

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391241 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.26

(51) Int. Cl. A61P 25/28 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.10.25

(54) СПОСОБЫ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ТАУ-БЕЛКА У ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ИНДИВИДОВ

(31) 63/105,804

(32) 2020.10.26

(33) US

(86) PCT/EP2021/079543

(87) WO 2022/090158 2022.05.05

(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

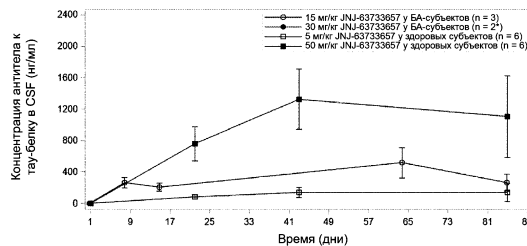
(72) Изобретатель:

Галперн Венди Р. (US), Тиммерс
Мартен, Якобс Том Ливен К. (BE),
Нанди Партха, Ли Линцзюэ (US)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Описаны способы снижения уровня тау-белка у субъекта. Способы включают введение субъекту антитела к тау-белку, которое связывается с тау-белком, в частности, которое связывается с фосфорилированным эпитопом на тау-белке. Способы могут быть использованы для снижения уровня p217+tau в CSF, включая общий p217+tau и свободный p217+tau.



A1

202391241

202391241

A1

СПОСОБЫ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ТАУ-БЕЛКА У ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ИНДИВИДОВ

5 **ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ**

[0001] Рассматриваемая в данный момент заявка содержит перечень последовательностей, представленный в электронном виде в формате ASCII и в полном объеме включенный в настоящий документ путем ссылки. Копия указанного перечня в формате ASCII, созданная 6 октября 2021 г., называется JAB7080WOPCT1_SL.txt и
10 имеет размер 14 393 байта.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к области медицины. В частности, изобретение относится к антителам к тау-белкам и их применению для снижения
15 уровня тау-белка у человеческих индивидов.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Болезнь Альцгеймера представляет собой нейродегенеративное заболевание, характеризующееся нарушением когнитивных функций и потерей памяти, а также поведенческими и психиатрическими симптомами, включающими тревогу, депрессию
20 и эмоциональное возбуждение. Это заболевание связано со старением и считается четвертой по распространенности медицинской причиной смерти в Соединенных Штатах.

[0004] Характерными патологическими признаками болезни Альцгеймера являются
25 амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки. Амилоидные бляшки в основном состоят из бета-амилоида (A β). Многие разрабатываемые в настоящее время виды терапии, направленные на изменение или замедление прогрессирования болезни Альцгеймера, нацелены на A β . К таким видам терапии относится применение соланезумаба компании Eli Lilly, адуканумаба компании Biogen и кренезумаба

компании Roche, которые представляют собой гуманизированные моноклональные антитела к Аβ.

[0005] Нейрофибриллярные клубки состоят из агрегатов гиперфосфорилированного тау-белка и обычно обнаруживаются у человеческих пациентов с болезнью

5 Альцгеймера в нескольких областях мозга, которые важны для памяти и когнитивных функций. Главной физиологической функцией тау-белка является полимеризация и стабилизация микротрубочек. Связывание тау-белка с микротрубочками происходит за счет ионных взаимодействий между положительными зарядами в области связывания тау-белка с микротрубочками и отрицательными зарядами на сетке микротрубочек
10 (Butner and Kirschner 1991) Тау-белок содержит 85 возможных сайтов фосфорилирования, а фосфорилирование по многим из этих сайтов препятствует основной функции тау-белка. Тау-белок, который связан с сеткой из аксональных микротрубочек, находится в состоянии гипофосфорилирования, в то время как агрегированный тау-белок при болезни Альцгеймера гиперфосфорилирован.

15 **[0006]** В настоящее время разрабатывают несколько потенциальных лекарственных средств, которые предотвращают или устраняют агрегацию тау-белка (Brunden *et al.* 2009). Исследования на моделях трансгенных мышей показали, что положительный терапевтический эффект может иметь как активная, так и пассивная тау-иммунизация (Asuni *et al.* 2007; Boutajangout *et al.* 2011). Кроме того, сообщалось об активности как
20 фосфонаправленных, так и нефосфонаправленных антител (Schroeder *et al.* 2016). Однако механистическое понимание эффективности и безопасности различных подходов не достигнуто (Sigurdsson 2016).

[0007] Остается потребность в эффективных терапевтических средствах, которые предотвращают агрегацию тау-белка и прогрессирование таупатии для лечения
25 таупатий, таких как болезнь Альцгеймера.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Ниже изложены некоторые из основных аспектов настоящего изобретения.

Дополнительные аспекты описаны в разделах «Подробное описание изобретения»,
30 «Пример» и «Формула изобретения» настоящего документа. Описание в каждом разделе настоящего документа предназначено для чтения вместе с другими разделами. Кроме того, различные варианты осуществления, описанные в каждом разделе

настоящего документа, можно комбинировать различными способами, и предполагается, что все такие комбинации входят в объем настоящего изобретения.

[0009] Соответственно, в описании предложены способы снижения уровня тау-белка у субъектов, предпочтительно фосфорилированного тау-белка.

5 **[0010]** Один аспект изобретения относится к способу снижения уровня общего p217+tau в спинномозговой жидкости у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и моноклональное антитело в количестве от около 1 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу.

10 **[0011]** Один аспект относится к способу снижения уровня свободного p217+tau в спинномозговой жидкости у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и моноклональное антитело в количестве от около 1 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу.

15 **[0012]** Другой аспект относится к способу снижения уровня общего тау-белка в спинномозговой жидкости у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и моноклональное антитело в количестве от около 1 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу.

20 **[0013]** Дополнительный аспект относится к способу снижения уровня p181tau в спинномозговой жидкости у нуждающегося в этом субъекта, при этом данный способ включает введение субъекту композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и моноклональное антитело в количестве от около 1 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу.

25 **[0014]** Используемое в способах настоящего изобретения моноклональное антитело может содержать: определяющую комплементарность переменную область (CDR) тяжелой цепи 1, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, CDR1 переменной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 переменной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 переменной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15. В некоторых вариантах осуществления изобретения моноклональное антитело содержит CDR1

30

вариабельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, CDR1 вариабельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 вариабельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

[0015] Моноклональное антитело может содержать вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26. В определенных вариантах осуществления моноклональное антитело содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и вариабельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26.

[0016] Кроме того, моноклональное антитело может содержать тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В определенных вариантах осуществления антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

[0017] В дополнение к моноклональному антителу композиция может содержать гистидин, сахарозу, полисорбат 20 и этилендиаминтетрауксусную кислоту. Композиция может иметь pH около 5–6.

[0018] В некоторых вариантах осуществления способы изобретения могут включать введение субъекту композиции, содержащей моноклональное антитело в количестве от около 10 мг/кг до около 40 мг/кг, или от около 20 мг/кг до около 60 мг/кг, или от около 40 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу. В определенных вариантах осуществления способы могут включать введение субъекту композиции, содержащей моноклональное антитело в количестве около 1 мг/кг, 3 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг., 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг, 60 мг/кг или любое промежуточное значение на дозу.

[0019] Композицию можно вводить подкожно или путем внутривенной (в/в) инфузии. Кроме того, композицию можно вводить в более чем одной дозе, например в более чем одной дозе, когда каждое введение дозы отделено периодом в около 4 недель.

5 [0020] При введении моноклонального антитела медиана T_{\max} для моноклонального антитела в сыворотке может составлять от около 0,05 до около 0,25 дня после введения. Кроме того, или альтернативно при введении моноклонального антитела медиана $t_{1/2}$ для моноклонального антитела в сыворотке может составлять от около 18 дней до около 27 дней после введения.

10 [0021] В рамках способов настоящего изобретения субъект может нуждаться в лечении болезни Альцгеймера. В конкретных вариантах осуществления изобретения субъект может нуждаться в лечении ранней стадии болезни Альцгеймера, продромальной стадии болезни Альцгеймера или легкой формы болезни Альцгеймера.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

15 [0022] На Фиг. 1 показаны линейные (панель А) и полулогарифмические (панель Б) средние значения профилей зависимости концентрации антитела к тау-белку в сыворотке от времени после введения однократной в/в дозы антитела к тау-белку у здоровых субъектов из 1-й части исследования, описанного в разделе «Пример», и согласно вариантам осуществления изобретения.

20 [0023] На Фиг. 2 показаны линейные (панель А) и полулогарифмические (панель Б) средние значения профилей зависимости концентрации в спинномозговой жидкости (CSF) антитела к тау-белку от времени после введения однократной в/в дозы антитела к тау-белку у здоровых субъектов из 1-й части исследования, описанного в разделе «Пример», и согласно вариантам осуществления изобретения.

25 [0024] На Фиг. 3 показаны индивидуальные профили зависимости концентрации антитела к тау-белку от времени в сыворотке (панель А) и CSF (панель Б) после введения однократной в/в дозы антитела к тау-белку у здоровых субъектов из 1-й части исследования, описанного в разделе «Пример», и согласно вариантам осуществления изобретения.

30 [0025] На Фиг. 4 показаны линейные (панель А) и полулогарифмические (панель Б) средние значения профилей зависимости концентрации антитела к тау-белку в

сыворотке от времени после введения первой (день 1) в/в дозы антитела к тау-белку у здоровых субъектов и субъектов с продромальной стадией или легкой формой болезни Альцгеймера из 2-й части исследования, описанного в разделе «Пример», и согласно вариантам осуществления изобретения.

5 **[0026]** На Фиг. 5 показаны линейные (панель А) и полулогарифмические (панель Б) средние значения профилей зависимости концентрации антитела к тау-белку в сыворотке от времени после введения третьей (день 57) в/в дозы антитела к тау-белку у здоровых субъектов и субъектов с продромальной стадией или легкой формой болезни Альцгеймера из 2-й части исследования, описанного в разделе «Пример», и согласно
10 вариантам осуществления изобретения.

[0027] На Фиг. 6 показаны линейные (панель А) и полулогарифмические (панель Б) средние значения профилей зависимости концентрации антитела к тау-белку в CSF от времени после введения первой (день 1), второй (день 29) и третьей (день 57) в/в доз антитела к тау-белку у здоровых субъектов и субъектов с продромальной стадией или
15 легкой формой болезни Альцгеймера из 2-й части исследования, описанного в разделе «Пример», и согласно вариантам осуществления изобретения. Звездочка (*) указывает, что когорта 30 мг/кг не показана на фигуре при $n = 2$.

[0028] На Фиг. 7 показаны индивидуальные профили зависимости концентрации антитела к тау-белку от времени в сыворотке (панель А) и CSF (панель Б) после
20 введения первой (день 1), второй (день 29) и третьей (день 57) в/в доз антитела к тау-белку у здоровых субъектов и субъектов с продромальной стадией или легкой формой болезни Альцгеймера из 2-й части исследования, описанного в разделе «Пример», и согласно вариантам осуществления изобретения.

[0029] На Фиг. 8 показано изменение концентрации в CSF свободного p217+tau в процентах от исходного уровня после введения однократной в/в дозы антитела к тау-белку у здоровых субъектов из 1-й в части исследования, описанного в разделе
25 «Пример», и согласно вариантам осуществления изобретения. График показывает среднее значение в группе +/- стандартное отклонение для каждой когорты.

[0030] На Фиг. 9 показано изменение концентрации общего p217+tau в CSF в процентах от исходного уровня после введения однократной в/в дозы антитела к тау-белку у
30 здоровых субъектов из 1-й в части исследования, описанного в разделе «Пример», и

согласно вариантам осуществления изобретения. График показывает среднее значение в группе +/- стандартное отклонение для каждой когорты.

5 **[0031]** На Фиг. 10 показана концентрация свободного p217+tau в CSF в процентах от исходного уровня после введения многократных в/в доз антитела к тау-белку у здоровых субъектов и субъектов с продромальной стадией или легкой формой болезни Альцгеймера из 2-й части исследования, описанного в разделе «Пример», и согласно вариантам осуществления изобретения. График показывает среднее значение в группе +/- стандартное отклонение для каждой когорты.

10 **[0032]** На Фиг. 11 показан уровень общего p217+tau в CSF в процентах от исходного уровня после введения многократных в/в доз антитела к тау-белку у здоровых субъектов и субъектов с продромальной стадией или легкой формой болезни Альцгеймера из 2-й части исследования, описанного в разделе «Пример», и согласно вариантам осуществления изобретения. График показывает среднее значение в группе +/- стандартное отклонение для каждой когорты.

15 **[0033]** На Фиг. 12 показан уровень общего тау-белка в CSF в процентах от исходного уровня после введения многократных в/в доз антитела к тау-белку у здоровых субъектов и субъектов с продромальной стадией или легкой формой болезни Альцгеймера из 2-й части исследования, описанного в разделе «Пример», и согласно вариантам осуществления изобретения. График показывает среднее значение в группе
20 +/- стандартное отклонение для каждой когорты.

[0034] На Фиг. 13 показан уровень общего p181tau в CSF в процентах от исходного уровня после введения многократных в/в доз антитела к тау-белку у здоровых субъектов и субъектов с продромальной стадией или легкой формой болезни Альцгеймера из 2-й части исследования, описанного в разделе «Пример», и согласно
25 вариантам осуществления изобретения. График показывает среднее значение в группе +/- стандартное отклонение для каждой когорты.

[0035] На Фиг. 14 показано максимальное изменение уровня общего тау-белка в CSF в процентах от исходного уровня в сравнении с соотношением концентраций p217+tau/уровня общего тау-белка в CSF у всех субъектов, получавших многократные
30 в/в дозы антитела к тау-белку, из 2-й части исследования, описанного в разделе «Пример», и согласно вариантам осуществления изобретения. Линейная регрессия демонстрирует ненулевой наклон при $p < 0,0001$.

[0036] На Фиг. 15 показано максимальное изменение уровня p181tau в CSF в процентах от исходного уровня в сравнении с соотношением концентраций p217+tau/p-tau181 в CSF у всех субъектов, получавших многократные в/в дозы антитела к тау-белку, из 2-й части исследования, описанного в разделе «Пример», и согласно вариантам осуществления изобретения. Линейная регрессия демонстрирует ненулевой наклон при $p < 0,0001$.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0037] В практике применения настоящего изобретения будут использоваться, если не указано иное, общепринятые методики иммунологии, фармацевтики, рецептурной науки, клеточной биологии, молекулярной биологии, клинической фармакологии и клинической практики, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области.

[0038] Для более полного понимания настоящего изобретения сначала приведены определения конкретных терминов. Дополнительные определения представлены в описании. Все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, если не дано иное их определение, имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в данной области техники, к которой имеет отношение настоящее изобретение.

[0039] Любые заголовки, представленные в настоящем документе, не ограничивают различные аспекты или варианты осуществления изобретения, которые могут существовать в виде ссылок на описание в целом. Соответственно, термины, определения которых даны непосредственно ниже, более полно определены путем ссылки на описание в целом.

[0040] Каждая из процитированных в настоящем документе публикаций полностью включена в настоящий документ путем ссылки. Кроме того, любые инструкции или каталоги производителей для любых продуктов, цитируемые или упомянутые в настоящем документе, включены в него путем ссылки. Документы, включенные в данный текст путем ссылки, или любые содержащиеся в нем идеи могут быть использованы при практическом применении настоящего изобретения. Документы, включенные путем ссылки в данный текст, не считаются материалами, описывающими предшествующий уровень техники.

Определения

[0041] Фразеология или терминология в данном описании предназначена для описания, а не ограничения, так что специалист в данной области должен интерпретировать терминологию или фразеологию настоящего описания в свете представленных идей и указаний.

[0042] В настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают обозначения множественного числа, если иное четко не следует из контекста. Термины в форме единственного числа, а также термины «один или более» и «по меньшей мере один» могут использоваться взаимозаменяемо.

[0043] Кроме того, выражение «и/или» предназначено для описания каждого из двух указанных элементов или компонентов вместе с другим или без него. Таким образом, термин «и/или» при использовании в такой фразе как «А и/или В» предполагает включение «А и В», «А или В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогичным образом термин «и/или» при использовании в такой фразе как «А, В и/или С» подразумевает включение А, В и С; А, В или С; А или В; А или С; В или С; А и В; А и С; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

[0044] Везде, где варианты осуществления описаны с использованием формулировки «содержащий», также включены иные аналогичные варианты осуществления, описанные с использованием терминов «состоящий из» и/или «состоящий по существу из».

[0045] Единицы измерения, префиксы и символы указаны в форме, принятой в Международной системе единиц (СИ). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон, и любое отдельное значение, представленное в настоящем документе, может служить конечной точкой для диапазона, который включает другие отдельные значения, представленные в настоящем документе. Например, набор значений, таких как 1, 2, 3, 8, 9 и 10, также является описанием диапазона чисел от 1 до 10, от 1 до 8, от 3 до 9 и так далее. Аналогичным образом описанный диапазон представляет собой описание каждого отдельного значения, охватываемого данным диапазоном. Например, заявленный диапазон от 5 до 10 также представляет собой описание значений 5, 6, 7, 8, 9 и 10. Если числовому обозначению предшествует слово

«около», данное обозначение включает заявленное число и значения в диапазоне $\pm 10\%$ от заявленного числа.

[0046] Используемый в настоящем документе термин «антитело» или «иммуноглобулин» используется в широком значении и относится к молекулам иммуноглобулинов или антител, включая поликлональные антитела, моноклональные антитела, включая мышинные, человеческие, адаптированные для человека, гуманизированные и химерные моноклональные антитела и фрагменты антитела. В целом антитела представляют собой белки или пептидные цепи, которые демонстрируют специфичность связывания с конкретным антигеном. Структуры антител хорошо известны. Иммуноглобулины могут относиться к пяти основным классам, а именно IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, в зависимости от аминокислотной последовательности константного домена тяжелой цепи. IgA и IgG дополнительно подразделяются на изоформы IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Легкие цепи антител любых видов позвоночных можно относить в зависимости от аминокислотных последовательностей их константных доменов к одному из двух четко отличающихся типов, а именно, каппа и лямбда.

[0046] В дополнение к константным доменам тяжелой и легкой цепей антитела содержат вариабельные области легкой и тяжелой цепей. Вариабельная область легкой или тяжелой цепи иммуноглобулина состоит из «каркасной» области, прерываемой «антигенсвязывающими сайтами». Антигенсвязывающие сайты определяют с использованием различных терминов и схем нумерации, описанных ниже.

- (i) Схема нумерации по Кабату: «определяющие комплементарность области» или «CDR» основаны на вариабельности последовательности (Wu and Kabat 1970). Антигенсвязывающий участок по существу имеет три CDR в каждой вариабельной области (например, HCDR1, HCDR2 и HCDR3 в вариабельной области тяжелой цепи (VH) и LCDR1, LCDR2 и LCDR3 в вариабельной области легкой цепи (VL)).
- (ii) Схема нумерации по Чотиа: термин «гипервариабельная область», «HVR» или «HV» относится к областям вариабельного домена антитела, которые гипервариабельны по структуре согласно определению Chothia и Lesk (Chothia and Lesk 1987). Антигенсвязывающий сайт по существу имеет по три гипервариабельные области в каждой из вариабельной областей тяжелой цепи VH (H1, H2, H3) и легкой цепи VL (L1, L2, L3). Системы нумерации, а также

аннотации CDR и HV были пересмотрены Abhinandan и Martin (Abhinandan and Martin 2008).

(iii) Схема нумерации IMGT: по предложению Лефранка (Lefranc *et al.* 2003), области, которые формируют антигенсвязывающий сайт, определяются на основе сравнения V-доменов иммуноглобулинов и T-клеточных рецепторов. В международной базе данных ImMunoGeneTics (IMGT) представлены стандартизированная нумерация и определение этих областей. Соответствие между разграничениями областей CDR, HV и IMGT описано в Lefranc *et al.*

(iv) Схема нумерации по Мартину (также известная как схема нумерации АВМ): компромисс между схемами нумерации по Кабату и Чотиа, описанный Марином (Martin 2010).

(v) Антигенсвязывающий сайт может быть выделен на основе применения «определяющих специфичность остатков» (SDRU) (Almagro 2004), причем термин «SDR» относится к тем аминокислотным остаткам иммуноглобулина, которые непосредственно участвуют в контакте с антигеном.

[0047] Термин «фармацевтическая композиция» относится к препарату, который находится в таком виде, в котором он обеспечивает биологическую активность активного ингредиента, чтобы он проявлял эффективность, и который не содержит каких-либо дополнительных компонентов, являющихся неприемлемо токсичными для субъекта, которому будут вводить композицию. Такая композиция может быть стерильной и может содержать фармацевтически приемлемый носитель, такой как физиологический раствор. Приемлемые фармацевтические композиции могут содержать один или более буферов (например, ацетатный, фосфатный или цитратный буфер), поверхностно-активное вещество (например, полисорбат), стабилизатор (например, полиол или аминокислоту), консервант (например, бензоат натрия) и/или другие общепринятые солубилизирующие или диспергирующие агенты.

[0048] Используемые в настоящем документе термины «tau» («тау») или «тау-белок», также известный как ассоциированный с микротрубочками тау-белок, МАРТ, белок нейрофибриллярных клубков, парный спиральный филамент (ПСФ)-тау, МАРТЛ или МТВТ1, относятся к многочисленным белкам центральной и периферической нервных систем, имеющим множество изоформ. В центральной нервной системе (ЦНС) человека существует шесть основных изоформ тау-белка, имеющих длину от 352 до

441 аминокислот, обусловленных альтернативным сплайсингом (Hanger *et al.* 2009). Примеры тау-белков включают, без ограничений, изоформы тау-белков в ЦНС, такие как самая длинная изоформа тау-белка из 441 аминокислоты (4R2N), также называемая изоформой 2 ассоциированного с микротрубочками тау-белка, которая имеет четыре повтора и две вставки, например изоформа 2 человеческого тау-белка, имеющая аминокислотную последовательность, представленную в GenBank под номером доступа NP_005901.2. Другие примеры тау-белков включают самую короткую (фетальную) изоформу длиной в 352 аминокислоты (3R0N), также называемую изоформой 4 ассоциированного с микротрубочками тау-белка, которая имеет три повтора и не содержит вставок, например изоформа 4 человеческого тау-белка, имеющая аминокислотную последовательность представленную в GenBank под номером доступа NP_058525.1. Примеры тау-белков также включают изоформу «большой тау», экспрессируемую в периферических нервах, которая содержит 300 дополнительных остатков (экзон 4а) (Friedhoff *et al.* 2000). Примеры тау-белков включают человеческий большой тау-белок, который представляет собой белок длиной в 758 аминокислотных остатков, кодируемый транскриптом мРНК длиной в 6762 нуклеотида (NM_016835.4), или его изоформы. Аминокислотная последовательность приведенного в качестве примера человеческого большого тау-белка представлена в GenBank под номером доступа NP_058519.3. Используемый в настоящем документе термин «тау-белок» включает гомологи тау-белка видов, отличных от человека, таких как *Macaca Fascicularis* (яванский макак), макак-резус или *Pan troglodytes* (шимпанзе). Используемый в настоящем документе термин «тау-белок» включает белки, содержащие мутации, например точечные мутации, фрагменты, вставки, делеции и варианты сплайсинга полноразмерного тау-белка дикого типа. Термин «тау-белок» включает также пост-трансляционные модификации аминокислотной последовательности тау-белка. К пост-транскрипционной модификации относится, без ограничений, фосфорилирование.

[0049] Используемый в настоящем документе термин «фосфорилированный тау-белок» относится к тау-белку, в котором был фосфорилирован аминокислотный остаток в одном или более местах аминокислотной последовательности тау-белка.

Фосфорилированными аминокислотными остатками могут быть, например, серин (Ser), треонин (Thr) или тирозин (Tyr). Фосфорилируемый сайт тау-белка предпочтительно представляет собой сайт, который специфически фосфорилируется при

нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера (БА). Примеры сайтов фосфорилированного тау-белка, с которыми связывается антитело к фосфорилированному тау-белку, включают, например, Tyr18, Thr181, Ser199, Ser202, Thr205, Thr212, Ser214, Thr217, Ser396, Ser404, Ser409, Ser422, Thr427. При

5 использовании в тексте настоящей заявки положения аминокислот приведены со ссылкой на последовательность изоформы 2 человеческого ассоциированного с микротрубочками тау-белка, имеющей аминокислотную последовательность, представленную в GenBank под номером доступа NP_005901.2. Аномальный фосфорилированный тау-белок легко агрегирует в нерастворимые олигомеры, которые
10 нейротоксичны и способствуют нейродегенерации (Goedert *et al.* 1991). Олигомеры превращаются в клубки так называемых парных спиральных филаментов (ПСФ) (Alonso *et al.* 2001). Было убедительно доказано, что степень патологии нейрофибриллярных клубков коррелирует со степенью деменции у субъектов с БА (Bierer *et al.*, 1995; Braak and Braak 1991; Delacourte 2001).

15 **[0050]** Используемые в настоящем документе термины «p181tau», «p181+tau» и «p-tau181» используются взаимозаменяемо и относятся к тау-белку, фосфорилированному по Thr181. Точно так же термины «p217tau», «p217+tau» и «p-tau217» используются взаимозаменяемо и относятся к тау-белку, фосфорилированному по Thr217. Тот же номенклатурный формат может быть использован для обозначения тау-белка, который
20 фосфорилирован по другим аминокислотным остаткам.

[0051] Термины «субъект», или «индивид», или «пациент» обозначают любой субъект, а именно субъект, принадлежащий к млекопитающим, которому требуется диагноз, прогноз или терапия. Субъекты-млекопитающие включают людей, домашних животных, сельскохозяйственных животных, спортивных животных и лабораторных
25 животных, включая, например, человекообразных и нечеловекообразных приматов, псовых, кошачьих, свиней, крупный рогатый скот, лошадей, грызунов, включая крыс и мышей, кроликов и т. д.

[0052] «Эффективное количество» терапевтического средства представляет собой количество, достаточное для достижения конкретно заявленной цели, такой как
30 получение требуемого биологического или лекарственного ответа у субъекта.

[0053] Термины «снижать», «ингибировать», «блокировать» и «подавлять» используются взаимозаменяемо и относятся к любому статистически значимому уменьшению случаев возникновения, или активности, или степени выраженности, или

объема, включая полную блокировку или полное устранение возникновения, или активности, или степени выраженности, или объема. Например, «ингибирование» может обозначать снижение активности или случаев возникновения на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%. В качестве другого примера
5 «снижение» может обозначать уменьшение степени выраженности или объема на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%.

[0054] Используемый в настоящем документе термин «максимальная концентрация в плазме» или « C_{\max} » обозначает самую высокую наблюдаемую концентрацию вещества (например, моноклонального антитела) в текучей среде (сыворотке крови, плазме,
10 спинномозговой жидкости и т. д.) тела млекопитающего после введения вещества млекопитающему.

[0055] Используемый в настоящем документе термин « T_{\max} » обозначает наблюдаемое время достижения максимальной концентрации вещества в текучей среде тела млекопитающего после введения данного вещества млекопитающему (т. е.
15 наблюдаемое время достижения C_{\max}).

[0056] Используемый в настоящем документе термин «площадь под кривой» или «ППК» представляет собой площадь под кривой на графике зависимости концентрации вещества в текучей среде тела от времени. ППК может быть мерой интеграла величин мгновенных концентраций в течение временного интервала и выражается в единицах масса*время/объем. ППК обычно вычисляется для временного интервала между
20 временем начала t_1 и временем окончания t_2 (например, $ППК_{t_1-t_2}$). Если указано только одно время (например, $ППК_t$), это означает, что время начала равно t_0 , а время окончания равно t . Используемый в настоящем документе термин « $ППК_{24}$ » относится к ППК за 24-часовой период, начиная с t_0 ; « $ППК_{inf}$ » или « $ППК_{\infty}$ » относится к ППК за
25 бесконечный период времени, начиная с t_0 ; « $ППК_{last}$ » относится к ППК за период, начинающийся с t_0 и заканчивающийся временем, соответствующим последней измеряемой концентрации вещества в текучей среде; и $ППК_{\tau}$ относится к ППК в течение интервала между введением доз ($\tau = 28$ дней).

[0057] Используемый в настоящем документе термин «период полужизни» или « $t_{1/2}$ »
30 обозначает время, необходимое для того, чтобы половина количества вещества, введенного млекопитающему, была метаболизирована или выведена из текучей среды тела млекопитающего посредством нормальных биологических процессов.

[0058] Используемый в настоящем документе термин «CL» обозначает общий системный клиренс вещества после введения.

[0059] Используемый в настоящем документе термин « V_{ss} » обозначает объемное распределение вещества в равновесном состоянии после введения.

5

Антитела к тау-белку

[0060] Настоящее изобретение относится к применению моноклонального антитела, которое связывается с тау-белком. Антитело к тау-белку может связываться с фосфорилированным эпитопом тау-белка или связываться с нефосфорилированным эпитопом тау-белка.

10

[0061] В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку может связываться с фосфорилированным тау-белком в эпитопе богатого пролином домена. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку может связываться с фосфорилированным тау-белком в эпитопе, содержащем фосфорилированные остатки Thr181, Thr212 и/или Thr217.

15

[0062] В вариантах осуществления антитело к тау-белку может содержать CDR варибельной области тяжелой цепи и CDR варибельной области легкой цепи, как показано в таблице 1 ниже.

20

Таблица 1. Последовательности CDR варибельной области тяжелой цепи и CDR варибельной области легкой цепи антитела к тау-белку

Схема нумерации по Кабату			
Варибельная область	CDR1	CDR2	CDR3
Тяжелая цепь	SYAMS (SEQ ID NO: 1)	SISKGGNTYYADSVKG (SEQ ID NO: 2)	GWGDYGWFA Y (SEQ ID NO: 3)
Легкая цепь	KASQDINRYLN (SEQ ID NO: 13)	RANRLLD (SEQ ID NO: 14)	LQYDEFPLT (SEQ ID NO: 15)
Схема нумерации по Чотиа			
Варибельная область	CDR1	CDR2	CDR3
Тяжелая цепь	GFTFSSY (SEQ ID NO: 4)	SKGGN (SEQ ID NO: 5)	GWGDYGWFA Y (SEQ ID NO: 6)
Легкая цепь	KASQDINRYLN (SEQ ID NO: 16)	RANRLLD (SEQ ID NO: 17)	LQYDEFPLT (SEQ ID NO: 18)
Схема нумерации IMGT			
Варибельная область	CDR1	CDR2	CDR3
Тяжелая цепь	GFTFSSYA (SEQ ID NO: 7)	ISKGGNT (SEQ ID NO: 8)	ARGWGDYGWFA YW (SEQ ID NO: 9)
Легкая цепь	QDINRY (SEQ ID NO: 19)	RAN (SEQ ID NO: 20)	LQYDEFPLT (SEQ ID NO: 21)
Схема нумерации АВМ			
Варибельная область	CDR1	CDR2	CDR3

Тяжелая цепь	GFTFSSYAMS (SEQ ID NO: 10)	SISKGGNTY (SEQ ID NO: 11)	GWGDYGWFAFAY (SEQ ID NO: 12)
Легкая цепь	KASQDINRYLN (SEQ ID NO: 22)	RANRLLD (SEQ ID NO: 23)	LQYDEFPLT (SEQ ID NO: 24)

[0063] Таким образом, согласно вариантам осуществления изобретения, антитело к тау-белку содержит:

- 5 (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 4, 7 или 10;
- (b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, 5, 8 или 11;
- (c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, 6, 9 или 12;
- 10 (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, 16, 19 или 22;
- (e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, 17, 20 или 23; и
- 15 (f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, 18, 21 или 24.

[0064] В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку содержит:

- (a) CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 4, 7 или 10;
- 20 (b) CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, 5, 8 или 11;
- (c) CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, 6, 9 или 12;
- (d) CDR1 вариабельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, 16, 19 или 22
- 25 (e) CDR2 вариабельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, 17, 20 или 23; и

(f) CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15, 18, 21 или 24.

[0065] В определенных вариантах осуществления антитело к тау-белку содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15. В конкретных вариантах осуществления антитело к тау-белку содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, CDR1 вариабельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 вариабельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

[0066] В вариантах осуществления изобретения антитело к тау-белку содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26. В определенных вариантах осуществления антитело к тау-белку содержит вариабельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и вариабельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26.

[0067] В вариантах осуществления изобретения антитело к тау-белку представляет собой иммуноглобулин G (IgG). В определенных вариантах осуществления антитело к тау-белку представляет собой IgG1. Альтернативно антитело к тау-белку представляет собой IgG2, IgG3 или IgG4. В других вариантах осуществления антитело к тау-белку представляет собой IgA, IgD, IgE или IgM.

[0068] В вариантах осуществления изобретения антитело к тау-белку содержит константную область легкой каппа-цепи. В других вариантах осуществления антитело к тау-белку содержит константную область легкой дельта-цепи.

5 **[0069]** В предпочтительных вариантах осуществления изобретения антитело к тау-белку представляет собой IgG1, имеющий константную область легкой каппа-цепи.

[0070] В вариантах осуществления изобретения антитело к тау-белку содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28. В некоторых вариантах осуществления антитело к тау-белку содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

[0071] В предпочтительных вариантах осуществления антитело к тау-белку представляет собой гуманизованное моноклональное антитело

[0072] Антитела к тау-белку настоящего изобретения могут быть получены с помощью различных методик, например с помощью метода гибридомы (Köhler and Milstein 1975). Химерные моноклональные антитела, содержащие переменные области легкой цепи и тяжелой цепи, полученные из донорского антитела (как правило, мышинового) в комбинации с константными областями легкой и тяжелой цепей, полученными из акцепторного антитела (как правило, другого вида млекопитающих, такого как человек), могут быть получены способом, описанным в патенте США № 4,816,567. Моноклональные антитела с привитой областью CDR, имеющие CDR из донорского иммуноглобулина, не относящегося к человеку (как правило, мышинового), и оставшиеся производные от иммуноглобулина части молекулы, происходящие от одного или более иммуноглобулинов человека, могут быть получены методиками, известными 25 специалистам в данной области, такими как описанные в патенте США № 5,225,539. Полностью человеческие моноклональные антитела, в которых отсутствуют какие-либо нечеловеческие последовательности, могут быть получены из трансгенных по человеческим иммуноглобулинам мышей методиками, описанными в (Lonberg *et al.* 1994; Fishwild *et al.* 1996; Mendez *et al.* 1997). Моноклональные человеческие антитела 30 также могут быть получены и оптимизированы из библиотек фагового дисплея (Knappik *et al.* 2000; Krebs *et al.* 2001; Shi *et al.* 2010).

[0073] В вариантах осуществления изобретения антитело к тау-белку может быть включено в состав композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель. Композиция может также содержать один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые хорошо известны в данной области (см. Remington's
5 Pharmaceutical Science 1980). Предпочтительный состав фармацевтической композиции зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Фармацевтически приемлемые носители могут быть носителями, обычно используемыми для составления фармацевтических композиций для введения животным или людям. Кроме того, фармацевтическая композиция может также
10 включать другие разбавители, адъюванты или нетоксичные, нетерапевтические, неиммуногенные стабилизаторы и т. п. Следует понимать, что характеристики носителя, эксципиента или разбавителя будут зависеть от способа введения для конкретного применения.

[0074] В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция может
15 содержать один или более стабилизирующих агентов (например, декстран 40, сахарозу, глицин, лактозу, маннит, трегалозу, мальтозу), один или более буферов (например, ацетатный, цитратный, гистидиновый, лактатный, фосфатный, Трис), одно или более поверхностно-активных веществ (например, полисорбат, лаурилсульфат натрия, сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот, лецитины), один или более
20 хелатов (например, этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), эдетат натрия) и носитель (например, вода для инъекций, физиологический фосфатно-солевой буферный раствор, растворы Рингера, раствор декстрозы, раствор Хенкса). В предпочтительных вариантах осуществления изобретения композиция содержит воду для инъекций, гистидин, сахарозу, полисорбат 20 и ЭДТА. Композиция может иметь
25 рН от около 4 до около 7 или от около 5 до около 6, предпочтительно около 5,5.

Способы применения

[0075] Общий аспект настоящего изобретения относится к способам снижения уровня тау-белка у субъекта, включающим введение субъекту композиции, содержащей
30 антитело к тау-белку согласно вариантам осуществления изобретения.

[0076] В некоторых вариантах осуществления изобретения способы относятся к снижению уровня фосфорилированного тау-белка у субъекта. В предпочтительных

вариантах осуществления способы относятся к снижению уровня p181tau и/или снижению уровня p217+tau.

5 [0077] В некоторых вариантах осуществления способы относятся к снижению уровня общего тау-белка, включая общий фосфорилированный тау-белок (например, общий p181tau и/или общий p217+tau). В некоторых вариантах осуществления способы относятся к снижению уровня свободного тау-белка, включая свободный фосфорилированный тау-белок (например, свободный p181tau и/или свободный p217+tau). Используемый в настоящем документе термин «свободный» в контексте тау-белка относится к тау-белку, который не связан с антителом, таким как антитело к тау-белку настоящего изобретения.

10 [0078] В некоторых вариантах осуществления способы относятся к снижению уровня тау-белка, включая фосфорилированный тау-белок (например, p181tau и/или p217+tau) в CSF.

15 [0079] В некоторых вариантах осуществления способы относятся к снижению у субъекта уровня фрагментов фосфорилированного тау-белка, включая фрагменты p181tau и/или p217+tau. В некоторых вариантах осуществления способы относятся к снижению уровня фрагментов фосфорилированного тау-белка, включая фрагменты p181tau и/или p217+tau, в CSF, сыворотке или в обеих текучих средах субъекта.

20 [0080] Способность снижать уровень тау-белка в CSF можно определить путем тестирования пробы CSF субъекта на наличие тау-белка (включая фосфорилированный тау-белок, такой как p181tau и/или p217+tau). Такое тестирование можно выполнять с использованием традиционных иммуноферментных методов анализа (ИФА) на общий тау-белок и фосфорилированный тау-белок (например, используя Innostest hTauAG), а также высокочувствительных методов ИФА, специально разработанных для измерения

25 уровня p217+tau (см., например, патент США № 10,591,492, который включен в настоящий документ путем ссылки).

[0081] В соответствии с вариантами осуществления изобретения композицию можно вводить в количестве от около 1 мг/кг до около 60 мг/кг на одну дозу антитела к тау-белку. В некоторых вариантах осуществления композицию можно вводить в

30 количестве от около 10 мг/кг до около 40 мг/кг на дозу, или от около 20 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу, или от около 40 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу антитела к тау-белку. В определенных вариантах осуществления композицию можно вводить в количестве

около 1 мг/кг, 3 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 12,5 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 37,5 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг, 60 мг/кг или в любом промежуточном количестве на дозу антитела к тау-белку.

5 **[0082]** В соответствии с вариантами осуществления изобретения композицию можно вводить в количестве от около 50 мг до около 5000 мг на дозу антитела к тау-белку. В некоторых вариантах осуществления изобретения композицию можно вводить в количестве от около 1000 мг до около 3000 мг на дозу, или от около 2000 мг до около 5000 мг на дозу, или от около 3000 мг до около 5000 мг на дозу антитела к тау-белку. В определенных вариантах осуществления композицию можно вводить в количестве
10 около 50 мг, 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг, 1200 мг, 1250 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1750 мг, 1800 мг, 2000 мг, 2200 мг, 2250 мг, 2400 мг, 2500 мг, 2600 мг, 2750 мг, 2800 мг, 3000 мг, 3200 мг, 3250 мг, 3400 мг, 3500 мг, 3600 мг, 3750 мг, 3800 мг, 4000 мг, 4200 мг, 4250 мг, 4400 мг, 4500 мг, 4600 мг, 4750 мг, 4800 мг или 5000 мг или в любом промежуточном количестве на дозу антитела к тау-белку.

15 **[0083]** В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композицию можно вводить в более чем одной дозе. В определенных вариантах осуществления введение каждой дозы может быть отделено периодом времени, например, около 4 недель.

[0084] Для профилактики и/или терапевтического лечения композицию, содержащую антитело к тау-белку, можно вводить парентеральным, местным, пероральным,
20 интраартериальным, интракраниальным, внутрибрюшинным, внутридермальным, интраназальным или внутримышечным способами. В определенных вариантах осуществления композицию можно вводить подкожно. В определенных вариантах осуществления композицию можно вводить путем внутривенной инфузии.

[0085] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект представляет собой человеческого индивида. В определенных вариантах осуществления субъект представляет собой человеческого индивида, нуждающегося в лечении
25 нейродегенеративного заболевания, расстройства или состояния.

[0086] Используемый в настоящем документе термин «нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние» включает любое нейродегенеративное
30 заболевание, расстройство или состояние, известное специалистам в области, связанной с настоящим описанием. Примеры нейродегенеративных заболеваний, расстройств или состояний включают нейродегенеративные заболевания или расстройства, вызванные

или связанные с образованием нейрофибриллярных поражений, такие как ассоциированные с тау-белком заболевания, расстройства или состояния, называемые таупатиями. В соответствии с конкретными вариантами осуществления нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние включает любое из заболеваний или расстройств, которые демонстрируют одновременное наличие тау-и/или амилоидных патологий, включая, без ограничений, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Крейтцфельда — Якоба, хроническую травматическую энцефалопатию, синдром Дауна, болезнь Герстманна — Штреусслера — Шейнкера, миозит с тельцами включений, ассоциированную с прионным белком церебральную амилоидную ангиопатию, черепно-мозговую травму, комплекс Гуам (боковой амиотрофический склероз-паркинсонизм-деменция), заболевание двигательных нейронов с нейрофибриллярными клубками негуамского происхождения, аргирофильную зернистую деменцию, кортикобазальную дегенерацию, деменцию при боковом амиотрофическом склерозе, диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификацией, лобно-височную деменцию, предпочтительно лобно-височную деменцию с паркинсонизмом, связанную с 17-й хромосомой (FTDP-17), лобно-височную лобарную деменцию, болезнь Галлевордена — Шпатца, множественную системную атрофию, болезнь Ниманна — Пика типа С, болезнь Пика, прогрессирующий субкортикальный глиоз, прогрессирующий надъядерный паралич, подострый склерозирующий панэнцефалит, деменцию с преобладанием нейрофибриллярных клубков, постэнцефалитический паркинсонизм, миотоническую дистрофию, хроническую травматическую энцефалопатию (ХТЭ), первичную возрастную таупатию (РАТ), церебральную ангиопатию или деменцию с тельцами Леви (ДТЛ). В соответствии с конкретными вариантами осуществления нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера или другую таупатию. В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера.

[0087] Клиническое течение болезни Альцгеймера можно разделить на стадии с прогрессирующими паттернами когнитивных и функциональных нарушений. Данные стадии можно определить с использованием оценочных шкал, известных в данной области, включая, например, NIA-AA Research Framework (см., например, Dubois *et al.* 2016; Tsuchisaka *et al.* 2014; Jack *et al.* 2018) и шкалу клинической оценки деменции (см.,

например, Berg 1988); содержание каждой из этих шкал полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

[0088] Например, рамочная программа научных исследований Национального института по проблемам старения и Ассоциации Альцгеймера (NIA-AA) определяет 5 болезнь Альцгеймера биологически, по нейropатологическим изменениям или биомаркерам, и рассматривает когнитивные нарушения как симптом/признак заболевания, а не определение болезни (см., например, Jack *et al.* 2018, содержание которого включено в настоящий документ путем ссылки). В соответствии с определением NIA-AA, субъекту с наличием биомаркеров, свидетельствующих об 10 отложении только A β (ненормальный результат ПЭТ-сканирования на амилоиды или низкое соотношение A β 42 или A β 42/A β 40 в CSF), с биомаркером патологической нормальной формы тау-белка будет дан диагноз «патологическое изменение по типу болезни Альцгеймера», а термин «болезнь Альцгеймера» будет применяться, если присутствуют биомаркеры как A β , так и патологической формы тау-белка. NIA-AA 15 также разработали систему определения степени тяжести болезни Альцгеймера. В частности, в соответствии с определением NIA-AA (воспроизведено из Text Box 2 Jack *et al.* 2018, см. выше):

Определение:

- 20 A: биомаркеры A β определяют, находится ли человек в континууме болезни Альцгеймера.
- T: биомаркеры патологических форм тау-белка определяют, есть ли болезнь Альцгеймера у человека, находящегося в континууме болезни Альцгеймера.

Стадии тяжести развития заболевания:

- 25 (N): биомаркеры нейродегенеративного/нейронального повреждения
- (C): когнитивные симптомы

30 A и T указывают на специфические нейropатологические изменения, которые определяют болезнь Альцгеймера, тогда как значения (N) и (C) не являются специфическими для болезни Альцгеймера и поэтому заключены в скобки.

[0089] В соответствии с предпочтительными вариантами осуществления 35 нейродегенеративное заболевание, нарушение или состояние представляет собой раннюю форму болезни Альцгеймера, продромальную стадию болезни Альцгеймера (болезнь Альцгеймера с легкими когнитивными нарушениями (MCI)) или легкую форму болезни Альцгеймера (также называемую легкой деменцией при болезни Альцгеймера).

[0090] В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание, расстройство или состояние представляет собой болезнь Альцгеймера от легкой до умеренной степени тяжести.

5 **[0091]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, обнаружены амилоиды в головном мозге, но субъект еще не демонстрирует значительных когнитивных нарушений. Отложение амилоидов в головном мозге можно обнаружить с помощью способов, известных в данной области, таких как ПЭТ-сканирование, иммунопреципитация в комбинации с масс-спектрометрией или других способов (например, с использованием биомаркеров CSF) (Jack *et al.* 2018).

10 **[0092]** В других вариантах осуществления человеческий индивид, нуждающийся в лечении, имеет аномальный уровень A β -амилоида 42 (A β 42) в CSF, соответствующий патологическому состоянию болезни Альцгеймера. Например, у субъекта может быть низкий уровень A β 42 в CSF или низкое соотношение A β 42/A β 40, соответствующее патологическому состоянию болезни Альцгеймера (см., например, Jack *et al.* 2018, см.
15 выше).

[0093] В соответствии с вариантами осуществления при в/в введении композиции, содержащей антитело к тау-белку, медиана T_{max} для антитела к тау-белку в сыворотке достигает от около 0,05 дня до около 0,25 дня после введения.

20 **[0094]** В вариантах осуществления изобретения при в/в введении композиции, содержащей антитело к тау-белку, медиана t_{1/2} для антитела к тау-белку в сыворотке достигает от около 18 дней до около 27 дней после введения.

[0095] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 1 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- 25 (a) C_{max} для сыворотки — от около 21 до около 28 мкг/мл;
- (b) T_{max} для сыворотки — от около 0,05 до около 0,5 дня;
- (c) ППК_{last} для сыворотки — от около 283 до около 361 мкг·день/мл;
- (d) ППК_∞ для сыворотки — от около 300 до около 378 мкг·день/мл;
- (e) t_{1/2} для сыворотки — от около 15 до около 23 дней; или
- (f) CL для сыворотки — от около 2,6 до около 3,3 мл/день/кг.

[0096] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 1 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) среднее значение C_{\max} для сыворотки — около 24,6 мкг/мл;
- (b) медиана T_{\max} для сыворотки — около 0,11 дня;
- 5 (c) среднее значение ППК_{last} для сыворотки — около 322 мкг·день/мл;
- (d) среднее значение ППК_{∞} для сыворотки — около 339 мкг·день/мл;
- (e) среднее значение $t_{1/2}$ для сыворотки — около 18,9 дня; или
- (f) среднее значение CL для сыворотки — около 2,97 мл/день/кг.

[0097] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 3 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) C_{\max} для сыворотки — от около 53 до около 72 мкг/мл;
- (b) T_{\max} для сыворотки — от около 0,04 до около 0,17 дня;
- (c) ППК_{last} для сыворотки — от около 685 до около 953 мкг·день/мл;
- (d) ППК_{∞} для сыворотки — от около 705 до около 993 мкг·день/мл;
- 15 (e) $t_{1/2}$ для сыворотки — от около 15 до около 21 дня; или
- (f) CL для сыворотки — от около 3,0 до около 4,2 мл/день/кг.

[0098] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 3 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) среднее значение C_{\max} для сыворотки — около 62,7 мкг/мл;
- 20 (b) медиана T_{\max} для сыворотки — около 0,05 дня;
- (c) среднее значение ППК_{last} для сыворотки — около 819 мкг·день/мл;
- (d) среднее значение ППК_{∞} для сыворотки — около 849 мкг·день/мл;
- (e) среднее значение $t_{1/2}$ для сыворотки — около 18,1 дня; или
- (f) среднее значение CL для сыворотки — около 3,6 мл/день/кг.

[0099] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 10 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) C_{\max} для сыворотки — от около 230 до около 302 мкг/мл;

- (b) T_{\max} для сыворотки — от около 0,05 до около 0,33 дня;
- (c) ППК_{last} для сыворотки — от около 2935 до около 4435 мкг·день/мл;
- (d) ППК_{∞} для сыворотки — от около 2947 до около 5177 мкг·день/мл;
- (e) $t_{1/2}$ для сыворотки — от около 18 до около 34 дней; или
- 5 (f) CL для сыворотки — от около 2,1 до около 3,1 мл/день/кг.

[00100] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 10 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) среднее значение C_{\max} для сыворотки — около 266 мкг/мл;
- 10 (b) медиана T_{\max} для сыворотки — около 0,25 дня;
- (c) среднее значение ППК_{last} для сыворотки — около 3685 мкг·день/мл;
- (d) среднее значение ППК_{∞} для сыворотки — около 4062 мкг·день/мл;
- (e) среднее значение $t_{1/2}$ для сыворотки — около 26,4 дня; или
- (f) среднее значение CL для сыворотки — около 2,6 мл/день/кг.

15 **[00101]** В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 30 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) C_{\max} для сыворотки — от около 523 до около 625 мкг/мл;
- (b) T_{\max} для сыворотки — от около 0,06 до около 0,50 дня;
- 20 (c) ППК_{last} для сыворотки — от около 5921 до около 9077 мкг·день/мл;
- (d) ППК_{∞} для сыворотки — от около 6552 до около 10 076 мкг·день/мл;
- (e) $t_{1/2}$ для сыворотки — от около 18 до около 28 дней; или
- (f) CL для сыворотки — от около 2,9 до около 4,6 мл/день/кг.

25 **[00102]** В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 30 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) среднее значение C_{\max} для сыворотки — около 574 мкг/мл;

- (b) медиана T_{\max} для сыворотки — около 0,17 дня;
- (c) среднее значение ППК_{last} для сыворотки — около 7499 мкг·день/мл;
- (d) среднее значение ППК_{∞} для сыворотки — около 8314 мкг·день/мл;
- (e) среднее значение $t_{1/2}$ для сыворотки — около 23,1 дня; или
- 5 (f) среднее значение CL для сыворотки — около 3,8 мл/день/кг.

[00103] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 60 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) C_{\max} для сыворотки — от около 1191 до около 1583 мкг/мл;
- 10 (b) T_{\max} для сыворотки — от около 0,06 до около 0,92 дня;
- (c) ППК_{last} для сыворотки — от около 13 450 до около 22 160 мкг·день/мл;
- (d) ППК_{∞} для сыворотки — от около 16 751 до около 24 143 мкг·день/мл;
- (e) $t_{1/2}$ для сыворотки — от около 15 до около 29 дней; или
- (f) CL для сыворотки — от около 2,4 до около 3,7 мл/день/кг.

15 **[00104]** В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 60 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) среднее значение C_{\max} для сыворотки — около 1387 мкг/мл;
- (b) медиана T_{\max} для сыворотки — около 0,17 дня;
- 20 (c) среднее значение ППК_{last} для сыворотки — около 17 805 мкг·день/мл;
- (d) среднее значение ППК_{∞} для сыворотки — около 20 447 мкг·день/мл;
- (e) среднее значение $t_{1/2}$ для сыворотки — около 21,8 дня; или
- (f) среднее значение CL для сыворотки — около 3,0 мл/день/кг.

25 **[00105]** В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 1 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) C_{\max} для CSF — от около 9 до около 18 нг/мл;

(b) T_{\max} для CSF — от около 14 до около 15 дней;

(c) ППК_{день29} для CSF — от около 210 до около 386 нг·день/мл; или

(d) ППК_{день57} для CSF — от около 259 до около 615 нг·день/мл.

[00106] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 1 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

(a) среднее значение C_{\max} для CSF — около 13,4 нг/мл;

(b) значение медианы T_{\max} для CSF — около 14,9 дня;

(c) среднее значение ППК_{день29} для CSF — около 298 нг·день/мл; или

(d) среднее значение ППК_{день57} для CSF — около 437 нг·день/мл.

[00107] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 1 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

(a) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно один день после введения — от около 0,02% до около 0,06%;

(b) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 14 дней после введения — от около 0,11% до около 0,32%;

(c) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 28 дней после введения — от около 0,12% до около 0,29%; или

(d) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 56 дней после введения — от около 0,06% до около 0,74%.

[00108] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 1 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

(a) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно один день после введения — около 0,03%;

(b) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 14 дней после введения — около 0,19%;

(c) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 28 дней после введения — около 0,19%; или

(d) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 56 дней после введения — около 0,22%.

5 **[00109]** В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 3 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

(a) C_{\max} для CSF — от около 31 до около 74 нг/мл;

(b) T_{\max} для CSF — от около 13,9 до около 14,1 дней;

10 (c) ППК_{день29} для CSF — от около 662 до около 1546 нг·день/мл;

(d) ППК_{день43} для CSF — от около 914 до около 2134 нг·день/мл; или

(e) ППК_{last} для CSF — от около 914 до около 2134 нг·день/мл.

15 **[00110]** В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 3 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

(a) среднее значение C_{\max} для CSF — около 52,7 нг/мл;

(b) значение медианы T_{\max} для CSF — около 14,1 дня;

(c) среднее значение ППК_{день29} для CSF — около 1104 нг·день/мл;

(d) среднее значение ППК_{день43} для CSF — около 1524 нг·день/мл; или

20 (e) среднее значение ППК_{last} для CSF — около 1524 нг·день/мл.

[00111] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 3 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

25 (a) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно один день после введения — от около 0,02% до около 0,08%;

(b) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 14 дней после введения — от около 0,18% до около 0,43%;

(c) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 28 дней после введения — от около 0,22% до около 0,40%; или

(d) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 42 дней после введения — от около 0,16% до около 0,80%.

5 **[00112]** В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 3 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

(a) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно один день после введения — около 0,04%;

10 (b) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 14 дней после введения — около 0,28%;

(c) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 28 дней после введения — около 0,30%; или

15 (d) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 42 дней после введения — около 0,37%.

[00113] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 10 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

(a) C_{\max} для CSF — от около 170 до около 182 нг/мл;

20 (b) T_{\max} для CSF — от около 13,9 до около 15,0 дней; или

(c) $\text{ППК}_{\text{день}29}$ для CSF — от около 2365 до около 6187 нг·день/мл.

[00114] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 10 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

25 (a) среднее значение C_{\max} для CSF — около 176 нг/мл;

(b) значение медианы T_{\max} для CSF — около 14 дня; или

(c) среднее значение $\text{ППК}_{\text{день}29}$ для CSF — около 4276 нг·день/мл.

[00115] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 10 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- 5 (a) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно один день после введения — от около 0,02% до около 0,07%;
- (b) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 14 дней после введения — от около 0,16% до около 0,34%; или
- (c) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 28 дней после введения — от около 0,19% до около 0,40%.

10 **[00116]** В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 10 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно один день после введения — около 0,04%;
- 15 (b) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 14 дней после введения — около 0,24%; или
- (c) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 28 дней после введения — около 0,28%.

20 **[00117]** В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 30 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) C_{\max} для CSF — от около 224 до около 570 нг/мл;
- (b) T_{\max} для CSF — от около 13,1 до около 29,0 дней;
- (c) $\text{ППК}_{\text{день}43}$ для CSF — от около 12 601 до около 18 239 нг·день/мл;
- 25 (d) $\text{ППК}_{\text{день}57}$ для CSF — от около 7880 до около 11 436 нг·день/мл;
- (e) ППК_{last} для CSF — от около 17 027 до около 21 909 нг·день/мл;
- (f) ППК_{last} для CSF — от около 9372 до около 12 146 нг·день/мл;

[00118] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 30 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) среднее значение C_{\max} для CSF — около 397 нг/мл;
- 5 (b) значение медианы T_{\max} для CSF — около 14,1 дня;
- (c) среднее значение $\text{ППК}_{\text{день}43}$ для CSF — около 15 420 нг·день/мл;
- (d) среднее значение $\text{ППК}_{\text{день}57}$ для CSF — около 9658 нг·день/мл;
- (e) среднее значение ППК_{last} для CSF — около 19 468 нг·день/мл; или
- (f) среднее значение ППК_{last} для CSF — около 10 759 нг·день/мл.

10 **[00119]** В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 30 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно один день после введения — от около 0,02% до около 0,07%;
- 15 (b) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 14 дней после введения — от около 0,17% до около 0,51%;
- (c) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 42 дней после введения — от около 0,15% до около 1,12%; или
- (d) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 70 дней после
- 20 введения — от около 0,15% до около 1,28%.

[00120] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 30 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

- (a) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно один день
- 25 после введения — около 0,04%;
- (b) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 14 дней после введения — около 0,30%;
- (c) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 42 дней после введения — около 0,42%; или

(d) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 70 дней после введения — около 0,45%.

[00121] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 60 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

(a) C_{\max} для CSF — от около 637 до около 1585 нг/мл; или

(b) T_{\max} для CSF — от около 6,9 до около 14,1 дня;

[00122] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 60 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

(a) среднее значение C_{\max} для CSF — около 1111 нг/мл; или

(b) значение медианы T_{\max} для CSF — около 11 дней.

[00123] В некоторых вариантах осуществления введение композиции, содержащей около 60 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

(a) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно один день после введения — от около 0,02% до около 0,10%;

(b) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 7 дней после введения — от около 0,09% до около 0,43%; или

(c) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 14 дней после введения — от около 0,17% до около 0,57%.

[00124] В некоторых вариантах осуществления в/в введение композиции, содержащей около 60 мг/кг антитела к тау-белку, позволяет достичь одного или более пунктов из:

(a) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно один день после введения — около 0,05%;

(b) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 7 дней после введения — около 0,20%; или

(c) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 14 дней после введения — около 0,31%.

[00125] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 5 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между каждым введением в примерно 28 дней после первого введения достигают одного или более пунктов из:

- 5 (a) C_{\max} для сыворотки — от около 107 до около 142 мкг/мл;
 (b) T_{\max} для сыворотки — от около 0,04 до около 0,33 дня; или
 (c) ППК₋ для сыворотки — от около 952 до около 1308 мкг·день/мл;

[00126] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 5 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между
 10 каждым введением в примерно 28 дней после первого введения достигают одного или более пунктов из:

- (a) среднее значение C_{\max} для сыворотки — около 125 мкг/мл;
 (b) среднее значение T_{\max} для сыворотки — около 0,05 дня; или
 (c) среднее значение ППК₋ для сыворотки — около 1130 мкг·день/мл;

15 **[00127]** В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 15 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между каждым введением в примерно 28 дней после первого введения достигают одного или более пунктов из:

- (a) C_{\max} для сыворотки — от около 292 до около 426 мкг/мл;
 20 (b) T_{\max} для сыворотки — от около 0,05 до около 0,17 дня; или
 (c) ППК для сыворотки — от около 2656 до около 4316 мкг·день/мл;

[00128] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 15 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между
 25 каждым введением в примерно 28 дней после первого введения достигают одного или более пунктов из:

- (a) среднее значение C_{\max} для сыворотки — около 359 мкг/мл;
 (b) среднее значение T_{\max} для сыворотки — около 0,13 дня; или
 (c) среднее значение ППК_{день0–день28} для сыворотки — около 3486 мкг·день/мл;

[00129] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 30 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между каждым введением в примерно 28 дней после первого введения достигают одного или более пунктов из:

- 5 (a) C_{\max} для сыворотки — от около 604 до около 874 мкг/мл;
(b) T_{\max} для сыворотки — от около 0,06 до около 0,17 дня; или
(c) ППК для сыворотки — от около 5458 до около 8320 мкг·день/мл;

[00130] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 30 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между
10 каждым введением в примерно 28 дней после первого введения достигают одного или более пунктов из:

- (a) среднее значение C_{\max} для сыворотки — около 739 мкг/мл;
(b) среднее значение T_{\max} для сыворотки — около 0,09 дня; или
(c) среднее значение ППК для сыворотки — около 6889 мкг·день/мл;

15 **[00131]** В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 50 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между каждым введением в примерно 28 дней после первого введения достигают одного или более пунктов из:

- (a) C_{\max} для сыворотки — от около 1039 до около 1305 мкг/мл;
20 (b) T_{\max} для сыворотки — от около 0,06 до около 0,33 дня; или
(c) ППК для сыворотки — от около 10 111 до около 11 751 мкг·день/мл;

[00132] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 50 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между
25 каждым введением в примерно 28 дней после первого введения достигают одного или более пунктов из:

- (a) среднее значение C_{\max} для сыворотки — около 1172 мкг/мл;
(b) среднее значение T_{\max} для сыворотки — около 0,17 дня; или
(c) среднее значение ППК для сыворотки — около 10 931 мкг·день/мл;

[00133] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 5 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или более пунктов из:

- 5 (a) C_{\max} для сыворотки — от около 121 до около 173 мкг/мл;
- (b) T_{\max} для сыворотки — от около 0,05 до около 0,33 дня; или
- (c) ППК_{-} для сыворотки — от около 1112 до около 2080 мкг·день/мл;
- (d) ППК_{last} для сыворотки — от около 1641 до около 2965 мкг·день/мл;
- (e) ППК_{∞} для сыворотки — от около 1716 до около 3060 мкг·день/мл;
- 10 (f) $t_{1/2}$ для сыворотки — от около 13 до около 23,6 дня; или
- (g) CL для сыворотки — от около 2,4 до около 4,2 мл/день/кг.

[00134] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 5 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или более пунктов из:

- (a) среднее значение C_{\max} для сыворотки — около 147 мкг/мл;
- (b) медиана T_{\max} для сыворотки — около 0,11 дня; или
- (c) среднее значение ППК_{-} для сыворотки — около 1596 мкг·день/мл;
- (d) среднее значение ППК_{last} для сыворотки — около 2303 мкг·день/мл;
- 20 (e) среднее значение ППК_{∞} для сыворотки — около 2388 мкг·день/мл;
- (f) среднее значение $t_{1/2}$ для сыворотки — около 18,3 дня; или
- (g) CL для сыворотки — около 3,3 мл/день/кг.

[00135] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 5 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или нескольких пунктов из:

- (a) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 21 день после первого введения — от около 0,20% до около 0,44%;

(b) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 42 дня после первого введения — от около 0,20% до около 0,49%; или

(c) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 84 дня после первого введения — от около 0,22% до около 0,72%.

5 **[00136]** В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 5 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или нескольких пунктов из:

10 (a) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 21 день после первого введения — около 0,30%;

(b) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 42 дня после первого введения — около 0,31%; или

(c) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 84 дня после первого введения — около 0,40%.

15 **[00137]** В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 15 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или более пунктов из:

(a) C_{\max} для сыворотки — от около 379 до около 519 мкг/мл;

20 (b) T_{\max} для сыворотки — от около 0,05 до около 0,17 дня; или

(c) ППК для сыворотки — от около 3875 до около 7211 мкг·день/мл;

(d) ППК_{last} для сыворотки — от около 5557 до около 12 157 мкг·день/мл;

(e) ППК_∞ для сыворотки — от около 5577 до около 14 129 мкг·день/мл;

(f) $t_{1/2}$ для сыворотки — от около 19,4 до около 32,8 дня; или

25 (g) CL для сыворотки — от около 2,2 до около 3,6 мл/день/кг.

[00138] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 15 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или более пунктов из:

- (a) среднее значение C_{\max} для сыворотки — около 449 мкг/мл;
- (b) медиана T_{\max} для сыворотки — около 0,17 дня; или
- (c) среднее значение ППК_{-} для сыворотки — около 5543 мкг·день/мл;
- (d) среднее значение ППК_{last} для сыворотки — около 8857 мкг·день/мл;
- 5 (e) среднее значение ППК_{∞} для сыворотки — около 9853 мкг·день/мл;
- (f) среднее значение $t_{1/2}$ для сыворотки — около 26,1 дня; или
- (g) CL для сыворотки — около 2,9 мл/день/кг.

[00139] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 15 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между
10 каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или нескольких пунктов из:

- (a) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 7 дней после первого введения — от около 0,11% до около 0,23%;
- (b) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 14 дней после
15 первого введения — от около 0,08% до около 0,58%;
- (c) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 63 дня после первого введения — от около 0,75% до около 0,54%;
- (d) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 70 дней после первого введения — от около 0,11% до около 0,44%; или
- 20 (e) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 84 дня после первого введения — от около 0,11% до около 0,35%.

[00140] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 15 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между
25 каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или нескольких пунктов из:

- (a) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 7 дней после первого введения — около 0,16%;
- (b) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 14 дней после первого введения — около 0,23%;

- (c) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 63 дня после первого введения — около 0,20%;
- (d) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 70 дней после первого введения — около 0,23%; или
- 5 (e) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 84 дня после первого введения — около 0,20%.

[00141] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 30 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или

10 более пунктов из:

- (a) C_{\max} для сыворотки — от около 657 до около 1187 мкг/мл;
- (b) T_{\max} для сыворотки — от около 0,07 до около 0,17 дня; или
- (c) ППК для сыворотки — от около 7190 до около 11 830 мкг·день/мл;
- (d) ППК_{last} для сыворотки — от около 9673 до около 20 587 мкг·день/мл;
- 15 (e) ППК_∞ для сыворотки — от около 10 034 до около 22 244 мкг·день/мл;
- (f) $t_{1/2}$ для сыворотки — от около 19,9 до около 26,7 дня; или
- (g) CL для сыворотки — от около 2,6 до около 3,9 мл/день/кг.

[00142] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 30 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между

20 каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или более пунктов из:

- (a) среднее значение C_{\max} для сыворотки — около 922 мкг/мл;
- (b) медиана T_{\max} для сыворотки — около 0,17 дня; или
- (c) среднее значение ППК₋ для сыворотки — около 9510 мкг·день/мл;
- 25 (d) среднее значение ППК_{last} для сыворотки — около 15 130 мкг·день/мл;
- (e) среднее значение ППК_∞ для сыворотки — около 16 139 мкг·день/мл;
- (f) среднее значение $t_{1/2}$ для сыворотки — около 23,3 дня; или
- (g) CL для сыворотки — около 3,3 мл/день/кг.

[00143] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 30 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или нескольких пунктов из:

- 5 (a) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 7 день после первого введения — около 0,18%;
- (b) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 14 дня после первого введения — около 0,26%;
- 10 (c) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 63 дня после первого введения — около 0,25%;
- (d) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 70 дней после первого введения — около 0,29%; или
- (e) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 84 дня после первого введения — около 0,33%.

15 **[00144]** В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 50 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или более пунктов из:

- (a) C_{\max} для сыворотки — от около 1146 до около 1550 мкг/мл;
- 20 (b) T_{\max} для сыворотки — от около 0,07 до около 0,17 дня; или
- (c) ППК для сыворотки — от около 14 022 до около 17 222 мкг·день/мл;
- (d) ППК_{last} для сыворотки — от около 22 144 до около 27 486 мкг·день/мл;
- (e) ППК_∞ для сыворотки — от около 23 790 до около 30 366 мкг·день/мл;
- (f) $t_{1/2}$ для сыворотки — от около 24,3 до около 29,9 дня; или
- 25 (g) CL для сыворотки — от около 2,8 до около 3,6 мл/день/кг.

[00145] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 50 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или более пунктов из:

- (a) среднее значение C_{\max} для сыворотки — около 1348 мкг/мл;
- (b) медиана T_{\max} для сыворотки — около 0,07 дня; или
- (c) среднее значение ППК₋ для сыворотки — около 15 622 мкг·день/мл;
- (d) среднее значение ППК_{last} для сыворотки — около 24 815 мкг·день/мл;
- 5 (e) среднее значение ППК_∞ для сыворотки — около 27 078 мкг·день/мл;
- (f) среднее значение $t_{1/2}$ для сыворотки — около 27,1 дня; или
- (g) CL для сыворотки — около 3,2 мл/день/кг.

[00146] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 50 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между
10 каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или нескольких пунктов из:

- (a) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 21 день после первого введения — от около 0,23% до около 0,37%;
- 15 (b) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 42 дней после первого введения — от около 0,22% до около 0,45%; или
- (c) соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 84 дня после первого введения — от около 0,22% до около 0,53%.

[00147] В некоторых вариантах осуществления при трех в/в введениях композиции, содержащей около 50 мг/кг антитела к тау-белку, с перерывами между
20 каждым введением в примерно 28 дней после третьего введения достигают одного или нескольких пунктов из:

- (a) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 21 день после первого введения — около 0,29%;
- 25 (b) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 42 дня после первого введения — около 0,31%; или
- (c) среднее соотношение концентраций в CSF/сыворотке через примерно 84 дня после первого введения — около 0,34%.

ПРИМЕР

[00148] Варианты осуществления настоящего описания могут быть дополнительно охарактеризованы со ссылкой на следующий пример, не имеющий ограничительного характера. Специалистам в данной области будет очевидно, что многие модификации как материалов, так и способов могут быть реализованы на практике без выхода за рамки настоящего описания.

Фармакокинетика и безопасность использования антитела к тау-белку при его применении для лечения людей

[00149] Было проведено рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование, состоящее из двух частей, с введением однократной и многократных возрастающих доз исследование для изучения безопасности и переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики антитела к тау-белку настоящего изобретения у здоровых субъектов и субъектов с болезнью Альцгеймера.

[00150] Антитело к тау-белку, использованное в данном исследовании, представляло собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, содержащее переменную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и переменную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26. Антитело к тау-белку поставлялось в виде стерильной жидкости без консервантов с концентрацией 50 мг/мл антитела в растворе, состоящем из 10 мМ гистидина, 8,5% (масс./об.) сахарозы, 0,04% (масс./об.) полисорбата 20 и 20 мкг/мл ЭДТА при pH = 5,5.

Методика

[00151] Исследование состояло из двух частей с девятью когортами в общей сумме и до восьми субъектов в каждой. Часть 1 включала когорты 1–5, а часть 2 — когорты A, B, D и E.

[00152] Часть 1 представляла собой исследование влияния однократной возрастающей дозы (SAD) на здоровых субъектов для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и иммуногенности антитела к тау-белку после однократного введения возрастающих в/в доз антитела к тау-белку. Однократные возрастающие в/в дозы в диапазоне от 1 до 60 мг/кг антитела к тау-белку или плацебо последовательно вводили когортам здоровых субъектов. Введение доз для каждой когорты в части 1 исследования проводили в течение по меньшей мере двух

дней, причем два субъекта получали дозу в первый день (один получал плацебо, один получал антитело к тау-белку), а шесть субъектов на следующий (-ие) день (дни) (один получал плацебо, пятеро получали антитело к тау-белку). В каждой когорте при последовательном введении субъектам доз каждое введение было отделено
5 промежутком времени по меньшей мере 60 минут от начала каждой инфузии.

[00153] Часть 2 представляла собой исследование влияния многократных возрастающих доз (MAD) для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и иммуногенности антитела к тау-белку после многократного введения возрастающих в/в доз антитела к тау-белку, а также для оценки фармакодинамики у субъектов с
10 продромальной стадией или легкой формой болезни Альцгеймера и у здоровых субъектов. Влияние двух дозировок (5 мг/кг или 50 мг/кг) антитела к тау-белку или плацебо оценивали у здоровых субъектов, и влияние двух дозировок (15 мг/кг или 30 мг/кг) антитела к тау-белку или плацебо оценивали у субъектов с продромальной стадией или с легкой формой болезни Альцгеймера, причем вводили многократные
15 возрастающие в/в дозы в течение периода восьми недель (введение в/в доз происходило в день 1, день 29 и день 57). Если два или более субъектов были доступны для начального введения доз в любой MAD-когорте во 2-й части исследования, проводили сигнальное дозирование (как описано для части 1), при котором одному субъекту вводили плацебо и одному субъекту вводили до того, как другим субъектам вводили
20 дозы.

[00154] Субъекты были включены в исследование в соответствии со следующими критериями включения и исключения.

Общие критерии включения:

- 25 Индекс массы тела (ИМТ) — от 18 до 35 кг/м² включительно (ИМТ = вес/рост²), а также масса тела более 40 кг, но менее 110 кг при скрининге.
- Женщины не должны обладать репродуктивным потенциалом.

Специфические критерии включения для части 2:

- 30 Каждый потенциальный субъект для включения в часть 2 исследования должен соответствовать всем следующим специфическим критериям в дополнение к общим критериям для включения в исследование.

- Общий показатель по шкале клинической оценки деменции 0,5 или 1,0 при скрининге.
 - Должен быть надежный источник информации (например, родственник, партнер, друг).
- 5 Результаты по CSF должны соответствовать патологическому состоянию болезни Альцгеймера.

Общие критерии исключения

- Любой потенциальный субъект, удовлетворяющий любому из следующих критериев, будет исключен из исследования.
- 10 Печеночная или почечная недостаточность в анамнезе или в данный момент; значительные кардиальные, сосудистые, легочные, желудочно-кишечные, эндокринные, неврологические (включая, без ограничений, нейродегенеративные заболевания (за исключением болезни Альцгеймера для части 2 исследования), судорожные расстройства, транзиторные ишемические атаки и т. д.), гематологические (включая нарушения свертывания крови), ревматологические, психиатрические нарушения или нарушения обмена веществ, любое воспалительное заболевание или любое другое заболевание, которое, по мнению исследователя, является причиной для исключения субъекта.
- 15 Соответствующий анамнез или текущее неврологическое заболевание (кроме продромальной стадии болезни Альцгеймера или легкой болезни Альцгеймера для части 2 исследования), которое, по мнению исследователя, может затруднить интерпретацию возможных новых неврологических признаков или симптомов.
- 20 Наличие в анамнезе положительного результата теста на антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) или положительный результат на ВИЧ при скрининге (согласно результатам скрининга).
- 25 Наличие в анамнезе положительного теста на поверхностный антиген гепатита В (HBsAg), или наличие антител к гепатиту С (к вирусу гепатита С (ВГС)), или наличие другого клинически активного заболевания печени, или
- 30

положительный результат тестов на HBsAg или на антитела к ВГС при скрининге (согласно результатам скрининга).

Специфические критерии исключения для части 1

- 5 Количество баллов по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) при скрининге меньше или равно (\leq) 27.

Специфические критерии исключения для части 2

- 10 Доказанные заболевания головного мозга, кроме БА, которые могут объяснить нарушение когнитивных функций (включая, без ограничений, сосудистую энцефалопатию или инсульты, по результатам проведенной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга).

[00155] В части 1 субъектами были здоровые мужчины и женщины в возрасте от 55 до 75 лет включительно. Во части 2 субъектами были мужчины и женщины в возрасте от 55 до 80 лет включительно, в том числе здоровые субъекты и субъекты с продромальной стадией или легкой формой болезни Альцгеймера. По шкале клинической оценки деменции субъекты с болезнью Альцгеймера имели общий показатель 0,5 или 1,0, что соответствует легкому нарушению когнитивных функций (MCI; продромальная стадия болезни Альцгеймера) или легкой форме болезни Альцгеймера соответственно, а также признаки отложения амилоидов и таупатии, о чем свидетельствует аномальный уровень $A\beta_{1-42}$ в CSF и повышенный уровень p181tau в CSF.

15

20

[00156] Субъектов госпитализировали в отделение в день 1, и они находились в стационаре в течение пяти дней/четырёх ночей, когда им вводили первую в/в дозу в части 1, а также в течение 3 дней/2 ночей в стационаре после введения им первой в/в дозы в части 2. В части 2 во все последующие дни введения субъектам доз (день 29 и день 57) субъекты приходили в отделение утром в день в/в введения и уходили по меньшей мере через один час после в/в инфузии по усмотрению исследователя, если не было замечено проблем с безопасностью и были завершены все запланированные на этот визит анализы в рамках исследования. В дни введения субъекты получали исследуемое вмешательство утром по меньшей мере через 30 минут после начала стандартизированного легкого завтрака (< 500 калорий).

25

30

[00157] В части 1 в различных группах лечения вводили дозы 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг и 60 мг/кг. В части 2 исследования в различных группах лечения

вводили дозы 5 мг/кг, 15 мг/кг, 30 мг/кг и 50 мг/кг. В обеих частях плацебо давали в виде 0,9%-го раствора хлорида натрия.

[00158] После введения дозы и после завершения стационарной фазы субъекты в части 1 исследования возвращались в исследовательский центр, совершая регулярные контрольные визиты в течение 13 недель после введения дозы для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики (кровь и CSF), иммуногенности (антитела к лекарственным препаратам) [ADA] и фармакодинамики (биомаркерный ответ; кровь и CSF). Субъекты в части 2 возвращались для последующих введений доз в день 29 и 57, а также совершали регулярные контрольные визиты в течение 13 недель после последней дозы для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики (кровь и CSF), иммуногенности (ADA) и фармакодинамики (биомаркерный ответ; кровь и CSF).

[00159] Чтобы охарактеризовать фармакокинетический профиль антитела к тау-белку и оценить биомаркерный ответ, схемы выборки варьировались в зависимости от когорты и были скоординированы между группами лечения.

[00160] Завершение визита на день 92 (неделя 13) в части 1 и на день 148 (неделя 21) в части 2 означало окончание участия в исследовании, кроме случаев, когда во время этого визита была взята проба CSF. В этом случае субъект совершал дополнительный контрольный визит на день 106 (неделя 15) в части 1 или на день 162 (неделя 23) в части 2.

[00161] Оценки безопасности и переносимости включали основные показатели жизнедеятельности, лабораторные показатели, связанные с безопасностью, МРТ головного мозга, электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях и телеметрию (только в части 1 исследования).

[00162] Пробы крови и CSF собирали посредством однократных люмбальных пункций (LP) (12 мл/пункция) в определенные моменты времени (период скрининга / исходный период и после введения дозы) для оценки периферической и центральной фармакокинетики, иммуногенности (т. е. ADA) и фармакодинамики (общий, свободный и связанный p217+tau, общий тау-белок и/или p181tau) антитела к тау-белку.

[00163] В части 1 у каждого субъекта было собрано пять проб CSF посредством однократной люмбальной пункции: исходная проба, собранная по меньшей мере за две недели до дня 1 после подтверждения соответствия критериям для участия в исследовании, и четыре забора в моменты времени после введения дозы, разделенные

по меньшей мере 12 днями. В части 2 у каждого субъекта было собрано четыре пробы CSF посредством однократной люмбальной пункции: у здоровых субъектов после подтверждения соответствия критериям для участия в исследовании исходная проба была собрана по меньшей мере за две недели до дня 1, а у субъектов с продромальной стадией или легкой формой болезни Альцгеймера первоначальную пробу CSF использовали в период скрининга для подтверждения соответствия критериям для участия в исследовании. Пробы CSF в части 2 также собирали четырежды в моменты времени после введения дозы, разделенные по меньшей мере 12 днями.

[00164] У всех субъектов был взят обязательная отдельная проба крови для фармакогеномного анализа (дезоксирибонуклеиновая кислота [ДНК]). Цель забора фармакогеномной пробы заключалась в сборе ДНК для возможной оценки генетических факторов, которые могут влиять на фармакокинетику, фармакодинамику, безопасность или переносимость антитела к тау-белку, а также на пути, связанные с болезнью Альцгеймера/таупатией.

15 *Результаты*

[00165] Как показано в таблицах 2 и 3, всего в часть 1 было включено 40 субъектов (30 были рандомизированы для получения антитела к тау-белку, 10 рандомизированы для получения плацебо). Из 40 субъектов один субъект выбыл из исследования (по личным причинам), а 39 субъектов завершили прохождение исследования. Всего в часть 2 было включено 29 субъектов (23 были рандомизированы для получения антитела к тау-белку, шестеро были рандомизированы для получения плацебо): 16 здоровых субъектов и 13 с продромальной стадией или легкой формой болезни Альцгеймера. Из 29 субъектов один субъект выбыл из исследования (отказался от прохождения дополнительных процедур), а 28 субъектов завершили прохождение исследования.

Таблица 2. Количество субъектов в части 1 исследования

	Плацебо	Антитело к тау-белку				
		1 мг/кг	3 мг/кг	10 мг/кг	30 мг/кг	60 мг/кг
Анализ ФК	10	5	6	6	6	6
Анализ безопасности	10	6	6	6	6	6

Таблица 3. Количество субъектов в части 2 исследования

	Плацебо		Антитело к тау-белку			
	БА	НР	15 мг/кг (БА)	30 мг/кг (БА)	5 мг/кг (НС)	50 мг/кг (НС)
Анализ ФК	2	4	6	4	6	6
Анализ безопасности	2	4	6	5	6	6

БА = болезнь Альцгеймера

НС = здоровые субъекты

[00166] Результаты оценки фармакокинетики для части 1 исследования представлены в таблицах 4–6 и на Фиг. 1–3. Эти результаты показывают, что после введения однократной в/в дозы антитела к тау-белку медиана T_{max} для сыворотки находилась в диапазоне 0,05–0,25 дня после начала введения при различных дозировках. Среднее значение $t_{1/2}$ в сыворотке находилось в диапазоне 18,1–26,4 дня после в/в введения антитела к тау-белку для пяти когорт. Среднее значение CL в сыворотке находилось в диапазоне 2,58–3,75 мл/день/кг и было сопоставимо для различных дозировок.

[00167] Средние значения C_{max} , $ППК_{last}$ и $ППК_{\infty}$ в сыворотке увеличивались с увеличением доз (см. Фиг. 1 и 3). Средние значения нормированных по дозе (dn) параметров фармакокинетики в сыворотке ($C_{max,dn}$, $ППК_{last,dn}$ и $ППК_{\infty,dn}$) были сравнимы с увеличением дозы, что свидетельствует о том, что антитело к тау-белку демонстрирует пропорциональную зависимость от дозы в сыворотке в исследованном диапазоне доз.

[00168] Средние значения C_{max} , $ППК_{день29}$, $ППК_{день43}$ и $ППК_{день57}$ для CSF увеличивались с увеличением дозировок (см. Фиг. 2 и 3). В целом, средние значения нормированных по дозе C_{max} и $ППК$ для CSF были сопоставимы, а распределения индивидуальных значений перекрывались, что свидетельствует о пропорциональном увеличению дозы увеличению C_{max} и $ППК$ для CSF в исследованном диапазоне доз.

[00169] После в/в введения антитела к тау-белку среднее соотношение показателей CSF/сыворотка в день 2 находилось в диапазоне 0,0345%–0,0535% для всех когорт. Начиная с дня 8, соотношение показателей CSF/сыворотка было сопоставимо для всех последующих дней отбора проб и находилось в диапазоне 0,191%–0,450% для всех когорт.

Таблица 4. Результаты оценки фармакокинетики антитела к тау-белку в сыворотке после введения однократной в/в дозы антитела к тау-белку здоровым субъектам в части 1 исследования

	Дозировки антитела к тау-белку				
	1 мг/кг	3 мг/кг	10 мг/кг	30 мг/кг	60 мг/кг
n	6 ^a	5	6	6 ^b	6 ^b
C_{max}, мкг/мл	24,6 (3,24)	62,7 (9,09)	266 (35,9)	574 (51,0)	1387 (196)
T_{max}, дни	0,11 (0,050–0,50)	0,05 (0,04–0,17)	0,25 (0,05–0,33)	0,17 (0,06–0,50)	0,17 (0,06–0,92)
ППК_{last}, мкг·день/мл	322 (38,9)	819 (134)	3685 (750)	7499 (1578)	17 805 (4355)
ППК_∞, мкг·день/мл	339 (38,5)	849 (144)	4062 (1115)	8314 (1762)	20 447 (3696)
λ_z, 1/день	0,0378 (0,00679)	0,0391 (0,00603)	0,0278 (0,00662)	0,0312 (0,00754)	0,0348 (0,0127)
t_{1/2}, дни	18,9 (3,9)	18,1 (3,0)	26,4 (7,8)	23,1 (4,6)	21,8 (6,8)
CL, мл/день/кг	2,97 (0,294)	3,60 (0,599)	2,58 (0,503)	3,75 (0,834)	3,03 (0,645)
C_{max, dn} мкг/мл/(мг/кг)	24,7 (3,17)	21,0 (3,15)	26,6 (3,59)	19,1 (1,70)	23,1 (3,27)
ППК_{last, dn} мкг·день/мл/(мг/кг)	322 (38,2)	274 (46,2)	369 (75,0)	250 (52,6)	297 (72,6)
ППК_{∞, dn} мкг·день/мл/(мг/кг)	340 (37,9)	284 (49,7)	406 (111)	277 (58,7)	341 (61,6)

Примечание. Фармакокинетические параметры представлены в виде средних значений (SD), за исключением того, что значение T_{max} представлено в виде медианы (диапазона).

5

^a n = 5 для ППК_{last}, ППК_∞, λ_z, t_{1/2}, CL, ППК_{last, dn} и ППК_{∞, dn}

^b n = 5 для ППК_∞, λ_z, t_{1/2}, CL и ППК_{∞, dn}

10 **Таблица 5.** Результаты оценки фармакокинетики антитела к тау-белку в CSF после введения однократной в/в дозы антитела к тау-белку здоровым субъектам в части 1 исследования

	Дозировки антитела к тау-белку				
	1 мг/кг	3 мг/кг	10 мг/кг	30 мг/кг	60 мг/кг
n	5 ^y	5 ^x	5 ^y	6	6
C_{max}, нг/мл	13,4 (4,21)	52,7 (21,1)	176 (65,3)	397 (173)	1111 (474)
T_{max}, дни	14,93 (13,99–15,03)	14,06 (13,94–14,09)	14,00 (13,90–15,01)	14,13 (13,09–28,99)	10,97 (6,91–14,07)
ППК_{день29}, нг·день/мл	296 (87,9)	1104 (442)	4276 ^c (1911)	—	—
ППК_{день43}^a, нг·день/мл	—	1524 ^b (610)	—	15 420 ^d (2819)	—
ППК_{день57}^a, нг·день/мл	437 ^a (178)	—	—	9658 ^d (1778)	—
ППК_{last, s1}, нг·день/мл^e	—	1524 ^b (610)	—	19 468 ^d (2441)	—

ППК_{last, s2}, мкг·день/мл^f	437 ^a (178)	—	—	10 759 ^d (1387)	—
C_{max, dn}, нг/мл/(мг/кг)	13,5 (4,37)	17,6 (7,17)	17,6 (6,53)	13,2 (5,77)	18,5 (7,89)
ППК_{день29, dn}, нг·день/мл/(мг/кг)	297 (91,5)	370 (150)	428 ^c (191)	—	—
ППК_{день43, dn}, нг·день/мл/(мг/кг)	—	510 ^b (207)	—	514 ^d (94,0)	—
ППК_{день57, dn}, нг·день/мл/(мг/кг)	440 ^a (186)	—	—	322 ^d (59,3)	—
ППК_{last, s1, dn}, нг·день/мл/(мг/кг)^e	—	510 ^b (207)	—	649 ^d (81,4)	—
ППК_{last, s2, dn}, нг·день/мл/(мг/кг)^f	440 ^a (186)	—	—	359 ^d (46,2)	—

Примечание. Каждый субъект в когортах было рандомизирован в 1 из 2-х различных схем отбора проб LP. Фармакокинетические параметры представлены в виде средних значений (SD), за исключением того, что значение T_{max} представлено в виде медианы (диапазона).

5 ^a n = 3 для ППК_{день57}, ППК_{last, s2}, ППК_{день57, dn} и ППК_{last, s2, dn}

^b n = 3 для ППК_{день43}, ППК_{last, s1}, ППК_{день43, dn}, ППК_{last, s1, dn}

^c n = 4 для ППК_{день29} и ППК_{день29, dn}

^d n = 3 для ППК_{день43}, ППК_{last, s1}, ППК_{день43, dn}, ППК_{last, s1, dn}, ППК_{день57}, ППК_{last, s2}, ППК_{день57, dn} и ППК_{last, s2, dn}

10 ^e ППК_{last} выборки по схеме 1

^f ППК_{last} выборки по схеме 2

^x Данные одного субъекта были исключены из стандартных результатов из-за отклонения фармакокинетического (ФК) профиля.

15 ^y У одного субъекта в пробе CSF отсутствовали результаты в пределах ожидаемой величины C_{max}. C_{max} и связанные с этой величиной параметры исключены из описательной статистики

20 **Таблица 6.** Соотношение концентраций (CSF : сыворотка) антитела к тау-белку после введения однократной в/в дозы антитела к тау-белку у здоровых субъектов из части 1 исследования

	Дозировки антитела к тау-белку				
	1 мг/кг	3 мг/кг	10 мг/кг	30 мг/кг	60 мг/кг
n	6 ^a	5 ^b	6 ^c	6 ^d	3
C_{день2, CSF/сыворотка} (%)	0,0345 (0,0205– 0,0581)	0,0426 (0,0243– 0,0748)	0,0390 (0,0244– 0,0624)	0,0416 (0,0253– 0,0683)	0,0535 (0,0298– 0,0961)
C_{день8, CSF/сыворотка} (%)	—	—	—	—	0,199 (0,0920– 0,431)
C_{день15, CSF/сыворотка} (%)	0,191 (0,115– 0,319)	0,281 (0,186– 0,425)	0,240 (0,169– 0,339)	0,296 (0,172– 0,510)	0,314 (0,175–0,565)

С_{день29}, CSF/сыворотка (%)	0,191 (0,126– 0,289)	0,301 (0,226– 0,400)	0,278 (0,195– 0,397)	—	—
С_{день43}, CSF/сыворотка (%)	—	0,368 (0,169– 0,802)	—	0,418 (0,156–1,12)	—
С_{день57}, CSF/сыворотка (%)	0,217 (0,0640– 0,738)	—	—	—	—
С_{день71}, CSF/сыворотка (%)	—	—	—	0,450 (0,158–1,28)	—

Примечание. Соотношения CSF : сыворотка представлены в виде среднего геометрического (95% доверительный интервал).

^a n = 5 для С_{день15}, CSF/сыворотка, С_{день29}, CSF/сыворотка, и n = 3 для С_{день57}, CSF/сыворотка

^b n = 3 для С_{день43}, CSF/сыворотка

^c n = 5 для С_{день15}, CSF/сыворотка и n = 4 для С_{день29}, CSF/сыворотка

^d n = 4 для С_{день15}, CSF/сыворотка и n = 3 для С_{день43}, CSF/сыворотка и С_{день71}, CSF/сыворотка

[00170] Результаты оценки фармакокинетики для части 2 исследования

представлены в таблицах 7 и 8 и на Фиг. 4–7. Эти результаты показывают, что после

10 введения первой в/в дозы антитела к тау-белку медиана T_{max} для сыворотки находилась

в диапазоне 0,05–0,17 дня после начала введения. Средние значения C_{max} и ППК_т в

сыворотке увеличивались с увеличением дозировок (см. Фиг. 4 и 7). Средние значения

нормированных по дозе фармакокинетических параметров для сыворотки ($C_{max, dn}$ и

ППК_{т, dn}) были сопоставимы с увеличением дозировок и между здоровыми субъектами и

15 субъектами с болезнью Альцгеймера, что позволяет предположить, что антитело к тау-

белку демонстрирует пропорциональную зависимость от дозы в сыворотке в пределах

диапазона доз как у здоровых субъектов, так и у субъектов с болезнью Альцгеймера;

также эти средние значения были схожими с результатами, наблюдаемыми в части 1.

[00171] После введения многократных в/в доз антитела к тау-белку медиана T_{max}

20 для сыворотки находилась в диапазоне 0,07–0,17 дня после начала введения третьей в/в

дозы (см. Фиг. 5 и 7), что по существу соответствовало результатам при отборе проб в

конце проведения инфузии, и что согласовывается с первой дозой.

[00172] Среднее значение $t_{1/2}$ для сыворотки находилось в диапазоне 18,3–27,1

дня после третьего в/в введения антитела к тау-белку. Среднее значение CL для

25 сыворотки находилось в диапазоне 2,87–3,34 мл/день/кг и было сопоставимо для

четырех когорт и сходно с результатами в части 1. Среднее значение V_{ss} для сыворотки

находилось в диапазоне 81,4–101 мл/кг и было сопоставимо для четырех когорт.

[00173] Среднее соотношение значений C_{\max} для сыворотки после первой и третьей дозы находилось в диапазоне 1,15–1,26 и было сопоставимо для всех когорт. Среднее соотношение значений ППК_t для сыворотки после первой и третьей дозы находилось в диапазоне 1,39 до 1,59 мкг·день/мл и было сопоставимо для всех когорт.

5 **[00174]** После многократных в/в введений антитела к тау-белку среднее геометрическое и 95% ДИ соотношения CSF/сыворотка находились в диапазоне от 0,164% (0,119–0,225%) до 0,401% (0,224–0,717%) для всех когорт во всех случаях отбора проб и были сопоставимы для всех когорт и во всех случаях отбора проб. На 10 день 85 среднее геометрическое соотношения CSF/сыворотка было немного выше у когорт здоровых субъектов по сравнению с когортами субъектов с болезнью Альцгеймера (когорты дозировок 15 мг/кг и 30 мг/кг).

Таблица 7. Результаты оценки фармакокинетики антитела к тау-белку в сыворотке после введения первой и третьей в/в дозы антитела к тау-белку здоровым субъектам в 15 части 2 исследования

	Дозировки антитела к тау-белку			
	15 мг/кг (БА)	30 мг/кг (БА)	5 мг/кг (НС)	50 мг/кг (НС)
День 1 (первая доза)				
N	6	5 ^a	6	6
C_{\max} , мкг/мл	359 (66,4)	739 (135)	125 (17,1)	1172 (133)
T_{\max} , дни	0,13 (0,05–0,17)	0,09 (0,06–0,17)	0,05 (0,04–0,33)	0,17 (0,06–0,33)
ППК_t , мкг·день/мл	3486 (830)	6889 (1431)	1130 (178)	10931 (820)
$C_{\max, \text{dn}}$, мкг/мл/(мг/кг)	23,9 (4,43)	24,8 (4,66)	25,1 (3,42)	23,4 (2,66)
$\text{ППК}_{t, \text{dn}}$, мкг·день/мл/(мг/кг)	232 (55,3)	231 (50,1)	226 (35,7)	219 (16,4)
День 57 (третья доза)				
N	6	4	6	6
C_{\max} , мкг/мл	449 (69,9)	922 (265)	147 (26,0)	1348 (202)
T_{\max} , дни	0,17 (0,05–0,17)	0,17 (0,07–0,17)	0,11 (0,05–0,33)	0,07 (0,07–0,17)
ППК_t , мкг·день/мл	5543 (1668)	9510 (2320)	1596 (484)	15 622 (1600)
ППK_{last} , мкг·день/мл	8857 (3300)	15 130 (5457)	2303 (662)	24 815 (2671)
ППK_{∞} , мкг·день/мл	9853 (4276)	16 139 (6105)	2388 (672)	27 078 (3288)
λ_z , 1/день	0,0283 (0,00830)	0,0304 (0,00515)	0,0408 (0,0125)	0,0258 (0,00294)
$t_{1/2}$, дни	26,1 (6,7)	23,3 (3,4)	18,3 (5,3)	27,1 (2,8)
CL, мл/день/кг	2,87 (0,670)	3,27 (0,660)	3,34 (0,846)	3,23 (0,345)
V_{ss} , мл/кг	91,0 (13,3)	89,2 (20,5)	81,4 (23,7)	101 (20,0)
$R_{C_{\max}}$, день57/ день1	1,26 (0,134)	1,26 (0,137)	1,17 (0,113)	1,15 (0,120)
$R_{\text{ППK}}$, день57/ день1	1,59 (0,268)	1,39 (0,190)	1,40 (0,270)	1,43 (0,0963)

$C_{\max, \text{dn}}$ мкг/мл/(мг/кг)	29,9 (4,66)	30,7 (8,83)	29,4 (5,20)	27,0 (4,05)
ППК _{т, dn} мкг·день/мл/(мг/кг)	370 (111)	317 (77,3)	319 (96,7)	312 (32,0)
ППК _{last, dn} мкг·день/мл/(мг/кг)	590 (220)	504 (182)	461 (132)	496 (53,4)
ППК _{∞, dn} мкг·день/мл/(мг/кг)	657 (285)	538 (204)	478 (134)	542 (65,8)

Примечание. Фармакокинетические параметры представлены в виде средних значений (SD), за исключением того, что значение T_{\max} представлено в виде медианы (диапазона).

БА = болезнь Альцгеймера; HS = здоровые субъекты.

5 ^a n = 4 для ППК и ППК_{т, dn}

Таблица 8. Соотношение концентраций (CSF : сыворотка) антитела к тау-белку после введения многократных в/в доз антитела к тау-белку у здоровых субъектов из части 2 исследования

	Дозировки антитела к тау-белку			
	15 мг/кг (БА)	30 мг/кг (БА)	5 мг/кг (HS)	50 мг/кг (HS)
N	6	3	2 ^a	6
$C_{\text{день}8}$, CSF/сыворотка (%)	—	0,164 (0,119–0,225)	0,179; 0,124	—
$C_{\text{день}15}$, CSF/сыворотка (%)	—	0,225 (0,0889–0,571)	0,263; 0,476	—
$C_{\text{день}22}$, CSF/сыворотка (%)	0,299 (0,205–0,434)	—	—	0,291 (0,232–0,366)
$C_{\text{день}43}$, CSF/сыворотка (%)	0,311 (0,200–0,485)	—	—	0,314 (0,220–0,448)
$C_{\text{день}64}$, CSF/сыворотка (%)	—	0,201 (0,0752–0,537)	0,253; 0,233	—
$C_{\text{день}71}$, CSF/сыворотка (%)	—	0,228 (0,119–0,435)	0,287; 1,13	—
$C_{\text{день}85}$, CSF/сыворотка (%)	0,401 (0,224–0,717)	0,200 (0,116–0,348)	0,333; 0,414	0,339 (0,220–0,524)

10 Примечание. Соотношения CSF : сыворотка представлены в виде среднего геометрического (95% доверительный интервал).

БА = болезнь Альцгеймера; HS = здоровые субъекты.

Отношения концентрации тау-белка в CSF к соответствующей концентрации антитела к тау-белку в сыворотке в день X ($C_{\text{день}X}$, CSF/сыворотка)

15 ^a n = 2, поэтому среднее соотношение не приводится, но представлены индивидуальные значения для БА-субъектов, которые получали дозу 30 мг/кг.

[00175] Результаты оценки фармакодинамики в исследовании представлены на Фиг. 8–15. Результаты показывают, что наблюдалось дозозависимое снижение

20 уровня свободного и общего p217+tau в CSF у субъектов как в части 1, так и в части 2.

Максимальное снижение наблюдалось в части 1 через восемь дней после введения дозы,

причем уровень начинал восстанавливаться, но не возвращался к исходным уровням через 56 дней после введения дозы. При ежемесячном введении доз в части 2 не наблюдалось восстановления уровня p217+tau в CSF в течение по меньшей мере 85 дней (через 28 дней после последней дозы), что свидетельствует о стойком

5 максимальном воздействии антитела к тау-белку.

[00176] В части 1 уровень общего p217+tau через 14 дней после введения дозы в процентах от исходного уровня составлял 105% для групп плацебо и 54%, 42%, 30%, 32% и 29% для групп, получавших антитело к тау-белку в дозах 1 мг/кг, 3 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг и 60 мг/кг соответственно (см. Фиг. 9). В части 2 у здоровых субъектов

10 уровень общего p217+tau на 71-й или 85-й день в процентах от исходного уровня составлял 110% для групп плацебо, 42% для групп, получавших дозу 5 мг/кг, и 31% для групп, получавших дозу 50 мг/кг; а у субъектов с болезнью Альцгеймера уровень составлял 98% для групп плацебо, 29% для групп, получавших дозу 15 мг/кг, и 18% для групп, получавших дозу 30 мг/кг (см. Фиг. 11).

15 **[00177]** Никаких изменений уровня общего тау-белка или p181tau не наблюдалось у здоровых субъектов в частях 1 или 2, в то время как у субъектов с болезнью Альцгеймера наблюдалось снижение уровня как общего тау-белка, так и p181tau (см. Фиг. 12 и 13). У здоровых субъектов уровень общего тау-белка на день 71 или 85 в процентах от исходного уровня составлял 107% для групп плацебо, 99% для

20 групп, получавших дозу 5 мг/кг, и 98% для групп, получавших дозу 50 мг/кг; а у субъектов с болезнью Альцгеймера уровень составлял 99% для групп плацебо, 96% для групп, получавших дозу 15 мг/кг, и 78% для групп, получавших дозу 30 мг/кг (см. Фиг. 12). У здоровых субъектов уровень p181tau на день 71 или 85 в процентах от

25 исходного уровня составлял 99% для групп плацебо, 99% для групп, получавших дозу 5 мг/кг, и 101% для групп, получавших дозу 50 мг/кг. а у субъектов с болезнью Альцгеймера уровень составлял 94% для групп плацебо, 96% для групп, получавших дозу 15 мг/кг, и 77% для групп, получавших дозу 30 мг/кг (см. Фиг. 13). Снижение уровня общего тау-белка и p181tau у субъектов с болезнью Альцгеймера, но не у

30 здоровых субъектов может быть связано с более высоким процентом всех видов тау-белка, содержащих p217+, у субъектов с болезнью Альцгеймера (10–35%) по сравнению со здоровыми субъектами (3–8%).

[00178] Наблюдалась корреляция ($r^2 = 0,654$ и $0,601$) между процентом тау-белков, которые содержат p217+, и величиной снижения общего тау-белка или p181tau,

что указывает на очевидное сильное влияние на p217+tau при измерениях уровня общего тау-белка и p181tau у субъектов с болезнью Альцгеймера (см. Фиг. 14 и 15).

[00179] Среди 53 субъектов, получавших антитело к тау-белку (в частях 1 и 2), у 11 субъектов (восемь субъектов в части 1 и три субъекта в части 2) в результате лечения наблюдалось возникновение ADA. Шесть субъектов имели пиковый титр 22,5, два субъекта имели пиковый титр 45, один субъект имел пиковый титр 180, и два субъекта имели пиковый титр 360. В когортах субъектов с болезнью Альцгеймера не было зарегистрировано случаев возникновения ADA в результате лечения. Количество субъектов с наличием титров было выше в более поздние моменты времени, а также в более поздние моменты времени были обнаружены более высокие титры.

[00180] Во время исследования не было зарегистрировано случаев смерти и досрочного прекращения из-за связанных с лечением нежелательных явлений (TEAE). Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у двух субъектов: в части 1 у здорового субъекта, получавшего плацебо, развился постпункционный синдром / появилось подозрение на постспинальную головную боль и гипертензию; и в части 2 у субъекта с болезнью Альцгеймера, получавшего дозу 15 мг/кг антитела к тау-белку, возникло почечное новообразование, хотя это нежелательное явление не считалось связанным с лечением антителом к тау-белку.

[00181] Все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, были включены в группу для анализа безопасности. В части 1 исследования 24 (80%) из 30 субъектов, получавших лечение антителом к тау-белку, сообщали об одном или более нежелательных явлениях (AE); 50% субъектов, получавших лечение с дозой 1 мг/кг, 66,7% субъектов, получавших лечение с дозой 3 мг/кг, 100% субъектов, получавших лечение с дозой 10 мг/кг, 83,3% субъектов, получавших лечение с дозой 30 мг/кг, и 100% субъектов, получавших лечение с дозой 60 мг/кг. Из десяти субъектов, получавших плацебо, восемь (80%) сообщали об одном или более AE.

[00182] В части 1 исследования TEAE, о котором чаще всего сообщали (> 20% субъектов) представлял собой постпункционный синдром у субъектов, получавших дозу 1 мг/кг антитела к тау-белку; постпункционный синдром, гиперхолестеринемия, головную боль, тошноту и приливы жара у субъектов, получавших дозу 10 мг/кг антитела к тау-белку; повышение уровня печеночных ферментов у субъектов, получавших дозу 30 мг/кг антитела к тау-белку; головную боль, гиперхолестеринемия, постпункционный синдром, боли во время процедур, мышечные спазмы и боль в шее у

субъектов, получавших дозу 60 мг/кг антитела к тау-белку; головную боль и боль в спине у субъектов, получавших плацебо. О ТЕАЕ не сообщали более одного субъекта из тех, кто получал дозу 3 мг/кг антитела к тау-белку.

5 **[00183]** В части 2 исследования 20 (87%) из 23 субъектов, получавших лечение антителом к тау-белку, сообщали об одном или более АЕ; 66,7% субъектов, получавших лечение с дозой 5 мг/кг, 83,3% субъектов, получавших лечение с дозой 15 мг/кг, 100% субъектов, получавших лечение с дозой 30 мг/кг, и 100% субъектов, получавших лечение с дозой 50 мг/кг. Из шести субъектов, получавших плацебо, пятеро (83,3%) сообщали об одном или более АЕ.

10 **[00184]** В части 2 исследования ТЕАЕ, о котором чаще всего сообщали (> 20% субъектов) представлял собой боль в спине и головную боль у субъектов, получавших дозу 15 мг/кг антитела к тау-белку; головную боль и постпункционный синдром у субъектов, получавших дозу 50 мг/кг антитела к тау-белку; и головную боль и утомляемость у субъектов, получавших плацебо. О ТЕАЕ не сообщали более одного субъекта из тех, кто получал дозу 5 или 30 мг/кг антитела к тау-белку.

15 **[00185]** Никаких клинически значимых отклонений не наблюдалось ни в одном из лабораторных показателей, параметров показателей жизнедеятельности или результатов МРТ головного мозга.

ССЫЛКИ

- Abhinandan KR and Martin ACR. Analysis and improvements to Kabat and structurally correct numbering of antibody variable domains. *Mol. Immunol.* 45: 3832-3839 (2008).
- 5 Almagro JC. Identification of differences in the specificity-determining residues of antibodies that recognize antigens of different size: implications for the rational design of antibody repertoires. *J. Mol. Recognit.* 17: 132-143 (2004).
- Alonso A, *et al.* Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 98: 6923-6928 (2001).
- 10 Asuni AA, *et al.* Immunotherapy targeting pathological tau conformers in a tangle mouse model reduces brain pathology with associated functional improvements. *J. Neurosci.* 27: 9115-9129 (2007).
- Bierer LM, *et al.* Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 52: 81-88 (1995).
- 15 Boutajangout A, *et al.* Passive immunization targeting pathological phospho-tau protein in a mouse model reduces functional decline and clears tau aggregates from the brain. *J. Neurochem.* 118: 658-667 (2011).
- Braak H and Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82: 239-259 (1991).
- Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacol. Bull.* 24: 637-639 (1988).
- 20 Brunden KR, *et al.* Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nat. Rev. Drug Discov.* 8: 783-793 (2009).
- Butner KA and Kirschner MW. Tau protein binds to microtubules through a flexible array of distributed weak sites. *J. Cell. Biol.* 115: 717-730 (1991).
- 25 Chothia C. and Lesk M. Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins. *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (1987).
- Delacourte A. The molecular parameters of tau pathology. Tau as a killer and a witness. *Adv. Эксп. Med. Biol.* 487: 5-19 (2001).
- Dubois B, *et al.* Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 13: 614-629 (2014).
- 30 Dubois B, *et al.* Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement.* 12: 292-323 (2016).
- Fishwild DM, *et al.* High-avidity human IgG kappa monoclonal antibodies from a novel strain of minilocus transgenic mice. *Nat. Biotechnol.* 14: 845-51 (1996).
- 35 Friedhoff P, *et al.* Structure of tau protein and assembly into paired helical filaments. *Biochim. Biophys. Acta.* 1502: 122-132 (2000).
- Goedert M, *et al.* Neurofibrillary tangles and beta-amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1: 441-447 (1991).
- Hanger DP, *et al.* Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. *Trends Mol. Med.* 15: 112-119 (2009).
- 40 Jack Jr. JR, *et al.* NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 14: 535-562 (2018).

- Knappik A., *et al.* Fully synthetic human combinatorial antibody libraries (HuCAL) based on modular consensus frameworks and CDRs randomized with trinucleotides. *J. Mol. Biol.* 296: 57-86 (2000).
- 5 Köhler G and Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature.* 256: 495-497 (1975).
- Krebs B, *et al.* High-throughput generation and engineering of recombinant human antibodies. *J. Immunol. Methods.* 254: 67-84 (2001).
- Lefranc MP, *et al.* IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains. *Dev. Comp. Immunol.* 27: 55-77 (2003).
- 10 Lonberg N, *et al.* Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications. *Nature.* 368: 856-859 (1994).
- Martin ACR. *Antibody Engineering.* Kontermann R and Dubel S eds., Springer-Verlag, Berlin, 2: 33-51 (2010).
- 15 Mendez MJ, *et al.* Functional transplant of megabase human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice. *Nat. Genet.* 15: 146-56 (1997).
- Remington's Pharmaceutical Sciences.* Osol A and Hoover JE eds., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (15th ed. 1980).
- Schroeder SK, *et al.* Tau-directed immunotherapy: a promising strategy for treating Alzheimer's disease and other tauopathies. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 11: 9-25 (2016).
- 20 Shi L, *et al.* De novo selection of high-affinity antibodies from synthetic fab libraries displayed on phage as pIX fusion proteins. *J. Mol. Biol.* 397: 385-396 (2010).
- Sigurdsson EM. Tau immunotherapy. *Neurodegener. Dis.* 16: 34-38 (2016).
- 25 Wu TT and Kabat E. An analysis of the sequences of the variable regions of Bence Jones proteins and myeloma light chains and their implications for antibody complementarity. *J. Exp. Med.* 132: 211-250 (1970).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ снижения уровня общего p217+tau в спинномозговой жидкости у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и моноклональное антитело в количестве от около 1 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу,

причем моноклональное антитело содержит определяющую комплементарность область (CDR) 1 переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, CDR1 переменной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 переменной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 переменной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

2. Способ снижения уровня свободного p217+tau в спинномозговой жидкости у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и моноклональное антитело в количестве от около 1 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу,

причем моноклональное антитело содержит определяющую комплементарность область (CDR) 1 переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 переменной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, CDR1 переменной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 переменной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 переменной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

3. Способ снижения уровня общего тау-белка в спинномозговой жидкости у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и моноклональное антитело в количестве от около 1 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу,

5 причем моноклональное антитело содержит определяющую комплементарность область (CDR) 1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10 3, CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

15 4. Способ снижения уровня p181tau в спинномозговой жидкости у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и моноклональное антитело в количестве от около 1 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу,

20 причем моноклональное антитело содержит определяющую комплементарность область (CDR) 1 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 вариабельной области тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25 3, CDR1 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 вариабельной области легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

30 5. Способ по любому из пп. 1–4, в котором моноклональное антитело содержит CDR1 вариабельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную

последовательность SEQ ID NO: 1, CDR2 варибельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, CDR3 варибельной области тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3, CDR1 варибельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13, CDR2 варибельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 14, и CDR3 варибельной области легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15.

6. Способ по любому из пп. 1–5, в котором моноклональное антитело содержит варибельную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и варибельную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26.

7. Способ по любому из пп. 1–6, в котором моноклональное антитело содержит варибельную область тяжелой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25, и варибельную область легкой цепи, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 26.

8. Способ по любому из пп. 1–7, в котором моноклональное антитело содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

9. Способ по любому из пп. 1–8, в котором моноклональное антитело содержит тяжелую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27, и легкую цепь, имеющую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28.

10. Способ по любому из пп. 1–9, в котором композиция дополнительно содержит гистидин, сахарозу, полисорбат 20 и этилендиаминтетрауксусную кислоту.

11. Способ по любому из пп. 1–10, в котором композиция имеет рН около 5–6.

12. Способ по любому из пп. 1–11, включающий введение субъекту композиции, содержащей моноклональное антитело в количестве от около 10 мг/кг до около 40 мг/кг на дозу.

13. Способ по любому из пп. 1–11, включающий введение субъекту композиции, содержащей моноклональное антитело в количестве от около 20 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу.

14. Способ по любому из пп. 1–11, включающий введение субъекту композиции, содержащей моноклональное антитело в количестве от около 40 мг/кг до около 60 мг/кг на дозу.

15. Способ по любому из пп. 1–11, включающий введение субъекту композиции, содержащей моноклональное антитело в количестве около 1 мг/кг, 3 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг, 55 мг/кг, 60 мг/кг или любое промежуточное значение на дозу.

16. Способ по любому из пп. 1–15, в котором композицию вводят путем внутривенной инфузии.

17. Способ по любому из пп. 1–16, в котором композицию вводят в более чем одной дозе.

18. Способ по п. 17, в котором введение каждой дозы отделено периодом около 4 недель.

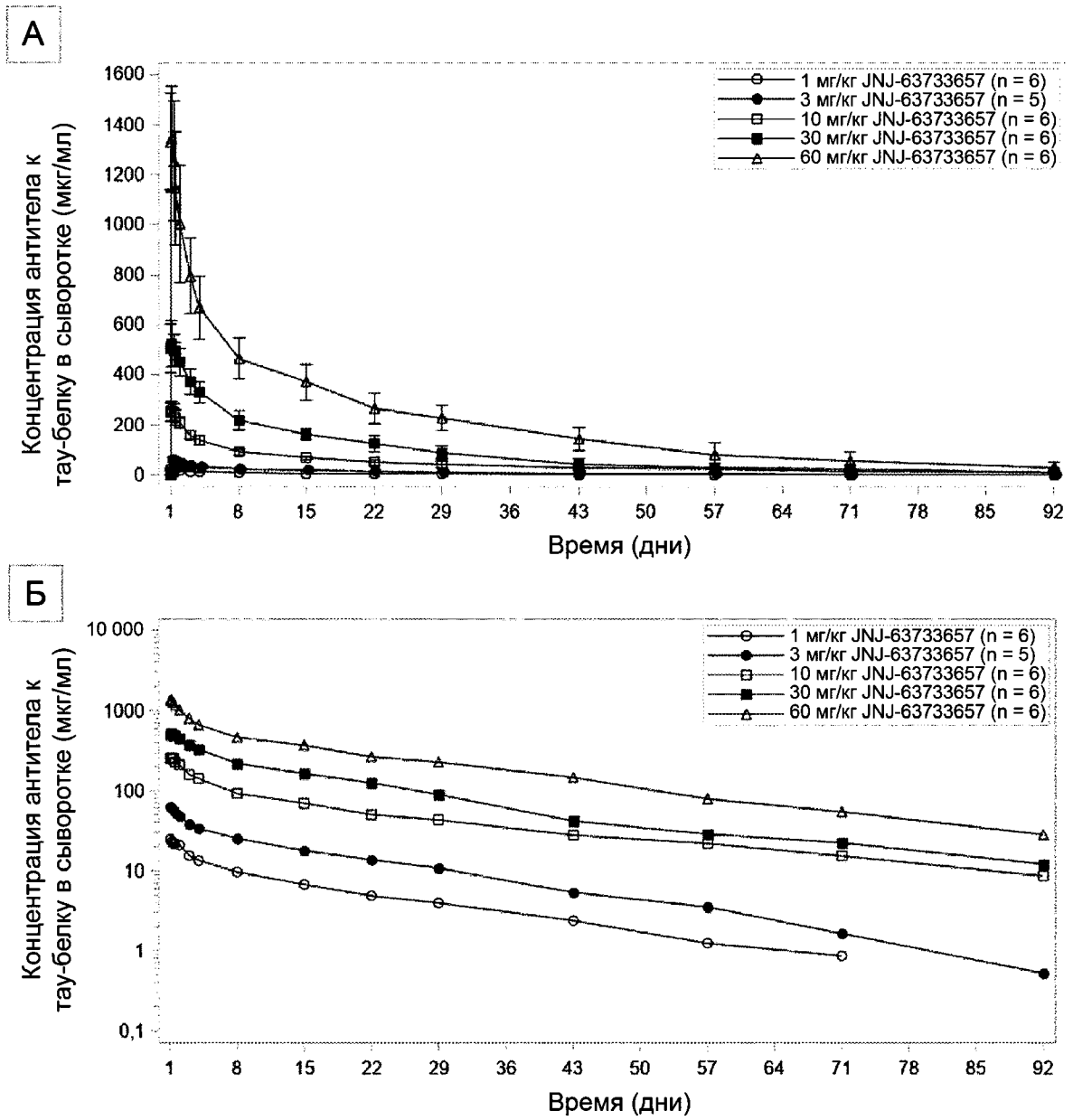
19. Способ по любому из пп. 1–18, в котором при введении моноклонального антитела медиана T_{\max} для моноклонального антитела в сыворотке составляет от около 0,05 дня до около 0,25 дня после введения.

5 20. Способ по любому из пп. 1–19, в котором при введении моноклонального антитела медиана $T_{1/2}$ для моноклонального антитела в сыворотке составляет от около 18 дней до около 27 дней после введения.

10 21. Способ по любому из пп. 1–20, в котором субъект нуждается в лечении болезни Альцгеймера.

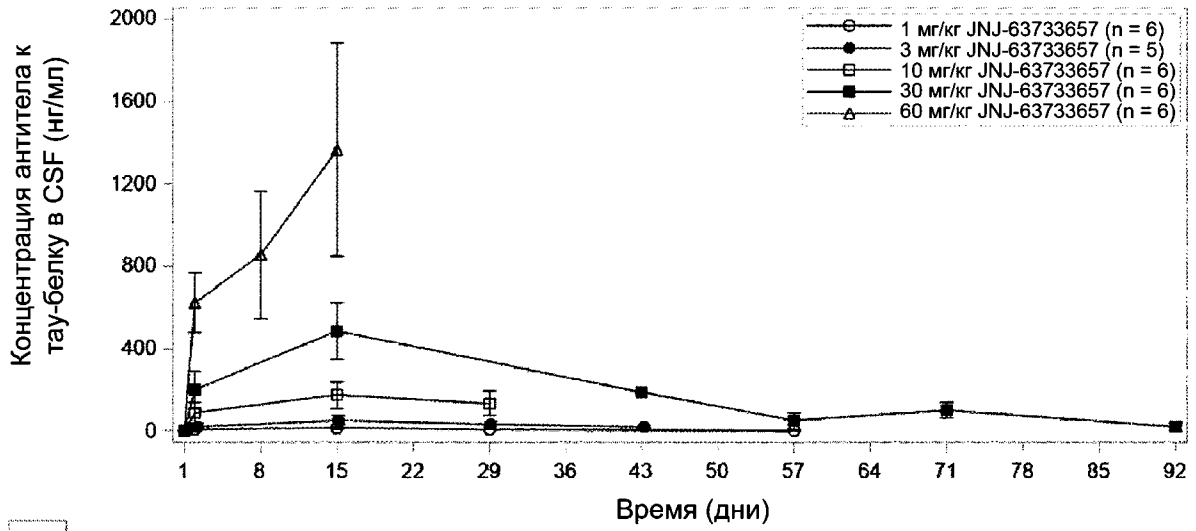
22. Способ по п. 21, в котором субъект нуждается в лечении ранней стадии болезни Альцгеймера, легкого нарушения когнитивных функций (MCI) вследствие болезни Альцгеймера или болезни Альцгеймера легкой или средней степени тяжести.

15

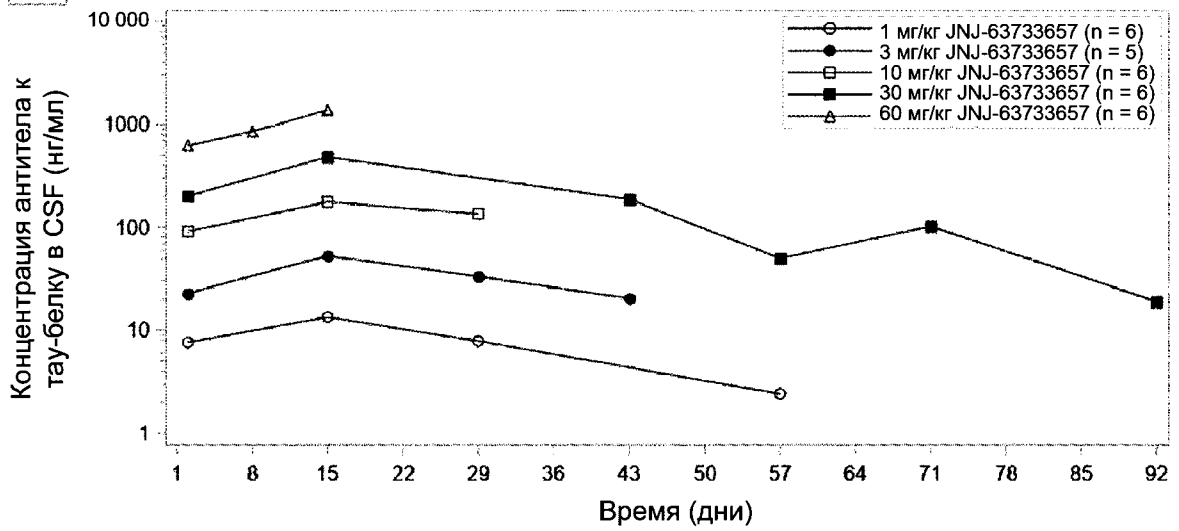


Фиг. 1

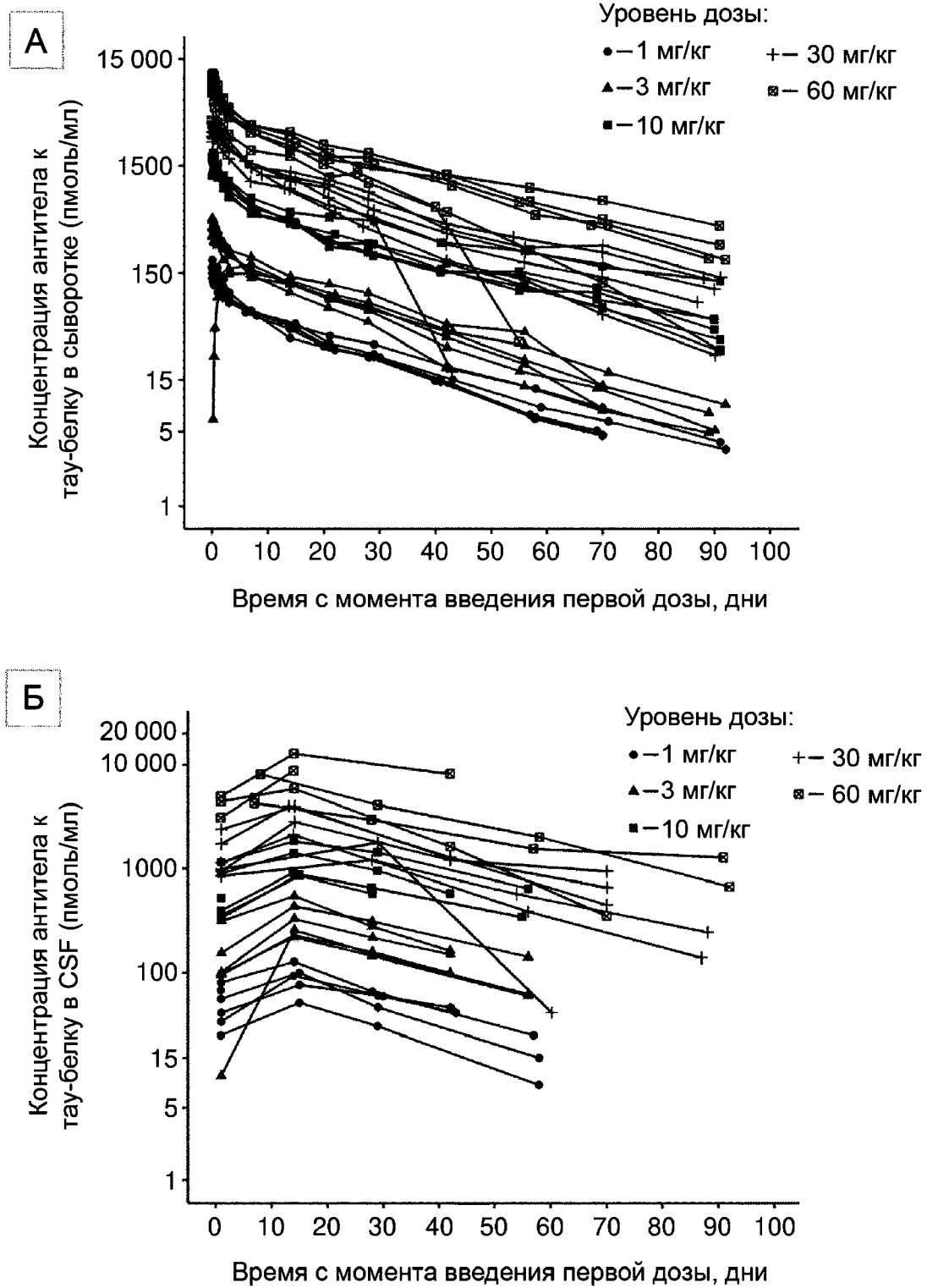
А



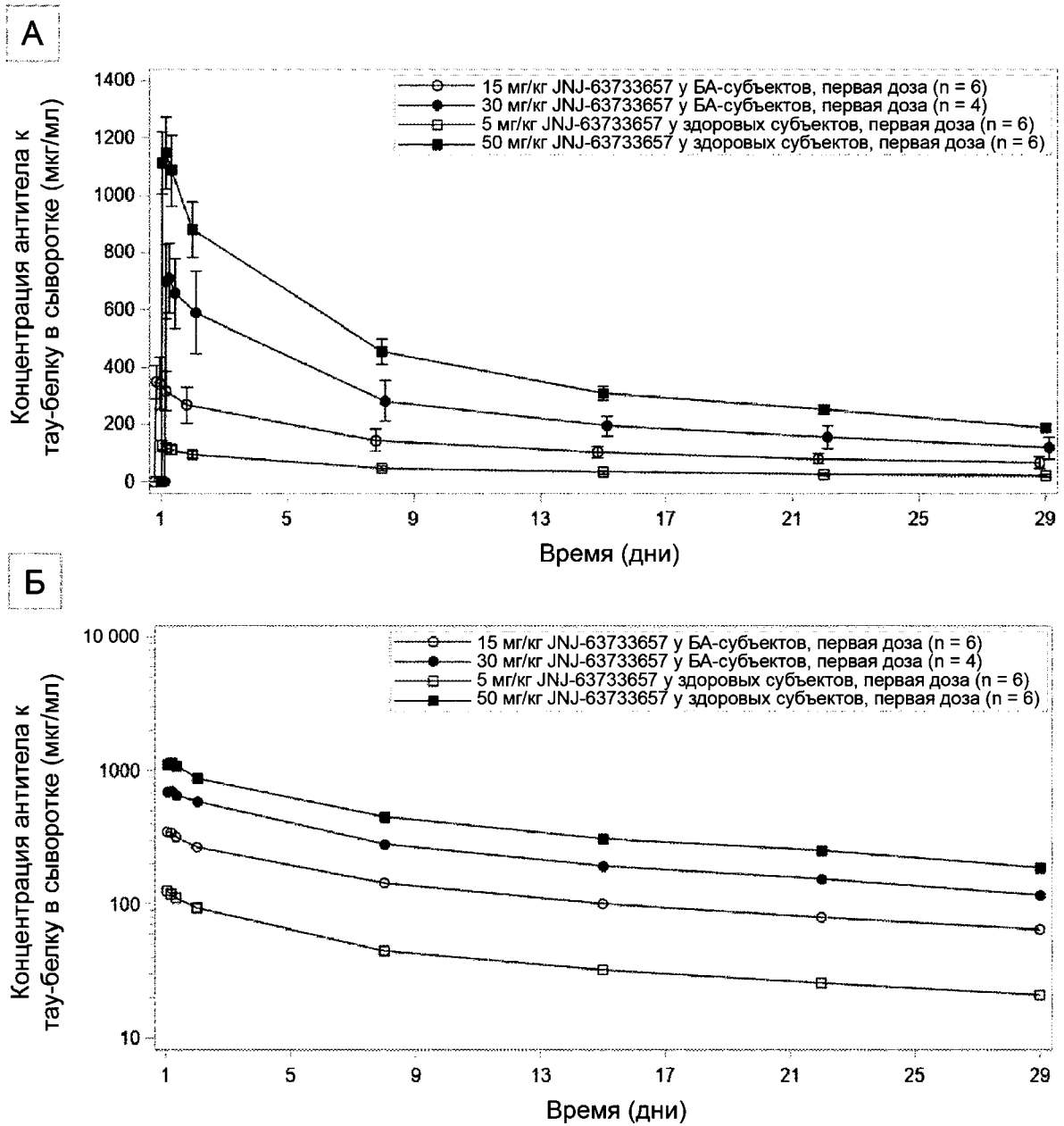
Б



Фиг. 2

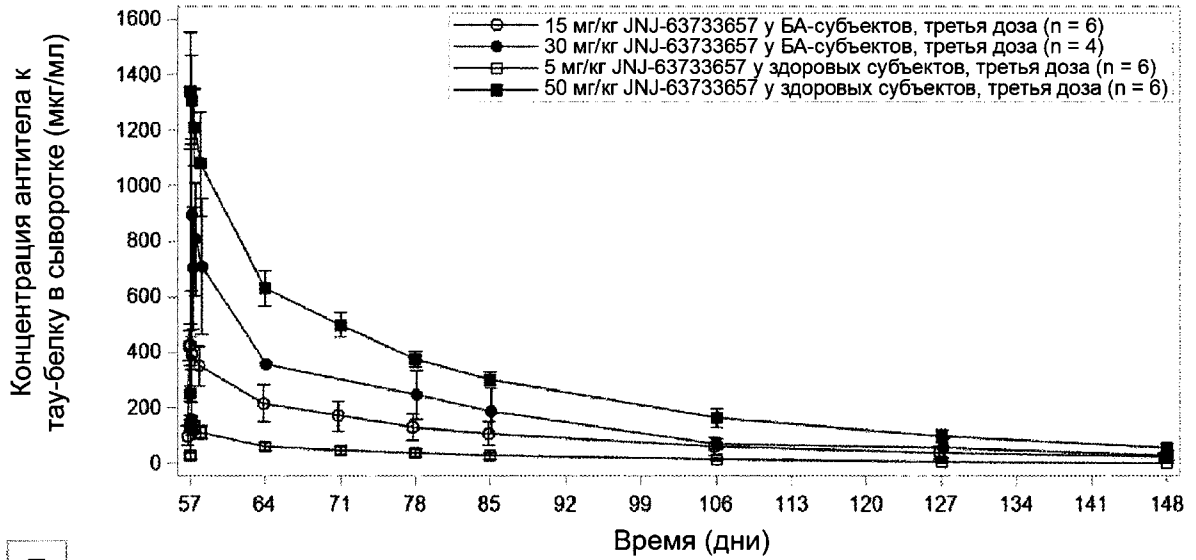


Фиг. 3

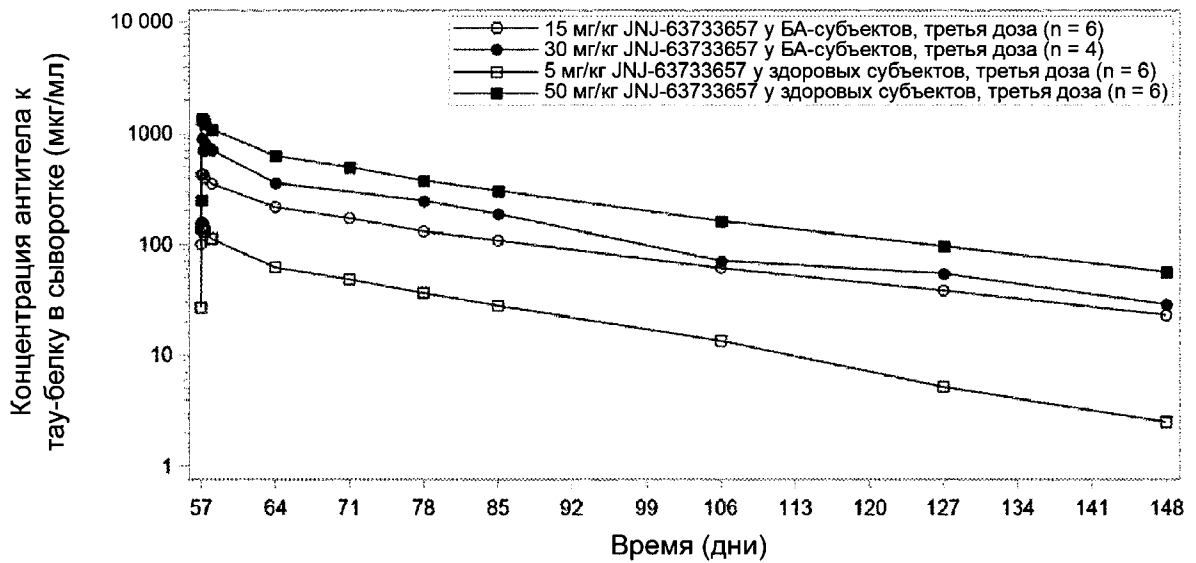


Фиг. 4

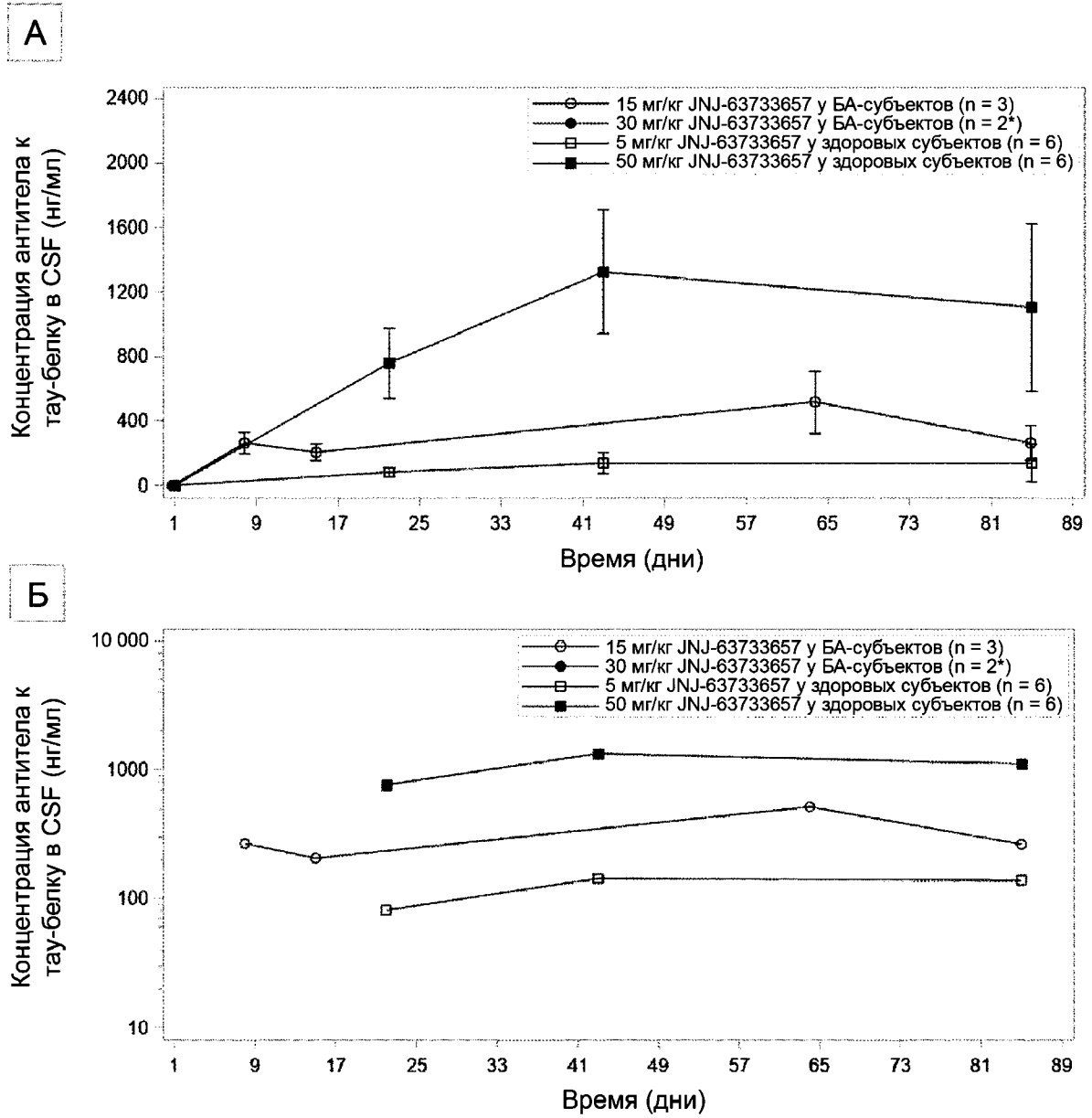
А



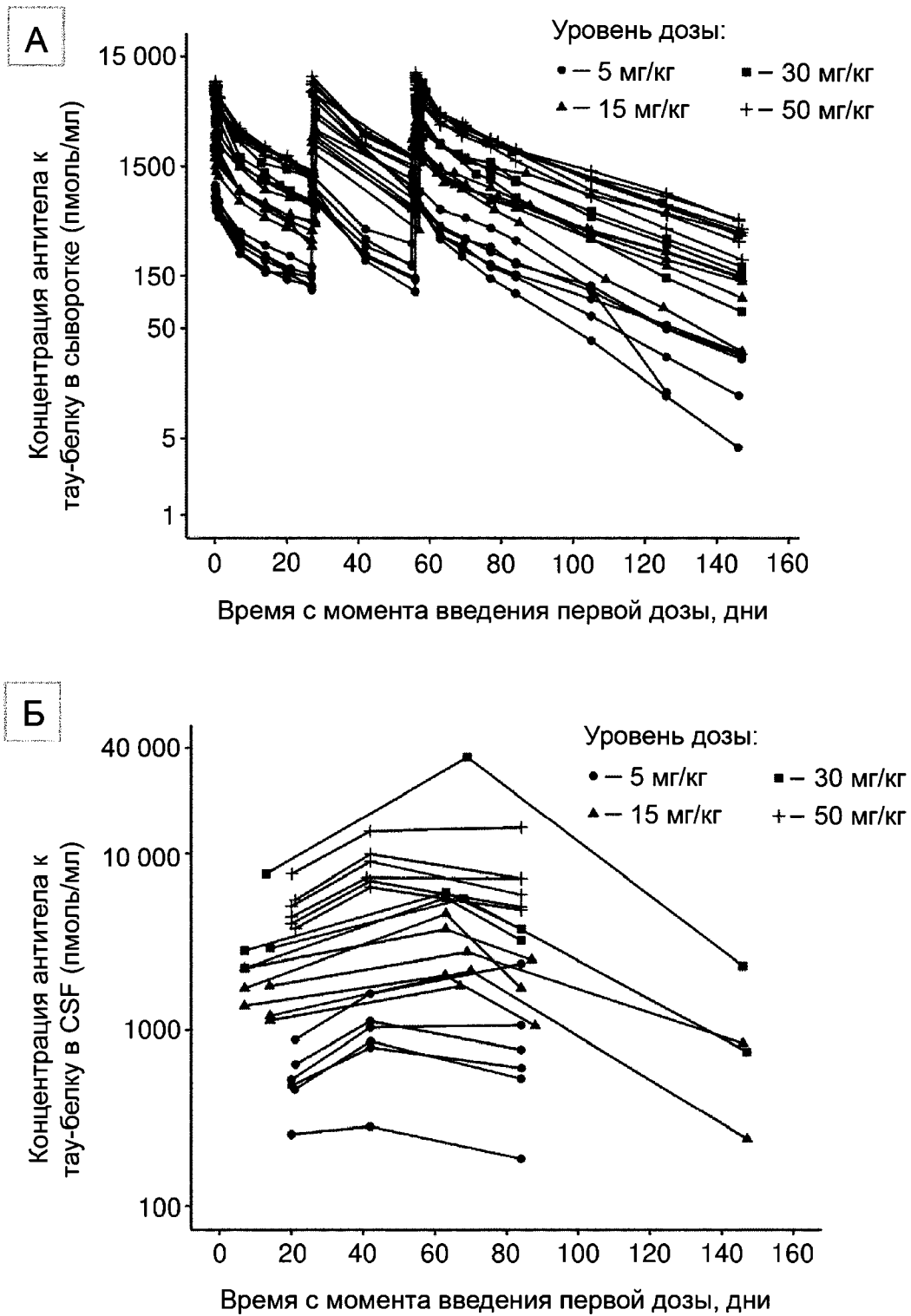
Б



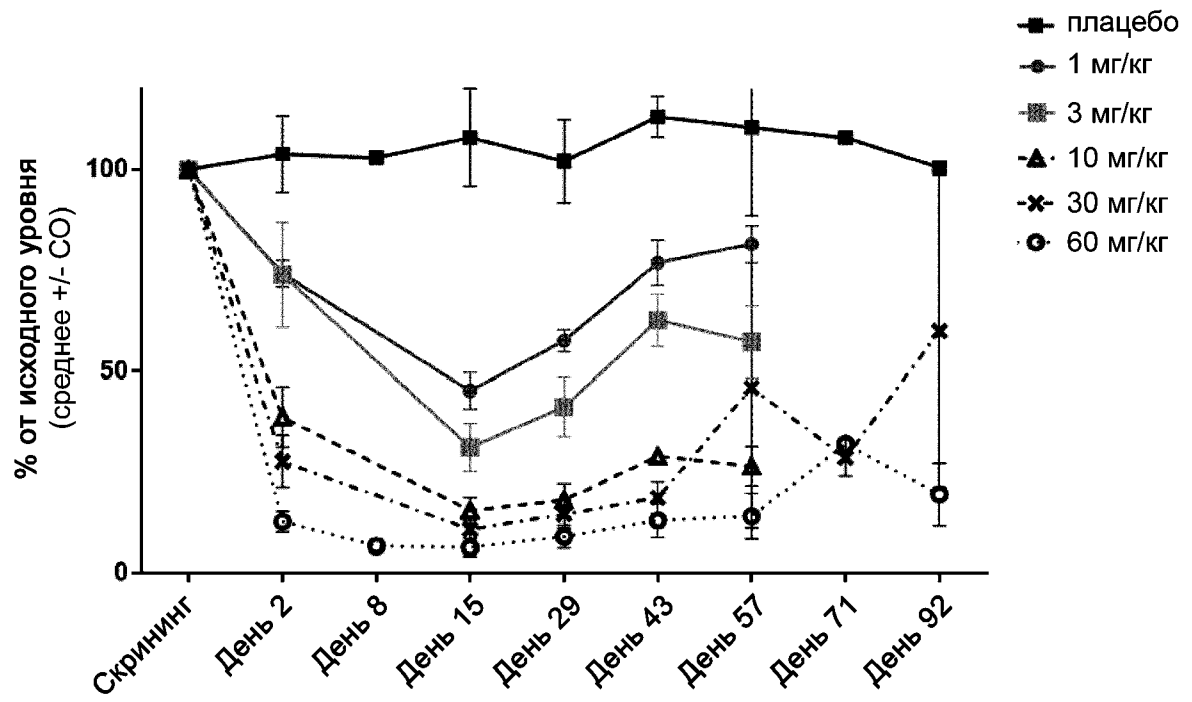
Фиг. 5



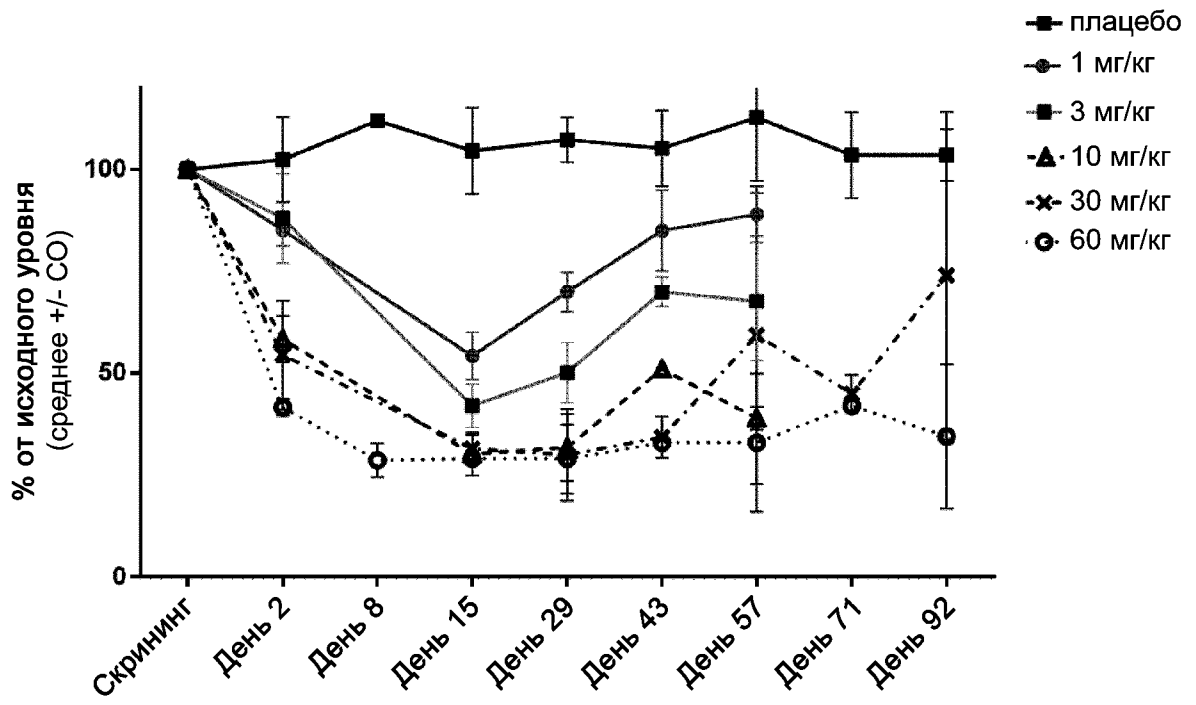
Фиг. 6



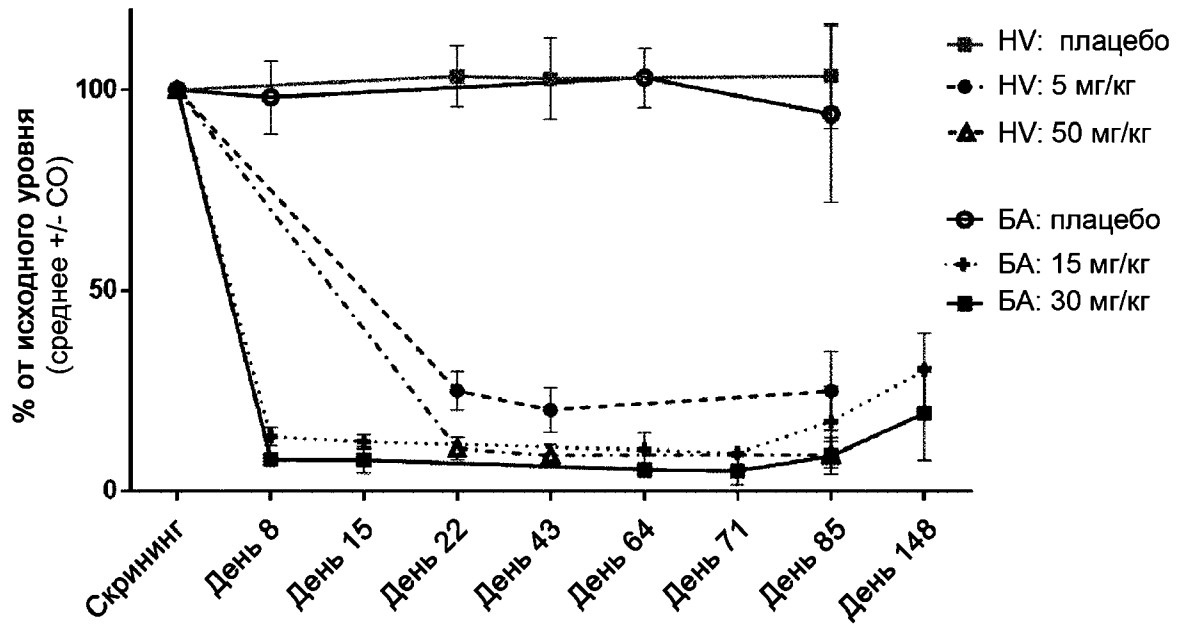
Фиг. 7



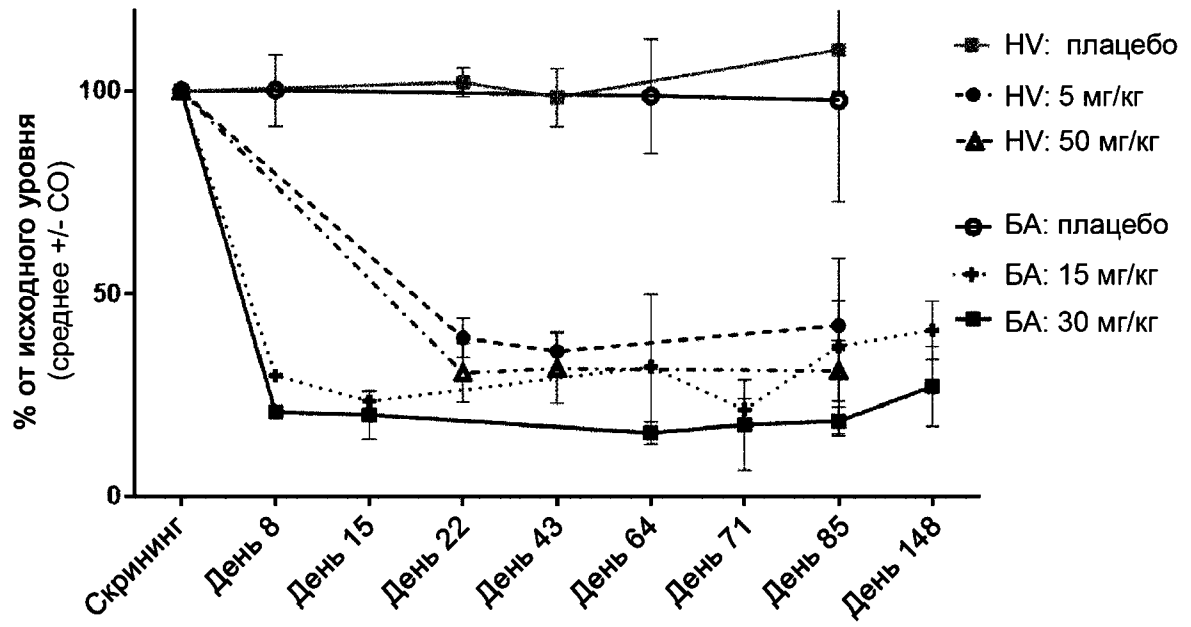
ФИГ. 8



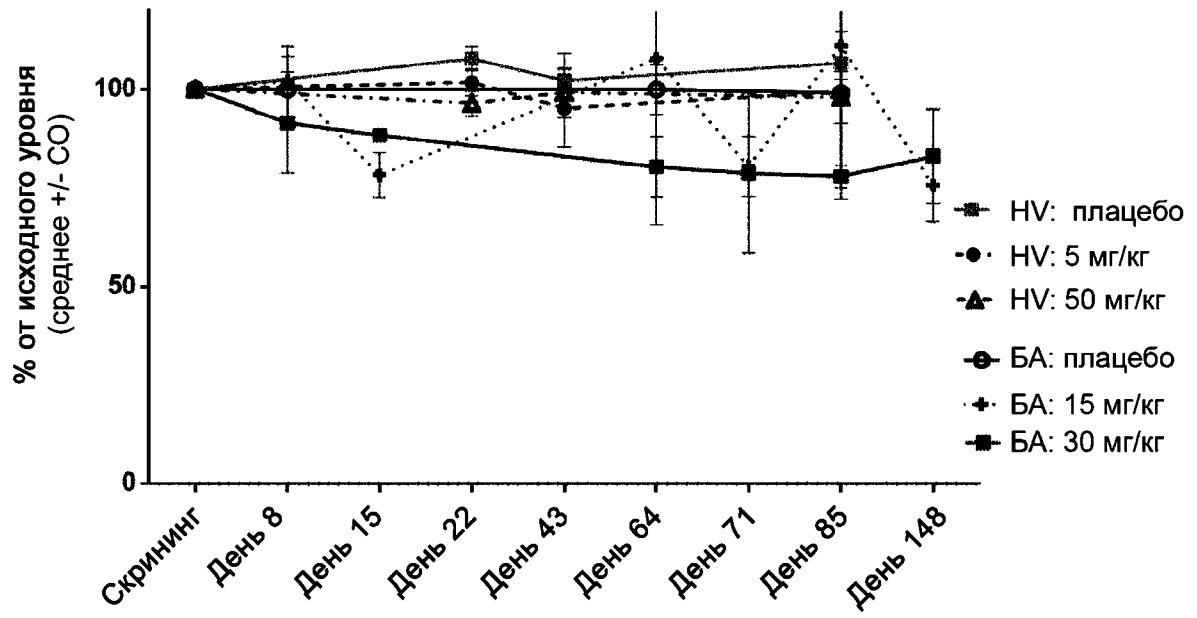
Фиг. 9



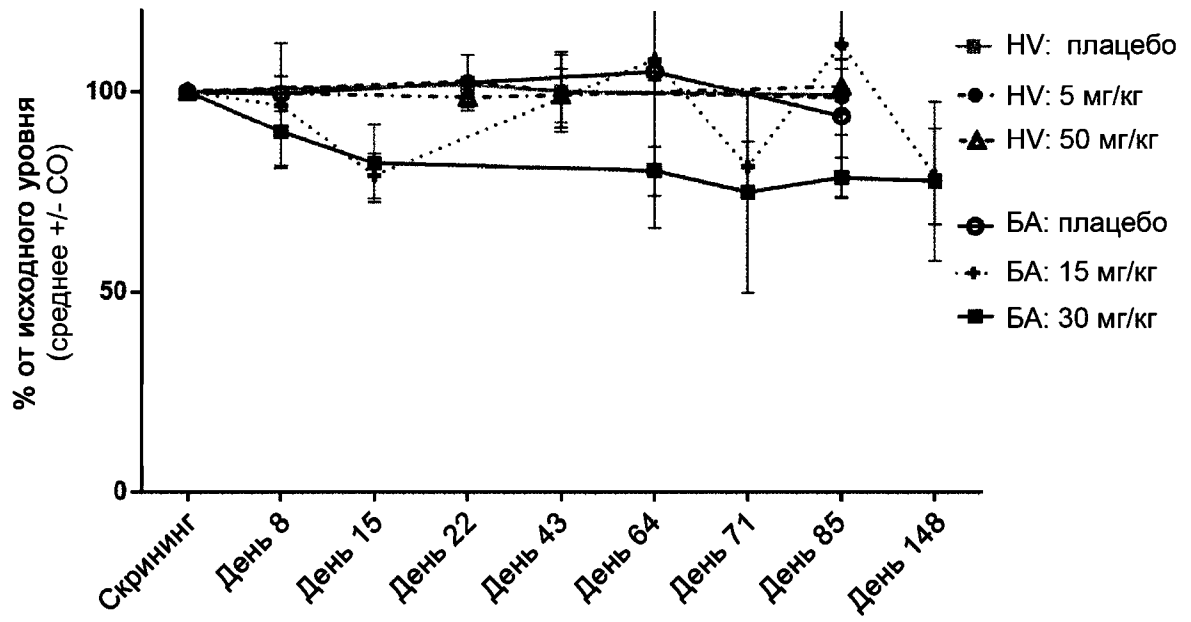
Фиг. 10



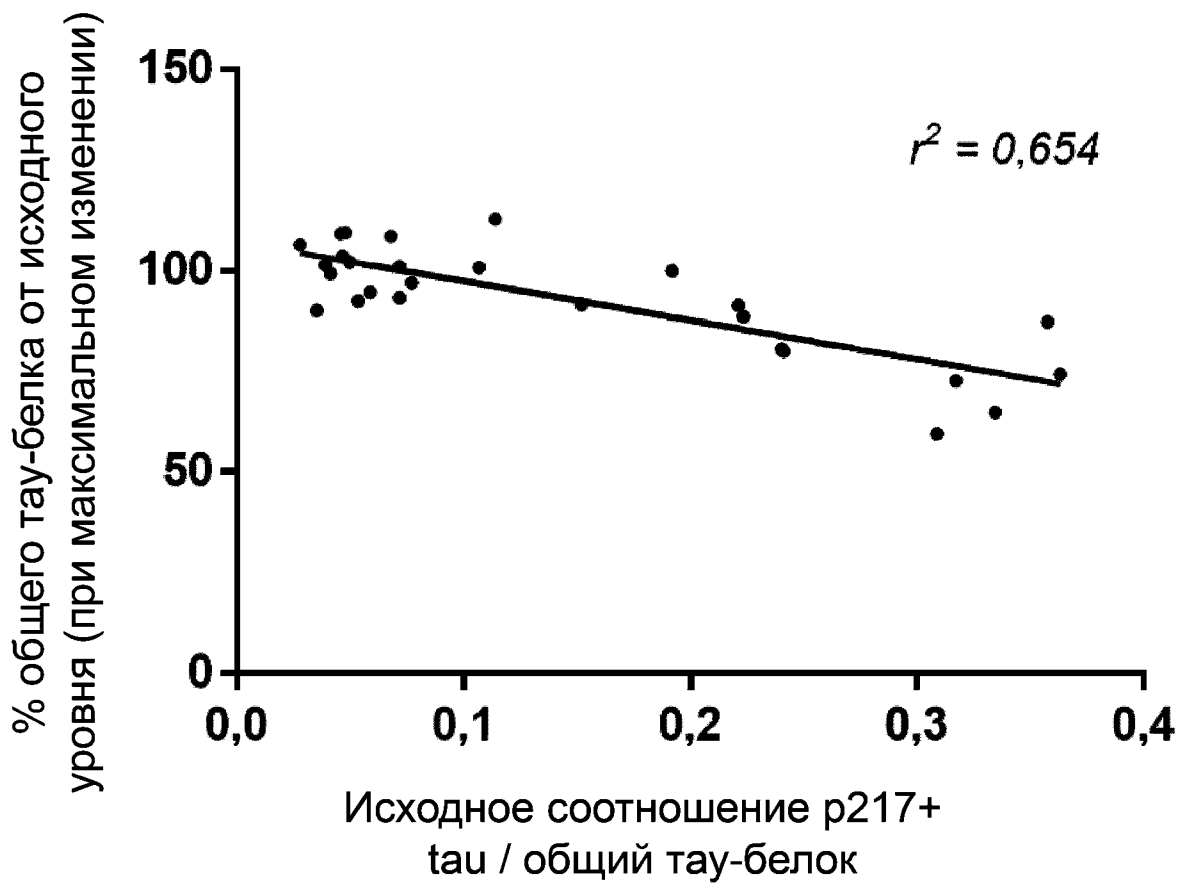
Фиг. 11



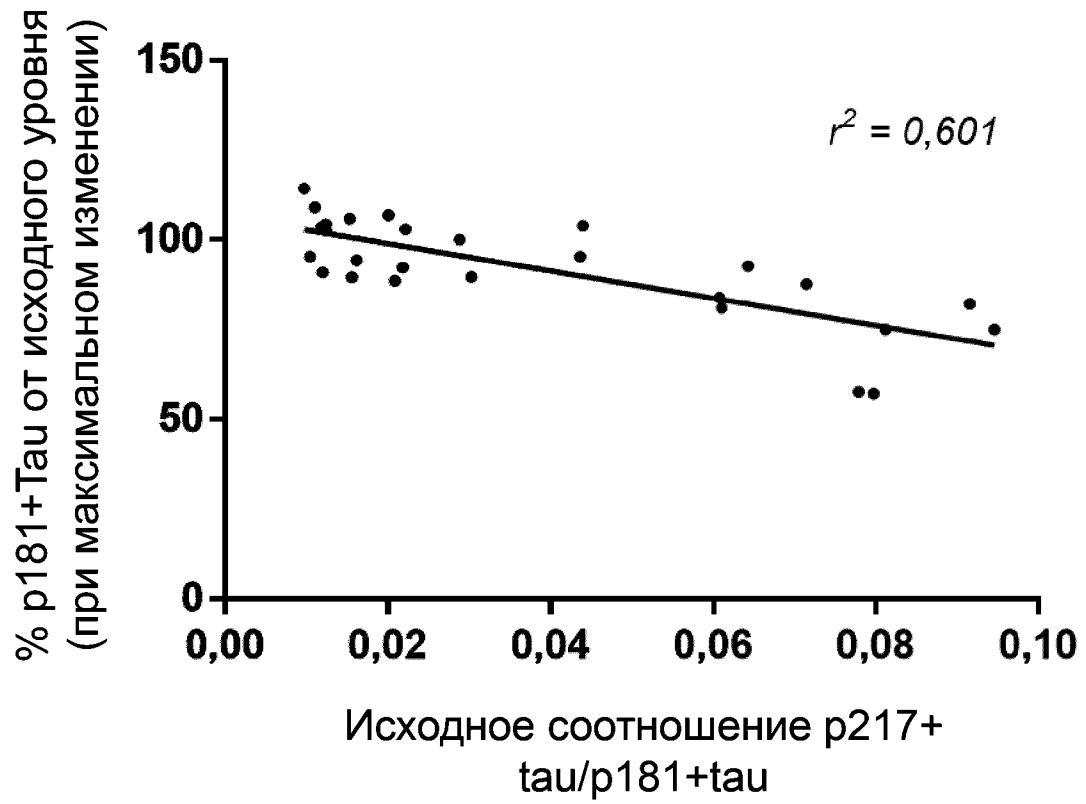
Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15