus jannaschii)*, *이. 콜라이(E. coli)* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*비. 스테아로써모필루스(B. stearothermophilus)*, 또는 *엠. 마제이(M. mazei)*로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT3이고, tRNA 신테타아제는 *메타노코쿠스 잔나스키이(Methanococcus jannaschii)*, *이. 콜라이(E. coli)* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*비. 스테아로써모필루스(B. stearothermophilus)*, 또는 *엠. 마제이(M. mazei)*로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT4이고, tRNA 신테타아제는 *메타노코쿠스 잔나스키이(Methanococcus jannaschii)*, *이. 콜라이(E. coli)* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*비. 스테아로써모필루스(B. stearothermophilus)*, 또는 *엠. 마제이(M. mazei)*로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT5이고, tRNA 신테타아제는 *메타노코쿠스 잔나스키이(Methanococcus jannaschii)*, *이. 콜라이(E. coli)* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*비. 스테아로써모필루스(B. stearothermophilus)*, 또는 *엠. 마제이(M. mazei)*로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, NTT는 PtNTT6이고, tRNA 신테타아제는 *메타노코쿠스 잔나스키이(Methanococcus jannaschii)*, *이. 콜라이(E. coli)* TyrRS (*Ec-Tyr*)/*비. 스테아로써모필루스(B. stearothermophilus)*, 또는 *엠. 마제이(M. mazei)*로부터 유래된다.

[0861] 일부 실시형태에서, 본원에 사용된 NTT는 N-말단, C-말단, 또는 N 및 C-말단 모두에서 절두된 NTT이다. 일부 실시형태에서, 절두된 NTT는 절두되지 않은 NTT와 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 또는 적어도 90% 동일하다. 일부 경우에, 본원에 사용된 NTT는 PtNTT1, PtNTT2, PtNTT3, PtNTT4, PtNTT5, 또는 PtNTT6이다. 일부 경우에, 본원에 사용된 PtNTT는 N-말단, C-말단, 또는 N 및 C-말단 모두에서 절두된다. 일부 실시형태에서, 절두된 PtNTT는 절두되지 않은 PtNTT와 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 또는 적어도 90% 동일하다. 일부 경우에, 본원에 사용된 NTT는 절두된 PtNTT2이며, 상기 절두된 PtNTT2는 절두되지 않은 PtNTT2의 아미노산 서열과 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 또는 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 절두되지 않은 PtNTT2의 예(NCBI 수탁 번호 EEC49227.1, GI:217409295)는 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖는다:

```
 1 MRPYPTIALI SVFLSAATRI SATSSHQASA LPVKKGTHVP
41 DSPKLSKLYI MAKTKSVSSS FDPPRGGSTV APTTPLATGG
81 ALRKVRQAVF PIYGNQEVTK FLLIGSIKFF IILALTLTRD
121 TKDTLIVTQC GAEAIAFLKI YGVLPAATAF IALYSKMSNA
161 MGKKMLFYST CIPFFTFFGL FDVFIYPNAE RLHPSLEAVQ
201 AILPGGAASG GMAVLAKIAT HWTSALFYVM AEIYSSVSVG
241 LLFWQFANDV VNVDQAKRFY PLFAQMSGLA PVLAGQYVVR
281 FASKAVNFEA SMHRLTAAVT FAGIMICIFY QLSSSYVERT
321 ESAKPAADNE QSIKPKKKKP KMSMVESGKF LASSQYLRLI
361 AMLVLGYGLS INFTEIMWKS LVKKQYPDPL DYQRFMGNFS
401 SAVGLSTCIV IFFGVHVIRL LGWKVGALAT PGIMAILALP
441 FFACILLGLD SPARLEIAVI FGTIQSLLSK TSKYALFDPT
481 TQMAYIPLDD ESKVKGKAAI DVLGSRIGKS GGSLIQQGLV
521 FVFGNIINAA PVVGVVYYSV LVAWMSAAGR LSGLFQAQTE
561 MDKADKMEAK TNKEK
```

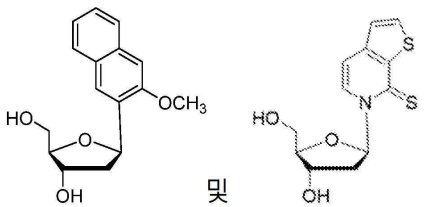
[0862]

[0863] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 IL-10 접합체는 (a) 뉴클레오타이드 트리포스페이트 수송체 *Pt*NTT2(전장 단백질의 처음 65개 아미노산 잔기가 결실된 절단된 변이체 포함), (b) 원하는 아미노산 서열을 갖는 IL-10 변이체를 암호화하고, N6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신(AzK), N6-(프로파길에톡시)-L-리신(PraK), N6-(((2-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((3-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((4-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, 또는 N6-(((2-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((3-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, 또는 N6-(((4-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신과 같은 비천연 아미노산이 통합될 원하는 위치에 코돈을 제공하기 위해 제1 비천연 뉴클레오타이드 및 제2 비천연 뉴클레오타이드를 포함하는 비천연 염기쌍을 함유하는 이중가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 플라스미드, (c) *엠. 마제이(M. mazei)*로부터 유래된 tRNA를 암호화하고, 천연 서열 대신 (IL-10 변이체의 코돈에) 인식된 안티코돈을 제공하기 위해 비천연 뉴클레오타이드를 포함하는 플라스미드, 및 (d) tRNA를 암호화하는 동일한 플라스미드 또는 상이한 플라스미드일 수 있는, *엠. 바르케리(M. Barkeri)*) 유래 피롤리실-tRNA 신테타아제(*Mb* PylRS)를 암호화하는 플라스미드를 포함하는, 대장균(*E. coli*)과 같은 세포에서 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포는 하나 이상의 비천연 염기를 포함하는 데옥시리보 트리포스페이트가 추가로 보충된다. 일부 실시형태에서, 세포는 하나 이상의 비천연 염기를 포함하는 리보 트리포스페이트가 추가로 보충된다. 일부 실시형태에서, 세포는 *N*6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신(AzK), N6-(프로파길에톡시)-L-리신(PraK), N6-(((2-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((3-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((4-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, 또는 N6-(((2-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((3-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, 또는 N6-(((4-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신과 같은 하나 이상의 비천연 아미노산으로 추가로 보충된다. 일부 실시형태에서, 원하는 IL-10 변이체의 아미노산 서열을 암호화하는 이중가닥 올리고뉴클레오타이드는, 예를 들어 서열번호 1을 갖는 단백질을 암호화하는 서열의 위치 67, 70, 74, 75, 79, 82, 88, 89, 99, 125, 126, 129, 130, 또는 132에 코돈 AXC를 함유하고, 여기서 X는 본원에 개시된 것, 예컨대 NaM과 같은 비천연 뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, 세포는 천연 서열 대신 AXC-매칭 안티코돈 GYT를 포함하는 *엠. 마제이(M. mazei)*로부터의 직교성 tRNA를 암호화하는, 단백질 발현 플라스미드 또는 다른 플라스미드일 수 있는 플라스미드를 추가로 포함하고, 여기서 Y는 코돈의 비천연 뉴클레오타이드와 동일하거나 상이할 수 있고 상보적인, TPT3와 같은 본원에 개시된 비천연 뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, 코돈의 비천연 뉴클레오타이드는 안티코돈의 비천연 뉴클레오타이드와 상이하고 상보적이다. 일부 실시형태에서, 코돈의 비천연 뉴클레오타이드는 안티코돈의 비천연 뉴클레오타이드와 동일하다. 일부 실시형태에서, 이중가닥 올리고뉴클레오타이드에 비천연 염기쌍을 포함하는 제1 및 제2 비천연 뉴클레오타이드는



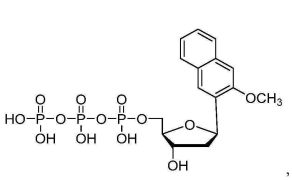
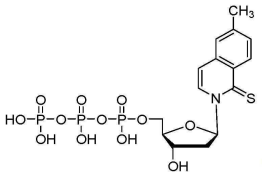
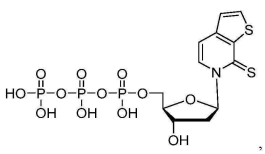
, 및

로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드에 비천연 염기쌍을 포함하는 제1 및 제2 비천연 뉴클레오타이드는

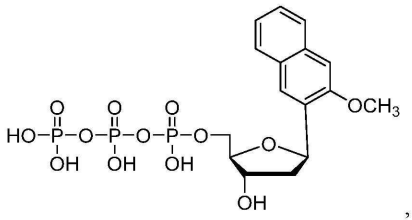
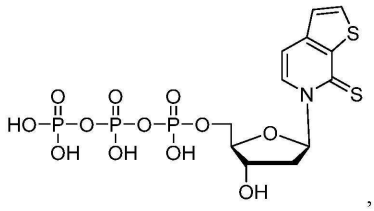


및

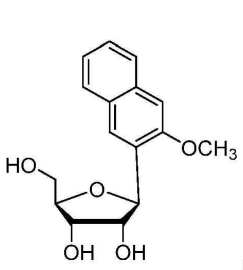
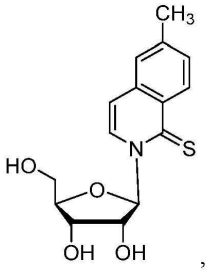
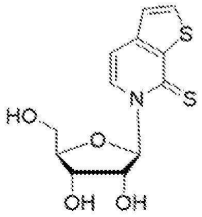
로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 비천연 뉴클

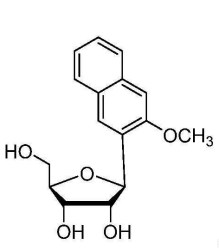
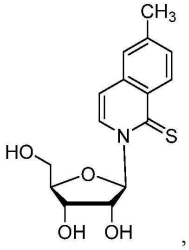
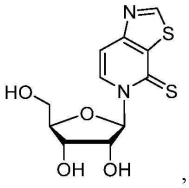
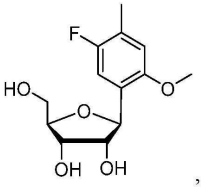
레오타이드의 트리포스페이트는 , , 및 , 또는 이들의 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 비천연 뉴클레오타이드의 트리포스페이트는

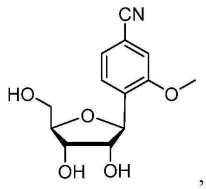
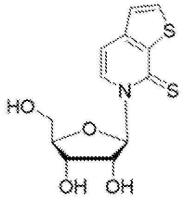
, 및 , 또는 이들의 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 비천연 뉴클레오타이드 및 제2 비천연 뉴클레오타이드를 포함하는 mRNA 유래 이중 가닥 올리

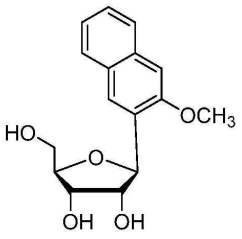
고뉴클레오타이드는 , , 및 로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함하는 코돈을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, *엠. 마제이* tRNA는 mRNA의 비천연 뉴클레오타이드를 포함하는 코돈을 인식하는 비천연 뉴클레오타이드를 포함하는 안티코돈을 포함할 수 있다. 메타노사르시카 마제이(M. mazei) tRNA의 안티코돈은

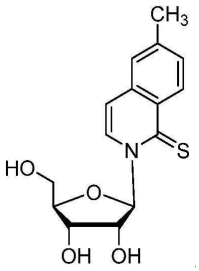
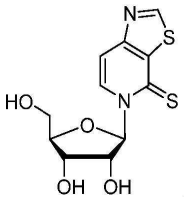
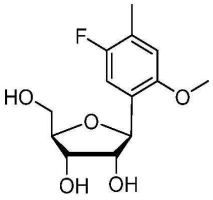
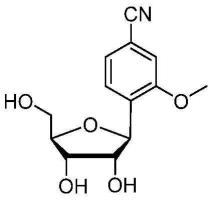
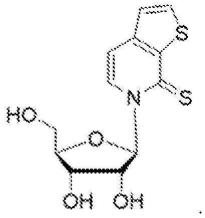
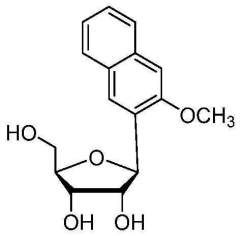
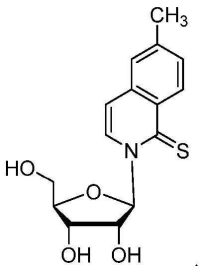
, , , ,

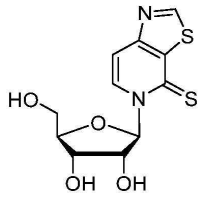



, 및 로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, mRNA는

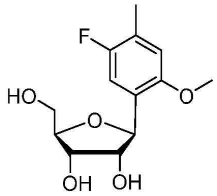


로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이

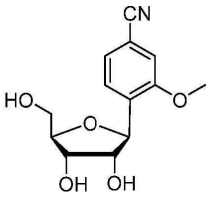
드를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는  로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는  로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는  로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는  로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는  로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, tRNA는  로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, tRNA는  로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, tRNA는



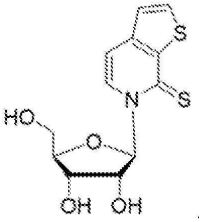
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, tRNA는



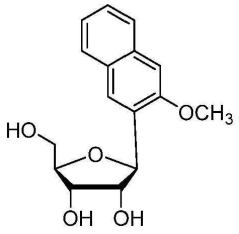
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, tRNA는



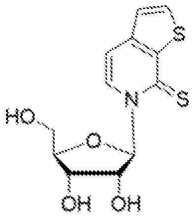
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, tRNA는



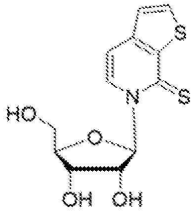
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는



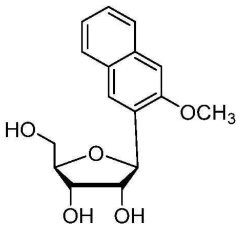
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함하고, tRNA는



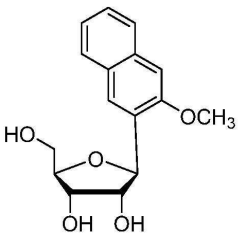
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는



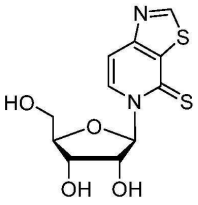
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함하고, tRNA는



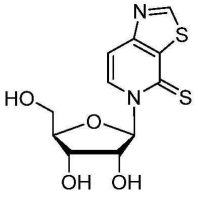
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는



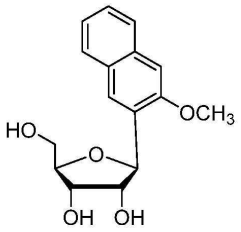
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함하고, tRNA는



로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는



로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함하고, tRNA는



로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 숙주 세포는 적절한 영양소가 포함된 배지에서 배양되며, (a) 코돈을 포함하는 사이토카인 유전자를 암호화하는 플라스미드(들)의 복제에 필요한 하나 이상의 비천연 염기를 포함하는 데옥시리보 뉴클레오시드의 트리포스페이트, (b) (i) 하나 이상의 비천연 염기를 포함하는 코돈을 포함하고 사이토카인의 코딩 서열에 상응하는 mRNA, 및 (ii) 하나 이상의 비천연 염기를 포함하는 안티코돈을 포함하는 tRNA의 전사에 필요한 하나 이상의 비천연 염기를 포함하는 리보 뉴클레오시드의 트리포스페이트, 및 (c) 관심 사이토카인의 폴리펩타이드 서열에 통합될 비천연 아미노산(들)으로 보충된다. 이어서, 숙주 세포는 관심 단백질의 발현을 허용하는 조건하에서 유지된다.

[0864] 예를 들어 발현된, 하나 이상의 비천연 아미노산, AzK, N6-(프로파길에톡시)-L-리신(PraK), N6-(((2-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((3-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, 또는 N6-(((4-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신을 포함하는 생성 단백질은 당업자에게 알려진 방법에 의해 정제될 수 있고, 이어서, 당업자에게 알려진 조건하에서, 본원에 개시된 바와 같은 원하는 평균 분자량을 갖는 PEG 사슬을 포함하는 DBCO와 같은 알킨과 반응하도록 하여 본원에 개시된 IL-10 접합체를 제공할 수 있다. 문헌[Zhang et al., Nature 2017, 551(7682): 644647; WO 2015157555; WO 2015021432; WO 2016115168; WO 2017106767; WO 2017223528; WO 2019014262; WO 2019014267; WO 2019028419; 및 WO2019/028425]에 개시된 것과 같은 다른 방법은 당업자에게 알려져 있으며, 이들 각각의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

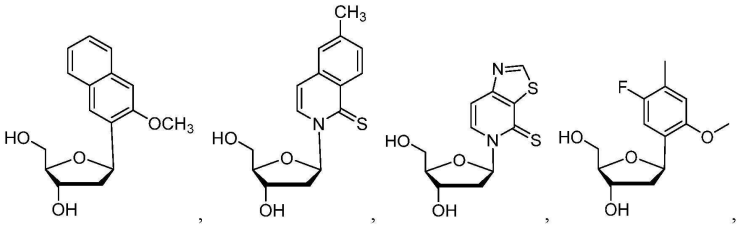
[0865] 대안적으로, 비천연 아미노산(들)을 포함하는 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드는, tRNA 및 아미노아실 tRNA 신테타아제를 포함하고 하나 이상의 인-프레임 직교성 (종결) 코돈과 함께 관심 핵산 서열을 포함하는 본원에 기재된 핵산 작제물을 숙주 세포에 도입함으로써 제조된다. 숙주 세포는 적절한 영양소가 포함된 배지에서 배양되며, (a) 새로운 코돈 및 안티코돈을 포함하는 사이토카인 유전자를 암호화하는 플라스미드(들)의 복제에 필요한 하나 이상의 비천연 염기를 포함하는 데옥시리보 뉴클레오타이드의 트리포스페이트, (b) (i) 코돈을 포함하는 사이토카인 서열, 및 (ii) 안티코돈을 포함하는 직교성 tRNA에 대응하는 mRNA의 전사에 필요한 리보 뉴클레오사이드의 트리포스페이트, 및 (c) 비천연 아미노산(들)으로 보충된다. 이어서, 숙주 세포는 관심 단백질의 발현을 허용하는 조건 하에서 유지된다. 비천연 아미노산(들)은 비천연 코돈에 반응하여 폴리펩타이드 사슬에 통합된다. 예를 들어, 하나 이상의 비천연 아미노산이 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드에 통합된다. 대안적으로, 2개 이상의 비천연 아미노산이 단백질의 2개 이상의 부위에서 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드에 통합될 수 있다.

[0866] 비천연 아미노산(들)을 포함하는 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드가 숙주 세포에서 생성되면, 효소적, 화학적, 및/또는 삼투적 용해 및 물리적 파괴를 포함하여 당업계에 알려진 다양한 기법에 의해 숙주 세포로부터 추출될 수 있다. 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드는 당업계에 알려진 표준 기법, 예컨대 분취 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 또는 당업자에게 알려진 임의의 다른 적합한 기법에 의해 정제될 수 있다.

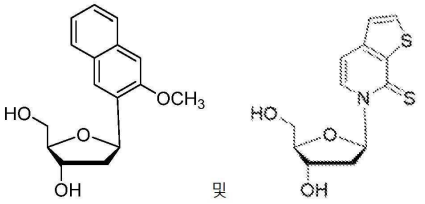
[0867] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 IL-10 접합체는 (a) 뉴클레오타이드 트리포스페이트 수송체 *Pt*NTT2(전장 단백질의 처음 65개 아미노산 잔기가 결실된 절단된 변이체 포함), (b) 원하는 아미노산 서열을 갖는 IL-10 변이체를 코딩하고, N6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신(AzK)과 같은 비천연 아미노산이 통합될 원하는 위치에 코돈을 제공하기 위해 제1 비천연 뉴클레오타이드 및 제2 비천연 뉴클레오타이드를 포함하는 비천연 염기쌍을 함유하는 이중가닥 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 플라스미드, (c) 메타노사르시카 마제이(M. mazei)로부터

유래된 tRNA를 코딩하고, 천연 서열 대신 (IL-10 변이체의 코돈에 대한) 인식된 안티코돈을 제공하기 위해 비천연 뉴클레오타이드를 포함하는 플라스미드, 및 (d) tRNA를 코딩하는 동일한 플라스미드 또는 상이한 플라스미드일 수 있는, *메타노사르시카 바케리*(*M. barkeri*) 유래 피롤리실-tRNA 신테타아제(*Mb* PylRS)를 코딩하는 플라스미드를 포함하는, *이. 콜라이*(*E. coli*)와 같은 세포에서 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포는 하나 이상의 비천연 염기를 포함하는 데옥시리보 트리포스페이트가 추가로 보충된다. 일부 실시형태에서, 세포는 하나 이상의 비천연 염기를 포함하는 리보 트리포스페이트가 추가로 보충된다. 일부 실시형태에서, 세포는 하나 이상의 비천연 아미노산, 예컨대 *N*6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신(AzK)이 추가로 보충된다. 일부 실시형태에서, 원하는 IL-10 변이체의 아미노산 서열을 암호화하는 이중가닥 올리고뉴클레오타이드는, 예를 들어 서열번호 1을 갖는 단백질을 암호화하는 서열의 위치 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 또는 K130에 코돈 AXC를 함유하며, 여기서 X는 비천연 뉴클레오타이드이다.

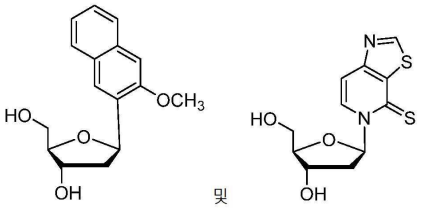
[0868] 일부 실시형태에서, 세포는 천연 서열 대신 AXC-매칭 안티코돈 GYT를 포함하는 *엠. 마제이*로부터의 직교성 tRNA를 암호화하는, 단백질 발현 플라스미드 또는 다른 플라스미드일 수 있는 플라스미드를 추가로 포함하되, Y는 코돈의 비천연 뉴클레오타이드와 동일하거나 상이할 수 있고 상보성인 비천연 뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, 코돈의 비천연 뉴클레오타이드는 안티코돈의 비천연 뉴클레오타이드와 상이하고 상보적이다. 일부 실시형태에서, 코돈의 비천연 뉴클레오타이드는 안티코돈의 비천연 뉴클레오타이드와 동일하다. 일부 실시형태에서, 이중-가닥 올리고뉴클레오타이드에 비천연 염기쌍을 포함하는 비천연 뉴클레오타이드는



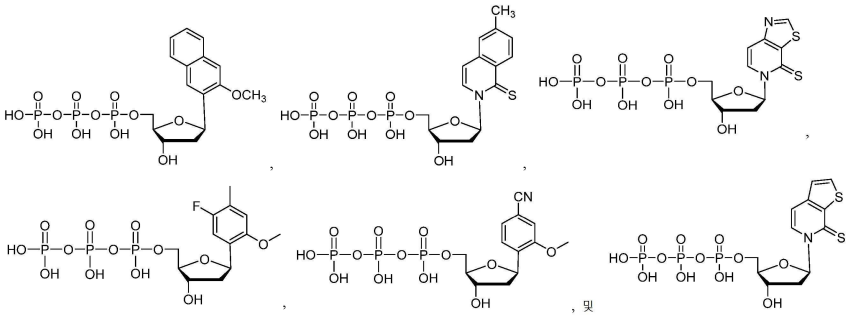
로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이중 가닥 올리고뉴클레오타이드에 비천연 염기쌍을 포함하는 제1 및 제2 비천연 뉴클레오타이드는



로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이중가닥 올리고뉴클레오타이드에 비천연 염기쌍을 포함하는 제1 및 제2 비천연 뉴클레오타이드는

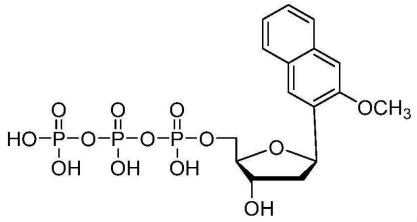
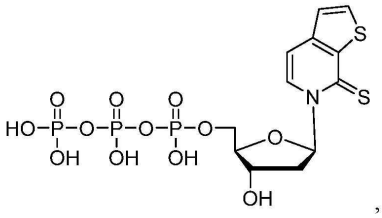


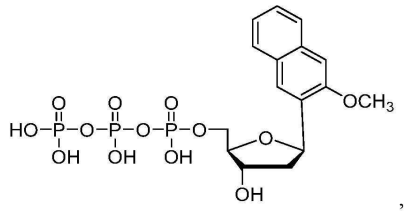
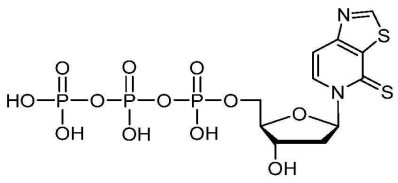
로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 비천연 뉴클레오타이드의 트리포스페이트는

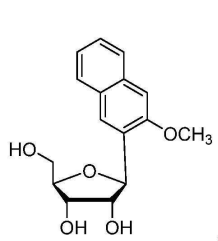
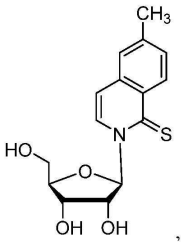
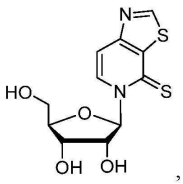
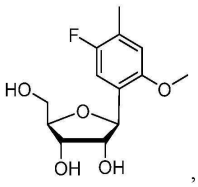
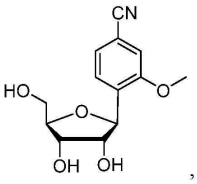
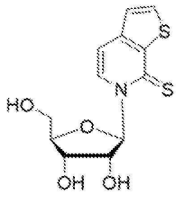


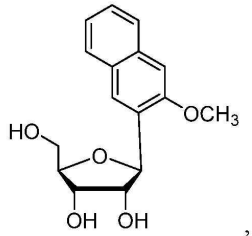
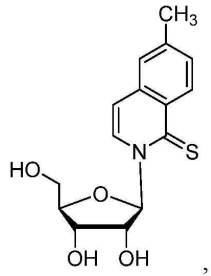
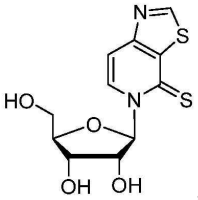
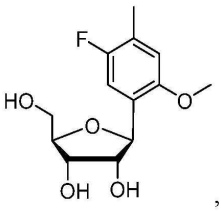
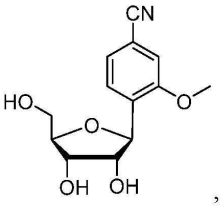
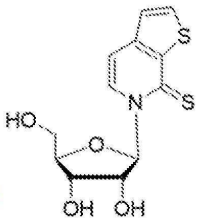
또는 이들의 염을 포함한다. 일부

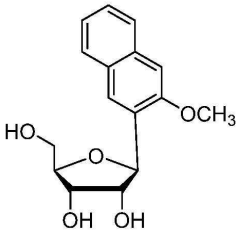
실시형태에서, 제1 및 제2 비천연 뉴클레오타이드의 트리포스페이트는

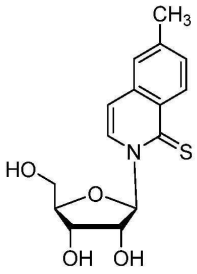

, 및

, 또는 이들의 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 비천연 뉴클레오타이드의 트리포스페이트는


, 및

, 또는 이들의 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 비천연 뉴클레오타이드 및 제2 비천연 뉴클레오타이드를 포함하는 mRNA 유래 이중가닥 올리고뉴클레오타이드는

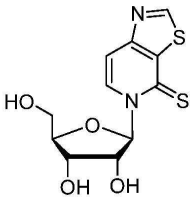

,

,

,

,

, 및

로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함하는 코돈을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, *엠. 마제이* tRNA는 mRNA의 비천연 뉴클레오타이드를 포함하는 코돈을 인식하는 비천연 뉴클레오타이드를 포함하는 안티코돈을 포함할 수 있다. *엠. 마제이* tRNA의 안티코돈은


,

,

,

,

, 및

로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, mRNA는

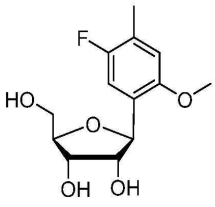

로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드



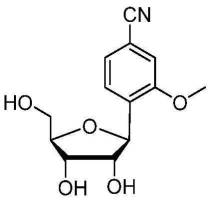
를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는 로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를



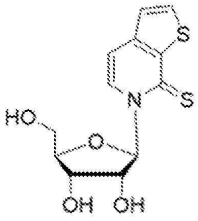
포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는 로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일



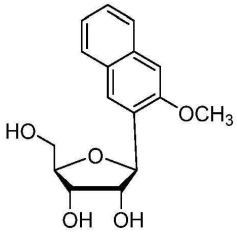
부 실시형태에서, mRNA는 로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태



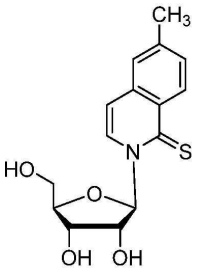
에서, mRNA는 로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는



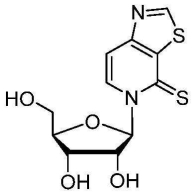
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, tRNA는



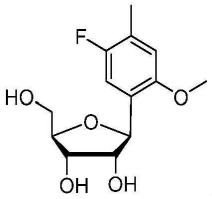
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, tRNA는



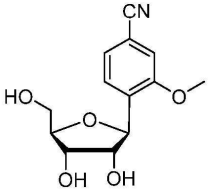
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, tRNA는



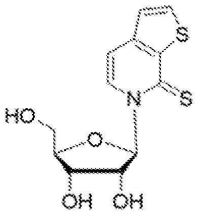
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, tRNA는



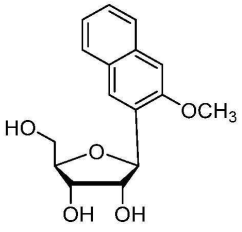
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, tRNA는



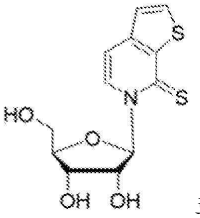
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, tRNA는



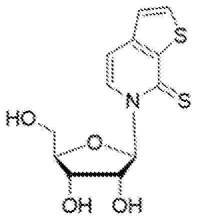
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는



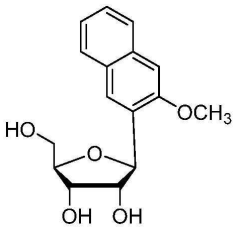
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함하고, tRNA는



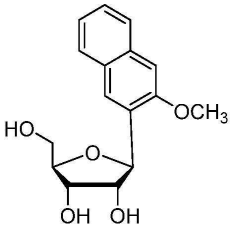
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는



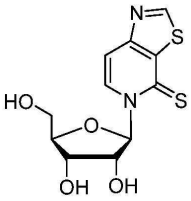
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함하고, tRNA는



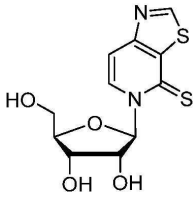
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는



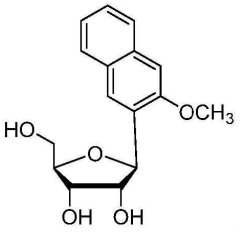
로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함하고, tRNA는



로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, mRNA는

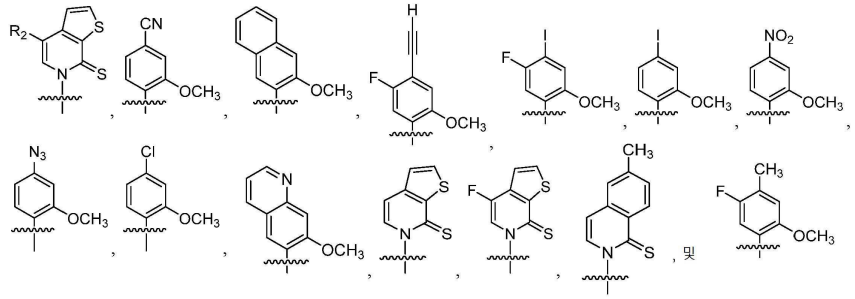


로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함하고, tRNA는



로부터 유래된 비천연 뉴클레오타이드를 포함한다. 숙주 세포는 적절한 영양소가 포함된 배지에서 배양되며, (a) 코돈을 포함하는 사이토카인 유전자를 암호화하는 플라스미드(들)의 복제에 필요한 하나 이상의 비천연 염기를 포함하는 데옥시리보 뉴클레오시드의 트리포스페이트, (b) (i) 하나 이상의 비천연 염기를 포함하는 코돈을 포함하고 사이토카인의 코딩 서열에 상응하는 mRNA, 및 (ii) 하나 이상의 비천연 염기를 포함하는 안티코돈을 포함하는 tRNA의 전사에 필요한 하나 이상의 비천연 염기를 포함하는 리보 뉴클레오시드의 트리포스페이트, 및 (c) 관심 사이토카인의 폴리펩타이드 서열에 통합될 비천연 아미노산(들)으로 보충된다. 이어서, 숙주 세포는 관심 단백질의 발현을 허용하는 조건하에서 유지된다.

[0869] 일부 경우에, 비천연 염기를 포함하는 코돈 및 비천연 염기를 포함하는 안티코돈은 하기 쌍으로부터 선택될 수 있으며, 여기서 X 및 Y는 각각 독립적으로:



으로 구성된 군으로부터 선택되는 염기를 포함하며, 여기서, R_2는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 메톡시, 메탄티올, 메탄셀레노, 할로겐, 시아노 및 아지도로 구성된 군으로부터 선택되고; 각각의 경우에 물결선은 X 및 Y가 mRNA 또는 tRNA를 포함하는 경우 리보실에 대한 결합을 나타내거나, X 및 Y가 DNA를 포함하는 경우 2'-데옥시리보실에 대한 결합을 나타낸다(**표 2**).

[0870] [표 2]

X 및 Y를 포함하는 코돈 및 안티코돈의 비제한적인 예의 목록.

코돈 (mRNA)	안티코돈 (tRNA)
UUX	YAA 또는 XAA
UGX	YCA 또는 XCA
CGX	YCG 또는 XCG
AGX	YCU 또는 XCU
GAX	YUC 또는 XUC
CAX	YUG 또는 XUG
GXU	AYC
CXU	AYG
GXG	CYC
AXG	CYU
GXC	GYC
AXC	GYU
GXA	UYC
CXC	GYG
UXC	GYA
AUX	YAU 또는 XAU
CUX	XAG 또는 YAG
GUX	XAC 또는 YAC
UAX	XUA 또는 YUA
GGX	XCC 또는 YCC

[0871]

[0872] 예를 들어 발현된, 상기 하나 이상의 비천연 아미노산, AzK를 포함하는 생성 단백질은 당업자에게 알려진 방법에 의해 정제될 수 있고, 이어서, 당업자에게 알려진 조건하에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 원하는 평균 분자량을 갖는 PEG 사슬을 포함하는 DBCO와 같은 알킨과 반응하도록 하여 본 명세서에 개시된 IL-10 접합체를 제공할 수 있다. 문헌[Zhang et al., Nature 2017, 551(7682): 644647; WO 2015157555; WO 2015021432; WO 2016115168; WO 2017106767; WO 2017223528; WO 2019014262; WO 2019014267; WO 2019028419; 및 WO2019/028425]에 개시된 것과 같은 다른 방법은 당업자에게 알려져 있으며, 이들 각각의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0873] 대안적으로, 비천연 아미노산(들)을 포함하는 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드는, tRNA 및 아미노아실 tRNA 신테타아제를 포함하고 하나 이상의 인-프레임 직교성 (종결) 코돈과 함께 관심 핵산 서열을 포함하는 본원에 기재된 핵산 작제물을 숙주 세포에 도입함으로써 제조된다. 숙주 세포는 적절한 영양소가 포함된 배지에서 배양되며, (a) 새로운 코돈 및 안티코돈을 포함하는 사이토카인 유전자를 암호화하는 플라스미드(들)의 복제에 필요한 하나 이상의 비천연 염기를 포함하는 데옥시리보 뉴클레오타이드의 트리포스페이트, (b) (i) 코돈을 포함하는 사이토카인 서열, 및 (ii) 안티코돈을 포함하는 직교성 tRNA에 대응하는 mRNA의 전사에 필요한 리보뉴클레오사이드의 트리포스페이트, 및 (c) 비천연 아미노산(들)으로 보충된다. 이어서, 숙주 세포는 관심 단백질의 발현을 허용하는 조건 하에서 유지된다. 비천연 아미노산(들)은 비천연 코돈에 반응하여 폴리펩타이드 사슬에 통합된다. 예를 들어, 하나 이상의 비천연 아미노산이 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드에 통합된다. 대안적으로, 2개 이상의 비천연 아미노산이 단백질의 2개 이상의 부위에서 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드에 통합될 수 있다.

[0874] 비천연 아미노산(들)을 포함하는 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드가 숙주 세포에서 생성되면, 효소적, 화학적, 및/또는 삼투적 용해 및 물리적 파괴를 포함하여 당업계에 알려진 다양한 기법에 의해 숙주 세포로

부터 추출될 수 있다. 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드는 당업계에 알려진 표준 기법, 예컨대 분취 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피, 또는 당업자에게 알려진 임의의 다른 적합한 기법에 의해 정제될 수 있다.

[0875] 적합한 숙주 세포는 박테리아 세포(예를 들어, E. coli, BL21(DE3))를 포함할 수 있지만, 가장 적합하게는 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어 곤충 세포(예를 들어, *Drosophila melanogaster*와 같은 초파리), 효모 세포, 선충(예를 들어, *C. elegans*), 마우스(예를 들어, *Mus musculus*), 또는 포유류 세포(예컨대, 중국 햄스터 난소 세포(CHO) 또는 COS 세포, 인간 293T 세포, HeLa 세포, NIH 3T3 세포, 및 마우스 적백혈병(MEL) 세포) 또는 인간 세포 또는 기타 진핵 세포이다. 다른 적합한 숙주 세포는 당업자에게 알려져 있다. 적합하게는, 숙주 세포는 포유류 세포, 예컨대 인간 세포 또는 곤충 세포이다. 일부 실시형태에서, 적합한 숙주 세포는 *이. 콜라*이를 포함한다.

[0876] 본 발명의 실시형태에서 일반적으로 사용될 수 있는 다른 적합한 숙주 세포는 실시예 부문에 언급된 것들이다. 벡터 DNA는 통상적인 형질전환 또는 형질감염 기법을 통해 숙주 세포에 도입될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "형질전환" 및 "형질감염"은 인산칼슘 또는 염화칼슘 동시침전, DEAE-덱스트란-매개 형질감염, 리포펙션, 또는 전기천공을 포함하여, 외부 핵산 분자(예를 들어, DNA)를 숙주 세포에 도입하기 위한 잘 알려진 다양한 기법을 의미하는 것이다. 숙주 세포를 형질전환 또는 형질감염하기 위한 적합한 방법은 당해 분야에 잘 알려져 있다.

[0877] 세포주를 생성할 때, 안정한 세포주가 제조되는 것이 일반적으로 바람직하다. 예를 들어, 포유류 세포의 안정한 형질주입을 위해, 사용된 발현 벡터 및 형질주입 기법에 따라 오직 작은 분획의 세포가 외래 DNA를 이의 게놈으로 통합시킬 수 있다는 것이 알려져 있다. 이 통합체를 확인하고 선택하기 위해, (예를 들어, 항생제에 대한 내성에 대해) 선발 가능한 마커를 코딩하는 유전자는 관심 유전자와 함께 일반적으로 숙주 세포로 도입된다. 바람직한 선발 가능한 마커는 G418, 하이그로마이신 또는 메토트렉세이트와 같은 약물에 내성을 부여하는 것을 포함한다. 선발 가능한 마커를 코딩하는 핵산 분자는 동일한 벡터에서 숙주 세포로 도입될 수 있거나, 별개의 벡터에서 도입될 수 있다. 도입된 핵산 분자로 안정하게 형질감염된 세포는 약물 선택에 의해 확인될 수 있다(예를 들어, 선발 가능한 마커 유전자가 통합된 세포는 생존하는 반면에, 다른 세포는 죽는다).

[0878] 일 실시형태에서, 본원에 기재된 작제물은 숙주 세포의 게놈으로 통합된다. 안정한 통합의 장점은 개별 세포 또는 클론 사이의 균일성이 달성된다는 점이다. 다른 장점은 최고의 생산자의 선택이 수행될 수 있다는 점이다. 따라서, 안정한 세포주를 생성하는 것이 바람직하다. 다른 실시형태에서, 본원에 기재된 작제물은 숙주 세포를 형질감염시킨다. 숙주 세포를 구축물로 형질감염시키는 것의 장점은 단백질 수율이 최대화될 수 있다는 것이다. 일 양태에서, 본원에 기재된 핵산 작제물 또는 벡터를 포함하는 세포가 기재된다.

[0879] **사용 방법**

[0880] 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 일부 실시형태에 기재되며, 본 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는 IL-10 접합체 중 어느 하나의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 암은 고형 종양 또는 액체 종양이다. 일부 경우에, 고형 종양은 전이성 암이다. 일부 경우에, 암은 이전 치료로 인한 재발성 또는 난치성 암이다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같이 치료되는 암은 신세포 암종, 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 결장직장암, 식도암, 안암, 두경부암, 신장암, 폐암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 편평세포 암종, 췌장암, 및 전립선암으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같이 치료되는 암은 신세포 암종(RCC), 비소세포 폐암(NSCLC), 두경부 편평 세포 암(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종(cHL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종(PMBCL), 요로상피 암종, 현미부수체 불안정 암, 현미부수체 안정 암, 현미부수체-안정 결장직장암, 위암, 자궁경부암, 간세포 암종(HCC), 메르켈 세포 암종(MCC), 흑색종, 소세포폐암(SCLC), 식도암, 교모세포종, 중피종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 전립선암, 방광암, 난소암, 중등도 내지 저 돌연변이 부담 종양, 피부 편평 세포 암종(CSCC), 편평 세포 피부암(SCSC), 저 발현 내지 비-발현 PD-L1 종양, 해부학적 원발 기원 부위를 넘어 간 및 CNS에 전신적으로 파종된 종양, 및 미만성 거대 B 세포 림프종으로부터 선택된다.

[0881] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 바와 같이 치료되는 암은 혈액 악성종양이다. 일부 경우에, 혈액 악성종양은 백혈병, 림프종, 또는 골수종을 포함한다. 일부 실시형태에서, 혈액 악성종양은 T-세포 악성종양이다. 일부 실시형태에서, 혈액 악성종양은 B-세포 악성종양이다. 일부 실시형태에서, 혈액 악성종양은 전이성 혈액 악성종양이다. 일부 실시형태에서, 혈액 악성종양은 재발성 혈액 악성종양이다. 일부 실시형태에서, 혈액 악성종양은 난치성 혈액 악성종양이다. 일부 경우에, 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는 IL-10 접합체 중 어느 하나에 의해 치료되는 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소형 림프구성 림프종(SLL), 소포성 림프종(FL), 미만성 거대 B-세포

림프종(DLBCL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 다발성 골수종, 결절외 변연부 B 세포 림프종, 결절 변연부 B 세포 림프종, 버킷 림프종, 비버킷 고등급 B 세포 림프종, 원발성 종격 B 세포 림프종(PMBL), 면역모구성 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 형질세포 골수종, 형질세포종, 종격(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 또는 림프종양 육아종증으로부터 선택되는 암이다.

[0882] *증식성 질환 또는 병태*

[0883] 일부 실시형태에서, 증식성 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 본원에 기재된 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는 IL-10 접합체의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시형태에서, 증식성 질환 또는 병태는 암이다. 일부 경우에, 암은 고형 종양이다. 예시적인 고형 종양은 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 대장암, 식도암, 안암, 두경부암, 신장암, 폐암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 또는 전립선암을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 고형 종양은 전이성 암이다. 일부 경우에, 고형 종양은 이전 치료로 인한 재발성 또는 난치성 암이다.

[0884] 일부 경우에, 본원에 기재된 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는 IL-10 접합체 중 어느 하나는 고형 종양의 치료를 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 이러한 경우에, 대상체는 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 대장암, 식도암, 안암, 두경부암, 신장암(또는 신장세포 암종), 폐암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 또는 전립선암이 있다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 방광암의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 유방암의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 대장암의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 식도암의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 두경부암의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 신장암(또는 신장세포 암종 또는 RCC)의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 폐암의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 흑색종의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 난소암의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 췌장암의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 전립선암의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 암은 전이성 암이다. 다른 경우에는, 암은 재발성 암이다. 추가의 경우에, 암은 난치성 암이다.

[0885] 일부 실시형태에서, 암은 치료 경험이 없는 암이다. 이러한 경우에, 치료 경험이 없는 암은 치료를 받은 적이 없는 암이다. 일부 경우에, 치료 경험이 없는 암은 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 대장암, 식도암, 안암, 두경부암, 신장암(또는 RCC), 폐암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 또는 전립선암과 같은 고형 종양이다. 일부 실시형태에서, 치료 경험이 없는 고형 종양의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 본원에 기재된 IL-10 접합체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기재된다.

[0886] 일부 실시형태에서, 암은 혈액 악성종양이다. 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10 접합체는 혈액 악성종양의 치료를 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 혈액 악성종양은 백혈병, 림프종, 또는 골수종을 포함한다. 일부 경우에, 혈액 악성종양은 T세포 악성종양이다. 다른 경우에, 혈액 악성종양은 B 세포 악성종양이다. 일부 경우에, 혈액 악성종양은 전이성 혈액 악성종양이다. 다른 경우에, 혈액 악성종양은 재발성 혈액 악성종양이다. 추가의 경우에, 혈액 악성종양은 난치성 혈액 악성종양이다. 일부 경우에, 대상체는 T세포 악성종양이 있다. 일부 경우에, 대상체는 B세포 악성종양이 있다. 일부 경우에, 대상체는 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소형 림프구성 림프종(SLL), 소포성 림프종(FL), 확산성 거대 B세포 림프종(DLBCL), 맨틀세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 다발성 골수종, 결절외 변연부 B세포 림프종, 결절 변연부 B세포 림프종, 버킷 림프종, 비버킷 고등급 B세포 림프종, 원발성 종격 B세포 림프종(PMBL), 면역모구성 대세포 림프종, 전구체 B-림프모구성 림프종, B세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포 림프종, 비장 변연부 림프종, 형질세포 골수종, 형질세포종, 종격(흉선) 거대 B세포 림프종, 혈관내 거대 B세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 또는 림프종모양 육아종증이 있다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 CLL의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 SLL의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 FL의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 DLBCL의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 MCL의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 다발성 골수종의 치료를 위해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 버킷 림프종의 치료를 위해 대상체에게 투여된다.

[0887] *추가 치료제*

[0888] 일부 실시형태에서, 대상체에게 추가 치료제가 추가로 투여된다. 일부 경우에, 추가 치료제는 IL-10 접합체와

동시에 투여되고/되거나 공동 제형화된다. 다른 경우에, 추가 치료제와 IL-10 접합체는 순차적으로 투여되고, 예를 들어 추가 치료제 전에 IL-10 접합체가 투여되거나, 추가 치료제의 투여 후에 IL-10 접합체가 투여된다. 일부 경우에, 하나 이상의 추가 제제는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PD-L2 억제제, CTLA-4 억제제, OX40 효능제 및 4-1BB 효능제로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 면역 관문 억제제이다. 일부 경우에, 하나 이상의 면역 관문 억제제는 PD-1 억제제로부터 선택된다. 예시적인 PD-1 억제제는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 람브롤리주맙, AMP-224, 신틸리맙, 토리팔리맙, 캄렐리주맙, 티슬렐리주맙, 도스타리맙(GSK), PDR001(Novartis), MGA012(Macrogenics/Incyte), GLS-010(Arcus/Wuxi), AGEN2024(Agenus), 세트렐리맙(Janssen), ABBV-181(Abbvie), AMG-404(Amgen). BI-754091 (Boehringer Ingelheim), CC-90006 (Celgene), JTX-4014 (Jounce), PF-06801591 (Pfizer), 및 게놀림주맙(Apollomics/Genor BioPharma)을 포함한다. 일부 경우에, 하나 이상의 면역 관문 억제제는 PD-L1 억제제로부터 선택된다. 예시적인 PD-L1 억제제는 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙, ASC22(Alphamab/Ascletis), CX-072(Cytomx), CS1001(Cstone), 코시벨리맙(Checkpoint Therapeutics), INCB86550(Incyte), 및 TG-1501(TG Therapeutics)을 포함한다. 일부 경우에, 하나 이상의 면역 관문 억제제는 CTLA-4 억제제로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, CTLA-4 억제제는 트레멜리무맙, 이필리무맙, 및 AGEN-1884(Agenus)로부터 선택된다. 일부 경우에, 하나 이상의 추가 제제는 췌장암 및 췌관 선암종(PDAC)을 치료하기 위한 폴린산, 5-플루오로우라실, 및 옥살리플라틴을 포함한다.

[0889] 일부 경우에, 추가 치료제는 화학치료제, 면역치료제, 표적 치료, 방사선 치료, 또는 이들의 조합을 포함한다. 예시적인 추가 치료제는 알트레타민, 부설판, 카보플라틴, 카무스틴, 클로르암부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 다카바진, 로무스틴, 멜팔란, 옥살라플라틴, 테모졸로마이드, 또는 티오테파와 같은 알킬화제; 5-플루오로우라실(5-FU), 6-머캅토퓨린(6-MP), 카페시타빈, 시타라빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 겜시타빈, 하이드록시우레아, 메토트렉세이트, 또는 페메트렉시드와 같은 항대사물질; 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 또는 이다루비신과 같은 안트라사이클린; 토포테칸 또는 이리노테칸(CPT-11)과 같은 토포이소머라제 I 억제제; 에토포시드(VP-16), 테니포시드, 또는 미톡산트론과 같은 토포이소머라제 II 억제제; 도세탁셀, 에스트라무스틴, 익사베필론, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 또는 비노렐빈과 같은 유사분열 억제제; 또는 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 또는 덱사메타손과 같은 코르티코스테로이드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0890] 일부 경우에, 추가의 치료제는 일차 치료(first-line therapy)를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "일차 치료"는 암을 갖는 대상체에 대한 일차적인 치료를 포함한다. 일부 경우에, 암은 원발성 또는 국소 암이다. 다른 경우에, 암은 전이성 또는 재발성 암이다. 일부 경우에, 일차 치료는 화학요법을 포함한다. 다른 경우에, 일차 치료는 면역요법, 표적화 요법, 또는 방사선 치료를 포함한다. 당업자는 상이한 일차 치료가 상이한 유형의 암에 적용될 수 있음을 쉽게 이해할 것이다.

[0891] 일부 경우에, IL-10 접합체는 알트레타민, 부설판, 카보플라틴, 카무스틴, 클로르암부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 다카바진, 로무스틴, 멜팔란, 옥살라플라틴, 테모졸로마이드, 또는 티오테파와 같은 알킬화제; 5-플루오로우라실(5-FU), 6-머캅토퓨린(6-MP), 카페시타빈, 시타라빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 겜시타빈, 하이드록시우레아, 메토트렉세이트, 또는 페메트렉시드와 같은 항대사물질; 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 또는 이다루비신과 같은 안트라사이클린; 토포테칸 또는 이리노테칸(CPT-11)과 같은 토포이소머라제 I 억제제; 에토포시드(VP-16), 테니포시드, 또는 미톡산트론과 같은 토포이소머라제 II 억제제; 도세탁셀, 에스트라무스틴, 익사베필론, 파클리탁셀, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 또는 비노렐빈과 같은 유사분열 억제제; 또는 프레드니손, 메틸프레드니솔론, 또는 덱사메타손과 같은 코르티코스테로이드로부터 선택되는 추가 치료제와 함께 투여된다.

[0892] 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10 접합체는 효소 폴리 ADP 리보스 중합효소(PARP)의 억제제와 함께 투여된다. 예시적인 PARP 억제제는 올라파립(AZD-2281, Lynparza®, Astra Zeneca에서 제공), 루카파립(PF-01367338, Rubraca®, Clovis Oncology에서 제공), 니라파립(MK-4827, Zejula®, Tesaro에서 제공), 탈라조파립(BMN-673, BioMarin Pharmaceutical Inc.에서 제공), 벨리파립(ABT-888, AbbVie에서 제공), CK-102(이전 명칭 CEP 9722, Teva Pharmaceutical Industries Ltd.에서 제공), E7016(Eisai에서 제공), 이니파립(BSI 201, Sanofi에서 제공), 및 파미파립(BGB-290, BeiGene에서 제공)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 벨리파립, CK-102, E7016, 이니파립, 또는 파미파립과 같은 PARP 억제제와 함께 투여된다.

[0893] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 IL-10 접합체는 티로신 키나제 억제제(TKI)와 함께 투여된다. 예시적인 TKI는 아파티닙, 알렉티닙, 악시티닙, 보수티닙, 카보잔티닙, 세리티닙, 코비메티닙, 크리조티닙, 다브라페닙, 다사티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 닐로티닙, 닌테다닙, 오시머티닙, 파조파닙, 포나티닙, 레고라페닙, 룩솔리티닙, 소라페닙, 수니티닙, 토파시티닙, 및 반데타닙을 포함하지만, 이

에 제한되지 않는다.

[0894] 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10 접합체는 면역 관문 억제제와 함께 투여된다. 예시적인 관문 억제제는 다음을 포함한다: PD-L1 억제제, 예컨대 AstraZeneca제 두르발루맙(Imfinzi), Genentech제 아테졸리주맙(MPDL3280A), EMD Serono/Pfizer제 아벨루맙, CytomX Therapeutics제 CX-072, Novartis Pharmaceuticals제 FAZ053, 3D Medicine/Alphamab제 KN035, Eli Lilly제 LY3300054, 또는 EMD Serono제 M7824(항-PD-L1/TGFbeta trap); PD-L2 억제제, 예컨대 GlaxoSmithKline의 AMP-224(Amplimmune), 및 rHIgM12B7; PD-1 억제제, 예컨대 Bristol-Myers Squibb제 니볼루맙(Opdivo), Merck제 펨브롤리주맙(Keytruda), Agenus제 AGEN 2034, BeiGene제 BGB-A317, Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals제 Bl-754091, CBT Pharmaceuticals제 CBT-501(게놀림주맙), Incyte제 INCSHR1210, Janssen Research & Development제 JNJ-63723283, MedImmune제 MEDI0680, MacroGenics제 MGA 012, Novartis Pharmaceuticals제 PDR001, Pfizer제 PF-06801591, Regeneron Pharmaceuticals/Sanofi제 REGN2810(SAR439684), 또는 TESARO제 TSR-042; CTLA-4 억제제, 예컨대 Bristol Meyers Squibb제 이필리무맙(Yervoy®, MDX-010, BMS-734016 및 MDX-101로도 알려져 있음), Pfizer제 트레멜리무맙(CP-675,206, 티실리무맙), 또는 Agenus제 AGEN 1884; LAG3 억제제, 예컨대 Bristol-Myers Squibb제 BMS-986016, Novartis Pharmaceuticals제 IMP701, Novartis Pharmaceuticals제 LAG525, 또는 Regeneron Pharmaceuticals제 REGN3767; B7-H3 억제제, 예컨대 MacroGenics제 에노블리투주맙(MGA271); KIR 억제제, 예컨대 Innate Pharma제 리릴루맙(IPH2101; BMS-986015); CD137 억제제, 예컨대 우렐루맙(BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), PF-05082566(항-4-1BB, PF-2566, Pfizer), 또는 XmAb-5592(Xencor); PS 억제제, 예컨대 바비툭시맙; 및 억제제, 예컨대 항체 또는 그의 단편들(예를 들어, 단일클론 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체), RNAi 분자들, 또는 소분자 내지 TIM3, CD52, CD30, CD20, CD33, CD27, OX40, GITR, ICOS, BTLA (CD272), CD160, 2B4, LAIR1, TIGHT, LIGHT, DR3, CD226, CD2, 또는 SLAM.

[0895] 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 또는 세미플리맙이다. 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 펨브롤리주맙이다. 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙이다. 일부 실시형태에서, PD-1 억제제는 세미플리맙이다.

[0896] 일부 실시형태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙이다. 일부 실시형태에서, PD-L1 억제제는 아벨루맙이다. 일부 실시형태에서, PD-L1 억제제는 두르발루맙이다.

[0897] 일부 실시형태에서, CTLA-4 억제제는 트레멜리무맙, 이필리무맙, 및 AGEN-1884(Agenus)로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, CTLA-4 억제제는 트레멜리무맙이다. 일부 실시형태에서, CTLA-4 억제제는 이필리무맙이다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 트레멜리무맙, 또는 이필리무맙과 함께 투여된다.

[0898] 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10 접합체는 알렘투주맙, 트라스투주맙, 이브리투모맙 튜세탄, 브렌툭시맙 베도틴, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 또는 블리나투모맙과 같은 항체와 함께 투여된다.

[0899] 일부 경우에, IL-10 접합체는 추가의 사이토카인으로부터 선택되는 추가 치료제와 함께 투여된다. 일부 경우에, 추가의 사이토카인은 T 이펙터 세포 확장 및/또는 증식을 향상 및/또는 상승작용시킨다. 일부 경우에, 추가의 사이토카인은 IL-1β, IL-2, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, 또는 TNFα를 포함한다. 일부 경우에, 추가의 사이토카인은 IL-7이다. 일부 경우에, 추가의 사이토카인은 IL-15이다. 일부 경우에, 추가의 사이토카인은 IL-21이다. 일부 경우에, 추가의 사이토카인은 TNFα이다.

[0900] 일부 경우에, IL-10 접합체는 수용체 작용제로부터 선택되는 추가 치료제와 함께 투여된다. 일부 경우에, 수용체 작용제는 Toll-유사 수용체(TLR) 리간드를 포함한다. 일부 경우에, TLR 리간드는 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, 또는 TLR9를 포함한다. 일부 경우에, TLR 리간드는 예를 들어 Pam3Cys, CFA, MALP2, Pam2Cys, FSL-1, Hib-OMPC, 폴리 I:C, 폴리 A:U, AGP, MPL A, RC-529, MDF2β, CFA, 또는 플라젤린과 같은 합성 리간드를 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, 및 TLR9로부터 선택되는 하나 이상의 TLR 작용제와 함께 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 Pam3Cys, CFA, MALP2, Pam2Cys, FSL-1, Hib-OMPC, 폴리 I:C, 폴리 A:U, AGP, MPL A, RC-529, MDF2β, CFA, 및 플라젤린으로부터 선택되는 하나 이상의 TLR 작용제와 함께 투여된다.

[0901] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 입양 T세포 전달(ACT) 치료와 함께 사용된다. 일 실시형태에서, ACT는 예를 들어 항종양 활성을 갖는 대상체에서 자가유래 T 림프구를 확인하는 단계, 시험관 내에서 자가유래 T 림프구를 확장시키는 단계, 및 확장된 T 림프구를 대상체에 후속 재주입하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, ACT는 예를 들어 항종양 활성을 갖는 동종이계 T 림프구를 사용하는 단계, 시험관 내에서 T 림프구를 확장시키는

단계, 및 확장된 동종이계 T 림프구를 이를 필요로 하는 대상체에 후속 주입하는 단계를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 IL-10 접합체는 ACT 치료의 일부로서 자가유래 T 림프구와 함께 사용된다. 다른 경우에, 본원에 기재된 IL-10 접합체는 ACT 치료의 일부로서 동종이계 T 림프구와 함께 사용된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 치료를 필요로 하는 대상체에게 ACT 치료와 동시에 투여된다. 다른 경우에, IL-10 접합체는 치료를 필요로 하는 대상체에게 ACT 치료와 함께 순차적으로 투여된다.

[0902] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 자가유래 및/또는 동종이계 T세포 전달의 생체외 활성화 및/또는 확장에 사용된다. 이러한 경우에, IL-10 접합체는 자가유래 및/또는 동종이계 T세포를 포함하는 샘플을 활성화하고/하거나 확장하는 데 사용되고, IL-10 접합체는 이를 필요로 하는 대상체에게 샘플을 투여하기 전에 샘플로부터 필요에 따라 제거된다.

[0903] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 백신과 함께 투여된다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 종양세포붕괴성 바이러스(oncolytic virus)와 함께 사용된다. 이러한 경우에, IL-10 접합체는 면역 반응을 조절하는 자극제로서 작용한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 아쥬반트 치료의 일부로서 종양세포붕괴성 바이러스와 함께 사용된다. 예시적인 종양세포붕괴성 바이러스는 T-Vec(Amgen), G47Δ(Todo et al.), JX-594(Sillajen), CG0070(Cold Genesys) 및 Reolysin(Oncolytics Biotech)을 포함한다. 일부 경우에, IL-10 접합체는 T-Vec, G47Δ, JX-594, CG0070, 또는 Reolysin과 같은 종양세포붕괴성 바이러스와 함께 사용된다.

[0904] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체는 방사선 치료와 함께 투여된다.

[0905] *다른 질환을 치료하는 방법*

[0906] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는 IL-10 접합체 중 임의의 하나를 투여함으로써 대상체에서 섬유성 장애를 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 경우에, 섬유성 장애는 간 섬유증, 특발성 폐 섬유증 및 문맥주변 섬유증을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는 IL-10 접합체 중 임의의 하나를 투여함으로써 대상체에서 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는 IL-10 접합체 중 임의의 하나를 투여함으로써 대상체에서 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)을 치료하는 방법이 본원에 기재된다.

[0907] **약제학적 조성물 및 제형**

[0908] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물 및 제형은, 비경구, 경구, 또는 경피 투여 경로를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 투여 경로에 의해 대상체에게 투여된다. 일부 경우에, 비경구 투여는 정맥내, 피하, 근육내, 뇌내, 비강내, 동맥내, 관절내, 진피내, 유리체내, 골내 주입, 복강내 또는 척수강내 투여를 포함한다. 일부 경우에, 약제학적 조성물은 국소 투여용으로 제형화된다. 다른 경우에, 약제학적 조성물은 전신 투여용으로 제형화된다.

[0909] 일부 실시형태에서, 약제학적 제형은 수성 액체 분산액, 자가-유화 분산액, 리포솜 분산액, 에어로졸, 속방형 제형, 제어방출형 제형, 서방형 제형, 지속방출형 제형, 박동방출형 제형, 및 속방 및 제어방출 혼합형 제형을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0910] 일부 실시형태에서, 약제학적 제형은 본원에 개시된 조성물과의 상용성 및 원하는 투여 형태의 방출 프로파일 특성에 기초하여 선택된 담체 또는 담체 물질을 포함한다. 예를 들어, 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995), Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975, Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980, and *Pharmaceutical Dosage Forms and* Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]를 참조하며, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다.

[0911] 일부 경우에, 약제학적 조성물은 리포솜의 지질 이중층에 직접 또는 간접적으로 결합된 복수의 IL-10 접합체를 포함하는 면역리포솜으로서 제형화된다. 예시적인 지질은 지방산; 인지질; 콜레스테롤과 같은 스테롤; 스핑고미엘린과 같은 스핑고지질; 강글리오시드, 글로보시드, 및 세레브로시드와 같은 글리코스핑고지질; 스테아릴, 올레일, 및 리놀레일 아민과 같은 계면활성제 아민을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 지질은 양이온성 지질을 포함한다. 일부 경우에, 지질은 인지질을 포함한다. 예시적인 인지질은 포스파티드산("PA"), 포스파티딜콜린("PC"), 포스파티딜글리세롤("PG"), 포파티딜에탄올아민("PE"), 포파티딜이노시톨("PI") 및 포스파티딜세린("PS"), 스핑고미엘린(뇌 스핑고미엘린을 포함), 레시틴, 리소레시틴, 리소포스파티딜에탄올아민, 세레브로사이드, 디아라키도일포스파티딜콜린("DAPC"), 디데카노일-L-알파-포스파티딜콜린("DDPC"), 디엘라이도일포

스파티딜콜린("DEPC"), 디라우로일포스파티딜콜린("DLPC"), 디리놀레오일포스파티딜콜린, 디미리스토일포스파티딜콜린("DMPC"), 디올레오일포스파티딜콜린("DOPC"), 디팔미토일포스파티딜콜린("DPPC"), 디스테아로일포스파티딜콜린("DSPC"), 1-팔미토일-2-올레오일-포스파티딜콜린("POPC"), 디아라키도일포스파티딜글리세롤("DAPG"), 디데카노일-L-알파-포스파티딜글리세롤("DDPG"), 디엘라이도일포스파티딜글리세롤("DEPG"), 디라우로일포스파티딜글리세롤("DLPG"), 디리놀레오일포스파티딜글리세롤, 디미리스토일포스파티딜글리세롤("DMPG"), 디올레오일포스파티딜글리세롤("DOPG"), 디팔미토일포스파티딜글리세롤("DPPG"), 디스테아로일포스파티딜글리세롤("DSPG"), 1-팔미토일-2-올레오일-포스파티딜글리세롤("POPG"), 디아라키도일포스파티딜에탄올아민("DAPE"), 디데카노일-L-알파-포스파티딜에탄올아민("DDPE"), 디엘라이도일포스파티딜에탄올아민("DEPE"), 디라우로일포스파티딜에탄올아민("DLPE"), 디리놀레오일포스파티딜에탄올아민, 디미리스토일포스파티딜에탄올아민("DMPE"), 디올레오일포스파티딜에탄올아민("DOPE"), 디팔미토일포스파티딜에탄올아민("DPPE"), 디스테아로일포스파티딜에탄올아민("DSPE"), 1-팔미토일-2-올레오일-포스파티딜에탄올아민("POPE"), 디아라키도일포스파티딜이노시톨("DAPI"), 디데카노일-L-알파-포스파티딜이노시톨("DDPI"), 디엘라이도일포스파티딜이노시톨("DEPI"), 디라우로일포스파티딜이노시톨("DLPI"), 디리놀레오일포스파티딜이노시톨, 디미리스토일포스파티딜이노시톨("DMPI"), 디올레오일포스파티딜이노시톨("DOPI"), 디팔미토일포스파티딜이노시톨("DPPI"), 디스테아로일포스파티딜이노시톨("DSPI"), 1-팔미토일-2-올레오일-포스파티딜이노시톨("POPI"), 디아라키도일포스파티딜세린("DAPS"), 디데카노일-L-알파-포스파티딜세린("DDPS"), 디엘라이도일포스파티딜세린("DEPS"), 디라우로일포스파티딜세린("DLPS"), 디리놀레오일포스파티딜세린, 디미리스토일포스파티딜세린("DMPS"), 디올레오일포스파티딜세린("DOPS"), 디팔미토일포스파티딜세린("DPPS"), 디스테아로일포스파티딜세린("DSPS"), 1-팔미토일-2-올레오일-포스파티딜세린("POPS"), 디아라키도일 스핑고미엘린, 디데카노일 스핑고미엘린, 디엘라이도일 스핑고미엘린, 디라우로일 스핑고미엘린, 디리놀레오일 스핑고미엘린, 디미리스토일 스핑고미엘린, 스핑고미엘린, 디올레오일 스핑고미엘린, 디팔미토일 스핑고미엘린, 디스테아로일 스핑고미엘린 및 1-팔미토일-2-올레오일-스핑고미엘린을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0912] 일부 경우에, 제약 제형은 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산, 및 염산과 같은 산, 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨, 및 트리스-히드록시메틸아미노메탄과 같은 염기, 시트레이트/덱스트로스, 중탄산나트륨, 및 염화암모늄과 같은 완충액을 포함하는 pH 조정제 또는 완충제를 추가로 포함한다. 이러한 산, 염기, 및 완충액은 조성물의 pH를 허용가능한 범위로 유지하는 데 필요한 양으로 포함된다.

[0913] 일부 경우에, 약제학적 제형은 조성물의 삼투압 농도를 허용가능한 범위로 만드는 데 필요한 양의 하나 이상의 염을 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨, 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 바이카르보네이트, 술페이트, 티오술페이트, 또는 바이술파이트 음이온을 갖는 것들을 포함하고, 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨, 및 황산암모늄을 포함한다.

[0914] 일부 실시형태에서, 약제학적 제형은 폴리펩타이드의 용해도 및 생체 내 안정성을 증가시키기 위해 트레할로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 말토스, 글루코스와 같은 당, 또는 인산칼륨, 시트르산나트륨, 황산암모늄과 같은 염 및/또는 다른 제제, 예컨대 헤파린을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0915] 일부 경우에, 약제학적 제형은 보다 안정한 환경을 제공할 수 있으므로 화합물을 안정화시키기 위해 사용되는 희석제를 추가로 포함한다. (pH 제어 또는 유지를 또한 제공할 수 있는) 완충 용액에 용해된 염은 당업계에서 희석제(인산염 완충 식염수 용액을 포함하지만, 이에 제한되지 않음)로서 사용된다.

[0916] 안정화제는 임의의 항산화제, 완충액, 산, 보존제 등과 같은 화합물을 포함한다. 예시적인 안정화제는 L-아르기닌 하이드로클로라이드, 트로메타민, 알부민(인간), 시트르산, 벤질 알코올, 페놀, 이인산이나트륨 이수화물, 프로필렌 글리콜, 메타크레솔 또는 m-크레솔, 아세트산아연, 폴리소르베이트-20 또는 Tween® 20, 또는 트로메타몰을 포함한다.

[0917] 계면활성제는 황산 라우릴 나트륨, 도큐세이트 나트륨, Tween 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TPGS, 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리소르베이트, 폴록사머, 담즙염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 예를 들어 Pluronic®(BASF) 등과 같은 화합물을 포함한다. 추가의 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물유, 예를 들어 폴리옥시에틸렌(60) 경화 캐스터 오일, 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다. 때로는, 물리적 안정성을 향상시키기 위해 또는 다른 목적을 위해 계면활성제가 포함된다.

[0918] **치료 요법**

[0919] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 치료 용도로 투여된다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 날마다, 매일, 격일로, 주 5일, 주 1회, 격주로, 월 2주, 월 3주, 월 1회, 월 2회, 월 3회, 또는 그 이상 투여된다. 약제학적 조성물은 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 18개월, 2년, 3년, 또는 그 이상 동안 투여된다.

[0920] 환자의 상태가 호전되는 경우에, 의사의 재량에 따라 조성물의 투여는 연속적으로 제공되며, 대안적으로, 투여되는 조성물의 용량이 특정 기간(즉, "휴약기") 동안 일시적으로 감소되거나 일시적으로 중단된다. 일부 경우에, 휴약기의 기간은 단지 예로서 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 또는 365일을 포함하여, 2일에서 1년 사이로 다양하다. 휴약기 동안 용량 감소는 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%를 포함하여, 10%~100%이다.

[0921] 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 주 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 5주에 1회, 6주에 1회, 7주에 1회, 8주에 1회, 9주에 1회, 10주에 1회, 11주에 1회, 12주에 1회, 13주에 1회, 14주에 1회, 15주에 1회, 16주에 1회, 17주에 1회, 18주에 1회, 19주에 1회, 20주에 1회, 21주에 1회, 22주에 1회, 23주에 1회, 24주에 1회, 25주에 1회, 26주에 1회, 27주에 1회, 또는 28주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 주 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 2주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 3주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 4주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 5주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 6주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 7주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 8주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 9주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 10주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 11주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 12주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 13주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 14주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 15주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 16주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 17주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 18주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 19주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 20주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 21주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 22주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 23주에 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, IL-10 접합체의 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 24주에 1회 투여된다.

[0922] 일부 실시형태에서, 이러한 양에 상응하는 주어진 제제의 양은 특정 화합물, 질환의 중증도, 치료가 필요한 대상체 또는 숙주의 독자성(예를 들어, 체중)과 같은 인자에 따라 다르지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들어 투여되는 특정 제제, 투여 경로, 및 치료받는 대상체 또는 숙주를 비롯한 해당 사례와 연관된 특정 상황에 따라 당업계에 알려진 방식으로 통상적으로 결정된다. 일부 경우에, 원하는 용량은 단일 용량으로, 또는 동시에(또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량으로, 예를 들어 일일 2회, 3회, 4회 이상의 하위용량으로 편리하게 제시된다.

[0923] 일부 실시형태에서, 방법들은 IL-10 접합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 1 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 2 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 4 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 6 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 8 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 10 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10

접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 12 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 14 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 16 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 18 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 20 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 22 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 24 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 26 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 28 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 32 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 34 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 36 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 40 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 45 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 50 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 55 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 60 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 65 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 70 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 75 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 80 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 85 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 90 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 95 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 100 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 110 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 120 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 130 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 140 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 150 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 160 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 170 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 180 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 190 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg) 내지 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여하는 것을 포함한다. 개별 치료 요법과 관련된 변수의 수가 많고 이러한 권장 값과의 상당한 편차가 드물지는 않기 때문에, 상기 범위는 제안적일 뿐이다. 이러한 투여량은 사용된 화합물의 활성, 치료할 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상체의 요건, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 및 의사의 판단을 비롯한 여러 변수에 따라 달라진다.

[0924] 일부 실시형태에서, 방법들은 IL-10 접합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 약 1 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 2 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 4 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 6 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 8 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 10 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 12 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 14 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 16 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 18 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 20 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 22 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 24 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 26 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 28 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 30 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 32 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 34 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 36 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 38 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 40 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 42 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 44 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 46 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 48 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 50 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 55 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 60 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 65 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체

중(kg), 약 70 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 75 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 80 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 85 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 90 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 95 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 100 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 110 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 120 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 130 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 140 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 150 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 160 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 170 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 180 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 약 190 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg), 또는 약 200 μg의 IL-10 접합체/대상체의 체중(kg)의 용량으로 투여하는 단계를 포함한다. 개별 치료 요법과 관련된 변수의 수가 많고 이러한 권장 값과의 상당한 편차가 드물지는 않기 때문에, 상기 범위는 제안적일 뿐이다. 이러한 투여량은 사용된 화합물의 활성, 치료할 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상체의 요건, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 및 의사의 판단을 비롯한 여러 변수에 따라 달라진다. 일부 실시형태에서, 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 세포 배양 또는 실험 동물의 표준 제약 절차에 의해 결정된다(LD50(집단의 50%에 치사인 용량) 및 ED50(집단의 50%에 치료 효과적인 용량)의 결정을 포함하지만, 이에 제한되지 않음). 독성과 치료 효과 간의 용량비는 치료 지수이며, LD50과 ED50 간의 비로 표시된다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에게 사용하기 위한 투여량의 범위를 정하는 데 사용된다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 최소 독성으로 ED50을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 다양하다.

[0925] 환자의 상태가 호전되면, 필요에 따라 유지 용량이 투여된다. 이후, 증상에 따라 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두가, 호전된 질환, 장애, 또는 병태가 유지되는 수준까지 감소될 수 있다.

[0926] 일부 실시형태에서, 이러한 양에 상응하는 주어진 제제의 양은 특정 화합물, 질환의 중증도, 치료가 필요한 대상체 또는 숙주의 독자성(예를 들어, 체중)과 같은 인자에 따라 다르지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들어 투여되는 특정 제제, 투여 경로, 및 치료받는 대상체 또는 숙주를 비롯한 해당 사례와 연관된 특정 상황에 따라 당업계에 알려진 방식으로 통상적으로 결정된다. 일부 경우에, 원하는 용량은 단일 용량으로, 또는 동시에(또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량으로, 예를 들어 일일 2회, 3회, 4회 이상의 하위용량으로 편리하게 제시된다.

[0927] 일부 실시형태에서, 투여량은 대상체에서 등급 3 또는 등급 4 유해 사례의 발생 또는 중증도에 의해 적어도 부분적으로 결정될 수 있다. 유해 사례의 비제한적 예는 저체온증; 충격; 서맥; 심실 수축기; 심근 허혈; 졸도; 출혈; 심방 부정맥; 정맥염; 방실(AV) 차단 2도; 심장 내막염; 심낭 삼출; 말초 괴저; 혈전증; 관상동맥 장애; 구염; 메스꺼움과 구토; 간 기능 검사 비정상; 위장 출혈; 토혈; 피 묻은 설사; 위장 장애; 장 천공; 췌장염; 빈혈증; 백혈구 감소증; 백혈구 증가증; 저칼슘혈증; 알칼리성 인산분해효소 증가; 혈액 요소 질소(BUN) 증가; 고요산혈증; 비단백질 질소(NPN) 증가; 호흡성 산증; 졸림; 동요; 신경 장해; 편집증 반응; 동란; 중대한 경련; 섬망 상태; 천식, 폐부종; 과호흡; 저산소증; 객혈; 저환기; 기흉; 산동; 동공 장애; 신장 기능 비정상; 신부전; 급성 세뇨관 괴사; 십이지장 궤양; 장 괴사; 심근염; 심실상 빈맥; 시신경염에 따른 영구적 또는 일시적 실명; 일과성 허혈 발작; 수막염; 대뇌부종; 심낭염; 알레르기성 간질성 신염; 기관-식도 누공; 악성 고열; 심장 마비; 심근 경색증; 폐색전증; 뇌졸중; 간 또는 신부전; 자살로 이어지는 심한 우울증; 폐부종; 호흡 정지; 호흡 부전; 백혈구감소증, 혈소판감소증, 알라닌아미노전이효소(ALT) 증가, 식욕부진, 관절통, 요통, 오한, 설사, 이상지질혈증, 피로, 발열, 독감유사 증상, 저알부민혈증, 리파아제 증가, 주사부위 반응, 근육통, 메스꺼움, 식은땀, 가려움증, 발진, 홍반성 발진, 반구진성 발진, 아미노전이염, 구토 및 쇠약을 포함한다.

[0928] 개별 치료 요법과 관련된 변수의 수가 많고 이러한 권장 값과의 상당한 편차가 드물지는 않기 때문에, 상기 범위는 제안적일 뿐이다. 이러한 투여량은 사용된 화합물의 활성, 치료할 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상체의 요건, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 및 의사의 판단을 비롯한 여러 변수에 따라 달라진다.

[0929] 일부 실시형태에서, 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 세포 배양 또는 실험 동물의 표준 제약 절차에 의해 결정된다(LD50(집단의 50%에 치사인 용량) 및 ED50(집단의 50%에 치료 효과적인 용량)의 결정을 포함하지만, 이에 제한되지 않음). 독성과 치료 효과 간의 용량비는 치료 지수이며, LD50과 ED50 간의 비로 표시된다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간에게 사용하기 위한 투여량의 범위를 정하는 데 사용된다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 최소 독성으로 ED50을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 다양하다.

[0930] **키트/제조 물품**

[0931] 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 하나 이상의 방법 및 조성물과 함께 사용하기 위한 키트 및 제조 물품이 본원에 개시된다. 이러한 키트는 바이알, 튜브 등과 같은 하나 이상의 용기를 수용하도록 구획화된 캐리어, 패키지, 또는 용기를 포함하고, 각각의 용기는 본원에 기재된 방법에 사용될 개별 요소들 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어 병, 바이알, 주사기, 및 시험관을 포함한다. 일 실시형태에서, 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 형성된다.

[0932] 본원에 제공된 제조 물품은 패키징 재료를 포함한다. 약학적 패키징 재료의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 백, 용기, 병, 및 선택된 제형 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 패키징 재료를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0933] 예를 들어, 용기(들)는 본원에 개시된 하나 이상의 IL-10 폴리펩타이드 또는 접합체, 및 선택적으로 IL-10 폴리펩타이드 또는 접합체의 전달을 용이하게 하기 위한 본원에 기재된 하나 이상의 약제학적 부형제를 포함한다. 이러한 키트는 또한 선택적으로, 본원에 기재된 방법에서의 사용과 관련된 식별 표시 또는 라벨 또는 설명서를 포함한다.

[0934] 일반적으로 키트는 내용물을 열거한 라벨 및/또는 사용 설명서, 및 사용 설명서가 있는 패키지 삽입물을 포함한다. 전형적으로 설명서 세트도 포함될 것이다.

[0935] 일 실시형태에서, 라벨은 용기 상에 있거나 용기와 결부되어 있다. 일 실시형태에서, 라벨을 구성하는 글자, 숫자, 또는 다른 문자가 용기 자체에 부착, 성형, 또는 에칭된 경우 라벨은 용기 상에 있고, 라벨이 예를 들어 패키지 인서트로서, 용기를 또한 수용하는 리셉터클 또는 캐리어 내에 존재하는 경우 라벨은 용기와 결부되어 있다. 일 실시형태에서, 라벨은 내용물이 특정 치료 용도로 사용될 것임을 나타내기 위해 사용된다. 라벨은 또한, 예컨대 본원에 기재된 방법에서 내용물의 사용 지침을 나타낸다.

[0936] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본원에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 디스펜서 장치 형태로 제공된다. 팩은 예를 들어 금속 또는 플라스틱 호일, 예컨대 블리스터 팩을 함유한다. 일 실시형태에서, 팩 또는 디스펜서 장치에는 투여 설명서가 함께 제공된다. 일 실시형태에서, 팩 또는 디스펜서에는 또한 의약품의 제조, 사용, 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 정한 형태로 용기와 관련된 안내문이 함께 제공되며, 이 안내문은 인체 또는 수의학적 투여용 약물 형태에 대한 기관의 승인을 반영한다. 이러한 안내문은 예를 들어 미국 식품의약청이 허가한 라벨링 또는 허가된 제품 인서트이다. 일 실시형태에서, 적합한 약학적 담체에 제형화된 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물이 또한 제조되고, 적절한 용기에 배치되고, 표시된 병태의 치료에 대해 표지된다.

[0937] 일부 실시형태에서, 키트는 입양 세포 요법을 개발하는 데 유용한 제조 물품을 포함한다. 일부 실시형태에서, 키트는 본원에 개시된 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드 또는 사이토카인(예를 들어, IL-10) 접합체 중 하나 이상, 및 선택적으로, 사이토카인(예를 들어, IL-10) 폴리펩타이드 또는 사이토카인(예를 들어, IL-10) 접합체의 전달을 용이하게 하기 위한 본원에 기재된 하나 이상의 약제학적 부형제를 포함한다. 이러한 키트는 선택적으로, 종양 침윤 림프구(TIL), T 세포, B 세포, 자연 살해 세포, 대식세포, 호중구, 수지상 세포, 비만 세포, 호산구, 호염기구 또는 CD4+ 또는 CD8+ T 세포의 유도물질을 포함하는 하나 이상의 보조 성분들을 포함한다. 이러한 키트는 또한 선택적으로, 본원에 기재된 방법에서의 사용과 관련된 식별 표시 또는 라벨 또는 설명서를 포함한다. 일부 실시형태에서, 키트는 본원에 개시된 IL-10 접합체, T 세포, B 세포, 자연 살해 세포, 대식세포, 호중구, 수지상 세포, 비만 세포, 호산구, 호염기구 또는 CD4+ 또는 CD8+ T 세포를 암호화하는 하나 이상의 다중핵산 서열 및/또는 이의 약제학적 조성물을 포함한다.

[0938] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 키트 및 물품은 적어도 하나의 비천연 아미노산을 포함하는 변형된 IL-10 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 적어도 하나의 비천연 아미노산은 리신 유사체이거나; 방향족 측쇄를 포함하거나; 아지도 기를 포함하거나; 알킨 기를 포함하거나; 알데히드 또는 케톤 기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 적어도 하나의 비천연 아미노산은 방향족 측쇄를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신(AzK), N6-(프로파길옥시)-카르보닐)-L-리신(PraK), BCN-L-리신, 노보넨 리신, TCO-리신, 메틸테트라진 리신, 알릴옥시카르보닐리신, 2-아미노-8-옥소노난산, 2-아미노-8-옥소옥탄산, p-아세틸-L-페닐알라닌, p-아지도메틸-L-페닐알라닌(pAMF), p-요오도-L-페닐알라닌, m-아세틸페닐알라닌, 2-아미노-8-옥소노난산, p-프로파길옥시페닐알라닌, p-프로파길-페닐알라닌, 3-메틸-페닐알라닌, L-도파, 플루오르화 페닐알라닌, 이소프로필-L-페닐알라닌, p-아지도-L-페닐알라닌, p-아실-L-페

닐알라닌, p-벤조일-L-페닐알라닌, p-브로모페닐알라닌, p-아미노-L- 페닐알라닌, 이소프로필-L-페닐알라닌, O-알릴티로신, O-메틸-L-티로신, O-4-알릴-L-티로신, 4-프로필-L-티로신, 포스포노티로신, 트리-O-아세틸-GlcNAcp-세린, L-포스포세린, 포스포노세린, L-3-(2-나프틸)알라닌, 2-아미노-3-((2-((3-(벤질옥시)-3-옥소프로필)아미노)에틸)셀라닐)프로판산, 2-아미노-3-(페닐셀라닐)프로판산, 셀레노시스테인, N6-(((2-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, N6-(((3-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신, 또는 N6-(((4-아지도벤질)옥시)카르보닐)-L-리신을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신(AzK) 또는 N6-((프로파길옥시)-카르보닐)-L-리신(PraK)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신(AzK)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 비천연 아미노산은 N6-(프로파길옥시)-카르보닐)-L-리신(PraK)을 포함한다.

[0939] 일부 실시형태에서에서, 상기 적어도 하나의 비천연 아미노산은 수용성 중합체를 포함하는 접합 모이어티와의 반응을 허용하는 알킨을 포함하며, 수용성 중합체는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리(프로필렌 글리콜)(PPG), 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜의 공중합체, 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀 알코올), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(하이드록시알킬메타크릴아미드), 폴리(하이드록시알킬메타크릴레이트), 폴리(사카라이드), 폴리(α-하이드록시산), 폴리(비닐 알코올), 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린(POZ), 폴리(N-아크릴로일모르폴린), 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 수용성 중합체는 PEG 분자를 포함한다.

[0940] 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 접합 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 접합 모이어티는 수용성 중합체, 지질, 단백질, 및/또는 펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 수용성 중합체는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리(프로필렌 글리콜)(PPG), 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜의 공중합체, 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀 알코올), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(히드록시알킬메타크릴아미드), 폴리(히드록시알킬메타크릴레이트), 폴리(사카라이드), 폴리(α-히드록시산), 폴리(비닐 알코올), 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린(POZ), 폴리(N-아크릴로일모르폴린), 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 수용성 중합체는 PEG 분자를 포함한다.

[0941] 일부 실시형태에서, PEG의 분자량은 변형된 IL-0 폴리펩타이드의 생체 내 혈장 반감기를 적어도 부분적으로 결정한다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 접합 모이어티보다 더 작은 PEG의 생체 내 혈장 반감기와 비교하여 변형된 IL-10 폴리펩타이드의 더 긴 생체 내 혈장 반감기와 부합되는 PEG 분자를 포함한다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 접합 모이어티보다 더 큰 PEG의 생체 내 혈장 반감기와 비교하여 변형된 IL-10 폴리펩타이드의 더 짧은 생체 내 혈장 반감기와 부합되는 PEG 분자를 포함한다.

[0942] 일부 실시형태에서, PEG의 분자량은 IL-10 신호전달에 대한 수용체 신호전달 효능에 영향을 미치지 않거나 최소한의 효과를 갖는다. 일부 실시형태에서, PEG의 분자량은 IL-10R에 대한 원하는 결합 감소 또는 IL-10R과의 결합 유지에 영향을 미치지 않거나 최소한의 효과를 갖되, IL-10R에 대한 결합 감소는 야생형 IL-10 단백질과 IL-10R 사이의 결합과 비교된다.

[0943] 일부 실시형태에서, PEG 분자는 선형 PEG이다. 일부 실시형태에서, PEG 분자는 분지형 PEG이다. 일부 실시형태에서, PEG는 약 2,000 내지 50,000 달톤(Da)을 포함한다. 일부 실시형태에서, PEG는 약 5,000 Da, 10,000 Da, 15,000 Da, 20,000 Da, 25,000 Da, 30,000 Da, 35,000 Da, 40,000 Da, 45,000 Da, 또는 50,000 Da을 포함하는 분자량을 갖는다. 일부 경우에, PEG는 5,000 Da이다. 일부 경우에, PEG는 10,000 Da이다. 일부 경우에, PEG는 15,000 Da이다. 일부 경우에, PEG는 20,000 Da이다. 일부 경우에, PEG는 25,000 Da이다. 일부 경우에, PEG는 30,000 Da이다. 일부 경우에, PEG는 35,000 Da이다. 일부 경우에, PEG는 40,000 Da이다. 일부 경우에, PEG는 45,000 Da이다. 일부 경우에, PEG는 50,000 Da이다.

[0944] 예를 들어, 용기(들)는 돌연변이된 아미노산 잔기 E67, Q70, E74, E75, Q79, N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, K130, 또는 Q132을 포함하는 하나 이상의 변형된 IL-10 폴리펩타이드를 포함하며, 이때 잔기 위치는 서열번호 1에 기재된 바와 같은 367, 70, 74, 75, 79, 82, 88, 89, 99, 125, 126, 129, 130, 및 132에 상응한다. 일부 실시형태에서, 변형된 IL-10 폴리펩타이드는 분자량이 약 2,000 내지 -50,000 Da인 PEG를 포함하는 접합 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 분자량은 5,000 Da을 포함한다. 일부 실시형태에서, 분자량은 10,000 Da을 포함한다. 일부 실시형태에서, 분자량은 15,000 Da을 포함한다. 일부 실시형태에서, 분자량은 20,000 Da을 포함한다. 일부 실시형태에서, 분자량은 25,000 Da을 포함한다. 일부 실시형태에서, 분자량은 30,000 Da을 포함한다. 일부 실시형태에서, 분자량은 35,000 Da을 포함한다. 일부 실시형태에서, 분자량은 40,000 Da을 포함한다. 일부 실시형태에서, 분자량은 45,000 Da을 포함한다. 일부 실시형태에서, 분자량은 50,000 Da을 포함한다. 일부 실시형태에서, PEG의 분자량은 변형된 IL-10 폴리펩타이드의 생체 내 혈장 반감기를 적어도 부분적

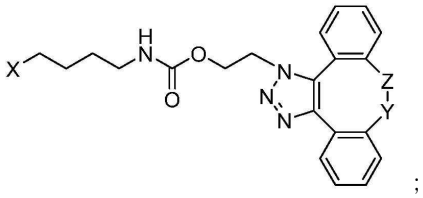
으로 결정한다. 일부 경우에, 이 PEG는 더 작은 PEG의 생체 내 혈장 반감기와 비교하여 변형된 IL-10 폴리펩타이드의 더 긴 생체 내 혈장 반감기와 부합된다. 일부 경우에, 이 PEG는 더 큰 PEG의 생체 내 혈장 반감기와 비교하여 변형된 IL-10 폴리펩타이드의 더 짧은 생체 내 혈장 반감기와 부합된다. 일부 실시형태에서, PEG의 분자량은 IL-10R 신호전달에 대한 변형된 IL-10 폴리펩타이드의 수용체 신호전달 효능에 영향을 미치지 않거나 최소한의 효과를 갖는다. 일부 실시형태에서, PEG의 분자량은 IL-10R에 대한 변형된 IL-10 폴리펩타이드의 원하는 결합 감소 또는 IL-10R과의 결합 유지에 영향을 미치지 않거나 최소한의 영향을 미치며, 여기서, IL-10R에 대한 결합 감소는 야생형 IL-10 단백질과 IL-10R 사이의 결합과 비교된다.

[0945] **예시적인 실시형태**

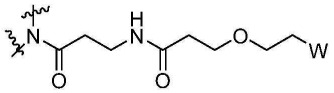
[0946] 본 개시내용은 하기 실시형태에 의해 추가로 설명된다. 각각의 실시형태의 특징은 적절하고 실용적인 경우 다른 실시형태와 결합될 수 있다.

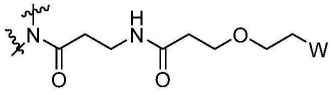
[0947] 실시형태 1. IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 I의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고:

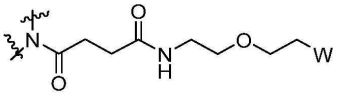
[0948] [화학식 I]

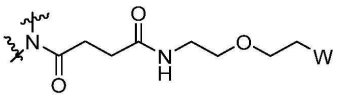
[0949]  ;

[0950] 여기서,

[0951] Z는 CH_2이고 Y는  이거나;

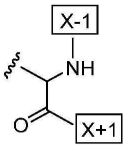
[0952] Y는 CH_2이고 Z는  이거나;

[0953] Z는 CH_2이고 Y는  이거나; 또는

[0954] Y는 CH_2이고 Z는  이며;

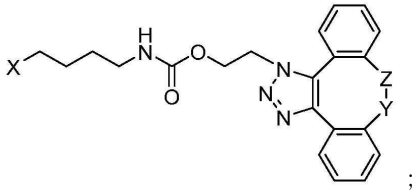
[0955] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0956] X는 하기 구조:

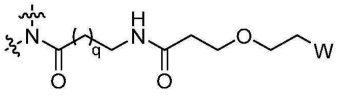
[0957]  를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

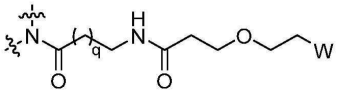
[0958] 실시형태 1.1. IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 I의 구조로 대체된 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하고:

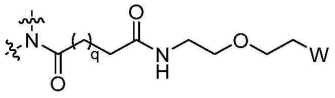
[0959] [화학식 I]

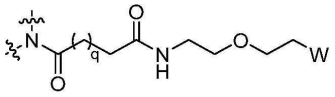
[0960]  ;

[0961] 여기서,

[0962] Z는 CH_2이고, Y는  이며;

[0963] Y는 CH_2이고, Z는  이고;

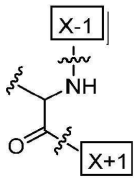
[0964] Z는 CH_2이고, Y는  이거나; 또는

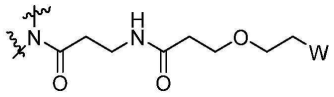
[0965] Y는 CH_2이고, Z는  이고;

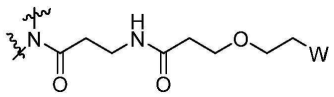
[0966] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

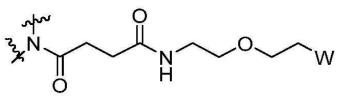
[0967] q는 1, 2 또는 3이며;

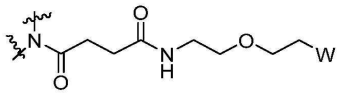
[0968] X는 하기 구조:

[0969]  를 갖는 IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[0970] 실시형태 2. 실시형태 1 또는 1.1에 있어서, Z는 CH_2이고 Y는  인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[0971] 실시형태 3. 실시형태 1 또는 1.1에 있어서, Y는 CH_2이고 Z는  인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[0972] 실시형태 4. 실시형태 1 또는 1.1에 있어서, Z는 CH_2이고 Y는  인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[0973] 실시형태 5. 실시형태 1 또는 1.1에 있어서, Y는 CH_2이고 Z는  인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[0974] 실시형태 6. 실시형태 1 또는 1.1에 있어서, PEG 기는 5 kDa, 10 kDa, 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[0975] 실시형태 7. 실시형태 6에 있어서, PEG 기는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

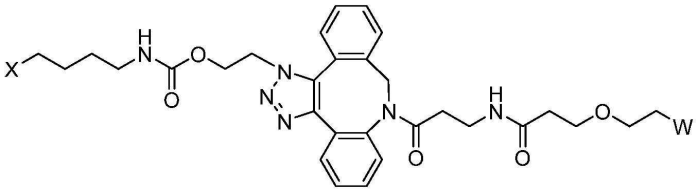
[0976] 실시형태 8. 실시형태 6에 있어서, PEG 기는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[0977] 실시형태 9. 실시형태 1 또는 1.1에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1에서의 위치와 관련되는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[0978] 실시형태 10. 실시형태 9에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 N82, K88, K99, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되며, 여기서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서의 화학식 I의 구조의 위치는 서열번호 1에서의 위치와 관련되는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

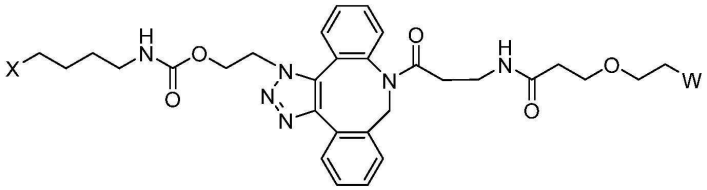
[0979] 실시형태 11. 서열번호 19 내지 21 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_PEG]가 하기 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합의 구조를 갖고:

[0980] [화학식 II]



[0981] ;

[0982] [화학식 III]

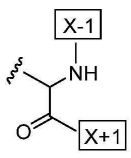


[0983] ;

[0984] 여기서,

[0985] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

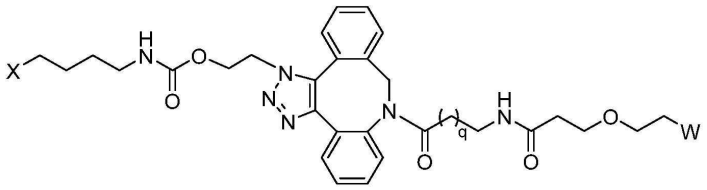
[0986] X는 하기 구조:



[0987] 를 갖는, IL-15 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

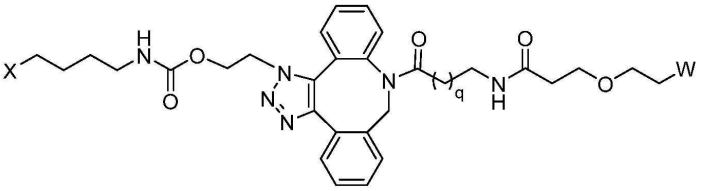
[0988] 실시형태 11.1. 서열번호 19 내지 26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_PEG]가 하기 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합의 구조를 갖고:

[0989] [화학식 II]



[0990] ;

[0991] [화학식 III]



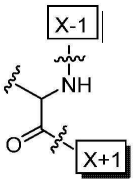
[0992] ;

[0993] 여기서,

[0994] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[0995] q는 1, 2 또는 3이며;

[0996] X는 하기 구조:

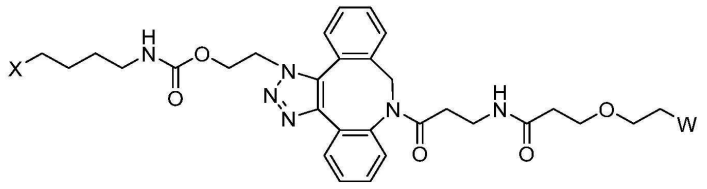


[0997] 를 갖는, IL-15 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[0998] 실시형태 12. 실시형태 11 또는 11.1에 있어서, [AzK_PEG]는 화학식 II와 화학식 III의 조합인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[0999] 실시형태 13. 실시형태 11 또는 11.1에 있어서, [AzK_PEG]는 하기 화학식 II의 구조를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:

[1000] [화학식 II]



[1001] .

[1002] 실시형태 14. 실시형태 13에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1003] 실시형태 15. 실시형태 14에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1004] 실시형태 16. 실시형태 15에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1005] 실시형태 17. 실시형태 16에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1006] 실시형태 18. 실시형태 16에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1007] 실시형태 19. 실시형태 13에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1008] 실시형태 20. 실시형태 19에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1009] 실시형태 21. 실시형태 20에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1010] 실시형태 22. 실시형태 21에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1011] 실시형태 23. 실시형태 21에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1012] 실시형태 24. 실시형태 13에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1013] 실시형태 25. 실시형태 24에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1014] 실시형태 26. 실시형태 25에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1015] 실시형태 27. 실시형태 26에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1016] 실시형태 28. 실시형태 26에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1017] 실시형태 29. 실시형태 13에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1018] 실시형태 30. 실시형태 29에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1019] 실시형태 31. 실시형태 30에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1020] 실시형태 32. 실시형태 31에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1021] 실시형태 33. 실시형태 31에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1022] 실시형태 34. 실시형태 13에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1023] 실시형태 35. 실시형태 34에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1024] 실시형태 36. 실시형태 35에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1025] 실시형태 37. 실시형태 36에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약

제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1026] 실시형태 38. 실시형태 36에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1027] 실시형태 39. 실시형태 13에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1028] 실시형태 40. 실시형태 39에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1029] 실시형태 41. 실시형태 40에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1030] 실시형태 42. 실시형태 41에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1031] 실시형태 43. 실시형태 41에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1032] 실시형태 44. 실시형태 13에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1033] 실시형태 45. 실시형태 44에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1034] 실시형태 46. 실시형태 45에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1035] 실시형태 47. 실시형태 46에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1036] 실시형태 48. 실시형태 46에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1037] 실시형태 49. 실시형태 13에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1038] 실시형태 50. 실시형태 49에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

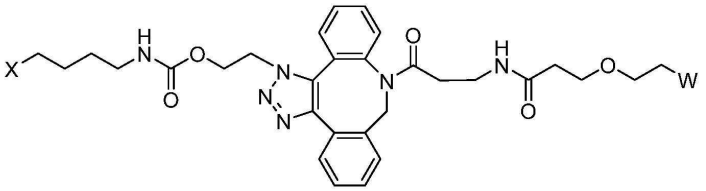
[1039] 실시형태 51. 실시형태 50에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1040] 실시형태 52. 실시형태 51에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1041] 실시형태 53. 실시형태 51에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1042] 실시형태 54. 실시형태 11 또는 11.1에 있어서, [AzK_PEG]는 하기 화학식 III의 구조를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:

[1043] [화학식 III]

[1044] 

.

[1045] 실시형태 55. 실시형태 54에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 19의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1046] 실시형태 56. 실시형태 55에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1047] 실시형태 57. 실시형태 56에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1048] 실시형태 58. 실시형태 57에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1049] 실시형태 59. 실시형태 57에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1050] 실시형태 60. 실시형태 54에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1051] 실시형태 61. 실시형태 60에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1052] 실시형태 62. 실시형태 61에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1053] 실시형태 63. 실시형태 62에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1054] 실시형태 64. 실시형태 62에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1055] 실시형태 65. 실시형태 54에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1056] 실시형태 66. 실시형태 65에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1057] 실시형태 67. 실시형태 66에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1058] 실시형태 68. 실시형태 67에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1059] 실시형태 69. 실시형태 67에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1060] 실시형태 70. 실시형태 54에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 22의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1061] 실시형태 71. 실시형태 70에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1062] 실시형태 72. 실시형태 71에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1063] 실시형태 73. 실시형태 72에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1064] 실시형태 74. 실시형태 72에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1065] 실시형태 75. 실시형태 54에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 23의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1066] 실시형태 76. 실시형태 75에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1067] 실시형태 77. 실시형태 76에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1068] 실시형태 78. 실시형태 77에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1069] 실시형태 79. 실시형태 77에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1070] 실시형태 80. 실시형태 54에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1071] 실시형태 81. 실시형태 80에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1072] 실시형태 82. 실시형태 81에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1073] 실시형태 83. 실시형태 82에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1074] 실시형태 84. 실시형태 82에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1075] 실시형태 85. 실시형태 54에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 25의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1076] 실시형태 86. 실시형태 85에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1077] 실시형태 87. 실시형태 86에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1078] 실시형태 88. 실시형태 87에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1079] 실시형태 89. 실시형태 87에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1080] 실시형태 90. 실시형태 54에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 26의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1081] 실시형태 91. 실시형태 90에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화

물.

[1082] 실시형태 92. 실시형태 91에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1083] 실시형태 93. 실시형태 92에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1084] 실시형태 94. 실시형태 92에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1085] 실시형태 95. 실시형태 1 내지 94 중 어느 하나에 있어서, W는 선형 또는 분지형 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1086] 실시형태 96. 실시형태 1 내지 94 중 어느 하나에 있어서, W는 선형 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1087] 실시형태 97. 실시형태 1 내지 94 중 어느 하나에 있어서, W는 분지형 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1088] 실시형태 98. 실시형태 1 내지 94 중 어느 하나에 있어서, W는 메톡시 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

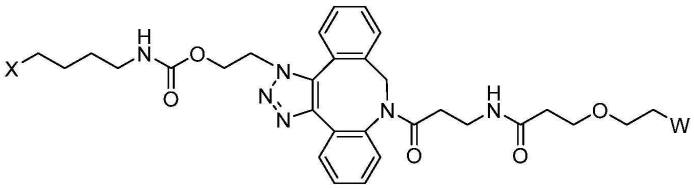
[1089] 실시형태 99. 실시형태 98에 있어서, 메톡시 PEG 기는 선형 또는 분지형인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1090] 실시형태 100. 실시형태 98에 있어서, 메톡시 PEG 기는 선형인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1091] 실시형태 101. 실시형태 98에 있어서, 메톡시 PEG 기는 분지형인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

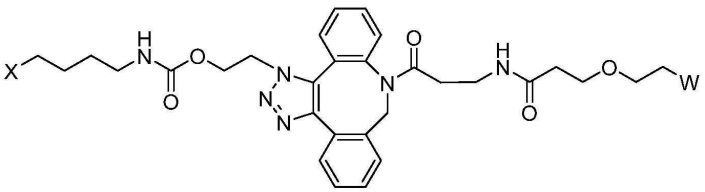
[1092] 실시형태 102. 서열번호 27 내지 34 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_PEG20kDa]가 하기 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합의 구조를 갖고:

[1093] [화학식 II]



[1094] ;

[1095] [화학식 III]

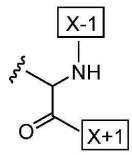


[1096] ;

[1097] 여기서,

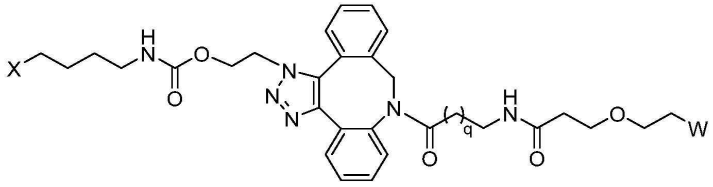
[1098] W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[1099] X는 하기 구조:

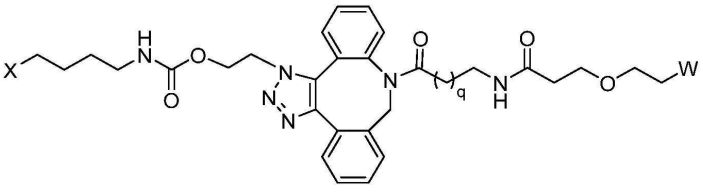
[1100]  를 갖는, IL-15 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1101] 실시형태 102.1. 서열번호 27 내지 34 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_PEG20kDa]가 하기 화학식 II, 화학식 III, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합의 구조를 갖고:

[1102] [화학식 II]

[1103]  ;

[1104] [화학식 III]

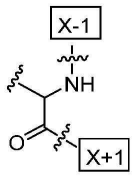
[1105]  ;

[1106] 여기서,

[1107] W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며; 그리고

[1108] q는 1, 2 또는 3이며;

[1109] X는 하기 구조:

[1110]  를 갖는, IL-15 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1111] 실시형태 103. 실시형태 102 또는102.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 27의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1112] 실시형태 104. 실시형태 102 또는102.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1113] 실시형태 105. 실시형태 102 또는102.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1114] 실시형태 106. 실시형태 102 또는102.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 30의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1115] 실시형태 107. 실시형태 102 또는102.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

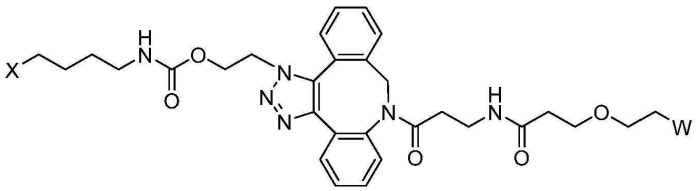
[1116] 실시형태 108. 실시형태 102 또는102.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1117] 실시형태 109. 실시형태 102 또는102.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 33의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1118] 실시형태 110. 실시형태 102 또는102.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1119] 실시형태 111. 실시형태 102 또는102.1에 있어서, [AzK_PEG20kDa]는 하기 화학식 II의 구조를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:

[1120] [화학식 II]

[1121] 

.

[1122] 실시형태 112. 실시형태 111에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 27의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1123] 실시형태 113. 실시형태 111에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1124] 실시형태 114. 실시형태 111에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1125] 실시형태 115. 실시형태 111에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 30의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1126] 실시형태 116. 실시형태 111에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

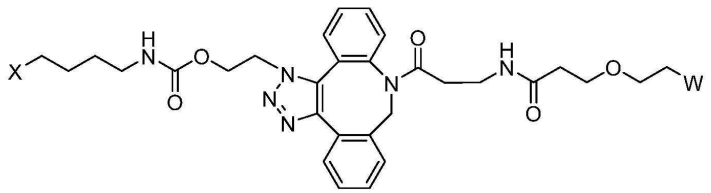
[1127] 실시형태 117. 실시형태 111에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1128] 실시형태 118. 실시형태 111에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 33의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1129] 실시형태 119. 실시형태 111에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1130] 실시형태 120. 실시형태 102 또는102.1에 있어서, [AzK_PEG20kDa]는 하기 화학식 III의 구조를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:

[1131] [화학식 III]

[1132] 

.

[1133] 실시형태 121. 실시형태 120에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 27의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1134] 실시형태 122. 실시형태 120에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1135] 실시형태 123. 실시형태 120에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1136] 실시형태 124. 실시형태 120에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 30의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1137] 실시형태 125. 실시형태 120에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

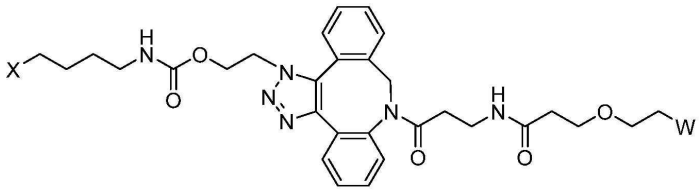
[1138] 실시형태 126. 실시형태 120에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 32의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1139] 실시형태 127. 실시형태 120에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 33의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1140] 실시형태 128. 실시형태 120에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

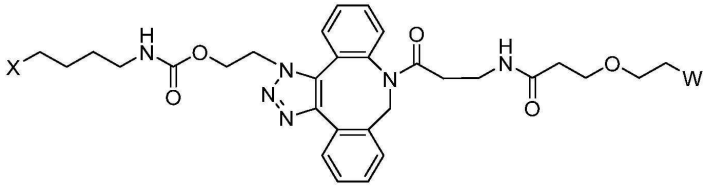
[1141] 실시형태 129. 서열번호 35 내지 42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_PEG30kDa]가 하기 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합의 구조를 갖고:

[1142] [화학식 II]



[1143] ;

[1144] [화학식 III]

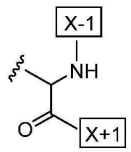


[1145] ;

[1146] 여기서,

[1147] W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

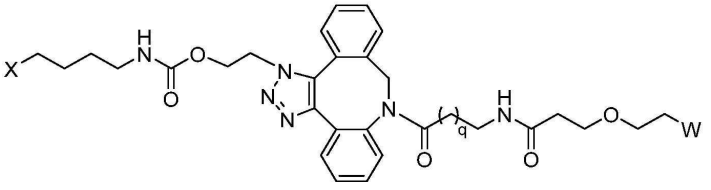
[1148] X는 하기 구조:



[1149] 를 갖는, IL-15 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

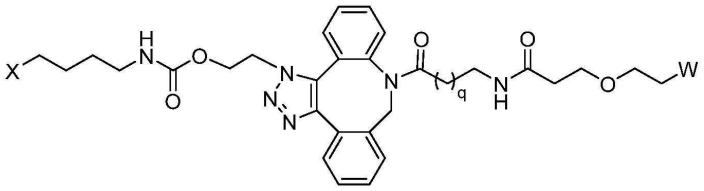
[1150] 실시형태 129.1. 서열번호 35 내지 42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_PEG30kDa]가 하기 화학식 II, 화학식 III의 구조, 또는 화학식 II와 화학식 III의 조합의 구조를 갖고:

[1151] [화학식 II]



[1152] ;

[1153] [화학식 III]

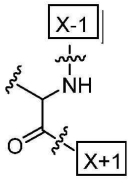
[1154]  ;

[1155] 여기서,

[1156] W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며; 그리고

[1157] q는 1, 2 또는 3이며;

[1158] X는 하기 구조:

[1159]  를 갖는, IL-15 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1160] 실시형태 130. 실시형태 129 또는 129.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1161] 실시형태 131. 실시형태 129 또는 129.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1162] 실시형태 132. 실시형태 129 또는 129.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1163] 실시형태 133. 실시형태 129 또는 129.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1164] 실시형태 134. 실시형태 129 또는 129.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

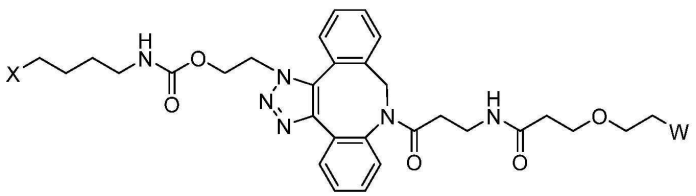
[1165] 실시형태 135. 실시형태 129 또는 129.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1166] 실시형태 136. 실시형태 129 또는 129.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1167] 실시형태 137. 실시형태 129 또는 129.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1168] 실시형태 138. 실시형태 129 또는129.1에 있어서, [AzK_PEG30kDa]는 하기 화학식 II의 구조를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:

[1169] [화학식 II]

[1170]  .

[1171] 실시형태 139. 실시형태 138에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1172] 실시형태 140. 실시형태 138에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또

는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1173] 실시형태 141. 실시형태 138에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1174] 실시형태 142. 실시형태 138에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1175] 실시형태 143. 실시형태 138에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

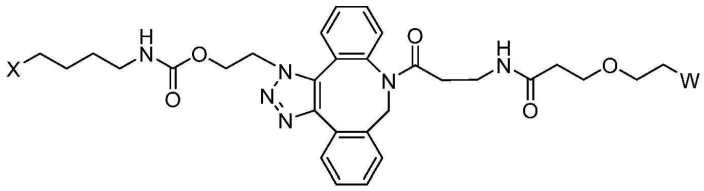
[1176] 실시형태 144. 실시형태 138에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1177] 실시형태 145. 실시형태 138에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1178] 실시형태 146. 실시형태 138에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1179] 실시형태 147. 실시형태 129 또는129.1에 있어서, [AzK_PEG30kDa]는 하기 화학식 III의 구조를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:

[1180] [화학식 III]

[1181] 

.

[1182] 실시형태 148. 실시형태 147에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 35의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1183] 실시형태 149. 실시형태 147에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 36의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1184] 실시형태 150. 실시형태 147에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1185] 실시형태 151. 실시형태 147에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1186] 실시형태 152. 실시형태 147에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

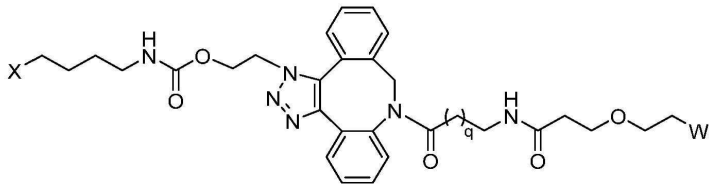
[1187] 실시형태 153. 실시형태 147에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1188] 실시형태 154. 실시형태 147에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

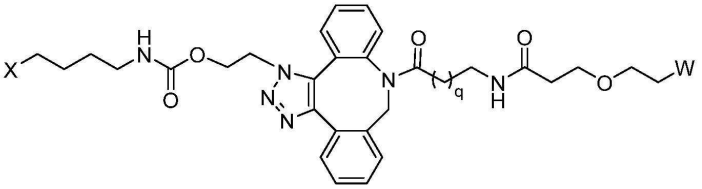
[1189] 실시형태 155. 실시형태 147에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1190] 실시형태 156. 서열번호 19 내지 26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_PEG]가 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합이며:

[1191] [화학식 II]

[1192]  ;

[1193] [화학식 III]

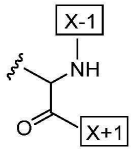
[1194]  ;

[1195] 여기서,

[1196] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

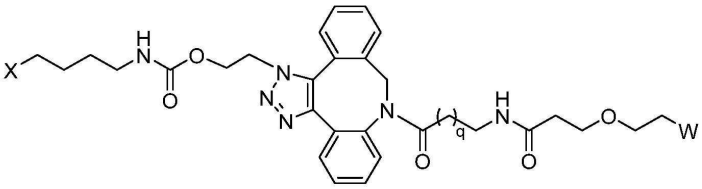
[1197] q는 1, 2 또는 3이며;

[1198] X는 하기 구조:

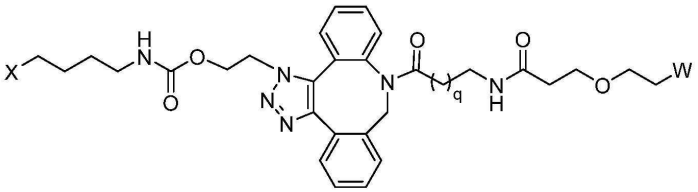
[1199]  를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1200] 실시형태 156.1. 서열번호 19 내지 26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_PEG]가 화학식 II와 화학식 III의 구조의 조합이며:

[1201] [화학식 II]

[1202]  ;

[1203] [화학식 III]

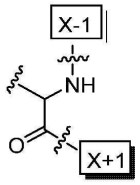
[1204]  ;

[1205] 여기서,

[1206] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[1207] q는 1, 2 또는 3이며;

[1208] X는 하기 구조:

[1209] 

를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1210] 실시형태 157. 실시형태 156 또는 156.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_PEG]의 총량을 포함하는, 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 약 1:1인, IL-10 접합체.

[1211] 실시형태 158. 실시형태 156 또는 156.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_PEG]의 총량을 포함하는, 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 1:1 초과인, IL-10 접합체.

[1212] 실시형태 159. 실시형태 156 또는 156.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_PEG]의 총량을 포함하는, 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 1:1 미만인, IL-10 접합체.

[1213] 실시형태 160. 실시형태 156 내지 159 중 어느 하나에 있어서, W는 선형 또는 분지형 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1214] 실시형태 161. 실시형태 156 내지 159 중 어느 하나에 있어서, W는 선형 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1215] 실시형태 162. 실시형태 156 내지 159 중 어느 하나에 있어서, W는 분지형 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1216] 실시형태 163. 실시형태 156 내지 159 중 어느 하나에 있어서, W는 메톡시 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

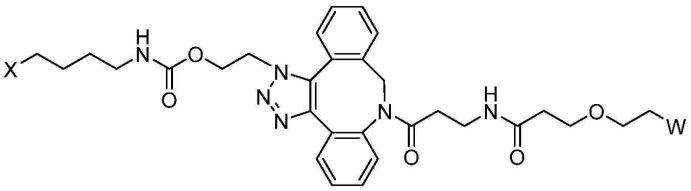
[1217] 실시형태 164. 실시형태 163에 있어서, 메톡시 PEG 기는 선형 또는 분지형인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1218] 실시형태 165. 실시형태 164에 있어서, 메톡시 PEG 기는 선형인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1219] 실시형태 166. 실시형태 164에 있어서, 메톡시 PEG 기는 분지형인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

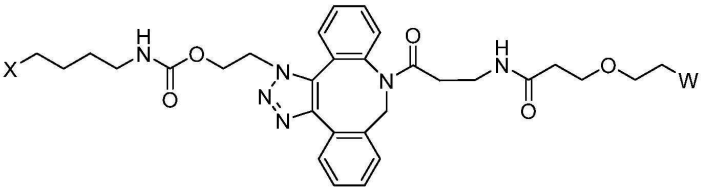
[1220] 실시형태 167. 서열번호 27 내지 34 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_PEG20kDa]가 화학식 II 및 화학식 III의 구조의 조합이며:

[1221] [화학식 II]

[1222] 

;

[1223] [화학식 III]

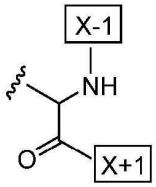
[1224] 

;

[1225] 여기서,

[1226] W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

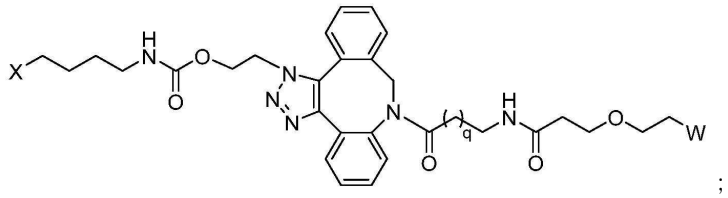
[1227] X는 하기 구조:

[1228] 

를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

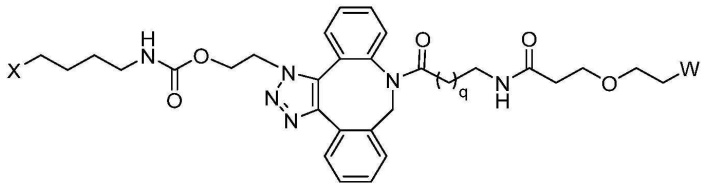
[1229] 실시형태 167.1. 서열번호 27 내지 34 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_PEG20kDa]가 화학식 II 및 화학식 III의 구조의 조합이며:

[1230] [화학식 II]

[1231] 

;

[1232] [화학식 III]

[1233] 

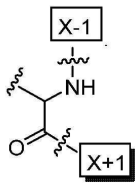
;

[1234] 여기서,

[1235] W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며; 그리고

[1236] q는 1, 2 또는 3이며;

[1237] X는 하기 구조:

[1238] 

를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

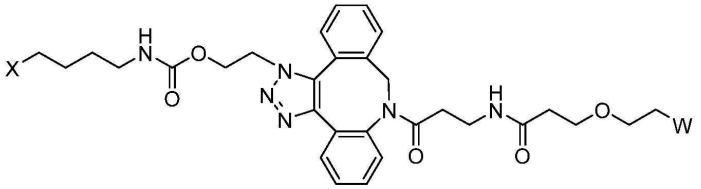
[1239] 실시형태 168. 실시형태 167 또는 167.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_PEG20kDa]의 총량을 포함하는, 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 약 1:1인, IL-10 접합체.

[1240] 실시형태 169. 실시형태 167 또는 167.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_PEG20kDa]의 총량을 포함하는, 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 1:1 초과인, IL-10 접합체.

[1241] 실시형태 170. 실시형태 167 또는 167.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_PEG20kDa]의 총량을 포함하는, 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 1:1 미만인, IL-10 접합체.

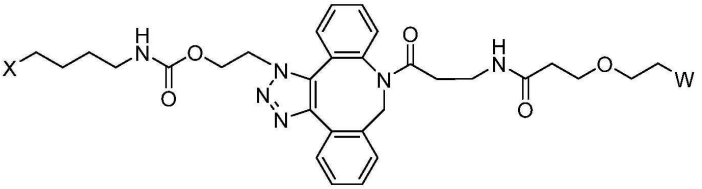
[1242] 실시형태 171. 서열번호 35 내지 42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_PEG30kDa]가 화학식 II 및 화학식 III의 구조의 조합이며:

[1243] [화학식 II]



[1244] ;

[1245] [화학식 III]

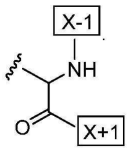


[1246] ;

[1247] 여기서,

[1248] W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

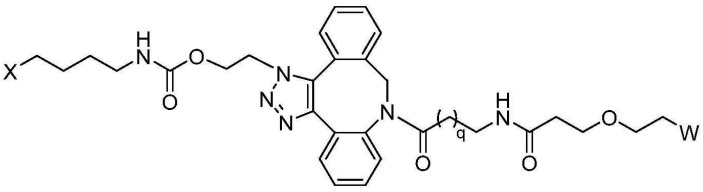
[1249] X는 하기 구조:



[1250] 를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

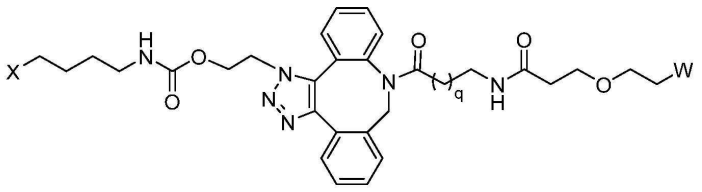
[1251] 실시형태 171.1. 서열번호 35 내지 42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_PEG30kDa]가 화학식 II 및 화학식 III의 구조의 조합이며:

[1252] [화학식 II]



[1253] ;

[1254] [화학식 III]



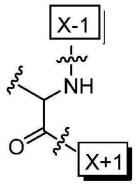
[1255] ;

[1256] 여기서,

[1257] W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며; 그리고

[1258] q는 1, 2 또는 3이며;

[1259] X는 하기 구조:



[1260] 를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

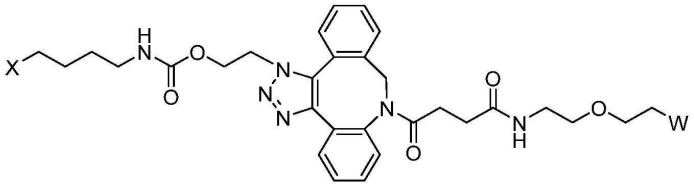
[1261] 실시형태 172. 실시형태 171 또는 171.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_PEG30kDa]의 총량을 포함하는, 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 약 1:1인, IL-10 접합체.

[1262] 실시형태 173. 실시형태 171 또는 171.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_PEG30kDa]의 총량을 포함하는, 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 1:1 초과인, IL-10 접합체.

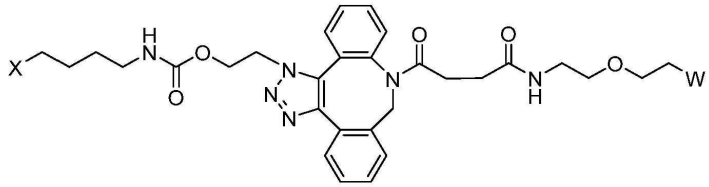
[1263] 실시형태 174. 실시형태 171 또는 171.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_PEG30kDa]의 총량을 포함하는, 화학식 II의 구조의 양 대 화학식 III의 구조의 양의 비는 1:1 미만인, IL-10 접합체.

[1264] 실시형태 175. 서열번호 59 내지 66 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_L1_PEG]가 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖고:

[1265] [화학식 IV]

[1266]  ;

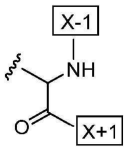
[1267] [화학식 V]

[1268]  ;

[1269] 여기서,

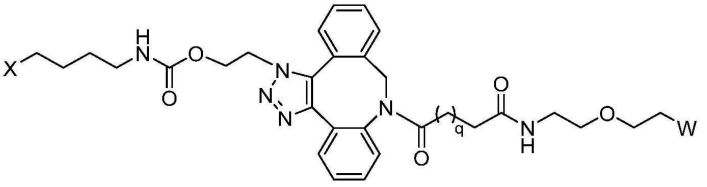
[1270] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[1271] X는 하기 구조:

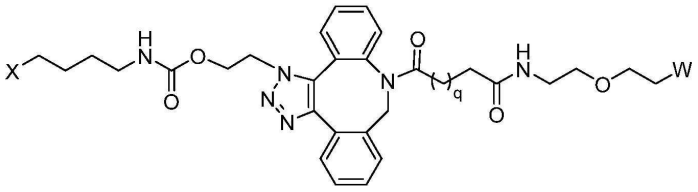
[1272]  를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1273] 실시형태 175.1. 서열번호 59 내지 66 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_L1_PEG]가 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖고:

[1274] [화학식 IV]

[1275]  ;

[1276] [화학식 V]

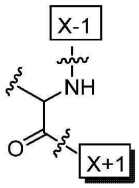
[1277]  ;

[1278] 여기서,

[1279] W는 5 kDa, 10 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 25 kDa, 30 kDa, 35 kDa, 40 kDa, 45 kDa, 50 kDa, 및 60 kDa로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[1280] q는 1, 2 또는 3이며;

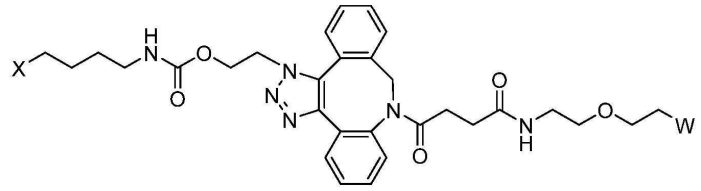
[1281] X는 하기 구조:

[1282]  를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1283] 실시형태 176. 실시형태 175 또는 175.1에 있어서, [AzK_L1_PEG]는 화학식 IV와 화학식 III의 조합인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1284] 실시형태 177. 실시형태 175 또는 175.1에 있어서, [AzK_L1_PEG]는 하기 화학식 IV의 구조를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:

[1285] [화학식 IV]

[1286]  .

[1287] 실시형태 178. 실시형태 177에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1288] 실시형태 179. 실시형태 178에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1289] 실시형태 180. 실시형태 179에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1290] 실시형태 181. 실시형태 180에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1291] 실시형태 182. 실시형태 180에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1292] 실시형태 183. 실시형태 177에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1293] 실시형태 184. 실시형태 183에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1294] 실시형태 185. 실시형태 184에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인,

IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1295] 실시형태 186. 실시형태 185에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1296] 실시형태 187. 실시형태 185에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1297] 실시형태 188. 실시형태 177에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1298] 실시형태 189. 실시형태 188에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1299] 실시형태 190. 실시형태 189에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1300] 실시형태 191. 실시형태 190에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1301] 실시형태 192. 실시형태 190에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1302] 실시형태 193. 실시형태 177에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1303] 실시형태 194. 실시형태 193에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1304] 실시형태 195. 실시형태 194에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1305] 실시형태 196. 실시형태 195에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1306] 실시형태 197. 실시형태 195에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1307] 실시형태 198. 실시형태 177에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 63의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1308] 실시형태 199. 실시형태 198에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1309] 실시형태 200. 실시형태 199에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1310] 실시형태 201. 실시형태 200에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1311] 실시형태 202. 실시형태 200에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1312] 실시형태 203. 실시형태 177에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1313] 실시형태 204. 실시형태 203에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1314] 실시형태 205. 실시형태 204에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1315] 실시형태 206. 실시형태 205에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1316] 실시형태 207. 실시형태 205에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1317] 실시형태 208. 실시형태 177에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 65의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1318] 실시형태 209. 실시형태 208에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1319] 실시형태 210. 실시형태 209에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1320] 실시형태 211. 실시형태 210에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1321] 실시형태 212. 실시형태 210에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1322] 실시형태 213. 실시형태 177에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 66의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1323] 실시형태 214. 실시형태 213에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

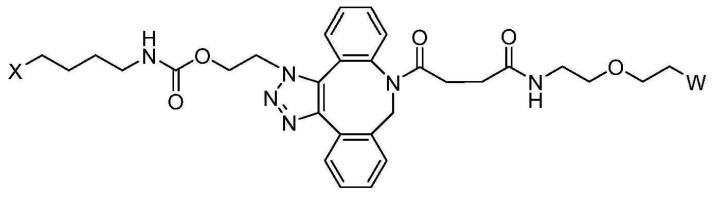
[1324] 실시형태 215. 실시형태 214에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1325] 실시형태 216. 실시형태 215에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1326] 실시형태 217. 실시형태 215에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1327] 실시형태 218. 실시형태 175 또는 175.1에 있어서, [AzK_L1_PEG]는 하기 화학식 V의 구조를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:

[1328] [화학식 V]

[1329] 

.

[1330] 실시형태 219. 실시형태 218에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1331] 실시형태 220. 실시형태 219에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1332] 실시형태 221. 실시형태 220에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인,

IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1333] 실시형태 222. 실시형태 221에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1334] 실시형태 223. 실시형태 221에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1335] 실시형태 224. 실시형태 218에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1336] 실시형태 225. 실시형태 224에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1337] 실시형태 226. 실시형태 225에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1338] 실시형태 227. 실시형태 226에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1339] 실시형태 228. 실시형태 226에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1340] 실시형태 229. 실시형태 218에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1341] 실시형태 230. 실시형태 229에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1342] 실시형태 231. 실시형태 230에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1343] 실시형태 232. 실시형태 231에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1344] 실시형태 233. 실시형태 231에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1345] 실시형태 234. 실시형태 218에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1346] 실시형태 235. 실시형태 234에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1347] 실시형태 236. 실시형태 235에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1348] 실시형태 237. 실시형태 236에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1349] 실시형태 238. 실시형태 236에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1350] 실시형태 239. 실시형태 218에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 63의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1351] 실시형태 240. 실시형태 239에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1352] 실시형태 241. 실시형태 240에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1353] 실시형태 242. 실시형태 241에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1354] 실시형태 243. 실시형태 241에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1355] 실시형태 244. 실시형태 218에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1356] 실시형태 245. 실시형태 244에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1357] 실시형태 246. 실시형태 245에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1358] 실시형태 247. 실시형태 246에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1359] 실시형태 248. 실시형태 246에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1360] 실시형태 249. 실시형태 218에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 65의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1361] 실시형태 250. 실시형태 249에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1362] 실시형태 251. 실시형태 250에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1363] 실시형태 252. 실시형태 251에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1364] 실시형태 253. 실시형태 251에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1365] 실시형태 254. 실시형태 218에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 66의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1366] 실시형태 255. 실시형태 254에 있어서, W는 5 kDa, 10 kDa, 15k Da, 20 kDa, 25 kDa, 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1367] 실시형태 256. 실시형태 255에 있어서, W는 20 kDa 및 30 kDa으로부터 선택되는 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1368] 실시형태 257. 실시형태 256에 있어서, W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1369] 실시형태 258. 실시형태 256에 있어서, W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1370] 실시형태 259. 실시형태 175 내지 258 중 어느 하나에 있어서, W는 선형 또는 분지형 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1371] 실시형태 260. 실시형태 178 내지 258 중 어느 하나에 있어서, W는 선형 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약

제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1372] 실시형태 261. 실시형태 175 내지 258 중 어느 하나에 있어서, W는 분지형 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1373] 실시형태 262. 실시형태 175 내지 258 중 어느 하나에 있어서, W는 메톡시 PEG 기인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

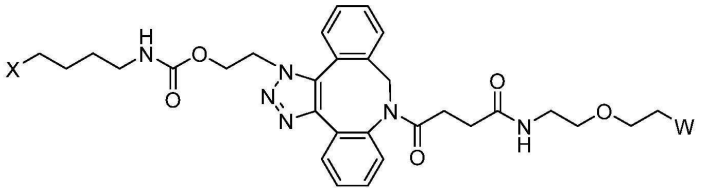
[1374] 실시형태 263. 실시형태 262에 있어서, 메톡시 PEG 기는 선형 또는 분지형인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1375] 실시형태 264. 실시형태 263에 있어서, 메톡시 PEG 기는 선형인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

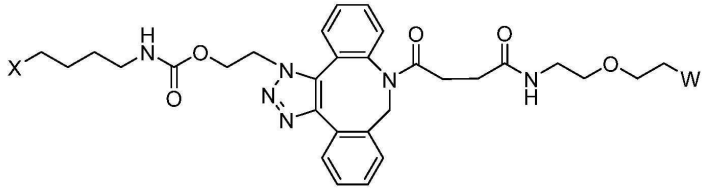
[1376] 실시형태 265. 실시형태 263에 있어서, 메톡시 PEG 기는 분지형인, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1377] 실시형태 266. 서열번호 43 내지 50 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_L1_PEG20kDa]가 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖고:

[1378] [화학식 IV]

[1379]  ;

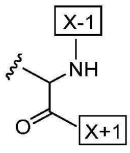
[1380] [화학식 V]

[1381]  ;

[1382] 여기서,

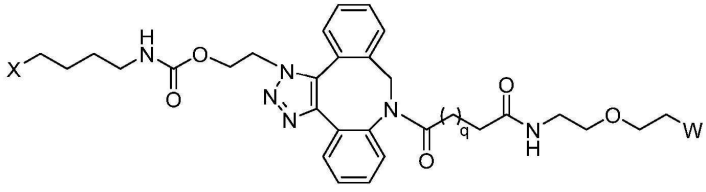
[1383] W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[1384] X는 하기 구조:

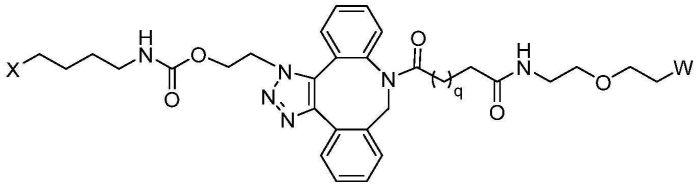
[1385]  를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1386] 실시형태 266.1. 서열번호 43 내지 50 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_L1_PEG20kDa]가 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖고:

[1387] [화학식 IV]

[1388]  ;

[1389] [화학식 V]

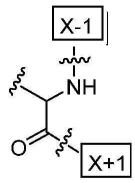
[1390]  ;

[1391] 여기서,

[1392] W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며; 그리고

[1393] q는 1, 2 또는 3이며;

[1394] X는 하기 구조:

[1395]  를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1396] 실시형태 267. 실시형태 266 또는 266.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1397] 실시형태 268. 실시형태 266 또는 266.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1398] 실시형태 269. 실시형태 266 또는 266.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1399] 실시형태 270. 실시형태 266 또는 266.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1400] 실시형태 271. 실시형태 266 또는 266.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 47의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

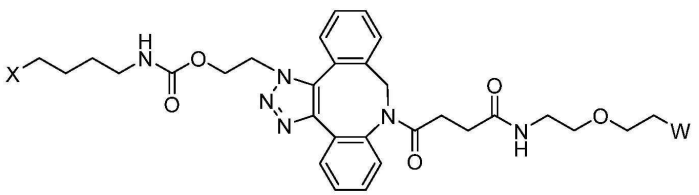
[1401] 실시형태 272. 실시형태 266 또는 266.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1402] 실시형태 273. 실시형태 266 또는 266.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1403] 실시형태 274. 실시형태 266 또는 266.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1404] 실시형태 275. 실시형태 266 또는 266.1에 있어서, [AzK_L1_PEG20kDa]는 하기 화학식 IV의 구조를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:

[1405] [화학식 IV]

[1406]  .

[1407] 실시형태 276. 실시형태 275에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1408] 실시형태 277. 실시형태 275에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또

는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1409] 실시형태 278. 실시형태 275에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1410] 실시형태 279. 실시형태 275에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1411] 실시형태 280. 실시형태 275에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 47의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

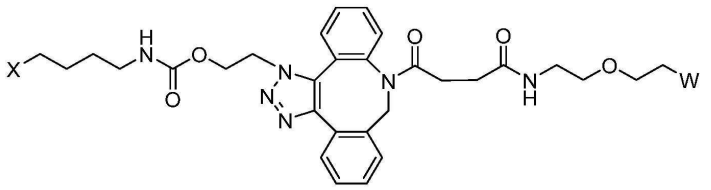
[1412] 실시형태 281. 실시형태 275에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1413] 실시형태 282. 실시형태 275에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1414] 실시형태 283. 실시형태 275에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1415] 실시형태 284. 실시형태 266 또는 266.1에 있어서, [AzK_L1_PEG20kDa]는 하기 화학식 V의 구조를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:

[1416] [화학식 V]

[1417] 

.

[1418] 실시형태 285. 실시형태 284에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1419] 실시형태 286. 실시형태 284에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1420] 실시형태 287. 실시형태 284에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1421] 실시형태 288. 실시형태 284에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1422] 실시형태 289. 실시형태 284에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 47의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

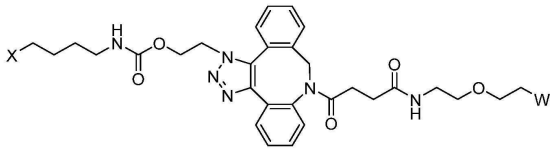
[1423] 실시형태 290. 실시형태 284에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 48의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1424] 실시형태 291. 실시형태 284에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

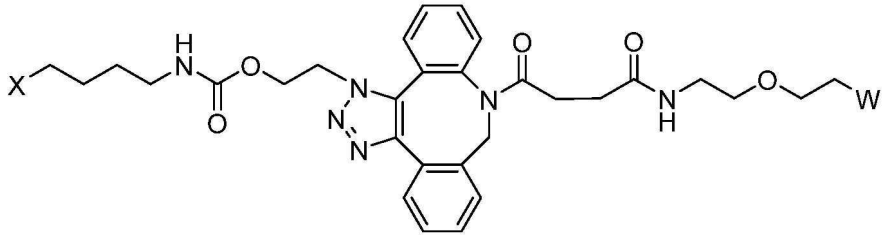
[1425] 실시형태 292. 실시형태 284에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1426] 실시형태 293. 서열번호 51 내지 58 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_L1_PEG30kDa]가 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖고:

[1427] [화학식 IV]

[1428]  ;

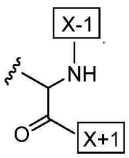
[1429] [화학식 V]

[1430]  ;

[1431] 여기서,

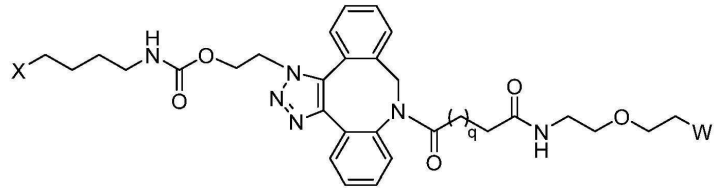
[1432] W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[1433] X는 하기 구조:

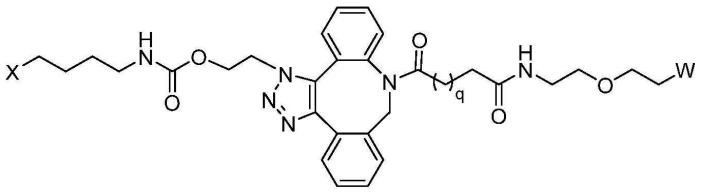
[1434]  를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1435] 실시형태 293.1. 서열번호 51 내지 58 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_L1_PEG30kDa]가 화학식 IV, 화학식 V, 또는 화학식 IV와 화학식 V의 조합의 구조를 갖고:

[1436] [화학식 IV]

[1437]  ;

[1438] [화학식 V]

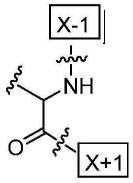
[1439]  ;

[1440] 여기서,

[1441] W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며; 그리고

[1442] q는 1, 2 또는 3이며;

[1443] X는 하기 구조:

[1444] 

를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1445] 실시형태 294. 실시형태 293 또는 293.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1446] 실시형태 295. 실시형태 293 또는 293.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1447] 실시형태 296. 실시형태 293 또는 293.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1448] 실시형태 297. 실시형태 293 또는 293.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1449] 실시형태 298. 실시형태 293 또는 293.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

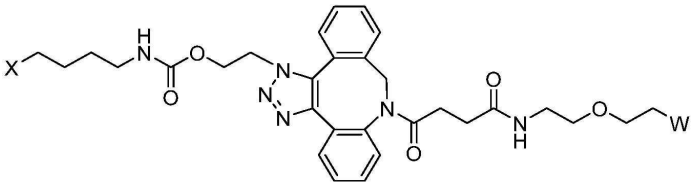
[1450] 실시형태 299. 실시형태 293 또는 293.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1451] 실시형태 300. 실시형태 293 또는 293.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 57의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1452] 실시형태 301. 실시형태 293 또는 293.1에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1453] 실시형태 302. 실시형태 293 또는 293.1에 있어서, [AzK_L1_PEG30kDa]는 하기 화학식 IV의 구조를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:

[1454] [화학식 IV]

[1455] 

.

[1456] 실시형태 303. 실시형태 302에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1457] 실시형태 304. 실시형태 302에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1458] 실시형태 305. 실시형태 302에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1459] 실시형태 306. 실시형태 302에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1460] 실시형태 307. 실시형태 302에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1461] 실시형태 308. 실시형태 302에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

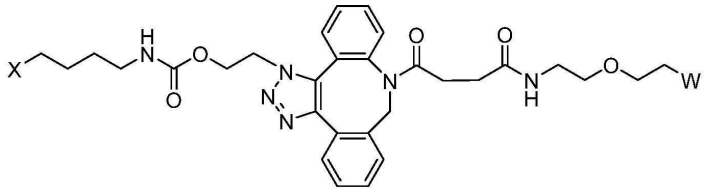
[1462] 실시형태 309. 실시형태 302에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 57의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또

는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1463] 실시형태 310. 실시형태 302에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1464] 실시형태 311. 실시형태 293 또는 293.1에 있어서, [AzK_L1_PEG30kDa]는 하기 화학식 V의 구조를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물:

[1465] [화학식 V]

[1466] 
.

[1467] 실시형태 312. 실시형태 311에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1468] 실시형태 313. 실시형태 311에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 52의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1469] 실시형태 314. 실시형태 311에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1470] 실시형태 315. 실시형태 311에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 54의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1471] 실시형태 316. 실시형태 311에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 55의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

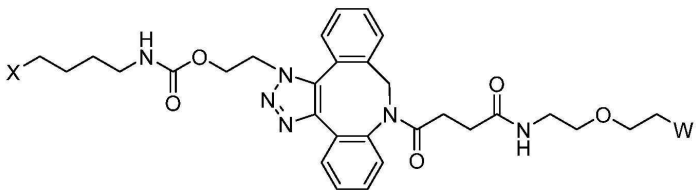
[1472] 실시형태 317. 실시형태 311에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1473] 실시형태 318. 실시형태 311에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 57의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

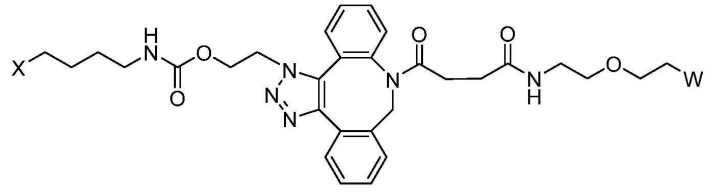
[1474] 실시형태 319. 실시형태 311에 있어서, IL-10 접합체는 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1475] 실시형태 320. 서열번호 43 내지 50 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_L1_PEG20kDa]가 화학식 IV 및 화학식 V의 구조의 조합이며:

[1476] [화학식 IV]

[1477] 
;

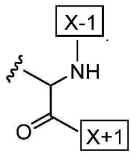
[1478] [화학식 V]

[1479] 
;

[1480] 여기서,

[1481] W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

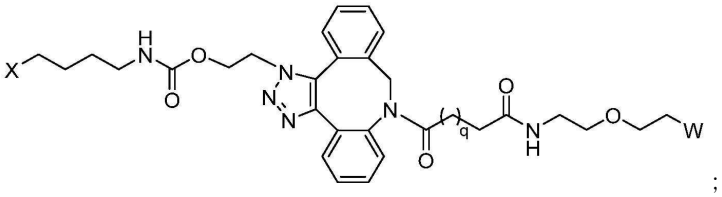
[1482] X는 하기 구조:

[1483] 

를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

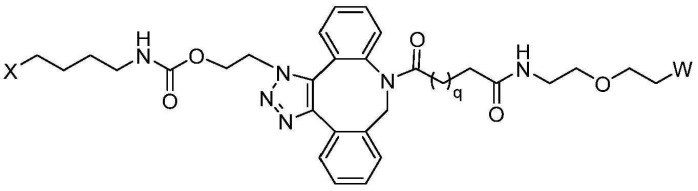
[1484] 실시형태 320.1. 서열번호 43 내지 50 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_L1_PEG20kDa]가 화학식 IV 및 화학식 V의 구조의 조합이며:

[1485] [화학식 IV]

[1486] 

;

[1487] [화학식 V]

[1488] 

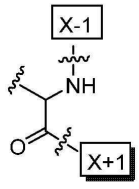
;

[1489] 여기서,

[1490] W는 20 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며; 그리고

[1491] q는 1, 2 또는 3이며;

[1492] X는 하기 구조:

[1493] 

를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

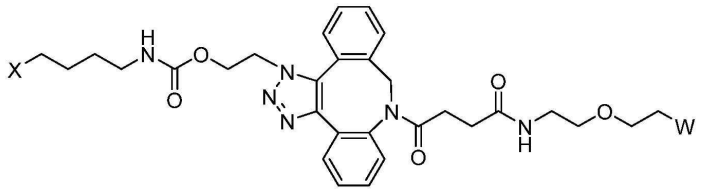
[1494] 실시형태 321. 실시형태 320 또는 320.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_L1_ PEG20kDa]의 총량을 포함하는, 화학식 IV의 구조의 양 대 화학식 V의 구조의 양의 비는 약 1:1인, IL-10 접합체.

[1495] 실시형태 322. 실시형태 320 또는 320.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_L1_PEG20kDa]의 총량을 포함하는, 화학식 IV의 구조의 양 대 화학식 V의 구조의 양의 비는 1:1 초과인, IL-10 접합체.

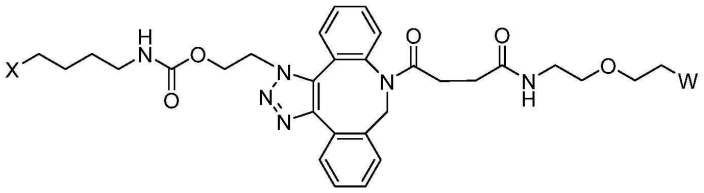
[1496] 실시형태 323. 실시형태 320 또는 320.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_L1_PEG20kDa]의 총량을 포함하는, 화학식 IV의 구조의 양 대 화학식 V의 구조의 양의 비는 1:1 미만인, IL-10 접합체.

[1497] 실시형태 324. 서열번호 51 내지 58 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_L1 PEG30kDa]가 화학식 IV 및 화학식 V의 구조의 조합이며:

[1498] [화학식 IV]

[1499]  ;

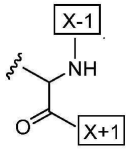
[1500] [화학식 V]

[1501]  ;

[1502] 여기서,

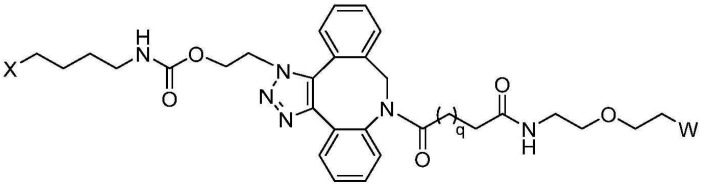
[1503] W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며;

[1504] X는 하기 구조:

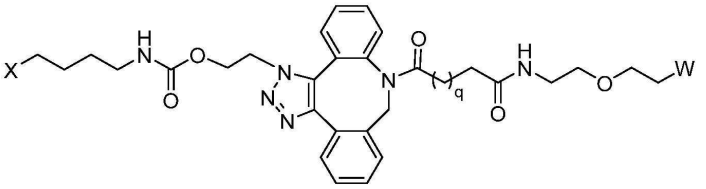
[1505]  를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1506] 실시형태 324.1. 서열번호 51 내지 58 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, [AzK_L1 PEG30kDa]가 화학식 IV 및 화학식 V의 구조의 조합이며:

[1507] [화학식 IV]

[1508]  ;

[1509] [화학식 V]

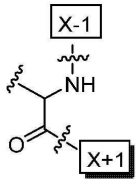
[1510]  ;

[1511] 여기서,

[1512] W는 30 kDa의 평균 분자량을 갖는 PEG 기이며; 그리고

[1513] q는 1, 2 또는 3이며;

[1514] X는 하기 구조:

[1515]  를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

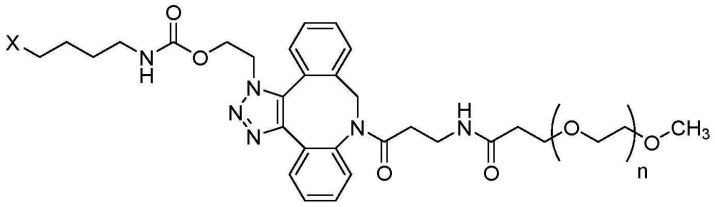
[1516] 실시형태 325. 실시형태 324 또는 324.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_L1_PEG30kDa]의 총량을 포함하는, 화학식 IV의 구조의 양 대 화학식 V의 구조의 양의 비는 약 1:1인, IL-10 접합체.

[1517] 실시형태 326. 실시형태 324 또는 324.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_L1_PEG30kDa]의 총량을 포함하는, 화학식 IV의 구조의 양 대 화학식 V의 구조의 양의 비는 1:1 초과인, IL-10 접합체.

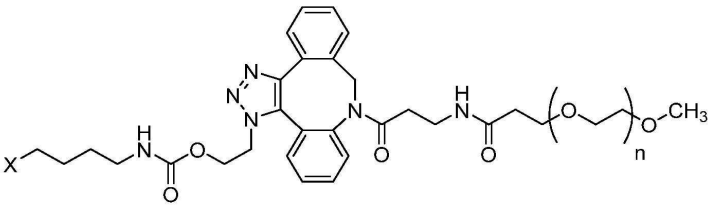
[1518] 실시형태 327. 실시형태 324 또는 324.1에 있어서, IL-10 접합체 중 [AzK_L1_PEG30kDa]의 총량을 포함하는, 화학식 IV의 구조의 양 대 화학식 V의 구조의 양의 비는 1:1 미만인, IL-10 접합체.

[1519] 실시형태 328. 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 VI 또는 VII의 구조, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체되고:

[1520] [화학식 VI]

[1521] 

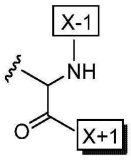
[1522] [화학식 VII]

[1523] 

[1524] 여기서,

[1525] n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤 내지 약 60,000 달톤이 되도록 하는 정수이며;

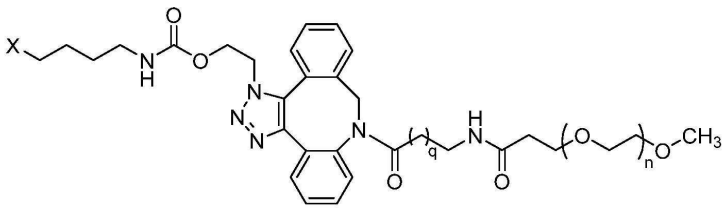
[1526] X는 하기 구조:

[1527] 

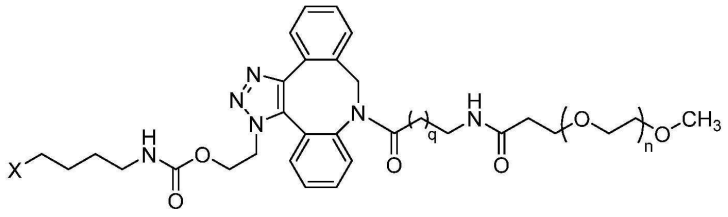
를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1528] 실시형태 328.1. 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 하기 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조로 대체되고:

[1529] [화학식 VI]

[1530] 
;

[1531] [화학식 VII]

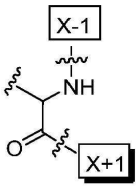
[1532]  ;

[1533] 여기서,

[1534] q는 1, 2 또는 3이며;

[1535] n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤 내지 약 60,000 달톤이 되도록 하는 정수이며;

[1536] X는 하기 구조:



[1537] 를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1538] 실시형태 329. 실시형태 328 또는 328.1에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1539] 실시형태 330. 실시형태 329에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VI, 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조의 위치는 N82, K88, K99, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1540] 실시형태 331. 실시형태 328 내지 330 중 어느 하나에 있어서, IL-10 접합체의 총 양을 포함하는 중 화학식 VI의 구조의 양 대 화학식 VII의 구조의 양의 비는 약 1:1인, IL-10 접합체.

[1541] 실시형태 332. 실시형태 328 내지 330 중 어느 하나에 있어서, IL-10 접합체의 총 양을 포함하는 중 화학식 VI의 구조의 양 대 화학식 VII의 구조의 양의 비는 1:1 초과인, IL-10 접합체.

[1542] 실시형태 333. 실시형태 328 내지 330 중 어느 하나에 있어서, IL-10 접합체의 총 양을 포함하는 중 화학식 VI의 구조의 양 대 화학식 VII의 구조의 양의 비는 1:1 미만인, IL-10 접합체.

[1543] 실시형태 334. 실시형태 328 내지 333 중 어느 하나에 있어서, n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤 내지 약 40,000 달톤이 되도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

[1544] 실시형태 335. 실시형태 334에 있어서, n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤 내지 약 30,000 달톤이 되도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

[1545] 실시형태 336. 실시형태 334에 있어서, n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤 내지 약 25,000 달톤이 되도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

[1546] 실시형태 337. 실시형태 334에 있어서, n은 PEG 기의 분자량이 약 7,500 달톤 내지 약 30,000 달톤이 되도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

[1547] 실시형태 338. 실시형태 334에 있어서, n은 PEG 기의 분자량이 약 10,000 달톤 내지 약 20,000 달톤이 되도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

[1548] 실시형태 339. 실시형태 328 또는 328.1에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VI, 또는 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조의 위치는 N82, K88, A89, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 PEG 기의 분자량이 약 7,500 달톤 내지 약 30,000 달톤이 되도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

[1549] 실시형태 340. 실시형태 339에 있어서, n은 PEG 기의 분자량이 약 10,000 달톤 내지 약 20,000 달톤이 되도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

[1550] 실시형태 341. 실시형태 340에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VI 또는 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조의 위치는 N82인, IL-10 접합체.

[1551] 실시형태 342. 실시형태 340에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VI 또는 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조의 위치는 K88인, IL-10 접합체.

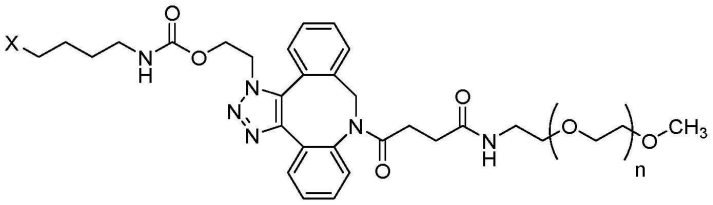
[1552] 실시형태 343. 실시형태 340에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VI 또는 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조의 위치는 A89인, IL-10 접합체.

[1553] 실시형태 344. 실시형태 340에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VI 또는 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조의 위치는 N129인, IL-10 접합체.

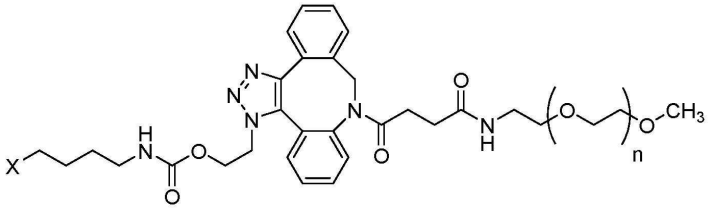
[1554] 실시형태 345. 실시형태 340에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VI 또는 화학식 VII, 또는 화학식 VI과 화학식 VII의 조합의 구조의 위치는 K130인, IL-10 접합체.

[1555] 실시형태 346. 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 또는 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체되고:

[1556] [화학식 VIII]

[1557]  ;

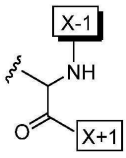
[1558] [화학식 IX]

[1559]  ;

[1560] 여기서,

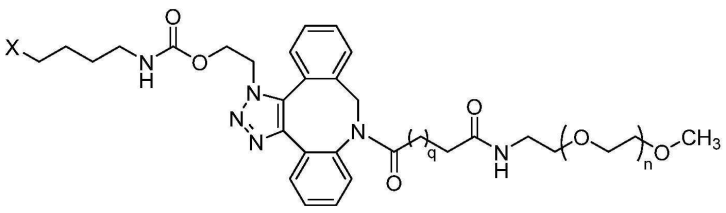
[1561] n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤 내지 약 60,000 달톤이 되도록 하는 정수이며;

[1562] X는 하기 구조:

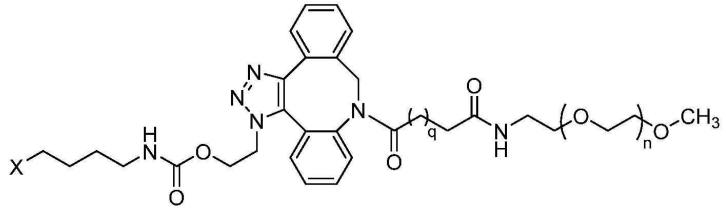
[1563]  를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1564] 실시형태 346.1. 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-10 접합체로서, IL-10 접합체의 적어도 하나의 아미노산 잔기가 화학식 VIII, 또는 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조로 대체되고:

[1565] [화학식 VIII]

[1566]  ;

[1567] [화학식 IX]

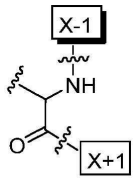
[1568]  ;

[1569] 여기서,

[1570] q는 1, 2 또는 3이며;

[1571] n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤 내지 약 60,000 달톤이 되도록 하는 정수이며;

[1572] X는 하기 구조:

[1573]  를 갖는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1574] 실시형태 347. 실시형태 346 또는 346.1에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조의 위치는 N82, K88, A89, K99, K125, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1575] 실시형태 348. 실시형태 346 또는 346.1에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VIII, 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조의 위치는 N82, K88, K99, N126, N129, 및 K130으로부터 선택되는, IL-10 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 수화물.

[1576] 실시형태 349. 실시형태 346 내지 348 중 어느 하나에 있어서, IL-10 접합체의 총 양을 포함하는 중 화학식 VIII의 구조의 양 대 화학식 IX의 구조의 양의 비는 약 1:1인, IL-10 접합체.

[1577] 실시형태 350. 실시형태 346 내지 348 중 어느 하나에 있어서, IL-10 접합체의 총 양을 포함하는, 화학식 VIII의 구조의 양 대 화학식 IX의 구조의 양의 비가 1:1 초과인, IL-10 접합체.

[1578] 실시형태 351. 실시형태 346 내지 348 중 어느 하나에 있어서, IL-10 접합체 중 총 양을 포함하는, 화학식 VIII의 구조의 양 대 화학식 IX의 구조의 양의 비가 1:1 미만인, IL-10 접합체.

[1579] 실시형태 352. 실시형태 346 내지 351 중 어느 하나에 있어서, n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤 내지 약 40,000 달톤이 되도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

[1580] 실시형태 353. 실시형태 352에 있어서, n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤 내지 약 30,000 달톤이 되도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

[1581] 실시형태 354. 실시형태 352에 있어서, n은 PEG 기의 분자량이 약 5,000 달톤 내지 약 25,000 달톤이 되도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

[1582] 실시형태 355. 실시형태 352에 있어서, n은 PEG 기의 분자량이 약 7,500 달톤 내지 약 30,000 달톤이 되도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

[1583] 실시형태 356. 실시형태 352에 있어서, n은 PEG 기의 분자량이 약 10,000 달톤 내지 약 20,000 달톤이 되도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

[1584] 실시형태 357. 실시형태 346 또는 346.1에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VIII, 또는 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조의 위치는 N82, K88, A89, N129, 및 K130으로부터 선택되고, n은 PEG 기의 분자량이 약 7,500 달톤 내지 약 30,000 달톤이 되도록 하는 정수인, IL-10 접합체.

[1585] 실시형태 358. 실시형태 357에 있어서, n은 PEG 기의 분자량이 약 10,000 달톤 내지 약 20,000 달톤이 되도록

하는 정수인, IL-10 접합체.

[1586] 실시형태 359. 실시형태 358에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VIII 또는 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조의 위치는 N82인, IL-10 접합체.

[1587] 실시형태 360. 실시형태 358에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VIII 또는 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조의 위치는 K88인, IL-10 접합체.

[1588] 실시형태 361. 실시형태 358에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VIII 또는 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조의 위치는 A89인, IL-10 접합체.

[1589] 실시형태 362. 실시형태 358에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VIII 또는 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조의 위치는 N129인, IL-10 접합체.

[1590] 실시형태 363. 실시형태 358에 있어서, IL-10 접합체의 아미노산 서열에서 화학식 VIII 또는 화학식 IX, 또는 화학식 VIII과 화학식 IX의 조합의 구조의 위치는 K130인, IL-10 접합체.

[1591] 실시형태 364. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 실시형태 1 내지 363 중 어느 하나의 IL-10 접합체의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1592] 실시형태 365. 실시형태 364에 있어서, 암은 고형 종양 암 또는 액체 암인, 방법.

[1593] 실시형태 366. 실시형태 365에 있어서, 암은 고형 종양인, 방법.

[1594] 실시형태 367. 실시형태 366에 있어서, 상기 고형 종양은 전이성 암인, 방법.

[1595] 실시형태 368. 실시형태 366에 있어서, 고형 종양은 이전 치료로 인한 재발성 또는 난치성 암인, 방법.

[1596] 실시형태 369. 실시형태 364 내지 368 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 암은 신세포 암종, 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 대장암, 식도암, 안암, 두경부암, 신장암, 폐암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 편평 세포 암종, 췌장암 또는 전립선암으로부터 선택되는, 방법.

[1597] 실시형태 370. 실시형태 364에 있어서, 상기 대상체의 암은 신장 세포 암종(RCC), 비소세포 폐암(NSCLC), 두경부 편평 세포 암(HNSCC), 고전적 호지킨 림프종(cHL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종(PMBCL), 요로상피 암종, 현미부수체 불안정 암, 현미부수체 안정 암, 현미부수체-안정 직장암, 위암, 자궁경부암, 간세포 암종(HCC), 메르켈 세포 암종(MCC), 흑색종, 소세포폐암(SCLC), 식도암, 교모세포종, 중피종, 유방암, 삼중 음성 유방암, 전립선암, 방광암, 난소암, 중등도 내지 저 돌연변이 부담 종양, 피부 편평 세포 암종(CSCC), 편평 세포 피부암(SCSC), 저 발현 내지 비-발현 PD-L1 종양, 해부학적 원발 기원 부위를 넘어 간 및 CNS에 전신적으로 파종된 종양, 및 미만성 거대 B 세포 림프종으로부터 선택되는, 방법.

[1598] 실시형태 371. 실시형태 364에 있어서, 대상체의 암은 혈액 악성종양인, 방법.

[1599] 실시형태 372. 실시형태 371에 있어서, 혈액 악성종양은 백혈병, 림프종, 또는 골수종을 포함하는, 방법.

[1600] 실시형태 373. 실시형태 371에 있어서, 혈액 악성종양은 T-세포 악성종양인, 방법.

[1601] 실시형태 374. 실시형태 371에 있어서, 혈액 악성종양은 B-세포 악성종양인, 방법.

[1602] 실시형태 375. 실시형태 371에 있어서, 혈액 악성종양은 전이성 혈액 악성종양인, 방법.

[1603] 실시형태 376. 실시형태 371에 있어서, 혈액 악성종양은 재발성 혈액 악성종양인, 방법.

[1604] 실시형태 377. 실시형태 371에 있어서, 혈액 악성종양은 난치성 혈액 악성종양인, 방법.

[1605] 실시형태 378. 실시형태 371에 있어서, 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL: chronic lymphocytic leukemia), 소형 림프구성 림프종(SLL: small lymphocytic lymphoma), 소포성 림프종(FL: follicular lymphoma), 미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma), 외투 세포 림프종(MCL: mantle cell lymphoma), 발데스트롬 마크로글로불린증, 다발성 골수종, 결절외 가장자리 영역 B 세포 림프종, 노드 가장자리 영역 B 세포 림프종, 버킷 림프종, 비버킷 고등급 B 세포 림프종, 원발성 종격 B 세포 림프종(PMBL: primary mediastinal B-cell lymphoma), 면역아구성 대세포 림프종, 전구체 B-림프아구성 림프종, B 세포 전림프구성 백혈병, 형질구성 림프종, 비장 가장자리 영역 림프종, 혈장 세포 골수종, 형질세포종, 종격(흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출 림프종 또는 림프종모양 육아종증인, 방법.

[1606] 실시형태 379. 실시형태 364 내지 378 중 어느 하나에 있어서, 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 하나 이상의 추가 제제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[1607] 실시형태 380. 실시형태 379에 있어서, 하나 이상의 추가 제제는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PD-L2 억제제, CTLA-4 억제제, OX40 효능제 및 4-1BB 효능제로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 면역 관문 억제제인, 방법.

[1608] 실시형태 381. 실시형태 380에 있어서, 하나 이상의 면역 관문 억제제는 PD-1 억제제로부터 선택되는, 방법.

[1609] 실시형태 382. 실시형태 381에 있어서, 하나 이상의 PD-1 억제제는 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙, 람브롤리주맙, AMP-224, 신틸리맙, 토리팔리맙, 캄렐리주맙, 티슬렐리주맙, 도스타리맙(GSK), PDR001(Novartis), MGA012(Macrogenics/Incyte), GLS-010(Arcus/Wuxi), AGEN2024(Agenus), 세트렐리맙(Janssen), ABBV-181(Abbvie), AMG-404(Amgen), BI-754091 (Boehringer Ingelheim), CC-90006 (Celgene), JTX-4014 (Jounce), PF-06801591 (Pfizer), 및 게놀림주맙(Apollomics/Genor BioPharma)으로부터 선택되는, 방법.

[1610] 실시형태 383. 실시형태 380에 있어서, 하나 이상의 면역 관문 억제제는 PD-L1 억제제로부터 선택되는, 방법.

[1611] 실시형태 384. 실시형태 383에 있어서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙, ASC22(Alphamab/Ascletis), CX-072(Cytomx), CS1001(Cstone), 코시벨리맙(Checkpoint Therapeutics), INCB86550(Incyte), 및 TG-1501(TG Therapeutics)로부터 선택되는, 방법.

[1612] 실시형태 385. 실시형태 380에 있어서, 하나 이상의 면역 관문 억제제는 CTLA-4 억제제로부터 선택되는, 방법.

[1613] 실시형태 386. 실시형태 385에 있어서, CTLA-4 억제제는 트레멜리무맙, 이필리무맙, 및 AGEN-1884(Agenus)로부터 선택되는, 방법.

[1614] 실시형태 387. 실시형태 379에 있어서, 하나 이상의 추가 제제가 폴린산, 5-플루오로우라실, 및 옥살리플라틴을 포함하는, 방법.

[1615] 실시형태 388. 실시형태 387에 있어서, 암은 췌장암인, 방법.

[1616] 실시형태 389. 실시형태 388에 있어서, 췌장암은 췌관 선암종(PDAC)인, 방법.

[1617] 실시형태 390. 대상체에서 섬유성 장애를 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 실시형태 1 내지 363 중 어느 하나의 IL-10 접합체의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1618] 실시형태 391. 실시형태 390에 있어서, 섬유성 장애는 간 섬유증, 특발성 폐 섬유증 및 문맥주변 섬유증으로부터 선택되는, 방법.

[1619] 실시형태 392. 실시형태 391에 있어서, 대상체의 섬유성 장애는 간 섬유증인, 방법.

[1620] 실시형태 393. 실시형태 391에 있어서, 대상체의 섬유성 장애는 특발성 폐 섬유증인, 방법.

[1621] 실시형태 394. 실시형태 391에 있어서, 대상체의 섬유성 장애는 문맥주변 섬유증인, 방법.

[1622] 실시형태 395. 대상체에서 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 실시형태 1 내지 363 중 어느 하나의 IL-10 접합체의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1623] 실시형태 396. 대상체에서 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 실시형태 1 내지 363 중 어느 하나의 IL-10 접합체의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1624] 실시형태 397. 실시형태 364 내지 396 중 어느 하나에 있어서, 필요로 하는 대상체에 대한 IL-10의 유효량의 투여는 대상체에서 등급 3 또는 등급 4 유해 사례를 야기하지 않는, 방법.

[1625] 실시형태 398. 실시형태 397에 있어서, 등급 3 또는 등급 4 유해 사례는 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, ALT 증가, 식욕 부진, 관절통, 요통, 오한, 설사, 이상지질혈증, 피로, 발열, 독감 유사 증상, 저알부민혈증, 리파아제 증가, 주사 부위 반응, 근육통, 메스꺼움, 식은땀, 소양증, 발진, 홍반성 발진, 반구진성 발진, 아미노전이염, 구토 및 쇠약으로부터 선택되는, 방법.

[1626] 실시형태 399. 실시형태 398에 있어서, 등급 3 또는 등급 4 유해 사례는 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 홍반성 발진, 및 반구진성 발진으로부터 선택되는, 방법.

[1627] 실시형태 400. 실시형태 399에 있어서, 등급 3 또는 등급 4 유해 사례는 빈혈, 혈소판 감소증, 홍반성 발진, 및

반구진성 발진으로부터 선택되는, 방법.

[1628] 실시형태 401. 실시형태 400에 있어서, 등급 3 또는 등급 4 유해 사례는 빈혈 및 혈소판 감소증으로부터 선택되는, 방법.

[1629] 실시형태 402. 실시형태 401에 있어서, 등급 3 또는 등급 4 유해 사례는 빈혈인, 방법.

[1630] 실시형태 403. 실시형태 401에 있어서, 등급 3 또는 등급 4 유해 사례는 혈소판 감소증인, 방법.

[1631] 실시형태 404. 실시형태 364 내지 403 중 어느 하나에 있어서, 대상체 군에 대한 IL-10 접합체의 유효량의 투여는 대상체에게 IL-10 접합체를 투여한 후 1% 초과의 대상체에서 하나 이상의 등급 4 유해 사례를 야기하지 않는, 방법.

[1632] 실시형태 405. 실시형태 364 내지 404 중 어느 하나에 있어서, IL-10 접합체는 이를 필요로 하는 대상체에게 1일에 1회, 1일에 2회, 1일에 3회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회, 5주에 1회, 6주에 1회, 7주에 1회 또는 8주에 1회 투여되는, 방법.

[1633] 실시형태 406. 실시형태 405에 있어서, IL-10 접합체는 이를 필요로 하는 대상체에게 1일에 1회, 1일에 2회, 1일에 3회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 4주에 1회에 투여되는, 방법.

[1634] 실시형태 407. 실시형태 406에 있어서, IL-10 접합체는 이를 필요로 하는 대상체에게 1일에 1회, 1일에 2회, 1주에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회, 또는 4주에 1회에 투여되는, 방법.

[1635] 실시형태 408. 실시형태 407에 있어서, IL-10 접합체는 이를 필요로 하는 대상체에게 1일에 1회 투여되는, 방법.

[1636] 실시형태 409. 실시형태 407에 있어서, IL-10 접합체는 이를 필요로 하는 대상체에게 1주에 1회 투여되는, 방법.

[1637] 실시형태 410. 실시형태 407에 있어서, IL-10 접합체는 이를 필요로 하는 대상체에게 2주에 1회 투여되는, 방법.

[1638] 실시형태 411. 실시형태 407에 있어서, IL-10 접합체는 이를 필요로 하는 대상체에게 3주에 1회 투여되는, 방법.

[1639] 실시형태 412. 실시형태 407에 있어서, IL-10 접합체는 이를 필요로 하는 대상체에게 4주에 1회 투여되는, 방법.

[1640] 실시형태 413. 실시형태 1 내지 412 중 어느 하나에 있어서, IL-2 접합체가 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물인, IL-2 접합체.

[1641] 실시형태 414. 실시형태 364 내지 412 중 어느 하나의 방법에서 사용하기 위한 IL-10 접합체.

[1642] 실시형태 415. 실시형태 1 내지 412 중 어느 하나에 있어서, IL-10 접합체에서 q는 1인, IL-10 접합체.

[1643] 실시형태 416. 실시형태 1 내지 412 중 어느 하나에 있어서, IL-10 접합체에서 q는 2인, IL-10 접합체.

[1644] 실시형태 417. 실시형태 1 내지 412 중 어느 하나에 있어서, IL-10 접합체에서 q는 3인, IL-10 접합체.

[1645] 실시형태 418. 실시형태 1 내지 363 또는 415 내지 417 중 어느 하나의 방법에 따른 암, 섬유성 장애, NASH, 또는 NAFLD 치료용 약제의 제조를 위한 IL-10 접합체의 용도.

[1646] **실시예**

[1647] 이들 실시예는 예시 목적으로만 제공되고, 본원에 제공된 청구범위를 제한하기 위한 것은 아니다.

[1648] **실시예 1**

[1649] **PEG화 IL-10과 인간 IL-10 수용체의 생화학적 상호작용**

[1650] 인간 IL-10 수용체와의 PEG화 IL-10 화합물 상호작용의 속도론적 및 평형 해리 상수는 Biosensor Tools LLC에서 표면 플라즈몬 공명(SPR)을 사용하여 측정된다. 이 연구를 위해, 인간 IgG1 Fc-융합 IL-10R 세포외 도메인을 단백질 A-코팅 CM4 바이오센서 칩의 표면에 포획한다. Biacore 2000 또는 유사한 SPR 기기를 사용하여 2 μM의 천연 IL-10(본원에서 "천연 IL-10" 또는 "야생형 IL-10"이라고도 함) 또는 IL-10 뮤테인에서 시작하는 2배 희석

시리즈로 표면을 이중 조사한다. 안정기에 도달할 때까지 결합을 측정할 수 있도록 60초 이상 동안 시험 샘플을 주입한 후, 30초 이상 동안 완충액만 주입하여 해리를 측정한다. 응답 단위(RU, Y축)를 시간(초, X축)에 대해 플롯팅한다.

[1651] **1차 인간 백혈구 감소 시스템(LRS)-유래 PBMC 샘플에서의 IL-10 뮤테인의 생체외 면역 반응 프로파일링**

[1652] IL-10 뮤테인의 차등적 수용체 특이성이 1차 면역 세포 하위집단의 활성화에 어떻게 영향을 미치는지 확인하기 위해, 인간 LRS-유래 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 샘플에서의 림프구 활성화의 농도-반응 프로파일링을 다색 유세포분석을 사용하여 수행한다. 이 연구는 PrimityBio LLC(캘리포니아주 프리몬트)에서 수행된다. 30 μg/mL의 상부 농도로 시작하는 5배 희석 시리즈에서 천연 IL-10 또는 IL-10 뮤테인으로 새로운 LRS-유래 샘플을 처리한다. 45분의 인큐베이션 후, 샘플을 고정하고 항체로 염색하여 전사 인자 STAT3의 인산화 형태(pSTAT3), IL-10 수용체 신호전달 복합체의 상류 결합 및 활성화 마커, 및 표면 마커 패널을 검출하여(**표 3**) 특정 T세포 및 자연 살해(NK) 세포 하위집단에서 pSTAT3 형성을 추적한다.

[1653] [표 3]

LRS-유래 PBMC 샘플의 유세포분석 연구를 위한 염색 패널.

세포 유형	마커 프로파일
이펙터 T세포(Teff)	CD3+, CD4+, CD8+, CD127+
NK 세포	CD3-, CD16+
조절 T세포(Treg)	CD3+, CD4+, CD8-, IL-2Rα+, CD127-

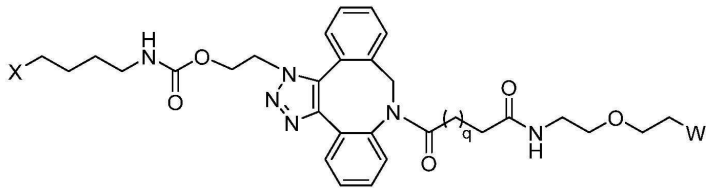
[1654]

[1655] **실시예 2**

[1656] **IL-10 폐길화된 화합물은 균질한 디폐길화된 이량체로서 생성된다**

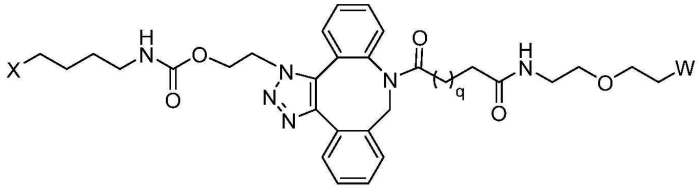
[1657] 상기 정의된 바와 같은 N-말단 [His]로 태깅된 서열번호 43, 46, 47, 49, 50, 및 59에 상응하는 IL-10 접합체의 샘플(화합물 A, 화합물 B, 화합물 C, 화합물 D, 화합물 E 및 화합물 F에 상응함, 각각 화합물 F에 대해, 본원에서 그리고 전체에 걸쳐 PEG는 10 kDa임)을 본원에 기재된 방법에 의해 제조하였다. N-말단 [His]가 제거된 서열번호 43 및 49에 상응하는 IL-10 접합체의 샘플(각각 화합물 G 및 H에 상응함)을 본원에 기재된 방법에 의해 제조하였다. 화합물 A-H는 **[AzK_L1_PEG]**를 포함하며, 그 자체로 화학식 IV 또는 화학식 V, 또는 화학식 XII 또는 화학식 XIII의 구조를 포함하며, 여기서 치환기 q가 존재하며 q는 3이다.

[1658] [화학식 IV]



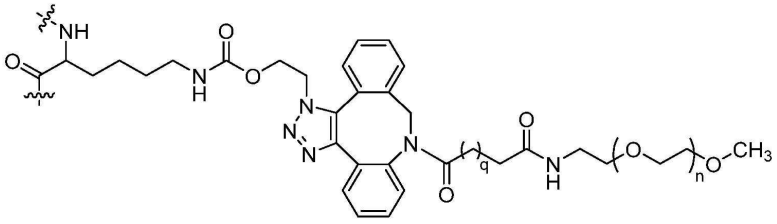
[1659] ;

[1660] [화학식 V]

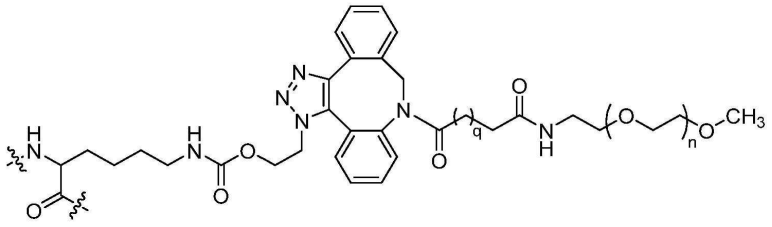


[1661] ;

[1662] [화학식 XII]

[1663]  ;

[1664] [화학식 XIII]

[1665]  .

[1666] 화합물 A-H의 구조적 특징 요약은 표 3-A에 개시되어 있다.

[1667] **[표 3-A]**

화합물 A-H의 구조적 특징 요약.

화합물	관련 서열번호	비천연 아미노산으로 치환된 아미노산 잔기	PEG 분자량(kDa)	[His] 태그는 N-말단에 있거나 초기 메티오닌 바로 뒤에 있음
A	43	N82	20	있음
B	46	K99	20	있음
C	47	K125	20	있음
D	49	N129	20	있음
E	50	K130	20	있음
F	59	N82	10	있음
G	43	N82	20	없음
H	49	N129	20	없음

[1668] [His]는 상기 정의된 바와 같은 Hig 태그 및 TEV 인식 부위를 포함하는 서열을 나타낸다.

[1669] 간략하게, IL-10 접합체는 원하는 아미노산 서열을 갖는 단백질을 코딩하는 발현 플라스미드를 제조하는 본원에 개시된 방법을 사용하여 *이. 콜라이*에서 봉입체로서 발현시켰으며, 이는 (a) 비천연 아미노산 *N*6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신(AzK)이 통합되는 원하는 위치에서의 코돈 및 tRNA에서의 매칭 안티코돈을 제공하기 위한 제1 비천연 뉴클레오타이드 및 제2 비천연 뉴클레오타이드를 포함하는 비천연 염기쌍, (b) *엠. 마제이* Pyl로부터 유래되고 천연 서열 대신 매칭 안티코돈을 제공하기 위한 비천연 뉴클레오타이드를 포함하는 tRNA를 코딩하는 플라스미드, (c) 엠. 바르케리 유래 피롤라이실-tRNA 신테타아제(*Mb* PylRS)를 코딩하는 플라스미드, 및 (d) *N*6-((2-아지도에톡시)-카르보닐)-L-리신(AzK)을 함유하였다. 원하는 IL-10 변이체의 아미노산 서열을 암호화하는 이중가닥 올리고뉴클레오타이드는, 예를 들어 서열번호 1을 갖는 단백질을 암호화하는 서열의 위치 82, 88, 89, 99, 125, 126, 129, 또는 130에 코돈 AXC를 함유하고, 여기서 X는 본원에 개시된 비천연 뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, 세포는 천연 서열 대신 AXC-매칭 안티코돈 GYT를 포함하는 *엠. 마제이*로부터의 직교성 tRNA 유전자를 코딩하는, 단백질 발현 플라스미드 또는 다른 플라스미드일 수 있는 플라스미드를 추가로 포함하고, 여기서 Y는 본원에 개시된 바와 같은 비천연 뉴클레오타이드로서, 이는 코돈의 비천연 뉴클레오타이드와 동일하거나 상이할 수 있다. X 및 Y는 본원에 개시된 바와 같이 비천연 뉴클레오타이드 dTPT3TP, dNaMTP, 및 dCNMOTP로부터 선택되었다. 발현된 단백질을 정제하고, 표준 절차를 사용하여 다시 폴딩시키고, 그 후 DBCO-매개 구리 무함유 클릭 화학을 사용하여 AzK-함유 IL-10 생성물을 부위-특이적으로 PEG화하여, q가 3인 구조식 6b에 나타낸 바와 같이, 안정한 공유 mPEG 모이어티를 AzK에 부착하였다.

[1670] 일부 실시형태에서, 천연 His-TEV-IL-10은 서열번호 75의 뉴클레오타이드 서열을 갖는다:

```
ATGCATCATCACCATCATCATGGTAGCAGCGAAAATCTGTATTTTCAGAGCCCTGGTCAGGGCACCC
AGAGCGAAAATTCATGTACCCATTTTCCGGGTAATCTGCCGAATATGCTGCGCGATCTGCGTGATGC
ATTTAGCCGTGTTAAAACCTTTTTCCAGATGAAAGATCAGCTGGATAATCTGCTGCTGAAAGAAAGC
CTGCTGGAAGATTTCAAAGGTTATCTGGGTTGTCAGGCACTGAGCGAAATGATTCAGTTTTATCTGG
AAGAAGTTATGCCGCAGGCAGAAAATCAGGATCCGGATATTAAAGCACATGTTAATAGCCTGGGCGA
AAATCTGAAAACCCTGCGTCTGCGCCTGCGTCGTTGTCATCGTTTTCTGCCGTGTGAAAACAAAAGC
AAAGCAGTTGAACAGGTGAAAAACGCCTTTAACAAACTGCAAGAGAAAGGCATCTATAAAGCCATGA
GCGAATTCGACATCTTCATCAACTATATCGAAGCCTACATGACCATGAAAATCCGCAATTAA
```

[1671]

[1672] 일부 실시형태에서, 천연 IL-10은 서열번호 76의 뉴클레오타이드 서열을 갖는다:

```
ATGAGCCCTGGTCAGGGAACCCAATCCGAAAATTCATGTACCCATTTTCCGGGTAATCTGCCGAATA
TGCTGCGCGATCTGCGTGATGCATTTAGCCGTGTTAAAACCTTTTTCCAGATGAAAGATCAGCTGGA
TAATCTGCTGCTGAAAGAAAGCCTGCTGGAAGATTTCAAAGGTTATCTGGGTTGTCAGGCACTGAGC
GAAATGATTCAGTTTTATCTGGAAGAAGTTATGCCGCAGGCAGAAAATCAGGATCCGGATATTAAAG
CACATGTTAATAGCCTGGGCGAAAATCTGAAAACCCTGCGTCTGCGCCTGCGTCGTTGTCATCGTTT
TCTGCCGTGTGAAAACAAAAGCAAAGCAGTTGAACAGGTGAAAAACGCCTTTAACAAACTGCAAGAG
AAAGGCATCTATAAAGCCATGAGCGAATTCGACATCTTCATCAACTATATCGAAGCCTACATGACCA
TGAAAATCCGCAATTAA
```

[1673]

[1674] 각각의 PEG-함유 DBCO 시약에 대한 생체접합 후 접합체를 95℃에서 5분 동안 환원 조건 하에 Laemmli 샘플 완충액과 함께 인큐베이션하였다. 샘플을 실온으로 냉각시킨 후, 단백질의 전기영동 분리를 위해 샘플을 SDS-PAGE 겔에 로딩하였다. 겔을 수용성 쿠마시 염색과 함께 인큐베이션하거나, 항-IL-10 항체를 사용한 웨스턴 블롯으로 각각의 화합물을 검출하기 위해 니트로셀룰로스 막으로 옮겼다. **도 1**은 환원 조건 하에서 화합물 A의 대표적인 SDS-PAGE 및 웨스턴 블롯 분석을 예시하고, IL-10 단량체의 균질한 페길화를 나타낸다. 접합체의 몰 질량 측정은 크기 배제 크로마토그래피 - 다중각 광 산란(SEC-MALS)에 의해 수행되었으며, 화합물 A 내지 F가 디페길화된 이량체(1:1 단백질:PEG 비율)인 것과 일치했다. 화합물 희석액에 대한 추가 분석은 테스트된 농도 범위에서 소단위 해리를 나타내지 않았다. **도 2**는 SEC-MALS에 의한 화합물 A의 대표적인 몰 질량 측정을 예시한다. **도 3**은 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의한 저농도에서의 화합물 A의 이량체 안정성의 대표적인 분석을 예시한다.

[1675] 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C, 화합물 D, 화합물 E, 및 화합물 F의 제조 동안 [His] 태그의 제거는 당업자들에게 공지된 방법에 따라 담배 식각 바이러스(TEV) 프로테아제를 사용하여 달성할 수 있다. 일반적으로, TEV 프로테아제는 Q와 G 또는 Q와 S 사이에서 절단이 일어나는 일반 형태 E-Xaa-Xaa-Y -Xaa-Q-(G/S)의 선형 에피토프를 인식한다. TEV에 의한 단백질 태그의 절단은 본원에 기재된 IL-10 접합체의 발현 동안 또는 정제 동안 세포내에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 화합물 A의 페길화되지 않은 전구체로부터 [His] 태그의 제거는 실온에서 밤새 TEV 프로테아제를 사용하여 수행되었다. 검출은 환원 조건 하에서 SDS-PAGE로 수행한 후, IL-10에 대한 항체를 사용하여 웨스턴 블롯 분석을 수행하였다. TEV 프로테아제를 사용하여 [His] 태그를 제거하는 추가 방법은 문헌[Raran-Kurussi et al. (2017) Removal of Affinity Tags with TEV Protease. In: Burgess-Brown N. (eds) Heterologous Gene Expression in E. coli. Methods in Molecular Biology, vol 1586. Humana Press, New York, NY]; 문헌[Phan et al. (2002)]. 문헌[Structural basis for the substrate specificity of tobacco etch virus protease. J. Biol. Chem. 277: 50564-50572], 및 문헌[Kapust et al. (2000)] 문헌[Controlled intracellular processing of fusion proteins by TEV protease. Protein Expr. Purif. 19: 312-318]에 개시되어 있다.

[1676] **실시예 3**

[1677] **IL-10 접합체의 생활성**

[1678] 표 3-A에 개시된 구조적 특징들을 갖는, 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C, 화합물 D, 화합물 E, 화합물 F, 화합물 G, 및 화합물 H의 생활성은, 2개의 직교 검정을 사용하여 결정하였다: MC/9 세포 증식 분석 및 PathHunter® 사이토카인 수용체 분석(DiscoverX). MC/9 세포는 성장을 위해 사이토카인에 의존한다. MC/9 세포 배양물은 IL-10으로 자극하기 전에 제거된 IL-2의 존재하에 준비되었다. MC/9 세포 증식 분석은 37℃에서 4시간 동안 IL-2 굶주림 상태를 유지한 후 증가하는 농도의 IL-10 및 페길화된 화합물로 처리한 MC/9 세포의 증식을 측정하였다. hIL-10으로 72시간 처리한 후, 세포 증식 시약 WST-1(Sigma, 11644807001)을 첨가하고, 세포를 37℃에서 추가 3시간 동안 인큐베이션한 후 배경 대조군에 대한 OD450에서 샘플의 흡광도를 측정하였다. **도 4** 내지 **7b**는 MC/9 증식 검정에서 화합물 A, D, E, F, G 및 H 각각에 대한 IL-10 접합체의 미량 농도(pg/mL) 대 증식(OD_{450})을 예시한다. 데이터는 [His] N-말단 태그가 천연 IL-10과 천연 [His]-IL-10 사이의 효능에 큰 차이 없이 잘 용인되었

음을 보여준다. **표 4**는 MC/9 증식 분석에서 다양한 IL-10 화합물에 대한 효능(EC_{50})을 예시한다.

[1679] [표 4]

예시적인 IL-10 접합체의 효능

화합물	EC_{50} (ng/mL)
화합물 A	9.69
화합물 B	129
화합물 C	440
화합물 D	38.2
화합물 E	89.8
화합물 F	2.29
화합물 G	10.5
화합물 H	29.8

[1680]

[1681] 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C, 화합물 D, 화합물 E, 및 화합물 F의 생활성은 또한, PathHunter® 사이토카인 수용체 분석(DiscoverX/Eurofins)을 사용하여 측정하였으며, 이는 사이토카인 결합시 IL-10 수용체의 2개 사슬의 상호작용을 측정하였다. 이 분석에서, 하나의 수용체 사슬은 작은 펩타이드 에피토프 ProLink(PK)로 태그되었고, 다른 사슬은 효소 수용체(EA, enzyme acceptor)로 태그되었다. 수용체에 대한 IL-10 또는 IL-10 접합체의 결합은 이량체화를 유도하고, 따라서 화학발광에 의해 검출된 β-갈락토시다제의 활성 단위를 생성하는 PK 및 EA 단편의 보완을 유도한다. **도 8**은 PathHunter® 분석에서 야생형 IL-10의 생활성 측정을 예시한다. **도 9**는 PathHunter® 분석에서 화합물 A의 생활성 측정을 예시한다. **표 5**는 야생형 IL-10에 대한 PathHunter® IL-10 R1/R2 이량체화 분석에서 화합물 A의 생활성을 예시한다.

[1682] [표 5]

예시적인 IL-10 접합체의 생활성

화합물	EC_{50} (μM)
야생형 IL-10	0.0139
화합물 A	0.2123

[1683]

[1684] **실시예 4**

[1685] **마우스 비장에서의 IL-10 접합체의 프로파일링**

[1686] 이 연구는 천연 [His]-IL-10, 화합물 A 및 화합물 D에 의한 자극에 대한 반응으로 CD8, NK 및 B 세포의 STAT3 인산화를 평가하였다. C57BL/6 및 Balb/c 비장세포에 대해 처리를 수행하였다. 용량 곡선은 HisIL-10 천연에 대해 1 μg/mL 최고 용량 및 화합물 A 및 화합물 D에 대해 10 μg/mL로 최고 용량에서 3배 감소한 12개의 용량 지점으로 구성되었다. 마우스 비장 비장세포는 비장을 작은 조각으로 슬라이스한 후 스트레이너를 통해 PBS로 프레스하고 세척하여 준비하였다. 세포 현탁액을 원심분리하고, 상청액을 흡인으로 제거하였다. RBC 용해 완충액(BioLegend 420301)의 1x 작업 용액을 사용하여 세포를 재현탁하였다. 실온에서 4분 후, PBS로 4~8배 희석하여 반응을 중지시키고, 70 μm 스트레이너에 통과시켰다. 세포를 다시 원심분리하고, 완전 비장세포 RPMI 배지(RPMI, 10% 소태아 혈청 및 1% 페니실린/스트렙토마이신(P/S)이 포함된 Gibco 22-400-089)에서 세척하였다. 마지막으로, 세포를 5.5 x 10^6 세포/mL로 희석된 완전한 RPMI 배지에 재현탁하고, 90 μL의 세포를 96 웰 u-바닥 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 세포를 자극하기 전에 37℃에서 20분 이상 인큐베이션하였다. 세포를 37℃에서 45분 동안 자극한 다음, 200 μL의 가온된 고정 완충액(BD 554655)으로 고정한 다음, 37℃ 수조에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 원심분리하고, 염색 완충액(BD 554657)으로 2회 세척하였다. 세포를 **표 6**에 기재된 상이한 항체를 인큐베이션하였다. **표 7**은 STAT3 인산화에 의해 결정된 Balb/c 마우스 비장세포에서의 야생형 [His]-IL-10, 화합물 A 및 화합물 D의 효능을 예시한다. **표 8**은 STAT3 인산화에 의해 B57BL/6 마우스 비장세포에서의 야생형 [His]-IL-10, 화합물 A 및 화합물 D의 효능을 예시한다. **도 10a~c**는 각각 CD8+ T 세포, NK 세포, 및 B 세포에서 야생형 IL-10(검정색 원), 화합물 A(흰색 삼각형), 및 화합물 D(흰색 사각형)에 대한 Balb/c 마우스 비장세포에서의 pSTAT3 프로파일링을 예시한다. **도 11a~c**는 각각 CD8+ T 세포, NK 세포, 및 B 세포에서 야생형 IL-10(검정색 원), 화합물 A(흰색 삼각형), 및 화합물 D(흰색 사각형)에 대한 B57BL/6 마우스 비

장세포에서의 pSTAT3 프로파일링을 예시한다.

[1687] [표 6]

마우스 비장에서의 IL-10 접합체의 프로파일링에 사용된 항체.

표적	클론	Fluor	1X 희석
FcX 차단	93	해당 없음	1:50
CD49b	DX5	eF506	1:50
NKp46 (Balb/c) 또는 NK1.1 (B6)	29A1.4 PK136	BV605 SB600	1:50
CD62L	MEL-14	BV421	1:200
CD25	PC61	FITC	1:100
CD3	17A2	APC/Cy7	1:400

[1688]

[1689] [표 7]

STAT3 인산화에 의해 결정된 Balb/c 마우스 비장세포에서의 His-IL-10, 화합물 A 및 화합물 D의 효능.

화합물	CD8 T 세포 EC_{50}(ng/mL)	NK 세포 EC_{50}(ng/mL)	B 세포 EC_{50}(ng/mL)
야생형 His-IL-10	4.07	1.08	1.30
화합물 A	37.5	12.3	12.5
화합물 D	165	47.8	46.1

[1690]

[1691] [표 8]

STAT3 인산화에 의해 결정된 B57BL/6 마우스 비장세포에서의 야생형 His-IL-10, 화합물 A 및 화합물 D의 효능.

화합물	CD8 T 세포 EC_{50}(ng/mL)	NK 세포 EC_{50}(ng/mL)	B 세포 EC_{50}(ng/mL)
야생형 His-IL-10	3.65	1.06	0.83
화합물 A	38.2	17.3	9.18
화합물 D	244	60.9	36.9

[1692]

[1693] **실시예 5**

[1694] **인간 백혈구감소 시스템(LRS)에서의 IL-10 접합체의 프로파일링**

[1695] 이 연구는 야생형 His-IL-10, 화합물 A, 및 화합물 D에 대한 IL-10 자극에 대한 반응으로 B 세포, NK 및 CD8+ T 세포 하위군의 STAT3 인산화를 평가하였다. 1 LRS 공여체에 대해 처리를 수행하였다. 최고 농도는 야생형 His-IL-10에 대해 0.5 μg/mL이고, 화합물 A 및 화합물 D에 대해 30 μg/mL이었다. LRS 혈액을 PBS에 희석하고, 90 μL의 세포를 멸균 96-웰 u-바닥 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 세포를 37℃에서 45분 동안 화합물의 희석액과 함께 인큐베이션한 후 Lyse/고정 완충액으로 고정하였다. 37℃에서 10분 후, 세포를 염색 완충액으로 세척한 후, **표 9**에 표시된 해당 항체 용액과 함께 인큐베이션하였다. 세포를 빛으로부터 보호하여 20분 동안 인큐베이션한 후, 염색 완충액으로 2회 세척하였다. 그런 다음 빛으로부터 보호된 30분 동안 빙냉 Perm 완충액 III(BD Biosciences)을 사용하여 세포를 투과화하였다. 암실에서 1시간 동안 세포를 **표 10**에 제시된 바와 같이 각각의 세포내 항체 칵테일과 함께 인큐베이션하였다. 마지막으로, 세포를 염색 완충액으로 세척하고, 유세포 분석을 위해 준비하였다. **도 12a~c**는 각각 CD8+ T 세포, NK 세포, 및 B 세포에서 pSTAT3의 MFI에 대한 야생형 His-IL-10, 화합물 A, 및 화합물 D의 농도를 예시한다.

[1696] [표 9]

막 마커의 염색을 위한 항체 칵테일.

표적	클론	Fluor	1X 희석
CD127	eBioRDR5	eFluor506	1:50
CD19	SJ25C1	BV785	1:100
CD3	UCHT1	APC/Cy7	1:500

[1697]

[1698] [표 10]

세포내 마커의 염색을 위한 항체 칵테일.

표적	클론	Fluor	1X 희석
CD4	RPA-T4	PE/Cy7	1:200
CD8	RPA-T8	PerCP/Cy5.5	1:100
CD25	M-A251	PE	1:500
CD45RA	HI100	A488	1:500
CD14	M5E2	BV605	1:50
CD56	HCD56	BV421	1:100
pSTAT3	4/P-Stat3	AF647	1:5

[1699]

[1700] **실시예 6**

[1701] **IL-10^{+} CMV 기억 리콜 반응의 측정**

[1702] 이 연구는 IL-10 접합체 화합물 A가 야생형 His-IL-10에 비해 CMV 펩타이드에 대한 CD8+ T 세포의 기능적 기억 반응을 어떻게 변경시켰는지 측정하였다. 공여체 CD8+ T 세포를 펩타이드 로딩된 비-CD8 세포 및 다중 농도의 야생형 His-IL-10 또는 화합물 A와 함께 5일 동안 배양하였다. 인큐베이션 후, 세포를 IFN 감마 및 PD1에 대해 염색하였다. 냉동보존된 CMV^{+} PBMC로부터, CD8 T 세포를 제조업체의 지침(Miltenyi Biotech, Auburn, CA)에 따라 CD8^{+} T 세포 단리 키트를 사용하여 양성 선택에 의해 정제하였다. CD8 세포를 4 x 10^{6} 세포/mL로 조정하였다. FACS에 의해 측정된 CD14+ 단핵구(%)에 기초하여 비-CD8 세포 농도를 조정하였다.

$$\frac{\text{웰당 } 2\text{x}10^{5}\text{개의 CD8 x } 0.15}{\text{CD14 단핵구 (\%)}} = \text{웰당 비-CD8의 총 개수 x } 10 = \text{비-CD8 세포 농도}$$

[1703]

[1704] 100 μL/웰의 비-CD8 세포를 벌크 CMV 로딩을 위해 다른 튜브로 옮겼다. CMV 펩타이드를 2x 최종 농도로 첨가하고, 빈번하게 혼합하면서 실온에서 2시간 동안 인큐베이션한 다음 CD8 T 세포 빈도를 CD14^{+} 단핵구의 빈도로 정규화한 후 분획을 합하였다. 원심분리 후, 세포를 완전 배지에 재현탁시키고, 96-웰 플레이트의 웰로 옮기고, 완전 배지에서 상이한 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 용량 곡선은 최고 용량보다 10배 낮은 3개의 용량 지점으로 구성되었다. 37℃에서 5일 인큐베이션한 후, 세포를 투과화하고 빛으로부터 보호된 실온에서 30분 동안 해당 항체 칵테일로 염색하였다. 추가 CD8 및 비-CD8 세포의 추가 분취량을 사용하여 각 분획의 순도를 확인하였다. **도 13a~b**는 야생형 His-IL-10 또는 화합물 A에 의한 항원-특이적 TCR 활성화시 IFNγ 방출을 예시한다. **도 14a~b**는 His-IL-10 또는 화합물 A로 처리한 후의 PD-1의 상향조절을 예시하며, 이러한 상향조절이 TCR 활성화와 무관함을 입증한다.

[1705] **실시예 7**

[1706] **암이 있는 참가자에 대한 IL-10의 1상 임상 시험**

[1707] 암이 있는 참가자에게 본원에 기재된 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는 IL-10 접합체 중 어느 하나를 투여하는 것의 효능 및 안전성을 조사하기 위한 임상 시험을 수행한다. 일부 경우에, 연구는 다중심, 무작위, 이중-차폐 및 비히클-대조군이다. 연구는 1 μg/kg, 2 μg/kg, 2.5 μg/kg, 5 μg/kg, 10 μg/kg, 15 μg/kg, 20 μg/kg, 25 μg/kg, 30 μg/kg, 50 μg/kg, 100 μg/kg, 200 μg/kg, 또는 그 이상의 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는

IL-10 접합체를 흑색종, 전립선암, 난소암, 암, 신세포암종, 결장직장암종, 췌장암, 비소세포폐암종, 고형종양, 및 유방암을 포함한 암이 있는 참가자에게 투여하는 것이다.

[1708] *목표 및 결과 측정*

[1709] 암이 있는 참가자에게 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는 IL-10 접합체를 투여하는 목적 및 결과 측정은 1차 결과(즉, 안전성) 및 2차 결과(즉, 효능)에 기초하여 결정된다. 1차 결과는 등급 3 및 등급 4 유해 사례와 같은 유해 사례의 발생 및 중증도의 측정에 의해 결정된다. 추가 1차 결과는 최소 및 최대 혈청 약물 농도(C_{min} 및 C_{max}), 시간 경과에 따른 혈청 농도 곡선 아래 면적(AUC) 및 반감기를 포함한 약동학(PK) 매개변수로부터 결정된다. 2차 결과는 체적 컴퓨터 단층촬영(CT) 또는 자기 공명 영상(MRI)에 의해 결정된 종양 부담의 변화를 기반으로 한다.

[1710] *포함 기준*

[1711] 참가자는 치료에 대해 난치성이거나, 불내성이거나, 치료에 대한 표준이 없거나 참가자가 기존 치료를 거부하는, 흑색종, 거세 저항성 전립선암(CRPC), 난소암(OVCA), 신세포 암종, 결장직장암(CRC), 췌장암종 또는 비-소세포 폐암(NSCLC)으로 제한되는, 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 진행성 악성 고형 종양에 적격이다. 참가자는 적어도 18세이어야 하며, 적절한 장기 기능을 가지고 있어야 한다.

[1712] *제외 기준*

[1713] 참가자는 임신 또는 수유 중인 경우, 신경 장애 진단을 받은 적이 있고, 지난 6개월 이내에 심근 경색을 앓은 적이 있는 경우, 심장 부정맥을 제어하기 위해 약물이 필요한 불안정한 협심증, 지난 28일 이내에 수술을 받은 적이 있는 경우, 모든 유형의 감염을 앓고 있거나 지난 6개월 이내에 출혈 체질의 병력이 있는 경우, 또는 HIV, C형 간염 또는 B형 간염에 대해 양성 판정을 받은 경우에는 자격이 되지 않는다.

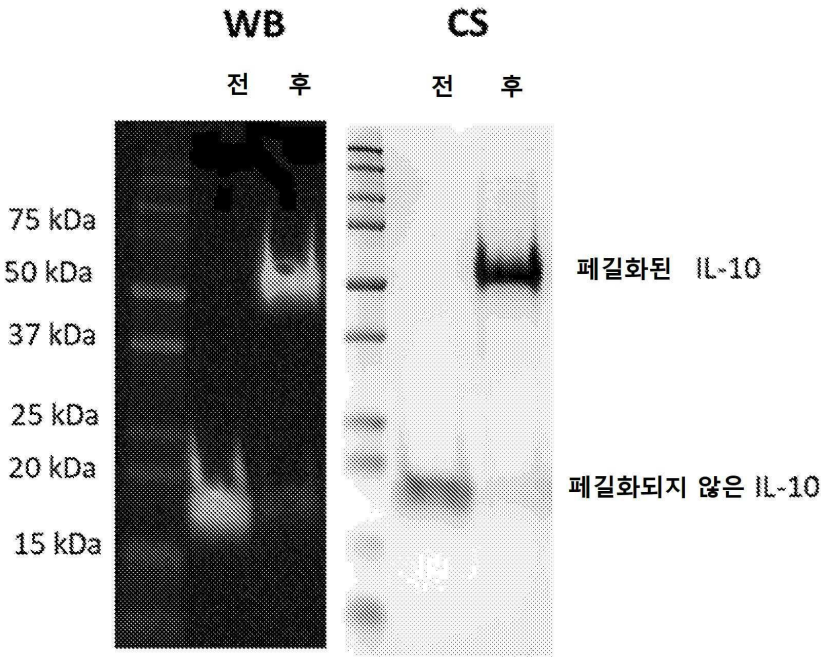
[1714] *연구 설계*

[1715] 참가자는 1:1:1 비율로 할당된 참가자와 함께 3개의 치료 아암 중 하나에 무작위로 할당된다. 연구의 A상 동안, 참가자의 첫 번째 코호트는 12개월 동안 본원에 기재된 바와 같이 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는 IL-10 접합체 중 하나를 1 μg/kg의 매일 피하(SC) 주사로 투여받는다. 참가자의 두 번째 코호트는 12개월 동안 본원에 기재된 바와 같이 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는 IL-10 접합체 중 하나를 10 μg/kg의 매일 SC 주사로 투여받는다. 참가자의 세 번째 코호트는 12개월 동안 본원에 기재된 바와 같이 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는 IL-10 접합체 중 하나를 50 μg/kg의 매일 SC 주사로 투여받는다. 복용량 증량은 참가자의 유해 사례 발생 및 중증도를 결정하는 것을 목표로 한다. 연구의 B상 동안, 3개의 코호트는 변형된 IL-10 폴리펩타이드 또는 IL-10 접합체 중 하나와 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PD-L2 억제제, CTLA-4 억제제, OX40 작용제 및 4-1BB 작용제로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 면역 관문 억제제를 매일 SC 주사받는다.

[1716] 본 개시내용의 바람직한 실시형태가 본원에 제시되고 설명되었지만, 이러한 실시형태가 단지 예로서 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 본 개시내용으로부터 벗어나지 않으면서 여러 변형, 변경, 및 대체가 당업자에 의해 이루어질 것이다. 본원에 기재된 본 개시내용의 실시형태에 대한 다양한 대안이 본 개시내용을 실시하는 데 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 다음의 청구범위는 본 개시내용의 범주를 정의하고자 하는 것으로, 이러한 청구범위 내의 방법과 구조 및 그 균등물은 청구범위에 포함된다. 본원에 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 개시내용은 그 전체가 참고로 본원에 명시적으로 포함된다. 임의의 포함된 자료가 본 개시내용의 명시적 내용과 일치하지 않는 한, 명시적 내용이 우위에 있다.

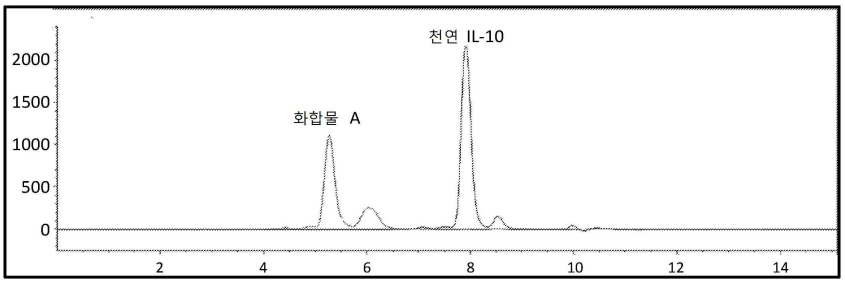
도면

도면1

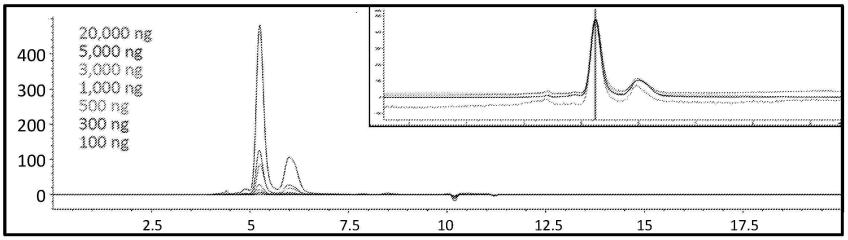


WB: 웨스턴 블롯
CS: 쿠마시 염색

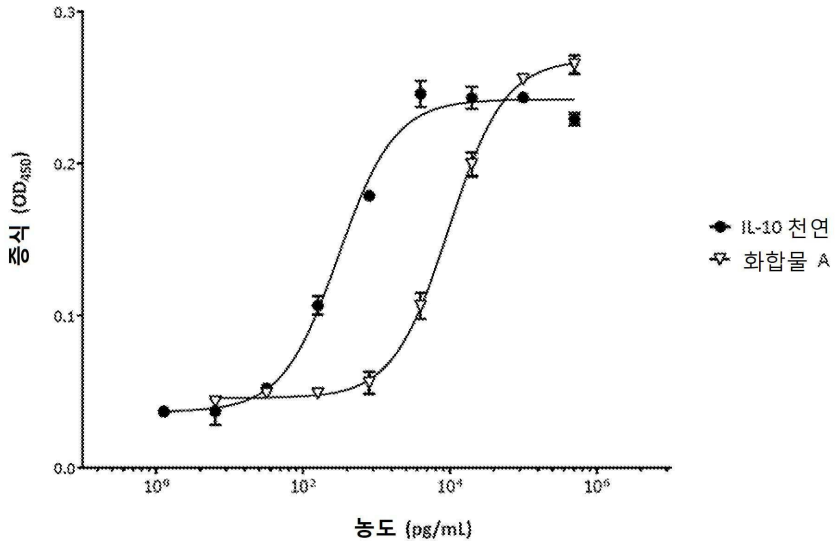
도면2



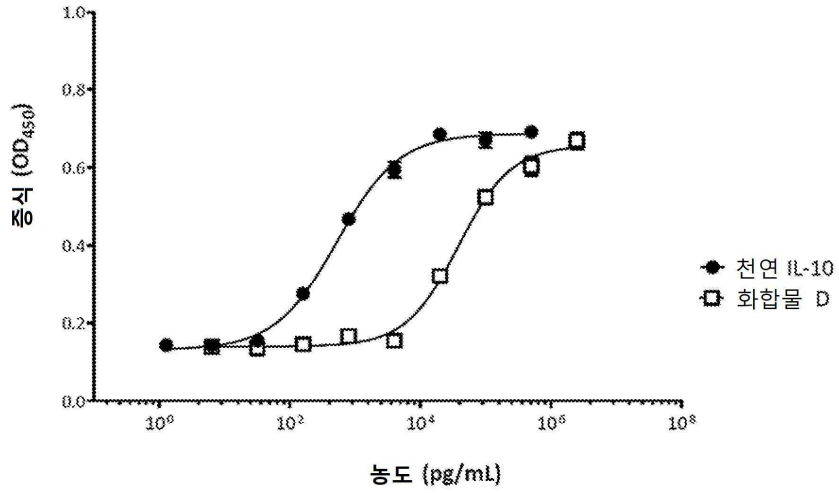
도면3



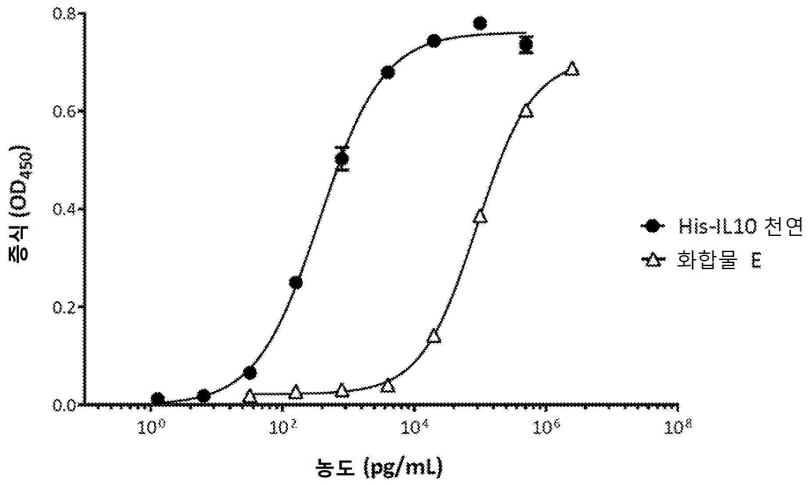
도면4


0.3
0.2
0.1
0.0
증식 (OD_{450})
10^0
10^2
10^4
10^6
농도 (pg/mL)
IL-10 천연
화합물 A

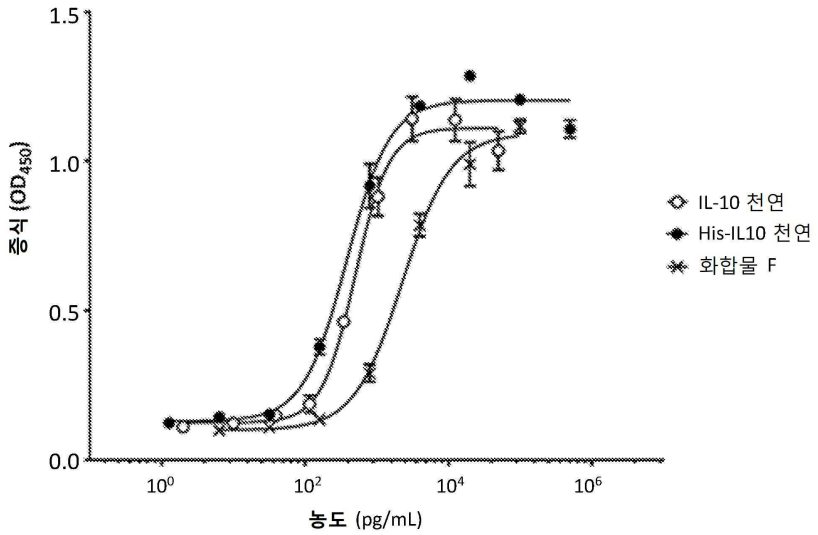
도면5


1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
증식 (OD_{450})
10^0
10^2
10^4
10^6
10^8
농도 (pg/mL)
천연 IL-10
화합물 D

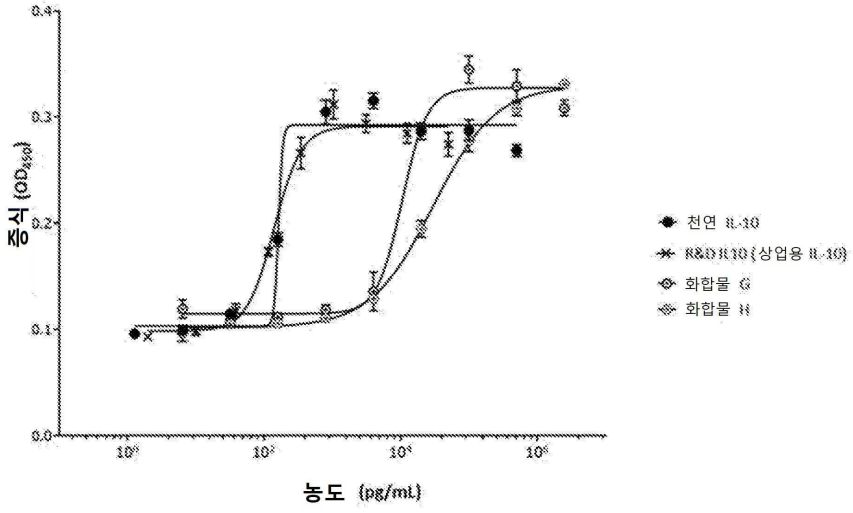
도면6



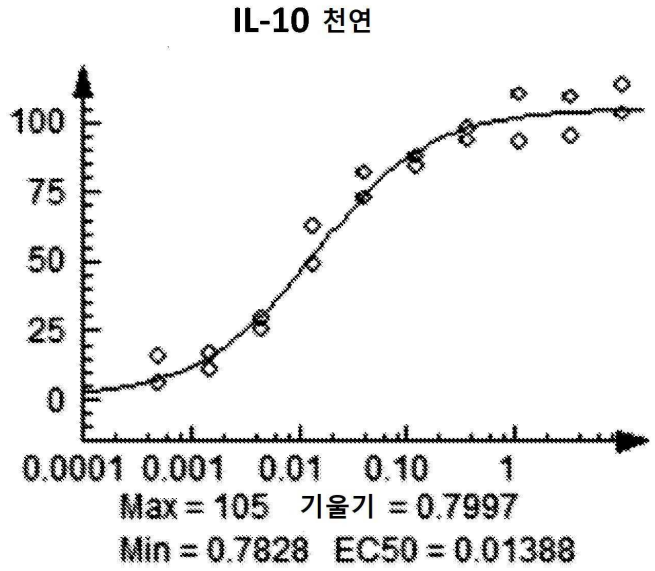
도면7a



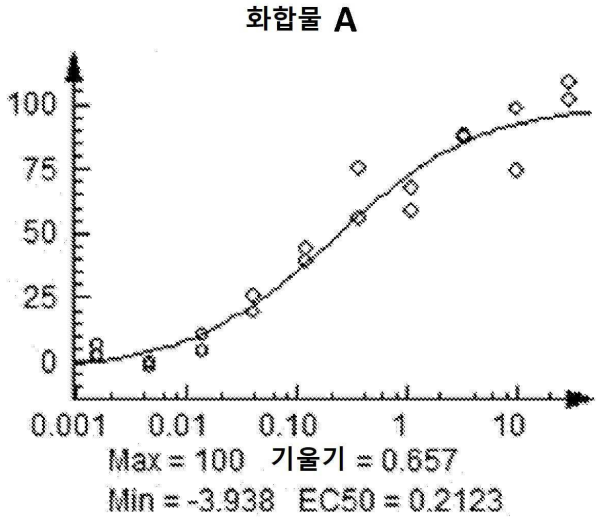
도면7b



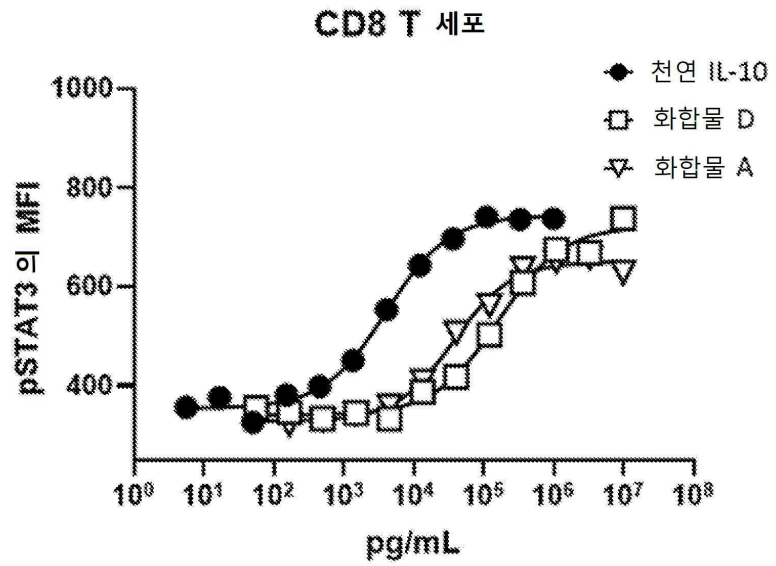
도면8


IL-10 천연
100
75
50
25
0
0.0001 0.001 0.01 0.10 1
Max = 105 기울기 = 0.7997
Min = 0.7828 EC50 = 0.01388

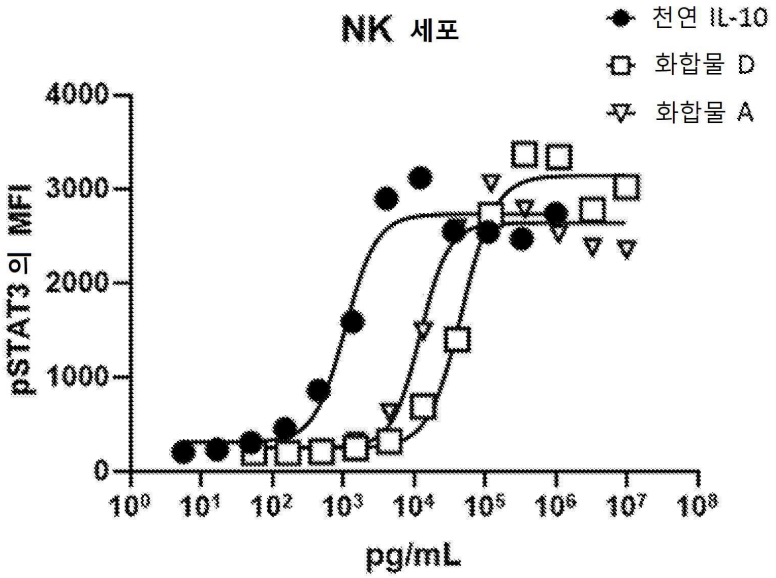
도면9


화합물 A
100
75
50
25
0
0.001 0.01 0.10 1 10
Max = 100 기울기 = 0.657
Min = -3.938 EC50 = 0.2123

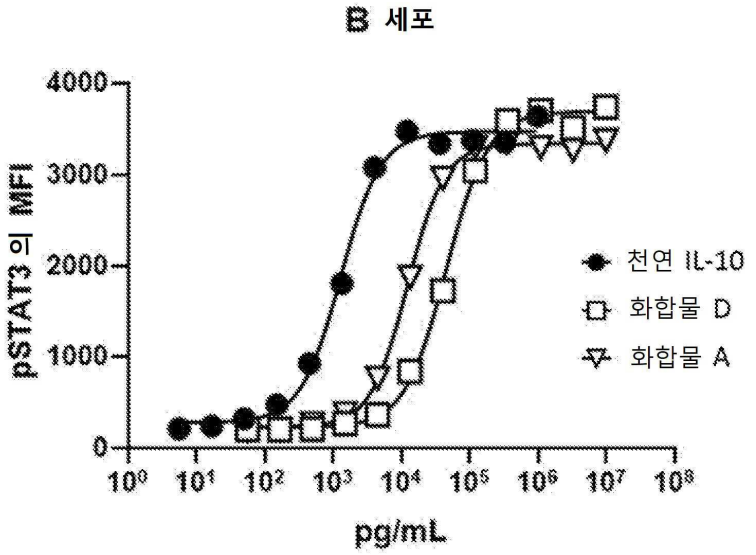
도면10a


CD8 T 세포
천연 IL-10
화합물 D
화합물 A
pSTAT3 의 MFI
1000
800
600
400
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7 10^8
pg/mL

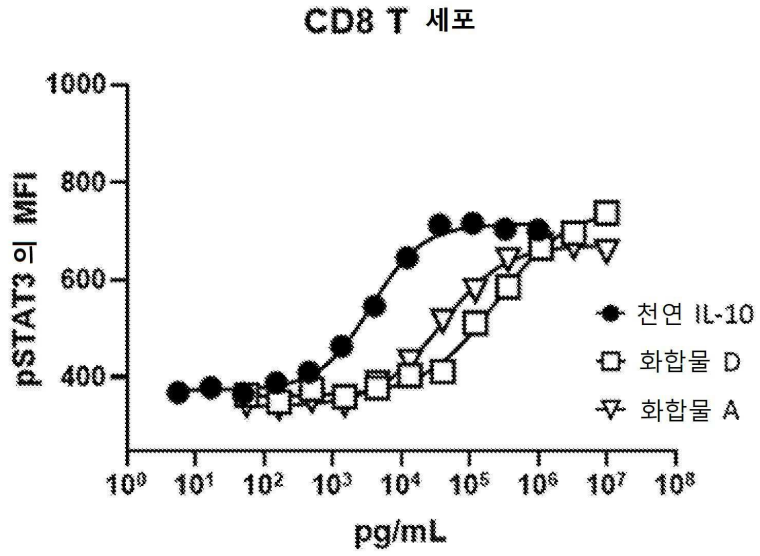
도면10b


NK 세포
천연 IL-10
화합물 D
화합물 A
pSTAT3 의 MFI
4000
3000
2000
1000
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7 10^8
pg/mL

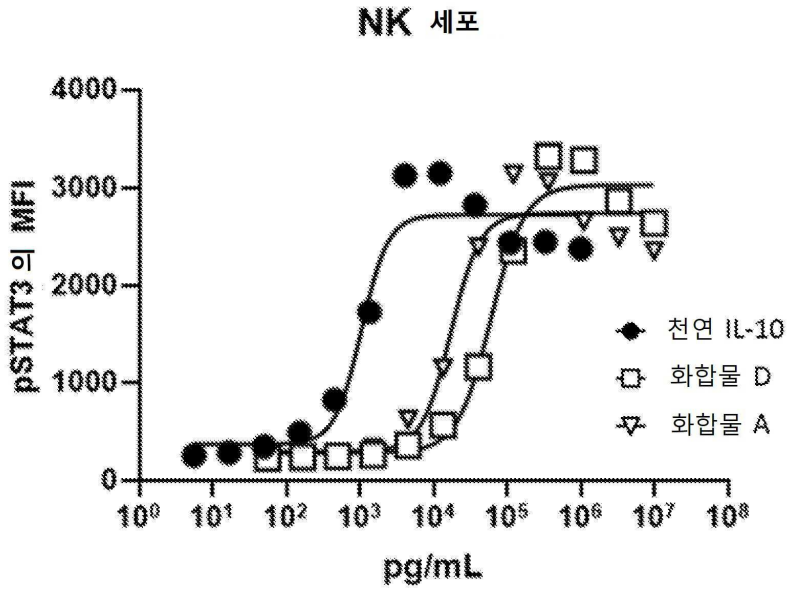
도면10c


B 세포
pSTAT3 의 MFI
4000
3000
2000
1000
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7 10^8
pg/mL
천연 IL-10
화합물 D
화합물 A

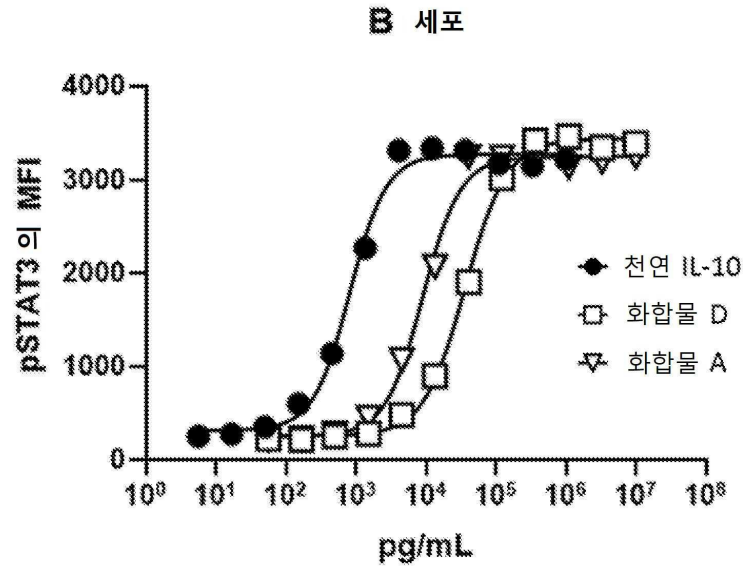
도면11a


CD8 T 세포
pSTAT3 의 MFI
1000
800
600
400
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7 10^8
pg/mL
천연 IL-10
화합물 D
화합물 A

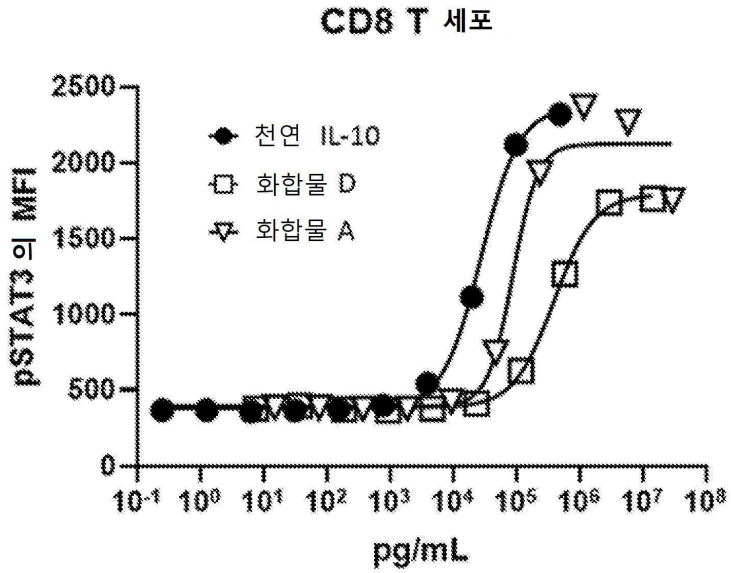
도면11b


NK 세포
pSTAT3 의 MFI
4000
3000
2000
1000
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7 10^8
pg/mL
천연 IL-10
화합물 D
화합물 A

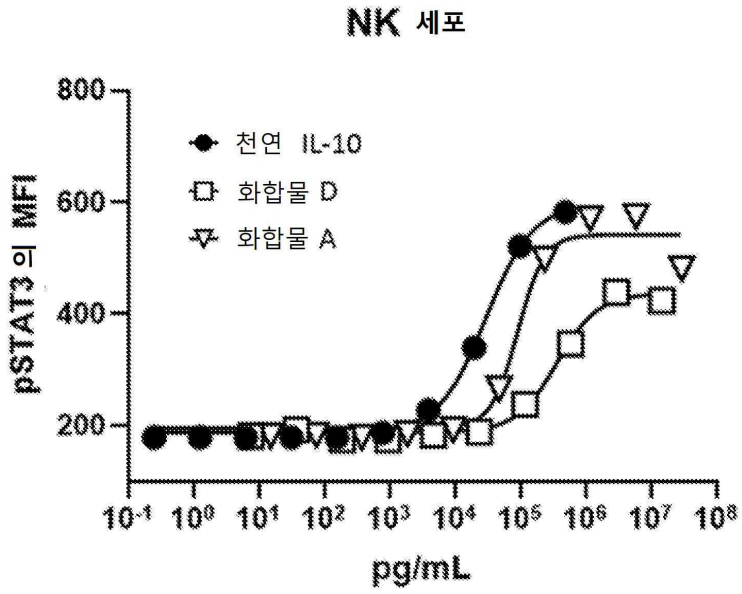
도면11c


B 세포
pSTAT3 의 MFI
4000
3000
2000
1000
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7 10^8
pg/mL
천연 IL-10
화합물 D
화합물 A

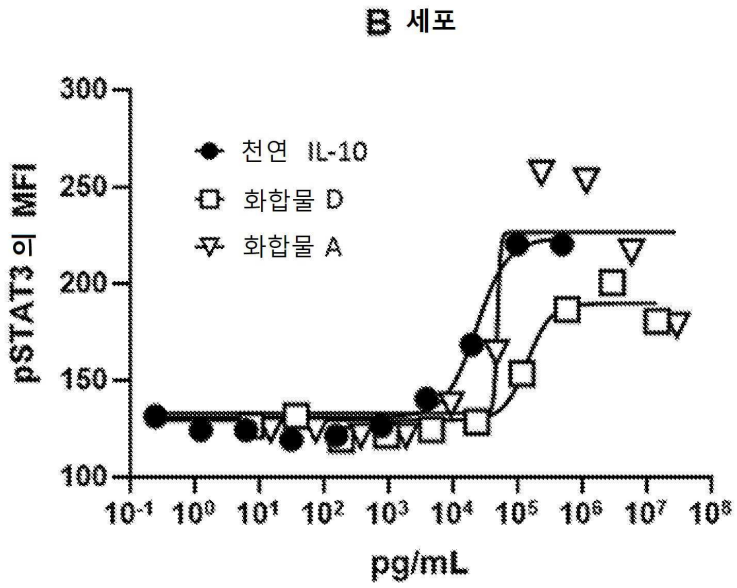
도면12a


CD8 T 세포
pSTAT3 의 MFI
2500
2000
1500
1000
500
0
천연 IL-10
화합물 D
화합물 A
10-1 100 101 102 103 104 105 106 107 108
pg/mL

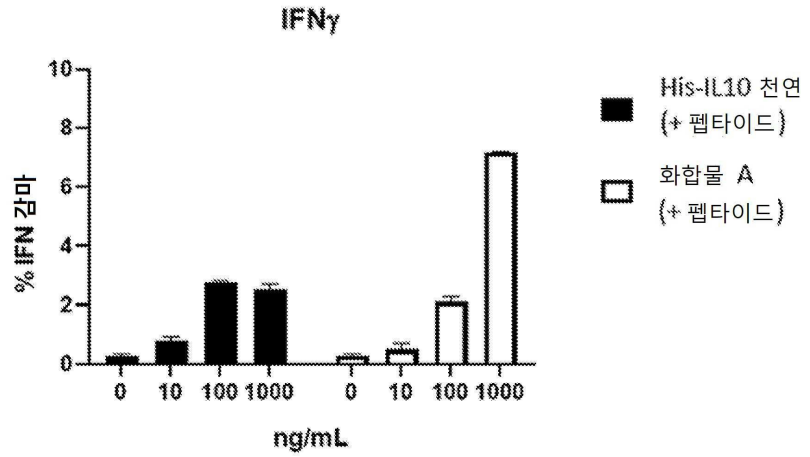
도면12b


NK 세포
pSTAT3 의 MFI
800
600
400
200
천연 IL-10
화합물 D
화합물 A
10-1 100 101 102 103 104 105 106 107 108
pg/mL

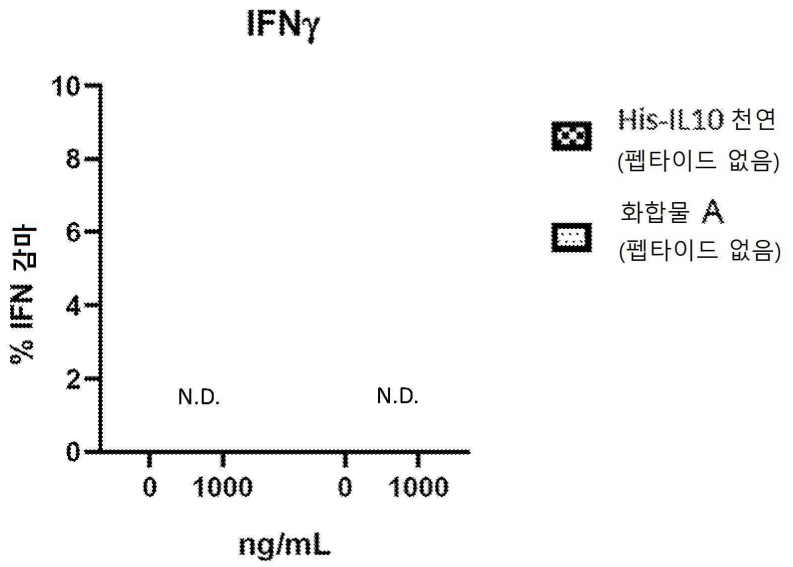
도면12c


B 세포
300
250
200
150
100
pSTAT3 의 MFI
천연 IL-10
화합물 D
화합물 A
10-1 100 101 102 103 104 105 106 107 108
pg/mL

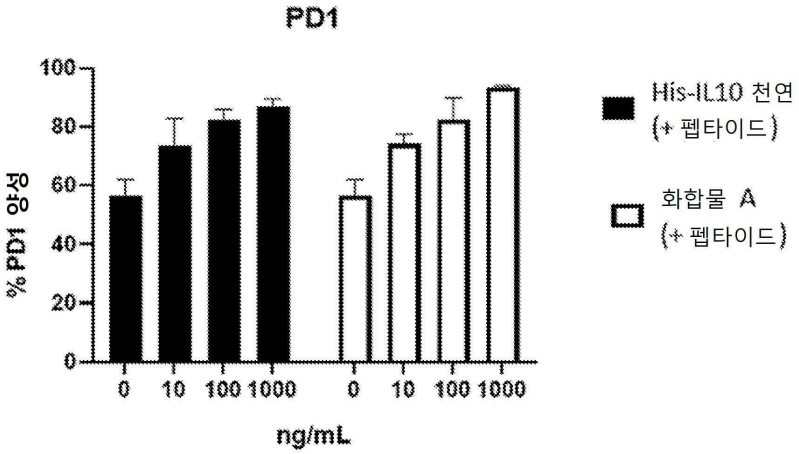
도면13a


IFNγ
10
8
6
4
2
0
% IFN 감마
0 10 100 1000 0 10 100 1000
ng/mL
His-IL10 천연
(+ 펩타이드)
화합물 A
(+ 펩타이드)

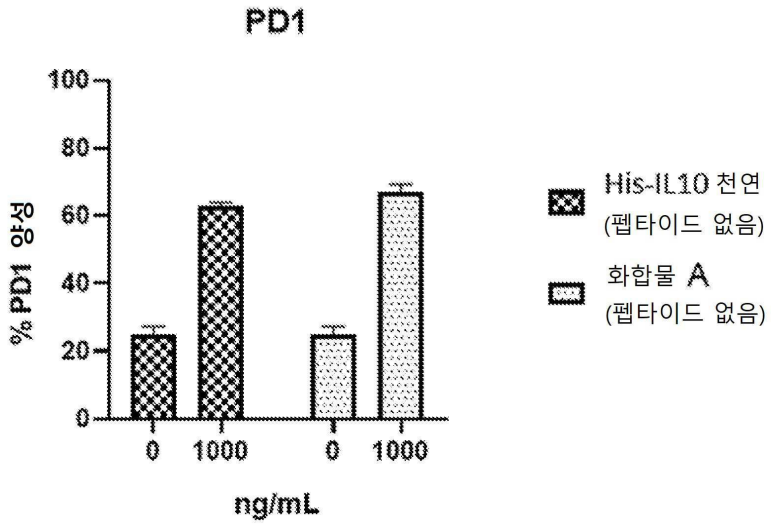
도면13b



도면14a



도면14b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> SYNTHORX, INC.

CAFFARO, Carolina E., et al.

<120> INTERLEUKIN 10 CONJUGATES AND USES THEREOF

<130> 01183-0077-00PCT

<150> US 62/930,322

<151> 2019-11-04

<150> US 62/953,095

<151> 2019-12-23

<160> 79

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 161

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> IL-10 (homo sapiens) (mature form)

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<400> 1

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe

1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser

20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu

35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln

65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly

85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe

100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala

115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg

145 150 155 160

Asn

<210> 2

<211> 178

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<223> IL-10 (homo sapiens) (precursor)

<400> 2

Met His Ser Ser Ala Leu Leu Cys Cys Leu Val Leu Leu Thr Gly Val

1 5 10 15

Arg Ala Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His

20 25 30

Phe Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe

35 40 45

Ser Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu

50 55 60

Leu Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys

65 70 75 80

Gln Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro

85 90 95

Gln Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu

100 105 110

Gly Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg

115 120 125

Phe Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn

130 135 140

Ala Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu

145 150 155 160

Phe Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile

165 170 175

Arg Asn

<210> 3

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_N82X

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (83)..(83)

<223> Xaa is an unnatural amino acid

<400> 3

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe

1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser

20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu

35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Xaa Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 4

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K88X

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (89)..(89)

<223> Xaa is an unnatural amino acid

<400> 4

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

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

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

Asn

<210> 5
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_A89X
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (90)..(90)
<223> Xaa is an unnatural amino acid
<400> 5
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe

1 5 10 15

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

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

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 6
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_K99X
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (100)..(100)

<223> Xaa is an unnatural amino acid

<400> 6

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

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

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140
Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 7
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_K125X
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (126)..(126)

<223> Xaa is an unnatural amino acid

<400> 7

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Xaa Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 8

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_N126X

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (127)..(127)

<223> Xaa is an unnatural amino acid

<400> 8

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Xaa Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 9

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_N129X

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (130)..(130)

<223> Xaa is an unnatural amino acid

<400> 9

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Xaa Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 10

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K130X

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (131)..(131)

<223> Xaa is an unnatural amino acid

<400> 10

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Xaa Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 11
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_N82[AzK]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (83)..(83)
<223> Xaa is [AzK]
<400> 11
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe

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

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

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125
Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140
Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 12
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_K88[AzK]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature

<222> (89)..(89)
<223> Xaa is [AzK]
<400> 12
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15
Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30
Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45
Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60
Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Xaa Ala His Val Asn Ser Leu Gly

85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe

100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala

115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg

145 150 155 160

Asn

<210> 13

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_A89[AzK]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (90)..(90)

<223> Xaa is [AzK]

<400> 13

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe

1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser

20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu

35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60

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

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

<210> 14
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_K99[AzK]

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (100)..(100)
<223> Xaa is [AzK]
<400> 14
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15
Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu

35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln

65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly

85 90 95

Glu Asn Leu Xaa Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe

100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala

115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg

145 150 155 160

Asn

<210> 15

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K125[AzK]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (126)..(126)

<223> Xaa is [AzK]

<400> 15

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe

1 5 10 15

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

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

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 16
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_N126[AzK]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (127)..(127)
<223> Xaa is [AzK]

<400> 16

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

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

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140
Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 17
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_N129[AzK]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (130)..(130)

<223> Xaa is [AzK]

<400> 17

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Xaa Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 18

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K130[AzK]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (131)..(131)

<223> Xaa is [AzK]

<400> 18

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Xaa Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 19

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_N82[AzK_PEG]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (83)..(83)

<223> Xaa is [Azk_PEG]

<400> 19

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Xaa Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 20

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K88[AzK_PEG]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (89)..(89)

<223> Xaa is [Azk_PEG]

<400> 20

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Xaa Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 21
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_A89[AzK_PEG]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (90)..(90)
<223> Xaa is [Azk_PEG]
<400> 21

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

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

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140
Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 22
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_K99[AzK_PEG]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature
<222> (100)..(100)
<223> Xaa is [Azk_PEG]
<400> 22
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15
Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30
Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45
Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60
Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly

85 90 95

Glu Asn Leu Xaa Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe

100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala

115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg

145 150 155 160

Asn

<210> 23

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K125[AzK_PEG]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (126)..(126)

<223> Xaa is [Azk_PEG]

<400> 23

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe

1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser

20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu

35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60

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

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

<210> 24
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_N126[AzK_PEG]

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (127)..(127)
<223> Xaa is [Azk_PEG]
<400> 24
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15
Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu

35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln

65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly

85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe

100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Xaa Ala

115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg

145 150 155 160

Asn

<210> 25

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_N129[AzK_PEG]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (130)..(130)

<223> Xaa is [Azk_PEG]

<400> 25

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe

1 5 10 15

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

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

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 26
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_K130[AzK_PEG]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (131)..(131)
<223> Xaa is [Azk_PEG]
<400

> 26

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Xaa Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 27

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_N82[AzK_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (83)..(83)

<223> Xaa is [AzK_PEG20kDa]

<400> 27

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Xaa Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 28

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K88[AzK_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (89)..(89)

<223> Xaa is [AzK_PEG20kDa]

<400> 28

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Xaa Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 29

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_A89[AzK_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (90)..(90)

<223> Xaa is [AzK_PEG20kDa]

<400> 29

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Xaa His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 30

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K99[AzK_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (100)..(100)

<223> Xaa is [AzK_PEG20kDa]

<400> 30

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Xaa Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg

145 150 155 160

Asn

<210> 31

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K125[AzK_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (126)..(126)

<223> Xaa is [AzK_PEG20kDa]

<400> 31

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe

1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser

20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu

35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln

65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly

85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe

100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Xaa Asn Ala

115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140
Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 32
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_N126[AzK_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (127)..(127)
<223> Xaa is [AzK_PEG20kDa]
<400> 32
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15
Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

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

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe

100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Xaa Ala

115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg

145 150 155 160

Asn

<210> 33

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_N129[AzK_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (130)..(130)

<223> Xaa is [AzK_PEG20kDa]

<400> 33

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe

1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser

20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu

35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln

65 70 75 80

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

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 34
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_K130[AzK_PEG20kDa]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (131)..(131)
<223> Xaa is [AzK_PEG20kDa]

<400> 34
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15
Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30
Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45
Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60

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

Phe Asn Xaa Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140
Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 35
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_N82[AzK_PEG30kDa]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (83)..(83)
<223> Xaa is [AzK_PEG30kDa]
<400> 35
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15
Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60
Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80
Ala Glu Xaa Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95
Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

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

<210> 36
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_K88[AzK_PEG30kDa]

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (89)..(89)
<223> Xaa is [AzK_PEG30kDa]
<400> 36
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe

1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser

20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu

35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln

65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Xaa Ala His Val Asn Ser Leu Gly

85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe

100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala

115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg

145 150 155 160

Asn

<210> 37

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_A89[AzK_PEG30kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (90)..(90)

<223> Xaa is [AzK_PEG30kDa]

<400> 37

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Xaa His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 38

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K99[AzK_PEG30kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (100)..(100)

<223> Xaa is [AzK_PEG30kDa]

<400> 38

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Xaa Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 39

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K125[AzK_PEG30kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (126)..(126)

<223> Xaa is [AzK_PEG30kDa]

<400> 39

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Xaa Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 40

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_N126[AzK_PEG30kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (127)..(127)

<223> Xaa is [AzK_PEG30kDa]

<400> 40

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Xaa Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 41

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_N129[AzK_PEG30kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (130)..(130)

<223> Xaa is [AzK_PEG30kDa]

<400> 41

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Xaa Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 42
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_K130[AzK_PEG30kDa]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (131)..(131)
<223> Xaa is [AzK_PEG30kDa]

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

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

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Xaa Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140
Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 43
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_N82[AzK_L1_PEG20kDa]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (83)..(83)
<223> Xaa is [AzK_L1_PEG20kDa]
<400> 43
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15
Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30
Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60
Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80
Ala Glu Xaa Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly

85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe

100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala

115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg

145 150 155 160

Asn

<210> 44

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K88[AzK__L1_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (89)..(89)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG20kDa]

<400> 44

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe

1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser

20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu

35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Xaa Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

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

Asn

<210> 45
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_A89[AzK_L1_PEG20kDa]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (90)..(90)
<223> Xaa is [AzK_L1_PEG20kDa]
<400> 45
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30
Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu

35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Xaa His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 46

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K99[AzK_L1_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (100)..(100)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG20kDa]

<400> 46

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

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

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

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140
Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 47
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_K125[AzK_L1_PEG20kDa]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (126)..(126)
<223> Xaa is [AzK_L1_PEG20kDa]

<400> 47

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

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60
Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95
Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

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

<210> 48

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_N126[AzK_L1_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (127)..(127)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG20kDa]

<400> 48

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Xaa Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 49

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_N129[AzK_L1_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (130)..(130)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG20kDa]

<400> 49

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Xaa Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 50

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K130[AzK_L1_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (131)..(131)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG20kDa]

<400> 50

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Xaa Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 51

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_N82[AzK_L1_PEG30kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (83)..(83)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG30kDa]

<400> 51

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Xaa Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg

145 150 155 160

Asn

<210> 52

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K88[AzK__L1_PEG30kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (89)..(89)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG30kDa]

<400> 52

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Xaa Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140
Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 53
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_A89[AzK_L1_PEG30kDa]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (90)..(90)
<223> Xaa is [AzK_L1_PEG30kDa]
<400> 53
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

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

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Xaa His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95
Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe

100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala

115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg

145 150 155 160

Asn

<210> 54

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K99[AzK_L1_PEG30kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (100)..(100)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG30kDa]

<400> 54

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe

1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser

20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu

35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln

65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95
Glu Asn Leu Xaa Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110
Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140
Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 55
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_K125[AzK_L1_PEG30kDa]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (126)..(126)
<223> Xaa is [AzK_L1_PEG30kDa]
<400> 55
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15
Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30
Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln

50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Xaa Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 56

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_N126[AzK_L1_PEG30kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (127)..(127)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG30kDa]

<400> 56

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

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

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

Asn

<210> 57
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_N129[AzK_L1_PEG30kDa]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (130)..(130)
<223> Xaa is [AzK_L1_PEG30kDa]
<400> 57
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe

1 5 10 15

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

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

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 58
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_K130[AzK_L1_PEG30kDa]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (131)..(131)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG30kDa]

<400> 58

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

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

Phe Asn Xaa Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140
Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 59
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_N82[AzK_L1_PEG]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (83)..(83)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG]

<400> 59

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Xaa Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 60

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K88[AzK_L1_PEG]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (89)..(89)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG]

<400> 60

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Xaa Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 61

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_A89[AzK_L1_PEG]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (90)..(90)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG]

<400> 61

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Xaa His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 62

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_K99[AzK_L1_PEG]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (100)..(100)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG]

<400> 62

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Xaa Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe

130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 63
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_K125[AzK_L1_PEG]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (126)..(126)
<223> Xaa is [AzK_L1_PEG]

<400> 63
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15
Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30
Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45
Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

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

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Xaa Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140
Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160
Asn

<210> 64
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_N126[AzK_L1_PEG]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can

substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (127)..(127)
<223> Xaa is [AzK_L1_PEG]
<400> 64
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15
Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30
Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60
Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80
Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly

85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Xaa Ala
115 120 125

Phe Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 65

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: IL-10_N129[AzK_L1_PEG]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (130)..(130)

<223> Xaa is [AzK_L1_PEG]

<400> 65

Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30

Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu
35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

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

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

Asn

<210> 66
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic: IL-10_K130[AzK_L1_PEG]
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus
<220><221> misc_feature
<222> (131)..(131)
<223> Xaa is [AzK_L1_PEG]
<400> 66
Met Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe
1 5 10 15

Pro Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser
20 25 30
Arg Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu

35 40 45

Leu Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln
50 55 60

Ala Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln
65 70 75 80

Ala Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly
85 90 95

Glu Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe
100 105 110

Leu Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala
115 120 125

Phe Asn Xaa Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe
130 135 140

Asp Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg
145 150 155 160

Asn

<210> 67

<211> 176

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: His-IL-10

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<400> 67

Met His His His His His His Gly Ser Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
1 5 10 15

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
20 25 30

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

35 40 45

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

50 55 60

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

65 70 75 80

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

85 90 95

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

100 105 110

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

115 120 125

Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala Phe

130 135 140

Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe Asp

145 150 155 160

Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn

165 170 175

<210> 68

<211> 176

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: His-IL-10_N82[AzK_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (98)..(98)

<223> Xaa is [AzK_PEG20kDa]

<400> 68

Met His His His His His His Gly Ser Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln

1 5 10 15

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

20 25 30

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg

35 40 45

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

50 55 60

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala

65 70 75 80

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala

85 90 95

Glu Xaa Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu

100 105 110

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

115 120 125

Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala Phe

130 135 140

Asn Lys Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe Asp

145 150 155 160

Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn

165 170 175

<210> 69

<211> 176

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: His-IL-10_K99[AzK_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (115)..(115)

<223> Xaa is [AzK_PEG20kDa]

<400> 69

Met His His His His His His Gly Ser Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
1 5 10 15
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

145 150 155 160
Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn
165 170 175

<210> 70

<211> 176

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: His-IL-10_K125[AzK_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (141)..(141)

<223> Xaa is [AzK_PEG20kDa]

<400> 70

Met His His His His His His Gly Ser Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
1 5 10 15

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
20 25 30

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
35 40 45

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu

50 55 60

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
65 70 75 80

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
85 90 95

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu
100 105 110

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu

115 120 125

Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Xaa Asn Ala Phe
130 135 140

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

Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn
165 170 175

<210> 71

<211> 176

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: His-IL-10_N129[AzK_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (145)..(145)

<223> Xaa is [AzK_PEG20kDa]

<400> 71

Met His His His His His His Gly Ser Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
1 5 10 15
Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro

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

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

145 150 155 160
Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn
165 170 175

<210> 72

<211> 176

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: His-IL-10_K130[AzK_PEG20kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Met may or may not be present; Alternatively, the Met residue can substitute and replace the Ser at the N terminus

<220><221> misc_feature

<222> (146)..(146)

<223> Xaa is [AzK_PEG20kDa]

<400> 72

Met His His His His His His Gly Ser Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
1 5 10 15

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
20 25 30

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
35 40 45

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
50 55 60

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
65 70 75 80

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
85 90 95

Glu Asn Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu
100 105 110

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
115 120 125

Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala Phe
130 135 140

Asn Xaa Leu Gln Glu Lys Gly Ile Tyr Lys Ala Met Ser Glu Phe Asp
145 150 155 160

Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn

165 170 175

<210> 73

<211> 176

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: His-IL-10_N82[AzK_PEG10kDa]

<220><221> misc_feature

<222> (98)..(98)

<223> Xaa is [AzK_PEG10kDa]

<400> 73

Met His His His His His His Gly Ser Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
1 5 10 15

Ser Pro Gly Gln Gly Thr Gln Ser Glu Asn Ser Cys Thr His Phe Pro
20 25 30

Gly Asn Leu Pro Asn Met Leu Arg Asp Leu Arg Asp Ala Phe Ser Arg
35 40 45

Val Lys Thr Phe Phe Gln Met Lys Asp Gln Leu Asp Asn Leu Leu Leu
50 55 60

Lys Glu Ser Leu Leu Glu Asp Phe Lys Gly Tyr Leu Gly Cys Gln Ala
65 70 75 80

Leu Ser Glu Met Ile Gln Phe Tyr Leu Glu Glu Val Met Pro Gln Ala
85 90 95

Glu Xaa Gln Asp Pro Asp Ile Lys Ala His Val Asn Ser Leu Gly Glu
100 105 110

Asn Leu Lys Thr Leu Arg Leu Arg Leu Arg Arg Cys His Arg Phe Leu
115 120 125

Pro Cys Glu Asn Lys Ser Lys Ala Val Glu Gln Val Lys Asn Ala Phe
130 135 140

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

Ile Phe Ile Asn Tyr Ile Glu Ala Tyr Met Thr Met Lys Ile Arg Asn

165 170 175

<210> 74

<211> 575

<212> PRT

<213> Phaeodactylum tricornutum

<220><221> misc_feature

<223> untruncated PtNTT2; Phaeodactylum tricornutum CCAP 1055/1

<400> 74

Met Arg Pro Tyr Pro Thr Ile Ala Leu Ile Ser Val Phe Leu Ser Ala
1 5 10 15

Ala Thr Arg Ile Ser Ala Thr Ser Ser His Gln Ala Ser Ala Leu Pro
20 25 30

Val Lys Lys Gly Thr His Val Pro Asp Ser Pro Lys Leu Ser Lys Leu
35 40 45

Tyr Ile Met Ala Lys Thr Lys Ser Val Ser Ser Ser Phe Asp Pro Pro
50 55 60

Arg Gly Gly Ser Thr Val Ala Pro Thr Thr Pro Leu Ala Thr Gly Gly
65 70 75 80

Ala Leu Arg Lys Val Arg Gln Ala Val Phe Pro Ile Tyr Gly Asn Gln
85 90 95

Glu Val Thr Lys Phe Leu Leu Ile Gly Ser Ile Lys Phe Phe Ile Ile
100 105 110

Leu Ala Leu Thr Leu Thr Arg Asp Thr Lys Asp Thr Leu Ile Val Thr
115 120 125

Gln Cys Gly Ala Glu Ala Ile Ala Phe Leu Lys Ile Tyr Gly Val Leu
130 135 140

Pro Ala Ala Thr Ala Phe Ile Ala Leu Tyr Ser Lys Met Ser Asn Ala
145 150 155 160

Met Gly Lys Lys Met Leu Phe Tyr Ser Thr Cys Ile Pro Phe Phe Thr
165 170 175

Phe Phe Gly Leu Phe Asp Val Phe Ile Tyr Pro Asn Ala Glu Arg Leu

180 185 190

His Pro Ser Leu Glu Ala Val Gln Ala Ile Leu Pro Gly Gly Ala Ala

195 200 205

Ser Gly Gly Met Ala Val Leu Ala Lys Ile Ala Thr His Trp Thr Ser

210 215 220

Ala Leu Phe Tyr Val Met Ala Glu Ile Tyr Ser Ser Val Ser Val Gly

225 230 235 240

Leu Leu Phe Trp Gln Phe Ala Asn Asp Val Val Asn Val Asp Gln Ala

245 250 255

Lys Arg Phe Tyr Pro Leu Phe Ala Gln Met Ser Gly Leu Ala Pro Val

260 265 270

Leu Ala Gly Gln Tyr Val Val Arg Phe Ala Ser Lys Ala Val Asn Phe

275 280 285

Glu Ala Ser Met His Arg Leu Thr Ala Ala Val Thr Phe Ala Gly Ile

290 295 300

Met Ile Cys Ile Phe Tyr Gln Leu Ser Ser Ser Tyr Val Glu Arg Thr

305 310 315 320

Glu Ser Ala Lys Pro Ala Ala Asp Asn Glu Gln Ser Ile Lys Pro Lys

325 330 335

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

340 345 350

Ser Ser Gln Tyr Leu Arg Leu Ile Ala Met Leu Val Leu Gly Tyr Gly

355 360 365

Leu Ser Ile Asn Phe Thr Glu Ile Met Trp Lys Ser Leu Val Lys Lys

370 375 380

Gln Tyr Pro Asp Pro Leu Asp Tyr Gln Arg Phe Met Gly Asn Phe Ser

385 390 395 400

Ser Ala Val Gly Leu Ser Thr Cys Ile Val Ile Phe Phe Gly Val His

405 410 415

Val Ile Arg Leu Leu Gly Trp Lys Val Gly Ala Leu Ala Thr Pro Gly

420 425 430

Ile Met Ala Ile Leu Ala Leu Pro Phe Phe Ala Cys Ile Leu Leu Gly
435 440 445

Leu Asp Ser Pro Ala Arg Leu Glu Ile Ala Val Ile Phe Gly Thr Ile
450 455 460

Gln Ser Leu Leu Ser Lys Thr Ser Lys Tyr Ala Leu Phe Asp Pro Thr
465 470 475 480

Thr Gln Met Ala Tyr Ile Pro Leu Asp Asp Glu Ser Lys Val Lys Gly
485 490 495

Lys Ala Ala Ile Asp Val Leu Gly Ser Arg Ile Gly Lys Ser Gly Gly
500 505 510

Ser Leu Ile Gln Gln Gly Leu Val Phe Val Phe Gly Asn Ile Ile Asn
515 520 525

Ala Ala Pro Val Val Gly Val Val Tyr Tyr Ser Val Leu Val Ala Trp
530 535 540

Met Ser Ala Ala Gly Arg Leu Ser Gly Leu Phe Gln Ala Gln Thr Glu
545 550 555 560

Met Asp Lys Ala Asp Lys Met Glu Ala Lys Thr Asn Lys Glu Lys
565 570 575

<210> 75

<211> 531

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Natural His-TEV-IL-10

<400> 75

atgcatcatc accatcatca tggtagcagc gaaaatctgt attttcagag ccctggtcag 60

ggcacccaga gcgaaaattc atgtacccat tttccgggta atctgccgaa tatgctgcgc 120

gatctgcgtg atgcatttag ccgtgttaaa acctttttcc agatgaaaga tcagctggat 180

aatctgctgc tgaaagaaag cctgctggaa gatttcaaag gttatctggg ttgtcaggca 240

ctgagcgaaa tgattcagtt ttatctggaa gaagttatgc cgcaggcaga aaatcaggat 300

ccggatatta aagcacatgt taatagcctg ggcgaaaatc tgaaaaccct gcgtctgcgc 360

ctgcgtcgtt gtcatcgttt tctgccgtgt gaaaacaaaa gcaaagcagt tgaacaggtg 420

aaaaacgcct ttaacaaact gcaagagaaa ggcatctata aagccatgag cgaattcgac 480

atcttcatca actatatcga agcctacatg accatgaaaa tccgcaatta a 531

<210> 76

<211> 486

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic: Natural IL-10

<400> 76

atgagccctg gtcagggaac ccaatccgaa aattcatgta cccattttcc gggtaatctg 60

ccgaatatgc tgcgcgatct gcgtgatgca tttagccgtg ttaaaacctt tttccagatg 120

aaagatcagc tggataatct gctgctgaaa gaaagcctgc tggaagattt caaaggttat 180

ctgggttgtc aggcactgag cgaaatgatt cagttttatc tggaagaagt tatgccgcag 240

gcagaaaatc aggatccgga tattaaagca catgttaata gcctgggcga aaatctgaaa 300

accctgcgtc tgcgcctgcg tcgttgtcat cgttttctgc cgtgtgaaaa caaaagcaaa 360

gcagttgaac aggtgaaaaa cgcctttaac aaactgcaag agaaaggcat ctataaagcc 420

atgagcgaat tcgacatctt catcaactat atcgaagcct acatgaccat gaaaatccgc 480

aattaa 486

<210> 77

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Repeat motif for elastin-like polypeptide conjugation moiety

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X is any amino acid except proline

<400> 77

Val Pro Gly Xaa Gly

1 5

<210> 78

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary Cytoplasmic Transduction Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> O-glycosylation site

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> O-glycosylation site

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> O-glycosylation site

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> O-glycosylation site

<400> 78

Phe Gln Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser Pro
1 5 10 15

Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln
20 25 30

<210> 79

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Exemplary Cytoplasmic Transduction Peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> O-glycosylation site

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(3)

<223> O-glycosylation site

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> O-glycosylation site

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> O-glycosylation site

<400> 79

Phe Gln Asp Ser Ser Ser Ser Lys Ala Pro Pro Pro Ser Leu Pro Ser
1 5 10 15

Pro Ser Arg Leu Pro Gly Pro Ser Asp Thr Pro Ile Leu Pro Gln
20 25 30