

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **041886**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2022.12.12**

**(21)** Номер заявки  
**201892690**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2017.06.23**

**(51)** Int. Cl. **C07K 16/18** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

---

**(54) АНТИТЕЛА К БЕТА-АМИЛОИДНОМУ ПЕПТИДУ N3pGlu И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

---

**(31)** **62/357,579**

**(32)** **2016.07.01**

**(33)** **US**

**(43)** **2019.05.31**

**(86)** **PCT/US2017/038999**

**(87)** **WO 2018/005282 2018.01.04**

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Дематтос Рональд Брэдли, Иризарри Майкл Карл (US)**

**(74)** Представитель:  
**Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,  
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,  
Христофоров А.А., Осипенко Н.В.,  
Глухарёва А.О., Костюшенкова М.Ю.  
(RU)**

**(56)** **WO-A1-2012021469**

**WO-A1-2015175769**

**WO-A1-2016043997**

Anonymous: "Single Ascending Dose Study of BIIB037 in Participants With Alzheimer's Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov", March 2015 (2015-03), XP55401906, retrieved from the Internet: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC/T01397539?term=NCT01397539&rank=1> [retrieved on 2017-08-29], p. 3

PIAZZA FABRIZIO ET AL.: "Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA) in Immunotherapy Trials for Alzheimer's Disease: Need for Prognostic Biomarkers?", JOURNAL OF ALZHEIMER'S DISEASE, IOS PRESS, NL, vol. 52, № 2, 1 January 2016 (2016-01-01), p. 417-420, XP009195107, ISSN: 1387-2877, abstract

JAMES FERRERO ET AL.: "First-in-human, double-blind, placebo-control led, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease", ALZHEIMER'S & DEMENTIA: TRANSLATIONAL RESEARCH & CLINICAL INTERVENTIONS, vol. 2, № 3, 1 September 2016 (2016-09-01), p. 169-176, XP055394644, ISSN: 2352-8737, DOI: 10.1016/j.trci.2016.06.002, table 1, abstract, p. 170, column 1

---

**(57)** Изобретение относится к кратковременному индукционному лечению антителами к N3pGlu A $\beta$  заболевания, характеризующегося отложением A $\beta$  в головном мозге, включая болезнь Альцгеймера (БА), синдром Дауна и церебральную амилоидную ангиопатию (ЦАА). В некоторых вариантах реализации изобретения пациентам вводят индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев.

---

**B1**

**041886**

**041886 B1**

Данное изобретение относится к лечению заболевания антителами к N3pGlu A $\beta$ , при этом указанное заболевание характеризуется отложением бета-амилоида (A $\beta$ ) у пациента. Более конкретно, данное изобретение относится к кратковременному индукционному лечению антителами к N3pGlu A $\beta$  заболевания, характеризующегося отложением A $\beta$  в головном мозге, включая болезнь Альцгеймера (БА), синдром Дауна и церебральную амилоидную ангиопатию (ЦАА).

Отложения, обнаруженные в бляшках пациентов, состоят из гетерогенной смеси пептидов A $\beta$ . N3pGlu A $\beta$ , также называемый N3pE A $\beta$ , A $\beta$  pE3-42 или A $\beta$ <sub>p3-42</sub>, представляет собой усеченную форму пептида A $\beta$  и обнаруживается только в бляшках. N3pGlu A $\beta$  не содержит первых двух аминокислотных остатков на N-конце человеческого A $\beta$  и имеет пироглутамат, который был получен из глутаминовой кислоты в позиции третьей аминокислоты. Несмотря на то что пептид N3pGlu A $\beta$  является второстепенным компонентом отложенного в головном мозге A $\beta$ , исследования показали, что пептид N3pGlu A $\beta$  обладает агрессивными свойствами агрегации и накапливается в начале каскада отложения.

Антитела к N3pGlu A $\beta$  известны в данной области техники. Например, в патенте США № 8679498 раскрыты антитела к N3pGlu A $\beta$  и способы лечения таких заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, с помощью антител. На различных моделях животных было показано, что пассивная иммунизация длительным хроническим введением антител к A $\beta$ , включая N3pGlu A $\beta$ , обнаруженного в отложениях, разрушает агрегаты A $\beta$  и способствует очистке бляшек в мозге. Однако у людей длительное хроническое введение антител A $\beta$  привело к нежелательным явлениям, которые включают аномалии при визуализации, связанные с амилоидом (ARIA - amyloid-related imaging abnormalities), подразумевающие вазогенный отек и сулькулярные выпоты (ARIA-E), а также микрокровоизлияния и отложения гемосидерина (ARIA-H), а также реакции в месте введения и риск иммуногенности. См., Piazza and Winblad, "Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA) in Immunotherapy Trials for Alzheimer's Disease: Need for Prognostic Biomarkers?", *Journal of Alzheimer's Disease*, 52 (2016), 417-420.

Данное изобретение преодолевает проблемы, связанные с длительным хроническим введением. Заявители обнаружили, что кратковременное индукционное лечение с относительно высокими дозами антител к N3pGlu A $\beta$  способствует значительному очищению бляшек в мозге пациентов с отложениями A $\beta$ , и это очищение неожиданно поддерживается в течение длительного периода времени. Кратковременное индукционное лечение может включать в себя однократную дозу антитела к N3pGlu, дозу антитела к N3pGlu A $\beta$  раз в две недели в течение 6 месяцев или ежемесячную дозу антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев. В дополнение к уменьшению нежелательных явлений, вызванных длительным хроническим дозированием антител к A $\beta$ , дополнительные преимущества кратковременного индукционного лечения включают улучшение соблюдения пациентом режима и схемы лечения, снижение реакций в месте введения и риска иммуногенности, значительную экономию средств для лечения, а также уменьшение неудобств для пациента и опекуна.

Таким образом, данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением A $\beta$ , при этом способ включает в себя введение пациенту, имеющему амилоидные отложения, индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением A $\beta$ , при этом способ включает в себя введение пациенту, имеющему амилоидные отложения, индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев. Более конкретно, данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями A $\beta$  в мозге пациента-человека, при этом способ включает в себя введение пациенту, имеющему амилоидные отложения, однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями A $\beta$  в мозге пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A $\beta$  от 10 до 60 мг/кг каждые две недели в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями A $\beta$  в мозге пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A $\beta$  от 10 до 60 мг/кг ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. В другом более предпочтительном варианте реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  выбрано из табл. А.

В альтернативном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением A $\beta$ , при этом способ включает в себя введение пациенту, имеющему амилоидные отложения, дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$  с последующим необязательным применением одной или более доз от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризую-

щегося отложениями Аβ в мозге пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту 1-12 отдельных доз антитела к N3pGlu Аβ от 10 до 60 мг/кг ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями Аβ в мозге пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту 6 отдельных доз антитела к N3pGlu Аβ от 10 до 60 мг/кг ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В альтернативном варианте данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями Аβ в мозге пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту 12 отдельных доз антитела к N3pGlu Аβ от 10 до 60 мг/кг ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения 6 или 12 отдельных доз, вводимых пациенту, составляют от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг (например, 6 отдельных доз 20 мг/кг, вводимых пациенту в течение 6 месяцев). В другом предпочтительном варианте реализации изобретения однократные 6 или 12 отдельные дозы, вводимые пациенту, составляют 10, 15, 20 или 40 мг/кг на дозу. В другом предпочтительном варианте реализации изобретения 6 отдельных доз разделяют ежемесячным интервалом, а 12 отдельных доз разделяют интервалами в 2 недели. В предпочтительном варианте реализации изобретения антитело к N3pGlu Аβ выбрано из табл. А.

В одном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клиническую или доклиническую ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела N3pGlu Аβ в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела N3pGlu Аβ. В другом конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, введения индукционной дозы антитела к N3pGlu Аβ от 10 до 60 мг/кг каждые две недели в течение 6 или менее месяцев. В другом конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, введения пациенту ежемесячной индукционной дозы антитела к N3pGlu Аβ от 10 до 60 мг/кг в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения для лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА, однократная, двухнедельная (каждые две недели) и ежемесячная индукционная доза вводимая пациенту составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. В другом более предпочтительном варианте реализации изобретения антитело к N3pGlu Аβ выбрано из табл. А. Антитело к N3pGlu Аβ предпочтительно выбирают из табл. А.

В другом варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики доклинической БА, продромальной БА (иногда также называемой легким когнитивным нарушением, связанным с Аβ, УКН (умеренным когнитивным нарушением) или УКН из-за БА), легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu Аβ в течение 6 месяцев или менее. В частности, данное изобретение относится к способу лечения или профилактики доклинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu Аβ в течение 6 или менее месяцев. Более конкретно, данное изобретение относится к способу лечения или профилактики доклинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu Аβ. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики доклинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА у пациента, имеющего амилоидные отложения, введения индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu Аβ в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики доклинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА у пациента, имеющего амилоидные отложения, введения пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu Аβ в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения для лечения или профилактики доклинической





10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$ . В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения клинически бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, при этом способ включает введение пациенту каждые две недели индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения клинически бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, при этом способ включает введение пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев. В данном изобретении "клинически бессимптомные пациенты, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера", включают пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию PSEN1 E280A, вызывающую болезнь Альцгеймера (мутация Paisa), генетическую мутацию, которая вызывает аутосомно-доминантную болезнь Альцгеймера или подвергаются более высокому риску развития БА за счет наличия одной или двух аллелей APOE e4, включая введение указанному пациенту фармацевтической композиции по данному изобретению. В предпочтительном варианте реализации изобретения для способа лечения клинически бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, однократная, двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В другом предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Антитело к N3pGlu A $\beta$  предпочтительно выбирают из табл. А.

В дополнительном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями A $\beta$  в головном мозге, при этом способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A $\beta$  в мозге пациента снижается на 35-100% в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В частности, данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями A $\beta$ , при этом способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A $\beta$  в мозге пациента снижается на 35-100% в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. Более конкретно, данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями A $\beta$  в головном мозге пациента-человека, включающему введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$ , при этом отложение A $\beta$  в мозге пациента-человека снижается на 35-100% в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями A $\beta$  в мозге пациента, включающему введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев, при этом отложения A $\beta$  в мозге пациента-человека снижается на 35-100% в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями A $\beta$  в мозге пациента, включающему введение пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев, при этом отложения A $\beta$  в мозге пациента-человека снижается на 35-100% в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Антитело к N3pGlu A $\beta$  предпочтительно выбирают из табл. А.

В одном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающему введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A $\beta$  в мозге пациента-человека снижается на 35-100% в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В частности, данное изобретение относится к способу лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающему введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A $\beta$  в мозге пациента-человека снижается на 35-100% в течение 6 месяцев после индукционной терапии. Более конкретно, данное изобретение относится к способу лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающему введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$ , при этом отложение A $\beta$  в мозге пациента-человека снижается на 35-100% в течение 6 месяцев после индукционной терапии. В другом более конкретном варианте реализации данное изобрете-



месяцев, при этом отложение А $\beta$  в мозге пациента-человека снижается на 35-100% в течение 6 месяцев после индукционной терапии и поддерживается в сниженном состоянии в течение 2-10 лет после терапии, более предпочтительно в течение 2-5 лет, еще более предпочтительно в течение 5-10 лет. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающему введение пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu А $\beta$  в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение А $\beta$  в мозге пациента-человека снижается на 35-100% в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой и поддерживается в сниженном состоянии в течение 2-10 лет после терапии, более предпочтительно в течение 2-5 лет, еще более предпочтительно в течение 5-10 лет. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Антитело к N3pGlu А $\beta$  предпочтительно выбирают из табл. А.

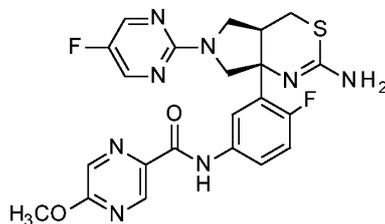
Данное изобретение также относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением А $\beta$  в головном мозге, включающему введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu А $\beta$  в течение 6 или менее месяцев с последующей поддерживающей дозой антитела к N3pGlu А $\beta$  каждые 1, 2, 3, 5 или 10 лет после завершения индукционной терапии. В частности, данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями А $\beta$  в мозге пациента-человека, при этом способ включает в себя введение пациенту, имеющему амилоидные отложения, однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu А $\beta$  с последующей поддерживающей дозой антитела к N3pGlu А $\beta$  каждые 1, 2, 3, 5 или 10 лет после завершения индукционной терапии. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями А $\beta$  в мозге пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu А $\beta$  от 10 до 60 мг/кг каждые две недели в течение 6 или менее месяцев с последующей поддерживающей дозой антитела к N3pGlu А $\beta$  каждые 1, 2, 3, 5 или 10 лет после завершения индукционной терапии. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями А $\beta$  в мозге пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту ежемесячной индукционной дозы антитела к N3pGlu А $\beta$  от 10 до 60 мг/кг в течение 6 или менее месяцев с последующей поддерживающей дозой антитела к N3pGlu А $\beta$  каждые 1, 2, 3, 5 или 10 лет после завершения индукционной терапии. В одном конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к А $\beta$  назначается каждый год. В другом конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к А $\beta$  назначается каждые 2 года. В другом конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к А $\beta$  назначается каждые 3 года. В другом конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к А $\beta$  назначается каждые 5 лет. В другом конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к А $\beta$  назначается каждые 10 лет. В другом конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к А $\beta$  назначается каждые от 2 до 5 лет. В другом конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к А $\beta$  назначается каждые от 5 до 10 лет. В варианте реализации данного изобретения для индукционной и поддерживающей дозы применяется одно и то же антитело к N3pGlu А $\beta$ . В другом варианте реализации данного изобретения для индукционных и поддерживающих доз применяются различные антитела к N3pGlu А $\beta$ . В варианте реализации более конкретного изобретения антитело к N3pGlu А $\beta$ , вводимое в индукционной и поддерживающей дозе, выбирается из табл. А.

В варианте реализации данное изобретение также относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением А $\beta$  в головном мозге, включающему введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu А $\beta$  в течение 6 или менее месяцев одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством ингибитора BACE. В конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением А $\beta$  в головном мозге, включающему введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu А $\beta$  одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством ингибитора BACE. В другом конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением А $\beta$  в головном мозге, включающему введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu А $\beta$  в течение 6 или менее месяцев одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством ингибитора BACE. В другом конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением А $\beta$  в головном мозге, включающему введение пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu А $\beta$  в течение 6 или менее месяцев одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством ингибитора BACE. В другом предпочтительном варианте реализации данного изобретения од-

нократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг в течение 6 месяцев.

В более конкретном варианте реализации данного изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  предпочтительно выбирают из табл. А, а ингибитор ВАСЕ выбирают из группы, состоящей из

а) соединения формулы

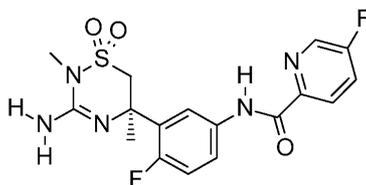


также упоминаемого как соединение N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4а,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7а-ил]-4-фторфенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли;

б) тозилатной соли N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4а,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7а-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид;

с) кристаллической формы 2-N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4а,5,6,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7а(4Н)-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид; а также

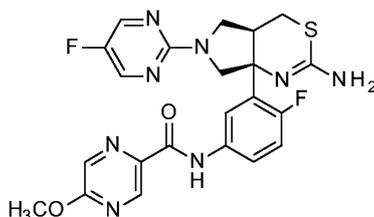
д) соединения формулы



также упоминаемого как соединение N-[3-[(5R)-3-амино-5,6-дигидро-2,5-диметил-1,1-диоксидо-2Н-1,2,4-тиадиазин-5-ил]-4-фторфенил]-5-фтор-2-пиридинкарбоксамид или общее название, verubecestat, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом более конкретном варианте реализации данного изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  предпочтительно представляет собой B12L, а ингибитор ВАСЕ выбирают из группы, состоящей из

а) соединения формулы

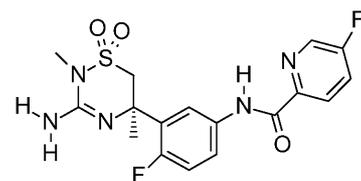


также упоминаемого как соединение N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4а,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7а-ил]-4-фторфенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли;

б) тозилатной соли N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4а,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7а-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид;

с) кристаллической формы 2-N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4а,5,6,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7а(4Н)-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид; а также

д) соединения формулы



также упоминаемого как соединение N-[3-[(5R)-3-амино-5,6-дигидро-2,5-диметил-1,1-диоксидо-2Н-1,2,4-тиадиазин-5-ил]-4-фторфенил]-5-фтор-2-пиридинкарбоксамид или общее название, verubecestat, или его фармацевтически приемлемой соли.

В указанном варианте реализации данное изобретение также относится к способу лечения заболе-

вания, характеризующегося отложением Аβ в головном мозге, включающему введение пациенту однократной индукционной дозы антитела к N3pGlu Аβ в течение 6 или менее месяцев одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством антитела к Аβ. В конкретном варианте реализации данное изобретение также относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением Аβ в головном мозге, включающему введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu Аβ в течение 6 или менее месяцев одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством антитела к Аβ, при этом антитело к Аβ содержит аминокислоты легкой цепи (LC) и аминокислоты тяжелой цепи (HC), выбранные из группы, состоящей из

- A) LC из SEQ ID NO: 65 и HC из SEQ ID NO: 66 (соланезумаб);
- B) LC из SEQ ID NO: 61 и HC из SEQ ID NO: 62 (кренезумаб);
- C) LC из SEQ ID NO: 57 и HC из SEQ ID NO: 58 (адуцунумаб);
- D) LC из SEQ ID NO: 63 и HC из SEQ ID NO: 64 (BAN2401); и
- E) LC из SEQ ID NO: 59 и HC из SEQ ID NO: 60 (гантенерумаб).

В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная, двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг. Антитело к N3pGlu Аβ предпочтительно выбирают из табл. А.

В одном варианте реализации данное изобретение также относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением Аβ в головном мозге, включающему введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu Аβ в течение 6 или менее месяцев одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством 20 кДа пегилированного Fab антитела к Аβ, при этом Fab антитела к Аβ содержит аминокислоты вариабельной области легкой цепи из SEQ ID NO: 55 и аминокислоты вариабельной области тяжелой цепи из SEQ ID NO: 56. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная, двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг. Антитело к N3pGlu Аβ предпочтительно выбирают из табл. А.

В другом варианте реализации данного изобретения также предложен способ лечения заболевания, характеризующегося отложением Аβ в головном мозге, включающий введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu Аβ в течение 6 или менее месяцев одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством симптоматического средства для лечения болезни Альцгеймера. Симптоматические средства могут быть выбраны из ингибиторов холинэстеразы (ChEI) и/или частичных антагонистов N-метил-D-аспартата (NMDA). В предпочтительном варианте реализации средство представляет собой ChEI. В другом предпочтительном варианте реализации средства средство представляет собой антагонист NMDA или комбинированное средство, содержащее антагонист ChEI и NMDA. В более предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг. В альтернативном более предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Антитело к N3pGlu Аβ предпочтительно выбирают из табл. А.

В другом варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Аβ для применения при лечении клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом антитело к N3pGlu Аβ вводят пациенту в дозе от 10 до 60 мг/кг в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Аβ для применения при лечении клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом антитело к N3pGlu Аβ вводят пациенту в виде однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu Аβ. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Аβ для применения при лечении клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом антитело к N3pGlu Аβ вводят пациенту в виде индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu Аβ в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Аβ для применения при лечении клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом антитело к N3pGlu Аβ вводят пациенту в виде индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации изобретения для применения в лечении или профилактике клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинического или доклинического ЦАА однократная, двухнедельная и ежемесячная индукционная доза вводимая пациенту составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном







для производства лекарственного препарата с целью лечения бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, при этом лекарственный препарат вводится пациенту в дозе от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A $\beta$  для производства лекарственного препарата с целью лечения бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, при этом лекарственный препарат содержит однократную индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$ , вводимую пациенту в течение 6 или менее месяцев. В еще одном конкретном варианте реализации данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A $\beta$  с целью лечения бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$ , которую вводят пациенту каждые две недели в течение 6 или менее месяцев. В еще одном конкретном варианте реализации данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A $\beta$  с целью лечения бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$ , которую вводят пациенту ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации изобретения однократная, двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В другом предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Еще более предпочтительно антитело к N3pGlu A $\beta$  выбрано из табл. А.

В другом варианте реализации данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A $\beta$  для производства лекарственного препарата с целью уменьшения отложений A $\beta$  в головном мозге пациента, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$ , которую вводят пациенту в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A $\beta$  в головном мозге пациента снижается на 35-100% в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В частности, данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A $\beta$  для производства лекарственного препарата с целью уменьшения отложений A $\beta$  в головном мозге пациента, при этом лекарственный препарат содержит однократную индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$ , которую вводят пациенту в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A $\beta$  в головном мозге пациента снижается на 35-100% в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A $\beta$  для производства лекарственного препарата с целью уменьшения отложений A $\beta$  в головном мозге пациента, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$ , которую вводят пациенту каждые две недели в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A $\beta$  в головном мозге пациента снижается на 35-100% в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A $\beta$  для производства лекарственного препарата с целью уменьшения отложений A $\beta$  в головном мозге пациента, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$ , которую вводят пациенту ежемесячно в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A $\beta$  в головном мозге пациента снижается на 35-100% в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В предпочтительном варианте реализации изобретения однократная, двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В другом предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20 или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Еще более предпочтительно антитело к N3pGlu A $\beta$  выбрано из табл. А.

В данном документе термин "антитело к N3pGlu A $\beta$ " относится к антителу, которое предпочтительно связывается с N3pGlu A $\beta$  над A $\beta$ <sub>1-40</sub> или A $\beta$ <sub>1-42</sub>. Последовательность N3pGlu A $\beta$  представляет собой аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31. В конкретных вариантах реализации изобретения антитела к N3pGlu A $\beta$  содержат аминокислотные последовательности, перечисленные в табл. А. Более конкретно, антитела к N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению содержат вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), при этом указанный LCVR содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, а HCVR содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, которые выбираются из группы, состоящей из

а) LCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 17, LCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 18, LCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 19, HCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 20, HCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 22, и HCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 23; и

b) LCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 17, LCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 18, LCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 19, HCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 21, HCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 22, а HCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 24;

c) LCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 17, LCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 18, LCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 19, HCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 36, HCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 22, а HCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 37;

d) LCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 4, LCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 6, LCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 7, HCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 1, HCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 2, а HCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 3; а также

e) LCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 4, LCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 5, LCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 7, HCDR1 представляет собой SEQ ID NO: 1, HCDR2 представляет собой SEQ ID NO: 2, а HCDR3 представляет собой SEQ ID NO: 3.

В других вариантах реализации изобретения антитела к N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению содержат вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), при этом указанные LCVR и HCVR выбраны из группы, состоящей из

- a) LCVR SEQ ID NO: 25 и HCVR SEQ ID NO: 26;
- b) LCVR SEQ ID NO: 25 и HCVR SEQ ID NO: 27;
- c) LCVR SEQ ID NO: 32 и HCVR SEQ ID NO: 34;
- d) LCVR SEQ ID NO: 9 и HCVR SEQ ID NO: 8; а также
- e) LCVR SEQ ID NO: 10 и HCVR SEQ ID NO: 8.

В других вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), при этом указанные LC и HC выбраны из группы, состоящей из

- a) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 29;
- b) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 30;
- c) LC SEQ ID NO: 33 и HC SEQ ID NO: 35;
- d) LC SEQ ID NO: 12 и HC SEQ ID NO: 11; а также
- e) LC SEQ ID NO: 13 и HC SEQ ID NO: 11.

В других вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит две легкие цепи (LC) и две тяжелые цепи (HC), при этом каждая LC и каждая HC выбраны из группы, состоящей из

- a) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 29;
- b) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 30;
- c) LC SEQ ID NO: 33 и HC SEQ ID NO: 35;
- d) LC SEQ ID NO: 12 и HC SEQ ID NO: 11; а также
- e) LC SEQ ID NO: 13 и HC SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит антитело I, которое имеет легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC) из SEQ ID NO: 12 и 11 соответственно. Антитело I дополнительно имеет вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR) из SEQ ID NO: 9 и 8 соответственно. HCVR антитела I дополнительно содержит HCDR1 из SEQ ID NO: 1, HCDR2 из SEQ ID NO: 2 и HCDR3 из SEQ ID NO: 3. LCVR Антитела I дополнительно содержит LCDR1 из SEQ ID NO: 4, LCDR2 из SEQ ID NO: 6 и LCDR3 из SEQ ID NO: 7 соответственно.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит антитело II, которое имеет легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC) из SEQ ID NO: 13 и 11 соответственно. Антитело II дополнительно имеет вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR) из SEQ ID NO: 10 и 8 соответственно. HCVR антитела II дополнительно содержит HCDR1 из SEQ ID NO: 1, HCDR2 из SEQ ID NO: 2 и HCDR3 из SEQ ID NO: 3. LCVR антитела II дополнительно содержит LCDR1 из SEQ ID NO: 4, LCDR2 из SEQ ID NO: 5 и LCDR3 из SEQ ID NO: 7 соответственно.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит B12L, которое имеет легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC) из SEQ ID NO: 28 и 29 соответственно. B12L дополнительно имеет вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR) из SEQ ID NO: 25 и 26 соответственно. HCVR B12L дополнительно содержит HCDR1 из SEQ ID NO: 20, HCDR2 из SEQ ID NO: 22 и HCDR3 из SEQ ID NO: 23. LCVR B12L дополнительно содержит LCDR1 из SEQ ID NO: 17, LCDR2 из SEQ ID NO: 18 и LCDR3 из SEQ ID NO: 19 соответственно.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит R17L, которое имеет легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC) из SEQ ID NO: 28 и 30 соответственно. R17L дополнительно имеет вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR) из SEQ ID NO: 25 и 27 соответственно. HCVR R17L дополнительно содержит HCDR1 из SEQ ID NO: 21, HCDR2 из SEQ ID NO: 22 и HCDR3 из SEQ ID NO: 24. LCVR R17L дополнительно содержит LCDR1 из SEQ ID NO: 17, LCDR2 из SEQ ID NO: 18 и LCDR3 из SEQ ID NO: 19 соответственно.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит hE8L, которое имеет легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC) из SEQ ID NO: 33 и 35 соответственно. hE8L дополнительно имеет вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR) в

SEQ ID NO: 32 и 34 соответственно. HCVR hE8L дополнительно содержит HCDR1 из SEQ ID NO: 36, HCDR2 из SEQ ID NO: 22 и HCDR3 из SEQ ID NO: 37. LCVR hE8L дополнительно содержит LCDR1 из SEQ ID NO: 17, LCDR2 из SEQ ID NO: 18 и LCDR3 из SEQ ID NO: 19 соответственно.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит антитело VI, которое имеет переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR) из SEQ ID NO: 39 и 40 соответственно.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит антитело VII, которое имеет переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR) из SEQ ID NO: 41 и 42 соответственно.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит антитело VIII, которое имеет переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR) из SEQ ID NO: 43 и 44 соответственно.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит антитело IX, которое имеет переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR) из SEQ ID NO: 45 и 46 соответственно.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит антитело X, которое имеет переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR) из SEQ ID NO: 47 и 48 соответственно.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит антитело XI, которое имеет переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR) из SEQ ID NO: 49 и 50 соответственно.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит антитело XII, которое имеет переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR) из SEQ ID NO: 51 и 52 соответственно.

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит антитело XIII, которое имеет переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR) из SEQ ID NO: 53 и 54 соответственно.

Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что вариант реализации данного изобретения относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной дозы антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев, при этом антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), при этом указанные LCVR и HCVR выбраны из группы, состоящей из

- a) LCVR SEQ ID NO: 25 и HCVR SEQ ID NO: 26;
- b) LCVR SEQ ID NO: 25 и HCVR SEQ ID NO: 27;
- c) LCVR SEQ ID NO: 32 и HCVR SEQ ID NO: 34;
- d) LCVR SEQ ID NO: 9 и HCVR SEQ ID NO: 8; а также
- e) LCVR SEQ ID NO: 10 и HCVR SEQ ID NO: 8.

Предпочтительно антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит LCVR из SEQ ID NO: 25 и HCVR из SEQ ID NO: 26. Более предпочтительно антитело к N3pGlu A $\beta$  вводят однократно или раз в две недели. Еще более предпочтительно однократная или двухнедельная доза приводит к 35-100% уменьшению отложения A $\beta$  в головном мозге пациента в течение 6 месяцев после введения индукционной дозы.

В другом конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной дозы антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев, при этом антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), при этом указанные LC и HC выбраны из группы, состоящей из

- a) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 29;
- b) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 30;
- c) LC SEQ ID NO: 33 и HC SEQ ID NO: 35;
- d) LC SEQ ID NO: 12 и HC SEQ ID NO: 11; а также
- e) LC SEQ ID NO: 13 и HC SEQ ID NO: 11.

Предпочтительно антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит LC из SEQ ID NO: 28 и HC из SEQ ID NO: 29. Более предпочтительно антитело к N3pGlu A $\beta$  вводят однократно или раз в две недели. Еще более предпочтительно однократная или двухнедельная доза приводит к 35-100% уменьшению отложения A $\beta$  в головном мозге пациента в течение 6 месяцев после введения индукционной дозы.

Дополнительный вариант реализации изобретения относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает введение пациенту

однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной дозы антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев, при этом антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит две легких цепи (LC) и две тяжелых цепи (HC), при этом каждая LC и HC выбрана из группы, состоящей из

- a) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 29;
- b) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 30;
- c) LC SEQ ID NO: 33 и HC SEQ ID NO: 35;
- d) LC SEQ ID NO: 12 и HC SEQ ID NO: 11; а также
- e) LC SEQ ID NO: 13 и HC SEQ ID NO: 11.

Предпочтительно антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит две LC из SEQ ID NO: 28 и две HC из SEQ ID NO: 29. Более предпочтительно антитело к N3pGlu A $\beta$  вводят однократно или раз в две недели. Еще более предпочтительно однократная или двухнедельная доза приводит к 35-100% уменьшению отложения A $\beta$  в головном мозге пациента в течение 6 месяцев после введения индукционной дозы.

Данное изобретение относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев, при этом антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), при этом указанные LCVR и HCVR выбраны из группы, состоящей из

- a) LCVR SEQ ID NO: 25 и HCVR SEQ ID NO: 26;
- b) LCVR SEQ ID NO: 25 и HCVR SEQ ID NO: 27;
- c) LCVR SEQ ID NO: 32 и HCVR SEQ ID NO: 34;
- d) LCVR SEQ ID NO: 9 и HCVR SEQ ID NO: 8; а также
- e) LCVR SEQ ID NO: 10 и HCVR SEQ ID NO: 8.

Предпочтительно антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит LCVR из SEQ ID NO: 25 и HCVR из SEQ ID NO: 26. Более предпочтительно однократная, двухнедельная (каждые две недели) и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20, 40 мг/кг, от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. Еще более предпочтительно чтобы индукционную дозу антитела к N3pGlu A $\beta$  вводили однократно или раз в две недели. Еще более предпочтительно однократная или двухнедельная доза приводит к 35-100% уменьшению отложения A $\beta$  в головном мозге пациента в течение 6 месяцев после введения индукционной дозы.

В варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/гк антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев, при этом антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), при этом указанные LC и HC выбраны из группы, состоящей из

- a) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 29;
- b) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 30;
- c) LC SEQ ID NO: 33 и HC SEQ ID NO: 35;
- d) LC SEQ ID NO: 12 и HC SEQ ID NO: 11; а также
- e) LC SEQ ID NO: 13 и HC SEQ ID NO: 11.

Предпочтительно антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит LC из SEQ ID NO: 28 и HC из SEQ ID NO: 29. Более предпочтительно однократная, двухнедельная (каждые две недели) и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20, 40 мг/кг, от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. Еще более предпочтительно чтобы индукционную дозу антитела к N3pGlu A $\beta$  вводили однократно или раз в две недели. Еще более предпочтительно однократная или двухнедельная доза приводит к 35-100% уменьшению отложения A $\beta$  в головном мозге пациента в течение 6 месяцев после введения индукционной дозы.

Данное изобретение также относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$  в течение 6 или менее месяцев, при этом антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит две легких цепи (LC) и две тяжелых цепи (HC), при этом каждая LC и HC выбрана из группы, состоящей из

- a) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 29;
- b) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 30;
- c) LC SEQ ID NO: 33 и HC SEQ ID NO: 35;
- d) LC SEQ ID NO: 12 и HC SEQ ID NO: 11; а также
- e) LC SEQ ID NO: 13 и HC SEQ ID NO: 11.

Предпочтительно антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит две LC из SEQ ID NO: 28 и две HC из SEQ ID NO: 29. Более предпочтительно однократная, двухнедельная (каждые две недели) и ежемесячная

индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10, 15, 20, 40 мг/кг, от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. Еще более предпочтительно, чтобы индукционную дозу антитела к N3pGlu A $\beta$  вводили однократно или раз в две недели. Еще более предпочтительно однократная или двухнедельная доза приводит к 35-100% уменьшению отложения A $\beta$  в головном мозге пациента в течение 6 месяцев после введения индукционной дозы.

Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что "антитело к N3pGlu A $\beta$ " и специфические антитела "hE8L", "B12L" и "R17L" идентифицированы и описаны вместе со способами получения и применения указанных антител одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в патенте США № 8679498 B2, озаглавленном "Антитела к бета-амилоидному пептиду N3pGlu и их применение", выданном 25 марта 2014 г. (серийный номер США 13/810,895). См., например, табл. 1 патента США № 8679498 B2. Каждое из этих трех антител (например, "hE8L", "B12L" и "R17L") может быть применено в качестве антитела к N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению. Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что "антитело к N3pGlu A $\beta$ " и специфические антитела "антитело VI", "антитело VII", "антитело VIII" и "антитело IX" идентифицированы и описаны вместе со способами получения и применения указанных антител одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в WO 2010/009987 A2, озаглавленном "Diagnosed Antibody Assay". Каждое из этих четырех антител (например, "антитело VI", "антитело VII", "антитело VIII" и "антитело IX") может быть применено в качестве антитела к N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению.

Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что "антитело к N3pGlu A $\beta$ " и специфические антитела "антитело X" и "антитело XI" идентифицированы и описаны вместе со способами получения и применения указанных антител одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в WO 2011/151076 A2, озаглавленном "Monoclonal Antibodies Targeting A $\beta$  Monoclonal Antibodies". Каждое из этих двух антител (например, "антитело X" и "антитело XI") может быть применено в качестве антитела к N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению.

Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что "антитело к N3pGlu A $\beta$ " и специфические антитела "антитело XII" и "антитело XIII" идентифицированы и описаны вместе со способами получения и применения указанных антител одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в WO 2012/136552 A1, озаглавленном "Antibodies Specific to Pyroglutamated A $\beta$ ".

Каждое из этих двух антител (например, "антитело XII" и "антитело XIII") может быть применено в качестве антитела к N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению.

Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что "антитело A $\beta$ " и специфическое антитело "адуканумаб" идентифицированы и описаны вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в WO 14089500 A1, озаглавленном "A Method of Reducing Brain Amyloid Plaques Using Anti-A $\beta$  Antibodies", опубл. 12 июня 2014 г. Это может быть применено в качестве антитела A $\beta$  по данному изобретению.

Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что "антитело A $\beta$ " и специфическое антитело "гантенерумаб" идентифицированы и описаны вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в WO 2007068429, озаглавленном "Antibodies Against Amyloid Beta 4 with Glycosylated in the Variable Region", опубл. 21 июня 2007 г. Это может быть применено в качестве антитела A $\beta$  по данному изобретению.

Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что "антитело A $\beta$ " и специфическое антитело "крнезумаб" идентифицированы и описаны вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в 2015120280 A1, озаглавленном "Methods of treating alzheimer's disease", опубл. 13 августа 2015 г. Это может быть применено в качестве антитела A $\beta$  по данному изобретению.

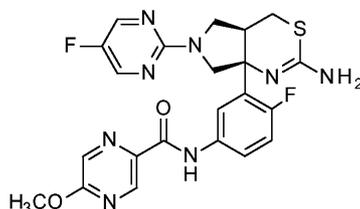
Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что "антитело A $\beta$ " и специфическое антитело "BAN 2401" идентифицированы и описаны вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в патенте США 8025878 B2, озаглавленном "Protofibril selective antibodies and the use thereof", опубликованном 27 сентября 2011 г. Это может быть применено в качестве антитела A $\beta$  по данному изобретению.

Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что "антитело A $\beta$ " и специфическое антитело "соланезумаб" идентифицированы и описаны вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в патенте США № 7195761 B2, озаглавленном "Humanized Antibodies that Sequester ABeta Peptide", опубликованном 27 марта 2007 г. Это может быть применено в качестве антитела A $\beta$  по

данному изобретению.

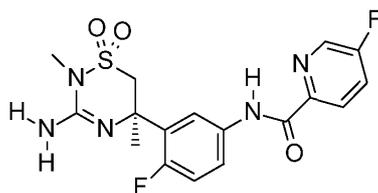
Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что "антитело Аβ" и специфическое антитело "антитело XIV" идентифицировано и описано вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в патенте США № 8066999 В1, озаглавленном "Pegylated Aβ FAB", опубликованном 29 ноября 2011 г. (заявка США № 12/521309). Это может быть применено в качестве антитела Аβ по данному изобретению.

Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, описывается как ингибитор BACE и может быть получено специалистом в данной области техники, как указано в патенте США № 8841293 В1, озаглавленном "Tetrahydropyrrolothiazine Compounds", опубл. 23 сентября 2014 г. (заявка США № 14/195897); см., в частности, пример 4, N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид. Тозилятная соль N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид может быть получена специалистом в данной области техники, как указано в PCT/US2016/014423. Кристаллическая форма N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид может быть получена специалистом в данной области техники, как указано в WO 2016/043996, озаглавленном "A Tetrahydropyrrolo[3,4-D][1,3] Thiazine-Derivative as BACE Inhibitor".

Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль описывается как ингибитор BACE и может быть получено специалистом в данной области техники, как указано в патенте США № 8729071 В1, озаглавленном "Iminothiadiazine Dioxide Compounds As BACE Inhibitors, Compositions and Their Use" опубл. 20 мая 2014 г. Кристаллические формы и кристаллические формы тозилатной соли N-[3-[(5R)-3-Амино-5,6-дигидро-2,5-диметил-1,1-диоксидо-2Н-1,2,4-тиадиазин-5-ил]-4-фторфенил]-5-фтор-2-пиридинкарбоксамид, vegu-becestat, описаны и могут быть получены специалистом в данной области техники, как указано в WO 2016/053767, озаглавленном "Novel Crystalline forms of a BACE Inhibitor, Compositions, and their Use".

Кроме того, аминокислотные последовательности для определенных антител к N3pGlu Аβ, применяемых в данном изобретении, представлены ниже в табл. А.

Таблица А

## Аминокислотные последовательности антитела

Антитело к N3pGlu	LCVR	HCVR	LC	HC
Антитело I	9	8	12	11
Антитело II	10	8	13	11
Антитело III (B12L)	25	26	28	29
Антитело IV (R17L)	25	27	28	30
Антитело V (hE8L)	32	34	33	35
Антитело VI (5-5-6)	39	40		
Антитело VII (6-1-6)	41	42		
Антитело VIII (17-4-3)	43	44		
Антитело IX (24-2-3)	45	46		
Антитело X (9D5H6)	47	48		
Антитело XI (8C4)	49	50		
Антитело XII (5C9 (LuAb1h))	51	52		
Антитело XIII (2E83 (LuAb2h))	53	54		

Что касается "антитела I", "антитела II", "антитела III", "антитела IV" и "антитела V", то дополнительные аминокислотные последовательности для таких антител представлены в табл. В.

Таблица В

## Аминокислотные последовательности CDR антитела

SEQ ID NO антитела						
Антитело	LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
I	4	6	7	1	2	3
II	4	5	7	1	2	3
III (B12L)	17	18	19	20	22	23
IV (R17L)	17	18	19	21	22	24
V (hE8L)	17	18	19	36	22	37

Применяемый в данном документе термин "антитело" означает молекулу иммуноглобулина, содержащую две тяжелые цепи (HC) и две легкие цепи (LC), связанные между собой дисульфидными связями. Аминоконцевая часть каждого LC и HC включает в себя вариабельную область, ответственную за распознавание антигена через содержащиеся в ней области, определяющие комплементарность (CDR). CDR чередуются с областями, являющимися более консервативными, называемыми каркасными областями. Назначение аминокислот в домены CDR в пределах областей LCVR и HCVR антител по данному изобретению основано на следующем: конвенции нумерации Кабата (Kabat, и соавт., Ann. NY Acad. Sci., 190:382-93 (1971); Kabat и соавт., Sequences of Proteins of Immunological Interest, пятое издание, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication № 91-3242 (1991)). Следуя вышеописанному способу, были определены CDR по данному изобретению (табл. В).

Антитела к N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению включают каппа LC и IgG HC. В конкретном варианте реализации изобретения антитела к N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению относятся к изотипу IgG1 человека.

Антитела по данному изобретению представляют собой моноклональные антитела ("mAb"). Моноклональные антитела могут быть получены, например, с помощью гибридомных технологий, рекомбинантных технологий, технологий фагового дисплея, синтетических технологий, например трансплантацией CDR или комбинациями таких или других технологий, известных в данной области техники. Моноклональные антитела по данному изобретению являются человеческими или гуманизированными. Гуманизированные антитела могут быть сконструированы так, чтобы содержать одну или более каркасных областей человека (или по существу каркасных областей человека), окружающих CDR, полученных из антитела, отличного от человеческого. Последовательности зародышевой линии человека могут быть получены из ImunoGeneTics (INGT) с помощью их веб-сайта: <http://imgt.cines.fr> или из The Immunoglobulin FactsBook Marie-Paule Lefranc и Gerard Lefranc, Academic 25 Press, 2001, ISBN 012441351. Технологии получения человеческих или гуманизированных антител хорошо известны в данной области техники. В другом варианте реализации данного изобретения антитело или нуклеиновые кислоты, кодирующие его, предоставлены в выделенной форме. В данном контексте термин "выделенный" относится к белку, пептиду или нуклеиновой кислоте, которые не содержат или по существу не содержат других макромолекулярных компонентов, обнаруживаемых в клеточной среде. В данном контексте термин "по существу не

содержащий" означает, что представляющий интерес белок, пептид или нуклеиновая кислота содержит более 80% (на молярной основе) присутствующих макромолекулярных компонентов, предпочтительно более 90% и более предпочтительно более 95%.

Антитело к N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению вводят в виде фармацевтической композиции. Фармацевтическую композицию, содержащую антитело по данному изобретению, можно вводить пациенту, подверженному риску или проявляющему, заболевания или расстройства, как описано в данном документе, парентеральными путями (например, подкожным, внутривенным, внутривенным, внутримышечным). Предпочтительными являются подкожные и внутривенные пути.

Термины "лечение" или "лечить" и тому подобные включают ограничение, замедление или остановку прогрессирования или тяжести существующего симптома, состояния, заболевания или расстройства у пациента. Термин "пациент", в контексте данного документа, относится к человеку.

Термин "профилактика" означает профилактическое введение антитела по данному изобретению бессимптомному пациенту или пациенту с доклинической болезнью Альцгеймера с целью предотвращения начала или прогрессирования заболевания.

Термины "заболевание, характеризующееся отложением A $\beta$ " или "заболевание, характеризующееся отложениями A $\beta$ " взаимозаменяемы и относятся к заболеванию, которое патологически характеризуется отложениями A $\beta$  в головном мозге или сосудистой системе мозга. В том числе болезни, такие как болезнь Альцгеймера, синдром Дауна и церебральная амилоидная ангиопатия. Клинический диагноз, стадии или прогрессировать болезни Альцгеймера могут быть легко определены лечащим диагностом или специалистом в области здравоохранения, как и специалистом в данной области техники, с применением известных методов и наблюдением за результатами. Это, как правило, включает в себя некоторую форму изображения бляшки головного мозга, умственной или когнитивной оценки (например, Клиническая Оценка Деменции - совокупность коробок (Clinical Dementia Rating - summary of boxes) (CDR-SB), Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Exam) (MMSE) или шкала оценки тяжести болезни Альцгеймера Когнитивная (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive) (ADAS-Cog)) или функциональная оценка (например, Кооперативное исследование болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Cooperative Study)-активность повседневной жизни (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living) (ADCS-ADL). Когнитивная и функциональная оценка может быть применена для определения изменений в когнитивной функции пациентов (например, снижение когнитивных способностей) и функционировании (например, функциональное снижение). В данном документе "клиническая болезнь Альцгеймера" представляет собой диагностированную стадию болезни Альцгеймера. Она включает в себя состояния, диагностированные как продромальная болезнь Альцгеймера, легкая болезнь Альцгеймера, умеренная болезнь Альцгеймера и тяжелая болезнь Альцгеймера. Термин "доклиническая болезнь Альцгеймера" означает стадию, которая предшествует клинической болезни Альцгеймера, в которой измеряемые изменения в биомаркерах (такие как уровни A $\beta$ 42 в спинномозговой жидкости или бляшки отложений в головном мозге, измеренные с помощью ПЭТ амилоида (позитронной эмиссионной томографии) (PET)) указывают на самые ранние признаки у пациента с патологией Альцгеймера, прогрессирующей до клинической болезни Альцгеймера. Обычно это происходит до появления симптомов, таких как потеря памяти и помрачение сознания. До страдающих на доклиническую болезнь Альцгеймера также относятся предсимптомные аутосомно-доминантные носители, а также пациенты с повышенным риском развития БА в результате наличия одной или двух аллелей APOE e4.

В случае пациентов с визуализацией бляшек головного мозга пациент считается таким, который имеет амилоидные отложения, если амилоид в головном мозге обнаруживается такими способами, как амилоидная визуализация с радиоактивно мечеными соединениями ПЭТ. Примером одного из таких соединений для ПЭТ-визуализации амилоида является флорбетапир F 18, который связывается с высокой специфичностью с амилоидными бляшками. Химическая формула флорбетапира F 18 представляет собой C<sub>20</sub>H<sub>25</sub><sup>18</sup>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Визуализацию амилоида с помощью радиоактивно меченых соединений ПЭТ можно применять для определения того, уменьшается ли отложение A $\beta$  в головном мозге пациента-человека на 35-100% в течение 6 месяцев после индукционного лечения. Специалист в данной области техники может сопоставить уровни соотношения стандартизованного показателя накопления (сСПН) (standardized uptake value ratio - SUVR), полученные с помощью визуализации амилоида (с радиоактивно мечеными соединениями ПЭТ), для расчета % уменьшения отложения A $\beta$  в головном мозге пациента до и после лечения. Значения сСПН могут быть преобразованы в стандартизованные единицы шкалы сентиоида (centiloid unit), где 100 является средним для БА, а 0 является средним для молодых контролей, что позволяет сравнивать ПЭТ меченые вещества амилоида и вычислять уменьшение по сентиоидным единицам (Klunk и соавт., *Alzheimers Dement*, 2015 г., 11:1-15). Применяемый в данном документе термин "период в 6 или менее месяцев" относится к периоду времени, который составляет 6 месяцев или менее чем 6 полных последовательных календарных месяцев, при этом каждый месяц имеет 28-31 дней. По меньшей мере, этот период включает однократную индукционную дозу, вводимую в виде однократного введения.

Сокращение или замедление снижения когнитивных способностей можно измерить с помощью ко-

гнитивных оценок, таких как Клиническая Оценка Деменции - совокупность коробок (CDR-SB), Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) или шкала оценки тяжести болезни Альцгеймера Когнитивная (ADAS-Cog)) Снижение или замедление функционального снижения можно измерить с помощью функциональных оценок, таких как кооперативное исследование болезни Альцгеймера-активность повседневной жизни (ADCS-ADL).

"Индукционная доза" представляет собой дозу антитела к N3pGlu A $\beta$ , которая вызывает резкое снижение отложения A $\beta$  в головном мозге человека в течение 6 месяцев после лечения. "Однократная" доза представляет собой индукционную дозу, которая вводится пациенту один раз. "Однократная" доза также может быть дозой, которая вводится пациенту один раз с длительным периодом времени, например 2-10 лет, между дозами, если такая доза необходима. Независимо от того, требуется ли пациенту более одной "однократной" индукционной дозы, врач-диагностик или медицинский работник может применять известные методы и наблюдать за результатами. "Двухнедельная" доза представляет собой дозу, которая вводится пациенту каждые две недели.

"Поддерживающая доза" представляет собой дозу которая вводится пациенту после лечения индукционной дозой. Поддерживающая доза представляет собой количество антител или лекарственного средства, вводимых для поддержания желаемого терапевтического ответа, включая уменьшение количества A $\beta$  в головном мозге человека.

Поддерживающая доза может быть дозой, которая относительно количества антитела или лекарственного средства является равной или меньшей по сравнению с индукционной дозой.

В данном документе термин "мг/кг" означает количество в миллиграммах антитела или лекарственного средства, вводимого пациенту на основании его или ее веса тела в килограммах. Доза предоставляется за один раз. Например, доза антитела 10 мг/кг для пациента с весом тела 70 кг составляла бы разовую дозу антитела 700 мг, вводимую однократно. Аналогичным образом доза антитела 40 мг/кг для пациента с весом тела 80 кг составляла бы разовую дозу антитела 3200 мг, вводимую однократно.

В данном документе термин "в сочетании с" относится к введению антитела к N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению с другой молекулой ("комбинированной молекулой", такой как ингибитор BACE, симптоматический агент или антитело A $\beta$ ) одновременно или последовательно в любом порядке или в любой их комбинации. Две молекулы могут вводиться либо как часть одной фармацевтической композиции, либо в отдельных фармацевтических композициях. Антитело к N3pGlu A $\beta$  можно вводить до, в то же время или после введения комбинированной молекулы или некоторой их комбинации. Когда комбинированную молекулу вводят с повторными интервалами (например, во время стандартного курса лечения), антитело к N3pGlu A $\beta$  можно вводить до, в то же время или после каждого введения комбинированной молекулы или некоторой их комбинации или с различными интервалами в отношении терапии комбинированной молекулой или в виде одной или более дозы(доз) до, в любое время во время или после курса лечения комбинированной молекулой. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что ингибитор BACE относится к терапевтическому агенту, предпочтительно к малой молекуле, которая ингибирует фермент бета-секретазы 1 и может препятствовать образованию амилоидной бляшки. Примеры ингибиторов BACE описаны в данном документе.

"Симптоматические агенты" в данном документе относятся к терапевтическим агентам, применяемым для лечения симптоматических когнитивных проявлений болезни Альцгеймера и не демонстрирующим влияния на прогрессирование болезни Альцгеймера. К ним относятся ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов. Ингибиторы холинэстеразы, одобренные для лечения симптомов БА, включают: донепезил (торговое название Арисепт™), галантамин (Разедин™) и ривастигмин (под названием Экселони и Экселон™ Patch). Мемантин (также известный как NAMEDA®) является одобренным антагонистом NMDA-рецептора. NAMZARIC® представляет собой комбинированный агент, включающий в себя как ингибитор ацетилхолинэстеразы, так и антагонист NMDA-рецептора.

Следующие примеры и анализы демонстрируют, что антитела по данному изобретению полезны для лечения заболевания, характеризующегося отложением A $\beta$ , такого как болезнь Альцгеймера, синдром Дауна и ЦАА. Следует, однако, понимать, что следующие примеры приведены для иллюстрации, а не ограничения и что специалистами в данной области техники могут быть сделаны различные модификации.

### Примеры

Пример 1. Эффективность однократной дозы у старых трансгенных мышей.

Продолжительные эффекты однократной дозы мышиного суррогатного антитела mE8c к N3pGlu (IgG2a) (патент США № 8679498 B1), наблюдаемые у старых трансгенных мышей PDAPP (от 18,5 до 20 месяцев). Чтобы сымитировать скорости отложения A $\beta$  и патологические состояния у людей с болезнью Альцгеймера, мышей посадили на сбалансированную диету, содержащую ингибитор BACE LY2811376 (0,015%), за четыре дня до приема одной внутрибрюшинной инъекции биотинилированного антитела mE8c или биотинилированного контрольного антитела того же изотипа, и оставили на этой диете на протяжении всего исследования. Предварительное 4-месячное исследование, продемонстрированное на старых мышях PDAPP, получавших ингибитор BACE в корме, приводило к уровню ингибирования BACE,

который не приводил к изменению отложенного Аβ в течение 4-месячного интервала (т.е. без дальнейшего отложения и без выведения отложенного Аβ). Животных умерщвляют через 4, 8, 12 или 16 недель после однократной инъекции биотинилированного антитела mE8c (20 или 100 мг/кг) или биотинилированного контрольного антитела (100 мг/кг). Дополнительную контрольную группу трансгенных мышей умерщвляли в начале исследования (когорты нулевого времени) и через 4, 8, 12 или 16 недель (сопоставляемая по возрасту контрольная когорта). Ткань гиппокампа анализируется при помощи гелей с подкисленной мочевиной для измерения Аβ1-42 путем денатурирующих условий.

В соответствии с процедурой, по сути описанной выше, не было значимой разницы в уровнях Аβ1-42 между изотипическим контролем, введенным на 4, 8, 12 или 16 неделях (сопоставляемая по возрасту контрольная когорта), по сравнению с когортой нулевого времени. Таким образом, контрольные животные объединяли в одну контрольную группу для сравнения с животными, инъецированными биотинилированным антителом mE8c. У мышей, получавших одну инъекцию 20 мг/кг биотинилированного антитела mE8c, были снижены уровни Аβ1-42 гиппокампа по сравнению с контрольными животными на 4-й неделе (-6%), 8-й неделе (-32%, критерий Даннетта для множественного сравнения,  $p=0,0091$ ), 12-й неделе (-17%) и 16-й неделе (-19%). У старых мышей PDAPP, которые получали одну инъекцию 100 мг/кг биотинилированного антитела mE8c, были снижены уровни Аβ1-42 гиппокампа по сравнению с контрольными животными на 4-й неделе (-23%), 8-й неделе (-28 %, критерий Даннетта для множественного сравнения,  $p=0,0252$ ), 12-й неделе (-14%) и 16-й неделе (-17%).

Пример 2. Связывание с мишенью при однократной дозе у старых трансгенных мышей.

Чтобы определить связывание с мишенью *in vivo* отложенной бляшки после однократной дозы антитела N3pGlu, замороженные половины мозгов из исследования однократной дозы антитела, описанного в примере 1, анализируют гистологически для определения процентной площади гиппокампа, демонстрирующей связанное с бляшкой антитело на 0-й, 4-й, 8-й, 12-й и 16-й неделях после однократной дозы антитела.

Производится срез мозгов и иммуногистохимия выполняется на сестринских срезах с антителом к человеческому антителу (для обнаружения связанного антитела N3pGlu) и 3D6 (для определения общего количества отложенной мишени в разрезе). Процентная площадь, связанная с антителом N3pGlu, нормализуется по отношению к общему количеству отложенной мишени в разрезе.

Следуя процедурам, по существу описанным выше, общая площадь, покрытая отложенным Аβ, не была значимо различной между всеми группами, а средняя площадь гиппокампа, покрытая окрашиванием, варьировала от 27 до 39%. Для контрольных животных наблюдалось незначительное или отсутствие связывания мишени. Значимое связывание мишени наблюдалось через 4, 8, 12 и 16 недель после однократной дозы 20 мг/кг (2,8% ( $p<0,0001$ ), 1,9% ( $p<0,0001$ ), 1,1% ( $p=0,003$ ), 0,6% ( $p=0,0323$ ) соответственно) или 100 мг/кг (5,5% ( $p<0,0001$ ), 4,0% ( $p<0,0001$ ), 2,6% ( $p<0,0001$ ), 1,5% ( $p=0,0002$ ) соответственно) биотинилированного антитела mE8c (по сравнению с контролями). Непараметрический критерий Данна использовался для определения  $p$ -значений. Средняя площадь связывания с мишенью у животных, инъецированных mE8c, была самой высокой после 4-недельного лечения, а среднее связывание мишени уменьшалось продолжительно в последующие 8, 12 и 16-недельные временные точки (1,9, 1,1, 0,6% соответственно для группы с 20 мг/кг mE8c и 4,0, 2,6 и 1,5 % соответственно для группы с 100 мг/кг mE8c). Из-за высокого уровня изменчивости значимых различий не наблюдалось между животными, инъецированными однократной дозой 20 и 100 мг/кг mE8c, в течение подобранных временных точек за исключением 12 и 16 недель ( $p$ -значение=0,0465, 0,0432 критерий Уилкоксона, нескорректированный).

Пример 3. Клиническое исследование однократной дозы и многократной дозы с повышением дозы при болезни Альцгеймера.

Была проведена фаза I, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование параллельных групп с однократной дозой с последующей многократной дозой с повышением дозы у пациентов с ЛКН из-за БА или легкой-умеренной степенью БА для проверки безопасности, переносимости и ФК однократной и многократных в/в доз LY3002813 (антитело III). Пациенты с БА были включены в фазу однократной нарастающей дозы (SAD - single-ascending dose) и каждому из них вводили одну внутривенную (в/в) дозу антитела III (5 дозирующих когорт от 0,1 до 10 мг/кг в/в) или плацебо с последующим 12-недельным периодом наблюдения за уровнем каждой дозы. После периода последующего наблюдения те же пациенты проходили фазу многократной нарастающей дозы (MAD - multiple-ascending dose) (5 когорт) и им вводили в/в дозы антитела III (от 0,3 до 10 мг/кг в/в) или плацебо примерно один раз в месяц до 4 доз в зависимости от исходных доз. Этот этап завершился 12-недельным периодом последующего наблюдения.

Результаты исследования однократной дозы, в котором ФК антитела III оценивали до 84 дней после однократной дозы, показали, что средний период полувыведения в конечной фазе составлял приблизительно 4 дня после введения однократной дозы от 0,1 до 3,0 мг/кг и увеличивался до приблизительно 10 дней (243 ч) при уровне дозы 10 мг/кг. Средние значения клиренса при каждом уровне дозы варьировались от 26,3 мл/ч (10 мг/кг) до 35,6 мл/ч (1,0 мг/кг).

Результаты исследования многократной дозы, в котором пациенты вошли в фазу многократной дозы через 12 недель после приема разовой дозы в фазе SAD, показали, что концентрации антитела III были значимо ниже после многократных доз антитела III, чем после первой однократной дозы. В отличие от других уровней дозы при уровне дозы 10 мг/кг концентрации антитела III в целом были аналогичны концентрациям, наблюдавшимся после введения однократной дозы. Большинство пациентов при уровнях доз  $\leq 3$  мг/кг через 28 дней после введения дозы демонстрировали концентрации антитела III в сыворотке крови ниже пределов обнаружения. Пациенты, получавшие 10 мг/кг, через 28 дней после введения дозы стабильно демонстрировали концентрации, поддающиеся количественной оценке.

У более 90 % пациентов с БА через 3 месяца после первой дозы во всех группах доз имелись возникшие во время лечения антитела к лекарственным средствам (ADA - antidrug antibody); титры, как правило, увеличивались к концу фазы MAD и сохранялись 3 месяца после последней дозы. Быстрое снижение концентраций антитела III после введения многократных доз может быть, по меньшей мере, частично связано с наличием ADA. У группы лечения также наблюдались повышенные инфузионные реакции при многократном дозировании.

Сканирование с флорбетапиром проводилось на момент включения в исследование и после последней дозы MAD, разделенные примерно 7 месяцами. Изменение в соотношении стандартизованного показателя накопления (сСПН) серого вещества мозга с мозжечком в качестве контрольной области было сопоставлено по дозовым когортам, а значения сСПН были преобразованы в стандартизованные единицы centiloid (CL). Было значимое снижение церебрального амилоида (по оценке ПЭТ-визуализации с флорбетапиром) у 6 пациентов, которые получили от 3 до 5 доз 10 мг/кг антитела III внутривенно в течение 6 месяцев без церебрального вазогенного отека или осложнений микрогеморрагии в этой дозовой группе. Среднее уменьшение 44 CL единиц соответствует среднему 40-50 %-ному уменьшению амилоида головного мозга.

Сканирование с флорбетапиром в обширном последующем наблюдении трех пациентов, получавших 3-5 доз 10 мг/кг в/в антитела III (против 2 плацебо), продемонстрировали продолжительное удаление амилоида через 18 месяцев после последней дозы. Данные показывают, что кратковременная (и, возможно, однократная) доза антител к N3pGlu A $\beta$  (таких как антитело III) является достаточной для обеспечения длительного удаления амилоида. Для поддержания клиренса церебрального амилоида не требуется постоянное дозирование антител к N3pGlu A $\beta$ .

Пример 4. Клиническое исследование однократной дозы и многократной дозы при болезни Альцгеймера.

В результате значимого связывания мишени (уменьшение амилоидов путем ПЭТ с флорбетапиром), которое было идентифицировано после 3-5 доз 10 мг/кг LY3002813 (антитела III) внутривенно в течение 6 месяцев, проводится исследование фазы 1b для подтверждения того, что различные режимы дозирования (однократная доза, кратковременное "стимулирующее" дозирование с более высоким, более частым дозированием, и постоянное дозирование для максимального эффекта ФД) могут смягчить иммуногенность и проблемы иммунной безопасности, а также обеспечить продолжительное сокращение амилоидов. Для оценки безопасности, переносимости и ФК однократной и многократных в/в доз антитела III, проводится фаза 1b, двойного слепого, рандомизированного в рамках когорты, плацебо-контролируемого исследования параллельных групп с однократной и многократной дозой у пациентов с ЛКН из-за БА или легкой-умеренной БА. Исследование будет проводиться по меньшей мере в семи когортах, включая однократные в/в дозы при 10, 20 или 40 мг/кг (когорты 1, 2 и 3 соответственно), в/в дозах каждые две недели на протяжении 24 недель при 10 или 20 мг/кг (когорты 4 и 5 соответственно) и в/в дозах каждые четыре недели в течение до 72 недель при 10 или 20 мг/кг (когорты 6 и 7 соответственно).

Первичным результатом связывания мишени является уменьшение церебрального амилоида, что измерено путем количественной амилоидной ПЭТ-визуализации (с флорбетапиром CL), оцененной на момент включения в исследование и через 12, 24, 36, 48 и 72 недели после начала лечения.

Результаты показывают, что 10, 20 и 40 мг/кг однократных доз и 10 мг/кг многократных доз антитела III могут уменьшить амилоид через 12 недель (среднее снижение в когортах на данное время варьирует от -12 до -39 CL путем ПЭТ с флорбетапиром). Для пациентов, у которых были дополнительные сканирования через 12 недель, клиренс амилоида поддерживался в когортах с однократной дозой, а дальнейший клиренс амилоидов наблюдался при дозировке в когорте с многократной дозой.

Пример 5. Экспрессия и очистка сконструированных антител N3pGlu A $\beta$ .

Антитела к N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению могут быть экспрессированы и очищены в основном следующим образом. Соответствующую клетку-хозяина, такую как HEK 293 EBNA или CHO, либо временно, либо стабильно трансфицируют с помощью экспрессионной системы для секреции антител с применением оптимального заданного векторного соотношения HC:LC, либо одной векторной системы, кодирующей как HC, так и LC. Осветленную среду, в которой секретировали антитело, очищали с помощью любой из многочисленных общепринятых технологий. Например, среда может быть нанесена на колонку сефарозы FF с белком A или G, уравновешенную совместимым буфером, таким как фосфатно-солевой буферный раствор (pH 7,4). Колонку промывали для удаления неспецифически связывающихся

компонентов. Связанное антитело элюируют, например, с помощью градиента pH (например, от 0,1 М натрий-фосфатного буфера с pH 6,8 до 0,1 М натрий-цитратного буфер (pH 2,5). Фракции антитела определяют, например, путем ДСН-ПААГ-электрофореза и затем объединяют. Последующая очистка является необязательной, в зависимости от предполагаемого применения. Антитело можно концентрировать и/или простерилизовать фильтрованием с помощью широко известных методик. Растворимые агрегаты и мультимеры можно эффективно удалить общепринятыми способами, включая эксклюзионную хроматографию, хроматографию с гидрофобным взаимодействием, ионообменную хроматографию или хроматографию на гидроксипатите. Чистота антитела после указанных стадий хроматографии составляет более 99%. Продукт можно немедленно заморозить при  $-70^{\circ}\text{C}$  или лиофилизировать. Аминокислотные последовательности для антител к N3pGlu A $\beta$  представлены в табл. А.

Пример 6. Аффинность связывания и кинетика.

Аффинность связывания и кинетику антитела к N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению (антитело I или антитело II) к пептиду A $\beta$  pE3-42 или пептиду A $\beta$  1-40 измеряют путем поверхностного плазмонного резонанса с использованием BIACORE® 3000 (GE Healthcare). Аффинность связывания измеряется путем захвата антитела к N3pGlu A $\beta$  через иммобилизованный белок А на чипе BIACORE® CMS и протекающего пептида pE3-42 A $\beta$  или пептида A $\beta$  1-40, начиная с 100 нМ в 2-кратном серийном разведении до 3,125 нМ. Эксперименты проводят при  $25^{\circ}\text{C}$  в буфере HBS-EP (GE Healthcare BR100669, 10 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3 mM ЭДТА, 0,05 % сурфактанта P20, pH 7,4).

Для каждого цикла антитело захватывают 5 мкл инъекции раствора антитела с концентрацией 10 мкг/мл со скоростью потока 10 мкл/мин. Пептид связывается с 250 мкл инъекции при 50 мкл/мин, а затем диссоциирует в течение 10 мин. Поверхность чипа регенерируют с помощью 5 мкл инъекции глицинового буфера при pH 1,5 при скорости потока 10 мкл/мл. Данные подгоняют к 1:1 модели связывания Ленгмюра для получения  $k_{\text{on}}$ ,  $k_{\text{off}}$  и для вычисления  $K_D$ . Следующие процедуры по существу описаны выше, следующие параметры (приведены в табл. С) получены экспериментально.

Таблица С

Аффинность связывания и кинетика

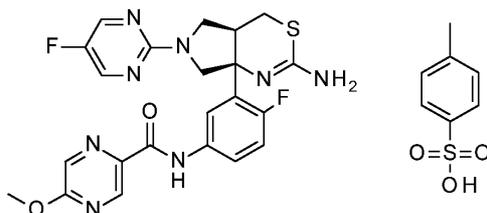
Антитело	$k_{\text{on}}$ ( $\times 10^5$ 1/MS)	$k_{\text{off}}$ ( $\times 10^{-4}$ 1/s)	$K_D$ (нМ)
I	1,39	1,31	0,71
II	3,63	1,28	0,35
III	3,62	2,7	0,75
IV	4,03	3,72	0,92
V	5,78	3,21	0,55

Не обнаружено заметного связывания с A $\beta$  1-40, что указывает на то, что антитела в/в связываются преимущественно с пептидом A $\beta$  pE3-42 по сравнению с A $\beta$  1-40.

Пример 7. Связывание мишени ex vivo.

Для определения связывания мишени ex vivo на срезах мозга от фиксированного мозга PDAPP проводят иммуногистохимический анализ с экзогенно добавленными антителами к N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению (hE8L, B12L, R17L, антитело I или антитело II). Серийные криостатные коронарные срезы от старых мышей PDAPP (25-месячный возраст) инкубируют с 20 мкг/мл примером антитела N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению. Используются вторичные реагенты HRP, специфичные для человеческого IgG, и отложенные бляшки визуализируются с помощью DAB-Plus (DAKO). В качестве положительного контроля используют биотинилированное антитело 3D6 мыши с последующей стадией вторичных HRP. Антитело положительного контроля (биотинилированное 3D6) пометило значительные количества отложенного A $\beta$  в гиппокампе PDAPP, а антитела к N3pGlu A $\beta$  (hE8L, B12L, R17L, антитело I или антитело II) пометили подмножество отложений. Эти гистологические исследования показали, что антитела к N3pGlu A $\beta$  по данному изобретению связываются с отложенной мишенью A $\beta$  ex vivo.

Пример 8. Синтез N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиазин-2-карбоксамид; толуолсульфоновая кислота.



Кристаллическая форма 2 гидратированный N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиазин-2-карбоксамид (149,15 мг) добавляют к этилацетату (2 мл). Образец перемешивают при 1000 об/мин при температуре

80°C. К перемешиваемому раствору добавляют *p*-толуолсульфоновую кислоту (70 мг, растворенную в этилацетате (1 мл)) и перемешивают в течение ночи при 80°C для получения суспензии белого твердого вещества, которое выделяют с помощью вакуумной фильтрации с получением указанного в заголовке соединения.

Альтернативное приготовление AN-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид; толуолсульфоновой кислоты N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид (9,5 г, 19 ммоль) и *p*-толуолсульфоновую кислоту (3,80 г, 19,8 ммоль) добавляют к тетрагидрофурану (31 мл), воде (7,9 мл) и 2-пропанолу (8,6 мл). Раствор нагревают до 40°C. К теплому раствору добавляют 2-пропанол (200,0 мл) в течение примерно 3 ч. Смесь затравливают вскоре после начала добавления 2-пропанола частью указанного в заголовке соединения (500 мг, 0,75 ммоль). После того как добавление растворителя завершено, смесь охлаждают до приблизительно 20°C в течение 1-3 ч. Смесь нагревают от приблизительно 20°C до приблизительно 55°C в течение заданного времени в 2 ч. Температуру выдерживают при 55°C в течение 1 ч, а затем охлаждают до около 20°C в течение приблизительно 4 ч. Суспензию перемешивают в течение, по меньшей мере, 10 ч при температуре около 20°C. Суспензию фильтруют и влажный осадок промывают водой (57 мл). Продукт сушат *in vacuo* при 45°C в течение по меньшей мере 10 ч для получения указанного в заголовке соединения (10,4 г, 81 %). ЭС/МС (m/z): 500 (M+H).

Альтернативное приготовление BN-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид; толуолсульфоновой кислоты.

Гидратированный N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид (20,7 г) суспендируют при 170 об/мин в 60:40 ТГФ:Н<sub>2</sub>O (85 мл) в 500 мл 3-горловой круглодонной колбе с барботером для азота, механическим двигателем/мешалкой ИКА®, прикрепленным к стеклянному стержню, имеющему изогнутое лезвие по типу "крюк-банан" TEFLON®, и термопарой, подключенной к программируемому регулятору температуры J-KEM®. Моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (7,6 г, 1,03 экв.) растворяют в смеси 60:40 ТГФ:Н<sub>2</sub>O (20 мл) и сразу весь раствор добавляют к перемешиваемому N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамиду при 23°C, что почти сразу приводит к прозрачному красновато-коричневому раствору. Скорость перемешивания затем повышали до 200 об/мин, по истечению более 15 мин к раствору добавляли воду (22 мл) и высекали N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид толуолсульфоновую кислоту (750 мг, 3 мас.% нагрузки) и затем перемешивали при 23°C еще 15 мин, через 6 ч к суспензии добавляли воду (226 мл, всего растворителя 353 мл или 13,6 об., конечное соотношение растворителя 17,5:82,5 ТГФ:Н<sub>2</sub>O), который затем перемешивали в течение ночи (22 ч) при 23°C. Суспензию фильтровали через вакуум, промывая 15:85 ТГФ:Н<sub>2</sub>O (2×20 мл), затем оставляли в вакууме в течение 20 мин, в то время как трещины, которые образуются в мокром продукте, закрывали вручную. Влажные твердые вещества сушили при 40°C в вакууме в течение около 72 ч для получения указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества (24,07 г, 90,0 мас.%).

Кристаллическую N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид толуолсульфоновую кислоту характеризовали рентгенограммой с применением излучения CuK $\alpha$ , как имеющая пики дифракции (значения 2-тета), как описано в таблице ниже, и, в частности, имеющая пики при угле дифракции 2-тета 5,0° в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 19,6, 13,8 и 18,5°; с допуском для углов дифракции 0,2°.

Пики рентгеновской порошковой дифракции  
кристаллического примера 8

Пик	Угол (2-Тета°) +/- 0,2°	Относительная интенсивность (% от наиболее интенсивного пика)
1	5,0	100,0
2	13,4	22,9
3	13,8	37,3
4	14,4	20,2
5	15,3	28,8
6	17,5	25,9
7	18,5	30,7
8	19,6	45,8
9	20,4	17,7
10	25,6	30,1

**Последовательности**

<SEQ ID NO: 1; ПРТ1; Искусственная> (HCDR1 - Антитело I и Антитело II)  
KASGYTFTDYIN

<SEQ ID NO: 2; ПРТ1; Искусственная> (HCDR2 - Антитело I и Антитело II)  
WINPGSGNTKYNEKFKG

<SEQ ID NO: 3; ПРТ1; Искусственная> (HCDR3 - Антитело I и Антитело II)  
TREGTVY

<SEQ ID NO: 4; ПРТ1; Искусственная> (LCDR1 - Антитело I и Антитело II)  
KSSQSLLYSRGKTYLN

<SEQ ID NO: 5; ПРТ1; Искусственная> (LCDR2 - Антитело II)  
YAVSKLDS

<SEQ ID NO: 6; ПРТ1; Искусственная> (LCDR2 - Антитело I)  
YDVSKLDS

<SEQ ID NO: 7; ПРТ1; Искусственная> (LCDR3 - Антитело I и Антитело II)  
VQGTHYPFT

<SEQ ID NO: 8; ПРТ1; Искусственная> (HCVR - Антитело I и Антитело II)  
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT  
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTREGTVYWGQGLVTVSS

<SEQ ID NO: 9; ПРТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело I)  
DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWVQRPQSPRRLIYDVSKLDS  
GVPDRFSGSGSDFTLTKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIK

<SEQ ID NO: 10; ПРТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело II)  
DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCKSSQSLLYSRGKTYLNWLQKPKAPKLLIYAVSKLD  
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIK

<SEQ ID NO: 11; ППТ1; Искусственная> (HC - Антитело I и Антитело II)  
 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT  
 KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTREGETVYWGQGLTVTVSSAS  
 TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL  
 YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSV  
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST  
 YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL  
 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
 QGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 12; ППТ1; Искусственная> (LC - Антитело I)  
 DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQLLYSRGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYDVSKLDS  
 GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI  
 FPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS  
 STLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 13; ППТ1; Искусственная> (LC - Антитело II)  
 DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCKSSQLLYSRGKTYLNWLQKPGKAPKLLIYAVSKLD  
 SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFAFYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI  
 FPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS  
 STLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 14; ДНК; Искусственная> Типовая ДНК для экспрессии тяжелой цепи  
 антитела SEQ ID NO: 11  
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAG  
 GTCTCTGCAAGGCTTCTGATACACCTTACCGACTATTATATCAACTGGGTGCGAC  
 AGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTGGCAGTGGTAATA  
 CAAAGTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAGAGTACGATTACCGCGGACGAATCCACG  
 AGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGATTAC  
 TGTACAAGAGAAGGCGAGACGGTCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAACCGTCTCC  
 TCAGCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCGCTAGCACCTCCTCCAAGAGCACCT  
 CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA  
 CGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC  
 TACAGTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCAGCAGCTT  
 GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGG

ACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAG  
CACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACA  
CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG  
AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA  
AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTC  
ACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAAC  
AAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA  
GAACCACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTG  
AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG  
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCCCCCGTGTGGACTCCGA  
CGGCTCCTTCTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG  
GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA  
GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

<SEQ ID NO: 15; ДНК; Искусственная> Типовая ДНК для экспрессии легкой цепи антитела  
SEQ ID NO: 12

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT  
CCATCTCCTGCAAGTCTAGTCAAAGCCTCCTGTACAGTCGCGGAAAAACCTACTTGA  
ATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATGATGTTTCTAA  
ACTGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTTCAGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTTAC  
ACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCGTGCAAGG  
TACACACTACCCTTTCACTTTTGGCCAAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGACCGT  
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC  
GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG  
AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGA  
CAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT  
ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCC  
TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGC

<SEQ ID NO: 16; ДНК; Искусственная> Типовая ДНК для экспрессии легкой цепи антитела  
SEQ ID NO: 13

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA  
CCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTCCTGTACAGTCGCGGAAAAACCTATTTGA  
ACTGGCTCCAGCAGAAAACCAGGGAAAGCCCCAAGCTCCTGATCTATGCTGTCTCCA

AACTGGACAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCA  
 CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTA CTGCGTGCAGGG  
 TACACATTATCCTTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGACCGT  
 GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACT  
 GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAAGTACAGTGG  
 AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGA  
 CAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT  
 ACGAGAAAACAAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCG  
 TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGC

<SEQ ID NO: 17; ПРТ1; Искусственная> (LCDR1 - B12L/R17L/hE8L)  
 KSSQSLLYSRGKTYLN

<SEQ ID NO: 18; ПРТ1; Искусственная> (LCDR2 - B12L/R17L/hE8L)  
 AVSKLDS

<SEQ ID NO: 19; ПРТ1; Искусственная> (LCDR3 - B12L/R17L/hE8L)  
 VQGTHYPFT

<SEQ ID NO: 20; ПРТ1; Искусственная> (HCDR1 - B12L)  
 GYDFTRYIN

<SEQ ID NO: 21; ПРТ1; Искусственная> (HCDR1 - R17L)  
 GYTFTRYIN

<SEQ ID NO: 22; ПРТ1; Искусственная> (HCDR2 - B12L/R17L/hE8L)  
 WINPGSGNTKYNEKFKG

<SEQ ID NO: 23; ПРТ1; Искусственная> (HCDR3 - B12L)  
 EGITVY

<SEQ ID NO: 24; ПРТ1; Искусственная> (HCDR3 - R17L)  
 EGTTVY

<SEQ ID NO: 25; ПРТ1; Искусственная> (LCVR - B12L/R17L)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKLDS  
 GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVVYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIK

<SEQ ID NO: 26; ППТ1; Искусственная>

(HCVR - B12L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGN  
TKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQGTTVTSS

<SEQ ID NO: 27; ППТ1; Искусственная>

(HCVR – R17L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT  
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGTTVYWGQGTTVTSS

<SEQ ID NO: 28; ППТ1; Искусственная>

(LC - B12L/R17L)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKLDS  
 GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVVYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI  
 FPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL  
 STLTLISKADYEEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 29; ППТ1; Искусственная>

(HC - B12L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGN  
TKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQGTTVTSSAS  
 TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL  
 YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV  
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST  
 YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL  
 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ  
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 30; ППТ1; Искусственная>

(HC – R17L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT  
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGTTVYWGQGTTVTSSAS  
 TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL  
 YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV  
 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST  
 YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ  
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

N3pGlu Aβ (SEQ ID NO: 31)

[pE]FRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA

<SEQ ID NO, 32; ППТ1; Искусственная> (LCVR-hE8L)  
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKLDS  
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIK

<SEQ ID NO, 33; ППТ1; Искусственная> (LC-hE8L)  
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKLDS  
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI  
FPSPDEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSDSTYSLS  
STLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO, 34; ППТ1; Искусственная> (HCVR-hE8L)  
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT  
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCCAREGETVYWGQGTTVTVSS

<SEQ ID NO, 35; ППТ1; Искусственная> (HC-hE8L)  
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT  
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCCAREGETVYWGQGTTVTVSSAS  
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL  
YLSSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV  
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST  
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL  
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ  
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 36; ППТ1; Искусственная> (HCDR1-hE8L)  
GYTFTDYYIN

<SEQ ID NO: 37; ППТ1; Искусственная> (HCDR3-hE8L)  
EGETVY

<SEQ ID NO: 38; ПРТ1; Искусственная> (Аβ 1-42)

DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA

<SEQ ID NO: 39; ПРТ1; Искусственная> (LCVR – Антитело VI)

MVSSAQFLFLLVLWIQETNGDVVMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLNWLLQRPQGSPMRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCVQGTTHFPFTFGSGTKLEIKRADAAPTIVSIFPP

<SEQ ID NO: 40; ПРТ1; Искусственная> (HCVR – Антитело VI)

MGWSGVFLFLLSGTAGVHSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKNLEWIGLINPYSGVTRYNQKFKGKATLIVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCTREAKREWDETYWGQGLVTVSAAKTTPPSV

<SEQ ID NO: 41; ПРТ1; Искусственная> (LCVR – Антитело VII)

MVSTAQFLFLLVLWIQETNGDVVMTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLNWLLQRPQGSPMRLIYLVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCVQGTTHFPFTFGSGTKLEIKRADAAPTIVSIFPPS

<SEQ ID NO: 42; ПРТ1; Искусственная> (HCVR – Антитело VII)

MGWSGVFIFLLSGTAGVHSEVQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYSFTGYTMNWVKQSHGKNLEWIGLINPYNGVTRYNQKFKGKATLIVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYCTREAKREWDETYWGQGLVTVSAAKTTPPSVYPL

<SEQ ID NO: 43; ПРТ1; Искусственная> (LCVR – Антитело VIII)

MKLPVRLVLVFWIPVSSDVVMTQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSLVHSDGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPPTFGGGTKLEIKRADAAPTIVSIFPPSS

<SEQ ID NO: 44; ПРТ1; Искусственная> (HCVR – Антитело VIII)

MDFGLSLLIFVLILKGVQCEVKLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSDYGMAWVRQAPGKGPEWVAFISNLAYSIIYADTVTGRFTISRENAKNTLYLEMSSLRSEDAMYYCARYDYDNILDYVMDYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPL

<SEQ ID NO: 45; ПРТ1; Искусственная> (LCVR – Антитело IX)

MKLPVRLVLWIQETKGDVVLQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLYSN GKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISR

EAEDLGVYYCVQGTHFPFTFGSGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSS

<SEQ ID NO: 46; ППТ1; Искусственная> (HCVR – Антитело IX)

MGWVSGVFLFLLSVTEGVHSQVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYIFNN  
YWINWVKQRPQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGKATLTADKSSSTAY  
MQLSSLTSEDSAVYFCAREGYIVYWGGTLVTVSAAKTTPPSVYPL

<SEQ ID NO: 47; ППТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело X)

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLHLSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI  
YKVSNRFSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGAGT

<SEQ ID NO: 48; ППТ1; Искусственная> (HCVR - антитело X)

QLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSSYWIEWVKQRPBGHGLEWIGEILPGR  
GSTHYNEKFKGKATFTADTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSPITTSYDWG  
QGTTLTVSS

<SEQ ID NO: 49; ППТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело XI)

SCRSSQSLVHLSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGGT  
DFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGAGT

<SEQ ID NO: 50; ППТ1; Искусственная> (HCVR - Антитело XI)

AELKKPGASVKISCKATGYTFRSYWIEWVKQRPBGHGLEWIGEILPGRGSTKY  
NEKFKGKATFTADTSSNTANMQLSSLTSEDSAVYYCARSPITTSY

<SEQ ID NO: 51; ППТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело XII)

DVVLQTPTFLSVTIGQPASISCKSSQSLHLSNGESYLNWLFQRPQSPKRLIY  
AVSKLDSGVPDRFTGSGGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCVQGTHFPFTFGGG  
TKLEIK

<SEQ ID NO: 52; ППТ1; Искусственная> (HCVR - Антитело XII)

QIQLQQSGPELVKPGAAVKISCKASGYTFTDYLNWVKQKPGQGLEWIGWIY  
PGSGNVKYNEKFKGKATLTADTSSNTAHMQLSSLTSEDTAVYFCTREGLIVY  
WGQGTTLVTVSA

<SEQ ID NO: 53; ППТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело XIII)

DVVLVTQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLYSNGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIY  
VVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCVQGTHYPFTFGGGT  
KLEIK

<SEQ ID NO: 54; PPT1; Искусственная> (HCVR - Антитело XIII)

QIQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTFTDYINWVKQKPGQGLEWIGWLN  
GSGNTKYNEKFKGKATMTVDTTSSVTVMQLSSLTSEDSAVYFCTREGPIDYWG  
RGTSVTVSS

<SEQ ID NO: 55; PPT1; Искусственная> (LCVR - Антитело XIV)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCSQSLIYSDGNAYLHWYLQKP  
GQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGTDFTLKISRVEAEDVG  
VYYCTQSTHSPWTFGGGKVEIK

<SEQ ID NO: 56; PPT1; Искусственная> (HCVR - Антитело XIV)

EVQLVESGGGLVKGSSLRSLCAASGYTFSRYSMSWVRQAPG  
KGLEWVGQINIRGCNTYYPDTVKGRFTISRDDSKNTLYLQMN  
LKTEDTAVYYCTTGDFWQGLVTVSS

<SEQ ID NO: 57; PPT1; Искусственная> (LC - Антитело XV)

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQKPKAPKLLIYA  
ASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSTPLTFGG  
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKV  
DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG  
LSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 58; PPT1; Искусственная> (HC - Антитело XV)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRSLCAASGFAFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAV  
IWFDTGKTKYYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLTLEAEDTAVYYCARDR  
GIGARRGPYYMDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG  
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSL  
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPPELLGGPSVFLF  
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP

REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT  
 TPPVLDSGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL  
 SPG

<SEQ ID NO: 59; ППТ1; Искусственная> (LC - Антитело XVI)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPA  
 RFGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCLQIYNMPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE  
 QLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLS  
 KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 60; ППТ1; Искусственная> (HC - Антитело XVI)

QVELVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINAS  
 GTRTYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGKGNTHKPYGYVRY  
 FDVWGGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL  
 TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKT  
 HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE  
 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ  
 PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSG  
 SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

<SEQ ID NO: 61; ППТ1; Искусственная> (LC - Антитело XVII)

DIVMTQSPSLPVTPEPASPISCRSSQSLVYSNGDTYLHWYLQKPGQSPQLLIY  
 KVSNRFSGVPDFRSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGQGT  
 KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQ  
 SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
 NRGEC

<SEQ ID NO: 62; ППТ1; Искусственная> (HC - Антитело XVII)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLELVASIN  
 SNGGSTYYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGDYWG  
 QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG  
 ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKR  
 VESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDP  
 EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
 KVSNGKLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM  
HEALHNHYTQKSLSLGLG

<SEQ ID NO: 63; PPT1; Искусственная> (LC - Антитело XVIII)

DVVMTQSPSLSPVTPGAPASISCRSSQSIVHNSGNTYLEWYLQKPGQSPK  
LLIYKVSNRFGVDPDRFSGSGSDFTLRISRVEAEDVGIYYCFQGSHPV  
PTFGPGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK  
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACE  
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 64; PPT1; Искусственная> (HC - Антитело XVIII)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSFSGMHWVRQAPGKGLEWVAY  
ISSGSSTIYYGDTVKGRFTISRDNANKNSLFLQMSSLRAEDTAVYYCAREG  
GYYYGRSYTMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG  
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL  
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLF  
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE  
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP  
REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT  
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL  
SPGK

<SEQ ID NO: 65; PPT1; Искусственная> (LC - Антитело XIX)

DVVMTQSPSLSPVTLGQPASISCRSSQSLIYSDGNAYLHWFLQKPGQSPRLIY  
KVSNRFGVDPDRFSGSGSDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGQGT  
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  
SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF  
NRGEC

<SEQ ID NO: 66; PPT1; Искусственная> (HC - Антитело XIX)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYMSWVRQAPGKGLELVAQINS  
VGNSTIYPDTVKGRFTISRDNANKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGDYWGQG  
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC  
DKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN  
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL  
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  
GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL  
SPGK

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики прогрессирования заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (A $\beta$ ) в головном мозге пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту-человеку внутривенной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A $\beta$  раз в месяц в течение 6 или менее месяцев, причем антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), при этом LCVR состоит из SEQ ID NO: 25 и HCVR состоит из SEQ ID NO: 26.

2. Способ по п.1, где антитело к N3pGlu A $\beta$  содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), при этом указанная LC состоит из SEQ ID NO: 28 и HC состоит из SEQ ID NO: 29.

3. Способ по п.1, где внутривенную дозу антитела к N3pGlu A $\beta$  вводят два раза, три раза, четыре раза, пять раз или шесть раз.

4. Способ по п.1, где внутривенную дозу антитела к N3pGlu A $\beta$  вводят раз в месяц в течение 2, 3, 4, 5 или 6 месяцев.
5. Способ по п.1, где указанное заболевание, характеризующееся отложениями A $\beta$  в головном мозге пациента, выбрано из доклинической или клинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.
6. Способ по п.1, где заболевание, характеризующееся отложением A $\beta$  в головном мозге пациента, выбрано из доклинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА.
7. Способ по п.1, где внутривенная доза антитела к N3pGlu A $\beta$ , которую вводят пациенту, составляет от 10 до 40 мг/кг.
8. Способ по п.1, где внутривенная доза антитела к N3pGlu A $\beta$ , которую вводят пациенту, составляет от 10 до 20 мг/кг.
9. Способ по п.1, где внутривенная доза антитела к N3pGlu A $\beta$ , которую вводят пациенту, составляет от 15 до 30 мг/кг.
10. Способ по п.1, где внутривенная доза антитела к N3pGlu A $\beta$ , которую вводят пациенту, выбрана из 10, 15, 20 и 40 мг/кг.
11. Способ по п.1, где внутривенная доза антитела к N3pGlu A $\beta$ , которую вводят пациенту, составляет 10 мг/кг.
12. Способ по п.1, где внутривенная доза антитела к N3pGlu A $\beta$ , которую вводят пациенту, составляет 20 мг/кг.
13. Способ по п.1, где внутривенная доза антитела к N3pGlu A $\beta$ , которую вводят пациенту, составляет 40 мг/кг.
14. Способ по п.1, где за вводимой пациенту внутривенной дозой каждые 1, 2, 3, 5 или 10 лет после завершения лечения следует поддерживающая доза с тем же антителом к N3pGlu A $\beta$ .
15. Способ по п.1, где введение антитела к N3pGlu A $\beta$  вызывает снижение отложений A $\beta$  в головном мозге пациента.
16. Способ по п.1, где введение антитела к N3pGlu A $\beta$  вызывает замедление снижения когнитивных способностей у пациента.

