

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292729 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.14

(51) Int. Cl. C07K 16/24 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.16

(54) АНТИТЕЛА ПРОТИВ ХЕМОКИНОВ PAN-ELR+ CXС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
РЕСПИРАТОРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 63/015,308

(32) 2020.04.24

(33) US

(86) PCT/US2021/027776

(87) WO 2021/216374 2021.10.28

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Патель Дипак, Уитчер Деррик Р.,
Вудман Майкл Э. (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Гизатуллина Е.М.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.,
Джермакян Р.В., Строкова О.В.,
Христофоров А.А. (RU)

(57) В изобретении представлены способы и применения антител, которые связывают все семь человеческих хемокинов ELR+ CXС с высокой аффинностью, для предотвращения и/или лечения респираторных заболеваний, например острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Настоящее изобретение также относится к дозам и режимам дозирования для способов и применений антител, которые связывают все семь человеческих хемокинов ELR+ CXС с высокой аффинностью, для предотвращения и/или лечения респираторных заболеваний, например ОРДС.

A1

202292729

202292729

A1

АНТИТЕЛА ПРОТИВ ХЕМОКИНОВ PAN-ELR+ CXС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам и применениям антител против хемокинов ELR+ CXС для предотвращения и/или лечения респираторных заболеваний, например, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС, ARDS). Настоящее изобретение также относится к дозам и режимам дозирования для способов и применений антител против хемокинов ELR+ CXС для предотвращения и/или лечения респираторных заболеваний, например ОРДС.

Хемокины ELR+ CXС (называемые так, потому что все члены этого семейства хемокинов содержат аминокислотный мотив E-L-R, непосредственно примыкающий к их мотиву CXС) играют важную роль в различных механизмах патогенеза, включая миграцию нейтрофилов к участкам воспаления и ангиогенез. Нейтрофилы вносят вклад в патогенез нескольких острых и хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

Хемокины делятся на четыре подсемейства: CXС, CC, (X)C и CX3C. В хемокинах CXС первые два цистеина разделены одной аминокислотой («мотив CXС»). Хемокины ELR+ CXС являются лигандами для хемокиновых рецепторов CXCR1 и/или CXCR2, которые представляют собой сопряженные с G-белком рецепторы, относящиеся к типу рецепторов, содержащих семь трансмембранных доменов, которые специфически связывают хемокины ELR+ CXС. Указанные семь человеческих хемокинов ELR+ CXС представляют собой человеческий связанный с ростом онкоген («Gro»)-альфа (также известный как CXCL1), человеческий Gro-бета (также известный как CXCL2), человеческий Gro-гамма (также известный как CXCL3), человеческий ENA-78 (также известный как человеческий CXCL5, или эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид-78), человеческий GCP-2 (также известный как человеческий CXCL6 или гранулоцитарный хемотаксический белок-2), человеческий NAP-2 (также известный как человеческий CXCL7 или нейтрофил-активирующий белок-2,) и человеческий IL-8 (также известный как человеческий CXCL8 или интерлейкин-8,). Все хемокины ELR+ CXС связываются с рецептором CXCR2; кроме того, некоторые хемокины ELR+ CXС связываются с обоими рецепторами CXCR1 и CXCR2 (т. е. CXCL6 и CXCL8), все из которых вносят вклад в избыточность путей активации.

Нейтрализация всех семи хемокинов ELR+ CXС может повлиять на способность клеток CXCR1+ или CXCR2+ мигрировать к участкам воспаления.

Антитела, которые связывают и нейтрализуют все семь человеческих хемокинов ELR+ CXC, были описаны ранее, например, в WO 2014149733, EP 2970447B1, US 9290570.

Учитывая их способность связывать и нейтрализовать все семь человеческих хемокинов ELR+ CXC, эти антитела обладают преимуществами перед монотерапевтическими

5 средствами, нацеленными на отдельные человеческие хемокины ELR+ CXC, и комбинированными терапевтическими средствами, нацеленными на несколько человеческих хемокинов ELR+ CXC. Одним из таких антител, которые связывают все семь человеческих хемокинов ELR+ CXC, является Антитело 1, которое содержит области, определяющие комплементарность, легкой цепи («LCDR»), — LCDR1, LCDR2, LCDR3 — и области, определяющие комплементарность тяжелой цепи («HCDR»), — HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11, и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12. Антитело 1 15 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. Антитело 1 содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3. Было показано, что Антитело 1 связывает эпитоп, который является общим для всех семи человеческих хемокинов ELR+ CXC, и нейтрализует активность всех семи человеческих хемокинов ELR+ CXC. За счет связывания со всеми семью хемокинами ELR+ CXC могут быть заблокированы сигнальные пути как рецептора CXCR1, так и рецептора CXCR2, что может привести к более эффективному ингибированию миграции нейтрофилов.

25 ОРДС — это жизнеугрожающее респираторное заболевание, характеризующееся воспалением легких, которое может иметь генерализованный характер и быстрое развитие. ОРДС вызывается повреждением эпителиального и эндотелиального барьеров в альвеолах, приводящим к скоплению жидкости и воспалительных клеток врожденного иммунитета, что запускает дальнейшее воспаление и повреждение тканей. На пике это приводит к отеку легких и прогрессирующей легочной недостаточности/смерти. Сообщается, что уровень смертности от ОРДС достигает 30–40 %. Симптомы, связанные с ОРДС, включают одышку, учащенное дыхание и синеватую окраску кожи в связи с болезнью или травмой. Постановка

формального диагноза ОРДС является сложной задачей, поскольку научные и медицинские определения заболевания меняются. Одно определение, известное как «Берлинское определение», основано на рентгенографии легких и отношениях PaO_2/FiO_2 (Ranieri et al., 2012, JAMA, 307 (23): 2526-33). Согласно берлинскому определению, ОРДС характеризуется следующими факторами: острое возникновение респираторных симптомов после поражения легких; необъяснимые двусторонние затемнения при визуализации грудной клетки; дыхательная недостаточность (не объясняемая сердечной недостаточностью или перегрузкой объемом); снижение отношения PaO_2/FiO_2 . Берлинское определение также позволяет определить стадию ОРДС следующим образом: *ОРДС легкой степени тяжести* — 201–300 мм рт. ст. ($\leq 39,9$ кПа); *ОРДС средней степени тяжести* — 101–200 мм рт. ст. ($\leq 26,6$ кПа); и *ОРДС тяжелой степени тяжести* — ≤ 100 мм рт. ст. ($\leq 13,3$ кПа). Однако даже у выздоровевших, хотя функция легких может постепенно улучшаться в течение периода от шести месяцев до года, у пациентов могут оставаться значительные рубцы и объем легких ниже нормы.

В настоящее время не существует одобренных методов лечения и/или предотвращения ОРДС. Осложняющим фактором в разработке терапии для ОРДС является то, что ОРДС и ассоциированные с ним летальные исходы развиваются из ряда заболеваний и повреждений, включая интерстициальное заболевание легких, вирусные поражения, такие как коронавирусная болезнь 2019 (т. е. COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2, и ближневосточный респираторный синдром (MERS), а также поражения, вызванные лечением, такие как ОРДС, вызванный терапией Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T). Кроме того, в развитии ОРДС участвует ряд молекулярных путей, включающих многочисленные иммунные и эпителиальные мишени. Кроме того, с ОРДС также связано комплексное нарушение регуляции собственного иммунного ответа организма после заболевания или повреждения (например, как при COVID-19), приводящее к явлению, известному как цитокиновый шторм. Таким образом, остается насущная и неудовлетворенная потребность в обеспечении предотвращения и/или лечения ОРДС.

Настоящее раскрытие обеспечивает способы и применения для предотвращения и/или лечения ОРДС. Согласно одному аспекту, в данном документе предложены способы предотвращения и/или лечения ОРДС у пациента-человека, который в этом нуждается, путем введения пациенту-человеку терапевтически эффективного количества антитела, которое связывает все семь человеческих хемокинов ELR+ CXCR, например, Антитела 1, или

фармацевтической композиции, содержащей такое антитело. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложены способы предотвращения и/или лечения ОРДС у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту-человеку терапевтически эффективного количества антитела, которое связывает человеческий

5 связанный с ростом онкоген («Gro»)-альфа, человеческий Gro-бета, человеческий Gro-гамма, человеческий эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид-78, человеческий гранулоцитарный хемотаксический белок-2, человеческий нейтрофил-активирующий белок-2 и человеческий интерлейкин-8, или фармацевтической композиции, содержащей такое антитело, при этом указанное антитело содержит области, определяющие

10 комплементарность, легкой цепи («LCDR»), — LCDR1, LCDR2, LCDR3 — и области, определяющие комплементарность, тяжелой цепи («HCDR»), — HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность

15 SEQ ID NO: 11, и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12. В некоторых вариантах реализации указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах реализации указанное антитело содержит тяжелую цепь, имеющую

20 аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

IL-8 в высокой степени коррелирует с неблагоприятными исходами ОРДС. IL-8 и другие хемокины ELR⁺ привлекают нейтрофилы в поврежденные альвеолы. После того как нейтрофилы попадают в воспаленное легкое, они секретируют протеазы, активные формы

25 кислорода, нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET) и другие провоспалительные медиаторы, которые вызывают повреждение тканей и дополнительно способствуют воспалению. Нейтрофильные NET могут вносить уникальный вклад в ОРДС, индуцируя IL-1b (цитокиновый шторм), поляризацию альвеолярных макрофагов M1, мукозальные секреты и микротромбы. Уровни множества хемокинов ELR⁺ повышены у пациентов с ОРДС в целом

30 и у пациентов с COVID-19 в частности (в плазме и бронхоальвеолярной жидкости (БАЖ)), а уровень IL-8 повышен у пациентов, инфицированных родственными коронавирусами, вызывающими SARS и MERS (в плазме и БАЖ). Хемокины ELR⁺, которые связываются с

CXCR1 и CXCR2, участвуют в ангиогенезе и миграции нейтрофилов. Нейтрализация всех семи лигандов рецепторов CXCR1/2 потенциально может снизить смертность при ОРДС в целом и ОРДС, связанном с коронавирусными инфекциями (SARS, MERS, COVID-19 и т. д.), в частности за счет блокировки миграции нейтрофилов в легкие, что снижает вклад различных опосредуемых нейтрофилами механизмов в развитие этого заболевания. В отличие от других молекул, нацеленных на отдельные лиганды или рецепторы в сети CXCR1/2, Антитело 1 уникально тем, что обладает уникальной способностью связываться со всеми семью лигандами CXCR1/2 и нейтрализовать их.

В некоторых вариантах реализации предложен способ предотвращения ОРДС у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антитела, которое связывает все семь человеческих хемокинов ELR+ CXC, например, Антитела 1, или фармацевтической композиции, содержащей такое антитело. В некоторых вариантах реализации пациент подвержен риску развития ОРДС. В некоторых вариантах реализации у пациента имеется поражение органов дыхания. В некоторых вариантах реализации поражение органов дыхания представляет собой респираторное заболевание. В соответствии с некоторыми вариантами реализации поражение органов дыхания представляет собой повреждение органов дыхания.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения ОРДС у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества антитела, которое связывает все семь человеческих хемокинов ELR+ CXC, например, Антитела 1, или фармацевтической композиции, содержащей такое антитело. В некоторых вариантах реализации у пациента диагностирован ОРДС легкой степени тяжести. В некоторых вариантах реализации у пациента диагностирован ОРДС средней степени тяжести. В некоторых вариантах реализации у пациента диагностирован ОРДС тяжелой степени тяжести. В некоторых вариантах реализации у пациента диагностирован ОРДС легкой, средней или тяжелой степени тяжести в соответствии с Берлинским определением.

В соответствии с некоторыми вариантами реализации способов, предложенных в настоящем документе, у пациента имеется вирусная инфекция. В некоторых вариантах реализации вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию. В некоторых вариантах реализации коронавирус представляет собой SARS-CoV-2. В соответствии с некоторыми вариантами реализации способов, предложенных в настоящем документе, у

пациента имеется COVID-19. В соответствии с некоторыми вариантами реализации способов, предложенных в настоящем документе, у пациента имеется пневмония. В соответствии с некоторыми вариантами реализации способов, предложенных в настоящем документе, у пациента имеется бронхиальная астма. В соответствии с некоторыми вариантами реализации способов, предложенных в настоящем документе, у пациента имеется хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В соответствии с некоторыми вариантами реализации способов, предложенных в настоящем документе, у пациента имеется легочный фиброз. В соответствии с некоторыми вариантами реализации способов, предложенных в настоящем документе, у пациента имеется интерстициальное заболевание легких.

В данном документе также предложены антитела, которые связывают все семь человеческих хемокинов ELR+ CXC, например, Антитело 1, или фармацевтическая композиция, содержащая такое антитело, для применения в предотвращении и/или лечении ОРДС. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено антитело, которое связывает связанный с ростом человеческий онкоген («Gro»)-альфа, человеческий Gro-бета, человеческий Gro-гамма, человеческий эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид-78, человеческий гранулоцитарный хемотаксический белок-2, человеческий нейтрофил-активирующий белок-2 и человеческий интерлейкин-8, при этом антитело содержит области, определяющие комплементарность, легкой цепи («LCDR»), — LCDR1, LCDR2, LCDR3 — и области, определяющие комплементарность, тяжелой цепи («HCDR»), — HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11 и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12, или предложена фармацевтическая композиция, содержащая такое антитело, для применения в предотвращении и/или лечении ОРДС. В некоторых вариантах реализации указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах реализации указанное антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

В данном документе также предложены применения антител, связывающих все семь человеческих хемокинов ELR+ CXC, например Антитела 1, в изготовлении лекарственного средства для предотвращения и/или лечения ОРДС. В некоторых вариантах реализации в данном документе предложено применение антитела, связывающего связанный с ростом

5 человеческого онкоген («Gro»)-альфа, человеческий Gro-бета, человеческий Gro-гамма, человеческий эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид-78, человеческий гранулоцитарный хемотаксический белок-2, человеческий нейтрофил-активирующий белок-2 и человеческий интерлейкин-8, при этом антитело содержит области, определяющие комплементарность, легкой цепи («LCDR»), — LCDR1, LCDR2, LCDR3 — и области,

10 определяющие комплементарность, тяжелой цепи («HCDR»), — HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11 и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12, в изготовлении

15 лекарственного средства для предотвращения и/или лечения ОРДС. В некоторых вариантах реализации указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах реализации указанное антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную

20 последовательность SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах реализации антитело, которое связывает все семь человеческих хемокинов ELR+ CXC, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят внутривенно. В некоторых вариантах

25 реализации антитело, которое связывает все семь человеческих хемокинов ELR+ CXC, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят подкожно.

В некоторых вариантах реализации антитело, которое связывает все семь человеческих хемокинов ELR+ CXC, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят пациенту в двух или трех дозах. В

30 некоторых вариантах реализации антитело, которое связывает все семь человеческих

хемокинов ELR+ CXC, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят пациенту внутривенно в двух или трех дозах.

В некоторых вариантах реализации антитело, которое связывает все семь человеческих хемокинов ELR+ CXC, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят внутривенно в дозе от около 100 мг до около 1200 мг (например, от около 100 мг до около 1200 мг, от около 200 мг до около 1150 мг, от около 300 мг до около 1100 мг, от около 600 мг до около 1000 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 850 мг, около 900 мг, около 950 мг, около 1000 мг, около 1050 мг, около 1100 мг, около 1150 мг или около 1200 мг).

Как показано ниже, расчетная биодоступность в случае подкожной инъекции Антитела 1 составляет приблизительно 65 % от внутривенной инъекции Антитела 1. В некоторых вариантах реализации антитело, которое связывает все семь человеческих хемокинов ELR+ CXC, например, Антитело 1, или фармацевтическую композицию, содержащую такое антитело, вводят подкожно в дозе от около 150 мг до около 1800 мг (например, от около 150 мг до около 1800 мг, от около 200 мг до около 1700 мг, от около 300 мг до около 1600 мг, от около 400 мг до около 1500 мг, от около 500 мг до около 1400 мг, от около 600 мг до около 1300 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 550 мг, около 600 мг, около 650 мг, около 700 мг, около 750 мг, около 800 мг, около 850 мг, около 900 мг, около 950 мг, около 1000 мг, около 1050 мг, около 1100 мг, около 1150 мг, около 1200 мг, около 1250 мг, около 1300 мг, около 1350 мг, около 1400 мг, около 1450 мг, около 1500 мг, около 1550 мг, около 1600 мг, около 1650 мг, около 1700 мг, около 1750 мг или около 1800 мг).

В настоящем документе термин «человеческие хемокины ELR+ CXC» относится к семи известным хемокинам CXC, которые имеют мотив E-L-R и которые связываются с рецептором CXCR1 и/или CXCR2. Человеческие хемокины ELR+ CXC представляют собой человеческий Gro-альфа (также известный как CXCL1) (SEQ ID NO: 13), человеческий Gro-бета (также известный как CXCL2) (SEQ ID NO: 14), человеческий Gro-гамма (также известный как CXCL3) (SEQ ID NO: 15), человеческий ENA-78 (также известный как CXCL5) (SEQ ID NO: 16), человеческий GCP-2 (также известный как CXCL6)

(SEQ ID NO: 17), человеческий NAP-2 (также известный как CXCL7) (SEQ ID NO: 18) и человеческий IL-8 (также известный как CXCL8) (SEQ ID NO: 19). В совокупности все семь человеческих хемокинов ELR+ CXC называются в данном документе «человеческими пан-ELR+ CXC хемокинами».

5 В настоящем документе термин «антитело» относится к молекулам моноклонального иммуноглобулина, содержащим четыре полипептидные цепи — две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи, соединенные дисульфидными связями. Каждая тяжелая цепь содержит переменную область тяжелой цепи (HCVR) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три домена: CH1, CH2 и CH3. Каждая легкая

10 цепь состоит из переменной области легкой цепи (LCVR) и константной области легкой цепи CL. Области HCVR и LCVR могут быть дополнительно подразделены на гиперпеременные области, называемые областями, определяющими комплементарность («CDR»), перемежающиеся с областями, которые являются более консервативными и называются каркасными областями («FR»). Каждая HCVR и LCVR состоит из трех CDR и

15 четырех FR, расположенных от аминоконца до карбоксиконца в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Области CDR в HCVR называются HCDR1, HCDR2 и HCDR3. Области CDR в LCVR называются LCDR1, LCDR2 и LCDR3. CDR содержат большинство остатков, которые обеспечивают специфичные взаимодействия с антигеном. В

20 настоящее время для антител существуют три системы определения границ CDR, обычно используемые для описания последовательности. Определение CDR по Кабату (*Kabat et al.*, “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)) основано на изменчивости последовательности антител. Определение CDR по

25 Чотиа (*Chothia et al.*, “Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins”, *Journal of Molecular Biology*, 196, 901-917 (1987); *Al-Lazikani et al.*, “Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins”, *Journal of Molecular Biology*, 273, 927-948 (1997)) основано на трехмерных структурах антител и топологиях CDR-петель. Определения CDR по Чотиа идентичны определениям CDR по Кабату, за исключением HCDR1 и HCDR2. Для

30 целей данного изобретения для определения CDR используется комбинация определений по Кабату и по Чотиа. Присвоение номера аминокислотам в областях HCVR и LCVR соответствует системе нумерации по Кабату. Также понятно, что термин «антитело» охватывает любые клеточные посттрансляционные модификации антитела, включая, но не ограничиваясь ими, ацилирование и гликозилирование.

В настоящем документе термин «гепта-специфическое антитело» относится к антителу, которое связывает все семь человеческих хемокинов ELR+ CXC с высокой аффинностью (например, с аффинностью связывания (K_D) в диапазоне от около 5×10^{-11} М до около 1×10^{-9} М).

5 В настоящем документе термины «пациент», «индивидуум», «субъект» относятся к человеку с заболеванием, нарушением или состоянием, при котором может быть полезен пониженный уровень человеческих хемокинов ELR+ CXC или сниженная биологическая активность, индуцируемая человеческими хемокинами ELR+ CXC.

10 В настоящем документе термины «предотвращение», «предотвращать» и/или «обеспечение предотвращения», используемые здесь как взаимозаменяемые, предназначены для обозначения всех процессов, при которых может иметь место замедление, прерывание, купирование, контроль, остановка, облегчение симптомов или осложнений либо обращение прогрессирующего респираторного заболевания, например, вызванного повреждением, поражением, таким как вирусная инфекция SARS-CoV-2, или заболеванием, таким как
15 заболевание COVID-19, или поражением, индуцированным терапией, такой как CAR-T-клеточная терапия, при этом респираторное заболевание не прогрессирует в ОРДС или не прогрессирует в более тяжелую стадию ОРДС, например, согласно Берлинскому определению. Используемый здесь термин «предотвращение» не обязательно означает полное устранение всех симптомов нарушения.

20 В настоящем документе используемые как взаимозаменяемые термины «лечение» и/или «процесс (обеспечение) лечения» и/или «лечить» предназначены для обозначения всех процессов, при которых может происходить замедление, прерывание, купирование, контроль, остановка или облегчение симптомов или осложнений либо обращение прогрессирующего ОРДС, но эти термины не обязательно указывают на полное устранение всех симптомов
25 нарушения.

В настоящем документе могут использоваться термины «около» или «приблизительно», которые при описании конкретной указанной числовой величины или диапазона величин означают, что данная величина может отклоняться от указанного значения не более чем на 10 % (например, ± 10 %). Например, в настоящем документе
30 выражение «около 100» включает 90 и 110 и все значения между ними (например, 91, 92, 93, 94 и т. д.).

Пример 1. Исследование однократных нарастающих доз для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики Антитела 1 у здоровых субъектов (NCT02148627)

Основная цель данного исследования представляет собой изучение безопасности и переносимости однократной дозы Антитела 1 у здоровых субъектов, в том числе у субъектов-японцев, для того, чтобы определить подходящий диапазон доз для дальнейших клинических исследований. Конечными точками для достижения данной цели являются частота СНЯ (серьезных нежелательных явлений) и НЯВЛ (нежелательных явлений, возникших в ходе лечения). Дополнительная цель данного исследования представляет собой определение характеристик фармакокинетики (ФК) Антитела 1, включая оценку биодоступности после подкожного (п/к) введения однократной дозы Антитела 1 у здоровых субъектов, включая субъектов-японцев. Конечные точки включают C_{max} (максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства), t_{max} (время достижения C_{max}), AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени в течение периода между введениями лекарственного средства в состоянии равновесия) и наличие антител против лекарственного средства.

В данном исследовании Антитело 1 вводили 39 здоровым субъектам для исследования действия однократных нарастающих доз, при этом дозы 10 мг, 30 мг, 100 мг, 200 мг, 400 мг или 700 мг Антитела 1 вводили с помощью медленной внутривенной (в/в) инфузии; или дозу 100 мг Антитела 1 вводили путем п/к инъекции для оценки биодоступности. Кроме того, у субъектов, которые получали в/в дозы 10 мг, 30 мг, 100 мг, 200 мг и 400 мг Антитела 1, для оценки хемотаксиса и накопления нейтрофилов индуцировали образование волдырей на коже.

Не было зарегистрировано ни одного смертельного случая или серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Отмеченные нежелательные явления (НЯ) оценивали с использованием Общих терминологических критериев нежелательных явлений (СТСАЕ). Все отмеченные НЯ относились к степени 1, за исключением 1 субъекта, у которого было зарегистрировано явление степени 2, которое исследователь счел не связанным с исследуемым препаратом.

Не было выявлено клинически значимых изменений в результатах общего анализа крови (включая количество нейтрофилов в периферической крови) или анализа мочи.

Не было выявлено клинически значимых изменений показателей жизнедеятельности или данных электрокардиограммы (ЭКГ).

Антитело 1 продемонстрировало линейную ФК в исследуемом диапазоне доз с расчетным конечным периодом полувыведения ($t_{1/2}$) приблизительно 2 недели. Расчетная биодоступность при п/к инъекции Антитела 1 составляет приблизительно 65 % от биодоступности при в/в инъекции.

Предварительная фармакодинамическая (ФД) оценка была сосредоточена на процентном содержании нейтрофилов в жидкости волдырей. Данные о нейтрофилах сильно различались, но наблюдалась тенденция к дозозависимому снижению количества нейтрофилов в жидкости волдырей.

Пример 2. Клиническое исследование Антитела 1 для предотвращения и/или лечения ОРДС у пациентов с COVID-19

Клиническое исследование, в котором сравнивают предотвращение и/или лечение ОРДС у пациентов с COVID-19 с применением Антитела 1, может быть проведено, как описано в настоящем документе. Вкратце, пациентам с положительным результатом теста на COVID-19 можно вводить внутривенно 1200 мг Антитела 1 или плацебо в двух или трех дозах в День 0, День 2 или 3 и День 7. Дозу на День 7 будут вводить только в том случае, если пациент находится в состоянии респираторного дистресса. На День 28 будут определять основную конечную точку. Основной конечной точкой может быть смертность от всех причин на День 28 или доля выживших пациентов без дыхательной недостаточности на День 28. Последующее наблюдение будут проводить в течение 11 недель. Дополнительными конечными точками могут быть количество дней жизни без применения аппарата для искусственной вентиляции легких (ИВЛ); количество дней в отделении интенсивной терапии; количество дней в стационаре; и/или количество дней до того, как пациент вернется к исходной потребности в кислороде. Пациентов можно оценивать на предмет наличия респираторного заболевания, наличия ОРДС либо прогрессирования респираторного заболевания или ОРДС во время и после лечения. Оценка может включать визуализационное исследование органов грудной клетки и определение соотношения PaO_2/FiO_2 .

Перечень последовательностей

Аминокислотная последовательность тяжелой цепи Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 1

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYEFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGNISP
NSGSANYNEKFKSRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCAREGPYSYYP
REYYGSDLWGQGT VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSQGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSN
TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKGLPSSIEKTKAKKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH
EALHNHYTQKSLSLGLG

Варибельная область тяжелой цепи Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 2

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYEFTSYWIHWVRQAPGQGLEWMGNISP
NSGSANYNEKFKSRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED AVYYCAREGPYSYYP
REYYGSDLWGQGT VTVSS

Аминокислотная последовательность легкой цепи Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 3

EIVLTQSPA TLSLSPGERATLSCRASQSISSNLHWYQQKPGQAPRLLIYYTSRSVS
GIPARFSGSGGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCGQNNNEWPEVFGGGTKVEIKRTV AA
PSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Варибельная область легкой цепи Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 4

EIVLTQSPA TLSLSPGERATLSCRASQSISSNLHWYQQKPGQAPRLLIYYTSRSVS
GIPARFSGSGGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCGQNNNEWPEVFGGGTKVEIK

Последовательность ДНК тяжелой цепи Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 5

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGTGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAG
TGAAGGTGTCTGCAAGGCATCTGGCTACGAGTTCACCAGCTACTGGATTAC
TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAATATTTCTC
CTAATAGTGGTAGTGCTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAGAGTCACCAT
GACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGA
TCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGCCCTTACAGTTATTA
TCCGAGTAGGGAGTACTATGGCTCTGACCTCTGGGGGCAAGGGACCCTAGTC
ACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTAGCGCCCTG
CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG

GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC
AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCA
ACGTAGATCACAAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCA
AATATGGTCCCCCATGCCCACCCTGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCA
TCAGTCTTCCTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACAC TCTCATGATCTCCCGGAC
CCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC
CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC
CGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT
CCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
AAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC
CCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAA
GAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACAT C
GCCGTGGAGTGGGAAAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAAC TACAAGACCACG
CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGT
GGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT
GAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCC TCTCCCTGTCTCTGGGT

**Последовательность ДНК легкой цепи Антитела 1: последовательность
SEQ ID NO: 6**

GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAG
AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAAAGTATCAGCAATAACCTACACTGG
TACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTATACTTCCCG
GTCCGTCTCTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACT
TCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGT
GGACAGAATAACGAGT GGCCTGAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGT GGAG
ATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA
GCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATC
CCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC TACAGCCTC
AGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC
GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCA
ACAGGGGAGAGTGC

Область LCDR1 Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 7

RASQSI>NNLH

Область LCDR2 Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 8

YTSRSVS

Область LCDR3 Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 9

GQNNNEWPEV

Область HCDR1 Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 10

GYEFTSYWIH

Область HCDR2 Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 11

NISPNSGSANYNEKFKS

Область HCDR3 Антитела 1: последовательность SEQ ID NO: 12

EGPYSYPSREYYGSDL

Человеческий Gro-альфа (CXCL1): последовательность SEQ ID NO: 13

ASVATELRCQCLQTLQGIHPKNIQSVNVKSPGPHCAQTEVIATLKNGRKACLNPA
SPIVKKIIEKMLNSDKSN

Человеческий Gro-бета (CXCL2): последовательность SEQ ID NO: 14

APLATELRCQCLQTLQGIHLKNIQSVKVKSPGPHCAQTEVIATLKNGQKACLNPA
SPMVKKIIEKMLKNGKSN

Человеческий Gro-гамма (CXCL3): последовательность SEQ ID NO: 15

ASVVTELRCQCLQTLQGIHLKNIQSVNVRSPGPHCAQTEVIATLKNGKKACLNPA
SPMVQKIIEKILNKGSTN

Человеческий ENA-78 (CXCL5): последовательность SEQ ID NO: 16

AAVLRELRCVCLQTTQGVHPKMISNLQVFAIGPQCSKVEVVASLKNGKEICLDPE
APFLKKVIQKILDGGNKEN

Человеческий GCP-2 (CXCL6): последовательность SEQ ID NO: 17

VSAVLTELRCCLRVTLRVNPKTIGKLQVFPAGPQCSKVEVVASLKNGKQVCLD
PEAPFLKKVIQKILDSGNKKN

Человеческий NAP-2 (CXCL7): последовательность SEQ ID NO: 18

AELRCMCIKTTSGIHPKNIQSLEVIGKGTHCNQVEVIATLKDGRKICLDPDAPRIK
KIVQKKLAGDESAD

Человеческий IL-8 (CXCL8): последовательность SEQ ID NO: 19

SAKELRCQCIKTYSKPFHPKFIKELRVIESGPHCANTEIIVKLSDGRELCCLDPKENW
VQRVVEKFLKRAENS

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ предотвращения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества антитела, которое связывает связанный с ростом человеческий онкоген («Gro»)-альфа, человеческий Gro-бета, человеческий Gro-гамма, человеческий эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид-78, человеческий гранулоцитарный хемотаксический белок-2, человеческий нейтрофил-активирующий белок-2 и человеческий интерлейкин-8, при этом указанное антитело содержит области, определяющие комплементарность, легкой цепи («LCDR»), — LCDR1, LCDR2, LCDR3 — и области, определяющие комплементарность, тяжелой цепи («HCDR»), — HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11 и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что пациент подвержен риску развития ОРДС.
3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что у пациента имеется поражение органов дыхания.
4. Способ по любому из пп. 1–3, отличающийся тем, что поражение органов дыхания представляет собой респираторное заболевание.
5. Способ по любому из пп. 1–3, отличающийся тем, что поражение органов дыхания представляет собой повреждение органов дыхания.

6. Способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества антитела, которое связывает связанный с ростом человеческий онкоген («Gro»)-альфа, человеческий Gro-бета, человеческий Gro-гамма, человеческий эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид-78, человеческий гранулоцитарный хемотаксический белок-2, человеческий нейтрофил-активирующий белок-2 и человеческий интерлейкин-8, при этом указанное антитело содержит области, определяющие комплементарность, легкой цепи («LCDR»), — LCDR1, LCDR2, LCDR3 — и области, определяющие комплементарность, тяжелой цепи («HCDR»), — HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11 и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что у пациента диагностирован ОРДС легкой степени тяжести.

8. Способ по п. 6, отличающийся тем, что у пациента диагностирован ОРДС средней степени тяжести.

9. Способ по п. 6, отличающийся тем, что у пациента диагностирован ОРДС тяжелой степени тяжести.

10. Способ по любому из пп. 7–9, отличающийся тем, что у пациента диагностирован ОРДС легкой, средней или тяжелой степени тяжести в соответствии с Берлинским определением.

11. Способ по любому из пп. 1–10, отличающийся тем, что у пациента имеется вирусная инфекция.
12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию.
13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что коронавирус представляет собой SARS-CoV-2.
14. Способ по любому из пп. 1–13, отличающийся тем, что у пациента имеется пневмония, бронхиальная астма, ХОБЛ, интерстициальное заболевание легких и/или легочный фиброз.
15. Способ по любому из пп. 1–14, отличающийся тем, что указанное антитело содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.
16. Способ по любому из пп. 1–15, отличающийся тем, что указанное антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.
17. Способ по любому из пп. 1–16, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в дозе от около 100 мг до около 1200 мг внутривенно.
18. Способ по любому из пп. 1–16, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в дозе от около 150 мг до около 1800 мг подкожно.

19. Способ по любому из пп. 1–17, отличающийся тем, что указанное антитело вводят в дозе от около 1200 мг внутривенно в двух или трех дозах.

20. Антитело, которое связывает связанный с ростом человеческий онкоген («Gro»)-альфа, человеческий Gro-бета, человеческий Gro-гамма, человеческий эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид-78, человеческий гранулоцитарный хемотаксический белок-2, человеческий нейтрофил-активирующий белок-2 и человеческий интерлейкин-8, при этом указанное антитело содержит области, определяющие комплементарность, легкой цепи («LCDR»), — LCDR1, LCDR2, LCDR3 — и области, определяющие комплементарность, тяжелой цепи («HCDR»), — HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11 и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12, для применения в предотвращении ОРДС.

21. Антитело для применения по п. 20, отличающееся тем, что пациент подвержен риску развития ОРДС.

22. Антитело для применения по п. 20 или 21, отличающееся тем, что у пациента имеется поражение органов дыхания.

23. Антитело для применения по любому из пп. 20–22, отличающееся тем, что поражение органов дыхания представляет собой респираторное заболевание.

24. Антитело для применения по любому из пп. 20–23, отличающееся тем, что поражение органов дыхания представляет собой повреждение органов дыхания.

25. Антитело, которое связывает связанный с ростом человеческий онкоген («Gro»)-альфа, человеческий Gro-бета, человеческий Gro-гамма, человеческий эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид-78, человеческий гранулоцитарный хемотаксический белок-2, человеческий нейтрофил-активирующий белок-2 и человеческий интерлейкин-8, при этом антитело содержит области, определяющие комплементарность, легкой цепи («LCDR»), — LCDR1, LCDR2, LCDR3 — и области, определяющие комплементарность, тяжелой цепи («HCDR»), — HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11 и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12, для применения в лечении ОРДС.

26. Антитело для применения по п. 25, отличающееся тем, что у пациента диагностирован ОРДС легкой степени тяжести.

27. Антитело для применения по п. 25, отличающееся тем, что у пациента диагностирован ОРДС средней степени тяжести.

28. Антитело для применения по п. 25, отличающееся тем, что у пациента диагностирован ОРДС тяжелой степени тяжести.

29. Антитело для применения по любому из пп. 25–28, отличающееся тем, что у пациента диагностирован ОРДС легкой, средней или тяжелой степени тяжести в соответствии с Берлинским определением.

30. Антитело для применения по любому из пп. 20–29, отличающееся тем, что у пациента имеется вирусная инфекция.

31. Антитело для применения по п. 30, отличающееся тем, что вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию.

32. Антитело для применения по п. 31, отличающееся тем, что коронавирус представляет собой SARS-CoV-2.

33. Антитело для применения по любому из пп. 20–32, отличающееся тем, что у пациента имеется пневмония, бронхиальная астма, ХОБЛ, интерстициальное заболевание легких и/или легочный фиброз.

34. Антитело для применения по любому из пп. 20–33, отличающееся тем, что указанное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4.

35. Антитело для применения по любому из пп. 20–34, отличающееся тем, что указанное антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3.

36. Антитело для применения по любому из пп. 20–35, отличающееся тем, что указанное антитело вводят в дозе от около 100 мг до около 1200 мг внутривенно.

37. Антитело для применения по любому из пп. 20–36, отличающееся тем, что указанное антитело вводят в дозе от около 150 мг до около 1800 мг подкожно.

38. Антитело для применения по любому из пп. 20–36, отличающееся тем, что указанное антитело вводят в дозе около 1200 мг внутривенно в двух или трех дозах.

39. Применение антитела, которое связывает связанный с ростом человеческий онкоген («Gro»)-альфа, человеческий Gro-бета, человеческий Gro-гамма, человеческий эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид-78, человеческий гранулоцитарный хемотаксический белок-2, человеческий нейтрофил-активирующий белок-2 и человеческий интерлейкин-8, при этом указанное антитело содержит области, определяющие комплементарность, легкой цепи («LCDR»), — LCDR1, LCDR2, LCDR3 — и области, определяющие комплементарность, тяжелой цепи («HCDR»), — HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11, и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12, в изготовлении лекарственного средства для предотвращения ОРДС.

40. Применение антитела, которое связывает связанный с ростом человеческий онкоген («Gro»)-альфа, человеческий Gro-бета, человеческий Gro-гамма, человеческий эпителиальный нейтрофил-активирующий пептид-78, человеческий гранулоцитарный хемотаксический белок-2, человеческий нейтрофил-активирующий белок-2 и человеческий интерлейкин-8, при этом указанное антитело содержит области, определяющие комплементарность, легкой цепи («LCDR»), — LCDR1, LCDR2, LCDR3 — и области, определяющие комплементарность, тяжелой цепи («HCDR»), — HCDR1, HCDR2, HCDR3, при этом LCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 7, LCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 8, LCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 9, HCDR1 содержит последовательность SEQ ID NO: 10, HCDR2 содержит последовательность SEQ ID NO: 11, и HCDR3 содержит последовательность SEQ ID NO: 12, в изготовлении лекарственного средства для лечения ОРДС.