



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019135404, 08.04.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
07.04.2017 CN 201710223992.8

(43) Дата публикации заявки: 07.05.2021 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 07.11.2019(86) Заявка РСТ:  
CN 2018/082157 (08.04.2018)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2018/184593 (11.10.2018)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО  
"Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**СЯМЭНЬ ЮНИВЕРСИТИ (CN),  
ЯН ШЭН ТАН КОМПАНИ, ЛТД. (CN)**

(72) Автор(ы):

**ЛО, Вэньсинь (CN),  
КАН, Цымин (CN),  
ВАН, Ивэнь (CN),  
ЮАНЬ, Цюань (CN),  
ЧЖАН, Тяньин (CN),  
СЯ, Ниншао (CN)**(54) **АНТИТЕЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ГЕПАТИТОМ В И СВЯЗАННЫХ С НЕЙ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

## (57) Формула изобретения

1. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые могут специфически связываться с HBsAg, содержащие

(а) одну или несколько (например, 1, 2 или 3) определяющих комплементарность областей (CDR) варибельной области тяжелой цепи (VH), выбранных из группы, состоящей из:

(i) CDR1 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 18 или последовательность, которая отличается от этих последовательностей одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот);

(ii) CDR2 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 19 или последовательность, которая отличается от этих последовательностей одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот),  
и

(iii) CDR3 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 20 или последовательность, которая отличается от этих последовательностей одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот);

и/или (b) одну или несколько (например, 1, 2 или 3) CDR варибельной области легкой цепи (VL), выбранных из группы, состоящей из:

(iv) CDR1 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 15 или последовательность, которая отличается от этих последовательностей одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот),

(v) CDR2 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 16 или последовательность, которая отличается от этих последовательностей одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот),

и (vi) CDR3 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 17 или последовательность, которая отличается от этих последовательностей одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот).

2. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, содержащие

(a) варибельную область тяжелой цепи (VH), содержащую

(i) CDR2 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 7 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 7 одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот),

(ii) CDR3 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 8 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 8 одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот), и

(iii) CDR1 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: последовательность CDR1 VH, содержащаяся в варибельной области тяжелой цепи любого иммуноглобулина;

и/или (b) варибельную область легкой цепи (VL), содержащую:

(iv) CDR1 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 9 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 9 одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот),

(v) CDR3 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 11 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 11 одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот),

и (vi) CDR2 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: последовательность CDR2 VL, содержащаяся в варибельной области легкой цепи (например, варибельной области легкой цепи κ) любого иммуноглобулина;

предпочтительно, CDR1 VH представляет собой последовательность CDR1 VH, содержащуюся в варибельной области тяжелой цепи иммуноглобулина человека;

предпочтительно, CDR1 VH состоит из последовательности, выбранной из следующих: (a) SEQ ID NO: 6 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 6 одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот); или (b) последовательность CDR1 VH, содержащаяся в аминокислотной последовательности, кодируемой геном тяжелой цепи эмбрионального типа человека;

предпочтительно ген тяжелой цепи эмбрионального типа человека выбран из группы, состоящей из IGHV4-4\*08 и IGHV4-61\*01;

предпочтительно VH содержит: CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 7; CDR3 VH,

A  
4  
0  
4  
5  
4  
0  
4  
A  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
5  
4  
0  
4  
A  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
5  
4  
0  
4  
A

как указано в SEQ ID NO: 8; и CDR1 VH, имеющую следующую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 137 или SEQ ID NO: 138;

предпочтительно CDR2 VL представляет собой последовательность CDR2 VL, содержащуюся в вариабельной области легкой цепи (например, вариабельной области легкой цепи к) иммуноглобулина человека;

предпочтительно CDR2 VL состоит из последовательности, выбранной из следующих: (a) SEQ ID NO: 10 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 10 одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот); или (b) последовательность CDR2 VL, содержащаяся в аминокислотной последовательности, кодируемой геном легкой цепи эмбрионального типа человека;

предпочтительно ген легкой цепи эмбрионального типа человека выбран из группы, состоящей из IGKV1-39\*01 и IGKV1-5\*03;

предпочтительно VL содержит: CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 9; CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 11; и CDR2 VL, имеющую следующую аминокислотную последовательность: SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 139 или SEQ ID NO: 140;

предпочтительно VH антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит: CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 7, CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 8, и CDR1 VH, имеющую следующую аминокислотную последовательность: SEQ ID NO: 6, 137 или 138; и VL антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит: CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 9, CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 11, и CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность: SEQ ID NO: 10, 139 или 140.

3. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.2, содержащие

(i) CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 7; CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 8; и CDR1 VH, состоящую из последовательности, выбранной из следующих: последовательность CDR1 VH, содержащаяся в вариабельной области тяжелой цепи любого иммуноглобулина (например, SEQ ID NO: 6, 137 или 138); и CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 9, CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 11, и CDR2 VL, как указано в SEQ ID NO: 10; или

(ii) CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 7; CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 8; и CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 6; и CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 9, CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 11, и CDR2 VL, состоящая из последовательности, выбранной из следующих: последовательность (например, SEQ ID NO: 10, 139 или 140) CDR2 VL, содержащаяся в вариабельной области легкой цепи (например, вариабельной области легкой цепи к) любого иммуноглобулина;

предпочтительно CDR1 VH представляет собой последовательность CDR1 VH, содержащуюся в вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина человека;

предпочтительно CDR2 VL представляет собой последовательность CDR2 VL, содержащуюся в вариабельной области легкой цепи (например, вариабельной области легкой цепи к) иммуноглобулина человека;

предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит

(1) CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 6, CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 7, и CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 8; и, CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 9, CDR2 VL, как указано в SEQ ID NO: 10, и CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 11;

(2) CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 137, CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 7, и CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 8; и CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 9, CDR2 VL, как указано в SEQ ID NO: 10, и CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 11;

(3) CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 138, CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 7, и CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 8; и, CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 9, CDR2 VL, как указано в SEQ ID NO: 10, и CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 11;

(4) CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 6, CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 7, и CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 8; и, CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 9, CDR2 VL, как указано в SEQ ID NO: 139, и CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 11; или

(5) CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 6, CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 7, и CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 8; и, CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 9, CDR2 VL, как указано в SEQ ID NO: 140, и CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 11.

4. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, содержащие

(a) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую

(i) CDR1 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 12 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 12 одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот),

(ii) CDR3 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 14 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 14 одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот), и

(iii) CDR2 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: последовательность CDR2 VH, содержащаяся в переменной области тяжелой цепи любого иммуноглобулина;

и/или (b) переменную область легкой цепи (VL), содержащую:

(iv) CDR1 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 15 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 15 одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот),

(v) CDR3 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 17 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 17 одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот),

и (vi) CDR2 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: последовательность CDR2 VL, содержащаяся в переменной области легкой цепи (например, переменной области легкой цепи  $\kappa$ ) любого иммуноглобулина;

предпочтительно CDR2 VH представляет собой последовательность CDR2 VH, содержащуюся в переменной области тяжелой цепи иммуноглобулина человека;

предпочтительно CDR2 VH состоит из последовательности, выбранной из следующих:

(a) SEQ ID NO: 13 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 13 одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 заменами, делециями или вставками аминокислот); или (b) последовательность CDR2 VH, содержащаяся в аминокислотной последовательности, кодируемой геном тяжелой цепи эмбрионального типа человека;

предпочтительно ген тяжелой цепи эмбрионального типа человека выбран из группы, состоящей из IGHV4-30-4\*07 и IGHV4-4\*01;

предпочтительно VH содержит: (a) CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 12; CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 14; и CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 142;

предпочтительно CDR2 VL представляет собой последовательность CDR2 VL, содержащуюся в переменной области легкой цепи иммуноглобулина человека;

предпочтительно CDR2 VL состоит из последовательности, выбранной из следующих:

(a) SEQ ID NO: 16 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 16 одной или несколькими заменами, делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или

А  
4  
0  
4  
5  
1  
9  
1  
0  
2  
R  
U

RU  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
5  
4  
0  
4  
A

3 заменами, делециями или вставками аминокислот); или (b) последовательность CDR2 VL, содержащаяся в аминокислотной последовательности, кодируемой геном легкой цепи эмбрионального типа человека;

предпочтительно ген легкой цепи эмбрионального типа человека выбран из группы, состоящей из IGKV2–28\*01 и IGKV3–15\*01;

предпочтительно VL содержит: CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 15; CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 17; и CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 143 и SEQ ID NO: 144;

предпочтительно VH антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит: CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 12, CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 14, и CDR2 VH, имеющую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 141 и SEQ ID NO: 142; и VL антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит: CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 15, CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 17, и CDR2 VL, имеющую аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 143 и SEQ ID NO: 144.

5. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.4, содержащие

(i) CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 12, CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 14, и CDR2 VH, состоящую из последовательности, выбранной из следующих: последовательность CDR2 VH, содержащаяся в вариательной области тяжелой цепи любого иммуноглобулина (например, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 141 или SEQ ID NO: 142); и CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 15, CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 17, и CDR2 VL, как указано в SEQ ID NO: 16; или

(ii) CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 12; CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 14; и CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 13; и CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 15, CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 17, и CDR2 VL, состоящую из последовательности, выбранной из следующих: последовательность CDR2 VL, содержащаяся в вариательной области легкой цепи любого иммуноглобулина (например, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 143 или SEQ ID NO: 144);

предпочтительно CDR2 VH представляет собой последовательность CDR2 VH, содержащуюся в вариательной области тяжелой цепи иммуноглобулина человека;

предпочтительно CDR2 VL представляет собой последовательность CDR2 VL, содержащуюся в вариательной области легкой цепи (например, вариательной области легкой цепи к) иммуноглобулина человека;

предпочтительно, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит

(1) CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 12, CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 13, и CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 14; и CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 15, CDR2 VL, как указано в SEQ ID NO: 16, и CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 17;

(2) CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 12, CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 141, и CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 14; и CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 15, CDR2 VL, как указано в SEQ ID NO: 16, и CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 17;

(3) CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 12, CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 142, и CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 14; и CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 15, CDR2 VL, как указано в SEQ ID NO: 16, и CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 17;

(4) CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 12, CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 13, и CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 14; и CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 15, CDR2 VL, как указано в SEQ ID NO: 143, и CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 17; или

(5) CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 12, CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 13, и CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 14; и CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 15,

А  
4  
0  
4  
5  
4  
0  
4  
А  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
5  
4  
0  
4  
А  
R  
U

RU  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
5  
4  
0  
4  
А

CDR2 VL, как указано в SEQ ID NO: 144, и CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 17.

6. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по п.1, содержащие

(a) переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую

(i) CDR1 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 18 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 18 одной или несколькими заменами делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 замены делециями или вставками аминокислот);

(ii) CDR2 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 19 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 19 одной или несколькими заменами делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 замены делециями или вставками аминокислот), и

(iii) CDR3 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 20 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 20 одной или несколькими заменами делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 замены делециями или вставками аминокислот);

и/или (b) переменную область легкой цепи (VL), содержащую

(iv) CDR1 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 15 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 15 одной или несколькими заменами делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 замены делециями или вставками аминокислот),

(v) CDR2 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 16 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 16 одной или несколькими заменами делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 замены делециями или вставками аминокислот),

и (vi) CDR3 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 17 или последовательность, которая отличается от SEQ ID NO: 17 одной или несколькими заменами делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2 или 3 замены делециями или вставками аминокислот);

предпочтительно VH антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит: CDR1 VH, как указано в SEQ ID NO: 18, CDR2 VH, как указано в SEQ ID NO: 19, и CDR3 VH, как указано в SEQ ID NO: 20; и VL антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит: CDR1 VL, как указано в SEQ ID NO: 15, CDR2 VL, как указано в SEQ ID NO: 16, и CDR3 VL, как указано в SEQ ID NO: 17.

7. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–6, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются гуманизированными;

предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеют степень гуманизации по меньшей мере 89%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97% или по меньшей мере 98%;

предпочтительно область не CDR антитела или его антигенсвязывающего фрагмента содержит не более 19, не более 15, не более 14, не более 13, не более 12, не более 11, не более 10, не более 9, не более 8, не более 7, не более 6, не более 5, не более 4 или не более 3 аминокислотных остатков не человека (например, яванского макака).

8. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–7, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит каркасную область (FR);

предпочтительно, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит

(a) одну или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) каркасных областей (FR) переменной области тяжелой цепи (VH), выбранных из следующих:

(i) FR1 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ

A  
4  
0  
4  
5  
4  
0  
4  
A  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
5  
4  
0  
4  
A  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
5  
4  
0  
4  
A

ID NO: 21, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 50 или последовательность, которая отличается от этих последовательностей одной или несколькими заменами делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2, 3 или 4 заменами делециями или вставками аминокислот);

(ii) FR2 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 51 или последовательность, которая отличается от этих последовательностей одной или несколькими заменами делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2, 3 или 4 заменами делециями или вставками аминокислот);

(iii) FR3 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 52 или последовательность, которая отличается от этих последовательностей одной или несколькими заменами делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2, 3 или 4 заменами делециями или вставками аминокислот);

и (iv) FR4 VH, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 53 или последовательность, которая отличается от этих последовательностей одной или несколькими заменами делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2, 3 или 4 заменами делециями или вставками аминокислот);

и/или (b) одну или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) каркасных областей (FR) варибельной области легкой цепи, выбранных из следующих:

(v) FR1 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 54 или последовательность, которая отличается от этих последовательностей одной или несколькими заменами делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2, 3 или 4 заменами делециями или вставками аминокислот);

(vi) FR2 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 55 или последовательность, которая отличается от этих последовательностей одной или несколькими заменами делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2, 3 или 4 заменами делециями или вставками аминокислот);

(vii) FR3 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 56 или последовательность, которая отличается от этих последовательностей одной или несколькими заменами делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2, 3 или 4 заменами делециями или вставками аминокислот);

и (viii) FR4 VL, которая состоит из последовательности, выбранной из следующих: SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 36 или последовательность, которая отличается от этих последовательностей одной или несколькими заменами делециями или вставками аминокислот (например, 1, 2, 3 или 4 заменами делециями или вставками аминокислот);

предпочтительно, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит

(a) каркасную область тяжелой цепи которая обладает идентичностью последовательности по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% по сравнению с каркасной областью тяжелой цепи, содержащейся в варибельной области тяжелой цепи, выбранной из следующих: варибельные области тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO: 1, 3, 5, 57, 59, 157, 158, 163 и 164;

и/или (b) каркасную область легкой цепи, которая обладает идентичностью

A  
4  
0  
4  
5  
4  
0  
4  
A  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
5  
4  
0  
4  
A  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
5  
4  
0  
4  
A

последовательности по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% по сравнению с каркасной областью легкой цепи, содержащейся в вариабельной области легкой цепи, выбранной из следующих: вариабельная область легкой цепи, как указано в любой из SEQ ID NO: 2, 4, 58, 60, 159, 160, 165 и 166;

предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит:

(а) четыре FR, содержащихся в вариабельной области тяжелой цепи, выбранной из следующих:

вариабельная область тяжелой цепи, как указано в любой из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 57, 59, 157, 158, 163 и 164;

и/или (б) четыре FR, содержащихся в вариабельной области легкой цепи, выбранной из следующих:

вариабельная область легкой цепи, как указано в любой из SEQ ID NO: 2, 4, 58, 60, 159, 160, 165 и 166.

9. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–8, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент дополнительно содержит каркасную область иммуноглобулина человека (например, каркасная область, содержащаяся в аминокислотной последовательности, кодируемой геном антитела эмбрионального типа человека), причем каркасная область обязательно содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) обратных мутаций с остатков человека на остатки яванского макака;

предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: каркасную область тяжелой цепи, содержащуюся в аминокислотной последовательности, кодируемой геном тяжелой цепи эмбрионального типа человека, и/или каркасную область легкой цепи, содержащуюся в аминокислотной последовательности, кодируемой геном легкой цепи эмбрионального типа человека;

предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: каркасную область тяжелой цепи, содержащуюся в аминокислотной последовательности, кодируемой IGHV4–4\*08, и каркасную область легкой цепи, содержащуюся в аминокислотной последовательности, кодируемой IGKV1–39\*01, причем каркасная область тяжелой цепи и/или каркасная область легкой цепи обязательно содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) обратных мутаций с остатков человека на остатки яванского макака;

предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит: каркасную область тяжелой цепи, содержащуюся в аминокислотной последовательности, кодируемой IGHV4–4\*02, и каркасную область легкой цепи, содержащуюся в аминокислотной последовательности, кодируемой IGKV4–1\*01, причем каркасная область тяжелой цепи и/или каркасная область легкой цепи обязательно содержит одну или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) обратных мутаций с остатков человека на остатки яванского макака.

10. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–9, где аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента обладает идентичностью последовательности по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% по сравнению с аминокислотной последовательностью вариабельной области тяжелой цепи, выбранной из группы, состоящей из: вариабельных

A  
4  
0  
4  
5  
4  
0  
4  
A  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
5  
4  
0  
4  
A  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
5  
4  
0  
4  
A



областей тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO: 1, 3, 5, 57, 59, 157, 158, 163 и 164;

предпочтительно вариабельная область тяжелой цепи антителя или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой вариабельную область тяжелой цепи, как указано в любой из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 57, 59, 157, 158, 163 и 164.

11. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–10, где аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи антителя или его антигенсвязывающего фрагмента обладает идентичностью последовательности по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% по сравнению с аминокислотной последовательностью вариабельной области легкой цепи, выбранной из группы, состоящей из: вариабельной области легкой цепи, как указано в любой из SEQ ID NO: 2, 4, 58, 60, 159, 160, 165 и 166;

предпочтительно вариабельная область легкой цепи антителя или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой вариабельную область легкой цепи, как указано в любой из SEQ ID NO: 2, 4, 58, 60, 159, 160, 165 и 166.

12. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–11, где аминокислотная последовательность вариабельной области тяжелой цепи антителя или его антигенсвязывающего фрагмента обладает идентичностью последовательности по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, или 100% по сравнению с аминокислотной последовательностью вариабельной области тяжелой цепи, выбранной из группы, состоящей из: вариабельных областей тяжелой цепи, как указано в SEQ ID NO: 1, 3, 5, 57, 59, 157, 158, 163 и 164; предпочтительно вариабельная область тяжелой цепи антителя или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой вариабельную область тяжелой цепи, как указано в любой из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 57, 59, 157, 158, 163 и 164,

и где аминокислотная последовательность вариабельной области легкой цепи антителя или его антигенсвязывающего фрагмента обладает идентичностью последовательности по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 91%, по меньшей мере 92%, по меньшей мере 93%, по меньшей мере 94%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99% или 100% по сравнению с аминокислотной последовательностью вариабельной области легкой цепи, выбранной из группы, состоящей из: вариабельной области легкой цепи, как указано в любой из SEQ ID NO: 2, 4, 58, 60, 159, 160, 165 и 166;

предпочтительно вариабельная область легкой цепи антителя или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой вариабельную область легкой цепи, как указано в любой из SEQ ID NO: 2, 4, 58, 60, 159, 160, 165 и 166.

13. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–12, где (а) вариабельная область тяжелой цепи антителя или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой вариабельную область тяжелой цепи, как указано в любой из SEQ ID NO: 1, 57, 157 и 158; и вариабельная область легкой цепи антителя или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой вариабельную область легкой цепи, как указано в любой из SEQ ID NO: 2, 58, 159 и 160; или

(b) вариабельная область тяжелой цепи антителя или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой вариабельную область тяжелой цепи, как указано в любой из SEQ ID NO: 3, 59, 163 и 164; и вариабельная область легкой цепи антителя или его антигенсвязывающего фрагмента представляет собой вариабельную область легкой

A  
4  
0  
4  
5  
4  
0  
4  
A  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
5  
4  
0  
4  
A  
R  
U

R  
U  
2  
0  
1  
9  
1  
3  
5  
4  
0  
4  
A

цепи, как указано в любой из SEQ ID NO: 4, 60, 165 и 166.

14. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–13, где антитело содержит

- (1) VH, как указано в SEQ ID NO: 1 и VL, как указано в SEQ ID NO: 2;
- (2) VH, как указано в SEQ ID NO: 3 и VL, как указано в SEQ ID NO: 4;
- (3) VH, как указано в SEQ ID NO: 5 и VL, как указано в SEQ ID NO: 4;
- (4) VH, как указано в SEQ ID NO: 57 и VL, как указано в SEQ ID NO: 58;
- (5) VH, как указано в SEQ ID NO: 59 и VL, как указано в SEQ ID NO: 60;
- (6) VH, как указано в SEQ ID NO: 157 и VL, как указано в SEQ ID NO: 58;
- (7) VH, как указано в SEQ ID NO: 158 и VL, как указано в SEQ ID NO: 58;
- (8) VH, как указано в SEQ ID NO: 57 и VL, как указано в SEQ ID NO: 159;
- (9) VH, как указано в SEQ ID NO: 57 и VL, как указано в SEQ ID NO: 160;
- (10) VH, как указано в SEQ ID NO: 163 и VL, как указано в SEQ ID NO: 60;
- (11) VH, как указано в SEQ ID NO: 164 и VL, как указано в SEQ ID NO: 60;
- (12) VH, как указано в SEQ ID NO: 59 и VL, как указано в SEQ ID NO: 165;
- или (13) VH, как указано в SEQ ID NO: 59 и VL, как указано в SEQ ID NO: 166.

15. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–14, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент выбраны из группы, состоящей из scFv, Fab, Fab', (Fab')<sub>2</sub>, Fv-фрагмента, диантитела, биспецифического антитела, мультиспецифического антитела, химерного антитела и гуманизированного антитела; предпочтительно антитело представляет собой химерное антитело или гуманизированное антитело.

16. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–15, где антитело представляет собой антитело класса IgG (например, класса IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4).

17. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–16, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент может специфически связываться с HBsAg, нейтрализовать вирулентность HBV и/или снижать сывороточный уровень ДНК HBV и/или HBsAg у индивидуума.

18. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–17, где антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются мечеными; предпочтительно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент мечены поддающейся обнаружению меткой, такой как радиоизотоп, флуоресцентное вещество, люминесцентное вещество, хромофорное вещество или фермент (например, пероксидаза хрена).

19. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–18, или его переменную область тяжелой цепи и/или переменную область легкой цепи.

20. Вектор, содержащий выделенную молекулу нуклеиновой кислоты по п.19; предпочтительно вектор представляет собой клонирующий вектор или экспрессирующий вектор.

21. Клетка-хозяин, содержащая выделенную молекулу нуклеиновой кислоты по п.19 или вектор по п.20.

22. Способ получения антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1–18, включающий: культивирование клетки-хозяина по п.21 в условиях, которые позволяют экспрессию антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, и выделение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента из культуры культивируемой клетки-хозяина.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–18 и фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

24. Применение антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1–18 или фармацевтической композиции по п.23 для изготовления лекарственного средства, где лекарственное средство используют для предупреждения или лечения инфекции HBV или заболевания, ассоциированного с инфекцией HBV (например, гепатит В) у индивидуума (например, человека), для нейтрализации вирулентности HBV *in vitro* или у индивидуума (например, человека), и/или для снижения сывороточного уровня ДНК HBV и/или HBsAg у индивидуума (например, человека).

25. Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент по любому из пп.1–18 или фармацевтическая композиция по п.23 для применения для предупреждения или лечения инфекции HBV или заболевания, ассоциированного с инфекцией HBV (например, гепатит В) у индивидуума (например, человека), для применения для нейтрализации вирулентности HBV *in vitro* или у индивидуума (например, человека) и/или для применения для снижения сывороточного уровня ДНК HBV и/или HBsAg у индивидуума (например, человека).

26. Способ предупреждения или лечения инфекции HBV или заболевания, ассоциированного с инфекцией HBV (например, гепатита В) у индивидуума (например, человека), нейтрализации вирулентности HBV у индивидуума (например, человека), и/или снижения сывороточного уровня ДНК HBV и/или HBsAg у индивидуума (например, человека), причем способ включает введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества антитела или его антигенсвязывающего фрагмента по любому из пп.1–18 или фармацевтической композиции по п.23.

RU 2019135404 A

RU 2019135404 A