



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020003572-6 A2



(22) Data do Depósito: 22/08/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 25/08/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ANTICORPOS ANTI-BETA-AMILOIDE

(51) Int. Cl.: A61K 39/395; C07K 16/18.

(30) Prioridade Unionista: 22/08/2017 US 62/548,583.

(71) Depositante(es): BIOGEN MA INC..

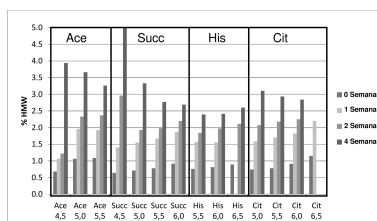
(72) Inventor(es): STEVEN ANDREW LANTZ; KAPIL GUPTA; SHANTANU SULE; ADNAN ZUNIC.

(86) Pedido PCT: PCT US2018047508 de 22/08/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/040612 de 28/02/2019

(85) Data da Fase Nacional: 20/02/2020

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas contendo anticorpos anti-beta-amiloide (A β) ou seus fragmentos de ligação a A β . Essas composições farmacêuticas são úteis no tratamento do acúmulo ou deposição anormal de A β no sistema nervoso central, comprometimento cognitivo leve e distúrbios associados ao A β , como a doença de Alzheimer.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ANTICORPOS ANTI-BETA-AMILOIDE**".

Referência Cruzada ao Pedido Relacionado

[0001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade ao Pedido Provisório U.S. Nº 62/548.583, depositado em 22 de agosto de 2017, cujo conteúdo está incorporado por referência neste documento na sua totalidade.

Campo

[0002] O presente pedido refere-se geralmente a composições farmacêuticas compreendendo anticorpos anti-beta-amiloide ($A\beta$) e usos destes.

Fundamentos

[0003] O $A\beta$ é um peptídeo gerado a partir do metabolismo da proteína precursora amiloide (APP). Existem várias aloformas peptídicas $A\beta$ (por exemplo, $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$). Estes peptídeos monoméricos têm uma tendência variável para se agregarem em dímeros e oligômeros de ordem superior. Através de um processo de fibrilogênese, os oligômeros solúveis podem transitar para depósitos insolúveis com uma estrutura plissada β . Esses depósitos também são referidos como placas amiloides e são compostos predominantemente por amiloide fibrilar (Hampel et al., *Exp Neurol.*, 223 (2): 334-46 (2010); Gregory e Halliday, *Neurotox Res.*, 7 (1- 2): 29-41 (2005)). As formas solúveis e fibrilares de $A\beta$ parecem contribuir para o processo da doença em distúrbios caracterizados pela deposição de $A\beta$, como a doença de Alzheimer (DA) (Meyer-Luehmann, *J Neurosci.*, 29 (40): 12636-40 (2009); Hock, *Dialogues Clin Neurosci.*, 5 (1): 27-33 (2003); Selkoe, *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 3 (7). pii: a004457 (2011)).

[0004] Os pacientes com AD que apresentam altos níveis séricos

de anticorpos anti-A β que reconhecem placas amiloides apresentam taxas mais lentas de declínio cognitivo e incapacidade em comparação com pacientes que não têm anticorpos anti-A β . Além disso, os pacientes que desenvolvem títulos altos de anticorpos anti-A β apresentam número reduzido de placas A β cerebrais e melhor desempenho cognitivo avaliado após acompanhamento a longo prazo. Esses dados clínicos sugerem que pacientes com AD tratados com anticorpos anti-A β em um paradigma de imunoterapia passiva provavelmente apresentam comprometimento cognitivo reduzido, menor densidade de depósitos de A β no cérebro e taxas reduzidas de deterioração cognitiva.

[0005] O anticorpo anti-A β , B1B037, é um anticorpo totalmente humano que compreende uma cadeia pesada de IgG1 humana glicosilada e uma cadeia leve capa humana. O B1B037 expresso de forma recombinante liga-se com alta afinidade aparente a agregados de alto peso molecular, presumivelmente fibrilas, de A β humano. Por imuno-histoquímica, B1B037 mostra uma ligação de alta afinidade a placas A β no cérebro humano com AD e em tecidos cerebrais derivados de camundongos transgênicos que expressam APP. A afinidade e especificidade de B1B037 para agregados de alto peso molecular de A β humano foi confirmada por imunoprecipitação, imunotransferência e imuno-histoquímica. Em camundongos transgênicos Tg2576 com AD, o tratamento com B1B037 resulta em níveis mensuráveis de fármacos no cérebro, avaliados pelo ELISA. Após a administração de B1B037 em camundongos Tg2576, a imunorreatividade para B1B037 foi observada em associação com depósitos de parênquima cerebral e depósitos amiloides vasculares, sugerindo que o B1B037 entra no parênquima cerebral e se liga ao seu alvo. Acredita-se que anticorpos anti-A β administrados sistemicamente, como B1B037, entram no cérebro, ligam-se a depósitos de A β e desencadeiam sua depuração a partir do cérebro por mecanismos dependentes do receptor Fc. A hipótese de que a remoção de A β

mediada por anticorpos do cérebro diminui a carga de A β , impedindo assim a disfunção neuronal, retardando a progressão da patologia e reduzindo a taxa de declínio cognitivo na AD.

Sumário

[0006] Esta descrição se refere, em parte, a composições farmacêuticas contendo anticorpo anti-A β ou fragmentos de ligação a A β destas e seu uso no tratamento de acúmulo anormal ou deposição de A β no sistema nervoso central, comprometimento cognitivo leve e distúrbios associados a A β , como doença de Alzheimer.

[0007] Em um aspecto, a descrição apresenta uma composição farmacêutica compreendendo um anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste e cloridrato de arginina (Arg.HCl).

[0008] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste compreende um domínio variável da cadeia pesada da imunoglobulina (VH) e um domínio variável da cadeia leve da imunoglobulina (VL), o VH e o VL compreendendo as CDRs de B1B037. Em alguns casos, as seis CDRs de B1B037 compreendem ou consistem nas sequências de aminoácidos estabelecidas na SEQ ID NO: 1; SEQ ID NO: 2; SEQ ID NO: 3; SEQ ID NO: 4; SEQ ID NO: 5; e SEQ ID NO: 6.

[0009] Em algumas modalidades, a composição compreende o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 50 mg/ml a 250 mg/ml. Em outras modalidades, a composição compreende o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 75 mg/ml a 165 mg/ml. Em certas modalidades, a composição compreende o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 150 mg/ml. Em algumas modalidades, a composição compreende o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 100 mg/ml.

[0010] Em algumas modalidades, a composição compreende Arg.

HCl a uma concentração de 50 mM a 250 mM. Em outras modalidades, a composição compreende Arg.HCl a uma concentração de 75 mM a 175 mM. Em certas modalidades, a composição compreende Arg.HCl a uma concentração de 150 mM.

[0011] Em algumas modalidades, a composição compreende adicionalmente Polissorbato-80 (PS80). Em algumas modalidades, a composição compreende PS80 a uma concentração de 0,01% a 0,1%. Em outras modalidades, a composição compreende PS80 a uma concentração de 0,03% a 0,08%. Em certas modalidades, a composição compreende PS80 a uma concentração de 0,05%.

[0012] Em algumas modalidades, a composição compreende ainda um tampão selecionado do grupo que consiste em histidina, acetato, succinato e citrato. Em certos casos, o tampão é histidina. Em certos casos, o tampão é acetato. Em certos casos, o tampão é succinato. Em certos casos, o tampão é citrato. Em certas modalidades, a composição compreende histidina, acetato, succinato ou citrato a uma concentração de 10 mM a 30 mM. Em certas modalidades, a composição compreende histidina, acetato, succinato ou citrato a uma concentração de 20 mM. Em certas modalidades, a composição compreende histidina a uma concentração de 10 mM a 30 mM. Em certas modalidades, a composição compreende histidina a uma concentração de 20 mM.

[0013] Em algumas modalidades, a composição compreende adicionalmente metionina. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 150 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 125 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 100 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 75 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 50

mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 20 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 15 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 50 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 75 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 100 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 125 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 150 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 10 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 50 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 75 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 100 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 125 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 150 mM.

[0014] Em algumas modalidades, a composição compreende adicionalmente metionina. Em algumas modalidades, a composição compreende sacarose a uma concentração de 0,01% a 5%. Em outras modalidades, a composição compreende sacarose a uma concentração de 1% a 4%. Em certas modalidades, a composição compreende sacarose a uma concentração de 3%.

[0015] Em algumas modalidades, a composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,2 a 6,0. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,3 a 5,7. Em outras modalidades, a composição tem um pH de 5,5.

[0016] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende o anticorpo anti-A β ou o fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 50 mg/ml a 250 mg/ml; Arg.HCl a uma concentração de 50 mM a 200 mM; metionina a uma concentração de 0 mM a 20 mM; histidina a uma concentração de 10 mM a 30 mM; PS80 a uma concentração de 0,01% a 0,1%; e sacarose a uma concentração de 0 a 3%. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,0. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,3 a 5,7. Em outras modalidades, a composição tem um pH de 5,5.

[0017] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende o anticorpo anti-A β ou o fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 150 mg/ml; Arg.HCl a uma concentração de 150 mM; metionina a uma concentração de 10 mM; histidina a uma concentração de 20 mM; e PS80 a uma concentração de 0,05%. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,0. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,3 a 5,7. Em outras modalidades, a composição tem um pH de 5,5.

[0018] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende o anticorpo anti-A β ou o fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 100 mg/ml; Arg.HCl a uma concentração de 150 mM; metionina a uma concentração de 10 mM; histidina a uma concentração de 20 mM; e PS80 a uma concentração de 0,05%. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,0. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,3 a 5,7. Em outras modalidades, a composição tem um pH de 5,5.

[0019] Em algumas modalidades, o VH compreende ou consiste em

uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 7 e o VL compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, o VH compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 7 e o VL compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, o VH compreende ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 7 e o VL compreende ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 8.

[0020] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β compreende uma cadeia pesada da imunoglobulina e uma cadeia leve da imunoglobulina. Em certos casos, a cadeia pesada compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 10. Em outros casos, a cadeia pesada compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 10. Em ainda outros casos, a cadeia pesada compreende ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve compreende ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 10.

[0021] Em outro aspecto, a descrição apresenta um método para o tratamento de acumulação ou deposição anormal de A β no sistema nervoso central em um sujeito humano em necessidade deste. O método compreende a administração ao sujeito humano de uma composição farmacêutica descrita neste documento.

[0022] Em outro aspecto, a descrição apresenta um método de tratamento de comprometimento cognitivo leve em um sujeito humano em necessidade deste. O método compreende a administração ao sujeito humano de uma composição farmacêutica descrita neste documento.

[0023] Em outro aspecto, a descrição apresenta um método de tra-

tamento da doença de Alzheimer em um sujeito humano em necessidade deste. O método compreende a administração ao sujeito humano de uma composição farmacêutica descrita neste documento.

[0024] Em algumas modalidades, desses aspectos, a composição farmacêutica é administrada por via subcutânea ao sujeito humano. Em algumas modalidades, desses aspectos, a composição farmacêutica é administrada por via intravenosa ao sujeito humano.

[0025] Em outro aspecto, a descrição fornece uma composição farmacêutica compreendendo um anticorpo anti-A β ou um fragmento de ligação a A β deste, um antioxidante contendo tiol e cloridrato de arginina (Arg.HCl).

[0026] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste compreende um domínio variável da cadeia pesada da imunoglobulina (VH) e um domínio variável da cadeia leve da imunoglobulina (VL), o VH e o VL compreendendo as CDRs de B1B037. Em alguns casos, as seis CDRs de B1B037 compreendem ou consistem nas sequências de aminoácidos estabelecidas na SEQ ID NO: 1; SEQ ID NO: 2; SEQ ID NO: 3; SEQ ID NO: 4; SEQ ID NO: 5; e SEQ ID NO: 6.

[0027] Em algumas modalidades, a composição compreende o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 50 mg/ml a 250 mg/ml. Em outras modalidades, a composição compreende o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 75 mg/ml a 165 mg/ml. Em certas modalidades, a composição compreende o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 150 mg/ml. Em algumas modalidades, a composição compreende o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 100 mg/ml.

[0028] Em algumas modalidades, o antioxidante contendo tiol na composição é selecionado do grupo que consiste em GSH, GSSG, a

combinação de GSH e GSSG, cistina, cisteína e a combinação de cisteína e cistina. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é o GSH. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é GSSG. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é GSH e GSSG. Em certas modalidades, o antioxidante contendo tiol está a uma concentração de 0,02 mM a 4 mM. Em certas modalidades, o antioxidante contendo tiol está a uma concentração de 0,02 mM a 2 mM. Em certas modalidades, o antioxidante contendo tiol está a uma concentração de 0,2 mM. Em certas modalidades, o antioxidante contendo tiol está a uma concentração de 0,4 mM. Em certas modalidades, o antioxidante contendo tiol está a uma concentração de 1 mM. Em certas modalidades, o antioxidante contendo tiol está a uma concentração de 2 mM. Em certas modalidades, o antioxidante contendo tiol está a uma concentração de 4 mM. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol na composição é GSH a uma concentração de 0,4 mM e GSSG a uma concentração de 0,2 mM. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol na composição é GSH a uma concentração de 4 mM e GSSG a uma concentração de 2 mM. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol na composição é GSH a uma concentração de 2 mM e GSSG a uma concentração de 1 mM. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol na composição é cisteína a uma concentração de 0,4 mM e cistina a uma concentração de 0,2 mM.

[0029] Em algumas modalidades, a composição compreende Arg.HCl a uma concentração de 50 mM a 250 mM. Em outras modalidades, a composição compreende Arg.HCl a uma concentração de 75 mM a 175 mM. Em certas modalidades, a composição compreende Arg.HCl a uma concentração de 150 mM.

[0030] Em algumas modalidades, a composição compreende adicionalmente Polissorbato-80 (PS80). Em algumas modalidades, a composição compreende PS80 a uma concentração de 0,01% a 0,1%. Em

outras modalidades, a composição compreende PS80 a uma concentração de 0,03% a 0,08%. Em certas modalidades, a composição compreende PS80 a uma concentração de 0,05%.

[0031] Em algumas modalidades, a composição compreende ainda um tampão selecionado do grupo que consiste em histidina, acetato, succinato e citrato. Em certos casos, o tampão é histidina. Em certos casos, o tampão é acetato. Em certos casos, o tampão é succinato. Em certos casos, o tampão é citrato. Em certas modalidades, a composição compreende histidina, acetato, succinato ou citrato a uma concentração de 10 mM a 30 mM. Em certas modalidades, a composição compreende histidina, acetato, succinato ou citrato a uma concentração de 20 mM. Em certas modalidades, a composição compreende histidina a uma concentração de 10 mM a 30 mM. Em certas modalidades, a composição compreende histidina a uma concentração de 20 mM.

[0032] Em algumas modalidades, a composição compreende adicionalmente metionina. Em algumas modalidades, a composição compreende sacarose a uma concentração de 0,01% a 5%. Em outras modalidades, a composição compreende sacarose a uma concentração de 1% a 4%. Em certas modalidades, a composição compreende sacarose a uma concentração de 3%.

[0033] Em algumas modalidades, a composição compreende adicionalmente metionina. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 150 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 125 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 100 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 75 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 50 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a

uma concentração de 0,01 mM a 20 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 15 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 50 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 75 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 100 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 125 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 150 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 10 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 50 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 75 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 100 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 125 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 150 mM. Em algumas modalidades, a composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,2 a 6,0. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,3 a 5,7. Em outras modalidades, a composição tem um pH de 5,5.

[0034] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende o anticorpo anti-A β ou o fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 50 mg/ml a 250 mg/ml; um antioxidante contendo tiol a uma concentração de 0,02 mM a 4 mM; Arg.HCl a uma concentração de 50 mM a 200 mM; histidina a uma concentração de 10 mM a 30 mM; PS80 a uma concentração de 0,01% a 0,1% e sacarose a uma concentração de 0 a 3%. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,0.

Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,3 a 5,7. Em outras modalidades, a composição tem um pH de 5,5. Em algumas modalidades, o antioxidante contendo tiol na composição é selecionado do grupo que consiste em GSH, GSSG, a combinação de GSH e GSSG, cistina, cisteína e a combinação de cisteína e cistina. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é o GSH. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é GSSG. Em alguns casos, o antioxidante contendo tiol é a combinação de GSH e GSSG.

[0035] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende o anticorpo anti-A β ou o fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 150 mg/ml; Arg.HCl a uma concentração de 150 mM; um antioxidante contendo tiol a uma concentração de 0,02 mM a 4 mM; histidina a uma concentração de 20 mM; e PS80 a uma concentração de 0,05%. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,0. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,3 a 5,7. Em outras modalidades, a composição tem um pH de 5,5. Em algumas modalidades, o antioxidante contendo tiol na composição é selecionado do grupo que consiste em GSH, GSSG, a combinação de GSH e GSSG, cistina, cisteína e a combinação de cisteína e cistina. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é o GSH. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é GSSG. Em alguns casos, o antioxidante contendo tiol é a combinação de GSH e GSSG.

[0036] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende o anticorpo anti-A β ou o fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 100 mg/ml; Arg.HCl a uma concentração de 150 mM; um antioxidante contendo tiol a uma concentração de 0,02 mM a 4 mM; histidina a uma concentração de 20 mM; e PS80 a uma concentração de 0,05%. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,0. Em certas

modalidades, a composição tem um pH de 5,3 a 5,7. Em outras modalidades, a composição tem um pH de 5,5. Em algumas modalidades, o antioxidante contendo tiol na composição é selecionado do grupo que consiste em GSH, GSSG, a combinação de GSH e GSSG, cistina, cisteína e a combinação de cisteína e cistina. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é o GSH. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é GSSG. Em alguns casos, o antioxidante contendo tiol é a combinação de GSH e GSSG.

[0037] Em algumas modalidades, o VH compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 7 e o VL compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, o VH compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 7 e o VL compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, o VH compreende ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 7 e o VL compreende ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 8.

[0038] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β compreende uma cadeia pesada da imunoglobulina e uma cadeia leve da imunoglobulina. Em certos casos, a cadeia pesada compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 10. Em outros casos, a cadeia pesada compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 10. Em ainda outros casos, a cadeia pesada compreende ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve compreende ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 10.

[0039] Em outro aspecto, a descrição fornece uma composição farmacêutica compreendendo um anticorpo anti-A β ou um fragmento de

ligação a A β deste, um antioxidante contendo tiol, metionina e cloridrato de arginina (Arg.HCl).

[0040] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste compreende um domínio variável da cadeia pesada da imunoglobulina (VH) e um domínio variável da cadeia leve da imunoglobulina (VL), o VH e o VL compreendendo as CDRs de B1B037. Em alguns casos, as seis CDRs de B1B037 compreendem ou consistem nas sequências de aminoácidos estabelecidas na SEQ ID NO: 1; SEQ ID NO: 2; SEQ ID NO: 3; SEQ ID NO: 4; SEQ ID NO: 5; e SEQ ID NO: 6.

[0041] Em algumas modalidades, a composição compreende o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 50 mg/ml a 250 mg/ml. Em outras modalidades, a composição compreende o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 75 mg/ml a 165 mg/ml. Em certas modalidades, a composição compreende o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 150 mg/ml. Em algumas modalidades, a composição compreende o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 100 mg/ml.

[0042] Em algumas modalidades, o antioxidante contendo tiol na composição é selecionado do grupo que consiste em GSH, GSSG, a combinação de GSH e GSSG, cistina, cisteína e a combinação de cisteína e cistina. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é o GSH. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é GSSG. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é GSH e GSSG. Em certas modalidades, o antioxidante contendo tiol está a uma concentração de 0,02 mM a 4 mM. Em certas modalidades, o antioxidante contendo tiol está a uma concentração de 0,02 mM a 2 mM. Em certas modalidades, o antioxidante contendo tiol está a uma concentração de 0,2 mM. Em certas modalidades, o antioxidante contendo tiol está a uma concentração de 0,4 mM.

Em certas modalidades, o antioxidante contendo tiol está a uma concentração de 1 mM. Em certas modalidades, o antioxidante contendo tiol está a uma concentração de 2 mM. Em certas modalidades, o antioxidante contendo tiol está a uma concentração de 4 mM. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol na composição é GSH a uma concentração de 0,4 mM e GSSG a uma concentração de 0,2 mM. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol na composição é GSH a uma concentração de 4 mM e GSSG a uma concentração de 2 mM. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol na composição é GSH a uma concentração de 2 mM e GSSG a uma concentração de 1 mM. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol na composição é cisteína a uma concentração de 0,4 mM e cistina a uma concentração de 0,2 mM.

[0043] Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 150 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 125 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 100 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 75 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 50 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 0,01 mM a 20 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 15 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 50 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 75 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 100 mM. Em outras modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 125 mM. Em outras

modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 5 mM a 150 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 10 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 50 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 75 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 100 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 125 mM. Em certas modalidades, a composição compreende metionina a uma concentração de 150 mM.

[0044] Em algumas modalidades, a composição compreende Arg.HCl a uma concentração de 50 mM a 250 mM. Em outras modalidades, a composição compreende Arg.HCl a uma concentração de 75 mM a 175 mM. Em certas modalidades, a composição compreende Arg.HCl a uma concentração de 150 mM.

[0045] Em algumas modalidades, a composição compreende adicionalmente Polissorbato-80 (PS80). Em algumas modalidades, a composição compreende PS80 a uma concentração de 0,01% a 0,1%. Em outras modalidades, a composição compreende PS80 a uma concentração de 0,03% a 0,08%. Em certas modalidades, a composição compreende PS80 a uma concentração de 0,05%.

[0046] Em algumas modalidades, a composição compreende ainda um tampão selecionado do grupo que consiste em histidina, acetato, succinato e citrato. Em certos casos, o tampão é histidina. Em certos casos, o tampão é acetato. Em certos casos, o tampão é succinato. Em certos casos, o tampão é citrato. Em certas modalidades, a composição compreende histidina, acetato, succinato ou citrato a uma concentração de 10 mM a 30 mM. Em certas modalidades, a composição compreende histidina, acetato, succinato ou citrato a uma concentração de 20 mM.

Em certas modalidades, a composição compreende histidina a uma concentração de 10 mM a 30 mM. Em certas modalidades, a composição compreende histidina a uma concentração de 20 mM.

[0047] Em algumas modalidades, a composição compreende adicionalmente metionina. Em algumas modalidades, a composição compreende sacarose a uma concentração de 0,01% a 5%. Em outras modalidades, a composição compreende sacarose a uma concentração de 1% a 4%. Em certas modalidades, a composição compreende sacarose a uma concentração de 3%.

[0048] Em algumas modalidades, a composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,2 a 6,0. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,3 a 5,7. Em outras modalidades, a composição tem um pH de 5,5.

[0049] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende o anticorpo anti-A β ou o fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 50 mg/ml a 250 mg/ml; um antioxidante contendo tiol a uma concentração de 0,02 mM a 4 mM; metionina a uma concentração de 5 mM a 150 mM; Arg.HCl a uma concentração de 50 mM a 200 mM; histidina a uma concentração de 10 mM a 30 mM; PS80 a uma concentração de 0,01% a 0,1% e sacarose a uma concentração de 0 a 3%. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,0. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,3 a 5,7. Em outras modalidades, a composição tem um pH de 5,5. Em algumas modalidades, o antioxidante contendo tiol na composição é selecionado do grupo que consiste em GSH, GSSG, a combinação de GSH e GSSG, cistina, cisteína e a combinação de cisteína e cistina. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é o GSH. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é GSSG. Em alguns casos, o antioxidante contendo tiol é a combinação de GSH e GSSG.

[0050] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende o anticorpo anti-A β ou o fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 150 mg/ml; Arg.HCl a uma concentração de 150 mM; um antioxidante contendo tiol a uma concentração de 0,02 mM a 4 mM; metionina a uma concentração de 10 mM; histidina a uma concentração de 20 mM; e PS80 a uma concentração de 0,05%. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,0. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,3 a 5,7. Em outras modalidades, a composição tem um pH de 5,5. Em algumas modalidades, o antioxidante contendo tiol na composição é selecionado do grupo que consiste em GSH, GSSG, a combinação de GSH e GSSG, cistina, cisteína e a combinação de cisteína e cistina. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é o GSH. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é GSSG. Em alguns casos, o antioxidante contendo tiol é a combinação de GSH e GSSG.

[0051] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende o anticorpo anti-A β ou o fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 150 mg/ml; Arg.HCl a uma concentração de 150 mM; um antioxidante contendo tiol a uma concentração de 0,02 mM a 4 mM; metionina a uma concentração de 150 mM; histidina a uma concentração de 20 mM; e PS80 a uma concentração de 0,05%. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,0. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,3 a 5,7. Em outras modalidades, a composição tem um pH de 5,5. Em algumas modalidades, o antioxidante contendo tiol na composição é selecionado do grupo que consiste em GSH, GSSG, a combinação de GSH e GSSG, cistina, cisteína e a combinação de cisteína e cistina. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é o GSH. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é GSSG. Em alguns casos, o antioxidante contendo tiol é a combinação de GSH e GSSG.

[0052] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende o anticorpo anti-A β ou o fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 100 mg/ml; Arg.HCl a uma concentração de 150 mM; um antioxidante contendo tiol a uma concentração de 0,02 mM a 4 mM; metionina a uma concentração de 10 mM; histidina a uma concentração de 20 mM; e PS80 a uma concentração de 0,05%. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,0. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,3 a 5,7. Em outras modalidades, a composição tem um pH de 5,5. Em algumas modalidades, o antioxidante contendo tiol na composição é selecionado do grupo que consiste em GSH, GSSG, a combinação de GSH e GSSG, cistina, cisteína e a combinação de cisteína e cistina. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é o GSH. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é GSSG. Em alguns casos, o antioxidante contendo tiol é a combinação de GSH e GSSG.

[0053] Em certas modalidades, a composição farmacêutica compreende o anticorpo anti-A β ou o fragmento de ligação a A β deste a uma concentração de 100 mg/ml; Arg.HCl a uma concentração de 150 mM; um antioxidante contendo tiol a uma concentração de 0,02 mM a 4 mM; metionina a uma concentração de 150 mM; histidina a uma concentração de 20 mM; e PS80 a uma concentração de 0,05%. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em alguns casos, essa composição tem um pH de 5,2 a 6,0. Em certas modalidades, a composição tem um pH de 5,3 a 5,7. Em outras modalidades, a composição tem um pH de 5,5. Em algumas modalidades, o antioxidante contendo tiol na composição é selecionado do grupo que consiste em GSH, GSSG, a combinação de GSH e GSSG, cistina, cisteína e a combinação de cisteína e cistina. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é o GSH. Em certos casos, o antioxidante contendo tiol é GSSG. Em alguns casos, o antioxidante contendo tiol é a combinação de GSH e GSSG.

[0054] Em algumas modalidades, o VH compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 7 e o VL compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, o VH compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 7 e o VL compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, o VH compreende ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 7 e o VL compreende ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 8.

[0055] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β compreende uma cadeia pesada da imunoglobulina e uma cadeia leve da imunoglobulina. Em certos casos, a cadeia pesada compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 10. Em outros casos, a cadeia pesada compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve compreende ou consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 10. Em ainda outros casos, a cadeia pesada compreende ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve compreende ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 10.

[0056] Em outro aspecto, a descrição apresenta um método para o tratamento de acumulação ou deposição anormal de A β no sistema nervoso central em um sujeito humano em necessidade deste. O método compreende a administração ao sujeito humano de uma composição farmacêutica descrita neste documento.

[0057] Em outro aspecto, a descrição apresenta um método de tratamento de comprometimento cognitivo leve em um sujeito humano em necessidade deste. O método compreende a administração ao sujeito humano de uma composição farmacêutica descrita neste documento.

[0058] Em outro aspecto, a descrição apresenta um método de tratamento da doença de Alzheimer em um sujeito humano em necessidade deste. O método compreende a administração ao sujeito humano de uma composição farmacêutica descrita neste documento.

[0059] Em algumas modalidades, desses aspectos, a composição farmacêutica é administrada por via subcutânea ao sujeito humano. Em algumas modalidades, desses aspectos, a composição farmacêutica é administrada por via intravenosa ao sujeito humano.

[0060] A menos que definido de outra maneira, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento têm o mesmo significado como comumente entendido por uma pessoa de conhecimento comum na técnica à qual esta invenção pertence. Embora métodos e materiais semelhantes ou equivalentes aos descritos aqui possam ser utilizados na prática ou na testagem da presente invenção, os métodos e materiais exemplares são descritos abaixo. Todas as publicações, pedidos de patentes, patentes e outras referências mencionadas neste documento estão incorporadas para referência em suas totalidades. Em caso de conflito, o presente pedido, incluindo definições, irá prevalecer. Os materiais, métodos e exemplos são ilustrativos apenas, e não são destinados a ser um fator limitante.

[0061] Outras características e vantagens da invenção ficarão aparentes a partir da seguinte descrição detalhada, bem como das reivindicações.

Breve Descrição das Figuras

[0062] A **FIG. 1** é um gráfico de barras que representa a %HMW para as formulações indicadas armazenadas a 40 °C ao longo de 4 semanas.

[0063] A **FIG. 2** é um gráfico que mostra a %HMW para as formulações indicadas armazenadas a 40 °C ao longo de 6 semanas.

[0064] A **FIG. 3** é um gráfico que mostra as tendências de %HMW

em pH variável quando armazenado a 25 °C + 60% de umidade relativa.

[0065] A **FIG. 4** é um gráfico que mostra as tendências de %HMW para excipientes variados quando armazenadas a 25 °C + 60% de umidade relativa.

[0066] A **FIG. 5** é um gráfico de barras que mostra a viscosidade a 20 °C para formulações.

[0067] A **FIG. 6** é um gráfico de barras que representa os resultados de %HMW para formulações de polissorbato-80 após 72 horas à temperatura ambiente.

[0068] A **FIG. 7** é um gráfico que mostra o efeito da combinação de GSH e GSSG na estabilidade das formulações de Aducanumabe a 25°C e 60% de umidade relativa.

[0069] A **FIG. 8** é um gráfico que mostra o efeito da combinação de cisteína e cistina na estabilidade das formulações de Aducanumabe a 25°C e 60% de umidade relativa.

[0070] A **FIG. 9** é um gráfico que mostra que a forma reduzida de um excipiente contendo tiol tem o mesmo impacto na estabilidade a 25°C e 60% de umidade relativa do par redox.

[0071] A **FIG. 10** é um gráfico que ilustra que a metionina fornece benefício limitado quando combinada com GSH na estabilidade das formulações de Aducanumabe a 25°C e 60% de umidade relativa.

[0072] A **FIG. 11** é um par de gráficos que mostram o efeito de diferentes concentrações de anticorpos e GSH na estabilidade a 25°C e 60% de umidade relativa.

[0073] A **FIG. 12** é um par de gráficos que mostram que mesmo baixas concentrações de GSH podem aprimorar a estabilidade da HMW.

[0074] A **FIG. 13** é um gráfico que mostra que o GSH a 4 mM tem o mesmo impacto na redução de HMW que o GSH de 0,5 mM a 2 mM.

[0075] A **FIG. 14** é um par de gráficos mostrando o efeito do aumento da metionina nos níveis de HMW a 25°C (em cima) e 40°C (em

baixo).

Descrição Detalhada

[0076] Este pedido fornece composições farmacêuticas contendo anticorpos anti-A β e fragmentos de ligação a A β destes e seu uso no tratamento de acúmulo anormal ou deposição de A β no sistema nervoso central, comprometimento cognitivo leve e distúrbios associados ao A β (por exemplo, doença de Alzheimer).

Beta amiloide (A β ou Abeta)

[0077] O peptídeo A β é um importante fator de risco e tem papel central no aparecimento e progressão da doença de Alzheimer. A β é produzido em indivíduos normais, mas sob algumas circunstâncias, essa molécula se agrega, levando à progressão da doença.

[0078] A β denota peptídeos de 36 a 43 aminoácidos envolvidos na formação de placas amiloides, encontradas no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer. Placas semelhantes aparecem em algumas variantes da demência corporal de Lewy e na miosite do corpo de inclusão. A β também forma os agregados que revestem os vasos sanguíneos cerebrais na angiopatia amiloide cerebral.

[0079] Os peptídeos A β são formados por clivagem da proteína precursora amiloide (APP) pelas enzimas beta secretase e gama secretase. As moléculas de A β podem se agregar para formar oligômeros solúveis flexíveis que podem existir em várias formas. Existem várias aloformas do peptídeo A β , A β 40 e A β 42. A sequência de aminoácidos do peptídeo β amiloide humano (1-40) é fornecida abaixo:

DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVV (SEQ ID NO: 11)

[0080] A sequência de aminoácidos do peptídeo A β amiloide humano (1-42) é fornecida abaixo:

DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA (SEQ ID NO: 12)

[0081] Pensa-se que as formas oligoméricas solúveis do peptídeo A β sejam agentes causadores do desenvolvimento da doença de Alzheimer.

Anticorpos Anti-A β

[0082] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste usado nas composições e métodos descritos neste documento compreende as três regiões determinantes de complementaridade (CDRs) de domínio variável da cadeia pesada de um anticorpo referido como "B1B037" ou como Aducanumabe. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste compreende as três CDRs de domínio variável da cadeia leve de B1B037. Em ainda outras modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste compreende as três CDRs de domínio variável da cadeia pesada e as três CDRs de domínio variável da cadeia leve de B1B037.

[0083] B1B037 é um anticorpo totalmente humano que compreende uma cadeia pesada da IgG1 humana glicosilada e uma cadeia leve capa humana. B1B037 consiste na sequência de aminoácidos madura da cadeia pesada representada na SEQ ID NO: 9 e na sequência de aminoácidos madura da cadeia leve representada na SEQ ID NO: 10.

[0084] As VH e VL de B1B037 têm sequências de aminoácidos que são idênticas à sequência de aminoácidos das VH e VL do anticorpo NI-101.12F6A descrito na Patente dos EUA N° 8.906.367 (ver Tabelas 2-4; incorporado neste documento por referência na sua totalidade). Especificamente, o anticorpo B1B037 tem um domínio de ligação ao antígeno compreendendo regiões variáveis VH e VL representadas na **Tabela 1** (VH) e **Tabela 2** (VL), correspondentes regiões determinantes de complementaridade (CDR) representadas na **Tabela 3** e cadeias pesadas e leves representadas na **Tabela 4** (H) e **Tabela 5** (L).

Tabela 1: Sequências de aminoácidos da região VH do anticorpo anti-

A β BIIB037 (CDRs de VH (definição de Kabat) sublinhada).

Sequência da cadeia pesada variável
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL <u>SCAASGFAFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAV IWFDG-TKKYY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNTLRAED TAVYYCARDR GIGARRGPYY MDVWGKGTTV TVSS (SEQ ID NO:7)</u>

Tabela 2: Sequências de aminoácidos da região V_L do anticorpo anti-A β BIIB037 (CDRs de VL (definição de Kabat) sublinhada).

Sequência da cadeia leve variável (capa ou lambda)
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSSIS <u>SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASS-LQSGVPS RFGSGSGSTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPLTFGG GTKVEIKR (SEQ ID NO: 8)</u>

Tabela 3: Denominação de sequências de proteínas CDR na Nomenclatura de Kabat das regiões V_H e V_L do anticorpo anti-A β BIIB037.

CDR	Cadeia variável pesada	Cadeia Leve Variável
CDR1	SYGMH (SEQ ID NO: 1)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 4)
CDR2	VIWFDGTTKKYYTDSVKG (SEQ ID NO: 2)	AASSLQS (SEQ ID NO: 5)
CDR3	DRGIGARRGPYYMDV (SEQ ID NO: 3)	QQSYSTPLT (SEQ ID NO: 6)

[0085] A sequência de aminoácidos da cadeia pesada madura de BIIB037 é provida na **Tabela 4** abaixo.

Tabela 4: Sequências de aminoácidos da cadeia pesada do anticorpo anti-A β BIIB037 (CDRs da cadeia pesada (definição de Kabat) sublinhados).

Sequência da cadeia pesada
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL <u>SCAASGFAFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAV IWFDG-TKKYY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNTLRAED TAVYYCARDR GIGARRGPYY MDVWGKGTTV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTPSSSL GTQTYICNVN HKPSNT-KVDK RVEPKSCDKT HTPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGGS FFLYSKLTVD KSR-WQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO: 9)</u>

[0086] A sequência de aminoácidos da cadeia leve madura de BIIB037 é provida na **Tabela 5** abaixo.

Tabela 5: Sequências de aminoácidos da cadeia leve do anticorpo anti-A β B1B037 (CDRs da cadeia leve (definição de Kabat) sublinhados).

Sequência da cadeia leve
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITC <u>RASQ</u> SIS <u>SYLN</u> WYQQKP GKAPKLLIYA <u>ASS-</u> <u>LQSG</u> VPS RFGSGSGGTD FTLTISSLQP EDFATYYC <u>QQ</u> <u>SYSTPL</u> TFGG GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTE- QDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEN (SEQ ID NO:10)

[0087] Em alguns aspectos, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste compreende uma CDR1 de VH compreendendo ou consistindo na sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO.: 1, uma CDR2 de VH compreendendo ou consistindo no conjunto de sequências de aminoácidos adiante na SEQ ID NO.:2; e uma CDR3 de VH compreendendo ou consistindo na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO.:3. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste compreende uma CDR1 de VL compreendendo ou consistindo na sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO.: 4, uma CDR2 de VL compreendendo ou consistindo na sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 5; e uma CDR3 de VL compreendendo ou consistindo na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 6.

[0088] Em certos aspectos, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste compreende as CDRs compreendendo ou consistindo nas sequências de aminoácidos estabelecidas nas SEQ ID NOs.: 1 a 6.

[0089] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste compreende um VH compreendendo ou consistindo na sequência de aminoácidos estabelecida em SEQ ID NO: 7. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste se liga seletivamente a um peptídeo que compreende ou consiste nos aminoácidos 1-16 do A β humano e compreende um domínio VH que é pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%,

96%, 97%, 98%, 99% ou mais idêntico à sequência de aminoácidos do domínio VH de B1IB037 (SEQ ID NO: 7) ou difere em pelo menos 1 a 5 resíduos de aminoácidos, mas em menos de 40, 30, 20, 15 ou 10 resíduos da SEQ ID NO: 7. Em algumas modalidades, esses anticorpos anti-A β ou fragmentos de ligação a A β destes se ligam seletivamente a um peptídeo que compreende ou consiste nos aminoácidos 3-6 do A β humano.

[0090] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste compreende um VL compreendendo ou consistindo na sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste se liga seletivamente a um peptídeo que compreende ou consiste nos aminoácidos 1-16 do A β humano e compreende um domínio VL que é pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais idêntico à sequência de aminoácidos do domínio VL de B1IB037 (SEQ ID NO: 8) ou difere em pelo menos 1 a 5 resíduos de aminoácidos, mas em menos de 40, 30, 20, 15 ou 10 resíduos da SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, esses anticorpos anti-A β ou fragmentos de ligação a A β destes se ligam seletivamente a um peptídeo que compreende ou consiste nos aminoácidos 3-6 do A β humano.

[0091] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β compreende um VH com a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 7 e um VL com a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste se liga seletivamente a um peptídeo que compreende ou consiste nos aminoácidos 1-16 do A β humano e compreende (i) um domínio VH que é pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais idêntico à sequência de aminoácidos do domínio VH de B1IB037 (SEQ ID NO: 7) e (ii) um domínio VL que é pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%,

99% ou mais idêntico à sequência de aminoácidos do domínio VL de BIIB037 (SEQ ID NO: 8); ou difere em pelo menos 1 a 5 resíduos de aminoácidos, mas em menos de 40, 30, 20, 15 ou 10 resíduos da SEQ ID NO: 7 e/ou SEQ ID NO: 8. Em algumas modalidades, esses anticorpos anti-A β ou fragmentos de ligação a A β destes se ligam seletivamente a um peptídeo que compreende ou consiste nos aminoácidos 3-6 do A β humano.

[0092] Em certas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste compreende uma cadeia pesada (HC) com a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste se liga seletivamente a um peptídeo que compreende ou consiste nos aminoácidos 1-16 do A β humano e compreende uma HC que é pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9, ou difere em pelo menos 1 a 5 resíduos de aminoácidos, mas em menos de 40, 30, 20, 15 ou 10 resíduos da SEQ ID NO: 9. Em algumas modalidades, esses anticorpos anti-A β ou fragmentos de ligação a A β destes se ligam seletivamente a um peptídeo que compreende ou consiste nos aminoácidos 3-6 do A β humano.

[0093] Em certas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste compreende uma cadeia leve (LC) com a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste se liga seletivamente a um peptídeo que compreende ou consiste nos aminoácidos 1-16 do A β humano e compreende uma LC que é pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10 ou difere em pelo menos 1 a 5 resíduos de aminoácidos, mas em menos de 40, 30, 20, 15 ou 10 resíduos da SEQ ID NO: 10. Em algumas

modalidades, esses anticorpos anti-A β ou fragmentos de ligação a A β destes se ligam seletivamente a um peptídeo que compreende ou consiste nos aminoácidos 3-6 do A β humano.

[0094] Em certas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste compreende uma HC tendo a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 9 e uma LC tendo a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β deste se liga seletivamente a um peptídeo que compreende ou consiste nos aminoácidos 1-16 do A β humano e compreende (i) uma HC que é pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 9 ou difere em pelo menos 1 a 5 resíduos de aminoácidos, mas em menos de 40, 30, 20, 15 ou 10 resíduos da SEQ ID NO: 9; e (ii) uma LC que é pelo menos 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais idêntica à sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10 ou difere em pelo menos de 1 a 5 resíduos de aminoácidos, mas em menos de 40, 30, 20, 15 ou 10 resíduos da SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, esses anticorpos anti-A β ou fragmentos de ligação a A β destes se ligam seletivamente a um peptídeo que compreende ou consiste nos aminoácidos 3-6 do A β humano.

[0095] Em certas modalidades, o anticorpo anti-A β é um anticorpo IgG. Em modalidades específicas, o anticorpo anti-A β tem a região constante da cadeia pesada escolhida dentre, por exemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE. Em uma modalidade, o anticorpo anti-A β é do isótipo IgG1 humano. Em outra modalidade, o anticorpo anti-A β é do isótipo IgG2 humano. Em ainda outra modalidade, o anticorpo anti-A β é do isótipo IgG3 humano. Em ainda outra modalidade, o anticorpo anti-A β é do isótipo IgG4 humano. Em outras modalidades, o anticorpo tem uma região constante da cadeia leve escolhida dentre,

por exemplo, uma cadeia leve capa humana ou lambda humana. Em uma certa modalidade, o anticorpo anti-A β é um anticorpo IgG1 humano/capa humano. Em alguns casos, a região constante da cadeia pesada é humana ou uma forma modificada de uma região constante humana. Em certos casos, a região constante humana pode incluir pelo menos 1 e até 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 substituições. Em uma modalidade particular, a região Fc humana modificada é uma região Fc IgG1 humana modificada. Em alguns casos, a região constante de um anticorpo anti-A β é modificada pela mutação de um ou mais resíduos de aminoácidos para conferir uma propriedade funcional desejada (por exemplo, função efetiva alterada ou meia-vida, glicosilação reduzida). Por exemplo, o sítio de N-glicosilação ligado pode ser substituído para impedir ou reduzir a N-glicosilação ligada da região Fc (por exemplo, região Fc de IgG1 humana).

[0096] Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β é um anticorpo de completo (inteiro) ou substancialmente completo. A proteína pode incluir pelo menos uma, e preferencialmente duas, cadeias pesadas completas e pelo menos uma, e preferencialmente duas, cadeias leves completas. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β é um fragmento de ligação a A β . Em alguns casos, o fragmento de anticorpo de ligação a A β é um Fab, um Fab', um F(ab')₂, um Facb, um Fv, um Fv de cadeia única (scFv), um sc(Fv)₂ ou um diacorpo.

[0097] Anticorpos, como B1B037, ou seus fragmentos de ligação a A β podem ser produzidos, por exemplo, preparando e expressando genes sintéticos que codificam as sequências de aminoácidos recitadas ou mutando genes da linha genética humana para fornecer um gene que codifica as sequências de aminoácidos recitadas. Além disso, este anticorpo e outros anticorpos anti-A β podem ser produzidos, por exemplo, usando um ou mais dos seguintes métodos.

Métodos de Produção de Anticorpos

[0098] Anticorpos anti-A β ou fragmentos de ligação a A β podem ser produzidos em células bacterianas ou eucarióticas. Alguns anticorpos, por exemplo, Fab's, podem ser produzidos em células bacterianas, por exemplo, células *E. coli*. Os anticorpos também podem ser produzidos em células eucarióticas, como linhagens celulares transformadas (por exemplo, CHO, 293E, COS). Além disso, os anticorpos (por exemplo, scFv's) podem ser expressos em uma célula de levedura como *Pichia* (ver, por exemplo, Powers et al., *J. Immunol Methods*. 251: 123-35 (2001)), *Hansenula* ou *Saccharomyces*. Para produzir o anticorpo de interesse, um polinucleotídeo que codifica o anticorpo é construído, introduzido em um vetor de expressão e depois expresso em células hospedeiras adequadas. Os polinucleotídeos que codificam um anticorpo anti-A β compreendendo VH e/ou VL, HC e/ou LC dos anticorpos A β descritos neste documento seriam facilmente visualizados pelo versado na técnica. As técnicas-padrão de biologia molecular são usadas para preparar o vetor de expressão recombinante, transfectar as células hospedeiras, selecionar transformantes, cultura de células hospedeiras e recuperar o anticorpo.

[0099] Se os anticorpos anti-A β ou fragmentos de ligação a A β forem expressos em células bacterianas (por exemplo, *E. coli*), o vetor de expressão deve ter características que permitem a amplificação do vetor nas células bacterianas. Além disso, quando *E. coli* como JM109, DH5 α , HB101 ou XL1-Blue é usada como hospedeira, o vetor deve ter um promotor, por exemplo, um promotor lacZ (Ward et al., 341:544-546 (1989), promotor araB (Better et al., *Science*, 240:1041-1043 (1988)) ou promotor T7 que pode permitir expressão eficiente em *E. coli*. Exemplos de tais vetores incluem, por exemplo, vetores da série M13, vetores da série pUC, pBR322, pBluescript, pCR-Script, pGEX-5X-1 (Pharmacia), "sistema QIAexpress" (QIAGEN), pEGFP e pET (quando este vetor de

expressão é usado, o hospedeiro é de preferência BL21 expressando RNA polimerase T7). O vetor de expressão pode conter uma sequência de sinal para secreção de anticorpos. Para produção no periplasma de *E. coli*, a sequência de sinal *pelB* (Lei et al., *J. Bacteriol.*, 169:4379 (1987)) pode ser utilizada como a sequência de sinal para secreção de anticorpos. Para expressão bacteriana, podem ser utilizados métodos de cloreto de cálcio ou métodos de eletroporação para introduzir o vetor de expressão na célula bacteriana.

[00100] Se o anticorpo deve ser expresso em células animais, como células CHO, COS e NIH3T3, o vetor de expressão inclui um promotor necessário para a expressão nessas células, por exemplo, um promotor SV40 (Mulligan *et al.*, *Nature*, 277: 108 (1979)), promotor MMLV-LTR, promotor EF1 α (Mizushima *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 18: 5322 (1990)) ou promotor CMV. Além da sequência de ácido nucleico que codifica a imunoglobulina ou domínio desta, os vetores de expressão recombinantes podem carrear sequências adicionais, tais como as sequências que regulam a replicação do vetor nas células hospedeiras (por exemplo, as origens da replicação) e em genes marcadores selecionáveis. O gene marcador selecionável facilita a seleção das células hospedeiras nas quais o vetor foi introduzido (ver, por exemplo, Patente U.S. N $^{\circ}$ s 4.399.216, 4.634.665 e 5.179.017). Por exemplo, normalmente o gene marcador selecionável confere resistência a drogas, tais como G418, higromicina ou metotrexato, em uma célula hospedeira, na qual o vetor foi introduzido. Exemplos de vetores com marcadores selecionáveis incluem pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV e pOP13.

[00101] Em uma modalidade, os anticorpos são produzidos em células de mamíferos. Células hospedeiras de mamíferos exemplares para expressar um anticorpo incluem ovário de hamster chinês (células CHO) (incluindo células *dhfr*⁻ CHO, descritas em Urlaub e Chasin (1980) *Proc.*

Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220, usado com um marcador de seleção DHFR, por exemplo, conforme descrito em Kaufman e Sharp, 1982, *Mol. Biol.* 159: 601-621), células 293 de rim embrionário humano (por exemplo, 293, 293E, 293T), células COS, células NIH3T3, linhas de células linfocíticas, por exemplo, células de mieloma NS0 e células SP2 e uma célula de um animal transgênico, por exemplo, um mamífero transgênico. Por exemplo, a célula é uma célula epitelial mamária.

[00102] Em um sistema exemplar para expressão de anticorpos, um vetor de expressão recombinante que codifica a cadeia pesada do anticorpo e a cadeia leve do anticorpo de um anticorpo anti-A β (por exemplo, B1B037) é introduzido nas células *dhfr*⁻ CHO por transfecção mediada por fosfato de cálcio. Dentro do vetor de expressão recombinante, os genes de cadeia pesada e a cadeia leve do anticorpo estão, cada um, operativamente ligados a elementos reguladores potencializadores/promotores (por exemplo, derivados de SV40, CMV, adenovírus e similares, tais como um potencializador de CMV/elemento regulador promotor de AdMLP ou um potencializador de SV40/elemento regulador promotor de AdMLP) para conduzir altos níveis de transcrição dos genes. O vetor de expressão recombinante também carrega um gene *DHFR*, que permite a seleção de células CHO que foram transfectadas com o vetor, usando a seleção/amplificação do metotrexato. As células hospedeiras transformantes selecionadas são cultivadas para permitir a expressão das cadeias pesada e leve do anticorpo e o anticorpo é recuperado do meio de cultura.

[00103] Os anticorpos também podem ser produzidos por um animal transgênico. Por exemplo, Patente US. Nº 5.849.992 descreve um método de expressão de um anticorpo na glândula mamária de um mamífero transgênico. Um transgene é construído, incluindo um promotor específico do leite e ácidos nucleicos que codificam o anticorpo de interesse e uma sequência sinal para a secreção. O leite produzido pelas

fêmeas desses mamíferos transgênicos inclui, secretado nele, o anticorpo de interesse. O anticorpo pode ser purificado a partir do leite, ou para algumas aplicações, usado diretamente. Os animais também são fornecidos compreendendo um ou mais dos ácidos nucleicos descritos neste documento.

[00104] Os anticorpos da presente descrição podem ser isolados do interior ou do exterior (como meio) da célula hospedeira e purificados como anticorpos substancialmente puros e homogêneos. Métodos para isolamento e purificação comumente usados para purificação de anticorpos podem ser utilizados para o isolamento e purificação de anticorpos e não estão limitados a nenhum método específico. Os anticorpos podem ser isolados e purificados selecionando e combinando adequadamente, por exemplo, cromatografia em coluna, filtração, ultrafiltração, salga, precipitação com solvente, extração por solvente, destilação, imunoprecipitação, eletroforese em gel de SDS-poliacrilamida, foco iso-elétrico, diálise e recristalização. A cromatografia inclui, por exemplo, cromatografia de afinidade, cromatografia de troca iônica, cromatografia hidrofóbica, filtração em gel, cromatografia em fase reversa e cromatografia de adsorção (*Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual*. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). A cromatografia pode ser realizada utilizando cromatografia em fase líquida, como HPLC e FPLC. As colunas usadas para cromatografia de afinidade incluem coluna de proteína A e coluna de proteína G. Exemplos de colunas usando a coluna da proteína A incluem Hyper D, POROS e Sepharose FF (GE Healthcare Biosciences). A presente descrição também inclui anticorpos que são altamente purificados usando esses métodos de purificação.

Composições de anticorpos anti-A β

[00105] Esta descrição também fornece composições (por exemplo, composições farmacêuticas) compreendendo os anticorpos anti-A β ou

seus fragmentos de ligação a A β descritos neste documento. Por exemplo, as composições de anticorpo anti-A β compreendem um anticorpo anti-A β ou um fragmento de ligação a A β compreendendo um domínio variável da cadeia pesada de imunoglobulina (VH) e um domínio variável da cadeia leve da imunoglobulina (VL), em que o VH compreende os H-CDRs e o VL compreende os L-CDRs de B1B037. Em certos casos, as CDRs da cadeia pesada (H-CDRs) compreendem ou consistem nas sequências de aminoácidos estabelecidas nas SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 e SEQ ID NO: 3; e as CDRs da cadeia leve (L-CDRs) compreendem ou consistem nas sequências de aminoácidos estabelecidas nas SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 e SEQ ID NO: 6. Em algumas modalidades, as composições de anticorpo anti-A β compreendem um anticorpo anti-A β ou um fragmento de ligação a A β compreendendo (i) um VH compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% idêntico à sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 7; e (ii) uma VL compreendendo ou consistindo em uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% idêntico à sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 8. Em certas modalidades, as composições de anticorpo anti-A β compreendem um anticorpo anti-A β que compreende (i) uma cadeia pesada que compreende ou consiste em uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% idêntico à sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 9; e (ii) uma cadeia leve que compreende ou consiste em uma sequência de aminoácidos que é pelo menos 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou 100% idêntico à sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 10. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-

A β se ligam seletivamente a um peptídeo compreendendo ou consistindo nos aminoácidos 1-16 da A β humana. Em algumas modalidades, os anticorpos anti-A β se ligam seletivamente a um peptídeo que compreende ou consiste nos aminoácidos 3-6 da A β humana.

[00106] Em certas modalidades, essas composições são composições de anticorpos anti-A β de alta concentração. Por "composição de anticorpo anti-A β de alta concentração" entende-se uma composição compreendendo anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β a uma concentração superior a 50 mg/ml e inferior a 300 mg/ml. Em certos casos, a composição de anticorpo anti-A β compreende anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β em uma concentração de 50 mg/ml a 250 mg/ml. Em certos casos, a composição de anticorpo anti-A β compreende anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β em uma concentração de 50 mg/ml a 225 mg/ml. Em outros casos, a composição de anticorpo anti-A β compreende anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β em uma concentração de 75 mg/ml a 225 mg/ml. Em outros casos, a composição de anticorpo anti-A β compreende anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β em uma concentração de 75 mg/ml a 165 mg/ml. Em outros casos, a composição de anticorpo anti-A β compreende anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β em uma concentração de 100 mg/ml a 225 mg/ml. Em outros casos ainda, a composição de anticorpo anti-A β compreende anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β em uma concentração de 125 mg/ml a 225 mg/ml. Em outros casos, a composição de anticorpo anti-A β compreende anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β em uma concentração de 125 mg/ml a 175 mg/ml. Em certos casos, a composição de anticorpo anti-A β compreende anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β em uma concentração de 240 mg/ml. Em certos casos, a composição de anticorpo anti-A β compreende anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β em

uma concentração de 225 mg/ml. Em certos casos, a composição de anticorpo anti-A β compreende anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β em uma concentração de 200 mg/ml. Em certos casos, a composição de anticorpo anti-A β compreende anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β em uma concentração de 175 mg/ml. Em certos casos, a composição de anticorpo anti-A β compreende anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β em uma concentração de 150 mg/ml. Em outros casos, a composição de anticorpo anti-A β compreende anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β em uma concentração de 125 mg/ml. Em alguns casos, a composição de anticorpo anti-A β compreende anticorpos anti-A β ou seus fragmentos de ligação a A β em uma concentração de 100 mg/ml.

[00107] Uma composição (por exemplo, uma composição farmacêutica) compreendendo um anticorpo anti-A β ou um fragmento de ligação a A β descrito neste documento pode estar em qualquer uma de uma variedade de formas. Isso inclui, por exemplo, soluções líquidas (por exemplo, soluções injetáveis e infusíveis), dispersões ou suspensões. A forma preferencial pode depender do modo pretendido da administração e da aplicação terapêutica. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica descrita neste documento está na forma de uma solução injetável ou infusível estéril.

[00108] As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas incorporando um anticorpo descrito neste documento na quantidade necessária com um ou uma combinação de ingredientes, seguido de esterilização filtrada. Geralmente, as dispersões são preparadas incorporando um anticorpo descrito neste documento em um veículo estéril que contém um meio de dispersão básico e os outros ingredientes necessários. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, um método de preparação exemplar é a secagem a vácuo e a lio-

filização que produzem um pó de um anticorpo descrito neste documento mais qualquer ingrediente adicional desejado de uma solução filtrada anteriormente esterilizada. A fluidez apropriada de uma solução pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula necessário no caso da dispersão e pelo uso de surfactantes.

[00109] As composições de anticorpo anti-A β (por exemplo, composições farmacêuticas) podem adicionalmente compreender um ou mais excipientes.

[00110] Em uma modalidade, o excipiente abaixa/reduz a agregação e/ou viscosidade do anticorpo na composição em comparação com a agregação e/ou viscosidade do anticorpo na composição farmacêutica sem esse excipiente. Em certas modalidades, esse excipiente é arginina. Em um exemplo, o excipiente é o cloridrato de L-arginina. A arginina (por exemplo, cloridrato de L-arginina) pode ser incluída na composição a uma concentração de 40 mM a 260 mM, 50 mM a 250 mM, 50 mM a 200 mM, 50 mM a 150 mM, 50 mM a 125 mM, 50 mM a 100 mM, 75 mM a 250 mM, 75 mM a 200 mM, 75 mM a 150 mM ou 75 mM a 100 mM. Em certas modalidades, a arginina (por exemplo, Arg.HCl) está presente na composição a uma concentração de 50 mM a 250 mM. Em outras modalidades, a arginina (por exemplo, Arg.HCl) está presente na composição a uma concentração de 50 mM a 200 mM. Em certos casos, a arginina (por exemplo, cloridrato de arginina) pode ser incluída na composição em uma concentração de 80 mM, 100 mM, 120 mM, 125 mM, 130 mM, 135 mM, 140 mM, 145 mM, 150 mM, 220 mM ou 260 mM. Em um caso específico, a arginina (por exemplo, cloridrato de arginina) pode ser incluída na composição a uma concentração de 100 mM. Em outro exemplo específico, a arginina (por exemplo, cloridrato de arginina) pode ser incluída na composição a uma concentração de 150 mM.

[00111] Às vezes, soluções contendo arginina desenvolvem partículas visíveis após a incubação em temperatura ambiente ou em temperaturas mais altas (por exemplo, 40°C). A adição de sacarose pode reduzir ou impedir a formação de partículas visíveis. Além disso, a sacarose pode diminuir a contagem de partículas subvisíveis. Em algumas modalidades, a composição de anticorpo anti-A β compreende sacarose em uma concentração de 0,05% a 5%, 0,05% a 4%, 0,05% a 3%, 1% a 5%, 1% a 4%, 1% a 3%, 2% a 5%, 2% a 4% ou 2% a 3%. Em certas modalidades, a composição de anticorpo anti-A β compreende sacarose a uma concentração de 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%, 3%, 3,5%, 4%, 4,5% ou 5%. Em uma modalidade particular, a composição de anticorpo anti-A β compreende sacarose a uma concentração de 3%. Noutra modalidade particular, a composição de anticorpo anti-A β compreende sacarose a uma concentração de 1%.

[00112] Em uma modalidade, as composições de anticorpo anti-A β compreendem metionina. Em um exemplo, a metionina é incluída na composição em uma concentração de 0,5 mM a 150 mM. Em outro exemplo, a metionina é incluída na composição a uma concentração de 0,5 mM a 25 mM. Em ainda outro exemplo, a metionina é incluída na composição em uma concentração de 5 mM a 150 mM. Em um exemplo, a metionina é incluída na composição a uma concentração de 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM ou 25 mM, 50 mM, 75 mM, 100 mM, 125 mM ou 150 mM. Em um caso particular, a metionina é incluída na composição a uma concentração de 10 mM. Em outro exemplo particular, a metionina é incluída na composição a uma concentração de 150 mM.

[00113] A fabricação de produtos de anticorpos é um processo complexo que pode envolver várias etapas, como, por exemplo, fármacos e formulações a granel, filtração, remessa, agrupamento, preenchimento, liofilização, inspeções, embalagens e armazenamento. Durante essas etapas, os anticorpos podem ser submetidos a muitas formas diferentes

de estresse, por exemplo, agitação, temperatura, exposição à luz e oxidação. Esses tipos de estresse podem levar à desnaturação e agregação do anticorpo, o que compromete a qualidade do produto e pode até levar à perda de um lote de produção. A agitação é um dos estresses físicos comuns aos quais a terapêutica de anticorpos é submetida durante o curso do processo de fabricação. A agitação ocorre, por exemplo, durante a mistura, ultrafiltração/diafiltração, bombeamento, transporte e preenchimento. Para proteger a composição de anticorpo contra o estresse induzido por agitação, a composição pode incluir um polissorbato. Em certas modalidades, a composição compreende polissorbato-80 em uma concentração de 0,01% a 0,5%, 0,01% a 0,1%, 0,01% a 0,09%, 0,01% a 0,08%, 0,01% a 0,07%, 0,01% a 0,06%, 0,01% a 0,05%, 0,01% a 0,04% ou 0,01% a 0,03%. Em certas modalidades, a composição compreende polissorbato-80 a uma concentração de 0,02% a 0,08%. Em algumas modalidades, a composição compreende polissorbato-80 a uma concentração de 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04%, 0,05%, 0,06%, 0,07%, 0,08%, 0,09% ou 0,1%. Em uma modalidade particular, a composição compreende polissorbato-80 a uma concentração de 0,05%.

[00114] Qualquer composição de anticorpo se beneficia de um tampão que fornece boa capacidade de tamponamento. Em certas modalidades, a composição de anticorpo compreende histidina como o agente tamponador. Em certas modalidades, a composição compreende histidina a uma concentração de 5 mM a 50 mM, 5 mM a 40 mM, 5 mM a 35 mM, 5 mM a 30 mM, 5 mM a 25 mM, 10 mM a 50 mM, 10 mM a 40 mM, 10 mM a 30 mM, 10 mM a 25 mM, 15 mM a 50 mM, 15 mM a 40 mM, 15 mM a 30 mM ou 15 mM a 25 mM. Em certas modalidades, a composição compreende histidina a uma concentração de 5 mM a 35 mM. Em certas modalidades, a composição compreende histidina a uma concentração de 10 mM a 30 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende histidina a uma concentração de 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20

mM, 25 mM, 30 mM ou 35 mM. Em uma modalidade particular, a composição compreende histidina a uma concentração de 20 mM. Em certas modalidades, a composição de anticorpo compreende acetato como agente tamponador. Em certas modalidades, a composição compreende acetato a uma concentração de 5 mM a 50 mM, 5 mM a 40 mM, 5 mM a 35 mM, 5 mM a 30 mM, 5 mM a 25 mM, 10 mM a 50 mM, 10 mM a 40 mM, 10 mM a 30 mM, 10 mM a 25 mM, 15 mM a 50 mM, 15 mM a 40 mM, 15 mM a 30 mM ou 15 mM a 25 mM. Em certas modalidades, a composição compreende acetato a uma concentração de 5 mM a 35 mM. Em certas modalidades, a composição compreende acetato a uma concentração de 10 mM a 30 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende acetato a uma concentração de 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM, ou 35 mM. Em uma modalidade particular, a composição compreende acetato a uma concentração de 20 mM. Em certas modalidades, a composição de anticorpo compreende succinato como agente tamponador. Em certas modalidades, a composição compreende succinato a uma concentração de 5 mM a 50 mM, 5 mM a 40 mM, 5 mM a 35 mM, 5 mM a 30 mM, 5 mM a 25 mM, 10 mM a 50 mM, 10 mM a 40 mM, 10 mM a 30 mM, 10 mM a 25 mM, 15 mM a 50 mM, 15 mM a 40 mM, 15 mM a 30 mM ou 15 mM a 25 mM. Em certas modalidades, a composição compreende succinato a uma concentração de 5 mM a 35 mM. Em certas modalidades, a composição compreende succinato a uma concentração de 10 mM a 30 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende succinato a uma concentração de 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM ou 35 mM. Em uma modalidade particular, a composição compreende succinato a uma concentração de 20 mM. Em certas modalidades, a composição de anticorpo compreende citrato como agente tamponador. Em certas modalidades, a composição compreende citrato a uma concentração de 5 mM a 50 mM, 5 mM a 40 mM, 5 mM a 35 mM, 5 mM a 30 mM, 5 mM a 25 mM,

10 mM a 50 mM, 10 mM a 40 mM, 10 mM a 30 mM, 10 mM a 25 mM, 15 mM a 50 mM, 15 mM a 40 mM, 15 mM a 30 mM ou 15 mM a 25 mM. Em certas modalidades, a composição compreende histidina a uma concentração de 5 mM a 35 mM. Em certas modalidades, a composição compreende citrato a uma concentração de 10 mM a 30 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende citrato a uma concentração de 5 mM, 10 mM, 15 mM, 20 mM, 25 mM, 30 mM ou 35 mM. Em uma modalidade particular, a composição compreende citrato a uma concentração de 20 mM. Em certas modalidades, a composição de anticorpo compreende acetato como agente tamponador.

[00115] O pH da composição de anticorpo pode ser de 5,0 a 6,5. Em certos casos, o pH da composição de anticorpo pode ser de 5,2 a 6,2. Em certos casos, o pH da composição de anticorpo é 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4 ou 6,5. Em uma modalidade particular, o pH da composição de anticorpo é 5,5.

[00116] Em certos casos, as composições de A β compreendem arginina (por exemplo, Arg. HCl). Em outros casos, as composições de A β compreendem arginina (por exemplo, Arg. HCl) e metionina.

[00117] Em certas modalidades, as composições de A β compreendem cloridrato de L-arginina (por exemplo, 150 mM), metionina (por exemplo, 10 mM), histidina (por exemplo, 20 mM) e PS80 (por exemplo, 0,05%) e tem um pH de 5,2 a 6,2. Em algumas modalidades, as composições de A β compreendem cloridrato de L-arginina (por exemplo, 150 mM), metionina (por exemplo, 10 mM, 150 mM), histidina (por exemplo, 20 mM) e PS80 (por exemplo, 0,05%) e possui um pH de 5,5. Em certas modalidades, as composições de A β compreendem cloridrato de L-arginina (por exemplo, 150 mM), metionina (por exemplo, 10 mM, 150 mM), histidina (por exemplo, 20 mM), PS80 (por exemplo, 0,05%) e sacarose (até 3%) e tem um pH de 5,2 a 6,2. Em algumas modalidades,

as composições de A β compreendem cloridrato de L-arginina, metionina, histidina, PS80 e sacarose, e tem um pH de 5,5. Em todas essas modalidades, o anticorpo anti-A β está presente em uma concentração de 100 mg/ml a 165 mg/ml. Em um exemplo, o anticorpo anti-A β está presente a uma concentração de 150 mg/ml. Em um exemplo, o anticorpo anti-A β está presente a uma concentração de 100 mg/ml.

[00118] Em alguns casos, a composição anti-A β compreende um antioxidante contendo tiol (por exemplo, glutathiona reduzida (GSH), glutathiona oxidada (GSSG), GSH + GSSG, cisteína, cistina, cisteína + cistina) em uma concentração de 0,02 mM a 4 mM (por exemplo, 0,02, 0,03, 0,05, 0,06, 0,08, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9 ou 4,0 mM). Tais antioxidantes contendo tiol podem clivar ligações dissulfeto desfavoráveis ou descontroladas e promover a formação de ligações dissulfeto favoráveis ou adequadamente em ponte. Isso resultaria na estabilização da confirmação nativa do anticorpo ou fragmento do mesmo e diminuiria as taxas de agregação. As propriedades antioxidantes dessas moléculas podem retardar os processos oxidativos que levam à agregação. Em alguns casos, a composição compreende GSH a uma concentração de 0,4 mM. Em alguns casos, a composição compreende GSSG a uma concentração de 0,2 mM. Em alguns casos, a composição compreende GSH a uma concentração de 0,4 mM e GSSG a uma concentração de 0,2 mM. Em alguns casos, a composição compreende GSH a uma concentração de 4 mM e GSSG a uma concentração de 2 mM. Em alguns casos, a composição compreende GSH a uma concentração de 2 mM e GSSG a uma concentração de 1 mM. Em alguns casos, a composição compreende cisteína a uma concentração de 0,4 mM. Em alguns casos, a composição compreende cistina a uma concentração de 0,2 mM. Em alguns casos, a composição compreende cisteína a uma concentração de 0,4

mM e cistina a uma concentração de 0,2 mM.

[00119] Em certas modalidades, as composições de A β compreendem arginina (por exemplo, Arg.HCl), um antioxidante contendo tiol e metionina.

[00120] Em certas modalidades, as composições de A β compreendem cloridrato de L-arginina (por exemplo, 150 mM), metionina (por exemplo, 10 mM), histidina (por exemplo, 20 mM), um antioxidante contendo tiol, como GSH, GSSG, GSH e GSSG, cisteína, cistina ou cisteína e cistina (por exemplo, 0,02 mM a 4 mM) e PS80 (por exemplo, 0,05%) e tem um pH de 5,2 a 6,2. Em algumas modalidades, as composições de A β compreendem cloridrato de L-arginina (por exemplo, 150 mM), metionina (por exemplo, 10 mM, 150 mM), histidina (por exemplo, 20 mM), um antioxidante contendo tiol, como GSH, GSSG, GSH e GSSG, cisteína, cistina ou cisteína e cistina (por exemplo, 0,02 mM a 4 mM) e PS80 (por exemplo, 0,05%) e tem um pH de 5,5. Em certas modalidades, as composições de A β compreendem cloridrato de L-arginina (por exemplo, 150 mM), metionina (por exemplo, 10 mM, 150 mM), histidina (por exemplo, 20 mM), PS80 (por exemplo, 0,05%), um tiol contendo antioxidante como GSH, GSSG, GSH e GSSG, cisteína, cistina ou cisteína e cistina (por exemplo, 0,02 mM a 4 mM) e sacarose (até 3%) e tem um pH de 5,2 a 6,2. Em algumas modalidades, as composições de A β compreendem cloridrato de L-arginina, metionina, histidina, PS80, um antioxidante contendo tiol, como GSH, GSSG, GSH e GSSG, cisteína, cistina ou cisteína e cistina e sacarose, e tem um pH de 5,5. Em todas essas modalidades, o anticorpo anti-A β está presente em uma concentração de 100 mg/ml a 165 mg/ml. Em um exemplo, o anticorpo anti-A β está presente a uma concentração de 150 mg/ml. Em um exemplo, o anticorpo anti-A β está presente a uma concentração de 100 mg/ml.

[00121] Em certas modalidades, a composição (por exemplo, uma

composição farmacêutica) compreende um anticorpo anti-A β ou um fragmento de ligação a A β em uma concentração de 50 mg/ml a 250 mg/ml, arginina (por exemplo, cloridrato de L-arginina) em uma concentração de 50 mM a 200 mM, metionina a uma concentração de 1 mM a 150 mM (por exemplo, 1 mM a 20 mM); polissorbato-80 a uma concentração de 0,01% a 0,1%, histidina a uma concentração de 10 mM a 30 mM e sacarose a uma concentração de 0% a 3%. Em alguns casos, a composição tem um pH de 5,2 a 6,2. Em outros casos, a composição tem um pH de 5,2 a 6,0. Em certas modalidades, o anticorpo anti-A β ou um fragmento de ligação a A β da composição compreende um VH e um VL compreendendo as CDRs de B1B037 (por exemplo, SEQ ID NOs: 1, 2, 3, 4, 5 e 6). Em certas modalidades, o anticorpo anti-A β ou um fragmento de ligação a A β da composição compreende um VH e um VL compreendendo SEQ ID NOs: 7 e 8, respectivamente. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou um fragmento de ligação a A β da composição compreende uma cadeia pesada e uma cadeia leve compreendendo SEQ ID NOs: 9 e 10, respectivamente. Em uma modalidade, a composição tem um pH de 5,5 e compreende B1B037 ou um fragmento de ligação a B1B037 a uma concentração de 150 mg/ml, cloridrato de L-arginina a uma concentração de 150 mM, metionina a uma concentração de 10 mM ou 150 mM, polissorbato-80 a uma concentração de 0,05% e histidina a uma concentração de 20 mM (L-histidina HCl 16,2 mM mono-hidrato, base livre de L-Histidina 3,8 mM). Em certas modalidades, a composição compreende ainda um antioxidante contendo tiol (por exemplo, GSH, GSSG, GSH + GSSG, cisteína, cistina, cisteína + cistina) a uma concentração de 0,02 mM a 4 mM. Em algumas modalidades, a composição compreende ainda sacarose a uma concentração de 0,01% a 3%. Em certas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β da composição compreende um VH e um VL compreendendo as CDRs de B1B037 (por exemplo, SEQ ID NOs: 1, 2,

3, 4, 5 e 6). Em certas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β da composição compreende um VH e um VL compreendendo SEQ ID NOs: 7 e 8, respectivamente. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-A β ou fragmento de ligação a A β da composição compreende uma cadeia pesada e uma cadeia leve compreendendo SEQ ID NOs: 9 e 10, respectivamente.

[00122] Em uma modalidade, a composição tem um pH de 5,5 e compreende BIIB037 ou um fragmento de ligação a BIIB037 a uma concentração de 150 mg/ml, cloridrato de L-arginina a uma concentração de 150 mM, um antioxidante contendo tiol (por exemplo, GSH, GSSG, GSH + GSSG, cisteína, cistina, cisteína + cistina) a uma concentração de 0,02 mM a 4 mM, polissorbato-80 a uma concentração de 0,05% e histidina a uma concentração de 20 mM. Em uma modalidade, o antioxidante contendo tiol é GSH a uma concentração de 0,4 mM. Em uma modalidade, o antioxidante contendo tiol é GSH a uma concentração de 0,4 mM e GSSG a uma concentração de 0,2 mM. Em uma modalidade, o antioxidante contendo tiol é GSH a uma concentração de 4 mM e GSSG a uma concentração de 2 mM. Em uma modalidade, o antioxidante contendo tiol é GSH a uma concentração de 2 mM e GSSG a uma concentração de 1 mM. Noutra modalidade, o antioxidante contendo tiol é a cisteína a uma concentração de 0,4 mM. Noutra modalidade, o antioxidante contendo tiol é cisteína a uma concentração de 0,4 mM e cistina a uma concentração de 0,2 mM.

Métodos de Tratamento

[00123] BIIB037 reconhece formas agregadas de A β , incluindo placas. Estudos de caracterização *in vitro* estabeleceram que o anticorpo BIIB037 reconhece um epítopo conformacional presente em agregados A β , cuja acumulação acredita-se estar subjacente ao desenvolvimento e progressão da doença de Alzheimer (AD). Estudos de farmacologia *in vivo* indicam que uma versão quimérica de IgG2a murino do anticorpo

(ch12F6A) com propriedades semelhantes reduz significativamente a carga de placa amiloide nos cérebros de camundongos Tg2576 envelhecidos, um modelo de camundongos de AD. A redução no amiloide do parênquima não foi acompanhada por uma alteração no amiloide vascular, como foi relatado para certos anticorpos anti-A β .

[00124] As composições divulgadas neste documento são úteis no tratamento de acumulação ou deposição anormal de A β no sistema nervoso central de um sujeito humano em necessidade. As composições divulgadas neste documento também são úteis no tratamento de comprometimento cognitivo leve em um sujeito humano em necessidade. Como usado neste documento, os termos "tratar", "tratamento" significam geralmente obter um efeito farmacológico e/ou fisiológico desejado.

[00125] Em certas modalidades, as composições divulgadas neste documento são úteis no tratamento de AD em um sujeito humano em necessidade. Em outras modalidades, as composições divulgadas neste documento são úteis na prevenção de AD em um sujeito humano em necessidade.

[00126] As composições divulgadas neste documento podem ser usadas para: (a) impedir que a AD ocorra em um sujeito que pode estar predisposto à AD, mas ainda não foi diagnosticado como tendo; (b) inibição da AD, por exemplo, interrompendo seu desenvolvimento; (c) aliviar a AD, por exemplo, causando regressão da AD; ou (d) prolongar a sobrevida em comparação com a sobrevida esperada se não estiver recebendo tratamento.

[00127] A um ser humano que dele necessite é administrada uma quantidade ou dose terapeuticamente eficaz do anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β . Uma quantidade terapeuticamente eficaz refere-se à quantidade de anticorpo suficiente para melhorar um sintoma ou condição associada à AD. A eficácia terapêutica e a toxicidade do anticorpo podem ser determinadas por procedimentos farmacêuticos

padrão. Idealmente, o anticorpo é empregado em uma quantidade suficiente para restaurar o comportamento normal e/ou propriedades cognitivas no caso do mal de Alzheimer, ou pelo menos retardar ou prevenir a progressão do AD no paciente.

[00128] Em algumas modalidades, a composição compreendendo o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β é administrada intravenosamente ao ser humano. Em certas modalidades, a composição compreendendo o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β é administrada subcutaneamente ao ser humano.

[00129] A seguir são apresentados exemplos da prática da invenção. Eles não devem ser interpretados como limitantes do escopo da invenção de nenhum modo.

Exemplos

Exemplo 1: pH e tampão selecionados para formulação ideal

[00130] As seguintes formulações foram preparadas e triadas para determinar o tampão e o pH ideal.

Tabela 6: Formulações triadas de pH e de tampão

Tampão	pH	Excipientes	Concentração proteica
Acetato de 20mM	4,5	150mM de L-arginina HCl 0,05% de polissorbato-80	155 - 165 mg/mL
	5,0		
	5,5		
20 mM de succinato	4,5		
	5,0		
	5,5		
	6,0		
20mM de Histidina	5,5		
	6,0		
	6,5		
20 mM de citrato,	5,0		
	5,5		
	6,0		
	6,5		

[00131] As formulações foram armazenadas a 40°C + 75% de umidade relativa (RH) por 4 semanas (**Figura 1**).

[00132] *Conclusões:*

1) O tampão histidina mostrou a menor mudança na porcentagem de espécies de alto peso molecular (% HMW) em comparação com os tampões de acetato, succinato e citrato.

2) A tendência foi consistente na faixa de pH de 5,5 a 6,5.

Exemplo 2: Arginina como um excipiente ideal para controlar HMW

[00133] As formulações a seguir foram preparadas para determinar o (s) excipiente (s) de estabilização ideal. A maioria contém L-arginina HCl, isoladamente ou combinada com outro excipiente. Duas formulações não continham arginina e apenas continham açúcar (sacarose ou trealose).

Tabela 7: Formulações de triagem do excipiente

Excipiente (todos contêm 20mM de histidina e 0,05% de polissorbato-80)	pH	Concentração proteica
L-arginina HCl 150 mM	6,0	220 - 230 mg/mL
L-arginina HCl 150 mM	5,5	
100 mM de Arginina HCl	5,5	
L-arginina HCl 100 mM + sacarose a + 3%	5,5	
L-arginina HCl 100 mM + sacarose a + 3%	6,0	
L-arginina HCl 100 mM + NaCl + 50 mM	5,5	
L-Arginina HCl 75 mM + glutamato + 75 mM	5,5	
L-Arginina HCl 150 mM + Metionina 10 mM	5,5	
L-Arginina HCl 150 mM + Metionina 10 mM	6,0	
300 mM de Sacarose	5,5	
300 mM de Trealose	5,5	
50 mM de L-arginina HCl + 4,5% de sacarose	5,5	

[00134] As formulações foram armazenadas a 40°C + 75% RH e testadas para % HMW durante 6 semanas (**Figura 2**).

[00135] *Conclusões:*

1) Formulações contendo Arginina (linhas sólidas) tiveram

melhor desempenho do que as formulações sem Arginina (linhas tracejadas).

2) A combinação Arginina + Metionina (duas linhas sólidas mais baixas no gráfico) teve melhor desempenho do que Arginina sozinha e Arginina em combinação com outros excipientes.

3) As formulações preparadas em pH 5,5 e 6,0 sempre tiveram melhor desempenho em pH 5,5.

Exemplo 3: Robustez da formulação para pH e concentração de proteínas

[00136] Uma otimização adicional da formulação foi realizada preparando várias formulações baseadas em torno de uma formulação central (Tabela 8) e pesquisando vários atributos de qualidade.

Tabela 8: Formulações de triagem de otimização (as variações da formulação central estão destacadas em cinza).

Variação da Formulação	[Proteína] mg/ml	pH	Tampão (20mM)	Arginina (mM)	Metionina (mM)	Sacarose (%)	PS-80 (%)
Formulação do centro	220	5,7	His	150	10		0,05
Center @ 165mg/mL	165	5,7	His	150	10		0,05
Centro @ 280mg/mL	280	5,7	His	150	10		0,05
Center @ pH 5,2	220	5,2	His	150	10		0,05
Center @ pH 6,2	220	6,2	His	150	10		0,05
Centro com 100 mM de arginina	220	5,7	His	100	10		0,05
Centro sem metionina	220	5,7	His	150	0		0,05
Centro com 100 mM de arginina + 3% de sacarose	220	5,7	His	100	0	3	0,05
Centro com 20mM de citrato	220	5,7	Citrato	150	10		0,05

[00137] A **Figura 3** mostra as tendências de % HMW em pH variável quando armazenadas a 25°C + 60% de umidade relativa. A taxa de aumento de % HMW ao longo do tempo é consistente nessa faixa de pH.

[00138] A **Figura 4** mostra as tendências de % HMW para excipientes variados quando armazenadas a 25°C + 60% de umidade relativa. A taxa de aumento de % de HMW é consistente se o excipiente estabilizador é 150mM de L-arginina HCl + 10mM de metionina, 100mM de L-arginina HCl + 10mM de metionina, 150mM de L-arginina HCl sem metionina ou 100mM de L-arginina HCl + 3% de sacarose.

Exemplo 4: Arginina reduz a viscosidade das formulações

[00139] A viscosidade de cada formulação foi medida à temperatura ambiente (20°C). A concentração de proteína tem um impacto significativo na viscosidade, enquanto outras variações na receita da formulação não tiveram impacto. Viscosidades <50 cP são ideais para processos de fabricação e opções de via de administração. As formulações à base de arginina fornecem viscosidade consistentemente baixa (~ 20cP) em alta concentração de proteína (~ 220 mg/mL) (**Figura 5**).

Exemplo 5: Robustez da Formulação à Concentração de Polissorbato-80

[00140] As formulações a seguir foram preparadas para avaliar o nível ideal de tensoativo (Polissorbato-80) na formulação.

Tabela 9: Formulações de triagem de tensoativo

Concentração de Proteína (mg/mL)	pH	Tampão	Excipientes	% de Polissorbato 80
160	5,7	20mM de Histidina	150mM de L-arginina HCl + 10mM de metionina	0,00%
				0,005%
				0,01%
				0,03%
				0,05%
				0,075%
				0,10%

[00141] Um estudo de agitação foi realizado para determinar o nível apropriado de tensoativo necessário para manter a estabilidade do produto durante o estresse físico. As formulações na Tabela 9 foram distribuídas em frascos de vidro de 3 mL e seringas de agulha de vidro de 1 mL e depois agitadas a 650 rpm por 72 horas em temperatura ambiente. Os controles não agitados foram armazenados em frascos de vidro pelo mesmo tempo e temperatura.

[00142] Os resultados de %HMW foram consistentes em todas as formulações agitadas (**Figura 6**). Os frascos de controle não agitados

mostram um aumento gradual no HMW, à medida que a % de polissorbato-80 cai de 0,05% para 0,00%. Todos os resultados estão dentro da variabilidade (ruído) do método ($\pm 0,2\%$) e podem não ser diferenças reais. A estabilidade é comparável em uma ampla faixa de % de polissorbato-80.

Exemplo 6: Grupo Tiol contendo excipientes melhora a estabilidade de agregação da formulação de Aducanumabe

[00143] A adição de excipientes contendo grupo tiol a uma formulação de Aducanumabe reduz a agregação conforme determinado pelo desenvolvimento de espécies de alto peso molecular durante o armazenamento.

[00144] A formulação de controle de Aducanumabe possui 165 mg/mL de Aducanumabe, 20 mM de histidina, 150 mM de L-arginina HCl, 10 mM de metionina, 0,05% de polissorbato-80, pH 5,5. A formulação de controle foi enriquecida com grupo tiol contendo excipientes: GSH e GSSG. As formulações foram armazenadas a 25°C a 60% de umidade relativa. Conforme mostrado na **Figura 7**, a adição de GSH e GSSG reduz o desenvolvimento de espécies de HMW durante o armazenamento.

[00145] A mesma formulação de controle de Aducanumabe foi enriquecida com cisteína e cistina. Essas formulações foram também armazenadas a 25°C a 60% de umidade relativa. Como foi o caso de GSH e GSSG, a adição de cisteína e cistina suprime o desenvolvimento de espécies de HMW durante o armazenamento (**Figura 8**).

Exemplo 7: A forma reduzida do grupo Tiol contendo excipiente é tão eficaz quanto o par redox no controle de HMW

[00146] A adição da forma reduzida de um grupo tiol contendo apenas o excipiente tem o mesmo impacto que a adição do par redox.

[00147] Uma formulação de Aducanumabe de controle contém 165 mg/mL de Aducanumabe, 20 mM de histidina, 150 mM de L-arginina

HCl, 10 mM de metionina, 0,05% de polissorbato-80, pH 5,5. Esta formulação foi enriquecida com GSH + GSSG, GSH sozinho ou GSSG sozinho. As formulações foram armazenadas a 25°C a 60% de umidade relativa. Como mostrado na **Figura 9**, a adição de GSH, GSSG e GSH + GSSG reduziu a formação de espécies de HMW.

Exemplo 8: Excipientes contendo tiol são melhores que metionina no controle de HMW

[00148] A adição de metionina não aumenta a estabilidade observada apenas com GSH.

[00149] Uma formulação de Aducanumabe de controle possui 165 mg/mL de Aducanumabe, 20 mM de histidina, 150 mM de L-arginina HCl, pH 5,5. GSH ou GSH + metionina foram adicionados à formulação de controle. Essas formulações foram armazenadas a 25°C a 60% de umidade relativa. A adição de metionina não proporcionou nenhum benefício aditivo à redução nas espécies de HMW observadas apenas com GSH (**Figura 10**).

Exemplo 9: Robustez para formulação de excipiente contendo tiol em concentrações múltiplas de proteína e GSH

[00150] Foi observada redução nas espécies HMW com a adição de GSH em múltiplas concentrações de proteína e múltiplas concentrações de GSH.

[00151] O Aducanumabe (165 ou 200 mg/mL de Aducanumabe, 20 mM de histidina, 150 mM de L-arginina HCl, 10 mM de metionina, 0,05% de polissorbato-80, pH 5,5) foi armazenado a 25°C a 60% de umidade relativa com várias concentrações de GSH. Como mostrado na **Figura 11**, o GSH suprime a formação de espécies de HMW em concentrações de 0,2 mM a 1,0 mM, em concentrações de proteína de até 200 mg/ml.

Exemplo 10: Excipiente contendo tiol é eficaz no controle de HMW em concentrações muito baixas

[00152] As concentrações de um excipiente contendo tiol tão baixo

quanto 0,02 mM melhoraram a estabilidade do Aducanumabe em várias concentrações.

[00153] O Aducanumabe (165 ou 225 mg/mL de Aducanumabe, 20 mM de histidina, 150 mM de L-arginina HCl, 10 mM de metionina, 0,05% de polissorbato-80, pH 5,5) foi armazenado a 25°C a 60% de umidade relativa com várias concentrações de GSH. Como mostrado na **Figura 12**, o GSH suprime a formação de espécies de HMW em concentrações tão baixas quanto 0,02 mM em formulações contendo até 225 mg/ml de Aducanumabe.

Exemplo 11: Efeito do aumento do excipiente contendo tiol no HMW

[00154] Esta experiência foi realizada para avaliar o impacto do aumento da concentração de GSH na redução de HMW.

[00155] Todas as formulações testadas continham 210 mg/mL de Aducanumabe, 20 mM de histidina, 150 mM de arginina, 10 mM de metionina e 0,05% de polissorbato-80, e diferiram apenas pela concentração de GSH. As concentrações de GSH testadas foram 0 mM, 0,5 mM, 1 mM, 2 mM e 4 mM. As amostras foram armazenadas a 25°C, 60% de umidade relativa por até 4,5 meses.

[00156] Os dados mostraram que o GSH em 4mM tem o mesmo impacto na redução de HMW que o GSH de 0,5 mM para 2 mM (veja a **Figura 13**).

Exemplo 12: Efeito do aumento das concentrações de metionina no HMW

[00157] Esta experiência foi realizada para avaliar o impacto do aumento da concentração de metionina na redução de HMW.

[00158] Todas as formulações testadas continham 165 mg/mL de Aducanumabe, 20 mM de histidina, 150 mM de arginina e 0,05% de polissorbato-80, e diferiam apenas pela concentração de metionina ou GSH, como mostrado na **Figura 14**. As amostras foram armazenadas a

25°C, 60% de umidade relativa (superior) e 40°C, 75% de umidade relativa (inferior) por até 3,5 meses.

[00159] Esta experiência mostrou que o aumento da concentração de metionina para 150 mM ajudou a reduzir o HMW em comparação com 10 mM de metionina.

Exemplo 13: Um estudo de 4 semanas sobre tolerabilidade e toxicocinética de BIIB037 quando administrado por injeção intravenosa e subcutânea em macacos cinomolgo

[00160] O objetivo deste estudo foi determinar a tolerabilidade do BIIB037 (força de 150 mg/mL em tampão histidina de 20 mM [L-histidina mono-hidrato de 16,2 mM, base livre de L-histidina de 3,8 mM], cloridrato de L-arginina de 150 mM (HCl), 10 mM de metionina e 0,05% de polissorbato 80 pH 5,5) quando administrado por injeção intravenosa (IV) ou subcutânea (SC) uma vez por semana durante 4 semanas a 3 macacos cinomolgos por grupo. Além disso, foram determinadas as características toxicocinéticas do artigo de teste.

[00161] Administração IV e SC de BIIB037 a 300 mg/kg/dose uma vez por semana durante 4 semanas (área do dia 22 sob a curva de concentração-tempo do tempo 0 ao tempo t [AUC_{0-t}]: 324.000 µg•h/mL e 243.000 µg•h/mL para IV e SC, respectivamente) não resultaram em observações clínicas ou efeitos adversos no peso corporal ou no consumo de alimentos. As observações no sítio de injeção de SC foram limitadas a um animal injetado em SC, após a terceira e quarta semana de administração, que consistia em eritema e/ou edema muito leve e não adverso, acompanhado de provável infiltração celular neutrofílica e mononuclear focal leve relacionada ao procedimento e hemorragia (associado apenas ao quarto sítio de injeção). A % biodisponibilidade absoluta variou de 56,7% a 75,1% para AUC_T no SD 1 e SD 22, indicando boa cinética de absorção após a administração de Aducanumabe SC. O resumo dos parâmetros médios da TK é apresentado na **Tabela 10**.

Tabela 10: Resumo dos parâmetros toxicocinéticos médios no estudo de 4 semanas IV e Macaco Macho Cinomolgo SC

Dose	300 mg/kg IV	300 mg/kg SC
Número de Animais	M (3)	M (3)
Dia 1		
C_{máx} (µg/mL)	6.930	1.180
AUC_T (µg*h/mL)	236.000	134.000
T_{máx} (h)	0,083	12 ou 24
Dia 22		
C_{máx} (µg/mL)	7.070	2.490
AUC_T (µg*h/mL)	324.000	243.000
T_{máx} (h)	0,083 a 2	12 a 24
<p>AUC_T= AUC_{0-t} (parâmetro TK usado no relatório do estudo P037-16-01) = área sob a curva de concentração-tempo do tempo 0 à última concentração; C_{máx}= concentração máxima observada, ocorrendo em T_{máx}; SD = dia do estudo; T_{máx}= tempo de concentração máxima observada</p>		

Outras Modalidades

[00162] Enquanto a invenção foi descrita em conjunto com a descrição detalhada desta, a descrição a seguir pretende ilustrar e não limitar o escopo da invenção, que é definido pelo escopo das reivindicações anexas. Outros aspectos, vantagens e modificações estão dentro do escopo das seguintes reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um anticorpo anti-beta-amiloide (A β) ou seu fragmento de ligação a A β e cloridrato de arginina (Arg.HCl), em que o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β compreende um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina (VH) e um domínio variável de cadeia leve de imunoglobulina (VL), com o VH e VL, respectivamente, compreendendo:

(a) regiões determinantes de complementariedade (CDRs) de VH, em que

VH-CDR1 consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1;

VH-CDR2 consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 2; e

VH-CDR3 consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 3; e

(b) CDRs de VL, em que

VL-CDR1 consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4;

VL-CDR2 consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 5; e

VL-CDR3 consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 6; e

em que a composição tem um pH de 5,2 a 6,2.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição compreende o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β em uma concentração de 50 mg/ml a 250 mg/ml.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição compreende o anticorpo

anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β em uma concentração de 75 mg/ml a 165 mg/ml.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição compreende o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β em uma concentração de 150 mg/ml.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição compreende o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β em uma concentração de 100 mg/ml.

6. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a composição compreende Arg.HCl em uma concentração de 50 mM a 250 mM.

7. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a composição compreende Arg.HCl em uma concentração de 75 mM a 175 mM.

8. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a composição compreende Arg.HCl em uma concentração de 150 mM.

9. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que a composição compreende Polissorbato-80 (PS80).

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a composição compreende PS80 em uma concentração de 0,01% a 0,1%.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a composição compreende PS80 em uma concentração de 0,03% a 0,08%.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a composição compreende PS80

em uma concentração de 0,05%.

13. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que a composição compreende um tampão selecionado do grupo que consiste em histidina, acetato, succinato e citrato.

14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a composição compreende histidina, acetato, succinato ou citrato em uma concentração de 10 mM a 30 mM.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a composição compreende histidina, acetato, succinato ou citrato em uma concentração de 20 mM

16. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o tampão é histidina.

17. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que a histidina está em uma concentração de 10 mM a 30 mM.

18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que a histidina está em uma concentração de 20 mM.

19. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de que a composição compreende metionina.

20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que a metionina está em uma concentração de 0,01 mM a 150 mM.

21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que a metionina está em uma concentração de 5 mM a 15 mM.

22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que a metionina está em uma concentração de 10 mM.

23. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizada pelo fato de que a composição compreende sacarose.

24. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que a composição compreende sacarose em uma concentração de 0,01% a 3%.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que a composição compreende sacarose em uma concentração de 3%.

26. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizada pelo fato de que a composição tem um pH de 5,2 a 6,0.

27. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizada pelo fato de que a composição tem um pH de 5,3 a 5,7.

28. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de que a composição tem um pH de 5,5.

29. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende:

o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β em uma concentração de 50 mg/ml a 250 mg/ml;

Arg.HCl em uma concentração de 50 mM a 200 mM;

metionina em uma concentração de 0 mM a 150 mM;

histidina em uma concentração de 10 mM a 30 mM;

PS80 em uma concentração de 0,01% a 0,1%;

sacarose em uma concentração de 0 a 3%; e

em que a composição tem um pH de 5,2 a 6,0.

30. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende:

o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β em uma concentração de 150 mg/ml;

Arg.HCl em uma concentração de 150 mM;

metionina em uma concentração de 10 mM;

histidina em uma concentração de 20 mM; e

PS80 em uma concentração de 0,05%,

em que a composição tem um pH de 5,5.

31. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende:

o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β em uma concentração de 100 mg/ml;

Arg.HCl em uma concentração de 150 mM;

metionina em uma concentração de 10 mM;

histidina em uma concentração de 20 mM; e

PS80 em uma concentração de 0,05%,

em que a composição tem um pH de 5,5.

32. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, caracterizada pelo fato de que:

(i) o VH consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 7 e o VL consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 8;

(ii) o VH consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 7 e o VL consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 8; ou

(iii) o VH consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7 e o VL consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 8.

33. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, caracterizada pelo fato de que o anticorpo anti-A β compreende uma cadeia pesada de imunoglobulina e uma cadeia leve de imunoglobulina, em que:

(i) a cadeia pesada consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 10;

(ii) a cadeia pesada consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 10; ou

(iii) a cadeia pesada consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 10.

34. Método para tratar o acúmulo ou deposição anormal de A β no sistema nervoso central em um ser humano em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar, ao ser humano, a composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 33.

35. Método para tratar o comprometimento cognitivo leve em um ser humano em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar, ao ser humano, a composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 33.

36. Método para tratar a doença de Alzheimer em um ser humano em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar, ao ser humano, a composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 33.

37. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 34 a 36, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada por via subcutânea ao ser humano.

38. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

34 a 36, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada por via intravenosa ao ser humano.

39. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um anticorpo anti-beta-amiloide ($A\beta$) ou seu fragmento de ligação a $A\beta$, um antioxidante contendo tiol e cloridrato de arginina (Arg.HCl), em que o anticorpo anti- $A\beta$ ou seu fragmento de ligação a $A\beta$ compreende um domínio variável de cadeia pesada de imunoglobulina (VH) e um domínio variável de cadeia leve de imunoglobulina (VL), com o VH e VL, respectivamente, compreendendo:

(a) regiões determinantes de complementariedade (CDRs) de VH, em que

VH-CDR1 consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 1;

VH-CDR2 consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 2; e

VH-CDR3 consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 3; e

(b) CDRs de VL, em que

VL-CDR1 consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 4;

VL-CDR2 consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 5; e

VL-CDR3 consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 6; e

em que a composição tem um pH de 5,2 a 6,2.

40. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que a composição compreende o anticorpo anti- $A\beta$ ou seu fragmento de ligação a $A\beta$ em uma concentração de 50 mg/ml a 250 mg/ml.

41. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que a composição compreende o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β em uma concentração de 75 mg/ml a 165 mg/ml.

42. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que a composição compreende o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β em uma concentração de 150 mg/ml.

43. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que a composição compreende o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β em uma concentração de 100 mg/ml.

44. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 43, caracterizada pelo fato de que o antioxidante contendo tiol é selecionado do grupo que consiste em GSH, GSSG, a combinação de GSH e GSSG, cistina, cisteína e a combinação de cisteína e cistina.

45. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 44, caracterizada pelo fato de que o antioxidante contendo tiol é GSH.

46. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 44, caracterizada pelo fato de que o antioxidante contendo tiol é GSSG.

47. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 44, caracterizada pelo fato de que o antioxidante contendo tiol é a combinação de GSH e GSSG.

48. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 47, caracterizada pelo fato de que o antioxidante contendo tiol está em uma concentração de 0,02 mM a 4 mM.

49. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 39 a 47, caracterizada pelo fato de que o antioxidante contendo tiol está em uma concentração de 0,2 mM.

50. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 47, caracterizada pelo fato de que o antioxidante contendo tiol está em uma concentração de 0,4 mM.

51. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 47, caracterizada pelo fato de que o antioxidante contendo tiol está em uma concentração de 1 mM.

52. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 47, caracterizada pelo fato de que o GSH está em uma concentração de 0,4 mM e o GSSG está em uma concentração de 0,2 mM.

53. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 44, caracterizada pelo fato de que o antioxidante contendo tiol é a combinação de cisteína e cistina, em que a cisteína está em uma concentração de 0,4 mM e a cistina está em uma concentração de 0,2 mM.

54. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 53, caracterizada pelo fato de que a composição compreende Arg.HCl em uma concentração de 50 mM a 250 mM.

55. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 53, caracterizada pelo fato de que a composição compreende Arg.HCl em uma concentração de 75 mM a 175 mM.

56. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 53, caracterizada pelo fato de que a composição compreende Arg.HCl em uma concentração de 150 mM.

57. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 56, caracterizada pelo fato de que a composição compreende Polissorbato-80 (PS80).

58. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 57, caracterizada pelo fato de que a composição compreende PS80 em uma concentração de 0,01% a 0,1%.

59. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 57, caracterizada pelo fato de que a composição compreende PS80 em uma concentração de 0,03% a 0,08%.

60. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 57, caracterizada pelo fato de que a composição compreende PS80 em uma concentração de 0,05%.

61. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 60, caracterizada pelo fato de que a composição compreende um tampão selecionado do grupo que consiste em histidina, acetato, succinato e citrato.

62. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 61, caracterizada pelo fato de que a composição compreende histidina, acetato, succinato ou citrato em uma concentração de 10 mM a 30 mM.

63. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 61, caracterizada pelo fato de que a composição compreende histidina, acetato, succinato ou citrato em uma concentração de 20 mM.

64. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 61, caracterizada pelo fato de que o tampão é histidina.

65. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 64, caracterizada pelo fato de que a histidina está em uma concentração de 10 mM a 30 mM.

66. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 64, caracterizada pelo fato de que a histidina está em uma concentração de 20 mM.

67. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 66, caracterizada pelo fato de que a composição compreende sacarose.

68. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindica-

ção 67, caracterizada pelo fato de que a composição compreende sacarose em uma concentração de 0,01% a 3%.

69. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 67, caracterizada pelo fato de que a composição compreende sacarose em uma concentração de 1% a 3%.

70. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 67, caracterizada pelo fato de que a composição compreende sacarose em uma concentração de 3%.

71. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 70, caracterizada pelo fato de que a composição tem um pH de 5,2 a 6,0.

72. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 70, caracterizada pelo fato de que a composição tem um pH de 5,3 a 5,7.

73. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 70, caracterizada pelo fato de que a composição tem um pH de 5,5.

74. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que compreende:

o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β em uma concentração de 50 mg/ml a 250 mg/ml;

Arg.HCl em uma concentração de 50 mM a 200 mM;

um antioxidante contendo tiol em uma concentração de 0,02 mM a 4 mM;

histidina em uma concentração de 10 mM a 30 mM;

PS80 em uma concentração de 0,01% a 0,1%;

sacarose em uma concentração de 0 a 3%; e

em que a composição tem um pH de 5,2 a 6,0.

75. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que compreende:

o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β em uma concentração de 150 mg/ml;

Arg.HCl em uma concentração de 150 mM;

um antioxidante contendo tiol em uma concentração de 0,02 mM a 4 mM;

histidina em uma concentração de 20 mM; e

PS80 em uma concentração de 0,05%,

em que a composição tem um pH de 5,5.

76. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 39, caracterizada pelo fato de que compreende:

o anticorpo anti-A β ou seu fragmento de ligação a A β em uma concentração de 100 mg/ml;

Arg.HCl em uma concentração de 150 mM;

um antioxidante contendo tiol em uma concentração de 0,02 mM a 2 mM;

histidina em uma concentração de 20 mM; e

PS80 em uma concentração de 0,05%,

em que a composição tem um pH de 5,5.

77. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 76, caracterizada pelo fato de que o antioxidante contendo tiol é selecionado do grupo que consiste em GSH, GSSG, na combinação de GSH e GSSG, cistina, cisteína e na combinação de cisteína e cistina.

78. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 77, caracterizada pelo fato de que o antioxidante contendo tiol é GSH.

79. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 77, caracterizada pelo fato de que o antioxidante contendo tiol é GSSG.

80. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 77, caracterizada pelo fato de que o antioxidante contendo tiol é a combinação de GSH e GSSG.

81. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 80, caracterizada pelo fato de que compreende ainda metionina.

82. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 81, caracterizada pelo fato de que a metionina está em uma concentração de 0,01 mM a 150 mM.

83. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 81, caracterizada pelo fato de que a metionina está em uma concentração de 5 mM a 20 mM.

84. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 83, caracterizada pelo fato de que:

(i) o VH consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 7 e o VL consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 8;

(ii) o VH consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 7 e o VL consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 8; ou

(iii) o VH consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 7 e o VL consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 8.

85. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 84, caracterizada pelo fato de que o anticorpo anti-A β compreende uma cadeia pesada de imunoglobulina e uma cadeia leve de imunoglobulina, em que:

(i) a cadeia pesada consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve consiste em uma sequência pelo menos 80% idêntica à SEQ ID NO: 10;

(ii) a cadeia pesada consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve consiste em uma sequência pelo menos 90% idêntica à SEQ ID NO: 10; ou

(iii) a cadeia pesada consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 9 e a cadeia leve consiste na sequência de aminoácidos apresentada na SEQ ID NO: 10.

86. Método para tratar o acúmulo ou deposição anormal de A β no sistema nervoso central em um ser humano em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar, ao ser humano, a composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 39 a 85.

87. Método para tratar o comprometimento cognitivo leve em um ser humano em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar, ao ser humano, a composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 39 a 85.

88. Método para tratar a doença de Alzheimer em um ser humano em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que o método compreende administrar, ao ser humano, a composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 39 a 85.

89. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 88, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada por via subcutânea ao ser humano.

90. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 86 a 88, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é administrada por via intravenosa ao ser humano.

FIGURA 1

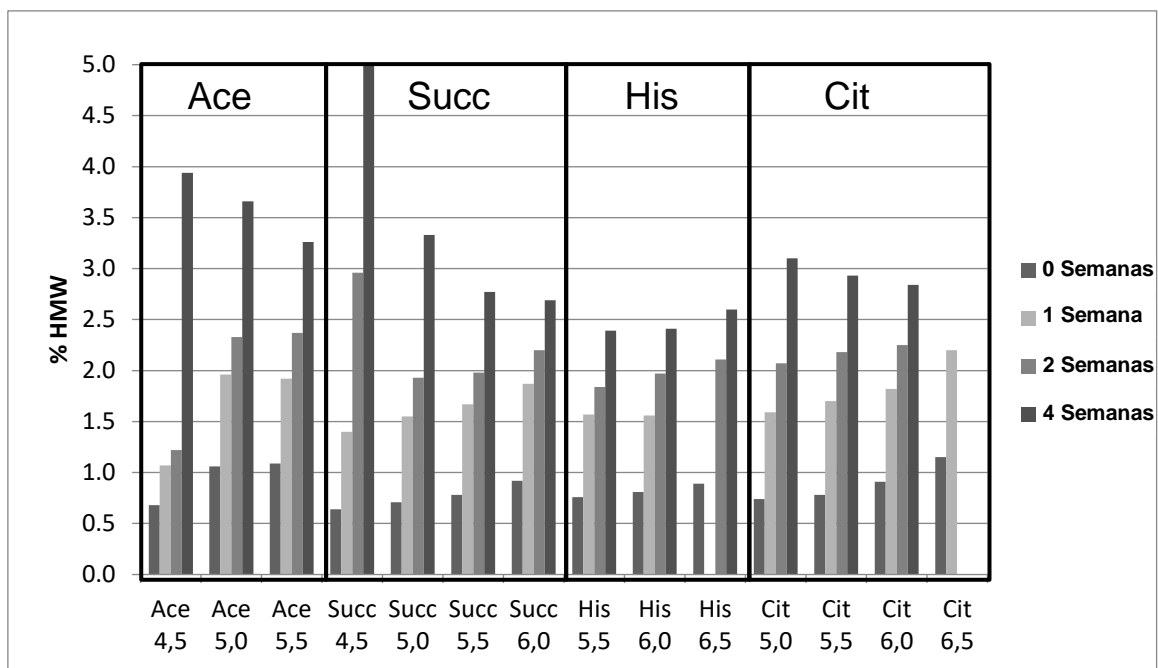


FIGURA 2

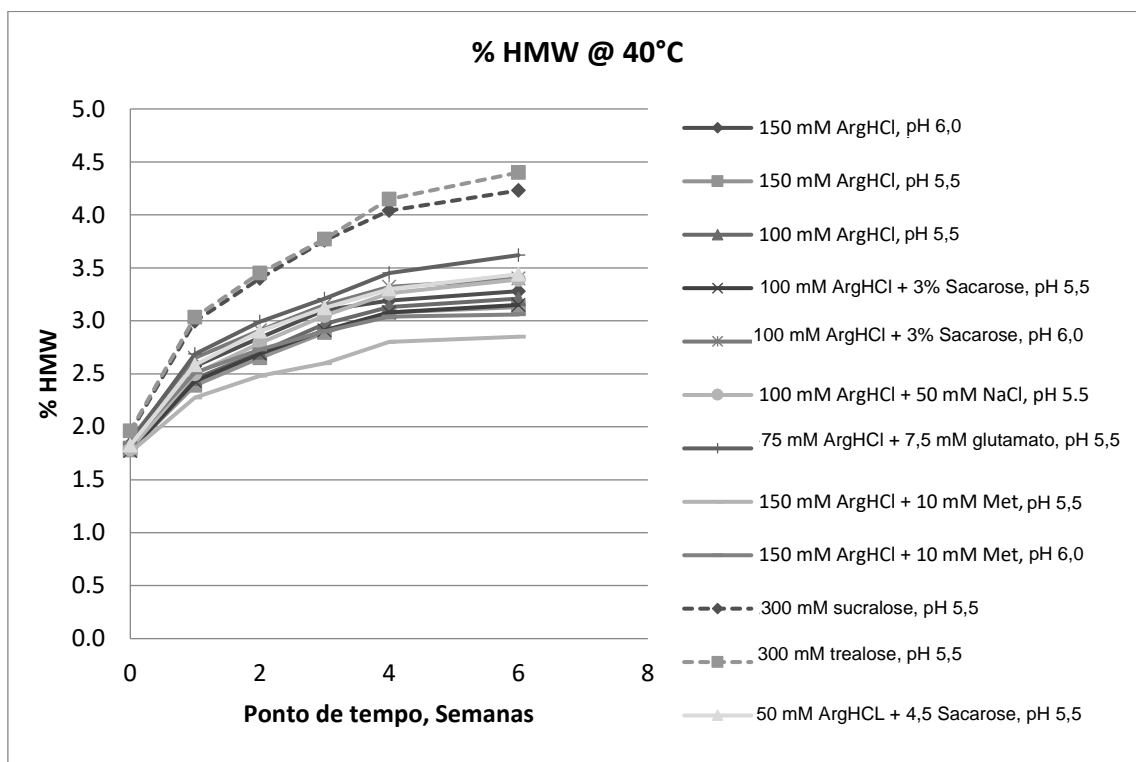


FIGURA 3

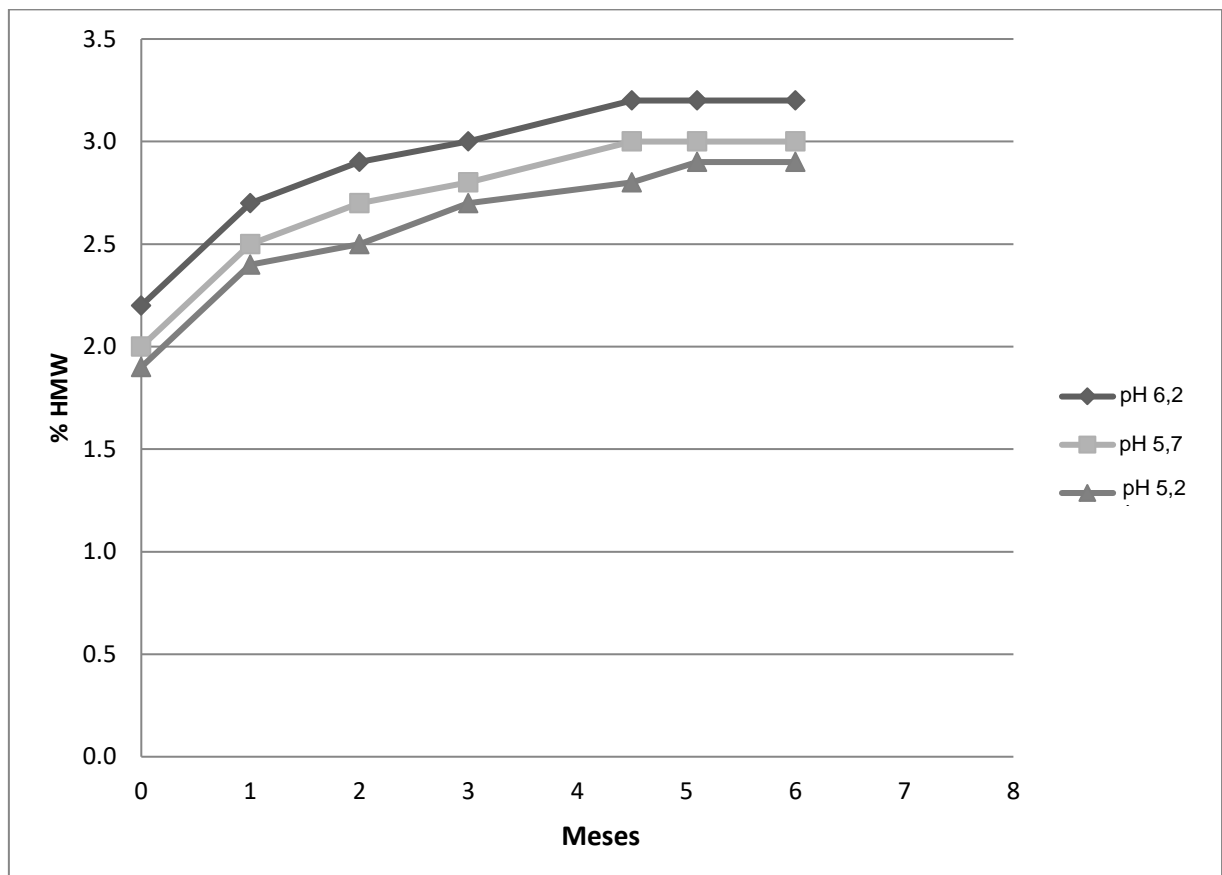


FIGURA 4

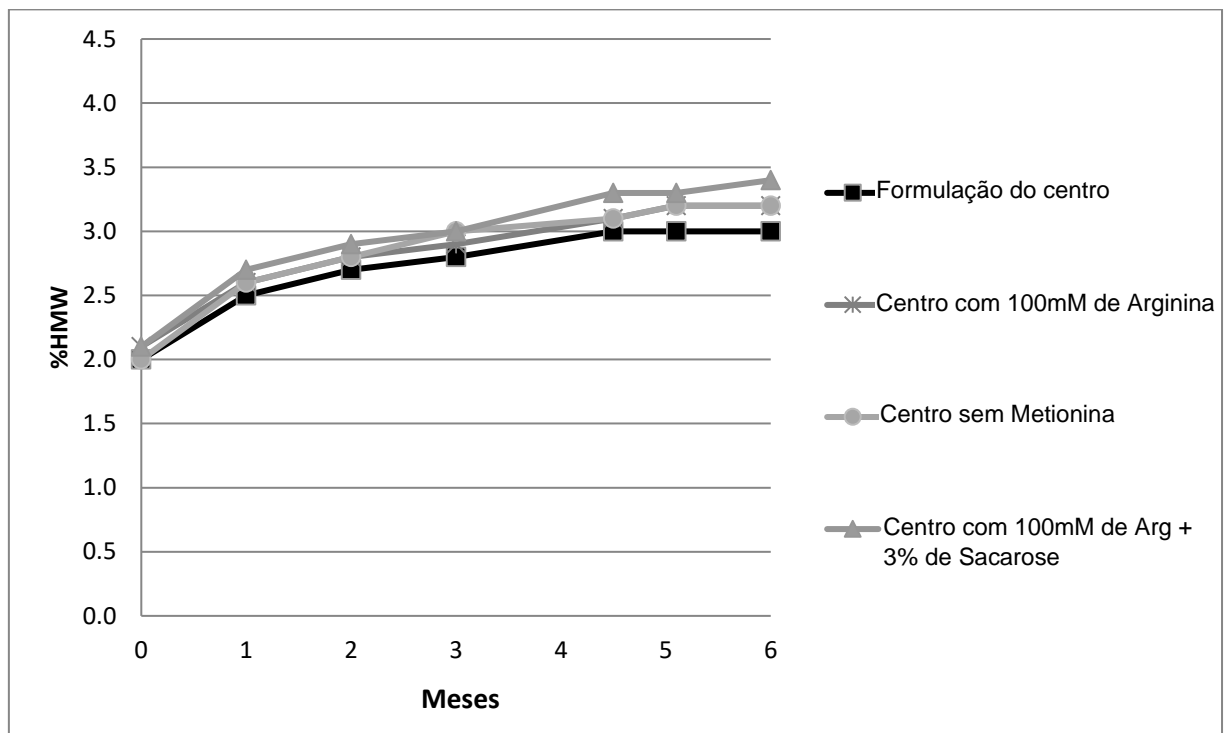


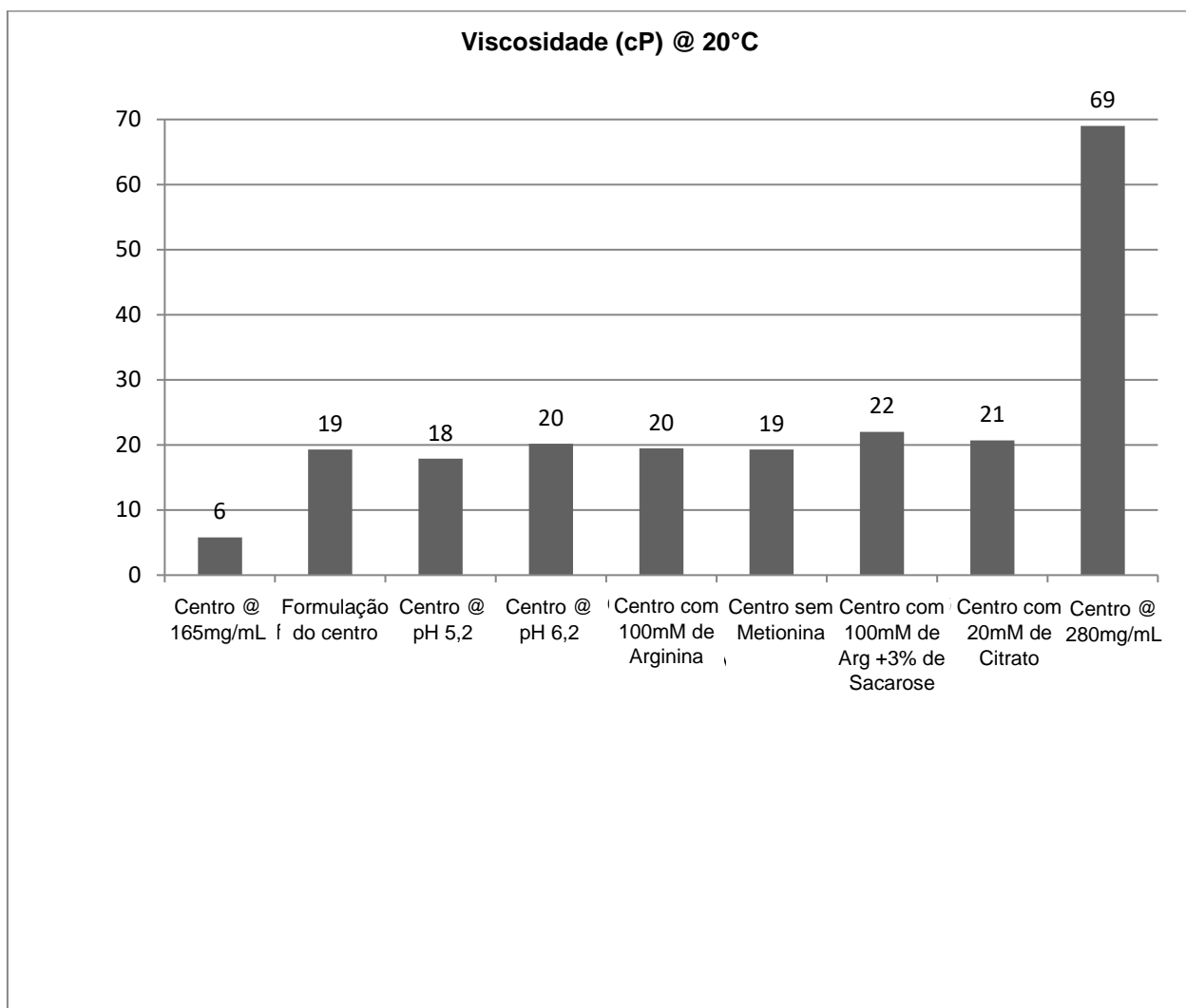
FIGURA 5

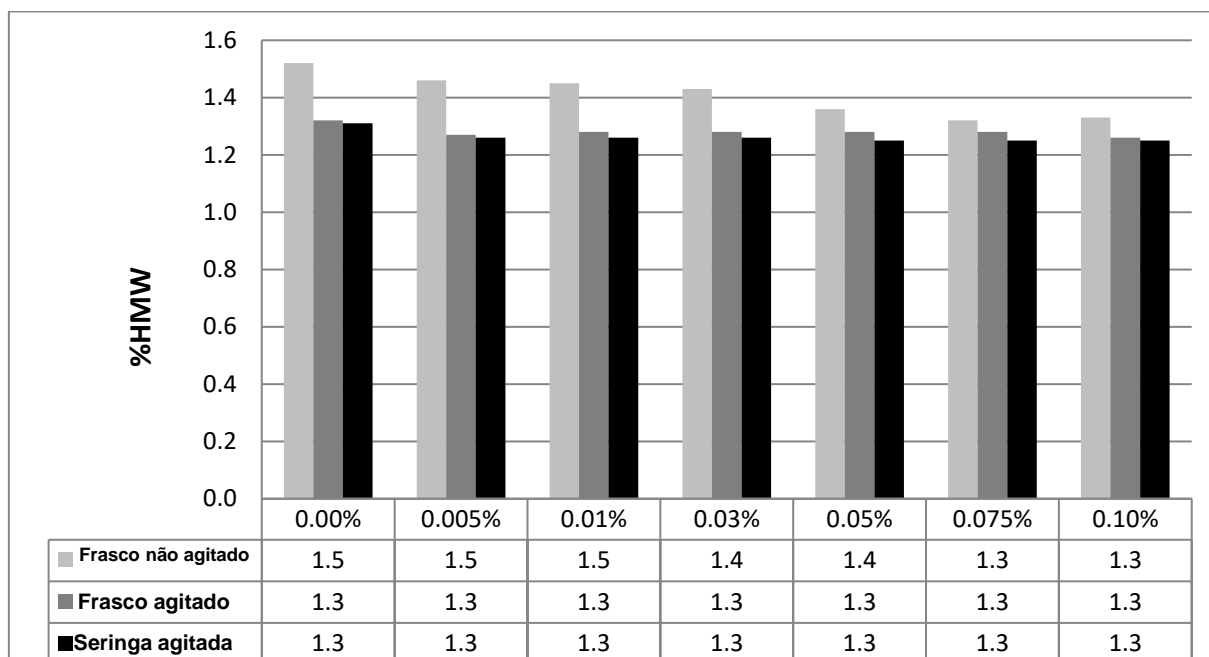
FIGURA 6

FIGURA 7

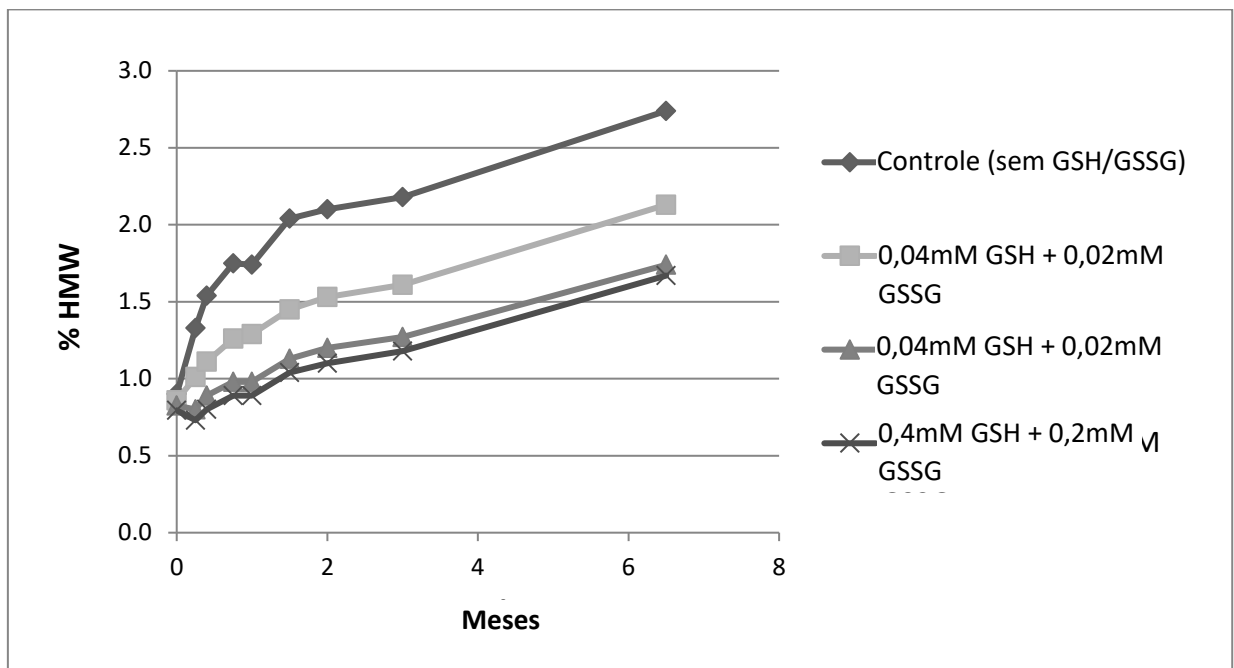


FIGURA 8

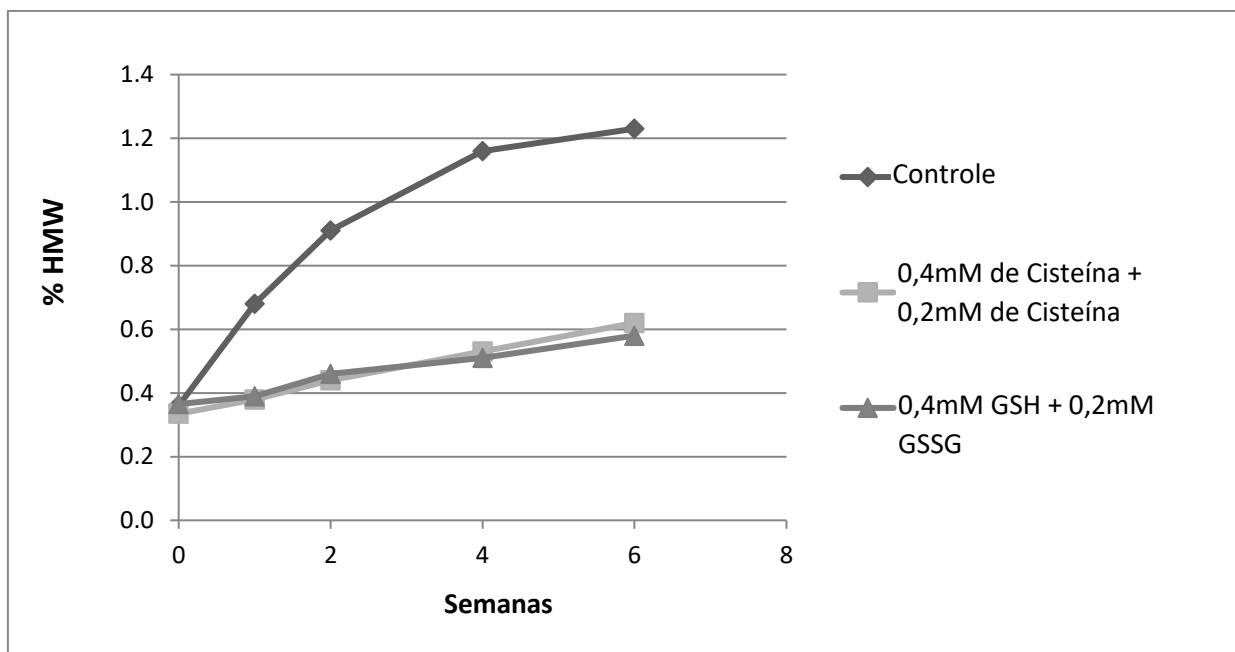


FIGURA 9

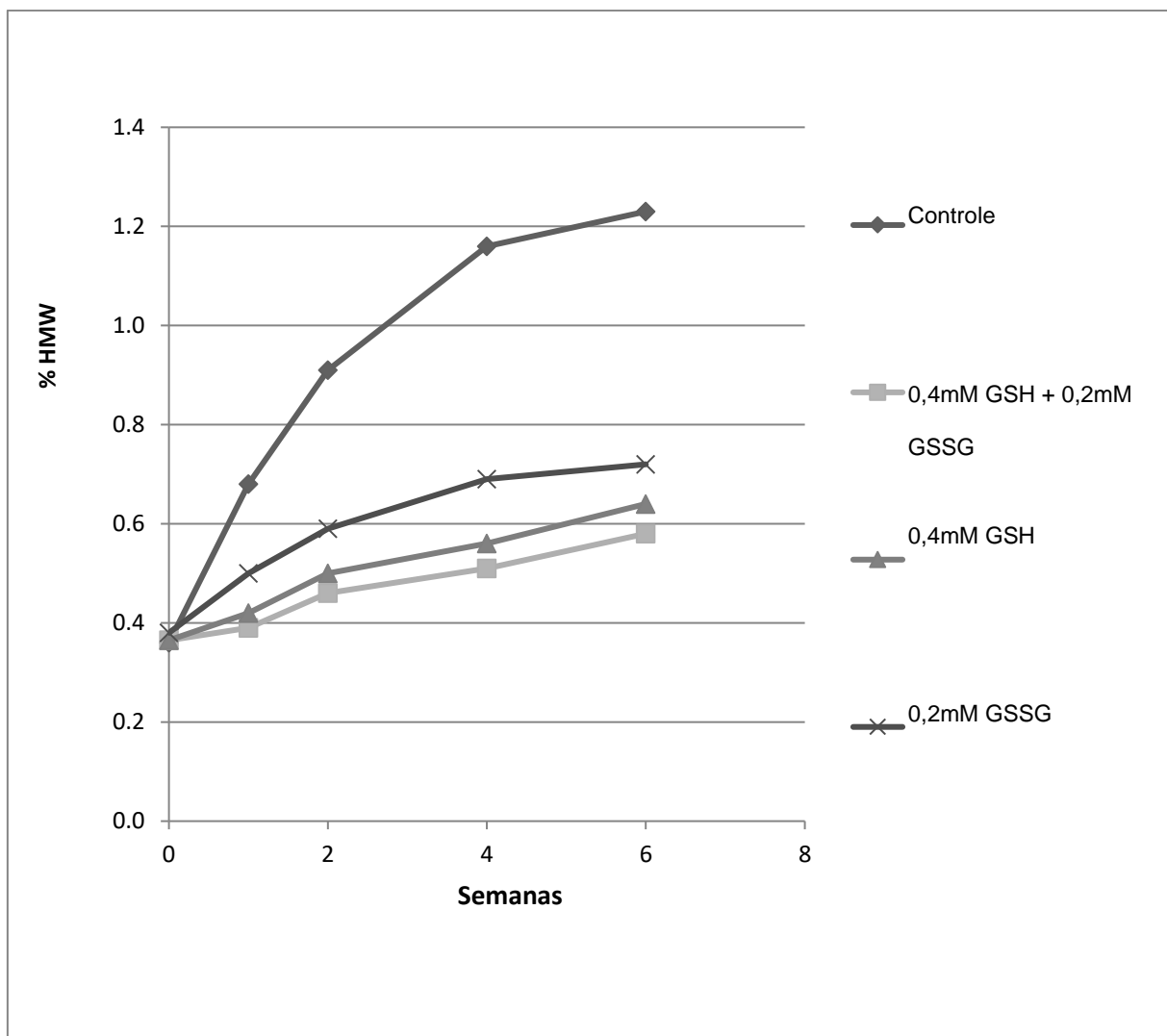


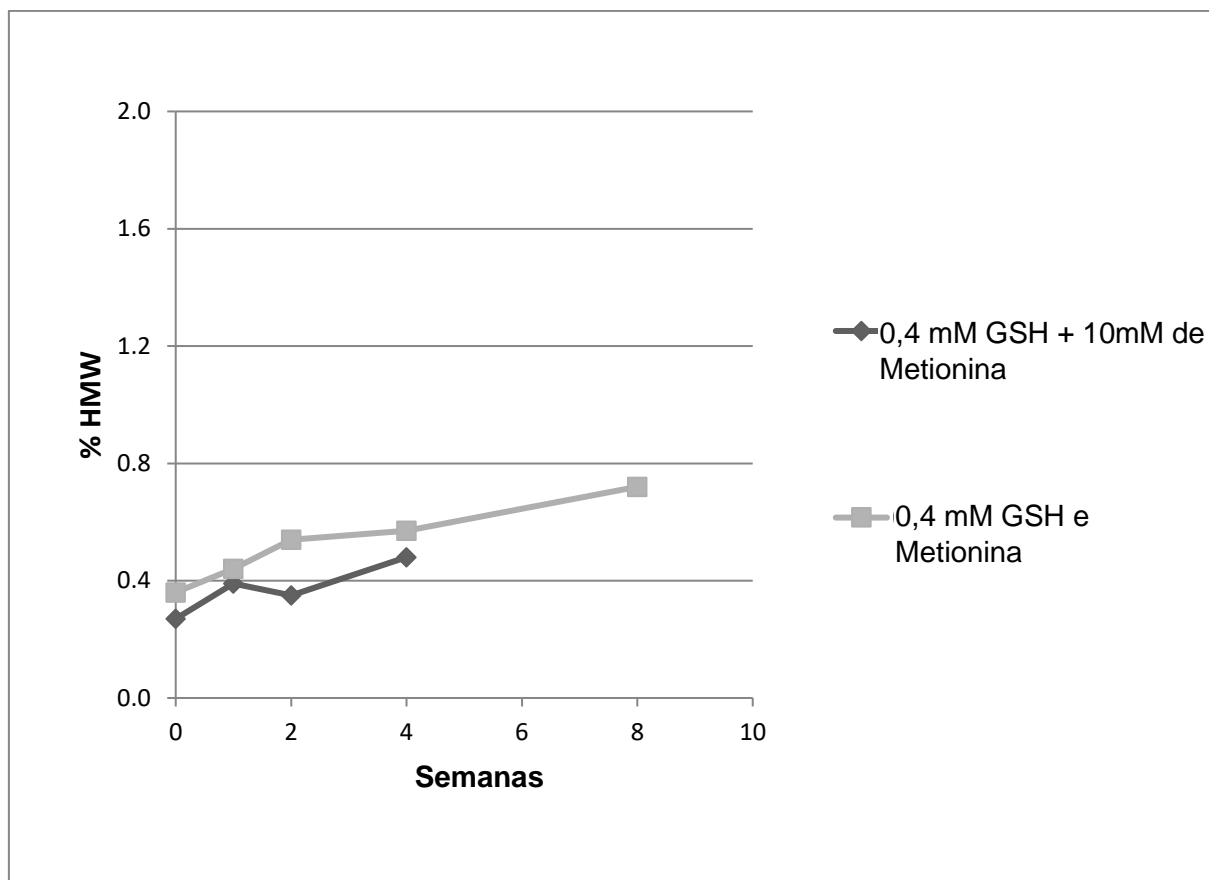
FIGURA 10

FIGURA 11

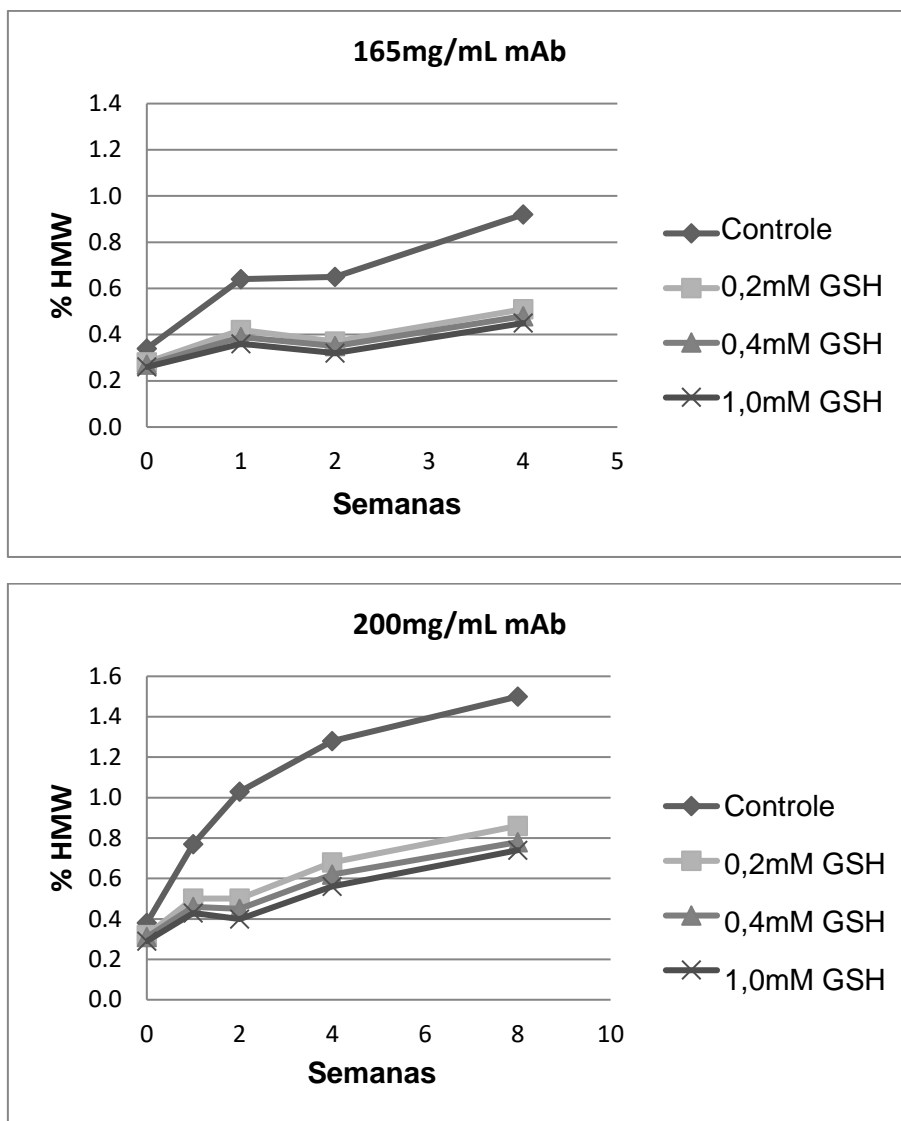


FIGURA 12

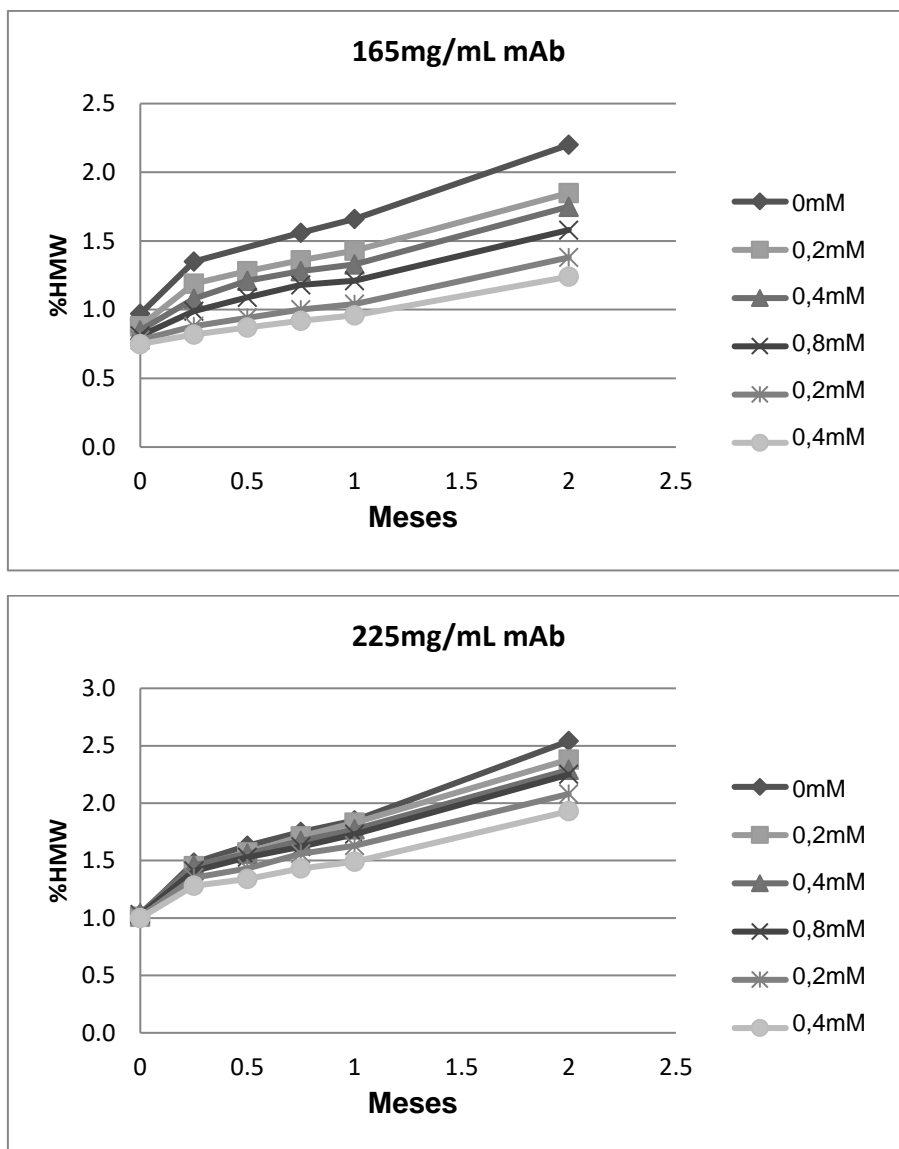


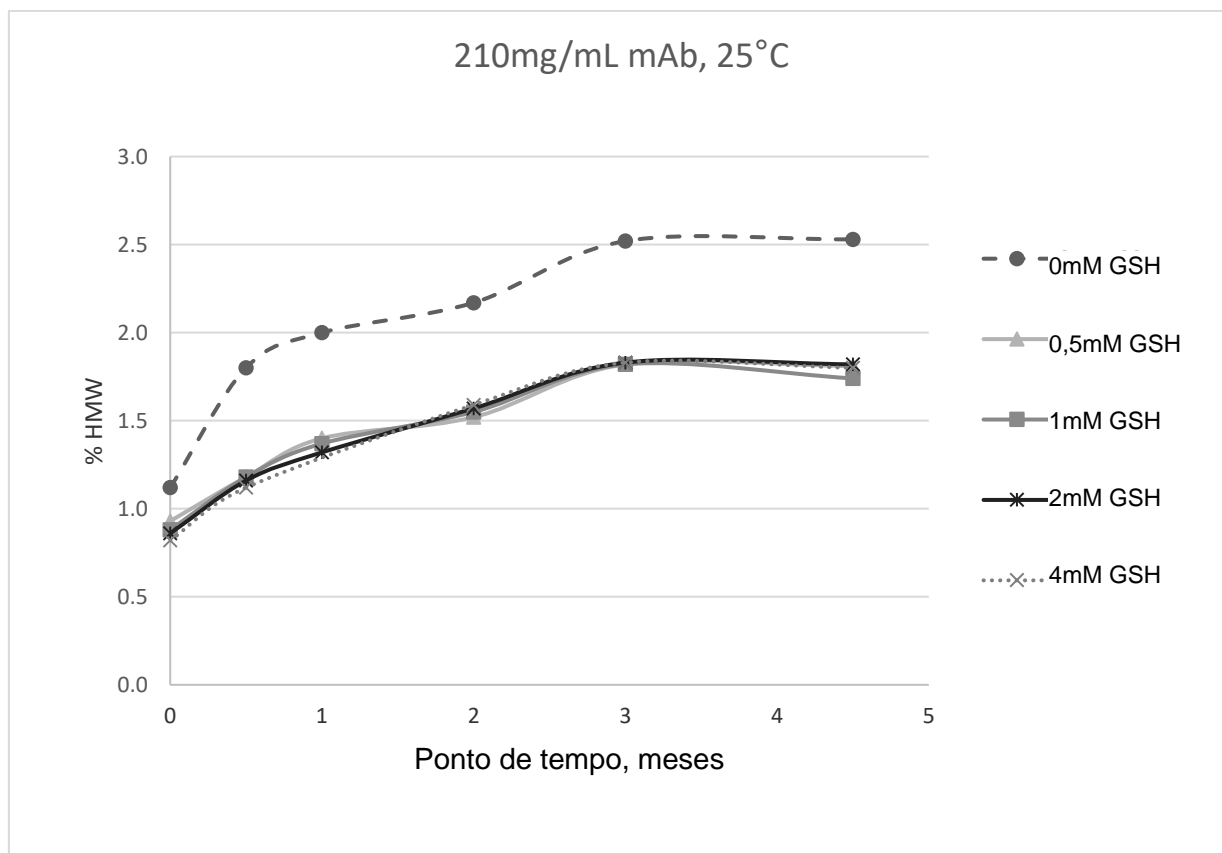
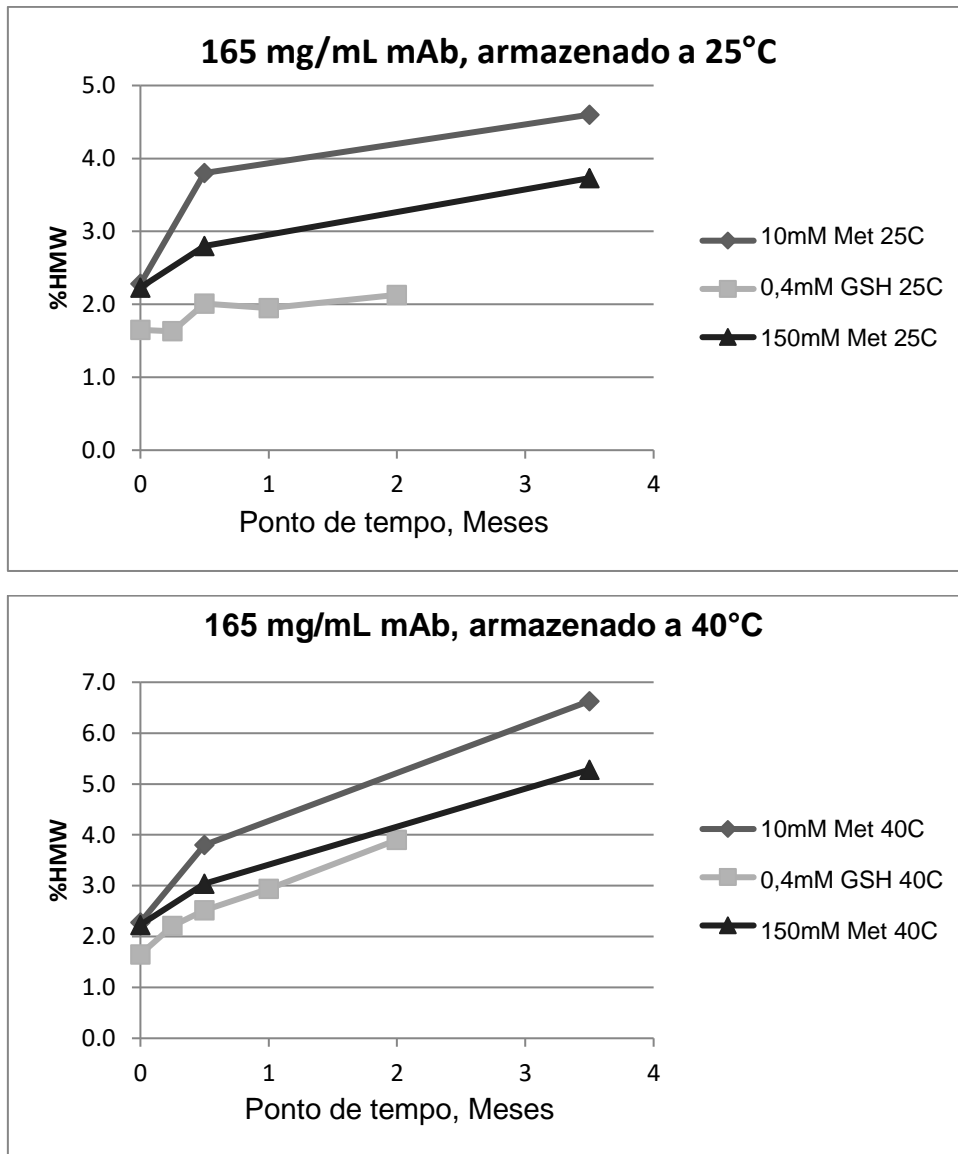
FIGURA 13

FIGURA 14



RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ANTICORPOS ANTI-BETA-AMILOIDE".**

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas contendo anticorpos anti-beta-amiloide ($A\beta$) ou seus fragmentos de ligação a $A\beta$. Essas composições farmacêuticas são úteis no tratamento do acúmulo ou deposição anormal de $A\beta$ no sistema nervoso central, comprometimento cognitivo leve e distúrbios associados ao $A\beta$, como a doença de Alzheimer.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: LISTAGEM DE SEQUÊNCIA EMENDAS-P245522.TXT
- Data de Geração do Código: 31/03/2020
- Hora de Geração do Código: 09:38:12
- Código de Controle:
 - Campo 1: CB80A8077050AB88
 - Campo 2: F23A8B452006195A