

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202393561** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.28

(51) Int. Cl. *A61K 39/395* (2006.01)  
*C07K 16/28* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.06.06

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ  
ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ  
ГИПОКСЕМИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

(31) 2021-0046

(72) Изобретатель:

(32) 2021.06.14

**Кромбет Рамос Таня, Рамос Сусарте  
Майра, Сааведра Эрнандес Данай,  
Ане Коури Ана Лаура, Перес Родригес  
Роландо, Диас Лондрес Энрри,  
Хименес Армада Хорхе, Леон Монсон  
Калет, Абдо Куса Ансельмо Антонио  
(CU)**

(33) CU

(86) PCT/CU2022/050006

(87) WO 2022/262879 2022.12.22

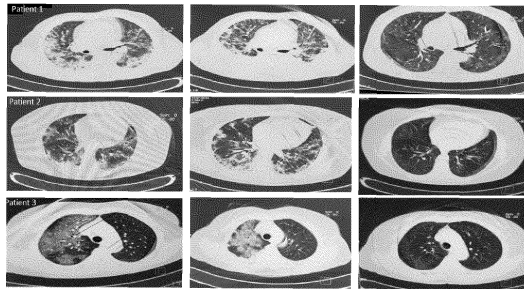
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

**СЕНТРО ДЕ ИНМУНОЛОГИА  
МОЛЕКУЛАР (CU)**

**Медведев В.Н. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к области биотехнологии и медицины и предлагает применение моноклональных антител к рецептору эпидермального фактора роста при лечении заболеваний инфекционного происхождения, приводящих к острой гипоксемической дыхательной недостаточности.



**A1**

**202393561**

**202393561**

**A1**

## **ИЗМЕНЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420-580147EA/061

### **ПРИМЕНЕНИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРУ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ГИПОКСЕМИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

Настоящее изобретение относится к области биотехнологии и медицины и, в частности, к применению моноклональных антител (MAb) к рецептору эпидермального фактора роста при лечении пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью.

#### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Острая гипоксемическая дыхательная недостаточность является основной причиной экстренной госпитализации. Смертность составляет почти 20%. Наиболее частыми этиологиями являются пневмония, неврологические причины, нелегочный сепсис и хроническая обструктивная болезнь легких. Заболевание характеризуется одышкой в покое, артериальным давлением O<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub>) менее 60 мм рт. ст. и/или артериальным давлением CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>) более 45 мм рт. ст. (Joao D., et al. (2019) *J Crit Care* 49:84-91; Piriano T., et al. (2019) *Respir Care*. 64(6):638-646).

Дыхательная недостаточность может прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС, ARDS), который представляет собой опасное для жизни состояние, вызванное заболеванием легких или имеющее другую этиологию (Butt Y., et al. (2016) *Arch Pathol Lab Med.*; 140(4):345-50). Такое состояние является результатом системного воспалительного заболевания, приводящего к развитию легочного инфильтрата, возникновению отека и гипоксемии. Этот процесс на клеточном уровне характеризуется потерей целостности альвеолярно-капиллярной мембраны, избыточной инфильтрацией нейтрофилов и выбросом провоспалительных цитокинов и хемокинов (Shan X., et al. (2017) *Oncotarget*; 8(16):26648-61). На патологическом уровне наблюдаются внутриальвеолярный и интерстициальный отек в острой фазе, пролиферация альвеолярных клеток II типа в пролиферативной фазе и фиброз на более поздних стадиях (Poletti V., et al. (2010) *Pathologica*. 102(6):453-63).

Клинически это проявляется гипоксемией с двусторонними помутнениями на рентгенограммах грудной клетки, связанными со снижением комплаентности. Морфологически диффузное альвеолярное поражение наблюдается в острой фазе ОРДС. Смертность от ОРДС остается высокой и находится в пределах от 35% до 46% (Ferguson N.D., et al. (2012) *Intensive Care Med.*; 38(10):1573-82; Huppert L.A., et al. (2019) *Semin Respir Crit Care Med.*; 40(1):31-9). У выживших могут наблюдаться хронические осложнения, связанные со значительным ухудшением качества жизни (Butt Y., et al. (2016) *Arch Pathol Lab Med.*; 140(4):345-50; Huppert L.A., et al. (2019) *Semin Respir Crit. Care Med.*; 40(1):31-9; Fan E., et al. (2018) *JAMA.*; 319(7):698-710).

Хотя некоторые стратегии вентиляции позволили улучшить клинический исход

при остром повреждении легких, большинство способов лечения кортикостероидами или сурфактантами показали противоречивые результаты (Fan E., et al. (2018) JAMA.; 319(7):698-710).

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) представляет собой мембранный гликопротеин массой 170 кДа, который контролирует фундаментальные клеточные процессы, включая миграцию клеток, клеточный цикл, клеточный метаболизм и выживание, а также пролиферацию и дифференцировку клеток. (Shan X., et al. (2017) *Oncotarget*; 8(16):26648-61; Mendelsohn J, Baselga J. (2006) *Semin Oncol.*; 33(4):369-85; Saba N.F., et al. (2006)). Физиологическая роль EGFR заключается в регуляции развития эпителиальной ткани и гомеостаза. (Mendelsohn J, Baselga J. (2006) *Semin Oncol.*; 33(4):369-85).

Активация EGFR и его лигандов происходит при множественных опухолях эпителиального происхождения, включая немелкоклеточный рак легких, глиомы, опухоли головы и шеи, шейки матки и пищевода (Mendelsohn J, Baselga J. (2006) *Semin Oncol.*; 33(4):369-85). Сверхэкспрессия EGFR в опухолях коррелирует с увеличением метастазов, снижением выживаемости и плохим прогнозом. Его внутриклеточный домен ассоциирован со специфической протеинтирозинкиназной активностью, а его сверхэкспрессия клетками приводит к изменению регуляции клеточного цикла, блокирует апоптоз, способствует ангиогенезу, увеличивает подвижность, адгезивность клеток и метастазирование (Mendelsohn J, Baselga J. (2006) *Semin Oncol.*; 33(4):369-85, Saba N.F., et al. (2006) *Oncology*; 20(2):153-61). С целью блокирования передачи сигналов через EGFR было разработано несколько препаратов, таких как ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ), включая гефитиниб, эрлотиниб и осимертиниб, а также моноклональные анти-EGFR антитела, такие как цетуксимаб, панитумумаб и нимотузумаб (Mendelsohn J, Baselga J. (2006) *Semin Oncol.*; 33(4):369-85, Saba N.F., et al. (2006) *Oncology*; 20(2):153-61; Perez R., et al. (2011) *Clinical Effects. Cancers (Basel)*; 3(2):2014-31; Smith D., et al. (2009) *Bull Cancer.*; 96 Suppl:S31-4).

Острая дыхательная недостаточность приводит к положительной регуляции и сверхэкспрессии EGFR. По сути, активация EGFR приводит к более тяжелой патологии легких. Основным узлом легочного фиброза является путь EGFR, который контролирует многие каскады клеточной пролиферации, секреции слизи, воспалительной реакции и восстановления тканей (Venkataraman T, Frieman MB. (2017) *Antiviral Res.*; 143:142-50).

Несмотря на эти данные, имеются противоречивые сообщения о влиянии EGFR-ТКИ на фиброз в исследованиях на мышах. Suzuki и его коллеги сообщали об усилении фиброза после лечения гефитинибом (Suzuki H., et al. (2003) *Cancer Res.*; 63(16):5054-9), в то время как Ishii с коллегами наблюдали уменьшение фиброза (Ishii Y, Fujimoto S, Fukuda T. (2006) *Am J Respir Crit Care Med.*; 174(5):550-6). Причины такого несоответствия остаются неясными, но различия в штаммах мышей и продолжительности лечения гефитинибом позволяют объяснить такие различия (Suzuki H. et al. (2003) *Cancer Res.*; 63(16):5054-9; Ishii Y, Fujimoto S, Fukuda T. (2006) *Am J Respir Crit Care Med.*; 174(5):550-

б).

У пациентов с раком легких ТКИ могут вызывать острую гипоксемическую дыхательную недостаточность, вторичную по отношению к интерстициальному пневмониту. Частота встречаемости этого нежелательного явления является низкой, от 1,1 до 2,2%, но оно может быть фатальным, составляя 58% всех смертельных случаев, связанных с лечением EGFR-ТКИ (Ohmori T., et al. (2021) Int J Mol Sci.; 22(2):792). В настоящее время у пациентов в Японии наблюдается значительно более высокий уровень заболеваемости пневмонитом неизвестной этиологии (Suh C.H., et al. (2018) Lung Cancer; 123:60-9).

Авторы настоящего изобретения наблюдали неожиданное улучшение показателей вентиляции, воспаления, поражений легких, а также повышение уровня выживаемости при введении нимотузумаба пациентам, страдающим острой гипоксемической дыхательной недостаточностью или ОРДС.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к применению моноклональных анти-EGFR антител при лечении заболеваний, приводящих к острой гипоксемической дыхательной недостаточности инфекционного происхождения и, в частности, заболеваний, которые классифицируются как ОРДС.

В конкретном варианте осуществления изобретения острая дыхательная недостаточность имеет инфекционное происхождение и может быть вызвана микроорганизмами, выбранными из группы, содержащей: коронавирус, риновирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp*, *Staphylococcus spp*, *Serratia spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Rhizopus spp*, *Aspergillus spp*, *Pneumocystis spp*, *Mucor spp*, *Y Rhizomucor spp*.

Моноклональные анти-EGFR антитела, рассматриваемые в настоящем изобретении, которые можно использовать при лечении острой гипоксемической дыхательной недостаточности или ОРДС, включают нимотузумаб, цетуксимаб и панитумумаб.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, включающему внутривенное или подкожное введение моноклонального анти-EGFR антитела в диапазоне доз от 1 мг/кг веса до 6 мг/кг веса по меньшей мере два раза и максимум пять раз с интервалом от 72 до 168 часов.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

#### **Фармацевтические композиции**

Моноклональные анти-EGFR антитела, которые используются в настоящем изобретении, вводят в виде компонента фармацевтических композиций, содержащих такое моноклональное антитело в качестве активного ингредиента и наполнители, фармакологически подходящие для парентерального применения. В частности, эти моноклональные антитела включают нимотузумаб, последовательность которого

приведена в патенте США 5891996, цетуксимаб, описанный в патенте США 6217866 В1, и панитумумаб, последовательность которого приведена в патенте США 5558864 В1.

### **Терапевтическое применение и способы лечения**

Настоящее изобретение описывает применение анти-EGFR антител при лечении острой гипоксемической дыхательной недостаточности или ОРДС. В частности, описано применение у пациентов, у которых острая дыхательная недостаточность или респираторный дистресс-синдром вызваны инфекционным агентом, например, вирусом, бактерией или грибом. В частности, анти-EGFR антитела можно использовать для лечения острой дыхательной недостаточности или ОРДС, вызванных такими вирусами, как коронавирусы, риновирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, вирус гриппа и респираторно-синцитиальный вирус. В случае бактериальных инфекций, вызывающие эти заболевания агенты включают стрептококки, пневмококки или стафилококки, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp* и *Serratia spp*. Если инфекционным агентом являются грибы, они могут относиться к видам *Cryptococcus neoformans*, *Rhizopus spp*, *Aspergillus spp*, *Pneumocystis spp*, *Mucor spp* или *Rhizomucor spp*.

Применение анти-EGFR антител, описанных в настоящем изобретении, приводит к улучшению симптомов и признаков острой гипоксемической дыхательной недостаточности или острого респираторного дистресс-синдрома.

Ослабление этих симптомов позволяет улучшить качество лечения пациента со стороны медицинской бригады. Особым преимуществом предлагаемого лечения является отсутствие индукции иммунодефицита у пациента в отличие от других традиционных методов лечения, основанных на стероидах или других иммунодепрессантах. Сохранение иммунокомпетентности у получающего лечение пациента снижает возможность возникновения других оппортунистических инфекций, очень часто встречающихся у тяжелых или критических пациентов.

Пациентов, получающих терапию анти-EGFR антителами, предпочтительно помещают в палату интенсивной терапии или палату промежуточного ухода, хотя они также могут находиться в обычной палате. У них проявляются как минимум следующие симптомы: одышка в покое, артериальное давление O<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub>) менее 60 мм рт. ст. и/или артериальное давление CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>) более 45 мм рт. ст., пониженное насыщение кислородом (SO<sub>2</sub>) <94% в комнатном воздухе на уровне моря или потребность в кислородной терапии для поддержания SO<sub>2</sub> >93%, соотношение артериального давления кислорода и вдыхаемой фракции кислорода (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) <300 мм рт. ст., частота дыхания >30 вдохов/мин или наличие инфильтрата на уровне более 50% в обоих легочных полях. Подтверждающий диагноз устанавливают с учетом показателей газов артериальной крови и результатов рентгенологии (рентгенографии, УЗИ легких или компьютерной аксиальной томографии).

Другие признаки и симптомы включают одышку, учащенное дыхание, тахикардию, цианоз, спутанность сознания, утомляемость, гипотонию, сухой кашель, лихорадку,

температуру 38°C, головную боль, неврологические проявления. Наблюдаются изменения различных лабораторных показателей, такие как: превышающие норму уровни D-димера, ферритина, LDH, С-реактивного белка и IL-6.

Моноклональные анти-EGFR антитела могут вводиться пациентам внутривенно или подкожно в диапазоне доз от 1 мг/кг веса до 6 мг/кг веса, что соответствует общей дозе примерно от 50 до 600 мг, соответственно. В случае применения анти-EGFR антитела нимотузумаба, предпочтительно использовать дозы от 1,42 мг/кг до 2,85 мг/кг. Эти моноклональные антитела можно вводить пациенту как минимум два раза, и максимальное количество доз равно 5. Время между двумя последовательными введениями находится в пределах от 72 до 168 часов. В случае нимотузумаба предпочтительным графиком введения является введение двух-трех доз каждые 72 часа, при этом ударной является 200 мг доза, а последующие дозы - 100 мг. Доза и схема применения различных моноклональных анти-EGFR антител могут быть скорректированы путем оценки их способности распознавать EGFR.

Другим объектом настоящего изобретения является последовательное или одновременное комбинирование анти-EGFR антител с противовирусными препаратами или антибиотиками. Антибиотики, которые можно комбинировать, включают, помимо прочего, антибиотики семейства цефалоспоринов, такие как цефтриаксон, макролиды, такие как азитромицин, гликопептиды, такие как ванкомицин, бета-лактамы, такие как меропенем, и оксазолидиноны, такие как линезолид. Противовирусные препараты, которые можно комбинировать, включают, помимо прочего, интерфероны 1 и 2 типов, антиретровирусные препараты, используемые для лечения ВИЧ, такие как ремдесивир. Используемые схемы лечения антибиотиками или противовирусными препаратами представляют собой схемы лечения, традиционно используемые для каждого лекарственного средства, тогда как схема применения анти-EGFR антитела является такой, как описано выше.

Кроме того, объектом настоящего изобретения является последовательное или одновременное комбинирование анти-EGFR антител с другими противовоспалительными средствами или антикоагулянтами, таких как стероиды или другие иммуномодулирующие препараты, и антикоагулянты, такие как низкомолекулярный фракционированный гепарин или гепарин, гепарин натрия, нефракционированный.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ**

Фиг. 1. Аксиальная компьютерная томография грудной клетки 3 пациентов, получавших нимотузумаб. Последовательные изображения при поступлении (столбец А), при выписке (столбец В) и по последующем наблюдении (через 30-60 дней после выписки) (столбец С).

Фиг. 2. Изменение соотношения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> в зависимости от времени: до и после введения нимотузумаба.

Фиг. 3. Изменение концентрации фермента лактатдегидрогеназы (LDH) до и после введения нимотузумаба.

Фиг. 4. Рентгенологическая динамика у трех пациентов до и после лечения нимотузумабом: А) Пациент JMTR, В) Пациент JHV, и С) Пациент MESS.

Фиг. 5. Общая динамика состояния пациентов с COVID-19, получавших нимотузумаб.

Фиг. 6. Значения D-димера у пациентов, получавших нимотузумаб.

## ПРИМЕРЫ

### Пример 1. Применение нимотузумаба снижает уровень смертности от SARS-CoV-2 у пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью.

Четырнадцать пациентам с диагнозом SARS-CoV-2 с клиническими, радиологическими или лабораторными признаками острой гипоксемической дыхательной недостаточности или респираторного дистресс-синдрома вводили внутривенно 200 мг дозу моноклонального антитела нимотузумаб. Все пациенты получали вторую дозу, эквивалентную 100 мг, через 72 часа после введения первой дозы.

Для оценки эффекта от применения исследуемого продукта в качестве контроля использовали группу пациентов с положительным результатом на SARS-CoV-2, классифицированных как имеющие тяжелую форму заболевания, которые параллельно получали лечение стероидами и антикоагулянтами в 20 больницах Кубы.

**Таблица 1. Смертность тяжелобольных пациентов, получавших нимотузумаб.**

		Снижение		Общее количество
		Нет	Да	
нимотузумаб	Количество	13	1	14
	% в каждой группе	92,85	7,14	100%
Контроль	Количество	49	15	64
	% в каждой группе	76,6%	23,4%	100,0%
Общее количество	Количество	64	16	80
	% в каждой группе	80%	20%	100%

Из таблицы 1 видно, что применение нимотузумаба привело к снижению уровня смертности на 16% по сравнению с контрольной группой. Во всем мире выживаемость пациентов с тяжелым течением COVID-19 колеблется от 77% до 81% после применения самой лучшей поддерживающей терапии, включающей антикоагулянты и стероиды, а также антитела к рецептору IL6 у некоторых пациентов (тоцилизумаб) (Group RC (2021) Lancet; 397(10285):1637-45; Rosas I.O., et al. (2021) N Engl J Med.; 384(16):1503-16). Данные о выздоровлении в случае введения нимотузумаба (92,85%) в комбинации с терапией согласно кубинскому протоколу, очень выгодно отличаются от кубинских пациентов контрольной группы (77%) и международных исследований (77-81%).

Аксиальную компьютерную томографию грудной клетки выполняли трем пациентам, получавшим нимотузумаб. На фиг. 1А и В показаны обширные очаги помутнения по типу «матового стекла», консолидация воздушного пространства в экссудативной фазе и уменьшение объема легких в организирующей и фиброзной фазах. На фиг. 1С, напротив, видно, что у 3 пациентов наблюдалось разрешение воспалительных поражений в легких, при этом признаки фиброза отсутствуют.

### **Пример 2. Применение нимотузумаба улучшает вентиляционные показатели у больных, получивших лечение**

У 10 тяжелобольных пациентов с COVID-19 в качестве одного из показателей вентиляции вычисляли соотношение артериального давления кислорода ( $P_{aO_2}$ ) и вдыхаемой фракции кислорода ( $F_{iO_2}$ ). На фиг. 2 показано поведение этого соотношения с течением времени: до введения нимотузумаба и после введения двух доз антитела с 72-часовым интервалом введения. Как видно на фиг.2, у пациентов со временем наблюдается улучшение легочной вентиляции.

### **Пример 3. Лечение нимотузумабом улучшает параметры воспаления у пациентов, получивших лечение**

В качестве меры воспаления у 8 пациентов с тяжелым течением COVID-19 измеряли LDG и IL-6 до и после введения нимотузумаба методом ELISA (Quantikine). До введения моноклонального антитела все пациенты получали стероидную терапию.

На фиг. 3 показано, что снижение LDG происходит после введения 2 доз моноклонального антитела нимотузумаба.

В таблице 2 показаны концентрации IL-6 до лечения и в разные моменты времени во процессе лечения нимотузумабом.

**Таблица 2. Изменение значений IL-6 до введения и в разные моменты времени в процессе лечения нимотузумабом**

Пациенты	День 0	48 часов	72 часа	D5	D7
JAS	50,75	10,20	3,29	4,11	0,29
MAVO	21,29	24,93	9,75	0,00	0,00
HPH	23,47	11,29	58,93	17,29	18,38
MESS	112,93	77,38	45,11	26,75	16,56
JMTR	67,29	0,00	0,00	35,93	0,00
MVN	8,93	34,93	6,29	0,00	10,75
RGR	40,56	47,56		43,65	47,02
MAST	15,75	190,38	130,75	503,84	

У 5 из 8 пациентов снижение концентрации IL-6 в сыворотке крови в дни 0 и 7 было значительным ( $p=0,048$  по критерию Фридмана,  $D_0$ vs $D_7$   $p=0,03$  по критерию Данна). У пациента MVN уровень IL-6 увеличился через 48 часов (хотя и оставался ниже среднего), а затем снизился, тогда как у пациента RGR концентрации IL-6 оставались стабильными. Наблюдаемая динамика у этих 7 пациентов была классифицирована как благоприятная с учетом выраженной тенденции повышения уровня в контексте естественного течения заболевания. У пациента MAST повышение уровня IL-6 коррелировало с торпидным течением заболевания.

### **Пример 4. Лечение нимотузумабом улучшает состояние области, пораженной мультифокальной интерстициальной пневмонией**



У 8 пациентов с разной длительностью течения COVID-19 вычисляли процент пораженной области обоих легочных полей (правого легкого и левого легкого) после введения 2 доз нимотозумаба. Эти результаты показаны в таблице 3.

**Таблица 3. Процент пораженного объема легких.**

Пациенты	Пораженная область легких до лечения нимотозумабом	Пораженная область легких через неделю после введения нимотозумаба
MESS	50%	25%
JMTR	47,5%	4%
MNVH	35%	15%
JHV	50%	35%
EVT	47,5%	15%
CTN	30%	40%
MAST	30%	40%
GGA	27,5%	27,5%

\* Результаты представлены в виде суммы полей обоих легких.

В целом, применение нимотозумаба привело к улучшению состояния пораженной области у 62,5% пациентов, получавших лечение, через 168 часов после введения первой дозы моноклонального антитела. У одного больного область поражения обоих легочных полей не изменилась, у двух больных на седьмые сутки изучения динамики заболевания область поражения увеличилась лишь на 10%. На фиг. 4 показана радиологическая динамика у трех из этих пациентов до и после лечения нимотозумабом.

**Пример 5. У пациентов с ОРДС, вызванным COVID-19, наблюдается клиническое улучшение после лечения нимотозумабом.**

У восьми пациентов с COVID-19, получавших нимотозумаб и остальные препараты, включенные в кубинский протокол лечения этого заболевания, включающий антикоагулянты, стероиды и иммуномодуляторы, выполняли оценку (клиническую, радиологическую и лабораторную) общей динамики состояния, учитывая улучшения некоторых показателей, которые регулярно измеряли в каждой из этих оценок. На фиг. 5 видно, что в целом у 75% пациентов наблюдались признаки улучшения клинического состояния через неделю после приема первой дозы нимотозумаба.

**Пример 6. Лечение нимотозумабом приводит к снижению уровня D-димера у пациентов с тяжелым течением COVID-19.**

У двух пациентов с COVID-19, получавших нимотозумаб и остальные препараты, включенные в кубинский протокол лечения этого заболевания, измеряли уровень D-димера. На фиг. 6 показано, что у обоих пациентов наблюдалось значительное снижение уровня D-димера после введения нимотозумаба в комбинации с применением остальных терапевтических средств, предусмотренных для лечения COVID-19 в соответствии с кубинским протоколом. Необходимо уточнить, что у обоих пациентов наблюдался

высокий уровень D-димера даже на фоне лечения антикоагулянтами (фракционированный гепарин), стероидами и другими иммуномодуляторами.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение моноклонального антитела к рецептору эпидермального фактора роста при лечении заболеваний, приводящих к острой гипоксемической дыхательной недостаточности.

2. Применение по п.1, где острая гипоксемическая дыхательная недостаточность представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.

3. Применение по любому из пп.1-2, где заболевания имеют инфекционное происхождение.

4. Применение по п.3, где инфекционные заболевания вызваны микроорганизмом, выбранным из группы, содержащей:

- коронавирус, риновирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter spp*, *Staphilococcus spp*, *Klebsiella Serratia spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Rhizopus spp*, *Aspergillus spp*, *Pneumocystis spp*, *Mucor spp* и *Rhizomucor spp*.

5. Применение по любому из пп.1-4, где моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста выбирают из группы, содержащей:

нимотузумаб, цетуксимаб и панитумумаб.

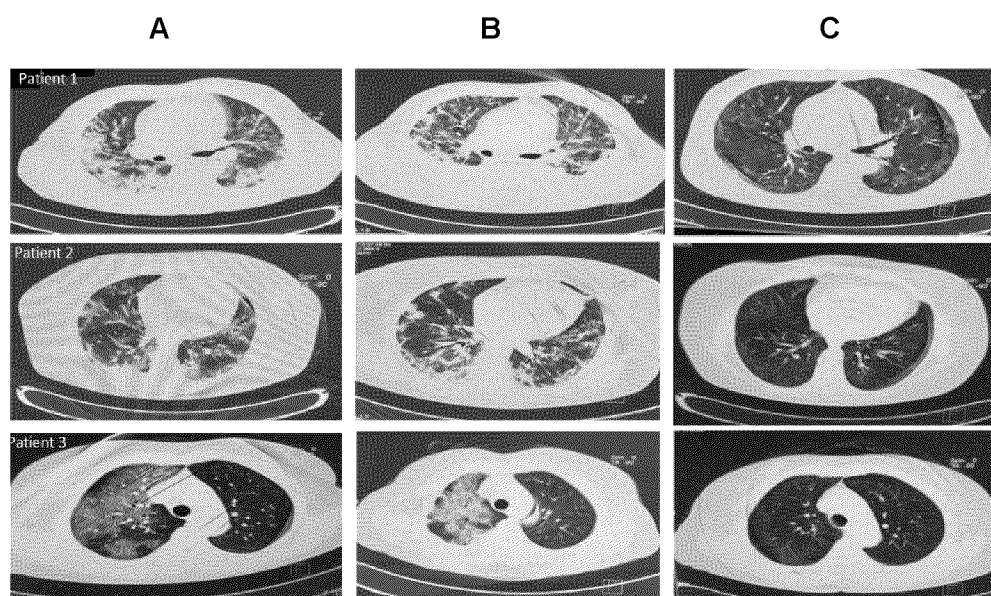
6. Способ лечения нуждающегося в этом субъекта, включающий внутривенное или подкожное введение моноклонального анти-EGFR антитела в диапазоне от 1 до 6 мг/кг массы тела.

7. Способ по п.6, где моноклональное анти-EGFR антитело вводят субъекту по меньшей мере два раза и максимум пять раз с интервалом между двумя последовательными введениями от 72 до 168 часов.

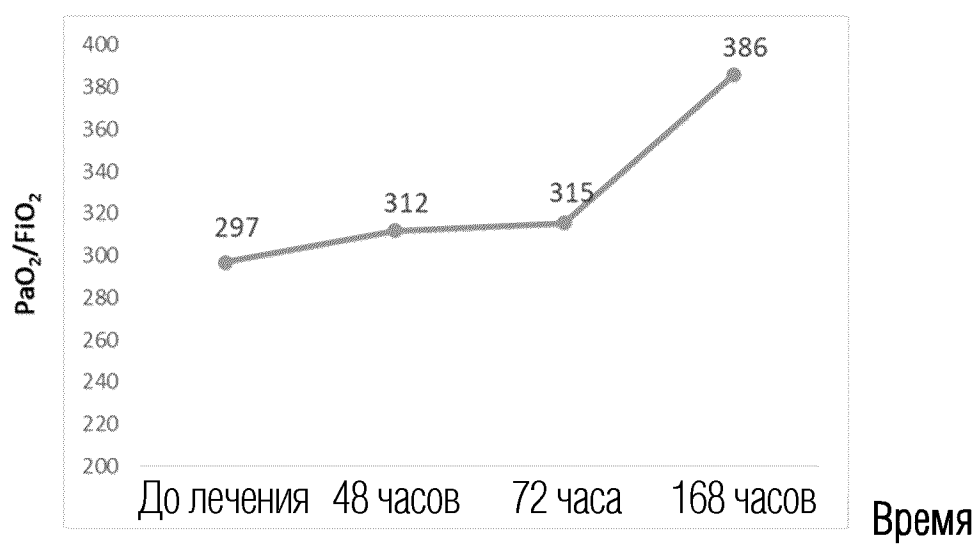
**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,  
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Применение моноклонального антитела нимотузумаб при лечении заболеваний, приводящих к острой гипоксемической дыхательной недостаточности.
2. Применение по п.1, где острая гипоксемическая дыхательная недостаточность представляет собой острый респираторный дистресс-синдром.
3. Применение по любому из пп.1-2, где заболевания имеют инфекционное происхождение.
4. Применение по п.3, где инфекционные заболевания вызваны микроорганизмом, выбранным из группы, содержащей:
  - коронавирус, риновирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter spp*, *Staphilococcus spp*, *Klebsiella Serratia spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Rhizopus spp*, *Aspergillus spp*, *Pneumocystis spp*, *Mucor spp* у *Rhizomucor spp*.
5. Способ лечения нуждающегося в этом субъекта, включающий внутривенное или подкожное введение моноклонального анти-EGFR антитела в диапазоне от 1 до 6 мг/кг массы тела.
6. Способ по п.5, где моноклональное анти-EGFR антитело вводят субъекту по меньшей мере два раза и максимум пять раз с интервалом между двумя последовательными введениями от 72 до 168 часов.

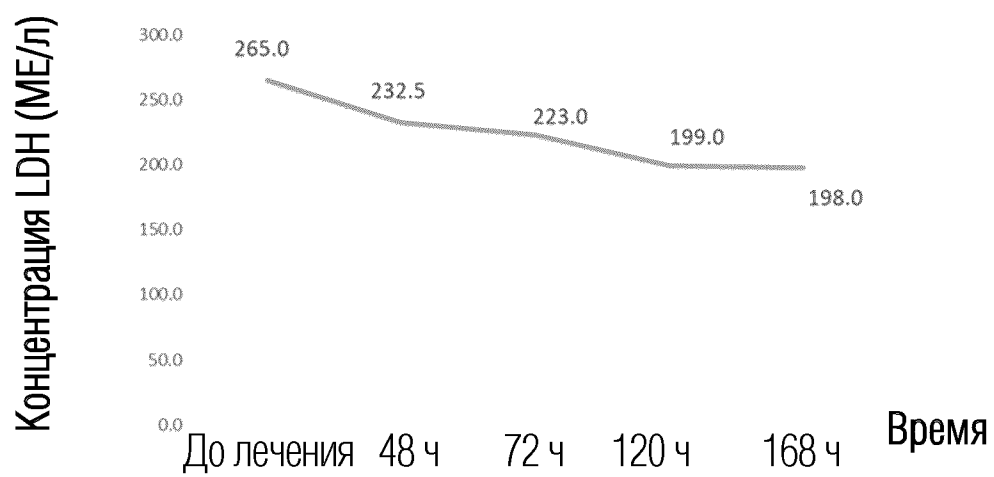
ФИГ. 1



ФИГ. 2

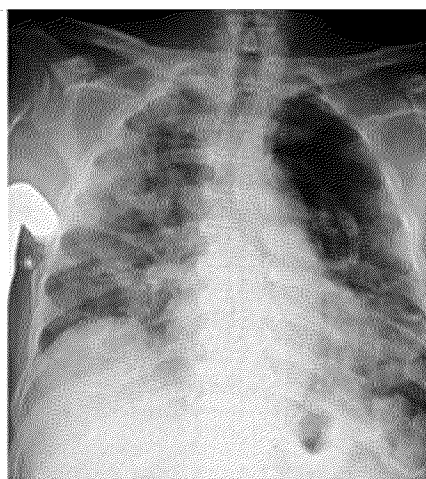


ФИГ. 3

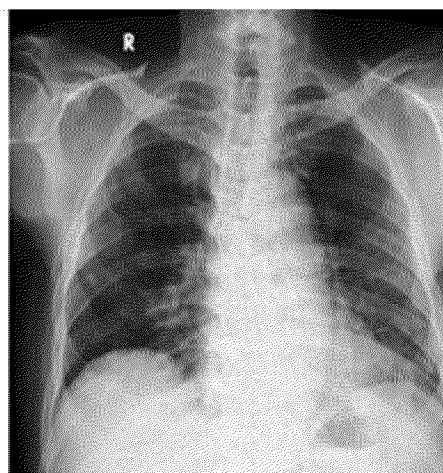


ФИГ. 4

А)



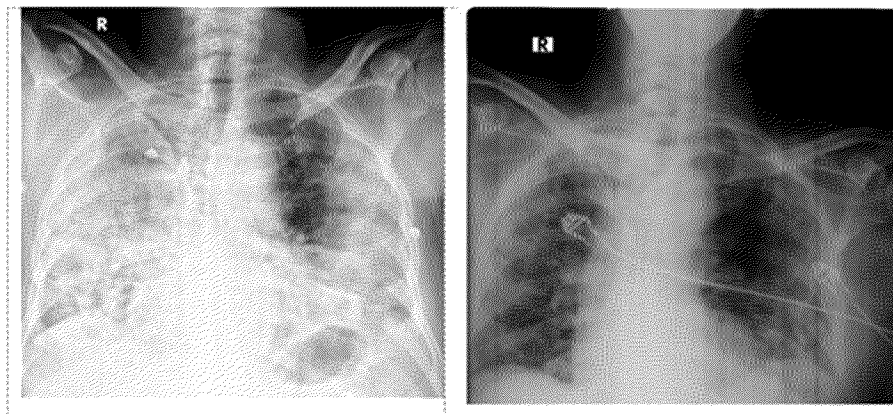
Пациент JMTR, День 0



Пациент JMTR, День 5

# ФИГ. 4

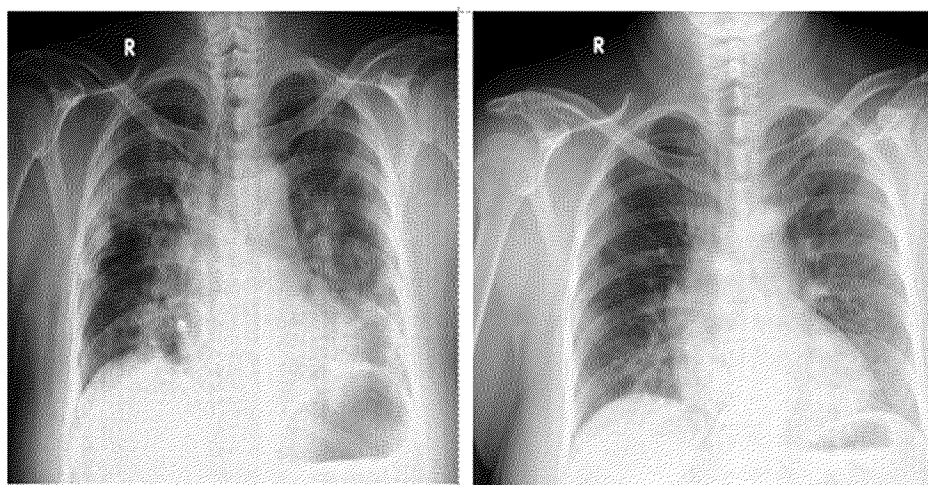
В)



Пациент JHV, День 0

Пациент JHV, День 7

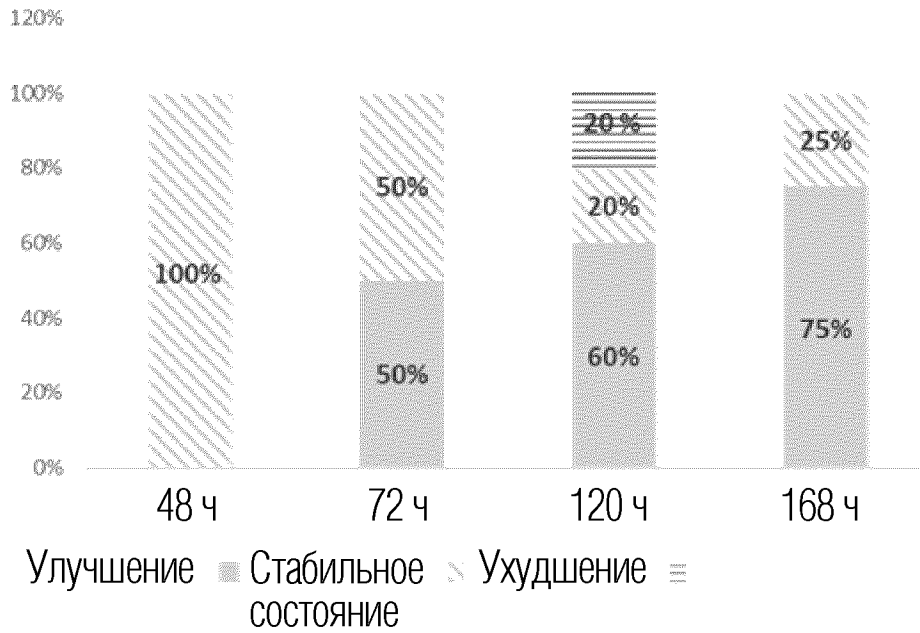
С)



Пациент MESS, День 0

Пациент MESS, День 3

ФИГ. 5



ФИГ. 6

