



NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07K 16/18 (2006.01)**  
**A61K 39/395 (2006.01)**  
**A61P 25/28 (2006.01)**  
**G01N 33/577 (2006.01)**

Norwegian Industrial Property Office

---

(21) Translation Published 2016.04.25

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2016.01.27

(86) European Application Nr. 11745672.3

(86) European Filing Date 2011.08.09

(87) The European Application's Publication Date 2013.06.19

(30) Priority 2010.08.12, US, 373026 P

(84) Designated Contracting States: AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR

Designated Extension States: BA ME

(73) Proprietor Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, US-USA

(72) Inventor LU, Jirong, c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis Indiana 46206-6288, US-USA  
TANG, Ying, c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis Indiana 46206-6288, US-USA  
DEMATTO, Ronald Bradley, c/o Eli Lilly and Company P.O. Box 6288, Indianapolis Indiana 46206-6288, US-USA

(74) Agent or Attorney Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

---

(54) Title **ANTI-N3pGlu AMYLOID BETA PEPTIDE ANTIBODIES AND USES THEREOF**

(56) References Cited:

WO-A2-2006/036291  
US-A1- 2010 021 478  
US-B1- 7 122 374  
OLIVER WIRTHS ET AL: "Pyroglutamate Abeta pathology in APP/PS1KI mice, sporadic and familial Alzheimer's disease cases", JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION ; BASIC NEUROSCIENCES, GENETICS AND IMMUNOLOGY, PARKINSON'S DISEASE AND ALLIED CONDITIONS, ALZHEIMER'S DISEASE AND ADOLESCENT PSYCHIATRY RELATED DISORDERS, BIOLOGICAL PSYCHIATRY, BIOLOGICAL CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIAT, vol. 117, no. 1, 13 October 2009 (2009-10-13), pages 85-96, XP019783126, ISSN: 1435-1463  
BRODY DAVID L ET AL: "Active and passive immunotherapy for neurodegenerative disorders.", ANNUAL REVIEW OF NEUROSCIENCE 2008 LNKD- PUBMED:18352830, vol. 31, 2008, pages 175-193, XP002660548, ISSN: 0147-006X  
FRÉDÉRIQUE BARD ET AL: "Epitope and isotype specificities of antibodies to [beta]-amyloid peptide for protection against Alzheimer's disease-like neuropathology", PROC NATL ACAD SCI (US), WASHINGTON, DC; US, vol. 100, no. 4, 18 February 2003 (2003-02-18), pages 2023-2028, XP002630662, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/PNAS.0436286100  
LUO F ET AL: "P2-304: MRI detection and time course of cerebral microhemorrhages during Abeta antibody treatment in living APP transgenic mice", ALZHEIMER'S & DEMENTIA: THE

JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 4, no. 4, 1 July 2008 (2008-07-01), page T461, XP023174303, ISSN: 1552-5260, DOI: 10.1016/J.JALZ.2008.05.1381 [retrieved on 2008-07-01]

RACKE MARGARET M ET AL: "Exacerbation of cerebral amyloid angiopathy-associated microhemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice by immunotherapy is dependent on antibody recognition of deposited forms of amyloid beta.", THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE : THE OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY FOR NEUROSCIENCE 19 JAN 2005 LNKD- PUBMED:15659599, vol. 25, no. 3, 19 January 2005 (2005-01-19), pages 629-636, XP002660549, ISSN: 1529-2401 cited in the application

WILCOCK DONNA M ET AL: "Passive immunotherapy against A[beta] in aged APP-transgenic mice reverses cognitive deficits and depletes parenchymal amyloid deposits in spite of increased vascular amyloid and microhemorrhage", JOURNAL OF NEUROINFLAMMATION, BIOMED CENTRAL LTD., LONDON, GB, vol. 1, no. 1, 8 December 2004 (2004-12-08), page 24, XP021010076, ISSN: 1742-2094, DOI: 10.1186/1742-2094-1-24 cited in the application

OLIVER WIRTHS ET AL: "Identification of low molecular weight pyroglutamate Abeta oligomers in Alzheimer disease: a novel tool for therapy and diagnosis", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, INC, BETHESDA, MD, USA, vol. 285, no. 53, 31 December 2010 (2010-12-31), pages 41517-41524, XP002658320, ISSN: 1083-351X, DOI: 10.1074/JBC.M110.178707 [retrieved on 2010-10-22]

BAYER T A ET AL: "Intraneuronal A[beta] as a trigger for neuron loss: Can this be translated into human pathology?", BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTIONS, PORTLAND PRESS LTD, GB, [Online] vol. 39, no. 4, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 857-861, XP008142494, ISSN: 0300-5127, DOI: DOI:10.1042/BST0390857

GERALD ZELICIA ET AL: "Alzheimer's disease market: hope deferred.", NATURE REVIEWS. DRUG DISCOVERY JAN 2013, vol. 12, no. 1, January 2013 (2013-01), pages 19-20, ISSN: 1474-1784

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

**Patentkrav**

- 5 **1.** Humant konstruert anti-N3pGlu A $\beta$  monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav, omfattende en variabel lettkjederegion (LCVR) og en variabel tungkjederegion (HCVR), hvori LCVR omfatter LCDR1-, LCDR2- og LCDR3-polypeptider og HCVR omfatter HCDR1-, HCDR2- og HCDR3-polypeptider som er valgt fra:
- 10 a) LCDR1 er KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 er AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 er VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 er GYDFTRYIN (SEQ ID NO: 6), HCDR2 er WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8) og HCDR3 er EGITVY (SEQ ID NO: 9);
- 15 b) LCDR1 er KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 er AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 er VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 er GYTFTRYIN (SEQ ID NO: 7), HCDR2 er WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), og HCDR3 er EGTTVY (SEQ ID NO: 10);
- 20 c) LCDR1 er KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 er AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 er VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 er GYTFTDYIN (SEQ ID NO: 40), HCDR2 er WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8) og HCDR3 er EGETVY (SEQ ID NO: 41);
- 25 d) LCDR1 er KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 er AVSKLGS (SEQ ID NO: 35), LCDR3 er VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 er GYTFTRYIN (SEQ ID NO: 7), HCDR2 er WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8) og HCDR3 er EGTTVY (SEQ ID NO: 10) og
- e) LCDR1 er KSTRSLLYSRSKTYLN (SEQ ID NO: 45), LCDR2 er AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 er VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 er GYTFTDYIN (SEQ ID NO: 40), HCDR2 er WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8) og HCDR3 er EGTVY (SEQ ID NO: 46).
- 30 **2.** Anti-N3pGlu A $\beta$  monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav omfattende en variabel lettkjederegion (LCVR) og en variabel tungkjederegion (HCVR), hvori LCVR og HCVR er polypeptider valgt fra:
- a) LCVR ifølge SEQ ID NO: 11 og HCVR ifølge SEQ ID NO: 12;
- b) LCVR ifølge SEQ ID NO: 11 og HCVR ifølge SEQ ID NO: 13;
- 35 c) LCVR ifølge SEQ ID NO: 11 og HCVR ifølge SEQ ID NO: 42; og
- d) LCVR ifølge SEQ ID NO: 47 og HCVR ifølge SEQ ID NO: 48.

**3.** Anti-N3pGlu A $\beta$  monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 2 omfattende en lett kjede (LC) og en tung kjede (HC), hvori LC- og HC-polypeptidene er valgt fra:

- 5
- a) LC ifølge SEQ ID NO: 14 og HC ifølge SEQ ID NO: 15;
  - b) LC ifølge SEQ ID NO: 14 og HC ifølge SEQ ID NO: 16;
  - c) LC ifølge SEQ ID NO: 14 og HC ifølge SEQ ID NO: 44; og
  - d) LC ifølge SEQ ID NO: 49 og HC ifølge SEQ ID NO: 50.

10

**4.** Anti-N3pGlu A $\beta$  monoklonalt antistoff eller antigenbindende fragment derav ifølge krav 3 omfattende to lett kjeder og to tungkjeder hvori hver lett kjede og hver tungkjede er polypeptider valgt fra:

- 15
- a) LC ifølge SEQ ID NO: 14 og HC ifølge SEQ ID NO: 15;
  - b) LC ifølge SEQ ID NO: 14 og HC ifølge SEQ ID NO: 16;
  - c) LC ifølge SEQ ID NO: 14 og HC ifølge SEQ ID NO: 44; og
  - d) LC ifølge SEQ ID NO: 49 og HC ifølge SEQ ID NO: 50.

20

**5.** Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet eller antigenbindende fragment derav ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 4, og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller hjelpestoff.

25

**6.** Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet eller antigenbindende fragment derav ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 4 og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller hjelpestoff, for anvendelse i terapi.

30

**7.** Farmasøytisk sammensetning omfattende antistoffet eller antigenbindende fragment derav ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 4 og en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller hjelpestoff, for anvendelse i behandlingen av en tilstand valgt fra Alzheimers sykdom, prodromal Alzheimers sykdom, Downs syndrom eller klinisk eller preklinisk CAA.

35

**8.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav, ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 4 for anvendelse i terapi.

3

**9.** Antistoff eller antigenbindende fragment derav, ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 4 for anvendelse i behandlingen av en tilstand valgt fra Alzheimers sykdom, klinisk eller preklinisk Alzheimers sykdom, prodromal Alzheimers sykdom, Downs syndrom eller klinisk eller preklinisk CAA.

5