



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2020112677, 27.09.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
29.09.2017 JP 2017-189647

(43) Дата публикации заявки: 29.10.2021 Бюл. № 31

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 29.04.2020(86) Заявка РСТ:
JP 2018/035832 (27.09.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2019/065795 (04.04.2019)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр.
1, секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ",
Веселицкий Максим Борисович

(71) Заявитель(и):

ЧУГАИ СЕЙЯКУ КАБУСИКИ КАЙСЯ
(JP)

(72) Автор(ы):

**ТЭРАНИСИ Юри (JP),
КАТО Кадзуки (JP),
КОГА Хикару (JP),
ИГАВА Томоюки (JP),
ЯМАГУТИ Кадзуки (JP),
СОЭДА Тэцухиро (JP)**

(54) МУЛЬТИСПЕЦИФИЧЕСКАЯ АНТИГЕНСВЯЗЫВАЮЩАЯ МОЛЕКУЛА, ОБЛАДАЮЩАЯ ЗАМЕЩАЮЩЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ КОФАКТОРА КОАГУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА КРОВИ VIII, И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ УКАЗАННУЮ МОЛЕКУЛУ В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО ИНГРЕДИЕНТА

(57) Формула изобретения

1. Мультиспецифическая антигенсвязывающая молекула, обладающая замещающей функциональной активностью коагулирующего фактора крови VIII, содержащая первый антигенсвязывающий участок, который связывает коагулирующий фактор крови IX и/или активированный коагулирующий фактор крови IX, и второй антигенсвязывающий участок, который связывает коагулирующий фактор крови X,

где первый антигенсвязывающий участок включает вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи,

причем вариабельный домен тяжелой цепи (Q499) включает HVR-H1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, HVR-H2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и HVR-H3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, и

вариабельный домен легкой цепи (QNK131) включает HVR-L1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 162, HVR-L2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163, и HVR-L3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 164, и

где второй антигенсвязывающий участок включает вариабельный домен тяжелой

цепи и переменный домен легкой цепи,

причем переменный домен тяжелой цепи (J327) включает HVR-H1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, HVR-H2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, и HVR-H3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, и

переменный домен легкой цепи (JNL095) включает HVR-L1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165, HVR-L2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 166, и HVR-L3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167; причем один или более аминокислотных остатков замещены другими аминокислотными остатками, делетированы или встроены по крайней мере в одном из участков HVRs.

2. Мультиспецифическая антигенсвязывающая молекула по п. 1, в которой:

по крайней мере один аминокислотный остаток, выбранный из аминокислотных остатков в положениях 31, 34, 97, 98, 100, 100a, 100b и 100c в соответствии с нумерацией по Кабату, замещен другим аминокислотным остатком или делетирован в переменном домене тяжелой цепи первого антигенсвязывающего участка,

по крайней мере один аминокислотный остаток, выбранный из аминокислотных остатков в положениях 26, 27, 30, 31, 32, 53, 55, 92, 93 и 96 в соответствии с нумерацией по Кабату, замещен другим аминокислотным остатком или встроены в переменном домене легкой цепи первого антигенсвязывающего участка,

по крайней мере один аминокислотный остаток, выбранный из аминокислотных остатков в положениях 31, 51, 56, 57, 59, 61, 62, 65 и 102 в соответствии с нумерацией по Кабату, замещен другим аминокислотным остатком в переменном домене тяжелой цепи второго антигенсвязывающего участка,

по крайней мере один аминокислотный остаток, выбранный из аминокислотных остатков в положениях 24, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 50, 92, 94, 95, 95a и 96 в соответствии с нумерацией по Кабату, замещен другим аминокислотным остатком или делетирован в переменном домене легкой цепи второго антигенсвязывающего участка.

3. Мультиспецифическая антигенсвязывающая молекула по любому из пп. 1 или 2, в которой:

в переменном домене тяжелой цепи первого антигенсвязывающего участка аминокислотный остаток в положении 31 представляет собой гистидин, аминокислотный остаток в положении 34 представляет собой аланин, аминокислотный остаток в положении 97 представляет собой аспарагиновую кислоту, аминокислотный остаток в положении 98 представляет собой серин, аминокислотный остаток в положении 100 представляет собой аспарагиновую кислоту или глутаминовую кислоту, аминокислотный остаток в положении 100a представляет собой аспарагиновую кислоту или делетирован, аминокислотный остаток в положении 100b представляет собой аланин или гистидин или аминокислотный остаток в положении 100e представляет собой гистидин или изолейцин, где указанные положения соответствуют нумерации по Кабату;

в переменном домене легкой цепи первого антигенсвязывающего участка аминокислотный остаток в положении 26 представляет собой треонин, аминокислотный остаток в положении 27 представляет собой аргинин, аминокислотный остаток в положении 30 представляет собой аргинин, аминокислотный остаток в положении 31 представляет собой аргинин, аминокислотный остаток в положении 32 представляет собой аспарагиновую кислоту или глутаминовую кислоту, аминокислотный остаток в положении 53 представляет собой аргинин, аминокислотный остаток в положении 55 представляет собой глутаминовую кислоту, аминокислотный остаток в положении 92 представляет собой аргинин, аминокислотный остаток в положении 93 представляет собой серин или аспарагиновую кислоту, аминокислотный остаток в положении 95

представляет собой пролин или аминокислотный остаток в положении 96 представляет собой глицин, где указанные положения соответствуют нумерации по Кабату;

в вариабельном домене тяжелой цепи второго антигенсвязывающего участка аминокислотный остаток в положении 31 представляет собой аспарагин, глутамин или гистидин, аминокислотный остаток в положении 51 представляет собой серии, аминокислотный остаток в положении 56 представляет собой треонин или аргинин, аминокислотный остаток в положении 57 представляет собой валин, аминокислотный остаток в положении 59 представляет собой серии, аминокислотный остаток в положении 61 представляет собой аргинин, аминокислотный остаток в положении 62 представляет собой лизин, аминокислотный остаток в положении 65 представляет собой аспарагин или глутамин или аминокислотный остаток в положении 102 представляет собой валин, где указанные положения соответствуют нумерации по Кабату;

в вариабельном домене легкой цепи второго антигенсвязывающего участка аминокислотный остаток в положении 24 представляет собой треонин, аминокислотный остаток в положении 26 представляет собой глутаминовую кислоту, аминокислотный остаток в положении 27 представляет собой глутамин, аминокислотный остаток в положении 29 представляет собой серии, аминокислотный остаток в положении 30 представляет собой глутамин, серин или глутаминовую кислоту, аминокислотный остаток в положении 31 представляет собой аргинин, аминокислотный остаток в положении 32 представляет собой глутамин или глутаминовую кислоту, аминокислотный остаток в положении 50 представляет собой глутамин, аминокислотный остаток в положении 92 представляет собой аланин, аминокислотный остаток в положении 94 представляет собой аспарагиновую кислоту, аминокислотный остаток в положении 95 представляет собой аспарагиновую кислоту или аланин, аминокислотный остаток в положении 95a представляет собой тирозин или делетирован или аминокислотный остаток в положении 96 представляет собой треонин, где указанные положения соответствуют нумерации по Кабату.

4. Мультиспецифическая антигенсвязывающая молекула по любому из пп. 1-3, в которой первый антигенсвязывающий участок включает вариабельный домен тяжелой цепи и вариабельный домен легкой цепи, причем вариабельный домен тяжелой цепи включает:

1) HVR-H1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 168, HVR-H2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169, и HVR-H3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 170 (QH01);

2) HVR-H1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171, HVR-H2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 172, и HVR-H3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173 (QH02);

3) HVR-H1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 174, HVR-H2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175, и HVR-H3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 176 (QH03);

4) HVR-H1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177, HVR-H2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 178, и HVR-H3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179 (QH04);

5) HVR-H1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 180, HVR-H2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181, и HVR-H3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 182 (QH06); или

6) HVR-H1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183, HVR-H2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 184, и HVR-H3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185 (QH07); и

содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 281 (JL09);

10) HVR-L1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 282, HVR-L2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 283, и HVR-L3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 284 (JL10); или

11) HVR-L1, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285, HVR-L2, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 286, и HVR-L3, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287 (JL11).

5. Мультиспецифическая антигенсвязывающая молекула по п. 1, в которой первый антигенсвязывающий участок содержит переменный домен тяжелой цепи SEQ ID NO: 45 (Q499) и переменный домен легкой цепи SEQ ID NO: 13 (QNK131), и второй антигенсвязывающий участок содержит переменный домен тяжелой цепи SEQ ID NO: 46 (J327) и переменный домен легкой цепи SEQ ID NO: 31 (JNL095),

причем один или более аминокислотных остатков замещены другими аминокислотами, делетированы или встроены по крайней мере в одном из переменных доменов тяжелой или легкой цепей.

6. Мультиспецифическая антигенсвязывающая молекула по п. 5, в которой по крайней мере один аминокислотный остаток, выбранный из аминокислотных остатков в положениях 31, 34, 39, 97, 98, 100, 100a, 100b и 100e в соответствии с нумерацией по Кабату, замещен другим аминокислотным остатком или делетирован в переменном домене тяжелой цепи первого антигенсвязывающего участка;

по крайней мере один аминокислотный остаток, выбранный из аминокислотных остатков в положениях 26, 27, 30, 31, 32, 38, 45, 53, 55, 60, 70, 76, 79, 80, 83, 85, 92, 93, 95 и 96 в соответствии с нумерацией по Кабату, замещен другим аминокислотным остатком или встроены в переменном домене легкой цепи первого антигенсвязывающего участка;

по крайней мере один аминокислотный остаток, выбранный из аминокислотных остатков в положениях 28, 31, 39, 51, 56, 57, 59, 61, 62, 65, 67, 73, 82b и 102 в соответствии с нумерацией по Кабату, замещен другим аминокислотным остатком в переменном домене тяжелой цепи второго антигенсвязывающего участка и

по крайней мере один аминокислотный остаток, выбранный из аминокислотных остатков в положениях 3, 8, 15, 24, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 38, 48, 49, 50, 79, 92, 94, 95, 95a и 96 в соответствии с нумерацией по Кабату, замещен другим аминокислотным остатком или делетирован в переменном домене легкой цепи второго антигенсвязывающего участка.

7. Мультиспецифическая антигенсвязывающая молекула по любому из пп. 5 или 6, в которой:

в переменном домене тяжелой цепи первого антигенсвязывающего участка аминокислотный остаток в положении 31 представляет собой гистидин, аминокислотный остаток в положении 34 представляет собой аланин, аминокислотный остаток в положении 39 представляет собой глутаминовую кислоту, аминокислотный остаток в положении 97 представляет собой аспарагиновую кислоту, аминокислотный остаток в положении 98 представляет собой серин, аминокислотный остаток в положении 100 представляет собой аспарагиновую кислоту или глутаминовую кислоту, аминокислотный остаток в положении 100a представляет собой аспарагиновую кислоту или делетирован, аминокислотный остаток в положении 100b представляет собой аланин или гистидин или аминокислотный остаток в положении 100e представляет собой гистидин или изолейцин, где указанные положения соответствуют нумерации по Кабату;

в переменном домене легкой цепи первого антигенсвязывающего участка аминокислотный остаток в положении 26 представляет собой треонин,

аминокислотный остаток в положении 27 представляет собой аргинин, аминокислотный остаток в положении 30 представляет собой аргинин, аминокислотный

аминокислотный остаток в положении 95а представляет собой тирозин или делетирован или аминокислотный остаток в положении 96 представляет собой треонин, где указанные положения соответствуют нумерации по Кабату.

8. Мультиспецифическая антигенсвязывающая молекула по любому из пп. 1-7, в которой

первый антигенсвязывающий участок содержит: переменный домен тяжелой цепи (QH), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59 или SEQ ID NO: 60, и

переменный домен легкой цепи (QL), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61 SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 71 или SEQ ID NO: 72; и

второй антигенсвязывающий участок содержит переменный домен тяжелой цепи (JH), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, или SEQ ID NO: 83, и

переменный домен легкой цепи (JL), содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 93 или SEQ ID NO: 94.

9. Мультиспецифическая антигенсвязывающая молекула по любому из пп. 1-8, в которой первый антигенсвязывающий участок содержит константные домены, содержащие аминокислотные последовательности (1) и (2), указанные ниже, и второй антигенсвязывающий участок содержит константные домены, содержащие аминокислотные последовательности (1) и (2), указанные ниже, которые отличаются от константных участков первого антигенсвязывающего участка:

(1) SEQ ID NO: 119 относится к константному участку тяжелой цепи и SEQ ID NO: 100 относится к константному участку легкой цепи;

(2) SEQ ID NO: 118 относится к константному участку тяжелой цепи и SEQ ID NO: 102 относится к константному участку легкой цепи.

10. Мультиспецифическая антигенсвязывающая молекула по любому из пп. 1-9, которая представляет собой мультиспецифическое антитело или биспецифическое антитело.

11. Биспецифическое антитело, содержащее тяжелую цепь первого антитела и легкую цепь первого антитела, которые связываются с коагулирующим фактором крови IX и/или активированным коагулирующим фактором крови IX,

и тяжелую цепь второго антитела и легкую цепь второго антитела, которые связываются с коагулирующим фактором крови X, причем биспецифическое антитело представляет собой любое из антител от (а) до (ц), как указано ниже:

(а) биспецифическое антитело, содержащее тяжелую цепь первого антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 120, легкую цепь первого антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 126, тяжелую цепь второго антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, и легкую цепь второго антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149 (QH01/QL21//JH01/JL01);

(б) биспецифическое антитело, содержащее тяжелую цепь первого антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121, легкую цепь первого антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127, тяжелую цепь второго антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 138, и легкую цепь второго антитела, содержащую аминокислотную последовательность

цепь второго антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147, и легкую цепь второго антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 158 (QH06/QL30//JH10/JL10);

(ф) биспецифическое антитело, содержащее тяжелую цепь первого антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125, легкую цепь первого антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137, тяжелую цепь второго антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 148, и легкую цепь второго антитела, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159 (QH07/QL33//JH11/JL11);

(х) биспецифическое антитело, которое связывается с эпитопами, идентичными эпитопам коагулирующего фактора крови IX и/или активированного коагулирующего фактора крови IX, и эпитопу коагулирующего фактора крови X, которые распознаются любым антителом из антител от (а) до (ф);

(ц) биспецифическое антитело, которое конкурирует за связывание с эпитопами коагулирующего фактора крови IX и/или активированного коагулирующего фактора крови IX, и эпитопом коагулирующего фактора крови X, которые распознаются любым антителом из антител от (а) до (ф).

12. Антигенсвязывающая молекула, в которой регулируется ассоциация между тяжелой цепью и легкой цепью, причем один, или два, или более наборов аминокислотных остатков, выбранных из группы, содержащей наборы от (а) до (в), как показано ниже, в тяжелой цепи и в легкой цепи указанной антигенсвязывающей молекулы представляют собой аминокислотные остатки, которые электростатически отталкиваются друг от друга:

(а) аминокислотный остаток в константном домене тяжелой цепи (СН1) в положении 175 согласно нумерации EU и аминокислотный остаток в константном домене легкой цепи (СL) в положении 180 согласно нумерации по Кабату;

(б) аминокислотный остаток в СН1 в положении 175 согласно нумерации EU и аминокислотный остаток в СL в положении 131 согласно нумерации по Кабату;

(в) аминокислотные остатки в СН1 в положениях 147 и 175 согласно нумерации EU и аминокислотные остатки в СL в положениях 131 и 180 согласно нумерации по Кабату.

13. Антигенсвязывающая молекула по п. 12, в которой также два или более двух аминокислотных остатков, которые формируют интерфейс между переменным доменом тяжелой цепи и переменным доменом легкой цепи, представляют собой аминокислотные остатки, которые электростатически отталкиваются друг от друга.

14. Антигенсвязывающая молекула по п. 13, в которой аминокислотные остатки, которые электростатически отталкиваются друг от друга, представляют собой один или два набора аминокислотных остатков, выбранных из группы, содержащей наборы аминокислотных остатков от (а) до (б), как показано ниже:

(а) аминокислотный остаток в переменном домене тяжелой цепи в положении 39 согласно нумерации по Кабату и аминокислотный остаток в переменном домене легкой цепи в положении 38 согласно нумерации по Кабату;

(б) аминокислотный остаток в переменном домене тяжелой цепи в положении 45 согласно нумерации по Кабату и аминокислотный остаток в переменном домене легкой цепи в положении 44 согласно нумерации по Кабату.

15. Антигенсвязывающая молекула по любому из пп. 12-14, в которой аминокислотные остатки, которые электростатически отталкиваются друг от друга, выбраны из аминокислотных остатков, включенных в наборы (X) или (Y), как показано ниже:

(X) глутаминовая кислота (E) и аспарагиновая кислота (D);

(Y) лизин (K), аргинин (R) и гистидин (H).

16. Антигенсвязывающая молекула по любому из пп. 12-15, представляющая собой биспецифическое антитело.

17. Способ получения антигенсвязывающей молекулы, в которой регулируется ассоциация между тяжелой цепью и легкой цепью, включающий осуществление стадий от (1) до (3), приведенных ниже:

(1) модификация нуклеиновой кислоты (кислот), кодирующей константный домен тяжелой цепи (СН1) и константный домен легкой цепи (СL) таким образом, что один набор, или два, или более наборов аминокислотных остатков, выбранных из группы, содержащей наборы аминокислотных остатков от (а) до (в), как показано ниже, электростатически отталкиваются друг от друга:

(а) аминокислотный остаток в СН1 в положении 175 согласно нумерации EU и аминокислотный остаток в СL в положении 180 согласно нумерации по Кабату;

(б) аминокислотный остаток в СН1 в положении 175 согласно нумерации EU и аминокислотный остаток в СL в положении 131 согласно нумерации по Кабату;

(в) аминокислотные остатки в СН1 в положениях 147 и 175 согласно нумерации EU и аминокислотные остатки в СL в положениях 131 и 180 согласно нумерации по Кабату;

(2) введение модифицированной нуклеиновой кислоты (кислот) в клетку-хозяин и культивирование клетки-хозяина в условиях, обеспечивающих экспрессию указанной нуклеиновой кислоты (кислот);

(3) выделение антигенсвязывающей молекулы из культуры клеток-хозяев.

18. Способ регулирования ассоциации между тяжелой цепью и легкой цепью в антигенсвязывающей молекуле, включающий модификацию нуклеиновой кислоты таким образом, что один набор, или два, или более наборов аминокислотных остатков, выбранных из группы, содержащей наборы аминокислотных остатков от (а) до (в), как показано ниже, электростатически отталкиваются друг от друга:

(а) аминокислотный остаток в СН1 в положении 175 согласно нумерации EU и аминокислотный остаток в СL в положении 180 согласно нумерации по Кабату;

(б) аминокислотный остаток в СН1 в положении 175 согласно нумерации EU и аминокислотный остаток в СL в положении 131 согласно нумерации по Кабату;

(в) аминокислотные остатки в СН1 в положениях 147 и 175 согласно нумерации EU и аминокислотные остатки в СL в положениях 131 и 180 согласно нумерации по Кабату.

19. Изолированная нуклеиновая кислота, кодирующая мультиспецифическую антигенсвязывающую молекулу по любому из пп. 1-9, мультиспецифическое антитело по п. 10, биспецифическое антитело по любому из пп. 10, 11 или 16 или антигенсвязывающую молекулу по любому из пп. 12-15.

20. Клетка-хозяин, содержащая нуклеиновую кислоту по п. 19.

21. Способ получения мультиспецифической антигенсвязывающей молекулы, мультиспецифического антитела, биспецифического антитела или антигенсвязывающей молекулы, включающий культивирование клетки-хозяина по п. 20 в условиях, обеспечивающих продуцирование мультиспецифической антигенсвязывающей молекулы, мультиспецифического антитела, биспецифического антитела или антигенсвязывающей молекулы.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая мультиспецифическую антигенсвязывающую молекулу по любому из пп. 1-9, мультиспецифическое антитело по п. 10, биспецифическое антитело по любому из пп. 10, 11 или 16, или антигенсвязывающую молекулу по любому из пп. 12-15 и фармацевтически приемлемый носитель;

23. Фармацевтическая композиция по п. 22, предназначенная для применения для профилактики и/или лечения кровотечения, заболевания, в которое вовлечено кровотечение, или заболевания, вызываемого кровотечением.

24. Фармацевтическая композиция по п. 23, где кровотечение, заболевание, в которое вовлечено кровотечение, или заболевание, вызываемое кровотечением, представляет собой заболевание, развитие и/или прогрессивное течение которого обусловлено уменьшением или дефицитом активности коагулирующего фактора крови VIII и/или активированного коагулирующего фактора крови VIII.

25. Фармацевтическая композиция по п. 24, где заболевание, развитие и/или прогрессивное течение которого обусловлено уменьшением или дефицитом активности коагулирующего фактора крови VIII и/или активированного коагулирующего фактора крови VIII, представляет собой гемофилию А, заболевание, при котором непредвиденно образуется ингибитор коагулирующего фактора крови VIII и/или активированного коагулирующего фактора крови VIII, приобретенную гемофилию или болезнь Виллебранда.

A 7 7 9 2 1 1 0 2 0 2 R U

R U 2 0 2 0 1 1 2 6 7 7 A