

1. Біспецифічне антитіло, яке специфічно зв'язується з активованим фактором згортання крові IXa та фактором згортання крові X, однак не нейтралізує їх активності, яке містить гіперваріабельні ділянки (CDR), що включають:

(A) амінокислотні послідовності гіперваріабельних ділянок (CDR) Н-ланцюга антитіла до фактора згортання крові IXa одного з наступних (a1) - (a3) та гіперваріабельних ділянок (CDR) L-ланцюга наступного (b1) або (b2) та

(B) амінокислотні послідовності гіперваріабельних ділянок (CDR) Н-ланцюга антитіла до фактора згортання крові X одного з наступних (c1) - (c10) та гіперваріабельних ділянок (CDR) L-ланцюга наступного (d1) або (d2):

(a1) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 14, 15 та 16, відповідно;

(a2) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 18, 19 та 20, відповідно;

(a3) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 86, 87 та 88, відповідно;

(b1) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 L-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 206, 207 та 208, відповідно;

(b2) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 L-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 214, 215 та 216, відповідно;

(c1) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 22, 23 та 24, відповідно;

(c2) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 26, 27 та 28, відповідно;

(c3) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 30, 31 та 32, відповідно;

(c4) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 34, 35 та 36, відповідно;

(c5) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 38, 39 та 40, відповідно;

(c6) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 42, 43 та 44, відповідно;

(c7) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 46, 47 та 48, відповідно;

(c8) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 50, 51 та 52, відповідно;

(c9) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 54, 55 та 56, відповідно;

(c10) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 162, 163 та 164, відповідно;

(d1) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 L-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 210, 211 та 212, відповідно;

(d2) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 L-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 218, 219 та 220, відповідно;

при цьому антитіло має активність фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII.

2. Антитіло за п. 1, яке **відрізняється** тим, що містить:

(a) варіабельну ділянку антитіла до фактора згортання крові IXa, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 13, 17, 85, 205 або 213, та

(b) варіабельну ділянку антитіла до фактора згортання крові X, яка містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 161, 209 або 217.

3. Антитіло за п. 1, яке **відрізняється** тим, що містить варіабельні домени Н-ланцюга та L-ланцюга щодо фактора згортання крові IXa, які містять сукупність з шести послідовностей CDR, вибрану з вказаних нижче (a1) та (a2), та варіабельні домени Н-ланцюга та L-ланцюга

щодо фактора згортання крові X, які містять сукупність з шести послідовностей CDR, вибрану з вказаних нижче (b1) та (b2):

(a1) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 14, 15 та 16, відповідно, та амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 L-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 214, 215 та 216, відповідно;

(a2) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 86, 87 та 88, відповідно, та амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 L-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 206, 207 та 208, відповідно;

(b1) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 22, 23 та 24, відповідно, та амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 L-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 218, 219 та 220, відповідно;

(b2) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 162, 163 та 164, відповідно, та амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 L-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 210, 211 та 212, відповідно.

4. Антитіло за п. 1, яке **відрізняється** тим, що містить:

(A) варіабельні домени Н-ланцюга та L-ланцюга антитіла до фактора згортання крові IXa, які містять сукупність з шести послідовностей CDR, вибрану з (i) та (ii):

(i) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 14, 15 та 16, відповідно, та амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 L-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 214, 215 та 216, відповідно;

(ii) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 86, 87 та 88, відповідно, та амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 L-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 206, 207 та 208, відповідно, та

(B) варіабельні домени антитіла до фактора згортання крові X, які містять амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 161, 209 або 217.

5. Антитіло за п. 1, яке **відрізняється** тим, що містить:

(A) варіабельні домени антитіла до фактора згортання крові IXa, які містять амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 13, 17, 85, 205 або 213, та

(B) варіабельні домени Н-ланцюга та L-ланцюга антитіла до фактора згортання крові X, які містять сукупність з шести послідовностей CDR, вибрану з (i) та (ii):

(i) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 22, 23 та 24, відповідно, та амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 L-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 218, 219 та 220, відповідно;

(ii) амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 Н-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 162, 163 та 164, відповідно, та амінокислотні послідовності CDR 1, 2 та 3 L-ланцюга, описані у послідовностях SEQ ID NO: 210, 211 та 212, відповідно.

6. Антитіло за п. 1, яке **відрізняється** тим, що містить варіабельний домен антитіла до фактора згортання крові IXa, який містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 13, 17, 85, 205 або 213.

7. Біспецифічне антитіло, яке специфічно зв'язується з активованим фактором згортання крові IXa та фактором згортання крові X, однак не нейтралізує їх активності, причому епітопами, з якими воно зв'язується, є ті ж самі епітопи, з якими зв'язується антитіло у відповідності з будь-яким з пп. 1-6.

8. Композиція, яка містить антитіло у відповідності з п. 1 або п. 7 та фармацевтично прийнятний носій.

9. Композиція за п. 8, де згадана композиція - це фармацевтична композиція для профілактики та/або лікування кровотечі, розладу, що супроводжується кровотечею, або розладу, що спричиняється кровотечею.

10. Композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що кровотеча, розлад, що супроводжується кровотечею, або розлад, що спричиняється кровотечею, - це розлад, який виникає та/або прогресує внаслідок зменшення або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII.

11. Композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що згаданий розлад, який виникає та/або прогресує внаслідок зменшення або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII, - це гемофілія А.
12. Композиція за п. 10, яка відрізняється тим, що згаданий розлад, який виникає та/або прогресує внаслідок зменшення або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII, - це розлад, при якому генерується інгібітор фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII.
13. Композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що згаданий розлад, який виникає та/або прогресує внаслідок зменшення або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII, - це набута гемофілія.
14. Композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що згаданий розлад, який виникає та/або прогресує внаслідок зменшення або дефіциту активності фактора згортання крові VIII та/або активованого фактора згортання крові VIII, - це ангіогемофілія.
15. Спосіб профілактики та/або лікування кровотечі, розладу, що супроводжується кровотечею, або розладу, що спричиняється кровотечею, де згаданий спосіб включає етап введення антитіла у відповідності з п. 1 або п. 7 або композиції у відповідності з будь-яким з пп. 8-14.
16. Застосування антитіла у відповідності з п. 1 для приготування композиції для профілактики та/або лікування кровотечі або розладу, що супроводжується кровотечею, або розладу, що спричиняється кровотечею.
17. Застосування антитіла у відповідності з п. 7 для приготування композиції для профілактики та/або лікування кровотечі або розладу, що супроводжується кровотечею, або розладу, що спричиняється кровотечею.
18. Набір, що використовується у способі профілактики та/або лікування розладів у відповідності з п. 15, де згаданий набір містить принаймні антитіло у відповідності з п. 1 або п. 7 або композицію у відповідності з п. 8.
19. Спосіб профілактики та/або лікування кровотечі, розладу, що супроводжується кровотечею, або розладу, що спричиняється кровотечею, де згаданий спосіб включає етап введення антитіла у відповідності з п. 1 або п. 7 або композиції у відповідності з будь-яким з пп. 8-14 у комбінації з фактором згортання крові VIII.
20. Набір, що використовується у способі профілактики та/або лікування кровотечі, розладу, що супроводжується кровотечею, або розладу, що спричиняється кровотечею, у відповідності з п. 19, де згаданий набір містить принаймні антитіло у відповідності з п. 1 або п. 7 або композицію за п. 8, а також фактор згортання крові VIII.