

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2015119440/10, 24.10.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
22.10.2010 US 61/405,798;  
11.05.2011 US 61/484,749(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,  
из которой данная заявка выделена: 2013123266  
21.05.2013

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2015 Бюл. № 33

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"(71) Заявитель(и):  
ИЭсБиЭйтек - Э НОВАРТИС  
КОМПАНИ ЭлЭлСи (CH)(72) Автор(ы):  
БОРРАС Леонардо (CH),  
УРЕХ Дэвид (CH)

## (54) СТАБИЛЬНЫЕ И РАСТВОРИМЫЕ АНТИТЕЛА

## (57) Формула изобретения

1. Способ уменьшения способности агрегации антитела, которое представляет собой гетеродимерный комплекс, включающий вариабельный домен легкой цепи и вариабельный домен тяжелой цепи, где способ включает стадии:

- (a) обеспечения полного атомно-молекулярного представления антитела;
- (b) определения свободной энергии взаимодействия двух доменов;
- (c) выбора одного или более аминокислотных остатков, участвующих во взаимодействии, для замены посредством предоставления молекулярной модели антитела, содержащего одну или более замен в выбранных положениях, и определения свободной энергии взаимодействия в представлении молекулы с заменой(ами);
- (d) выбора аминокислотного остатка для замены, если свободная энергия взаимодействия в модели молекулы с заменой(ами) меньше свободной энергии взаимодействия в исходной молекулярной модели.

2. Способ по п. 1, в котором свободную энергию взаимодействия определяют с помощью расчета разницы между энергией комплекса и суммой энергий отдельных доменов в рамках способа с использованием неявно заданного растворителя.

3. Способ по п. 2, в котором растворителем является GBMV или PBSA.

4. Способ по п. 1, дополнительно включающий стадию

(i) моделирования распределения зарядов в белке, причем эту стадию выполняют в рамках стадии а и б.

5. Способ по п. 4, в котором моделирование распределения зарядов осуществляют на основе электростатических сил или сил Ван-дер-Ваальса.

6. Способ по п. 1, в котором стадия (c) включает дополнительную стадию минимизации энергии в области вокруг мутации.

RU 2015119440 A

RU 2015119440 A

7. Способ по п. 1, в котором антителом является одноцепочечный Fv-фрагмент (scFv).

Р У 2 0 1 5 1 1 9 4 4 0 А

Р У 2 0 1 5 1 1 9 4 4 0 А