

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**  
**коллегии по результатам рассмотрения**  
 **возражения  заявления**

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 01 января 2008 г. Федеральным законом от 18 декабря 2006 г. № 321-ФЗ, в редакции Федерального закона от 12.03.2014 № 35-ФЗ «О внесении изменений в части первую, вторую и четвертую Гражданского кодекса Российской Федерации и отдельные законодательные акты Российской Федерации» и Правилами подачи возражений и заявлений и их рассмотрения в Палате по патентным спорам, утвержденными приказом Роспатента от 22.04.2003 № 56, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 08.05.2003 № 4520 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение Чугай Сейяку Кабусики Кайся, Япония (далее – заявитель), поступившее 06.06.2018 на решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности (далее – Роспатент) от 01.12.2017 об отказе в выдаче патента на группу изобретений по заявке № 2014117500/15, при этом установлено следующее.

Заявлена группа изобретений «Терапевтическая антигенсвязывающая молекула, содержащая FcRn-связывающий домен, которая обеспечивает клиренс антигенов», совокупность признаков которой изложена в формуле, представленной в корреспонденции, поступившей 10.11.2017, в следующей редакции:

«1. Антигенсвязывающая молекула, содержащая модифицированный FcRn-связывающий домен, где средство связывания указанной антигенсвязывающей молекулы в отношении существующего антитела к лекарственному средству (ADA) при нейтральных значениях рН не существенно повышен по сравнению со средством связывания антигенсвязывающей

молекулы, содержащей интактный FcRn-связывающий домен, где модифицированный FcRn-связывающий домен включает:

- а) аминокислотную замену в положении EU440 глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой или глутамином, и
- б) аминокислотную замену в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из EU387, EU422, EU424, EU426, EU433, EU436 и EU438.

2. Антигенсвязывающая молекула, содержащая модифицированный FcRn-связывающий домен, где сродство связывания указанной антигенсвязывающей молекулы в отношении существующего антитела к лекарственному средству (ADA) при нейтральных значениях pH не существенно повышен по сравнению со сродством связывания антигенсвязывающей молекулы, содержащей интактный FcRn-связывающий домен, где модифицированный FcRn-связывающий домен включает:

- а) аминокислотную замену в положении EU440 глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой или глутамином, и
- б) аминокислотную замену в положении EU438 глутаминовой кислотой, аргинином, серином или лизином.

3. Антигенсвязывающая молекула по п.п. 1 или 2, где существующее антитело к лекарственному средству (ADA) представляет собой ревматоидный фактор.

4. Антигенсвязывающая молекула по п. 1, где аминокислотная замена в одном или более положениях выбранных из группы, состоящей из EU387, EU422, EU424, EU426, EU433, EU436 и EU438, выбрана из группы, состоящей из:

- а) в положении EU387 аргинина;
- б) в положении EU422 глутаминовой кислоты, аргинина, серина, аспарагиновой кислоты, лизина, треонина или глутамина;
- с) в положении EU424 глутаминовой кислоты, аргинина, лизина или аспарагина;
- д) в положении EU426 аспарагиновой кислоты, глутамина, аланина или тирозина;
- е) в положении EU433 аспарагиновой кислоты;
- ф) в положении EU436 треонина; и

g) в положении EU438 глутаминовой кислоты, аргинина, серина, или лизина.

5. Антигенсвязывающая молекула по любому из пп. 1-4, где модифицированный FcRn-связывающий домен содержит любую из комбинаций аминокислотных замен:

1	EU438R/EU440E
2	EU438R/EU440D
3	EU438K/EU440E
4	EU438K/EU440D

6. Антигенсвязывающая молекула по любому из п.п. 1-5, где антигенсвязывающая молекула дополнительно обладает повышенным сродством связывания с FcRn в нейтральных или кислых диапазонах значений pH.

7. Антигенсвязывающая молекула по п. 6, где модифицированный FcRn-связывающий домен дополнительно содержит аминокислотную замену в одном или более положениях FcRn-связывающего домена, выбранных из группы, состоящей из EU238, EU250, EU252, EU254, EU255, EU256, EU258, EU286, EU307, EU308, EU309, EU311, EU315, EU428, EU433, EU434 и EU436, где указанные замены обуславливают повышение FcRn-связывающей активности в нейтральном или кислом диапазоне значений pH.

8. Антигенсвязывающая молекула по п.п. 6 или 7, где модифицированный FcRn-связывающий домен содержит аминокислотные замены в FcRn-связывающем домене в положениях:

i) EU438/EU440 и

ii) a) EU434, b) EU252/EU254/EU256; c) EU428/EU434; или d) EU250/EU428.

9. Антигенсвязывающая молекула по любому из п.п. 6-8, где модифицированный FcRn-связывающий домен содержит аминокислотные замены:

i) EU438R/EU440E и

ii) a) N434H; b) M252Y/S254T/T256E; c) M428L/N434S; или d) T250Q и M428L (нумерация EU).

10. Антигенсвязывающая молекула по п.п. 6 или 7, где модифицированный FcRn-связывающий домен содержит три или более аминокислотные замены, где три или более замены представляют собой одно из сочетаний:

1	EU252Y/EU254T/EU256E/EU438R/EU440E
2	EU428L/EU434S/EU438R/EU440E
3	EU434H/EU438R/EU440E
4	N434Y/Y436V/Q438R/S440E
5	N434Y/Y436V/Q438R/S440D
6	N434Y/Y436V/Q438K/S440E
7	N434Y/Y436V/Q438K/S440D

8	H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
9	H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
10	H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
11	H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
12	N434Y/Y436T/Q438R/S440E
13	N434Y/Y436T/Q438R/S440D
14	N434Y/Y436T/Q438K/S440E
15	N434Y/Y436T/Q438K/S440D
16	H433D/N434Y/Y436T/Q438R/S440E
17	H433D/N434Y/Y436T/Q438R/S440D
18	H433D/N434Y/Y436T/Q438K/S440E
19	H433D/N434Y/Y436T/Q438K/S440D

11. Антигенсвязывающая молекула по п.п. 6 или 7, где модифицированный FcRn-связывающий домен содержит три или более аминокислотные замены, где три или более замены представляют собой одно из сочетаний:

1	L235R/S239K/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
2	L235R/S239K/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
3	L235R/S239K/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
4	L235R/S239K/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
5	L235R/S239K/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
6	L235R/S239K/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
7	L235R/S239K/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
8	L235R/S239K/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
9	L235R/S239K/N434Y/Y436T/Q438R/S440E

10	L235R/S239K/N434Y/Y436T/Q438R/S440D
11	L235R/S239K/N434Y/Y436T/Q438K/S440E
12	L235R/S239K/N434Y/Y436T/Q438K/S440D
13	L235R/S239K/H433D/N434Y/Y436T/Q438R/S440E
14	L235R/S239K/H433D/N434Y/Y436T/Q438R/S440D
15	L235R/S239K/H433D/N434Y/Y436T/Q438K/S440E
16	L235R/S239K/H433D/N434Y/Y436T/Q438K/S440D

12. Антигенсвязывающая молекула по п. 6, где модифицированный FcRn-связывающий домен содержит замены:

- а) в положении EU440 и
- б) в одном или более положений, выбранных из группы, состоящей из EU387, EU422, EU424, EU426 и EU438, и
- с) в двух или более положениях, где два положения представляют собой одно из сочетаний:

1	M252Y/N434Y
2	M252Y/N434Y/Y436V
3	M252Y/N434Y/Y436F
4	M252Y/N434Y/Y436V
5	M252Y/S254T/T256E/T307Q/Q3I1A/N434Y/Y436V
6	M252Y/S254T/T256E/V308P/N434Y/Y436V
7	M252Y/N434W/Y436V
8	M252Y/S254T/T256E/N434Y/Y436V
9	M252Y/S254T/T256E/N286E/N434Y/Y436V
10	M252Y/S254T/R255L/T256E/N434Y/Y436

11	M252Y/S254T/R255L/T256E/N434Y/Y436V
12	M252Y/S254T/R255L/T256E/E258D/N434Y/Y436V
13	M252Y/S254T/R255L/T256E/E258I/N434Y/Y436V
14	M252Y/S254T/T256E/H433A/N434Y/Y436V
15	M252Y/S254T/T256E/H433K/N434Y/Y436V
16	M252Y/S254T/T256E/H433P/N434Y/Y436V
17	M252Y/S254T/T256E/H433R/N434Y/Y436V
18	M252Y/S254T/T256E/H433S/N434Y/Y436V
19	M252Y/S254T/T256E/H433A/N434Y/Y436V
20	L235R/G236R/S239K/M252Y/S254T/N434Y/Y436V
21	L235R/G236R/S239K/M252Y/S254T/T256E/N434Y/Y436V
22	EU238D/EU252Y/EU434Y/EU436V
23	EU252Y/EU434Y/EU436V
24	EU250V/EU252Y/EU434Y/EU436V/EU307Q/EU308P/EU311A
25	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU235R/EU239K
26	EU252Y/EU434Y
27	EU252Y/EU434Y/EU436V

13. Антигенсвязывающая молекула по п. 6, где модифицированный FcRn-связывающий домен содержит три или более аминокислотные замены, где три или более аминокислотные замены представляют собой одно из сочетаний:

1	M252Y/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
2	M252Y/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
3	M252Y/N434Y/Y436T/Q438K/S440E
4	M252Y/N434Y/Y436T/Q438R/S440E

5	M252Y/N434Y/Y436F/Q438K/S440E
6	M252Y/N434Y/Y436F/Q438R/S440E
7	M252Y/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
8	M252Y/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
9	M252Y/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
10	M252Y/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
11	M252Y/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440B
12	M252Y/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
13	M252Y/S254T/T256E/T307Q/Q311A/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
14	M252Y/S254T/T256E/N308P/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
15	M252Y/H433D/N434W/Y436V/Q438R/S440B
16	M252Y/H433D/N434W/Y436V/Q438K/S440B
17	M252Y/S254T/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
18	M252Y/S254T/T256B/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
19	M252Y/S254T/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
20	M252Y/S254T/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
21	M252Y/S254T/T256E/N286E/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
22	M252Y/S254T/T256E/N286E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
23	M252Y/S254T/T256E/N286E/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
24	M252Y/S254T/T256E/N286E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
25	M252Y/S254T/R255L/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
26	M252Y/S254T/R255L/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
27	M252Y/S254T/R255L/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
28	M252Y/S254T/R255L/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
29	M252Y/S254T/R255L/T256E/E258D/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E

30	M252Y/S254T/R255L/T256E/E258I/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
31	M252Y/S254T/R255L/T256E/E258D/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
32	M252Y/S254T/R255L/T256E/E258I/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
33	M252Y/S254T/R255L/T256E/E258D/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
34	M252Y/S254T/R255L/T256E/E258I/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
35	M252Y/S254T/R255L/T256E/E258D/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
36	M252Y/S254T/R255L/T256E/E258I/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
37	M252Y/S254T/T256E/H433A/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
38	M252Y/S254T/T256E/H433K/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
39	M252Y/S254T/T256E/H433P/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
40	M252Y/S254T/T256E/H433R/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
41	M252Y/S254T/T256E/H433S/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
42	M252Y/S254T/T256E/H433A/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
43	M252Y/S254T/T256E/H433A/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
44	M252Y/S254T/T256E/H433A/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
45	M252Y/S254T/T256E/H433K/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
46	M252Y/S254T/T256E/H433K/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
47	M252Y/S254T/T256E/H433K/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
48	M252Y/S254T/T256E/H433P/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
49	M252Y/S254T/T256E/H433P/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
50	M252Y/S254T/T256E/H433P/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
51	M252Y/S254T/T256E/H433R/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
52	M252Y/S254T/T256E/H433R/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
53	M252Y/S254T/T256E/H433R/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
54	M252Y/S254T/T256E/H433S/N434Y/Y436V/Q438K/S440E

55	M252Y/S254T/T256E/H433S/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
56	M252Y/S254T/T256E/H433S/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
57	L235R/G236R/S239K/M252Y/S254T/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
58	L235R/G236R/S239K/M252Y/S254T/T256E/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
59	EU238D/EU252Y/EU434Y/EU436V/EU440E
60	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU440E
61	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E
62	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU440D
63	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU440Q
64	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
65	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
66	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D

14. Антигенсвязывающая молекула по п. 6, где модифицированный FcRn-связывающий домен содержит три или более аминокислотные замены, где три или более аминокислотные замены представляют собой одно из сочетаний:

1	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
2	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
3	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436T/Q438K/S440E
4	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436T/Q438R/S440E
5	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436F/Q438K/S440E
6	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436F/Q438R/S440E
7	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
8	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
9	L235R/S239K/M252Y/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
10	L235R/S239K/M252Y/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
11	L235R/S239K/M252Y/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
12	L235R/S239K/M252Y/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
13	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/T307Q/Q311A/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
14	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/V308P/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
15	L235R/S239K/M252Y/H433D/N434W/Y436V/Q438R/S440E
16	L235R/S239K/M252Y/H433D/N434W/Y436V/Q438K/S440E
17	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
18	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
19	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
20	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
21	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/N286E/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
22	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/N286E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E

23	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/N286E/I1433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
24	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/N286E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
25	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/I1433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
26	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
27	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/I1433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
28	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
29	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258D/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
30	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258I/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
31	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258D/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
32	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258I/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
33	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258D/I1433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
34	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258I/I1433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
35	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258D/I1433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
36	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258I/I1433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
37	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/I1433A/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
38	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433K/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
39	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/I1433P/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
40	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433R/N434Y/Y436V/Q438R/S440E

41	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433S/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
42	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433A/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
43	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433A/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
44	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433A/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
45	I.235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433K/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
46	I.235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/I1433K/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
47	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433K/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
48	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/I1433P/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
49	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/I1433P/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
50	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/I1433P/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
51	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/I1433R/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
52	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433R/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
53	I.235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433R/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
54	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433S/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
55	I.235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433S/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
56	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433S/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
57	L235R/G236R/S239K/M252Y/S254T/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
58	I.235R/G236R/S239K/M252Y/S254T/T256E/N434Y/Y436V/Q438R/S440E

15. Антигенсвязывающая молекула по любому из п.п. 1-11, где указанная антигенсвязывающая молекула дополнительно содержит замену в FcRn-связывающем домене в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из EU234, EU235, EU236, EU237, EU238, EU239, EU265, EU266,

EU267, EU269, EU270, EU271, EU295, EU296, EU297 EU298, EU300, EU324, EU325, EU327, EU328, EU329, EU331 и EU332.

16. Антигенсвязывающая молекула по любому из п.п. 1-11, где указанная антигенсвязывающая молекула содержит рН-зависимый антигенсвязывающий домен или ион кальция-зависимый антигенсвязывающий домен.

17. Способ уменьшения связывающей активности в отношении существующего ADA у антигенсвязывающей молекулы, содержащей FcRn-связывающий домен, обладающий повышенной связывающей активностью в отношении FcRn при нейтральных или кислых значениях рН и повышенной связывающей активностью в отношении существующего ADA при нейтральных значениях рН, где указанный способ включает стадии:

а) обеспечения антигенсвязывающей молекулы, которая содержит FcRn-связывающий домен, обладающий повышенной связывающей активностью в отношении FcRn при нейтральных или кислых значениях рН и повышенной связывающей активностью в отношении существующего ADA при нейтральных значениях рН; и

б) замены аминокислоты в FcRn-связывающем домене в положении EU440 глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой или глутамином с получением антигенсвязывающей молекулы, содержащей модифицированный FcRn-связывающий домен.

18. Способ уменьшения связывающей активности в отношении существующего ADA у антигенсвязывающей молекулы, содержащей FcRn-связывающий домен, обладающий повышенной связывающей активностью в отношении FcRn при нейтральных или кислых значениях рН и повышенной связывающей активностью в отношении существующего ADA при нейтральных значениях рН, где указанный способ включает стадии:

а) обеспечения антигенсвязывающей молекулы, которая содержит FcRn-связывающий домен, обладающий повышенной связывающей активностью в отношении FcRn при нейтральных или кислых значениях рН и повышенной

связывающей активностью в отношении существующего ADA при нейтральных значениях pH; и

б) замены аминокислоты в FcRn-связывающем домене в положении EU440 глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой или глутамином и в положении EU438 с получением антигенсвязывающей молекулы, содержащей модифицированный FcRn-связывающий домен.

19. Способ по п. 17, где стадия б) включает замену аминокислоты в FcRn-связывающем домене в одном или более дополнительных положениях, выбранных из группы, состоящей из EU387, EU422, EU424, EU426, EU433, EU436 и EU438.

20. Способ по любому из п.п. 17-19, где стадия б) включает введение аминокислотных замен в FcRn-связывающем домене, где аминокислотные замены представляют собой одно из сочетаний:

1	EU438R/EU440E
2	EU438R/EU440D
3	EU438K/EU440E
4	EU438K/EU440D

21. Способ увеличения общего числа антигенов, с которыми может связываться одна антигенсвязывающая молекула, без значительного повышения связывающей активности в отношении существующего ADA при нейтральных значениях pH по сравнению с исходным антителом, где указанный способ включает стадии:

а) обеспечения антигенсвязывающей молекулы, содержащей исходный FcRn-связывающий домен, б) изменения исходного FcRn-связывающего домена, описанного на стадии а), путем замены аминокислоты в аминокислотной последовательности исходного FcRn-связывающего домена в одном или более положений, выбранных из группы, состоящей из EU238, EU250, EU252, EU254, EU255, EU256, EU258, EU286, EU307, EU308, EU309, EU311, EU315, EU428, EU433, EU434 и EU436; и

с) изменения модифицированного FcRn-связывающего домена, описанного на стадии б), путем замены аминокислоты в аминокислотной последовательности исходного FcRn-связывающего домена в положении EU440 глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой и глутамином.

22. Способ по п. 21, где на стадии с) изменяют модифицированный FcRn-связывающий домен, описанный на стадии б), путем замены аминокислот в аминокислотной последовательности исходного FcRn-связывающего домена в одном или более дополнительных положениях, выбранных из группы, включающей EU387, EU422, EU424, EU426, EU433, EU436 и EU438.

23. Способ облегчения внеклеточного высвобождения не содержащей антигена антигенсвязывающей молекулы, которая была поглощена клетками в антигенсвязанной форме, без значительного повышения связывающей активности указанной антигенсвязывающей молекулы в отношении существующего ADA при нейтральных значениях рН по сравнению с исходным антителом, где способ включает стадии:

а) обеспечения антигенсвязывающей молекулы, содержащей исходный FcRn-связывающий домен,

б) изменения исходного FcRn-связывающего домена путем замены аминокислоты в последовательности исходного FcRn-связывающего домена в одном или более из положений, выбранных из группы, состоящей из EU238, EU250, EU252, EU254, EU255, EU256, EU258, EU286, EU307, EU308, EU309, EU311, EU315, EU428, EU433, EU434 и EU436, и EU428; и

с) изменения модифицированного FcRn-связывающего домена, описанного на стадии б), путем замены аминокислоты в последовательности исходного FcRn-связывающего домена в положении EU440 глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой и глутамином.

24. Способ по п. 23, где на стадии с) изменяют модифицированный FcRn-связывающий домен, описанный на стадии б), путем замены аминокислот в аминокислотной последовательности исходного FcRn-связывающего домена в

одном или более дополнительных положениях, выбранных из группы, включающей EU387, EU422, EU424, EU426, EU433, EU436 и EU438.

25. Способ повышения способности антигенсвязывающей молекулы удалять антиген из плазмы без значительного повышения связывающей активности в отношении существующего ADA при нейтральных значениях рН по сравнению с исходным антителом, где указанный способ включает стадии:

а) обеспечения антигенсвязывающей молекулы, содержащей исходный FcRn-связывающий домен,

б) изменения исходного FcRn-связывающего домена путем замены аминокислоты в аминокислотной последовательности исходного FcRn-связывающего домена в одном или более положений, выбранных из группы, состоящей из EU238, EU250, EU252, EU254, EU255, EU256, EU258, EU286, EU307, EU308, EU309, EU311, EU315, EU428, EU433, EU434, EU436 и EU428; и

с) изменения модифицированного FcRn-связывающего домена, описанного на стадии б), путем замены аминокислоты в аминокислотной последовательности исходного FcRn-связывающего домена в положении EU440 глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой или глутамином.

26. Способ по п. 25, где на стадии с) изменяют модифицированный FcRn-связывающий домен, описанный на стадии б), путем замены аминокислоты в аминокислотной последовательности исходного FcRn-связывающего домена в одном или более дополнительных положениях, выбранных из группы, включающей EU387, EU422, EU424, EU426, EU433, EU436 и EU438.

27. Способ улучшения фармакокинетических характеристик антигенсвязывающей молекулы без значительного повышения связывающей активности в отношении существующего ADA при нейтральных значениях рН по сравнению с исходным антителом, где указанный способ включает стадии:

а) обеспечения антигенсвязывающей молекулы, содержащей исходный FcRn-связывающий домен,

б) изменения исходного FcRn-связывающего домена путем замены аминокислоты в последовательности исходного FcRn-связывающего домена в

одном или более из положений, выбранных из группы, состоящей из EU238, EU250, EU252, EU254, EU255, EU256, EU258, EU286, EU307, EU308, EU309, EU311, EU315, EU428, EU433, EU434 и EU436; и

с) изменения модифицированного FcRn-связывающего домена, описанного на стадии б), путем замены аминокислоты в аминокислотной последовательности исходного FcRn-связывающего домена в положении EU440 глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой или глутамином.

28. Способ по п. 27, где на стадии с) изменяют модифицированный FcRn-связывающий домен, описанный на стадии б), путем замены аминокислот в аминокислотной последовательности исходного FcRn-связывающего домена в одном или более дополнительных положениях, выбранных из группы, включающей EU387, EU422, EU424, EU426, EU433, EU436 и EU438.

29. Способ уменьшения концентрации общего или свободного антигена в плазме без значительного повышения связывающей активности в отношении существующего ADA при нейтральных значениях рН по сравнению с исходным антителом, где указанный способ включает стадии:

а) обеспечения антигенсвязывающей молекулы, содержащей исходный FcRn-связывающий домен, где антигенсвязывающая молекула содержит антигенсвязывающий домен, который способен связываться с указанным антигеном,

б) изменения исходного FcRn-связывающего домена путем замены аминокислоты в аминокислотной последовательности исходного FcRn-связывающего домена в одном или более из положений, выбранных из группы, состоящей из EU238, EU250, EU252, EU254, EU255, EU256, EU258, EU286, EU307, EU308, EU309, EU311, EU315, EU428, EU433, EU434 и EU436; и

с) изменения модифицированного FcRn-связывающего домена, описанного на стадии б), путем замены аминокислоты в аминокислотной последовательности исходного FcRn-связывающего домена в положении EU440 глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой или глутамином.

30. Способ по п. 29, где на стадии с) изменяют модифицированный FcRn-связывающий домен, описанный на стадии б), путем замены аминокислот в аминокислотной последовательности исходного FcRn-связывающего домена в одном или более дополнительных положений, выбранных из группы, включающей EU387, EU422, EU424, EU426, EU433, EU436 и EU438.

31. Способ по любому из пп. 21-30, где аминокислотную замену, введенную на стадии а), осуществляют в трех или более положениях, в которых указанные три или более положения представляют собой одно из сочетаний:

a)	EU252 и EU434 и EU307 и EU311 и EU436 и EU286
b)	EU252 и EU434 и EU307 и EU311 и EU436 и EU308
c)	EU252 и EU434 и EU307 и EU311 и EU436 и EU286 и EU308
d)	EU252 и EU434 и EU307 и EU311 и EU436 и EU428
e)	EU252 и EU434 и EU307 и EU311 и EU436 и EU308 и EU428
f)	EU252 и EU434 и EU307 и EU311 и EU436 и EU250 и EU428
g)	EU252 и EU434 и EU307 и EU311 и EU436 и EU250 и EU308
h)	EU252 и EU434 и EU307 и EU311 и EU436 и EU250 и EU286 и EU308
i)	EU252 и EU434 и EU307 и EU311 и EU436 и EU250 и EU286 и EU308 и EU428

32. Способ по любому из п.п. 21-30, где аминокислотную замену, введенную на стадии а), осуществляют в трех или более положениях, в которых указанные три или более положения представляют собой одно из сочетаний:

a)	EU252/EU434/EU307/EU311/EU286
b)	EU252/EU434/EU307/EU311/EU286/EU254
c)	EU252/EU434/EU307/EU311/EU436
d)	EU252/EU434/EU307/EU311/EU436/EU254
e)	EU252/EU434/EU307/EU311/EU436/EU250
f)	EU252/EU434/EU308/EU250
g)	EU252/EU434/EU308/EU250/EU436
h)	EU252/EU434/EU308/EU250/EU307/EU311

33. Способ по любому из п.п. 21-30, где аминокислотную замену, введенную на стадии а), осуществляют в трех или более положениях, в которых указанные три или более положения представляют собой одно из сочетаний:

a)	EU252/EU315/EU434
b)	EU252/EU434/EU436
c)	EU252/EU254/EU434/EU436

34. Способ по любому из п.п. 21-30, где аминокислотную замену, введенную на стадии а), осуществляют в трех или более положениях, в которых указанные три или более положения представляют собой одно из сочетаний:

a)	EU307/EU311/EU434
b)	EU307/EU309/EU311/EU434
c)	EU307/EU309/EU311/EU434
d)	EU250/EU252/EU434/EU436

35. Способ по любому из п.п. 21-30, где стадия с) включает введение одной из замен или сочетаний:

1	EU438R/EU440E
2	EU438R/EU440D
3	EU438K/EU440E
4	EU438K/EU440D

36. Способ получения антигенсвязывающей молекулы, которая содержит Fc-домен, обладающий повышенной связывающей активностью в отношении FcRn при нейтральных или кислых значениях pH и пониженной связывающей активностью в отношении существующего ADA при нейтральных значениях pH, где указанный способ, состоящий из стадии:

- (а) обеспечения Fc-домена, обладающего повышенной связывающей активностью в отношении FcRn в нейтральных или кислых диапазонах значений pH и в отношении существующего ADA в нейтральных диапазонах значений pH,
- (б) замены аминокислоты в аминокислотной последовательности Fc области
  - (i) в положении EU440 глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой или глутамином, и
  - (ii) в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из EU387, EU422, EU424, EU426, EU433, EU436 и EU438,
- (с) изменения по меньшей мере одной аминокислоты в антигенсвязывающем домене с целью получения pH-зависимого антигенсвязывающего домена, или выбора ион кальция-зависимого антигенсвязывающего домена;
- (д) получения гена, кодирующего антигенсвязывающую молекулу, в которой человеческий Fc-домен, полученный на стадии б), и антигенсвязывающий домен, полученный на стадии (с), связаны, и
- (е) получения антигенсвязывающей молекулы с использованием гена, полученного на стадии (д).

37. Способ получения антигенсвязывающей молекулы, содержащей Fc домен, обладающий повышенной связывающей активностью в отношении FcRn при нейтральных или кислых значениях pH и повышенной связывающей

активностью в отношении существующего ADA при нейтральных значениях pH, где указанный способ включает стадии:

- а) обеспечения Fc домена, обладающего повышенной связывающей активностью в отношении FcRn при нейтральных или кислых значениях pH и существующего ADA при нейтральных значениях pH;
- б) замены аминокислоты в аминокислотной последовательности Fc области в положении EU438 глутаминовой кислотой, аргинином, серином или лизином и в положении EU440 глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой или глутамином;
- с) замены по меньшей мере одной аминокислоты в антигенсвязывающем домене для получения pH-зависимого антигенсвязывающего домена, или выбора ион кальция-зависимого антигенсвязывающего домена;
- д) получения гена, кодирующего антигенсвязывающую молекулу, в котором человеческий Fc домен, полученный на стадии б), и антигенсвязывающий домен, полученный на стадии с) связаны, и
- е) получения антигенсвязывающей молекулы, используя ген, полученный на стадии д).

38. Способ по п. 36, где Fc-домен, обладающий повышенной связывающей активностью в отношении FcRn и существующего ADA в нейтральных или кислых диапазонах значений pH и в отношении существующего ADA в нейтральных диапазонах значений pH, содержит аминокислотную замену в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из EU238, EU250, EU252, EU254, EU255, EU256, EU258, EU286, EU307, EU308, EU309, EU311, EU315, EU428, EU433, EU434 и EU436.

39. Способ получения антигенсвязывающей молекулы, который включает стадии:

- (а) выбора исходного FcRn-связывающего домена и изменения исходного FcRn заменой аминокислоты в аминокислотной последовательности на другую аминокислоту

- (i) в положении EU440 глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой или глутамином, и
- (ii) в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из EU387, EU422, EU424, EU426, EU433, EU436 и EU438; (b) выбора антигенсвязывающего домена антигенсвязывающей молекулы и изменения по меньшей мере одной аминокислоты в антигенсвязывающем домене для получения рН-зависимого антигенсвязывающего домена или ион кальция-зависимого антигенсвязывающего домена;
- (c) получения гена, кодирующего антигенсвязывающую молекулу, в которой человеческий FcRn-связывающий домен и антигенсвязывающий домен, полученные на стадиях (a) и (b), связаны; и
- (d) получения антигенсвязывающей молекулы с использованием гена, полученного в пункте (c).

40. Способ по п. 40, где на стадии а) выбирают исходный FcRn-связывающий домен и изменяют исходный FcRn путем замены аминокислоты в аминокислотной последовательности другой аминокислотой в одном или более дополнительных положениях, выбранных из группы, включающей EU238, EU250, EU252, EU254, EU255, EU256, EU258, EU286, EU307, EU308, EU309, EU311, EU315, EU428, EU433, EU434 и EU436.

41. Антигенсвязывающая молекула, содержащая модифицированный человеческий FcRn-связывающий домен, где сродство связывания указанной антигенсвязывающей молекулы в отношении существующего антитела к лекарственному средству (ADA) при нейтральных значениях рН не существенно повышено по сравнению со сродством связывания антигенсвязывающей молекулы, содержащей интактный FcRn-связывающий домен, где модифицированный FcRn-связывающий домен включает:

- а) аминокислотную замену в положении EU440 глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой или глутамином, и
- б) аминокислотную замену в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из EU387, EU422, EU424, EU426, EU433, EU436 и EU438.

42. Антигенсвязывающая молекула по п. 41, где аминокислотная замена в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из EU387, EU422, EU424, EU426, EU433, EU436 и EU438, выбрана из группы, состоящей из:

- а) аргинина в положении EU387;
- б) глутаминовой кислоты, аргинина, серина, аспарагиновой кислоты, лизина, треонина или глутамина в положении EU422;
- с) глутаминовой кислоты, аргинина, лизина или аспарагина в положении EU424;
- д) аспарагиновой кислоты, глутамина, аланина или тирозина в положении EU426;
- е) аспарагиновой кислоты в положении EU433;
- ф) треонина в положении EU436; и
- г) глутаминовой кислоты, аргинина, серина или лизина в положении EU438.

43. Антигенсвязывающая молекула по п. 41, где модифицированный FcRn-связывающий домен включает любую из комбинаций аминокислот:

1	EU438R/EU440E
2	EU438R/EU440D
3	EU438K/EU440E
4	EU438K/EU440D

44. Антигенсвязывающая молекула по п. 41, где антигенсвязывающая молекула дополнительно обладает повышенным сродством связывания в отношении FcRn в нейтральных или кислых диапазонах значений рН.

45. Антигенсвязывающая молекула по п. 44, где модифицированный FcRn-связывающий домен включает аминокислоты:

- и) EU438R/EU440E и
- ii) а) EU434H; б) EU252Y/EU254T/EU256E; в) EU428L/EU434S; or д) EU250Q and EU428L

46. Антигенсвязывающая молекула по п. 44, где модифицированный FcRn-связывающий домен включает любую из комбинаций аминокислот:

1	EU252Y/EU254T/EU256E/EU438R/EU440E
2	EU428L/EU434S/EU438R/EU440E
3	EU434H/EU438R/EU440E
4	EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E
5	EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
6	EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
7	EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D
8	EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E
9	EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
10	EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
11	EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D
12	EU434Y/EU436T/EU438R/EU440E
13	EU434Y/EU436T/EU438R/EU440D
14	EU434Y/EU436T/EU438K/EU440E
15	EU434Y/EU436T/EU438K/EU440D
16	EU433D/EU434Y/EU436T/EU438R/EU440E
17	EU433D/EU434Y/EU436T/EU438R/EU440D
18	EU433D/EU434Y/EU436T/EU438K/EU440E
19	EU433D/EU434Y/EU436T/EU438K/EU440D

47. Антигенсвязывающая молекула по п. 44, где модифицированный FcRn-связывающий домен включает любую из комбинаций аминокислот:

1	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
2	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E
3	EU252Y/EU434Y/EU436T/EU438K/EU440E
4	EU252Y/EU434Y/EU436T/EU438R/EU440E
5	EU252Y/EU434Y/EU436F/EU438K/EU440E
6	EU252Y/EU434Y/EU436F/EU438R/EU440E
7	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
8	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D
9	EU252Y/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
10	EU252Y/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
11	EU252Y/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440B
12	EU252Y/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D
13	EU252Y/EU254T/EU256E/EU307Q/EU311A/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
14	EU252Y/EU254T/EU256E/EU308P/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
15	EU252Y/EU433D/EU434W/EU436V/EU438R/EU440B
16	EU252Y/EU433D/EU434W/EU436V/EU438K/EU440B
17	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
18	EU252Y/EU254T/EU256B/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E
19	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D
20	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
21	EU252Y/EU254T/EU256E/EU286E/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E

22	EU252Y/EU254T/EU256E/EU286E/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E
23	EU252Y/EU254T/EU256E/EU286E/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D
24	EU252Y/EU254T/EU256E/EU286E/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
25	EU252Y/EU254T/EU255L/EU256E/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
26	EU252Y/EU254T/EU255L/EU256E/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E
27	EU252Y/EU254T/EU255L/EU256E/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D
28	EU252Y/EU254T/EU255L/EU256E/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
29	EU252Y/EU254T/EU255L/EU256E/EU258D/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/ EU440E
30	EU252Y/EU254T/EU255L/EU256E/EU258I/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/ EU440E
31	EU252Y/EU254T/EU255L/EU256E/EU258D/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/ EU440E
32	EU252Y/EU254T/EU255L/EU256E/EU258I/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/ EU440E
33	EU252Y/EU254T/EU255L/EU256E/EU258D/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/ EU440D
34	EU252Y/EU254T/EU255L/EU256E/EU258I/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/ EU440D
35	EU252Y/EU254T/EU255L/EU256E/EU258D/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/ EU440D
36	EU252Y/EU254T/EU255L/EU256E/EU258I/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/ EU440D
37	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433A/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E
38	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433K/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E

39	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433P/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E
40	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433R/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E
41	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433S/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E
42	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433A/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
43	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433A/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
44	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433A/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D
45	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433K/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
46	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433K/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
47	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433K/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D
48	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433P/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
49	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433P/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
50	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433P/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D
51	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433R/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
52	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433R/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
53	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433R/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D
54	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433S/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
55	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433S/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
56	EU252Y/EU254T/EU256E/EU433S/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D
57	L235R/G236R/EU239K/EU252Y/EU254T/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E
58	L235R/G236R/EU239K/EU252Y/EU254T/EU256E/EU434Y/EU436V/EU438R/ EU440E
59	EU238D/EU252Y/EU434Y/EU436V/EU440E
60	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU440E
62	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU440D
63	EU252Y/EU434Y/EU436V/EU440Q

48. Антигенсвязывающая молекула по п. 44, где модифицированный FcRn-связывающий домен включает любую из комбинаций аминокислот:

1	EU235R/EU239K/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E
2	EU235R/EU239K/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
3	EU235R/EU239K/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
4	EU235R/EU239K/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D
5	EU235R/EU239K/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440E
6	EU235R/EU239K/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438R/EU440D
7	EU235R/EU239K/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440E
8	EU235R/EU239K/EU433D/EU434Y/EU436V/EU438K/EU440D
9	EU235R/EU239K/EU434Y/EU436T/EU438R/EU440E
10	EU235R/EU239K/EU434Y/EU436T/EU438R/EU440D
11	EU235R/EU239K/EU434Y/EU436T/EU438K/EU440E
12	EU235R/EU239K/EU434Y/EU436T/EU438K/EU440D
13	EU235R/EU239K/EU433D/EU434Y/EU436T/EU438R/EU440E
14	EU235R/EU239K/EU433D/EU434Y/EU436T/EU438R/EU440D
15	EU235R/EU239K/EU433D/EU434Y/EU436T/EU438K/EU440E
16	EU235R/EU239K/EU433D/EU434Y/EU436T/EU438K/EU440D

».

49. Антигенсвязывающая молекула по п. 44, где модифицированный FcRn-связывающий домен включает любую из комбинаций аминокислот:

1	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
2	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
3	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436I/Q438K/S440E
4	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436T/Q438R/S440E
5	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436F/Q438K/S440E
6	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436F/Q438R/S440E
7	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
8	L235R/S239K/M252Y/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
9	L235R/S239K/M252Y/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
10	L235R/S239K/M252Y/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
11	L235R/S239K/M252Y/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
12	L235R/S239K/M252Y/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
13	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/T307Q/Q311A/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
14	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/V308P/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
15	L235R/S239K/M252Y/H433D/N434W/Y436V/Q438R/S440E
16	L235R/S239K/M252Y/H433D/N434W/Y436V/Q438K/S440E
17	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
18	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
19	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
20	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
21	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/N286E/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
22	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/N286E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E

23	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/N286E/II433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
24	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256F/N286E/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
25	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/II433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
26	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255I/T256F/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
27	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/II433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
28	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255I/T256F/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
29	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258D/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
30	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258I/H433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
31	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258D/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
32	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258I/H433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
33	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258D/II433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
34	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258I/II433D/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
35	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258D/II433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
36	L235R/S239K/M252Y/S254T/R255L/T256E/E258I/II433D/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
37	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/II433A/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
38	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433K/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
39	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/II433P/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
40	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433R/N434Y/Y436V/Q438R/S440E

41	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433S/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
42	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433A/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
43	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433A/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
44	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433A/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
45	I.235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433K/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
46	I.235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/I1433K/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
47	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433K/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
48	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/I1433P/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
49	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/I1433P/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
50	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/I1433P/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
51	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/I1433R/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
52	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433R/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
53	I.235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433R/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
54	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433S/N434Y/Y436V/Q438K/S440E
55	I.235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/H433S/N434Y/Y436V/Q438R/S440D
56	L235R/S239K/M252Y/S254T/T256E/I1433S/N434Y/Y436V/Q438K/S440D
57	L235R/G236R/S239K/M252Y/S254T/N434Y/Y436V/Q438R/S440E
58	I.235R/G236R/S239K/M252Y/S254T/T256E/N434Y/Y436V/Q438R/S440E

50. Антигенсвязывающая молекула по п. 44, где указанная антигенсвязывающая молекула включает рН-зависимый антигенсвязывающий домен или ион кальция-зависимый антиген-связывающий домен.

Данная формула была принята к рассмотрению при экспертизе заявки по существу.

По результатам проведения экспертизы по существу Роспатентом было принято решение от 01.12.2017 об отказе в выдаче патента на группу изобретений (далее – решение об отказе).

Данное решение мотивировано тем, что заявленная группа изобретений, охарактеризованная в независимых пунктах 1, 2, 17, 18, 41 не соответствует условию патентоспособности «новизна» с учетом сведений, известных из международной публикации WO 2006020114 от 23.02.2006 (далее – [1]) и со ссылкой на справочную литературу (ФИЛЛИПОВИЧ Ю.Б., Биохимические основы жизнедеятельности человека, ВЛАДОС, 2005 – (далее [2])), где описан процесс связывания антитела к лекарственному средству при нейтральных значениях рН.

В соответствии с пунктом 3 статьи 1387 Кодекса, заявитель подал возражение, в котором выразил свое несогласие с решением об отказе.

По мнению заявителя, в публикации [1] не описана комбинация конкретных аминокислот в положении EU 440.

Заявитель выразил просьбу принять к рассмотрению скорректированную формулу изобретения, которая приложена к возражению.

Изучив материалы дела и заслушав участников рассмотрения возражения, коллегия установила следующее.

С учетом даты подачи заявки (28.09.2012) правовая база для оценки патентоспособности предложенной группы изобретений включает Кодекс в редакции, действующей на дату подачи заявки, Административный регламент исполнения Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам государственной функции по организации приема заявок на изобретение и их рассмотрения, экспертизы и выдачи в установленном порядке патентов Российской Федерации на изобретение, утвержденного приказом Министерства образования и науки РФ от 29 октября 2008 № 327, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации

20.02.2009 № 13413 и опубликованным в Бюллетеңе нормативных актов федеральных органов исполнительной власти от 25.05.2009 № 21 (далее – Регламент ИЗ).

Согласно пункту 1 статьи 1350 Кодекса изобретению предоставляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо. Изобретение является промышленно применимым, если оно может быть использовано в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других отраслях деятельности.

Согласно пункту 2 статьи 1350 Кодекса изобретение является новым, если оно не известно из уровня техники.

В соответствии с подпунктом 1 пункта 10.8 Регламента ИЗ формула изобретения предназначается для определения объема правовой охраны, предоставляемой патентом.

Согласно подпункту 2 пункта 24.5 Регламента ИЗ в случае, когда в предложенной заявителем формуле содержится признак, выраженный альтернативными понятиями, проверка патентоспособности проводится в отношении каждой совокупности признаков, включающей одно из таких понятий.

Согласно подпункту 1 пункта 24.5.1 Регламента изобретение является промышленно применимым, если оно может быть использовано в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении, других отраслях экономики или в социальной сфере.

В соответствии с подпунктом 2 пункта 24.5.1 Регламента при установлении возможности использования изобретения в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других отраслях деятельности, проверяется, указано ли назначение изобретения в описании, содержавшемся в заявке на дату подачи (если на эту дату заявка содержала формулу изобретения – то в описании или формуле изобретения).

Кроме того, проверяется, приведены ли в указанных документах, содержащихся в заявке на дату подачи, средства и методы, с помощью которых

возможно осуществление изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в каждом из пунктов формулы изобретения. При отсутствии таких сведений в указанных документах допустимо, чтобы упомянутые средства и методы были описаны в источнике, ставшем общедоступным до даты приоритета изобретения.

Кроме того, следует убедиться в том, что в случае осуществления изобретения по любому из пунктов формулы, действительно возможна реализация указанного заявителем назначения.

Если о возможности осуществления изобретения и реализации им указанного назначения могут свидетельствовать лишь экспериментальные данные, проверяется наличие в описании изобретения примеров его осуществления с приведением соответствующих данных, а также устанавливается, являются ли приведенные примеры достаточными, чтобы вывод о соблюдении указанного требования распространялся на разные частные формы реализации признака, охватываемые понятием, приведенным заявителем в формуле изобретения.

Согласно подпункту 3 пункта 24.5.1 Регламента, если установлено, что соблюдены все указанные требования, изобретение признается соответствующим условию промышленной применимости при несоблюдении хотя бы одного из указанных требований делается вывод о несоответствии изобретения условию промышленной применимости.

Согласно подпункту 4 пункта 24.5.2 Регламента ИЗ изобретение признается известным из уровня техники и не соответствующим условию новизны, если в уровне техники раскрыто средство, которому присущи все признаки изобретения, выраженного формулой, предложенной заявителем.

Согласно подпункту 4 пункта 24.9 Регламента если установлено, что одно из заявленных изобретений, охарактеризованных в формуле, или одна из совокупности признаков, включающих разные альтернативные признаки, признаны не соответствующими условиям патентоспособности, принимается решение об отказе в выдаче патента.

Согласно пункту 4.9 Правил ППС при рассмотрении возражения коллегия вправе предложить лицу, подавшему заявку на выдачу патента на изобретение, внести изменения в формулу изобретения, если эти изменения устраниют причины, послужившие единственным основанием для вывода о несоответствии рассматриваемого объекта условиям патентоспособности.

Согласно пункту 5.1 Правил ППС решение палаты по патентным спорам должно быть принято с учетом результатов дополнительного информационного поиска, проведенного в полном объеме.

Анализ доводов, содержащихся в решении Роспатента и в возражении, показал следующее.

Существо заявленного изобретения выражено в приведенной выше формуле.

В независимом пункте 1 приведенной выше формулы заявлена антигенсвязывающая молекула, содержащая модифицированный FcRn-связывающий домен, который может включать несколько альтернативных аминокислотных замен, а именно:

- аминокислотную замену в положении EU440 глутаминовой кислотой, аспарагиновой кислотой или глутамином;
- аминокислотную замену в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из EU387, EU422, EU424, EU426, EU433, EU436 и EU438.

Однако в публикации [1] раскрыта молекула, содержащая модифицированный FcRn-связывающий домен, где указанный домен содержит аминокислотную замену в положении EU440 глутамином и аминокислотную замену в одном из положений: EU424, EU426, EU436 (см. формулу пп.2, 3, 10, 14, 15, 18, 19, 25, 26, 29, 33, 35, 41, 43, 45).

Что касается признаков “где средство связывания указанной антигенсвязывающей молекулы в отношении существующего антитела к лекарственному средству (ADA) при нейтральных значениях рН не существенно повышено по сравнению со средством связывания антигенсвязывающей молекулы, содержащей интактный FcRn-связывающий домен”, то данные

признаки являются функциональными и определяются структурой молекулы, согласно общеизвестным для специалистов данной области сведениям (см., например, справочник [2] стр. 49,50).

Кроме того, из публикации [1] известно, что эффекторная функция (сродство связывания) может быть повышена в сравнении с родительской (интактной) молекулой, при этом pH может быть равно 7 (нейтральным) (см. раздел *summary of the invention* абз.6 и 8, а так же подраздел *VariantPolypeptide Assays* абз.2 и пример 1).

Таким образом, можно согласиться с приведенными в решении Роспатента доводами о том, что изобретение по независимому пункту 1 приведенной выше формулы, в части некоторых альтернативных совокупностей (модифицированный FcRn-связывающий домен содержит аминокислотную замену в положении EU440 глутамином и аминокислотную замену в одном из положений: EU424, EU426, EU436), не соответствует условию патентоспособности «новизна» (ст.1350 ГК РФ).

Эти же доводы применимы в отношении независимого пункта 2 приведенной выше формулы.

В независимом пункте 17 приведенной выше формулы заявлен “Способ уменьшения связывающей активности в отношении существующего ADA у молекулы, содержащей FcRn-связывающий домен...”.

Однако из публикации [1] (см. раздел *«summary of the invention*, абз.6 и 8, подраздел *Variant Polypeptide Assays* абз.2 и пример 1, формула) известен способ уменьшения связывающей активности в отношении существующего ADA у молекулы, содержащей FcRn-связывающий домен, обладающий повышенной связывающей активностью в отношении FcRn при нейтральных или кислых значениях pH и повышенной связывающей активностью в отношении существующего ADA при нейтральных значениях pH. Причем известный из публикации [1] способ включает стадию обеспечения антигенсвязывающей молекулы, которая содержит FcRn-связывающий домен и обладающий повышенной связывающей активностью в отношении FcRn при нейтральных

или кислых значениях рН, с повышенной связывающей активностью в отношении существующего ADA при нейтральных значениях рН. Известный из публикации [1] способ также включает стадию замены аминокислоты в FcRn-связывающем домене в положении EU440 глутамином с получением антигенсвязывающей молекулы, содержащей модифицированный FcRn-связывающий домен.

Следовательно, изобретение по независимому пункту 17 приведенной выше формулы не соответствует условию патентоспособности “новизна” в части некоторых альтернативных совокупностей (модифицированный FcRn-связывающий домен содержит аминокислотную замену в положении EU440 глутамином и аминокислотную замену в одном из положений: EU424, EU426, EU436).

Кроме того, из публикации [1] (см. раздел « summary of the invention» абз.6 и 8, подраздел «Variant Polypeptide Assays» абз.2 и пример 1, формула) известен способ уменьшения связывающей активности в отношении существующего ADA у антигенсвязывающей молекулы, содержащей FcRn-связывающий домен, обладающий повышенной связывающей активностью в отношении FcRn при нейтральных или кислых значениях рН и повышенной связывающей активностью в отношении существующего ADA при нейтральных значениях рН. Известный из публикации [1] способ включает стадии: а) обеспечения антигенсвязывающей молекулы, которая содержит FcRn-связывающий домен, обладающий повышенной связывающей активностью в отношении FcRn при нейтральных или кислых значениях рН и повышенной связывающей активностью в отношении существующего ADA при нейтральных значениях рН; и б) замены аминокислоты в FcRn-связывающем домене в положении EU440 глутамином”.

Следовательно, изобретение по независимому пункту 18 приведенной выше формулы не соответствует условию патентоспособности “новизна” в части некоторых альтернативных совокупностей (модифицированный FcRn-связывающий домен содержит аминокислотную замену в положении EU440

глутамином и аминокислотную замену в одном из положений: EU424, EU426, EU436).

В публикации [1] раскрыта молекула, содержащая модифицированный человеческий FcRn-связывающий домен, где модифицированный человеческий FcRn-связывающий домен включает глутамин в положении EU440 и аминокислотную замену в одном или более положениях, выбранных из группы, состоящей из EU424, EU426, EU436.

Что касается признаков “где средство связывания указанной антигенсвязывающей молекулы в отношении существующего антитела к лекарственному средству (ADA) при нейтральных значениях рН не существенно повышено по сравнению со средством связывания антигенсвязывающей молекулы, содержащей интактный FcRn-связывающий домен”, то аргументация относительно данных признаков приведена выше (см. аргументацию по независимому пункту 1 приведенной выше формулы).

Таким образом, изобретение по независимому пункту 41 приведенной выше формулы не соответствуют условию патентоспособности “новизна” в части некоторых альтернативных совокупностей (модифицированный FcRn-связывающий домен содержит аминокислотную замену в положении EU440 глутамином и аминокислотную замену в одном из положений: EU424, EU426, EU436).

На заседании коллегии от 13.09.2018 заявитель ходатайствовал о предоставлении ему в соответствии с пунктом 4.9 Правил ППС права представить уточненный вариант формулы, который приложен к возражению.

Ходатайство было удовлетворено. Формула изобретения уточнена путем исключения из нее известных из публикации [1] альтернативных совокупностей признаков, указанных выше и объектов, характеризующих «Способ...» (пункты 17-40 приведенной выше формулы), а также путем включения в независимый пункт 1 формулы признака из описания заявки, касающегося содержания в модифицированном человеческом FcRn-связывающем домене аминокислотной замены в положении EU438 аргинином.

Формула в соответствие с пунктом 5.1 Правил ППС направлена для проведения дополнительного информационного поиска, по результатам которого, согласно приложенному заключению, был сделан вывод о несоответствии изобретений, охарактеризованных в независимых пунктах 1, 14 уточненной формулы, условию патентоспособности «промышленная применимость».

Отчет об информационном поиске и заключение по его результатам были направлены в адрес заявителя.

Анализ материалов заявки по результатам дополнительного информационного поиска, показал следующее.

Согласно представленной формулы заявлены следующие объекты:

В независимом пункте 1 уточненной формулы заявлена антигенсвязывающая молекула, содержащая модифицированный FcRn-связывающий домен, где родство связывания указанной антигенсвязывающей молекулы в отношении предшествующего антитела к лекарственному средству (ADA) при нейтральных значениях pH не существенно повышен по сравнению со сродством связывания антигенсвязывающей молекулы, содержащей интактный FcRn-связывающий домен, где модифицированный FcRn-связывающий домен включает аминокислотную замену в положении EU440 глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислотой и аминокислотную замену в положении EU438 аргинином.

В независимом пункте 14 уточненной формулы заявлена антигенсвязывающая молекула, содержащая модифицированный человеческий FcRn-связывающий домен, где родство связывания указанной антигенсвязывающей молекулы в отношении предшествующего антитела к лекарственному средству (ADA) при нейтральных значениях pH не существенно повышен по сравнению со сродством связывания антигенсвязывающей молекулы, содержащей интактный FcRn-связывающий домен, где модифицированный FcRn-связывающий домен включает аминокислотную замену в положении EU440 глутаминовой кислоты или аспарагиновой кислотой

и аминокислотную замену в положении EU438 аргинином.

Согласно требованиям действующего на дату подачи заявки законодательства (см. подпункт 2 пункта 24.5.1 Регламента ИЗ) в описании должно быть указано назначение. В случае указания полипептидов должна быть указана биологическая функция, определяющая назначение (вид активности, биологическое свойство), если она не следует с очевидностью из наименования.

Заявленная молекула по независимому пункту 1 уточненной формулы изобретения, содержит интактный FcRn-связывающий домен, где модифицированный FcRn-связывающий домен включает аминокислотную замену в положении EU440 аспарагиновой кислотой и аминокислотную замену в положении EU438 аргинином. Однако, такая молекула не раскрыта с точки зрения ее биологической функции. В материалах заявки не показана реализация назначений, связанных с биологическими функциями созданной новой молекулы. В материалах заявки отсутствуют сведения о виде активности, биологических свойствах созданной заявителем этой новой молекулы.

Аналогичные доводы касаются изобретения по п. 14 формулы, поскольку в независимом пункте 14 уточненной формулы также заявлена антигенсвязывающая молекула, содержащая модифицированный человеческий FcRn-связывающий домен, не раскрытый в материалах заявки с точки зрения биологической активности, функционального назначения, биологических свойств.

Таким образом, можно согласиться с выводами, приведенными в заключении по результатам дополнительного информационного поиска, о том, что изобретения, охарактеризованные в независимых пунктах 1, 14 уточненной формулы не соответствуют условию патентоспособности «применимость» в части создания новой альтернативной антигенсвязывающей молекулы, содержащей аминокислотную замену в положении EU440 аспарагиновой кислотой и аминокислотную замену в положении EU438 аргинином.

Учитывая вышеизложенное, коллегия пришла к выводу о наличии оснований для принятия Роспатентом следующего решения:

**удовлетворить возражение, поступившее 06.06.20018, изменить решение Роспатента от 01.12.2017 и отказать в выдаче патента на изобретение по заявке №2014117500/10 по вновь выявленным обстоятельствам.**