

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202390461** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.05.16**

(51) Int. Cl. **C07K 16/10** (2006.01)  
**A61P 31/14** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2021.08.09**

(54) **АНТИТЕЛА К SARS-CoV-2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ COVID-19**

(31) **63/063,862; 63/112,104**

(32) **2020.08.10; 2020.11.10**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2021/072203**

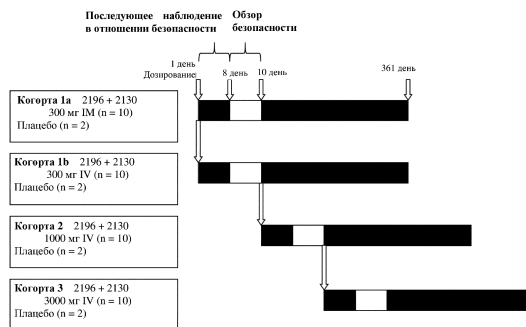
(87) **WO 2022/034044 2022.02.17**

(71) Заявитель:  
**АСТРАЗЕНЕКА ЮКЕЙ ЛИМИТЕД**  
**(GB)**

(72) Изобретатель:  
**Гассер Роберт, Эссер Марк, Мактамни**  
**П Патрик, Лу Юэ-Мин, Варки**  
**Рина М., Ду Цунь, Штайнхардт**  
**Джеймс, Раджан Сараванан (US)**

(74) Представитель:  
**Билык А.В., Поликарпов А.В.,**  
**Соколова М.В., Путинцев А.И.,**  
**Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев**  
**А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.**  
**(RU)**

(57) В настоящем изобретении предусмотрены антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфически связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, и способы применения таких антител и их антигенсвязывающих фрагментов для предупреждения и лечения коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19).



**A1**

**202390461**

**202390461**

**A1**

## **АНТИТЕЛА К SARS-COV-2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ COVID-19**

### **1. ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/063862, поданной 10 августа 2020 г., и предварительной заявки на патент США № 63/112104, поданной 10 ноября 2020 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

### **2. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к способам применения антител и их антигенсвязывающих фрагментов для предупреждения и лечения коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19) у субъекта.

### **3. ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0003] Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID 19), заболевание, вызванное коронавирусом 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), привела к глобальной пандемии. По состоянию на июль 2020 г. во всем мире было подтверждено более семнадцати миллионов случаев заболевания и шестисот тысяч летальных исходов от COVID-19. Вирус способен передаваться от человека к человеку через мелкие капельки из носовой или ротовой полости, которые выделяются, когда инфицированный человек кашляет, чихает или говорит. Инкубационный период (время от заражения до появления симптомов) находится в диапазоне от 0 до 24 дней, составляя в среднем 3-5 дней, но на протяжении данного периода после выздоровления носитель может быть заразным. У большинства людей, заразившихся SARS-CoV-2, симптомы проявляются в течение 11,5 дня после заражения, в том числе лихорадка, кашель и затрудненное дыхание. Вирус оказывает большее влияние на пациентов пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом 2 типа, сердечным заболеванием, хроническим обструктивным заболеванием легких (COPD) и/или ожирением. Большинство пациентов, заразившихся вирусом, имеют симптомы умеренной тяжести, но у некоторых пациентов инфекция в легких протекает в тяжелой форме, вызывая тяжелый респираторный дистресс или даже летальный исход.

[0004] В настоящее время не существует одобренной вакцины и специфического лечения, получившего одобрение научного и медицинского сообщества, хотя в настоящее время исследуются несколько подходов к вакцинам и противовирусным препаратам. Например, поскольку человеческие моноклональные антитела (mAb) к вирусному поверхностному шиповидному (S) гликопротеину опосредуют иммунитет к инфекциям, вызванным другими коронавирусами, в том числе тяжелому острому респираторному синдрому и ближневосточному респираторному синдрому (MERS), было высказано предположение, что человеческие mAb, нацеленные на шиповидные белки SARS-CoV-2,

могут быть перспективны для применения в предупреждении и лечении инфекции, вызываемой SARS-CoV-2. Существует острая необходимость в способах предупреждения и лечения COVID-19.

#### **4. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0005]** В данном документе представлен способ лечения или предупреждения коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19) у субъекта, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, от приблизительно 300 мг до приблизительно 3000 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, и от приблизительно 300 мг до приблизительно 3000 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0006]** В одном аспекте представлено первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 для применения в способе лечения или предупреждения коронавирусного заболевания, 2019 г. (COVID-19) у субъекта, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, от приблизительно 300 мг до приблизительно 3000 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, и от приблизительно 300 мг до приблизительно 3000 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0007]** В одном аспекте представлено первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, для применения со вторым антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 в способе лечения или предупреждения коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19) у субъекта, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, от приблизительно 300 мг до приблизительно 3000 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, и от приблизительно 300 мг до приблизительно 3000 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0008]** В одном аспекте представлено второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, для применения с первым антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 в способе лечения или предупреждения коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19) у субъекта, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, от приблизительно 300 мг до приблизительно 3000 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, и от приблизительно 300 мг до приблизительно 3000 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0009]** В некоторых аспектах способ включает введение приблизительно 150 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и приблизительно 150 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах способ включает введение приблизительно 300 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и приблизительно 300 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах способ включает введение приблизительно 500 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и приблизительно 500 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах способ включает введение приблизительно 1500 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и приблизительно 1500 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

**[0010]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в отдельных фармацевтических композициях.

**[0011]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят последовательно. В некоторых аспектах первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят в один и тот же день. В некоторых аспектах первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят перед вторым антителом или антигенсвязывающим фрагментом. В некоторых аспектах второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят перед первым антителом или антигенсвязывающим фрагментом.

**[0012]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят парентерально. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят парентерально. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят парентерально.

**[0013]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенно. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенно. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенно.

**[0014]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии.

**[0015]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии со скоростью, составляющей приблизительно 20 мг/минута. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии со скоростью, составляющей приблизительно 20 мг/минута. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии со скоростью, составляющей приблизительно 20 мг/минута.

**[0016]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят одновременно.

**[0017]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутримышечно. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутримышечно. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутримышечно.

**[0018]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят путем прямой внутримышечной инъекции в дельтовидную мышцу. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят путем прямой внутримышечной инъекции в дельтовидную мышцу. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят путем прямой внутримышечной инъекции в дельтовидную мышцу.

**[0019]** В некоторых аспектах введение обеспечивает предупреждение COVID-19.

**[0020]** В некоторых аспектах субъект не имеет COVID-19 во время введения, и введение обеспечивает предупреждение или уменьшает тяжесть одного или нескольких симптомов COVID-19.

**[0021]** В некоторых аспектах субъект имеет повышенный риск заражения COVID-19. В некоторых аспектах субъектом является медицинский работник.

**[0022]** В некоторых аспектах субъект подвергался воздействию SARS-CoV-2. В некоторых аспектах субъект не подвергался известному воздействию SARS-CoV-2.

**[0023]** В некоторых аспектах субъект имеет симптомы COVID-19 во время введения, и введение обеспечивает снижение тяжести одного или нескольких симптомов COVID-19 или обеспечивает предупреждение усиления тяжести одного или нескольких симптомов COVID-19.

**[0024]** В некоторых аспектах один или несколько симптомов выбраны из группы, состоящей из лихорадки, сухого кашля, одышки, боли в горле, утомляемости или их комбинации.

**[0025]** В некоторых аспектах введение обеспечивает лечение COVID-19.

**[0026]** В некоторых аспектах введение приводит к концентрации в сыворотке крови первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и/или второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, достаточной для нейтрализации SARS-CoV-2.

**[0027]** В некоторых аспектах введение приводит к накоплению первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и/или второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в носовой жидкости субъекта.

**[0028]** В некоторых аспектах субъектом является человек.

**[0029]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16. В некоторых аспектах (i) первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8, и (ii) второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16.

**[0030]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область тяжелой цепи. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область тяжелой цепи. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область тяжелой цепи. В некоторых аспектах константная область тяжелой цепи представляет собой константную область тяжелой цепи IgG1 человека.

**[0031]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область легкой цепи. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область легкой цепи. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область легкой цепи. В некоторых аспектах константная область легкой цепи выбрана из группы, состоящей из константных областей легкой цепи IgGκ и IgGλ человека.

**[0032]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область тяжелой цепи, содержащую мутацию YTE. В некоторых

**[0034]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область тяжелой цепи, содержащую мутацию YTE и мутацию ТМ, а второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область тяжелой цепи, содержащую мутацию YTE и мутацию ТМ.

**[0035]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислоты 1-460 из SEQ ID NO:24, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:25. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислоты 1-460 из SEQ ID NO:22, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23. В некоторых аспектах (i) первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислоты 1-460 из SEQ ID NO:24, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:25, и (ii) второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислоты 1-460 из SEQ ID NO:22, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23.

**[0036]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:24, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:25. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23. В некоторых аспектах (i) первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:24, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:25, и (ii) второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую

цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23.

**[0037]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются полностью человеческими. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются полностью человеческими. В некоторых аспектах первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются полностью человеческими.

**[0038]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются гуманизированными. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются гуманизированными. В некоторых аспектах первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются гуманизированными.

**[0039]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой полноразмерное антитело. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой полноразмерное антитело. В некоторых аспектах первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой полноразмерные антитела.

**[0040]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых аспектах первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой антигенсвязывающие фрагменты.

**[0041]** В некоторых аспектах первый антигенсвязывающий фрагмент предусматривает Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, одноцепочечный Fv (scFv), Fv, стабилизированный дисульфидными связями, домен V-NAR, IgNar, IgGΔCH2, минитело, F(ab')<sub>3</sub>, тетратело, триатело, диатело, однодоменное антитело, (scFv)<sub>2</sub> или scFv-Fc. В некоторых аспектах второй антигенсвязывающий фрагмент предусматривает Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, одноцепочечный Fv (scFv), Fv, стабилизированный дисульфидными связями, домен V-NAR, IgNar, IgGΔCH2, минитело, F(ab')<sub>3</sub>, тетратело, триатело, диатело, однодоменное антитело, (scFv)<sub>2</sub> или scFv-Fc. В некоторых аспектах первый антигенсвязывающий фрагмент и вторые антигенсвязывающие фрагменты предусматривают Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, одноцепочечный Fv (scFv), Fv, стабилизированный дисульфидными связями, домен V-NAR, IgNar, IgGΔCH2, минитело, F(ab')<sub>3</sub>, тетратело, триатело, диатело, однодоменное антитело, (scFv)<sub>2</sub> или scFv-Fc.

**[0042]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются выделенными. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются выделенными. В некоторых аспектах первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются выделенными.

**[0043]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются моноклональными. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются моноклональными. В некоторых аспектах первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются моноклональными.

**[0044]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются рекомбинантными. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются рекомбинантными. В некоторых аспектах первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются рекомбинантными.

**[0045]** В данном документе также представлен способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает введение внутривенно субъекту приблизительно 150 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и введение внутривенно субъекту приблизительно 150 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0046]** В данном документе также представлен способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает введение

внутривенно субъекту приблизительно 300 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и введение внутривенно субъекту приблизительно 300 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0047]** В данном документе также представлен способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает введение внутривенно субъекту приблизительно 500 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и введение внутривенно субъекту приблизительно 500 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0048]** В данном документе также представлен способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает введение внутривенно субъекту приблизительно 1500 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и введение внутривенно субъекту приблизительно 1500 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0049]** В данном документе также представлен способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает введение внутримышечно субъекту приблизительно 150 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и введение внутримышечно субъекту приблизительно 150 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0050]** В данном документе также представлен способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает введение внутримышечно субъекту приблизительно 300 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и введение внутримышечно субъекту приблизительно 300 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0051]** В данном документе также представлен способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает введение внутримышечно субъекту приблизительно 500 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и введение внутримышечно субъекту приблизительно 500 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную

последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0052]** В данном документе также представлен способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает введение внутримышечно субъекту приблизительно 1500 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и введение внутримышечно субъекту приблизительно 1500 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14. В некоторых аспектах первое антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8, и второе антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16.

**[0053]** В некоторых аспектах каждое из первого антитела и второго антитела представляют собой антитела IgG1 человека.

**[0054]** В некоторых аспектах первое антитело содержит константную область IgG1 человека, содержащую мутацию YTE и мутацию TM, и второе антитело содержит константную область IgG1 человека, содержащую мутацию YTE и мутацию TM.

**[0055]** В некоторых аспектах первое антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислоты 1-460 из SEQ ID NO:24, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:25, и второе антитело содержит тяжелую цепь,

содержащую аминокислоты 1-460 из SEQ ID NO:22, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23.

[0056] В некоторых аспектах первое антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:24, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:25, и второе антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:22, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23.

[0057] В некоторых аспектах первое антитело и второе антитело вводят последовательно в один и тот же день. В некоторых аспектах первое антитело вводят перед вторым антителом. В некоторых аспектах второе антитело вводят перед первым антителом.

## **5. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[0058] На фигуре 1 показана блок-схема описанного в данном документе испытания фазы I. (См. пример 3).

[0059] На фигуре 2 показано графическое представление описанного в данном документе испытания фазы I. (См. пример 3).

## **6. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

[0060] В данном документе представлены способы применения комбинаций антител (например, моноклональных антител) и их антигенсвязывающих фрагментов, которые специфически связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, например, для лечения и предупреждения COVID-19.

### **6.1 Терминология**

[0061] Термин "антитело" означает молекулу иммуноглобулина, которая распознает мишень, такую как белок, полипептид, пептид, углевод, полинуклеотид, липид или комбинации вышеуказанного, и специфично связывается с ней посредством по меньшей мере одного антигенраспознающего центра в пределах вариабельной области молекулы иммуноглобулина. Термин "антитело", используемый в данном документе, охватывает интактные поликлональные антитела, интактные моноклональные антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела, человеческие антитела, слитые белки, содержащие антитело, а также любую другую модифицированную молекулу иммуноглобулина при условии, что антитела проявляют требуемую биологическую активность. Антитело может относиться к любому из пяти основных классов иммуноглобулинов: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM или их подклассов (изотипов) (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) на основании идентичности их константных доменов тяжелой цепи, обозначаемых соответственно как альфа, дельта, эпсилон, гамма и мю. Разные классы иммуноглобулинов имеют различные и хорошо известные структуры субъединиц и трехмерные

пространственные конфигурации. Антитела могут быть "голыми" или конъюгированными с другими молекулами, такими как токсины, радиоактивные изотопы и т. д.

**[0062]** Термин "фрагмент антитела" относится к части интактного антитела. "Антигенсвязывающий фрагмент", "антигенсвязывающий домен" или "антигенсвязывающая область" относится к части интактного антитела, которая связывается с антигеном. Антигенсвязывающий фрагмент может содержать области интактного антитела, распознающие антиген (например, определяющие комплементарность области (CDR)). Примеры антигенсвязывающих фрагментов антител включают без ограничения Fab-, Fab'-, F(ab')<sub>2</sub>- и Fv-фрагменты, линейные антитела и одноцепочечные антитела. Антигенсвязывающий фрагмент антитела может быть получен из любого вида животных, таких как грызуны (например, мышь, крыса или хомяк) и люди, или может быть получен искусственно.

**[0063]** Термины "антитело к SARS-CoV-2", "антитело против SARS-CoV-2" и "антитело, которое связывается с SARS-CoV-2" используют в данном документе взаимозаменяемо для обозначения антитела, которое способно связываться с SARS-CoV-2. Степень связывания антитела к SARS-CoV-2 с неродственным шиповидным белком, не относящимся к SARS-CoV-2, может составлять менее чем приблизительно 10% от связывания антитела с SARS-CoV-2 согласно измерению, например, с помощью ForteBio или Biacore. В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, антитело к SARS-CoV-2 также способно связываться с SARS-1. В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, антитело к SARS-CoV-2 не связывается с SARS-1.

**[0064]** Термины "антитело к шиповидному белку SARS-CoV-2", "антитело против шиповидного белка SARS-CoV-2" и "антитело, которое связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2" используют в данном документе взаимозаменяемо для обозначения антитела, которое способно связываться с шиповидным белком SARS-CoV-2 с достаточной аффинностью, так что это антитело является применимым в качестве диагностического и/или терапевтического средства для нацеливания на SARS-CoV-2. Степень связывания антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 с неродственным шиповидным белком, не относящимся к SARS-CoV-2, может составлять менее чем приблизительно 10% от связывания антитела с шиповидным белком SARS-CoV-2 согласно измерению, например, с помощью ForteBio или Biacore. В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, антитело к шиповидному белку SARS-CoV-2 также способно связываться с шиповидным белком SARS-1. В некоторых аспектах, предусмотренных в данном документе, антитело к шиповидному белку SARS-CoV-2 не связывается с шиповидным белком SARS-1.

**[0065]** "Моноклональное" антитело или его антигенсвязывающий фрагмент относится к гомогенной популяции антител или их антигенсвязывающих фрагментов, участвующих в высокоспецифичном распознавании и связывании одной антигенной детерминанты или эпитопа. Этим они отличаются от поликлональных антител, которые, как правило, включают различные антитела, направленные против различных антигенных детерминант. Термин "моноклональное" антитело или его антигенсвязывающий фрагмент охватывает как интактные и полноразмерные моноклональные антитела, так и фрагменты антител (такие как Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv), одноцепочечные (scFv) мутантные формы, слитые белки, содержащие часть антитела, и любые другие модифицированные молекулы иммуноглобулина, содержащие антигенраспознающий центр. Кроме того, "моноклональное" антитело или его антигенсвязывающий фрагмент относится к таким антителам и их антигенсвязывающим фрагментам, которые получены любым из ряда способов, в том числе без ограничения с помощью гибридомы, отбора с использованием фагового дисплея, рекомбинантной экспрессии и трансгенных животных.

**[0066]** Используемые в данном документе термины "вариабельная область" или "вариабельный домен" используют взаимозаменяемо, и они являются общепринятыми в уровне техники. Вариабельная область обычно относится к части антитела, как правило, к части легкой или тяжелой цепи, обычно к приблизительно 110-120 аминоконцевым аминокислотам или 110-125 аминоконцевым аминокислотам в зрелой тяжелой цепи и к приблизительно 90-115 аминоконцевым аминокислотам в зрелой легкой цепи, которые сильно различаются по последовательности среди антител и используются для связывания и определения специфичности конкретного антитела в отношении его конкретного антигена. Вариабельность последовательности сосредоточена в тех областях, которые называются определяющими комплементарность областями (CDR), тогда как более высококонсервативные области в вариабельном домене называются каркасными областями (FR). Не желая ограничиваться каким-либо конкретным механизмом или теорией, полагают, что CDR легкой и тяжелой цепей в первую очередь ответственны за взаимодействие и специфичность антитела в отношении антигена. В некоторых аспектах вариабельная область представляет собой вариабельную область человека. В некоторых аспектах вариабельная область содержит CDR грызунов или мышей и каркасные области (FR) человека. В некоторых аспектах вариабельная область представляет собой вариабельную область приматов (например, приматов, отличных от человека). В некоторых аспектах вариабельная область содержит CDR грызунов или мышей и каркасные области (FR) приматов (например, приматов, отличных от человека).

**[0067]** Термин "определяющая комплементарность область" или "CDR", используемый в данном документе, относится к каждой из областей переменного домена антитела, которые являются гиперпеременными по последовательности и/или образуют структурно определенные петли (гиперпеременные петли) и/или содержат остатки, контактирующие с антигеном. Антитела могут содержать шесть CDR, например, три в VH и три в VL.

**[0068]** Термины "VL" и "VL-домен" используются взаимозаменяемо для обозначения переменной области легкой цепи антитела.

**[0069]** Термины "VH" и "VH-домен" используются взаимозаменяемо для обозначения переменной области тяжелой цепи антитела.

**[0070]** Термин "нумерация по Kabat" и подобные термины общепризнаны в уровне техники и относятся к системе нумерации аминокислотных остатков в переменных областях тяжелой и легкой цепей антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах CDR могут быть определены в соответствии с системой нумерации по Kabat (см., например, Kabat EA & Wu TT (1971) *Ann NY Acad Sci* 190: 382-391 и Kabat EA *et al.*, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242). Согласно используемой системе нумерации по Kabat CDR в молекуле тяжелой цепи антитела, как правило, присутствуют в положениях аминокислот с 31 по 35, которые необязательно могут включать одну или две дополнительные аминокислоты, следующие после 35 (обозначены в схеме нумерации по Kabat как 35A и 35B) (CDR1), положениях аминокислот с 50 по 65 (CDR2) и положениях аминокислот с 95 по 102 (CDR3). Согласно используемой системе нумерации по Kabat CDR в молекуле легкой цепи антитела, как правило, присутствуют в положениях аминокислот с 24 по 34 (CDR1), в положениях аминокислот с 50 по 56 (CDR2) и в положениях аминокислот с 89 по 97 (CDR3).

**[0071]** В отличие от этого, Chothia ссылается на расположение структурных петель (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Конец петли CDR-H1 по Chothia при нумерации с использованием системы нумерации по Kabat варьируется от H32 до H34 в зависимости от длины петли (это обусловлено тем, что в соответствии со схемой нумерации по Kabat вставки расположены в H35A и H35B; при этом если не присутствуют ни 35A, ни 35B, то петля заканчивается на 32; если присутствует только 35A, то петля заканчивается на 33; если присутствуют как 35A, так и 35B, то петля заканчивается на 34). Определение гиперпеременных областей по AbM представляет собой компромисс между определением CDR по Kabat и структурных петель по Chothia и используется в программном обеспечении для моделирования антител AbM от Oxford Molecular.

| Петля                | Kabat    | AbM      | Chothia      |
|----------------------|----------|----------|--------------|
| L1                   | L24-L34  | L24-L34  | L24-L34      |
| L2                   | L50-L56  | L50-L56  | L50-L56      |
| L3                   | L89-L97  | L89-L97  | L89-L97      |
| H1                   | H31-H35B | H26-H35B | H26-H32...34 |
| Нумерация по Kabat   |          |          |              |
| H1                   | H31-H35  | H26-H35  | H26-H32      |
| Нумерация по Chothia |          |          |              |
| H2                   | H50-H65  | H50-H58  | H52-H56      |
| H3                   | H95-H102 | H95-H102 | H95-H102     |

**[0072]** Используемые в данном документе термины "константная область" или "константный домен" являются взаимозаменяемыми и имеют общепринятое в данной области техники значение. Константная область представляет собой часть антитела, например, карбоксиконцевую часть легкой и/или тяжелой цепи, которая не участвует непосредственно в связывании антитела с антигеном, но может демонстрировать различные эффекторные функции, такие как взаимодействие с Fc-рецептором. Константная область молекулы иммуноглобулина обычно имеет более консервативную аминокислотную последовательность по сравнению с переменным доменом иммуноглобулина. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область или ее часть, достаточную для антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC).

**[0073]** Используемый в данном документе термин "тяжелая цепь" при использовании в отношении антитела может относиться к любому отдельному типу, например альфа ( $\alpha$ ), дельта ( $\delta$ ), эпсилон ( $\epsilon$ ), гамма ( $\gamma$ ) и мю ( $\mu$ ), на основании аминокислотной последовательности константного домена, которые служат основанием для выделения классов антител IgA, IgD, IgE, IgG и IgM соответственно, включая подклассы IgG, например IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Аминокислотные последовательности тяжелых цепей хорошо известны из уровня техники. В некоторых аспектах тяжелая цепь представляет собой тяжелую цепь человека.

**[0074]** Используемый в данном документе термин "легкая цепь" при использовании в отношении антитела может относиться к любому отдельному типу, например каппа ( $\kappa$ ) или лямбда ( $\lambda$ ), на основании аминокислотной последовательности константных доменов. Аминокислотные последовательности легких цепей хорошо известны из уровня техники. В некоторых аспектах легкая цепь представляет собой легкую цепь человека.

**[0075]** Термин "химерные" антитела или их антигенсвязывающие фрагменты относится к антителам или их антигенсвязывающим фрагментам, где аминокислотная последовательность происходит из двух или более видов. Переменная область как легкой,

так и тяжелой цепей, как правило, соответствует вариабельной области антител или их антигенсвязывающих фрагментов, происходящих из одного вида млекопитающих (например, мыши, крысы, кролика и т. д.), с требуемой специфичностью, аффинностью и функциональной способностью, тогда как константные области гомологичны последовательностям в антителах или их антигенсвязывающих фрагментах, происходящих из другого вида (обычно человека), во избежание вызывания иммунного ответа у этого вида.

[0076] Термин "гуманизированное" антитело или его антигенсвязывающий фрагмент относится к формам отличным от человеческих (например, мышинных) антител или антигенсвязывающих фрагментов, которые представляют собой специфические цепи иммуноглобулинов, химерные иммуноглобулины или их фрагменты, которые содержат минимальные отличные от человеческих (например, мышинные) последовательности. Как правило, гуманизированные антитела или их антигенсвязывающие фрагменты представляют собой иммуноглобулины человека, в которых остатки определяющей комплементарность области (CDR) заменены остатками CDR видов, отличных от человека (например, мыши, крысы, кролика, хомяка), которые характеризуются необходимой специфичностью, аффинностью и функциональной способностью ("с привитыми CDR") (Jones et al., *Nature*, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., *Nature*, 332:323-327 (1988); Verhoeven et al., *Science*, 239:1534-1536 (1988)). В некоторых случаях остатки каркасной области (FR) Fv иммуноглобулина человека заменены соответствующими остатками антитела или его фрагмента из вида, отличного от человека, которые характеризуются требуемой специфичностью, аффинностью и функциональной способностью. Гуманизированные антитело или его антигенсвязывающий фрагмент можно дополнительно модифицировать посредством замены дополнительных остатков в каркасной области Fv и/или в замененных остатках нечеловеческого происхождения для усовершенствования и оптимизации специфичности, аффинности и/или способности антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В целом, гуманизированные антитело или его антигенсвязывающий фрагмент будут содержать практически все из по меньшей мере одного, и, как правило, двух или трех вариабельных доменов, содержащих все или практически все CDR-области, которые соответствуют таковым в иммуноглобулине, отличном от человеческого, тогда как все или практически все из FR-областей являются таковыми из консенсусной последовательности иммуноглобулина человека. Гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент также могут содержать по меньшей мере часть константной области или домена (Fc) иммуноглобулина, как правило, иммуноглобулина человека. Примеры способов, применяемых для получения

гуманизированных антител, описаны в патенте США 5225539; Roguska et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 91(3):969-973 (1994), и Roguska et al., Protein Eng. 9(10):895-904 (1996). В некоторых аспектах "гуманизированное антитело" представляет собой антитело с измененной поверхностью.

**[0077]** Термин "антитело человека" или его антигенсвязывающий фрагмент означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющие аминокислотную последовательность, полученную из локуса гена иммуноглобулина человека, где такое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент получены с использованием любой методики, известной из уровня техники. Это определение антитела человека или его антигенсвязывающего фрагмента включает интактные или полноразмерные антитела и их фрагменты.

**[0078]** "Аффинность связывания" в целом относится к силе суммы всех нековалентных взаимодействий между одним сайтом связывания молекулы (например, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента) и ее партнером по связыванию (например, антигеном). Если не указано иное, как используется в данном документе, "аффинность связывания" относится к внутренне присущей аффинности связывания, которая отражает взаимодействие 1:1 между членами связывающейся пары (например, антителом или его антигенсвязывающим фрагментом и антигеном). Аффинность молекулы X к ее партнеру Y в целом может быть представлена константой диссоциации ( $K_D$ ). Аффинность можно измерить и/или выразить рядом способов, известных из уровня техники, включая без ограничения равновесную константу диссоциации ( $K_D$ ) и равновесную константу ассоциации ( $K_A$ ).  $K_D$  рассчитывается как соотношение  $k_{off}/k_{on}$ , тогда как  $K_A$  рассчитывается как соотношение  $k_{on}/k_{off}$ .  $k_{on}$  относится к константе скорости ассоциации, например, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с антигеном, и  $k_{off}$  относится к диссоциации, например, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента от антигена.  $k_{on}$  и  $k_{off}$  можно определить посредством методик, известных среднему специалисту в данной области, таких как BIAcore® или KinExA.

**[0079]** Используемые в данном документе термины "иммуноспецифично связывается", "иммуноспецифично распознает", "специфично связывает" и "специфично распознает" являются аналогичными терминами применительно к антителам или их антигенсвязывающим фрагментам. Эти термины указывают на то, что антитело или его антигенсвязывающий фрагмент связываются с эпитопом посредством своего антигенсвязывающего домена, и что связывание предполагает некоторую комплементарность между антигенсвязывающим доменом и эпитопом. Соответственно, в некоторых аспектах антитело, которое "специфично связывается" с шиповидным белком

SARS-CoV-2, может также связываться с шиповидным белком одного или нескольких родственных вирусов (например, SARS-1) и/или также может связываться с вариантами шиповидного белка SARS-CoV-2, но степень связывания с неродственным шиповидным белком, не относящимся к SARS-CoV-2, составляет менее чем приблизительно 10% от связывания антитела с шиповидным белком SARS-CoV согласно измерению, например, с помощью ForteBio или Biacore.

**[0080]** Полипептид, антитело, полинуклеотид, вектор, клетка или композиция, которые являются "выделенными", представляют собой полипептид, антитело, полинуклеотид, вектор, клетку или композицию, которые представлены в форме, не встречающейся в природе. Выделенные полипептиды, антитела, полинуклеотиды, векторы, клетки или композиции включают таковые, которые были очищены до такой степени, что они больше не представлены в такой форме, в которой они встречаются в природе. В некоторых аспектах антитело, полинуклеотид, вектор, клетка или композиция, которые являются выделенными, являются практически чистыми. Используемый в данном документе термин "практически чистый" относится к материалу, который является на по меньшей мере 50% чистым (т. е. свободным от контаминантов), на по меньшей мере 90% чистым, на по меньшей мере 95% чистым, на по меньшей мере 98% чистым или на по меньшей мере 99% чистым.

**[0081]** Термины "полипептид", "пептид" и "белок" используются в данном документе взаимозаменяемо по отношению к полимерам из аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты, и он может прерываться компонентами, не являющимися аминокислотами. Данные термины также охватывают полимер из аминокислот, который был модифицирован естественным путем или посредством вмешательства; например, посредством образования дисульфидной связи, гликозилирования, липидизации, ацетилирования, фосфорилирования или любой другой манипуляции или модификации, такой как конъюгирование с метящим компонентом. В объем данного определения также включены, например, полипептиды, содержащие один или несколько аналогов аминокислот (в том числе, например, неприродные аминокислоты и т.п.), а также другие модификации, известные из уровня техники. Следует понимать, что поскольку в основе полипептидов согласно настоящему изобретению лежат антитела, в некоторых аспектах данные полипептиды могут встречаться в виде одиночных цепей или ассоциированных цепей.

**[0082]** Используемый в данном документе термин "клетка-хозяин" может относиться к любому типу клеток, например первичной клетке, клетке в культуре или клетке из линии клеток. В некоторых аспектах термин "клетка-хозяин" относится к клетке,

трансфицированной молекулой нуклеиновой кислоты, и потомству или потенциальному потомству такой клетки. Потомство такой клетки может не быть идентичным исходной клетке, трансфицированной молекулой нуклеиновой кислоты, например, ввиду мутаций или воздействий окружающей среды, которые могут возникнуть в последующих поколениях, или интеграции молекулы нуклеиновой кислоты в геном клетки-хозяина.

**[0083]** Термин "фармацевтический состав" относится к препарату, который представлен в такой форме, которая обеспечивает эффективность биологической активности активного ингредиента, и который не содержит дополнительных компонентов, являющихся неприемлемо токсичными для субъекта, которому будут вводить состав. Состав может быть стерильным.

**[0084]** Термины "вводить", "осуществление введения", "введение" и т. п., используемые в данном документе, относятся к способам, которые можно применять для осуществления доставки лекарственного средства, например, комбинации антител или их антигенсвязывающих фрагментов, которые специфично связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, к требуемому месту биологического действия (например, к внутривенному введению). Методики введения, которые можно использовать в отношении средств и способов, описанных в данном документе, можно найти, например, в Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, текущее издание, Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences*, текущее издание, Mack Publishing Co., Easton, Pa.

**[0085]** Используемые в данном документе термины "субъект" и "пациент" используются взаимозаменяемо. Субъектом может быть животное. В некоторых аспектах субъектом является млекопитающее, такое как отличное от человека животное (например, корова, свинья, лошадь, кошка, собака, крыса, мышь, обезьяна или другой примат и т. д.). В некоторых аспектах субъектом является человек.

**[0086]** Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству лекарственного средства, например, комбинации антител или их антигенсвязывающих фрагментов, эффективному для лечения заболевания или нарушения у субъекта.

**[0087]** Такие термины, как "осуществление лечения", или "лечение", или "лечить", или "облегчение", или "облегчать", относятся к терапевтическим мерам, с помощью которых излечивают, замедляют, ослабляют симптомы диагностированного патологического состояния или нарушения и/или останавливают их прогрессирование. Таким образом, нуждающиеся в лечении включают тех, у кого уже диагностировано нарушение, или тех, в отношении которых имеется подозрение на наличие у них нарушения. Нуждающиеся в лечении пациенты или субъекты могут включать лиц с диагнозом коронавирусная

инфекция 2019 г. (COVID-19) и лиц, инфицированных коронавирусом 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2).

**[0088]** Используемый в данном документе термин "COVID-19" относится к инфекции, вызываемой SARS-CoV-2. Субъект с COVID-19 может иметь симптомы или характеризоваться бессимптомным течением заболевания.

**[0089]** В качестве альтернативы фармакологический и/или физиологический эффект может быть профилактическим, т. е. эффект обеспечивает полное или частичное предупреждение заболевания или его симптома. В этом отношении раскрытый способ включает введение "профилактически эффективного количества" лекарственного средства (например, комбинации антител или их антигенсвязывающих фрагментов). "Профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения необходимого профилактического результата (например, предупреждения COVID-19 или инфекции, вызванной SARS-CoV-2).

**[0090]** Используемые в данном документе термины "комбинация" и "вводимый в комбинации" относятся к введению одного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, с другим антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, описанных в данном документе. Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты в комбинации можно вводить одновременно или последовательно. Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты в комбинации можно вводить в одной и той же или в разных композициях.

**[0091]** Как указано в данном документе, ссылка на "первое" антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и "второе" антитело или его антигенсвязывающий фрагмент в комбинации не относится к порядку введения. "Первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент" можно вводить до или после "второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента".

**[0092]** Используемая в данных раскрытии и формуле изобретения форма единственного числа включает форму множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

**[0093]** Следует понимать, что во всех случаях, если аспекты описаны в данном документе формулировкой "содержащий", также предусмотрены в иных отношениях аналогичные аспекты, описываемые терминами "состоящий из" и/или "состоящий по сути из". В настоящем изобретении термины "содержит", "содержащий", "состоящий" и "имеющий" и т. п. могут означать "включает", "включающий" и т. п.; термины "состоящий по сути из" или "состоит по сути" являются открытыми, допускающими наличие не только того, что упоминается, при условии, что основные или новые характеристики того, что

упоминается, не изменяются благодаря наличию не только того, что упоминается, но исключают аспекты из известного уровня техники.

**[0094]** Если конкретно не указано или не очевидно из контекста, используемый в данном документе термин "или" понимают как включающий. Термин "и/или", используемый в данном документе в такой фразе, как "А и/или В", предполагает включение "как А, так и В", "А или В", "А" и "В". Аналогичным образом, термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А, В и/или С", предполагает охват каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

**[0095]** Используемые в данном документе термины "приблизительно" и "примерно", в случае их использования для модификации числового значения или числового диапазона, указывают на то, что отклонения на величину до 10% выше и до 10% ниже значения или диапазона остаются в пределах предусматриваемой величины приведенного значения или диапазона. Следует понимать, что во всех случаях, если аспекты описываются в данном документе формулировкой "приблизительно" или "примерно" в отношении числового значения или диапазона, также предусмотрены в иных отношениях аналогичные аспекты, относящиеся к конкретному числовому значению или диапазону (без "приблизительно").

**[0096]** Любые композиции или способы, предусмотренные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или несколькими из любых других композиций и способов, предусмотренных в данном документе.

## **6.2 Способы лечения с применением комбинации антител к SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающих фрагментов**

**[0097]** В данном документе представлены способы предупреждения COVID-19 (т. е. инфекции, вызываемой SARS-CoV-2) у субъекта. Кроме того, в данном документе представлены способы лечения COVID-19 у субъекта. В некоторых случаях способы включают введение первого и второго антител к SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающего фрагмента, описанных в настоящем документе, или фармацевтической композиции на их основе, описанной в данном документе, субъекту, нуждающемуся в этом.

**[0098]** В некоторых аспектах в данном документе предложен способ предупреждения COVID-19 у субъекта, включающий введение субъекту от приблизительно 300 мг до приблизительно 1500 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и от приблизительно 300 мг до приблизительно 1500 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут специфически связываться с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6. Второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут специфически связываться с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0099]** В некоторых аспектах в данном документе предусмотрен способ лечения COVID-19 у субъекта, при этом способ включает введение субъекту от приблизительно 300 мг до приблизительно 1500 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и от приблизительно 300 мг до приблизительно 1500 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут специфически связываться с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6. Второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент могут специфически связываться с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0100]** В некоторых аспектах способы, предусмотренные в данном документе, включают введение субъекту от приблизительно 500 мг до приблизительно 1500 мг первого

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и от приблизительно 500 мг до приблизительно 1500 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где первое антитело необязательно вводят перед вторым антителом.

**[0101]** В некоторых аспектах способы, предусмотренные в данном документе, включают введение субъекту от приблизительно 150 мг до приблизительно 500 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и от приблизительно 150 мг до приблизительно 500 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где первое антитело необязательно вводят перед вторым антителом.

**[0102]** В некоторых аспектах каждое из первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента связывается с отдельными неперекрывающимися эпитопами на рецепторсвязывающем домене (RBD) шиповидного белка SARS-CoV-2.

**[0103]** В некоторых аспектах способы, предусмотренные в данном документе, включают введение приблизительно 150 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и приблизительно 150 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах способы, предусмотренные в данном документе, включают введение приблизительно 300 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и приблизительно 300 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах способы, предусмотренные в данном документе, включают введение приблизительно 500 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и приблизительно 500 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах способы, предусмотренные в данном документе, включают введение приблизительно 1500 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и приблизительно 1500 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

**[0104]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят отдельно. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят последовательно, например, посредством внутривенного введения. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят после первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят после второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент

вводят последовательно в один и тот же день (например, где одно антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в течение пяти часов, в течение четырех часов, в течение трех часов, в течение двух часов, в течение одного часа или в течение 30 минут после завершения введения другого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента).

**[0105]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят одновременно, например, посредством прямой внутримышечной инъекции обоих.

**[0106]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутримышечно. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутримышечно. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутримышечно. В некоторых аспектах введение представляет собой прямую внутримышечную инъекцию в дельтовидную мышцу.

**[0107]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят парентерально. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят парентерально. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят парентерально.

**[0108]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенно. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенно. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенно.

**[0109]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии. В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии.

**[0110]** В некоторых аспектах каждое из первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента вводят посредством внутривенной инфузии со скоростью, составляющей приблизительно 20 мг/минута.

### **6.3 Популяция пациентов и исходы**

**[0111]** В данном документе представлены клинические способы предупреждения и лечения COVID-19 (т. е. инфекции, вызываемой SARS-CoV-2) у субъектов (например, у

людей) с применением любого способа, раскрытого в данном документе, например, введения первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, где введение обеспечивает предупреждение или лечение инфекции, вызываемой SARS-CoV-2.

[0112] В некоторых аспектах субъект имеет повышенный риск инфекции, вызываемой SARS-CoV-2. В некоторых аспектах субъектом является медицинский работник. В некоторых аспектах субъект подвергался воздействию SARS-CoV-2. В некоторых аспектах субъект не подвергался воздействию SARS-CoV-2. В некоторых аспектах субъект имеет повышенный риск инфекции, вызываемой SARS-CoV-2. В некоторых аспектах субъектом является человек.

[0113] В некоторых аспектах субъект, получающий лечение в соответствии со способами, раскрытыми в данном документе, предпочтительно демонстрирует исходы, обычно связанные с предупреждением и лечением COVID-19 (т. е. инфекции, вызываемой SARS-CoV-2).

[0114] В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, и введение антител и антигенсвязывающих фрагментов, раскрытых в данном документе, приводят к обеспечению предупреждения одного или нескольких симптомов COVID-19. В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, и введение антител и антигенсвязывающих фрагментов, раскрытых в данном документе, приводят к обеспечению лечения одного или нескольких симптомов COVID-19. В некоторых аспектах симптомы включают лихорадку, сухой кашель, одышку, боль в горле и/или утомляемость.

[0115] В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, и введение антител и антигенсвязывающих фрагментов, раскрытых в данном документе, приводят к лечению COVID-19.

[0116] В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, и введение антител и антигенсвязывающих фрагментов, раскрытых в данном документе, приводят к накоплению первого и/или второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в носовой жидкости субъекта.

[0117] В некоторых аспектах способы, раскрытые в данном документе, и введение антител и антигенсвязывающих фрагментов, раскрытых в данном документе, приводят к уровням первого и/или второго антитела или их антигенсвязывающих фрагментов в сыворотке крови, достаточным для нейтрализации SARS-CoV-2.

[0118] В некоторых аспектах субъект не страдает от COVID-19 (т. е. инфекции, вызываемой SARS-CoV-2). В некоторых аспектах субъект страдает от COVID-19, но не

имеет симптомов COVID-19. В некоторых аспектах субъект страдает от COVID-19 и имеет симптомы инфекции.

#### 6.4 Антитела и их антигенсвязывающие фрагменты

[0119] В конкретном аспекте в данном документе предусмотрены антитела (например, моноклональные антитела, такие как антитела человека) и их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2. Аминокислотная последовательность SARS-CoV-2 представлена под SEQ ID NO:20:

[0120] MFVFLVLLPLVSSQCVNLTTTRTQLPPAYTNSFTRGVYYPDKVFRSSVLHSTQD  
LFLPFFSNVTWFHAIHVS GTNGTKRFDNPVLPFNDGVYFASTEKSNIIRGWIFGTTLD SKT  
QSLIVNNATNVVIKVCEFQFCNDPFLGVYYHKNNKSWMESEFRVYSSANNCTFEYVS  
QPFLMDLEGKQGNFKNLREFVFKNIDGYFKIYSKHTPINLVRDLPQGFSALEPLVDLPIGI  
NITRFQTLALHRSYLT PGDSSSGW TAGAAAYVGYLQPRTFLLKYNENGTITDAVDC A  
LDPLSE TKCTLSFTVEKGIYQTSNFRVQPTESIVRFPNITNLCPFGEVFNATRFASVYAW  
NRKRISNCVADYSVLNSASFSTFKCYGVSP TKLNDLCFTNVYADSFVIRGDEV RQIAPG  
QTGKIADYNYKLPDDFTGCVIAWNSNNLDSKVGGNYNYLYRLFRKSNLKPFERDISTEI  
YQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVLSFELLHAPATVCGPKKST  
NLVKNKCVNFNFNGLTGTGVLTESNKKFLPFQQFGRDIADTTDAVRDPQTLEILDITPCS  
FGGVSVITPGTNTSNQVAVLYQDVNCTEVPVAIHADQLTPTWRVYSTGSNVFQTRAGC  
LIGAEHVNNSECDIPIGAGICASYQTQTN SPRRARSVASQSIIAYTMSLGAENSVAYSNN  
SIAIPTNFTISVTTEILPVSMTKTSDCTMYICGDSTEC SNLLLQYGSFCTQLNRALTGI AV  
EQDKNTQEVFAQVKQIYKTPPIKDFGGFNFSQILPDPSKPSKRSFIEDLLFNKVT LADAGF  
IKQYGDCLGDIAARDLICAQKFNGLT VLPPLLTDemiaQYTSALLAGTITSGWTFGAGAA  
LQIPFAMQMAYRFNGIGVTQNVLYENQKLIANQFNSAIGKIQDSLSTASALGKLQDVV  
NQNAQALNTLVKQLSSNFGAISSVLNDILSRLDKVEAEVQIDRLITGRLQSLQTYVTQQL  
IRAAEIRASANLAATKMSECVLGQSKRVDFCGKGYHLM SFPQSAPHGVVFLHVTYVPA  
QEKNF TTA PAICH DGKAHFPREGVFVSN GTHWFVTQRNFYEPQIITDNTFVSGNCDVVI  
GIVNNTVYDPLQPELDSFKEELDKYFKNHTSPD VDLGDISGINASV VNIQKEIDRLNEVA  
KNL NESLIDLQELGKYEQYIKWPWYIWLGFIAGLIAIVMVTIMLCCMTSCC SCLKGCCSC  
GSCCKFDEDDSEPV LKGVKLHYT (SEQ ID NO:20)

[0121] Аминокислоты 1-12 из SEQ ID NO: 20 представляют собой сигнальный пептид шиповидного белка. Таким образом, зрелый вариант шиповидного белка SARS-CoV-2 содержит аминокислоты 13-1273 из SEQ ID NO: 20. Аминокислоты 13-1213 из SEQ ID NO: 20 соответствуют внеклеточному домену; аминокислоты 1214-1234 соответствуют трансмембранному домену; и аминокислоты 1235-1273 соответствуют цитоплазматическому домену.

**[0122]** В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, т. е. первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 и специфически связываются с рецепторсвязывающим доменом (RBD) шиповидного белка SARS-CoV-2.

**[0123]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, связываются с отдельными неперекрывающимися эпитопами на RBD шиповидного белка SARS-CoV-2.

**[0124]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, представляют собой клон антитела 2196. В некоторых аспектах второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой клон антитела 2130.

**[0125]** В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, которые специфично связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, перекрестно реагируют с SARS-CoV. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, которые специфично связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, не реагируют перекрестно с SARS-CoV.

**[0126]** В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат шесть CDR антитела, представленных в таблице 1 (т. е. три CDR VH антитела и три VL CDR того же антитела).

**[0127]** Таблица 1. Последовательности антител

| Клон | SEQ ID NO | Последовательность (описание)                                                                                                                 | CDR1 (SEQ ID NO)           | CDR2 (SEQ ID NO)           | CDR3 (SEQ ID NO)                       |
|------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------------|
| 2196 | 7         | QMQLVQSGPEVKKPGTS<br>VKVSKASGFTFMSSAV<br>QWVRQARGQRLEWIGW<br>IVIGSGNTNYAQKFQER<br>VTITRDMSTSTAYMELS<br>SLRSEDVAVYYCAAPYC<br>SSISCNDGFDIWGQGTM | GFTFMSSA<br>(SEQ ID NO: 1) | IVIGSGNT<br>(SEQ ID NO: 2) | AAPYCSSIS<br>CNDGFDI<br>(SEQ ID NO: 3) |

|      |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                           |                       |                                  |
|------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------------------|
|      |    | VTVSS (Вариабельная область тяжелой цепи)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                           |                       |                                  |
| 2196 | 8  | EIVLTQSPGTLSPGER<br>ATLSCRASQSVSSSYLA<br>WYQQKPGQAPRLIYG<br>ASSRATGIPDRFSGSGG<br>TDFTLTISRLEPEDFAVY<br>YCQHYGSSRGWTFGQG<br>TKVEIK (Вариабельная область легкой цепи)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | QSVSSSY<br>(SEQ ID NO: 4) | GAS<br>(SEQ ID NO: 5) | QHYGSSRG<br>WT<br>(SEQ ID NO: 6) |
| 2196 | 24 | QMQLVQSGPEVKKPGTS<br>VKVSCKASGFTFMSSAV<br>QWVRQARGQRLEWIGW<br>IVIGSGNTNYAQKFQER<br>VTITRDMSTSTAYMELS<br>SLRSEDVAVYYCAAPYC<br>SSISCNDGFDIWGQGT<br>MTVTVSSASTKGPSVFPLAP<br>SSKSTSGGTAALGCLVK<br>DYFPEPVTVSWNSGALT<br>SGVHTFPAVLQSSGLYS<br>LSSVVTVPSSSLGTQTYI<br>CNVNHKPSNTKVDKRV<br>EPKSCDKTHTCPPCPAPE<br><u>F</u> EGGPSVFLFPPKPKDTL<br><u>Y</u> <u>I</u> <u>T</u> <u>R</u> <u>E</u> <u>P</u> <u>E</u> <u>V</u> <u>T</u> <u>C</u> <u>V</u> <u>V</u> <u>D</u> <u>V</u> <u>S</u> <u>H</u><br>EDPEVKFNWYVDGVEV<br>HNAKTKPREEQYNSTYR<br>VVSVELTVLHQDWLNGK<br>EYKCKVSNKALPASIEK<br>TISKAKGQPREPQVYTLP<br>PSREEMTKNQVSLTCLV<br>KGFYPSDIAVEWESNGQ<br>PENNYKTTTPPVLDSDGS |                           |                       |                                  |

|      |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                               |                                   |                                                      |
|------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------|
|      |    | FFLYSKLTVDKSRWQQG<br>NVFSCSVMHEALHNHY<br>TQKSLSLSPGK<br>(Полноразмерная тяжелая<br>цепь*; YTE выделена<br>подчеркиванием; TM<br>выделена полужирным<br>шрифтом и<br>подчеркиванием)                                                                                                                     |                               |                                   |                                                      |
| 2196 | 25 | EIVLTQSPGTLSPGER<br>ATLSCRASQSVSSSYLA<br>WYQQKPGQAPRLIYG<br>ASSRATGIPDRFSGSGSG<br>TDFTLTISRLEPEDFAVY<br>YCQHYGSSRGWTFGQG<br>TKVEIKRTVAAPSVFIFP<br>PSDEQLKSGTASVVCLL<br>NNFYPREAKVQWKVDN<br>ALQSGNSQESVTEQDSK<br>DSTYSLSSTLTLKADYE<br>KHKVYACEVTHQGLSSP<br>VTKSFNRGEC<br>(Полноразмерная легкая<br>цепь) |                               |                                   |                                                      |
| 2130 | 15 | EVQLVESGGGLVKPGGS<br>LRLSCAASGFTFRDWW<br>MSWVRQAPGKGLEWV<br>GRIKSKIDGGTTDYAAP<br>VKGRFTISRDDSKNTLY<br>LQMNSLKTEDTAVYYC<br>TTAGSYYYDTVGPGLPE<br>GKFDYWGGQGLVTVSS<br>(Вариабельная область<br>тяжелой цепи)                                                                                               | GFTFRDWW<br>(SEQ ID NO:<br>9) | IKSKIDGGT<br>T (SEQ ID<br>NO: 10) | TTAGSYYY<br>DTVGPGLP<br>EGKFDY<br>(SEQ ID NO:<br>11) |

|      |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                     |                        |                                |
|------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| 2130 | 16 | DIVMTQSPDSLAVSLGE<br>RATINCKSSQSVLYSSNN<br>KNYLAWYQQKPGQPPK<br>LLMYWASTRESGVPDRF<br>SGSGSGAEFTLTISLQA<br>EDVAIYYCQQYYSTLTF<br>GGGTKVEIK<br>(Вариабельная область<br>легкой цепи)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | QSVLYSSN<br>NKNY (SEQ<br>ID NO: 12) | WAS (SEQ<br>ID NO: 13) | QQYYSTLT<br>(SEQ ID NO:<br>14) |
| 2130 | 22 | EVQLVESGGGLVKPGGS<br>LRLSCAASGFTFRDWW<br>MSWVRQAPGKGLEWV<br>GRIKSKIDGGTTDYAAP<br>VKGRFTISRDDSKNTLY<br>LQMNSLKTEDTAVYYC<br>TTAGSYYYDTVGPGLPE<br>GKFDYWGGQGLVTVSS<br>ASTKGPSVFPLAPSSKST<br>SGGTAALGCLVKDYFPE<br>PVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVT<br>VPSSSLGTQTYICNVNH<br>KPSNTKVDKRVEPKSCD<br>KTHTCPPCPAPE <u>FE</u> GGPS<br>VFLFPPKPKDTL <u>Y</u> <u>IT</u> <u>RE</u> P<br>EVTCVVVDVSHEDPEVK<br>FNWYVDGVEVHNAKTK<br>PREEQYNSTYRVVSVLT<br>VLHQDWLNGKEYKCKV<br>SNKALPASP <u>IE</u> KTISKAKG<br>QPREPQVYTLPPSREEM<br>TKNQVSLTCLVKGFYPS<br>DIAVEWESNGQPENNYK<br>TTPPVLDSDGSFFLYSKL |                                     |                        |                                |

|      |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |
|------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
|      |    | TVDKSRWQQGNVFS<br>VMHEALHNHYTQKSLS<br>LSPGK (Полноразмерная<br>тяжелая цепь*; YTE<br>выделена<br>подчеркиванием; TM<br>выделена полужирным<br>шрифтом и<br>подчеркиванием)                                                                                                                                   |  |  |  |
| 2130 | 23 | DIVMTQSPDSLAVSLGE<br>RATINCKSSQSVLYSSNN<br>KNYLAWYQQKPGQPPK<br>LLMYWASTRESGVPDRF<br>SGSGSGAEFTLTISLQA<br>EDVAIYYCQQYYSTLTF<br>GGGTKVEIKRTVAAPSV<br>FIFPPSDEQLKSGTASVV<br>CLLNMFYPREAKVQWK<br>VDNALQSGNSQESVTEQ<br>DSKDSTYLSSTLTLSKA<br>DYEKHKVYACEVTHQG<br>LSSPVTKSFNRGEC<br>(Полноразмерная легкая<br>цепь) |  |  |  |

\* Полноразмерные последовательности тяжелых цепей, представленные в таблице 1, содержат концевой лизин, который может быть посттрансляционно усечен, так что преобладающей формой тяжелых цепей могут быть аминокислоты 1-460 из SEQ ID NO:22 и аминокислоты 1-460 из SEQ ID NO:24.

**[0128]** В некоторых аспектах первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат две VH и две VL антител, перечисленные в таблице 1.

**[0129]** В некоторых аспектах антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, могут быть описаны по их 3 CDR VL и/или их 3 CDR VH.

**[0130]** В некоторых аспектах CDR антитела или его антигенсвязывающего фрагмента могут быть определены в соответствии со схемой нумерации по Chothia, которая относится к местоположению структурных петель иммуноглобулина (см., например, Chothia C & Lesk AM, (1987), J Mol Biol 196: 901-917; Al-Lazikani B *et al.*, (1997) J Mol Biol 273: 927-948; Chothia C *et al.*, (1992) J Mol Biol 227: 799-817; Tramontano A *et al.*, (1990) J Mol Biol 215(1): 175-82 и патент США № 7709226). Как правило, при использовании системы нумерации по Kabat петля CDR-H1 по Chothia присутствует по аминокислотам тяжелой цепи в положениях с 26 по 32, 33 или 34, петля CDR-H2 по Chothia присутствует по аминокислотам тяжелой цепи в положениях с 52 по 56, и петля CDR-H3 по Chothia присутствует по аминокислотам тяжелой цепи в положениях с 95 по 102, тогда как петля CDR-L1 по Chothia присутствует по аминокислотам легкой цепи в положениях с 24 по 34, петля CDR-L2 по Chothia присутствует по аминокислотам легкой цепи в положениях с 50 по 56, и петля CDR-L3 по Chothia присутствует по аминокислотам легкой цепи в положениях с 89 по 97. Конец петли CDR-H1 по Chothia при нумерации с использованием системы нумерации по Kabat варьируется от H32 до H34 в зависимости от длины петли (это обусловлено тем, что в соответствии со схемой нумерации по Kabat вставки расположены в H35A и H35B; при этом если не присутствуют ни 35A, ни 35B, то петля заканчивается на 32; если присутствует только 35A, то петля заканчивается на 33; если присутствуют как 35A, так и 35B, то петля заканчивается на 34).

**[0131]** В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфично связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат CDR VH и VL антител по Chothia, представленные в таблице 1. В некоторых аспектах антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфично связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, содержат одну или несколько CDR, в которых CDR по Chothia и Kabat имеют одинаковую аминокислотную последовательность. В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфично связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат комбинации CDR по Kabat и CDR по Chothia.

**[0132]** В некоторых аспектах CDR антитела или его антигенсвязывающего фрагмента могут быть определены в соответствии с системой нумерации IMGT, как описано в Lefranc MP, (1999) *The Immunologist* 7: 132-136, и Lefranc M-P *et al.*, (1999) *Nucleic Acids Res* 27: 209-212. В соответствии со схемой нумерации IMGT VH-CDR1 находится в положениях 26-35, VH-CDR2 находится в положениях 51-57, VH-CDR3 находится в положениях 93-102, VL-CDR1 находится в положениях 27-32, VL-CDR2 находится в положениях 50-52, и VL-CDR3 находится в положениях 89-97. В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфично связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат CDR VH и VL антитела в соответствии с IMGT, представленные в таблице 1, например, как описано в Lefranc M-P (1999) выше и Lefranc M-P *et al.*, (1999) выше.

**[0133]** В некоторых аспектах CDR антитела или его антигенсвязывающего фрагмента могут быть определены согласно MacCallum RM *et al.*, (1996) *J Mol Biol* 262: 732-745. См. также, например, Martin A. "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains", в *Antibody Engineering*, Kontermann and Dübel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001). В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфично связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат CDR VH и VL антитела, представленные в таблице 1, которые определены посредством способа в MacCallum RM *et al.*

**[0134]** В некоторых аспектах CDR антитела или его антигенсвязывающего фрагмента могут быть определены в соответствии со схемой нумерации AbM, которая относится к гипервариабельным областям по AbM, которые представляют собой компромисс между определением CDR по Kabat и структурных петель по Chothia и используются в программном обеспечении для моделирования антител AbM от Oxford Molecular (Oxford Molecular Group, Inc.). В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые специфично связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат CDR VH и VL антитела, представленные в таблице 1, которые определены посредством схемы нумерации AbM.

**[0135]** В некоторых аспектах в данном документе предусмотрены антитела, которые содержат тяжелую цепь и легкую цепь. Неограничивающие примеры последовательностей константной области человека были описаны в уровне техники, например, см. патент США № 5693780 и Kabat EA *et al.*, (1991) выше.

**[0136]** Что касается тяжелой цепи, в некоторых аспектах тяжелая цепь антитела, описанная в данном документе, может представлять собой тяжелую цепь альфа ( $\alpha$ ), дельта ( $\delta$ ), эпсилон ( $\epsilon$ ), гамма ( $\gamma$ ) или мю ( $\mu$ ). В некоторых аспектах описанная тяжелая цепь

антитела может включать в себя тяжелую цепь альфа ( $\alpha$ ), дельта ( $\delta$ ), эпсилон ( $\epsilon$ ), гамма ( $\gamma$ ) или мю ( $\mu$ ) человека. В некоторых аспектах антитело, описанное в данном документе, которое иммуноспецифично связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2, содержит тяжелую цепь, где аминокислотная последовательность VH-домена содержит аминокислотную последовательность, представленную в таблице 1, и где константная область тяжелой цепи содержит аминокислотную последовательность константной области тяжелой цепи гамма ( $\gamma$ ) человека (например, константную область тяжелой цепи IgG1 человека). В некоторых аспектах антитело, описанное в данном документе, которое специфично связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2, содержит тяжелую цепь, где аминокислотная последовательность VH-домена содержит последовательность, представленную в таблице 1, и где константная область тяжелой цепи содержит аминокислоты тяжелой цепи человека, описанной в данном документе или известной из уровня техники.

**[0137]** В некоторых аспектах легкая цепь антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, представляет собой легкую каппа-цепь человека или легкую лямбда-цепь человека. В некоторых аспектах антитело, описанное в данном документе, которое иммуноспецифично связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2, содержит легкую цепь, где аминокислотная последовательность VL-домена содержит последовательность, представленную в таблице 1, и где константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность константной области легкой каппа- или лямбда-цепи человека.

**[0138]** В некоторых аспектах антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, которые иммуноспецифично связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, содержат легкую цепь, где аминокислотная последовательность VL-домена содержит последовательность, представленную в таблице 1, и где константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность константной области легкой каппа-цепи человека.

**[0139]** В некоторых аспектах легкая цепь антитела, описанного в данном документе, представляет собой легкую лямбда-цепь. В некоторых аспектах антитело, описанное в данном документе, которое иммуноспецифично связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2, содержит легкую цепь, где аминокислотная последовательность VL-домена содержит последовательность, представленную в таблице 1, и где константная область легкой цепи содержит аминокислотную последовательность константной области легкой лямбда-цепи человека.

**[0140]** В некоторых аспектах антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, которые иммуноспецифично связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, содержат VH-домен и VL-домен, содержащие любую аминокислотную последовательность, описанную в данном документе, и где константные области содержат аминокислотные последовательности константных областей молекулы иммуноглобулина IgG, IgE, IgM, IgD, IgA или IgY или молекулы иммуноглобулина IgG, IgE, IgM, IgD, IgA или IgY человека. В некоторых аспектах антитело, описанное в данном документе, которое иммуноспецифично связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2, содержит VH-домен и VL-домен, содержащие любую аминокислотную последовательность, описанную в данном документе, и где константные области содержат аминокислотные последовательности константных областей молекулы иммуноглобулина IgG, IgE, IgM, IgD, IgA или IgY, молекулы иммуноглобулина любого класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или любого подкласса (например, IgG2a и IgG2b). В некоторых аспектах константные области содержат аминокислотные последовательности константных областей молекулы иммуноглобулина IgG, IgE, IgM, IgD, IgA или IgY человека, молекулы иммуноглобулина любого класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или любого подкласса (например, IgG2a и IgG2b).

**[0141]** Конструирование Fc-области используется в данной области техники, например, для продления периода полужизни терапевтических антител и их антигенсвязывающих фрагментов и защиты от разрушения *in vivo*. В некоторых аспектах Fc-область антитела IgG или антигенсвязывающего фрагмента может быть модифицирована для увеличения аффинности молекулы IgG по отношению к неонатальному Fc-рецептору (FcRn), который опосредует катаболизм IgG и защищает молекулы IgG от разрушения. Подходящие аминокислотные замены или модификации Fc-области известны из уровня техники и включают, например, тройную замену M252Y/S254T/T256E (обозначаемую как "YTE") (см., например, патент США 7658921; публикацию заявки на патент США 2014/0302058; и Yu et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 61(1): e01020-16 (2017)). В некоторых аспектах антитело или антигенсвязывающий фрагмент (например, моноклональное антитело или фрагмент), которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, содержат Fc-область, содержащую мутацию YTE.

**[0142]** Тройная мутация (TM) L234F/L235E/P331S (согласно системе нумерации Европейского союза; Sazinsky et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105:20167-20172 (2008)) в константной области тяжелой цепи может значительно снижать эффекторную функцию IgG. В некоторых аспектах последовательность IgG1, содержащая тройную мутацию, содержит последовательность под SEQ ID NO: 21.

[0143] EPKSSDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE  
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN  
KALPASEIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG  
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL  
SPGK (SEQ ID NO: 21)

[0144] В некоторых аспектах одну, две или больше мутаций (например, аминокислотных замен) вводят в Fc-область антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе (например, в CH2-домен (остатки 231-340 IgG1 человека), и/или CH3-домен (остатки 341-447 IgG1 человека), и/или шарнирную область при нумерации в соответствии с системой нумерации по Kabat (например, EU-индексом согласно Kabat)) для изменения одного или нескольких функциональных свойств антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, таких как период полужизни в сыворотке крови, фиксация комплемента, связывание с Fc-рецептором и/или антигензависимая клеточная цитотоксичность.

[0145] В некоторых аспектах одну, две или больше мутаций (например, аминокислотных замен) вводят в шарнирную область Fc-области (CH1-домена), так что количество остатков цистеина в шарнирной области изменяется (например, увеличивается или уменьшается), как описано, например, в патенте США № 5677425. Количество остатков цистеина в шарнирной области CH1-домена может быть изменено, например, для облегчения сборки легкой и тяжелой цепей или для изменения (например, увеличения или уменьшения) стабильности антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0146] В некоторых аспектах одну, две или больше мутаций (например, аминокислотных замен) вводят в Fc-область антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе (например, в CH2-домен (остатки 231-340 IgG1 человека), и/или CH3-домен (остатки 341-447 IgG1 человека), и/или шарнирную область при нумерации в соответствии с системой нумерации по Kabat (например, EU-индексом согласно Kabat)) для увеличения или уменьшения аффинности антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении Fc-рецептора (например, активированного Fc-рецептора) на поверхности эффекторной клетки. Мутации в Fc-области, которые приводят к уменьшению или увеличению аффинности в отношении Fc-рецептора, и методики введения таких мутаций в Fc-рецептор или его фрагмент известны специалисту в данной области. Примеры мутаций в Fc-рецепторе, которые можно произвести для изменения аффинности антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении Fc-рецептора, описаны, например, в Smith P *et al.*, (2012) PNAS 109: 6181-6186, патенте США

№ 6737056 и международных публикациях №№ WO 02/060919, WO 98/23289 и WO 97/34631, которые включены в данный документ посредством ссылки.

[0147] В некоторых аспектах одну, две или больше аминокислотных мутаций (т. е. замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно фрагмент, представляющий собой Fc-домен или домен шарнирная область-Fc) для изменения (например, уменьшения или увеличения) периода полужизни антитела или его антигенсвязывающего фрагмента *in vivo*. См., например, международные публикации №№ WO 02/060919, WO 98/23289 и WO 97/34631; а также патенты США №№ 5869046, 6121022, 6277375 и 6165745 в отношении примеров мутаций, которые приводят к изменению (например, уменьшению или увеличению) периода полужизни антитела или его антигенсвязывающего фрагмента *in vivo*. В некоторых аспектах одну, две или больше аминокислотных мутаций (т. е. замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно фрагмент, представляющий собой Fc-домен или домен шарнирная область-Fc) для уменьшения периода полужизни антитела или его антигенсвязывающего фрагмента *in vivo*. В некоторых аспектах одну, две или больше аминокислотных мутаций (т. е. замен, вставок или делеций) вводят в константный домен IgG или его FcRn-связывающий фрагмент (предпочтительно фрагмент, представляющий собой Fc-домен или домен шарнирная область-Fc) для увеличения периода полужизни антитела или его антигенсвязывающего фрагмента *in vivo*. В некоторых аспектах антитела или их антигенсвязывающие фрагменты могут содержать одну или несколько аминокислотных мутаций (например, замен) во втором константном (CH2) домене (остатки 231-340 IgG1 человека) и/или в третьем константном (CH3) домене (остатки 341-447 IgG1 человека) при нумерации в соответствии с EU-индексом согласно Kabat (Kabat EA *et al.*, (1991) выше). В некоторых аспектах константная область IgG1 содержит замену метионина (M) на тирозин (Y) в положении 252, замену серина (S) на треонин (T) в положении 254 и замену треонина (T) на глутаминовую кислоту (E) в положении 256 при нумерации в соответствии с EU-индексом согласно Kabat. См. патент США № 7658921, который включен в данный документ посредством ссылки. Было показано, что данный тип мутантного IgG, называемый "мутантной формой YTE", демонстрирует четырехкратное увеличение периода полужизни по сравнению с вариантами дикого типа того же антитела (см. Dall'Acqua WF *et al.*, (2006) J Biol Chem 281: 23514-24). В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константный домен IgG, содержащий одну, две, три или больше аминокислотных замен аминокислотных остатков в положениях 251-257, 285-290, 308-314, 385-389 и 428-436, пронумерованных в соответствии с EU-индексом согласно Kabat.

**[0148]** В некоторых аспектах одну, две или больше аминокислотных замен вводят в Fc-область константного домена IgG для изменения эффекторной(эффекторных) функции(функций) антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. Например, одну или несколько аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 и 322, пронумерованных в соответствии с EU-индексом согласно Kabat, можно заменить другим аминокислотным остатком так, чтобы антитело или его антигенсвязывающий фрагмент характеризовались измененной аффинностью в отношении эффекторного лиганда, но сохраняли антигенсвязывающую способность исходного антитела. Эффекторный лиганд, аффинность в отношении которого изменена, может представлять собой, например, Fc-рецептор или компонент C1 системы комплемента. Этот подход более подробно описан в патентах США №№ 5624821 и 5648260. В некоторых аспектах делеция или инактивация (посредством точечных мутаций или других способов) домена константной области может приводить к ослаблению связывания циркулирующего антитела или его антигенсвязывающего фрагмента с Fc-рецептором, усиливая таким образом локализацию в опухоли. См., например, патенты США № 5585097 и 8591886 в отношении описания мутаций, которые приводят к удалению или инактивации константного домена и, таким образом, усилению локализации в опухоли. В некоторых аспектах одна или несколько аминокислотных замен могут быть введены в Fc-область для удаления потенциальных сайтов гликозилирования в Fc-области, что может привести к ослаблению связывания Fc-рецептора (см., например, Shields RL *et al.*, (2001) J Biol Chem 276: 6591-604).

**[0149]** В некоторых аспектах одну или несколько аминокислот, выбранных из аминокислотных остатков 322, 329 и 331 в константной области, пронумерованных в соответствии с EU-индексом согласно Kabat, можно заменить другим аминокислотным остатком так, чтобы антитело или его антигенсвязывающий фрагмент характеризовались измененным связыванием C1q и/или уменьшенной или устраненной комплементзависимой цитотоксичностью (CDC). Этот подход более подробно описан в патенте США № 6194551 (Idusogie *et al.*). В некоторых аспектах один или несколько аминокислотных остатков в положениях аминокислот с 231 по 238 в N-концевой области CH2-домена изменяют, чтобы таким образом изменить способность антитела к фиксации комплемента. Этот подход дополнительно описан в международной публикации № WO 94/29351. В некоторых аспектах Fc-область модифицируют для увеличения способности антитела или его антигенсвязывающего фрагмента опосредовать антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и/или для увеличения аффинности антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в отношении Fcγ-рецептора посредством осуществления

мутации одной или нескольких аминокислот (например, введения аминокислотных замен) в следующих положениях: 238, 239, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 или 439, пронумерованных в соответствии с EU-индексом согласно Kabat. Этот подход дополнительно описан в международной публикации № WO 00/42072.

**[0150]** В некоторых аспектах антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, содержат константный домен IgG1 с мутацией (например, заменой) в положениях 267, 328 или их комбинации, пронумерованных в соответствии с EU-индексом согласно Kabat. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, содержат константный домен IgG1 с мутацией (например, заменой), выбранной из группы, состоящей из S267E, L328F и их комбинации. В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, содержат константный домен IgG1 с мутацией S267E/L328F (например, заменой). В некоторых аспектах антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, описанные в данном документе, содержащие константный домен IgG1 с мутацией S267E/L328F (например, заменой), характеризуются увеличенной аффинностью связывания в отношении FcγRIIA, FcγRIIB или FcγRIIA и FcγRIIB.

**[0151]** Сконструированные гликоформы могут быть пригодными для разнообразных целей, в том числе без ограничения для повышения или снижения эффекторной функции. Способы получения сконструированных гликоформ в антителе или его антигенсвязывающем фрагменте, описанных в данном документе, включают без ограничения раскрытые, например, в Umaña P *et al.*, (1999) Nat Biotechnol 17: 176-180; Davies J *et al.*, (2001) Biotechnol Bioeng 74: 288-294; Shields RL *et al.*, (2002) J Biol Chem 277: 26733-26740; Shinkawa T *et al.*, (2003) J Biol Chem 278: 3466-3473; Niwa R *et al.*, (2004) Clin Cancer Res 1: 6248-6255; Presta LG *et al.*, (2002) Biochem Soc Trans 30: 487-490; Kanda Y *et al.*, (2007) Glycobiology 17: 104-118; патентах США №№ 6602684, 6946292 и 7214775; публикациях заявок на патент США №№ US 2007/0248600, 2007/0178551, 2008/0060092 и 2006/0253928; международных публикациях №№ WO 00/61739, WO 01/292246, WO 02/311140 и WO 02/30954; технологии Potelligent™ (Biowa, Inc., Принстон, штат Нью-Джерси, США); и технологии конструирования гликозилирования GlycoMAb® (Glycart biotechnology AG, Цюрих, Швейцария). См. также, например, Ferrara C *et al.*, (2006) Biotechnol Bioeng 93: 851-861; международные публикации №№ WO 07/039818, WO 12/130831, WO 99/054342, WO 03/011878 и WO 04/065540.

[0152] В некоторых аспектах любая из мутаций или модификаций константной области, описанных в данном документе, может быть введена в одну или обе константные области тяжелой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, имеющих две константные области тяжелой цепи.

[0153] В некоторых аспектах каждое из первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента ингибирует связывание SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2).

[0154] В некоторых аспектах каждое из первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента нейтрализует SARS-CoV-2.

[0155] В некоторых аспектах первый и второй антигенсвязывающие фрагменты, раскрытые в данном документе, предусматривают Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, одноцепочечный Fv (scFv), Fv, стабилизированный дисульфидными связями, домен V-NAR, IgNar, IgGΔCH2, минитело, F(ab')<sub>3</sub>, тетратело, триатело, диатело, однодоменное антитело, (scFv)<sub>2</sub> или scFv-Fc.

[0156] В некоторых аспектах антигенсвязывающий фрагмент, описанный в данном документе, который специфично связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2, выбран из группы, состоящей из Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> и scFv, где Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> или scFv содержат последовательность варибельной области тяжелой цепи и последовательность варибельной области легкой цепи антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных в данном документе, которые специфично связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 или с SARS-CoV-2. Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> или scFv можно получить с помощью любой методики, известной специалистам в данной области. В некоторых аспектах Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> или scFv дополнительно содержат компонент, который продлевает период полужизни антитела *in vivo*. Данный компонент также называют "компонентом, продлевающим период полужизни". Можно использовать любой компонент, известный специалистам в данной области, для продления периода полужизни Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> или scFv *in vivo*. Например, компонент, продлевающий период полужизни, может включать в себя Fc-область, полимер, альбумин или альбуминсвязывающие белок или соединение. Полимер может включать в себя природный или синтетический, необязательно замещенный имеющий прямую или разветвленную цепь полиалкилен, полиалкенилен, полиоксипаликилен, полисахарид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, метоксиполиэтиленгликоль, лактозу, амилозу, декстран, гликоген или их производные. Заместители могут включать в себя одну или несколько гидроксильных, метильных или метоксигрупп. В некоторых аспектах Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> или

scFv можно модифицировать путем добавления одной или нескольких С-концевых аминокислот для присоединения фрагмента, продлевающего период полужизни. В некоторых аспектах фрагмент, продлевающий период полужизни, представляет собой полиэтиленгликоль или сывороточный альбумин человека. В некоторых аспектах Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub> или scFv слиты с Fc-областью.

[0157] Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, могут быть слиты или конъюгированы (например, ковалентно или нековалентно связаны) с детектируемыми меткой или веществом. Примеры детектируемых меток или веществ включают ферментные метки, такие как глюкозооксидаза; радиоизотопы, такие как йод (<sup>125</sup>I, <sup>121</sup>I), углерод (<sup>14</sup>C), сера (<sup>35</sup>S), тритий (<sup>3</sup>H), индий (<sup>121</sup>In) и технеций (<sup>99</sup>Tc); люминесцентные метки, такие как люминол; и флуоресцентные метки, такие как флуоресцеин и родамин, а также биотин. Такие меченые антитела или их антигенсвязывающие фрагменты можно применять для выявления шиповидного белка SARS-CoV-2 или SARS-CoV-2.

## 6.5 Фармацевтические композиции

[0158] В данном документе предусмотрены способы введения композиций, содержащих антитело к SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, имеющие необходимую степень чистоты, в физиологически приемлемом носителе, вспомогательном веществе или стабилизаторе (Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания, США). Приемлемые носители, наполнители или стабилизаторы являются нетоксичными для получающих их пациентов в используемых дозах и концентрациях. (См., например, Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)). Композиции, предусмотренные для применения для введения *in vivo*, могут быть стерильными. Это легко достигается посредством фильтрации через, например, мембраны для стерилизующей фильтрации.

[0159] В некоторых аспектах настоящего изобретения предусмотрены способы введения фармацевтических композиций, где первая фармацевтическая композиция содержит первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, и содержат VH CDR1, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую

аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и вторая фармацевтическая композиция содержит второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0160]** В некоторых аспектах в данном документе представлен набор, содержащий (i) первую фармацевтическую композицию, содержащую первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, и содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6, и (ii) вторую фармацевтическую композицию, содержащую второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

**[0161]** В некоторых аспектах настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит (i) первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и (ii) вторая фармацевтическая композиция содержит второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых аспектах фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество не является водой.

**[0162]** В некоторых аспектах фармацевтических композиций, представленных в данном документе, первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8. В некоторых аспектах фармацевтических композиций, представленных в данном документе, второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16. В некоторых аспектах фармацевтических композиций, представленных в данном документе, первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8; и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, и/или VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16.

**[0163]** В некоторых аспектах фармацевтических композиций, представленных в данном документе, первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой антитело IgG1, где антитело IgG1 необязательно содержит мутацию YTE и/или TM. В некоторых аспектах фармацевтических композиций, представленных в данном документе, второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой антитело IgG1, где антитело IgG1 необязательно содержит мутацию YTE и/или TM. В некоторых аспектах фармацевтических композиций, представленных в данном документе, первое

антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой антитело IgG1, где при этом антитело IgG1 содержит мутацию YTE и TM; и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой антитело IgG1, содержащее мутацию YTE и/или TM

[0164] Следующие примеры предлагаются в качестве иллюстрации, но не в качестве ограничения.

## 7. ПРИМЕРЫ

### Пример 1. Отбор двух антител к SARS-CoV-2

[0165] Антитела 2196+2130 отбирали для применения в комбинированной терапии (обозначаемой в данном документе как "2196+2130"). Антитела 2196 и 2130 связываются с отдельными, неперекрывающимися участками рецепторсвязывающего домена шиповидного белка SARS-CoV-2. Связывание с любым из этих участков блокирует способность вируса связываться с человеческим клеточным рецептором ACE2. Блокируя проникновение вируса в клетки человека, 2196+2130 могут обеспечивать предупреждение или лечение заболевания, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, COVID-19.

### Пример 2. Выбор дозы двух антител к SARS-CoV-2

[0166] Для поддержки выбора исследуемых доз была разработана вирусная динамическая модель, которая позволяет понять фармакодинамические эффекты 2196+2130 в отношении роста инфекции, вызванной SARS CoV-2, и результирующего иммунного ответа. В отношении профилактики вирусная динамическая модель показывает, что для предупреждения инфекции достаточно ингибирования проникновения вируса более чем на примерно 80%. Предполагая, что соотношение распределения жидкости эндотелиальной выстилки легких (ELF) к сыворотке крови составляет 1%, а  $IC_{50}$  составляет 26 нг/мл, для обеспечения профилактики на 5 месяцев требуется минимальная эффективная доза 245 мг внутримышечно (IM). Если коэффициент распределения ниже 0,1%, консервативное предположение, то для обеспечения профилактики может потребоваться минимальная эффективная доза 2450 мг внутримышечно. Если предположить, что биодоступность при IM введении составляет 76%, то дозы для IV введения будут пропорционально ниже. Для субъектов с активной инфекцией модель показывает, что ингибирование проникновения вируса более чем на примерно 92% достаточно для быстрого подавления вирусной нагрузки до уровня менее 1 копии на мазок, что является числовым пороговым критерием, который считается клинически значимым эффектом, который будет сопровождаться полной естественной элиминацией инфекции. При ингибировании проникновения на уровне  $IC_{50}$ , равном 26 нг/мл, и диапазоне распределения ELF в легких от 1% до 0,1% минимальная эффективная доза составляет от 300 мг IM до

3000 мг IM. Это соответствует дозе, необходимой для достижения целевого снижения ингибирования проникновения вируса на 92%. Если предположить, что биодоступность при IM введении составляет 76%, то дозы для IV введения будут пропорционально ниже.

### **Пример 3. Введение двух антител к SARS-CoV-2 субъектам-людям**

[0167] Фаза I, впервые проводимое на людях (FTIH), рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с повышением дозы проводят для демонстрации безопасности и переносимости последовательного применения двух антител к SARS-CoV-2 (2196+2130) у здоровых взрослых людей в возрасте от 18 до 55 лет. Примерно 48 субъектов будут зачислены и рандомизированы 10:2 для получения либо 2196+2130, либо плацебо, вводимых путем внутривенной инфузии или внутримышечно, в 4 когортах с фиксированной дозой. Блок-схема исследования показана на фигуре 1, а графическое представление представлено на фигуре 2. Продолжительность исследования составляет примерно 389 дней для каждого субъекта, и состоит из периода скрининга продолжительностью до 27 дней (с -28 дня по 2 день), периода лечения продолжительностью 1 день (24 часа; 1 день) и 360-дневного периода последующего наблюдения в отношении безопасности (361 день после приема дозы).

[0168] Во время скрининга у каждого субъекта собирают историю болезни, демографические данные и проводят полное физикальное обследование. Проводят серологический тест на SARS-CoV-2 с использованием количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (qRT-PCR), и проверяют критерии соответствия (критерии включения и исключения, рассмотренные ниже).

#### *Субъекты*

[0169] Для включения в исследование субъекты должны соответствовать всем следующим критериям включения и не соответствовать ни одному из критериев исключения.

#### Критерии включения

1. В возрасте от 18 до 55 лет (оба включительно) на момент скрининга.
2. Письменное информированное согласие.
3. Отрицательные тесты на SARS-CoV-2 qRT-PCR и серологические тесты при скрининге.
4. Вес  $\geq 50$  кг и  $\leq 110$  кг при скрининге, включая BMI от  $\geq 18,0$  до  $\leq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>.
5. Здоров, исходя из анамнеза, по результатам физикального обследования и базовых лабораторных исследований в отношении безопасности.
6. Электрокардиограмма без клинически значимых отклонений при скрининге.
7. Способен завершить период последующего наблюдения до 361 дня.

Критерии исключения

1. Известная гиперчувствительность к любому компоненту 2196+2130.
2. Наличие в анамнезе аллергического заболевания или реакций, которые, вероятно, будут усугублены любым компонентом 2196+2130.
3. Предшествующая гиперчувствительность, инфузионная реакция или тяжелая побочная реакция после введения моноклонального антитела.
4. Острое (ограниченное по времени) заболевание, включая лихорадку выше 37,5°C (99,5°F), за день до или в день запланированного дозирования; субъекты, исключенные из-за транзиторного острого заболевания, могут получить дозу, если заболевание разрешится в течение 27-дневного периода скрининга, или могут пройти повторный скрининг сразу же.
5. Любая терапия лекарственными средствами в течение 7 дней до 1 дня (за исключением противозачаточных средств или однократного применения ацетаминофена, аспирина, антигистаминного препарата или комбинированного безрецептурного (OTC) продукта, содержащего ацетаминофен с антигистаминным средством, или безрецептурного нестероидного противовоспалительного средства в дозе, равной или меньшей, чем рекомендованная на упаковке). Витамины и другие пищевые добавки, которые не вводились впервые, т. е. принимались по меньшей мере за 30 дней до включения, не являются исключением.
6. Забор крови общим объемом более 450 мл (1 единица) по любой причине в течение 2 месяцев до скрининга.
7. Получение иммуноглобулина или препаратов крови в течение 6 месяцев до скрининга.
8. SARS-CoV-2 или COVID-19.
  - a. Субъекты с любой подтвержденной текущей или предыдущей инфекцией COVID-19 до рандомизации.
  - b. Наличие у субъекта клинических признаков и симптомов, соответствующих COVID-19, например лихорадка, сухой кашель, одышка, боль в горле, усталость или подтверждение инфекции соответствующим лабораторным тестом в течение последних 4 недель до скрининга или при поступлении.
  - c. Любое предыдущее получение исследовательской или лицензированной вакцины, предназначенной для предупреждения SARS-CoV-2 или COVID-19, или ожидаемое получение в период наблюдения в ходе исследования.
9. Получение любого исследуемого продукта в течение предшествующих 90 дней или ожидаемое получение исследуемого продукта в период наблюдения в ходе исследования, или одновременное участие в другом интервенционном исследовании.

10. Предыдущее получение моноклонального антитела в течение 6 месяцев или пяти полужизней антитела (в зависимости от того, что больше) до начала исследования.

11. Иммунодефицит вследствие заболевания, включая ВИЧ-инфекцию, или вследствие приема лекарственных средств, включая любой курс глюкокортикоидной терапии, превышающий 2 недели преднизона или его эквивалента в дозе 20 мг ежедневно или через день в течение 6 месяцев до скрининга. Анализ на ВИЧ должен быть отрицательным во время скрининга.

12. В анамнезе или активная инфекция гепатита В или С, или положительный тест на гепатит С или на поверхностный антиген гепатита В во время скрининга.

13. В анамнезе инфекция, вызванная тяжелым острым респираторным синдромом (SARS) или ближневосточным респираторным синдромом (MERS).

14. Уровень аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы (ALT) или креатинина сыворотки крови выше верхней границы нормы (ULN); билирубина и щелочной фосфатазы (ALP)  $>1,5 \times \text{ULN}$ .

15. Количество гемоглобина или тромбоцитов ниже нижней границы нормы (LLN) при скрининге. Количество лейкоцитов или нейтрофилов выходит за пределы нормального диапазона.

16. Злокачественные новообразования в анамнезе.

#### Ограничения во время исследования

Приведенные ниже ограничения действуют в указанное время в течение периода исследования.

1. Субъекты отдыхают с комфортом во время внутривенной IV инфузии или лежат в положении лежа в течение часа после внутримышечного введения. Субъекты не занимаются никакой напряженной деятельностью с 72 часов до регистрации вплоть до выписки и за 72 часа до каждого амбулаторного визита и последнего визита последующего наблюдения.

2. До начала периода лечения и амбулаторных визитов субъекты воздерживаются от употребления алкоголя в течение 72 часов до регистрации и после последнего визита для забора образцов для определения фармакокинетики (ПК). Субъекты также воздерживаются от употребления алкоголя в течение 72 часов до последнего визита последующего наблюдения.

3. Перед началом периода лечения и амбулаторных визитов субъекты воздерживаются от кофеинсодержащих продуктов и напитков в течение 24 часов до регистрации и до выписки из клинического отделения.

4. В период приема субъекты получают стандартную диету, исключаящую все алкогольные и кофеиносодержащие продукты.

5. Перед приемом субъекты должны избегать пищи, содержащей семена мака, в течение по меньшей мере 72 часов.

6. Субъекты должны воздерживаться от сдачи крови или плазмы до 3 месяцев после заключительного медицинского осмотра в рамках исследования последующего наблюдения.

#### *Сигнальное дозирование*

[0170] Дозирование для всех когорт начинают с 2 субъектов в сигнальной когорте. Сигнальное дозирование — это когда один человек в первой когорте участников получает разовую дозу продукта перед всей когортой исследования.

[0171] Один субъект рандомизирован для получения плацебо, а другой субъект рандомизирован для получения продукта 2196+2130. Данные о безопасности сигнальных субъектов в течение 24 часов после приема дозы анализируют до начала приема дозы остальными субъектами в когорте. Остальные 10 субъектов каждой когорты получают дозу по меньшей мере через 24 часа после сигнальной когорты в соотношении 9:1 активного препарата и плацебо.

[0172] Для обеспечения безопасности субъектов во всех когортах дозирования применяют сигнальное дозирование приведенным ниже образом.

- Двое субъектов из каждой когорты получают дозу в соотношении 1:1 (2196+2130:плацебо), а затем проходят период мониторинга безопасности в течение по меньшей мере 24 часов перед дозированием остальных субъектов из этой когорты.

- Повышение с одного уровня дозы на следующий основано на анализе всех имеющихся данных о безопасности до 8-го дня включительно. Кроме того, будут рассмотрены все имеющиеся данные о РК.

#### *Когорты*

[0173] Примерно 48 здоровых взрослых субъектов рандомизированы для получения 2196+2130 или плацебо в 4 когортах с фиксированной дозой, как указано ниже.

##### Когорта 1a (12 субъектов):

- 300 мг (150 мг антитела 2196 и 150 мг антитела 2130) (n=9) или плацебо (n=1), вводят внутримышечно (ИМ) (прямая ИМ инъекция в дельтовидную мышцу).

- Сигнальное дозирование: 300 мг IP (150 мг антитела 2196 и 150 мг антитела 2130) (n=1) или плацебо (n=1).

##### Когорта 1b (12 субъектов):

- 300 мг (150 мг антитела 2196 и 150 мг антитела 2130) (n=9) или плацебо (n=1), вводят внутривенно (IV).

- Сигнальное дозирование: 300 мг (150 мг антитела 2196 и 150 мг антитела 2130) (n=1) или плацебо (n=1).

Когорта 2 (12 субъектов):

- 1000 мг (500 мг антитела 2196 и 500 мг антитела 2130) (n=9) или плацебо (n=2), вводят IV.

- Сигнальное дозирование: 1000 мг (500 мг антитела 2196 и 500 мг антитела 2130) (n=1) или плацебо (n=1).

Когорта 3 (12 субъектов):

- 3000 мг (1500 мг антитела 2196 и 1500 мг антитела 2130) (n=9) или плацебо (n=1), вводят IV.

- Сигнальное дозирование: 3000 мг (1500 мг антитела 2196 и 1500 мг антитела 2130) (n=1) или плацебо (n=1).

*План исследования*

**[0174]** После периода скрининга каждый подходящий пациент поступает в отделение Фазы I в соответствующий день -1 (за 1 день до введения дозы) и выписывается в день 2 (1 день после введения дозы, после завершения 24-часовых процедур). Затем за субъектами наблюдают в течение примерно одного года после введения дозы в отношении безопасности, включая регистрацию нежелательных явлений (AE) и серьезных нежелательных явлений (SAE), а также забор образцов крови для определения уровня антител к лекарственному средству (ADA). Оценивают конечные точки безопасности, переносимости и иммуногенности.

**[0175]** Образцы сыворотки крови с нейтрализующими антителами получают в следующие дни: день 8 ( $\pm 1$ ), день 31 ( $\pm 2$ ), день 61 ( $\pm 5$ ), день 91 ( $\pm 5$ ), день 151 ( $\pm 5$ ), день 211 ( $\pm 5$ ), день 271 ( $\pm 10$ ) и день 361 ( $\pm 10$ ). Концентрации нейтрализующих антител 2196+2130 против SARS-CoV-2 измеряют с помощью анализов нейтрализации SARS-CoV-2 дикого типа и/или анализов нейтрализации псевдовирусов. Также обобщены концентрации антител 2196+2130 в носовой жидкости.

*Результаты*

**[0176]** Сравнивают группы плацебо и группы 2196+2130, чтобы показать, что 2196+2130 могут привести к концентрации 2196+2130 в сыворотке крови, которая может функционально ингибировать SARS-CoV-2. Группы также сравнивают, чтобы показать, что введение 2196+2130 является безопасным и переносимым при внутривенном (IV) или

внутримышечном (ИМ) введении. Группы также сравнивают, чтобы показать, что ответы в виде антител к лекарственному средству являются приемлемыми после введения 2196+2130.

\* \* \*

[0177] Объем настоящего изобретения не должен ограничиваться описанными в данном документе конкретными вариантами осуществления. В действительности различные модификации настоящего изобретения в дополнение к описанным станут очевидными специалистам в данной области из предшествующего описания и сопутствующих фигур. Предполагается, что такие модификации находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

[0178] Все литературные источники (например, публикации, или патенты, или заявки на патенты), цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и для всех целей в той же степени, как если бы каждый отдельный литературный источник (например, публикация, или патент, или заявка на патент) был конкретно и отдельно указан как включенный посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

[0179] Другие варианты осуществления находятся в рамках следующей формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предупреждения коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19) у субъекта, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, от приблизительно 300 мг до приблизительно 3000 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, и от приблизительно 300 мг до приблизительно 3000 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, где

первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и

второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

2. Способ по п. 1, включающий введение приблизительно 300 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и приблизительно 300 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

3. Способ по п. 1, включающий введение приблизительно 500 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и приблизительно 500 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

4. Способ по п. 1, включающий введение приблизительно 1500 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и приблизительно 1500 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

5. Способ лечения или предупреждения коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19) у субъекта, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, приблизительно 150 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, и приблизительно 150 мг

второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, где

первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и

второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

6. Способ по любому из пп. 1-5, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят в отдельных фармацевтических композициях.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят последовательно, где первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент необязательно вводят в тот же день.

8. Способ по п. 7, где первое антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят перед вторым антителом или антигенсвязывающим фрагментом, или второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент вводят перед первым антителом или антигенсвязывающим фрагментом.

9. Способ по любому из пп. 1-10, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят парентерально.

10. Способ по п. 9, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутривенно.

11. Способ по п. 9, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии.

12. Способ по п. 11, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством внутривенной инфузии со скоростью, составляющей приблизительно 20 мг/минута.

13. Способ по любому из пп. 1-6, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят одновременно.

14. Способ по любому из пп. 1-8 или п. 13, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят внутримышечно.

15. Способ по любому из пп. 1-8, п. 13 или п. 14, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент вводят посредством прямой внутримышечной инъекции в дельтовидную мышцу.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где введение обеспечивает предупреждение COVID-19.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где субъект не имеет COVID-19 во время введения, и введение обеспечивает предупреждение или уменьшает тяжесть одного или нескольких симптомов COVID-19.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где субъект имеет повышенный риск развития COVID-19, где субъект необязательно является работником в сфере здравоохранения.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где субъект подвергался воздействию SARS-CoV-2.

20. Способ по любому из пп. 1-18, где субъект не подвергался известному воздействию SARS-CoV-2.

21. Способ по любому из пп. 1-15, где субъект имеет симптомы COVID-19 во время введения, и введение обеспечивает снижение тяжести одного или нескольких симптомов COVID-19 или обеспечивает предупреждение усиления тяжести одного или нескольких симптомов COVID-19.

22. Способ по любому из пп. 17-21, где один или несколько симптомов выбраны из группы, состоящей из лихорадки, сухого кашля, одышки, боли в горле, утомляемости или их комбинации.

23. Способ по любому из пп. 1-15, где введение обеспечивает лечение COVID-19.

24. Способ по любому из пп. 1-23, где введение приводит к концентрации в сыворотке крови первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и/или второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, достаточной для нейтрализации SARS-CoV-2.

25. Способ по любому из пп. 1-24, где введение приводит к накоплению первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и/или второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в носовой жидкости субъекта.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где субъектом является человек.
27. Способ по любому из пп. 1-26, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8; и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:15, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16.
28. Способ по любому из пп. 1-27, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область тяжелой цепи.
29. Способ по п. 28, где константная область тяжелой цепи представляет собой константную область тяжелой цепи IgG1 человека.
30. Способ по любому из пп. 1-29, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область легкой цепи.
31. Способ по п. 30, где константная область легкой цепи выбрана из группы, состоящей из константных областей легкой цепи человеческого IgGκ и IgGλ.
32. Способ по любому из пп. 1-31, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область тяжелой цепи, содержащую мутацию YTE.
33. Способ по любому из пп. 1-32, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область тяжелой цепи, содержащую мутацию TM.
34. Способ по любому из пп. 1-31, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область тяжелой цепи, содержащую мутацию YTE и мутацию TM, и где второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат константную область тяжелой цепи, содержащую мутацию YTE и мутацию TM.
35. Способ по любому из пп. 1-34, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислоты 1-460 из SEQ ID NO:24, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:25, и/или где второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат тяжелую цепь, содержащую аминокислоты 1-460 из SEQ ID NO:22, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23.

36. Способ по любому из пп. 1-26, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются полностью человеческими.

37. Способ по любому из пп. 1-26, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются гуманизированными.

38. Способ по любому из пп. 1-37, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой полноразмерное антитело, и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой полноразмерное антитело.

39. Способ по любому из пп. 1-37, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой антигенсвязывающий фрагмент, и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляют собой антигенсвязывающий фрагмент.

40. Способ по п. 39, где первый и/или второй антигенсвязывающие фрагменты предусматривают Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, одноцепочечный Fv (scFv), Fv, стабилизированный дисульфидными связями, домен V-NAR, IgNar, IgGΔCH2, минитело, F(ab')<sub>3</sub>, тетратело, триатело, диатело, однодоменное антитело, (scFv)<sub>2</sub> или scFv-Fc.

41. Способ по любому из пп. 1-40, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются выделенными.

42. Способ по любому из пп. 1-41, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются моноклональными.

43. Способ по любому из пп. 1-42, где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и/или второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент являются рекомбинантными.

44. Способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает

введение внутривенно субъекту приблизительно 150 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6;

и введение внутривенно субъекту приблизительно 150 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

45. Способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает

введение внутривенно субъекту приблизительно 300 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6;

и введение внутривенно субъекту приблизительно 300 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

46. Способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает

введение внутривенно субъекту приблизительно 500 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6;

и введение внутривенно субъекту приблизительно 500 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

47. Способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает

введение внутривенно субъекту приблизительно 1500 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6;

и введение внутривенно субъекту приблизительно 1500 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

48. Способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает

введение внутримышечно субъекту приблизительно 150 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6;

и введение внутримышечно субъекту приблизительно 150 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

49. Способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает

введение внутримышечно субъекту приблизительно 300 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6;

и введение внутримышечно субъекту приблизительно 300 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

50. Способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает

введение внутримышечно субъекту приблизительно 500 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH,

содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6;

и введение внутримышечно субъекту приблизительно 500 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

51. Способ предупреждения или лечения коронавирусного заболевания 2019 г. у субъекта, при этом способ включает

введение внутримышечно субъекту приблизительно 1500 мг первого антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6;

и введение внутримышечно субъекту приблизительно 1500 мг второго антитела, которое специфически связывается с шиповидным белком SARS-CoV-2 и содержит CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

52. Способ по любому из пп. 44-51, где первое антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:7, и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:8; и где второе антитело содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID

NO:15, и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:16.

53. Способ по любому из пп. 44-52, где каждое из первого антитела и второго антитела представлено IgG1-антителами человека.

54. Способ по любому из пп. 44-52, где первое антитело содержит константную область IgG1 человека, содержащую мутацию YTE и мутацию TM, и где второе антитело содержит константную область IgG1 человека, содержащую мутацию YTE и мутацию TM.

55. Способ по любому из пп. 44-54, где первое антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислоты 1-460 из SEQ ID NO:24, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:25, и где второе антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислоты 1-460 из SEQ ID NO:22, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:23.

56. Способ по любому из пп. 44-55, где первое антитело и второе антитело вводят последовательно в один и тот же день.

57. Способ по любому из пп. 44-56, где первое антитело вводят перед вторым антителом.

58. Способ по любому из пп. 44-56, где второе антитело вводят перед первым антителом.

59. Первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, для применения со вторым антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, в способе лечения или предупреждения коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19) у субъекта, при этом способ включает

введение субъекту, нуждающемуся в этом, от приблизительно 300 мг до приблизительно 3000 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, и от приблизительно 300 мг до приблизительно 3000 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2,

где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и

второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH,

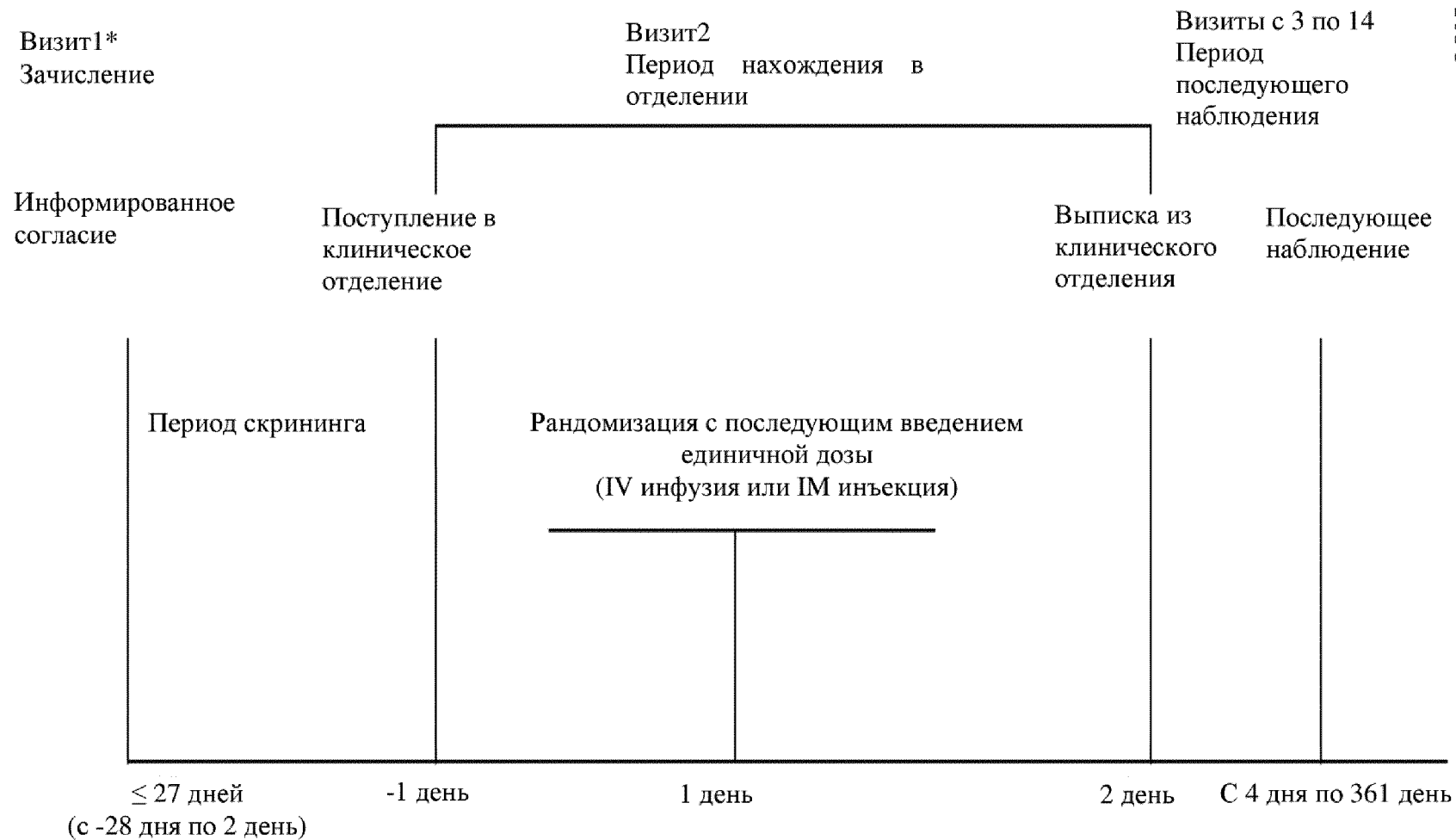
содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.

60. Второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, для применения с первым антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, в способе лечения или предупреждения коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19) у субъекта, при этом способ включает

введение субъекту, нуждающемуся в этом, от приблизительно 300 мг до приблизительно 3000 мг первого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, и от приблизительно 300 мг до приблизительно 3000 мг второго антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2,

где первое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:1, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:2, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:3, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:4, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:5, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:6; и

второе антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержат CDR1 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:9, CDR2 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:10, CDR3 VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:11, CDR1 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:12, CDR2 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:13, и CDR3 VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO:14.



ФИГУРА 1

