

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292610** (13) **A2**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.11.30

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

(22) Дата подачи заявки
2017.06.23

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

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

(32) **2016.07.01**

(33) **US**

(62) **201892690; 2017.06.23**

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

**Дематтос Рональд Брэдли, Иризарри
Майкл Карл (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Гизатулина
Е.М., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Христофоров
А.А. (RU)**

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

A2

202292610

202292610

A2

АНТИТЕЛА К БЕТА-АМИЛОИДНОМУ ПЕПТИДУ N3pGlu И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Данное изобретение относится к лечению заболевания антителами к N3pGlu A β , при этом указанное заболевание характеризуется отложением бета амилоида (A β) у пациента.

5 Более конкретно, данное изобретение относится к кратковременному индукционному лечению антителами к N3pGlu A β заболевания, характеризующегося отложением A β в головном мозге, включая болезнь Альцгеймера (БА), синдром Дауна и церебральную амилоидную ангиопатию (ЦАА).

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

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

Данное изобретение преодолевает проблемы, связанные с длительным хроническим введением. Заявители обнаружили, что кратковременное индукционное лечение с относительно высокими дозами антител к N3pGlu A β способствует значительному

очищению бляшек в мозге пациентов с отложениями А β , и это очищение неожиданно поддерживается в течение длительного периода времени. Кратковременное индукционное лечение может включать в себя однократную дозу антитела к N3pGlu, дозу антитела к N3pGlu А β раз в две недели в течение 6 месяцев или ежемесячную дозу антитела к N3pGlu А β в течение 6-ти или менее месяцев. В дополнение к уменьшению нежелательных явлений, вызванных длительным хроническим дозированием антител к А β , дополнительные преимущества кратковременного индукционного лечения включают улучшение соблюдения пациентом режима и схемы лечения, снижение реакций в месте введения и риска иммуногенности, значительную экономию средств для лечения, а также уменьшение неудобств для пациента и опекуна.

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

предпочтительном варианте реализации изобретения антитело к N3pGlu A β выбрано из Таблицы А.

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

В одном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клиническую или доклиническую ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента,

имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела N3pGlu A β . В другом конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и

5 клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, введения индукционной дозы антитела к N3pGlu A β от 10 до 60 мг/кг каждые две недели в течение 6 или менее месяцев. В другом конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента,

10 имеющего амилоидные отложения, введения пациенту ежемесячной индукционной дозы антитела к N3pGlu A β от 10 до 60 мг/кг в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения для лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА, однократная, двухнедельная (каждые две недели) и ежемесячная индукционная доза

15 вводимая пациенту составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг

20 в течение 6 месяцев. В другом более предпочтительном варианте реализации изобретения антитело к N3pGlu A β выбрано из Таблицы А. Антитело к N3pGlu A β предпочтительно выбирают из Таблицы А.

В другом варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики доклинической БА, продромальной БА (иногда также называемой легким

25 когнитивным нарушением, связанным с A β , УКН (умеренным когнитивным нарушением) или УКН из-за БА), легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A β в течение 6 месяцев или менее. В частности, данное изобретение относится к способу лечения или профилактики доклинической БА, продромальной БА,

30 легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. Более конкретно, данное изобретение относится к способу лечения или профилактики доклинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при

этом способ включает в себя введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β . В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики доклинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА у пациента, имеющего амилоидные отложения,, введения индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики доклинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА у пациента, имеющего амилоидные отложения,, введения пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения для лечения или профилактики доклинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА, однократная, двухнедельная (каждые две недели) и ежемесячная индукционная доза вводимая пациенту составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. В другом более предпочтительном варианте реализации изобретения антитело к N3pGlu A β выбрано из Таблицы А. Антитело к N3pGlu A β предпочтительно выбирают из Таблицы А.

В другом варианте реализации данное изобретение обеспечивает способ замедления снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, содержащий введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение обеспечивает способ замедления снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, содержащий введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. Более конкретно, данное изобретение обеспечивает способ замедления снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, содержащий введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β . В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение обеспечивает способ замедления снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера,

при это способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение обеспечивает способ замедления снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, при это способ включает в себя введение пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации изобретения для замедления снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, однократная, двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. В другом более предпочтительном варианте реализации изобретения антитело к N3pGlu A β выбрано из Таблицы А. Антитело к N3pGlu A β предпочтительно выбирают из Таблицы А.

В другом варианте реализации данное изобретение обеспечивает способ замедления функционального снижения у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, содержащий введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение обеспечивает способ замедления функционального снижения у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, содержащий введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. Более конкретно, данное изобретение обеспечивает способ замедления функционального снижения у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, содержащий введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β . В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение обеспечивает способ замедления функционального снижения у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, при это способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение обеспечивает способ замедления функционального снижения у пациента с диагнозом доклинической

болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, при это способ включает в себя введение пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации изобретения для замедления функционального снижения у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, однократная, 5 двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного 10 изобретения двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Антитело к N3pGlu A β предпочтительно выбирают из Таблицы А.

В другом варианте реализации данное изобретение обеспечивает способ снижения количества амилоидных бляшек A β в головном мозге пациента с диагнозом доклинической или клинической болезни Альцгеймера, содержащий введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение обеспечивает способ снижения количества амилоидных бляшек A β в головном мозге 15 пациента с диагнозом доклинической или клинической болезни Альцгеймера, содержащий введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. Более конкретно, данное изобретение обеспечивает способ снижения количества амилоидных бляшек A β в головном мозге пациента с диагнозом доклинической или клинической болезни Альцгеймера, содержащий введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β . В другом более конкретном 20 варианте реализации данное изобретение обеспечивает способ снижения количества амилоидных бляшек A β в головном мозге пациента с диагнозом доклинической или клинической болезни Альцгеймера, путем введения пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение обеспечивает способ снижения количества амилоидных бляшек A β в головном мозге пациента с диагнозом доклинической или клинической болезни Альцгеймера, путем введения пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации изобретения для способа снижения количества амилоидных бляшек A β в головном мозге пациента с диагнозом доклинической или клинической болезни Альцгеймера, однократная, двухнедельная и месячная индукционная 25 30

доза, вводимая пациенту, составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения 5 двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Антитело к N3pGlu A β предпочтительно выбирают из Таблицы А.

В другом варианте реализации данное изобретение обеспечивает способ предотвращения потери памяти или снижения когнитивных способностей у клинически 10 бессимптомных пациентов с низкими уровнями A β 1-42 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и/или отложениями A β в головном мозге, включая введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение обеспечивает способ предотвращения потери памяти или снижения когнитивных способностей у клинически бессимптомных пациентов с низкими уровнями A β 1-42 в 15 цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и/или отложениями A β в головном мозге, включая введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. Более конкретно, изобретение обеспечивает способ предотвращения потери памяти или снижения когнитивных способностей у клинически бессимптомных пациентов с низкими уровнями A β 1-42 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и/или 20 отложениями A β в головном мозге, включая введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β . В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение обеспечивает способ предотвращения потери памяти или снижения когнитивных способностей у клинически бессимптомных пациентов с низкими уровнями A β 1-42 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и/или отложениями A β в головном 25 мозге, включая введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение обеспечивает способ предотвращения потери памяти или снижения когнитивных способностей у клинически бессимптомных пациентов с низкими уровнями A β 1-42 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и/или отложениями A β в головном 30 мозге, введения пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации изобретения для предотвращения потери памяти или снижения когнитивных способностей у клинически бессимптомных пациентов с низкими уровнями A β 1-42 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и/или отложениями A β в головном мозге, однократная, двухнедельная и

ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В другом предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Антитело к N3pGlu A β предпочтительно выбирают из Таблицы А.

В другом варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения клинически бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, при этом способ включает введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к способу лечения клинически бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, при этом способ включает введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. Более конкретно, изобретение относится к способу лечения клинически бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, включающему введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β . В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения клинически бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, при этом способ включает введение пациенту каждые две недели индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения клинически бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, при этом способ включает введение пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В данном изобретении «клинически бессимптомные пациенты, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера», включают пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию PSEN1 E280A, вызывающую болезнь Альцгеймера (мутация Paisa), генетическую мутацию, которая вызывает аутосомно-доминантную болезнь Альцгеймера или подвергаются более высокому риску развития БА за счет наличия одной или двух аллелей APOE e4, включая введение указанному пациенту фармацевтической композиции по данному изобретению. В предпочтительном варианте реализации изобретения для

способа лечения клинически бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, однократная, двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В другом предпочтительном варианте реализации данного изобретения

5 однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Антитело к N3pGlu A β предпочтительно выбирают из Таблицы А.

10 В дополнительном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями A β в головном мозге, при этом способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A β в мозге пациента пациента снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В частности, данное

15 изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями A β , при этом способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A β в мозге пациента пациента снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. Более конкретно, данное изобретение относится к способу лечения заболевания,

20 характеризующегося отложениями A β в головном мозге пациента-человека, включающему введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания,

25 характеризующегося отложениями A β в мозге пациента, включающему введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом отложения A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания,

30 характеризующегося отложениями A β в мозге пациента, включающему введение пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом отложения A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту,

составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Антитело к N3pGlu A β предпочтительно выбирают из Таблицы А.

5 В одном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающему введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после
10 лечения индукционной дозой. В частности, данное изобретение относится к способу лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающему введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6
15 месяцев после индукционной терапии. Более конкретно, данное изобретение относится к способу лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающему введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6
20 месяцев после индукционной терапии. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающему введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A β в
25 мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после индукционной терапии. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающему введение пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β
30 в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В варианте реализации предпочтительного изобретения антитело к N3pGlu A β выбрано из Таблицы А.

В варианте реализации данное изобретение относится к способу замедления снижения когнитивных способностей и/или функционального снижения у пациента с диагнозом

доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой. В частности, данное изобретение

5 относится к способу замедления снижения когнитивных способностей и/или функционального снижения у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после

10 индукционной терапии. Более конкретно, данное изобретение относится к способу замедления снижения когнитивных способностей и/или функционального снижения у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается

15 на 35-100 % в течение 6 месяцев после индукционной терапии. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к замедлению снижения когнитивных способностей и/или функционального снижения у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu A β в

20 течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после индукционной терапии. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу замедления снижения когнитивных способностей и/или функционального снижения у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера,

25 включающему введение пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после индукционной терапии. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В

30 альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Антитело к N3pGlu A β предпочтительно выбирают из Таблицы А

В варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА антителом к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после 5 индукционной терапии и поддерживается в сниженном состоянии в течение 2-10 лет после терапии. Более предпочтительно, в течение 2-5 лет. Еще более предпочтительно, в течение 5-10 лет. В частности, данное изобретение относится к способу лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающему введение пациенту индукционной 10 дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после индукционной терапии и поддерживается в сниженном состоянии в течение 2-10 лет после терапии. Более предпочтительно, в течение 2-5 лет. Еще более предпочтительно, в течение 5-10 лет. Более конкретно, данное изобретение относится к способу лечения клинической 15 или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающему введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после индукционной терапии и поддерживается в сниженном состоянии в течение 2-10 лет после 20 терапии. Более предпочтительно, в течение 2-5 лет. Еще более предпочтительно, в течение 5-10 лет. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающему введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к 25 N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после индукционной терапии и поддерживается в сниженном состоянии в течение 2-10 лет после терапии. Более предпочтительно, в течение 2-5 лет. Еще более предпочтительно, в течение 5-10 лет. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу 30 лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающему введение пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом отложение A β в мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой и поддерживается в

сниженном состоянии в течение 2-10 лет после терапии. Более предпочтительно, в течение 2-5 лет. Еще более предпочтительно, в течение 5-10 лет. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Антитело к N3pGlu A β предпочтительно выбирают из Таблицы А.

Данное изобретение также относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением A β в головном мозге, включающему введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев с последующей поддерживающей дозой антитела к N3pGlu A β каждые 1, 2, 3, 5 или 10 лет после завершения индукционной терапии. В частности, данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями A β в мозге пациента-человека, при этом способ включает в себя введение пациенту, имеющему амилоидные отложения, однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu с последующей поддерживающей дозой антитела к N3pGlu A β каждые 1, 2, 3, 5 или 10 лет после завершения индукционной терапии. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями A β в мозге пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu A β от 10 до 60 мг/кг каждые две недели в течение 6 или менее месяцев с последующей поддерживающей дозой антитела к N3pGlu A β каждые 1, 2, 3, 5 или 10 лет после завершения индукционной терапии. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями A β в мозге пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту ежемесячной индукционной дозы антитела к N3pGlu A β от 10 до 60 мг/кг в течение 6 или менее месяцев с последующей поддерживающей дозой антитела к N3pGlu A β каждые 1, 2, 3, 5 или 10 лет после завершения индукционной терапии. В одном конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к A β назначается каждый год. В другом конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к A β назначается каждые 2 года. В другом конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к A β назначается каждые 3 года. В другом конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к A β назначается каждые 5 года. В другом конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к A β

назначается каждые 10 года. В другом конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к А β назначается каждые от 2 до 5 лет. В другом конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к А β назначается каждые от 5 до 10 лет. В варианте реализации данного изобретения для индукционной и поддерживающей дозы применяется одно и то же антитело к N3pGlu А β . В другом варианте реализации данного изобретения для индукционных и поддерживающих доз применяются различные антитела к N3pGlu А β . В варианте реализации более конкретного изобретения антитело к N3pGlu А β , вводимое в индукционной и поддерживающей дозе, выбирается из Таблицы А.

10 В варианте реализации данное изобретение также относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением А β в головном мозге, включающему введение пациенту индукционной дозы антитела к N3pGlu А β в течение 6 или менее месяцев одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством ингибитора BACE. В конкретном варианте реализации данное изобретение относится к

15 способу лечения заболевания, характеризующегося отложением А β в головном мозге, включающему введение пациенту однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu А β одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством ингибитора BACE. В другом конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося

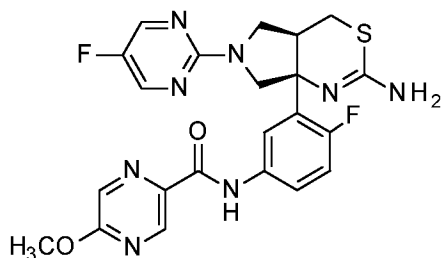
20 отложением А β в головном мозге, включающему введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu А β в течение 6 или менее месяцев одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством ингибитора BACE. В другом конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением А β в головном

25 мозге, включающему введение пациенту ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu А β в течение 6 или менее месяцев одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством ингибитора BACE. В другом предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В

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

В более конкретном варианте реализации данного изобретения антитело к N3pGlu Aβ предпочтительно выбирают из Таблицы А, а ингибитор ВАСЕ выбирают из группы, состоящей из

а) соединения формулы



5

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

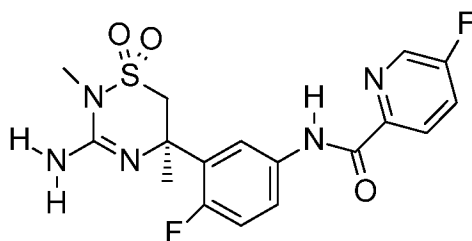
10

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

15

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

д) соединения формулы:

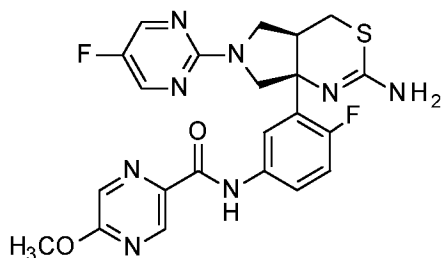


20

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

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

а) соединения формулы



5

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

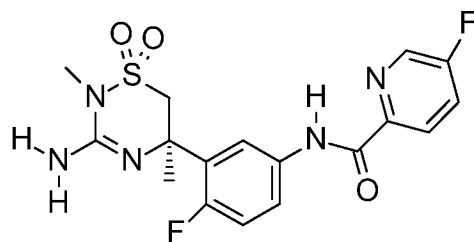
10

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

15

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

д) соединения формулы:



20

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

В указанном варианте реализации данное изобретение также относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением Aβ в головном мозге, включающему введение пациенту однократной индукционной дозы антитела к N3pGlu Aβ в течение 6 или

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

- А) LC из SEQ ID NO: 65 и HC из SEQ ID NO: 66 (соланезумаб);
- 10 В) LC из SEQ ID NO: 61 и HC из SEQ ID NO: 62 (крenezумаб);
- С) LC из SEQ ID NO: 57 и HC из SEQ ID NO: 58 (адуцунумаб);
- Д) LC из SEQ ID NO: 63 и HC из SEQ ID NO: 64 (BAN2401) и;
- Е) LC из SEQ ID NO: 59 и HC из SEQ ID NO: 60 (гантенерумаб).

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

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

В другом варианте реализации данного изобретения также предложен способ лечения заболевания, характеризующегося отложением Аβ в головном мозге, включающий введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu Аβ в течение 6 или менее месяцев одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством симптоматического средства для лечения болезни Альцгеймера. Симптоматические средства могут быть выбраны из ингибиторов холинэстеразы (ChEI) и/или частичных антагонистов *N*-метил-*D*-аспартата

(NMDA). В предпочтительном варианте реализации средство представляет собой ChEI. В другом предпочтительном варианте реализации изобретения средство представляет собой антагонист NMDA или комбинированное средство, содержащее антагонист ChEI и NMDA. В более предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная
5 индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном более предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Антитело к N3pGlu A β предпочтительно выбирают из Таблицы А.

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

двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Еще более предпочтительно антитело к N3pGlu Aβ выбрано из Таблицы А.

5 В другом варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Aβ для применения при лечении продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА, при этом антитело к N3pGlu Aβ вводят пациенту в дозе от 10 до 60 мг/кг в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Aβ для применения при лечении продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА, при этом антитело к N3pGlu Aβ вводят пациенту в виде однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu Aβ. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Aβ для применения при лечении продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА, при этом антитело к N3pGlu Aβ вводят пациенту в виде индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu Aβ в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Aβ для применения при лечении продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА, при этом антитело к N3pGlu Aβ вводят пациенту в виде индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации изобретения для применения при лечении продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА, однократная, двухнедельная и ежемесячная индукционная доза вводимая пациенту составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Еще более предпочтительно антитело к N3pGlu Aβ выбрано из Таблицы А.

В другом варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Aβ для применения в предотвращении или замедлении снижения когнитивных способностей или функционального снижения у пациента с диагнозом состояния, выбранного из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом антитело к N3pGlu Aβ вводят пациенту в дозе от 10 до 60 мг/кг в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Aβ для применения в предотвращении или замедлении снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом состояния,

выбранного из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом антитело к N3pGlu A β вводят пациенту в виде однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β . В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение

5 относится к антителу к N3pGlu A β для применения в предотвращении или замедлении снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом состояния, выбранного из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, умеренной БА или тяжелой БА, при этом антитело к N3pGlu A β вводят пациенту в виде индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг

10 каждые две недели антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu A β для применения в предотвращении или замедлении снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом состояния, выбранного из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом антитело к N3pGlu A β вводят пациенту в виде индукционной дозы от

15 10 до 60 мг/кг ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации изобретения для применения в лечении в предотвращении или замедлении снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом состояния, выбранного из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической

20 доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, однократная, двухнедельная и ежемесячная индукционная доза вводимая пациенту составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения

25 двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Еще более предпочтительно антитело к N3pGlu A β выбрано из Таблицы А.

В другом варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu A β для применения в снижении количества амилоидных бляшек A β в головном мозге

30 пациента с диагнозом доклинической или клинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом антитело к N3pGlu A β вводят пациенту в дозе от 10 до 60 мг/кг в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к антителу к N3pGlu A β для применения в снижении количества амилоидных бляшек A β в головном мозге пациента с

диагнозом доклинической или клинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом антитело к N3pGlu A β вводят пациенту в виде однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β . В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение

5 относится к антителу к N3pGlu A β для применения в снижении количества амилоидных бляшек A β в головном мозге пациента с диагнозом доклинической или клинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом антитело к N3pGlu A β вводят пациенту в виде индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев. В

10 другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu A β для применения в снижении количества амилоидных бляшек A β в головном мозге пациента с диагнозом доклинической или клинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом антитело к N3pGlu A β вводят пациенту в виде индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг

15 ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации изобретения для применения в снижении количества амилоидных бляшек A β в головном мозге пациента с диагнозом доклинической или клинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, однократная, двухнедельная и ежемесячная индукционная доза вводимая пациенту

20 составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В другом предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6

25 месяцев. Еще более предпочтительно антитело к N3pGlu A β выбрано из Таблицы А.

В другом варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu A β для применения при лечении клинически бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, при этом антитело к N3pGlu A β вводят пациенту в дозе от 10 до 60 мг/кг в течение 6 или менее

30 месяцев. В частности, данное изобретение относится к антителу к N3pGlu A β для применения при лечении клинически бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, при этом антитело к N3pGlu A β вводят пациенту в виде однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β . В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение

относится к антителу к N3pGlu A β для применения при лечении клинически бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, при этом антитело к N3pGlu A β вводят пациенту в виде индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев.

5 В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu A β для применения при лечении клинически бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, при этом антитело к N3pGlu A β вводят пациенту в виде индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации
10 изобретения для применения при лечении клинически бессимптомных пациентов, которые, как известно, имеют генетическую мутацию, вызывающую болезнь Альцгеймера, однократная, двухнедельная и месячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15
15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Антитело к N3pGlu A β выбирают из Таблицы А.

В другом варианте реализации данное изобретение относится к применению
20 антитела к N3pGlu A β для производства лекарственного препарата с целью лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к применению
25 антитела к N3pGlu A β для производства лекарственного препарата с целью лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом лекарственный препарат содержит однократную индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение
30 относится к применению антитела к N3pGlu A β для производства лекарственного препарата с целью лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте

реализации данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A β для производства лекарственного препарата с целью лечения клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту каждый месяц в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации изобретения однократная, двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В другом предпочтительном варианте реализации данного изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Еще более предпочтительно антитело к N3pGlu A β выбрано из Таблицы А.

В другом варианте реализации данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A β для производства лекарственного препарата с целью лечения продромальной БА, легкой БА, умеренной БА или тяжелой БА, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A β для производства лекарственного препарата с целью лечения продромальной БА, легкой БА, умеренной БА или тяжелой БА, при этом лекарственный препарат содержит однократную индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A β для производства лекарственного препарата с целью лечения продромальной БА, легкой БА, умеренной БА или тяжелой БА, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту каждые две недели в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A β для производства лекарственного препарата с целью лечения продромальной БА, легкой БА, умеренной БА или тяжелой БА, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации изобретения однократная, двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В другом предпочтительном варианте реализации данного

изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Еще более предпочтительно антитело к N3pGlu A β выбрано из Таблицы А.

В другом варианте реализации данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A β для производства лекарственного препарата для предотвращения или замедления снижения когнитивных способностей или функционального снижения у пациента с диагнозом состояния, выбранного из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A β для производства лекарственного препарата для предотвращения или замедления снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом состояния, выбранного из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом лекарственный препарат содержит однократную индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A β для предотвращения или замедления снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом состояния, выбранного из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту каждые две недели в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к применению антитела к N3pGlu A β для предотвращения или замедления снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом состояния, выбранного из клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом лекарственный препарат содержит однократную индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации изобретения однократная, двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В другом предпочтительном варианте реализации данного

изобретения однократная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения двухнедельная и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг в течение 6 месяцев. Еще более предпочтительно антитело к N3pGlu A β выбрано из Таблицы А.

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

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

В данном документе термин «антитело к N3pGlu A β » относится к антителу, которое предпочтительно связывается с N3pGlu A β над A β ₁₋₄₀ или A β ₁₋₄₂. Последовательность

N3pGlu A β представляет собой аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31. В конкретных вариантах реализации изобретения антитела к N3pGlu A β содержат аминокислотные последовательности, перечисленные в Таблице А. Более конкретно, антитела к N3pGlu A β по данному изобретению содержат переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), при этом указанный LCVR содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, а HCVR содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, которые выбираются из группы, состоящей из:

- а) LCDR1 представляет собой SEQ ID. NO: 17, LCDR2 представляет собой SEQ ID. NO: 18, LCDR3 представляет собой SEQ ID. NO: 19, HCDR1 представляет собой SEQ ID. NO: 20, HCDR2 представляет собой SEQ ID. NO: 22, и HCDR3 представляет собой SEQ ID. NO: 23; и
- б) LCDR1 представляет собой SEQ ID. NO: 17, LCDR2 представляет собой SEQ ID. NO: 18, LCDR3 представляет собой SEQ ID. NO: 19, HCDR1 представляет собой SEQ ID. NO: 21, HCDR2 представляет собой SEQ ID. NO: 22, а HCDR3 представляет собой SEQ ID. NO: 24;
- в) LCDR1 представляет собой SEQ ID. NO: 17, LCDR2 представляет собой SEQ ID. NO: 18, LCDR3 представляет собой SEQ ID. NO: 19, HCDR1 представляет собой SEQ ID. NO: 36, HCDR2 представляет собой SEQ ID. NO: 22, а HCDR3 представляет собой SEQ ID. NO: 37;
- г) LCDR1 представляет собой SEQ ID. NO: 4, LCDR2 представляет собой SEQ ID. NO: 6, LCDR3 представляет собой SEQ ID. NO: 7, HCDR1 представляет собой SEQ ID. NO: 1, HCDR2 представляет собой SEQ ID. NO: 2, а HCDR3 представляет собой SEQ ID. NO: 3; а также
- е) LCDR1 представляет собой SEQ ID. NO: 4, LCDR2 представляет собой SEQ ID. NO: 5, LCDR3 представляет собой SEQ ID. NO: 7, HCDR1 представляет собой SEQ ID. NO: 1, HCDR2 представляет собой SEQ ID. NO: 2, а HCDR3 представляет собой SEQ ID. NO: 3.

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

- а) LCVR SEQ ID NO: 25 и HCVR SEQ ID NO: 26;
- б) LCVR SEQ ID NO: 25 и HCVR SEQ ID NO: 27;
- в) LCVR SEQ ID NO: 32 и HCVR SEQ ID NO: 34;

d) LCVR SEQ ID NO: 9 и HCVR SEQ ID NO: 8; а также

e) LCVR SEQ ID NO: 10 и HCVR SEQ ID NO: 8.

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

5 из:

a) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 29;

b) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 30;

c) LC SEQ ID NO: 33 и HC SEQ ID NO: 35;

d) LC SEQ ID NO: 12 и HC SEQ ID NO: 11; а также

10

e) LC SEQ ID NO: 13 и HC SEQ ID NO: 11.

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

a) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 29;

15

b) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 30;

c) LC SEQ ID NO: 33 и HC SEQ ID NO: 35;

d) LC SEQ ID NO: 12 и HC SEQ ID NO: 11; а также

e) LC SEQ ID NO: 13 и HC SEQ ID NO: 11.

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

25 NO: 4, LCDR2 из SEQ ID NO: 6 и LCDR3 из SEQ ID NO: 7, соответственно.

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

30

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

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

В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu A β содержит hE8L, которое имеет легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC) из SEQ ID NO: 33 и 35, соответственно. hE8L дополнительно имеет переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR) в SEQ ID NO: 32 и 34, соответственно. HCVR hE8L дополнительно содержит HCDR1 из SEQ ID NO: 36, HCDR2 из SEQ ID NO: 22 и HCDR3 из SEQ ID NO: 37. LCVR hE8L дополнительно содержит LCDR1 из SEQ ID NO: 17, LCDR2 из SEQ ID NO: 18 и LCDR3 из SEQ ID NO: 19, соответственно.

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

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

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

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

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

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

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

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

Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что вариант реализации данного изобретения относится к способу лечения или профилактики 15 клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной дозы антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи 20 (HCVR), при этом указанные LCVR и HCVR выбраны из группы, состоящей из:

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

Предпочтительно антитело к N3pGlu A β содержит LCVR из SEQ ID NO: 25 и HCVR из SEQ ID NO: 26. Более предпочтительно антитело к N3pGlu A β вводят однократно или раз в две недели. Еще более предпочтительно однократная или двухнедельная доза приводит к 35-100 % уменьшению отложения A β в головном мозге пациента в течение 6 месяцев после 30 введения индукционной дозы.

В другом конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает введение пациенту однократной, двухнедельной или

ежемесячной индукционной дозы антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом антитело к N3pGlu A β содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), при этом указанные LC и HC выбраны из группы, состоящей из:

- 5
- a) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 29;
 - b) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 30;
 - c) LC SEQ ID NO: 33 и HC SEQ ID NO: 35;
 - d) LC SEQ ID NO: 12 и HC SEQ ID NO: 11; а также
 - e) LC SEQ ID NO: 13 и HC SEQ ID NO: 11.

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

15 Дополнительный вариант реализации изобретения относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной дозы антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом антитело к N3pGlu A β содержит две легких цепи (LC) и две тяжелых цепи (HC), при этом каждая LC

20 и HC выбрана из группы, состоящей из:

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

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

Данное изобретение относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной

дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом антитело к N3pGlu A β содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), при этом указанные LCVR и HCVR выбраны из группы, состоящей из:

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

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

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

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

30 Предпочтительно антитело к N3pGlu A β содержит LC из SEQ ID NO: 28 и HC из SEQ ID NO: 29. Более предпочтительно, однократная, двухнедельная (каждые две недели) и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 40 мг/кг, от 20 до 40 мг/кг или от 15 до мг/кг. Еще более предпочтительно, чтобы индукционную дозу антитела к N3pGlu A β вводили однократно или раз в две недели. Еще

более предпочтительно однократная или двухнедельная доза приводит к 35-100 % уменьшению отложения Аβ в головном мозге пациента в течение 6 месяцев после введения индукционной дозы.

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

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

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

25 Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что «антитело к N3pGlu Аβ» и специфические антитела «hE8L», «B12L» и «R17L» идентифицированы и описаны вместе со способами получения и применения указанных антител одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в патенте США № 8,679,498 B2, озаглавленном «Антитела к бета-амилоидному пептиду N3pGlu и их применение», выданном 25 марта 2014 года (Серийный номер США
30 13/810,895). См., например, Таблицу 1 патента США № 8,679,498 B2. Каждое из этих трех антител (например, «hE8L», «B12L» и «R17L») может быть применено в качестве антитела к N3pGlu Аβ по данному изобретению. Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что «антитело к N3pGlu Аβ» и специфические антитела «Антитело VI», «Антитело VII», «Антитело VIII» и «Антитело IX» идентифицированы и

описаны вместе со способами получения и применения указанных антител одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в WO2010/009987A2, озаглавленном “Diagnosed Antibody Assay”. Каждое из этих четырех антител (например, «Антитело VI», «Антитело VII», «Антитело VIII» и «Антитело IX»)
5 может быть применено в качестве антитела к N3pGlu A β по данному изобретению.

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

Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что «антитело к N3pGlu A β » и специфические антитела «Антитело XII» и «Антитело XIII» идентифицированы и описаны вместе со способами получения и применения указанных антител одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как
15 изложено в WO 2012/136552A1, озаглавленном “Antibodies Specific to Pyroglutamated A β ”. Каждое из этих двух антител (например, «Антитело XII» и «Антитело XIII») может быть применено в качестве антитела к N3pGlu A β по данному изобретению.

Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что «антитело A β » и специфическое антитело «адуканумаб» идентифицировано и описано вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в WO14089500A1, озаглавленном “A Method of Reducing Brain Amyloid Plaques Using Anti-A β Antibodies”,
20 опубликованном 12 июня 2014 года. Это может быть применено в качестве антитела A β по данному изобретению.

Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что «антитело A β » и специфическое антитело «гантенерумаб» идентифицировано и описано вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов
30 обычной квалификации в данной области техники, как изложено в WO2007068429, озаглавленном “Antibodies Against Amyloid Beta 4 with Glycosylated in the Variable Region”, опубликованном 21 июня 2007 года. Это может быть применено в качестве антитела A β по данному изобретению.

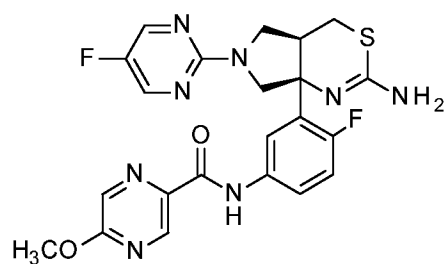
5 Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что «антитело Аβ» и специфическое антитело «кренезумаб» идентифицировано и описано вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в 2015120280А1, озаглавленном “Methods of treating alzheimer's disease”, опубликованном 13 августа 2015 года. Это может быть применено в качестве антитела Аβ по данному изобретению.

10 Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что «антитело Аβ» и специфическое антитело «ВАН 2401» идентифицировано и описано вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в патенте США 8025878 В2, озаглавленном “Protofibril selective antibodies and the use thereof”, опубликованном 27 сентября 2011 года. Это может быть применено в качестве антитела Аβ по данному изобретению.

15 Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что «антитело Аβ» и специфическое антитело «соланезумаб» идентифицировано и описано вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в патенте США № 7,195,761 В2, озаглавленном “Humanized Antibodies that Sequester ABeta Peptide”, опубликованном 27 марта 2007 года. Это может быть применено в качестве антитела Аβ по данному изобретению.

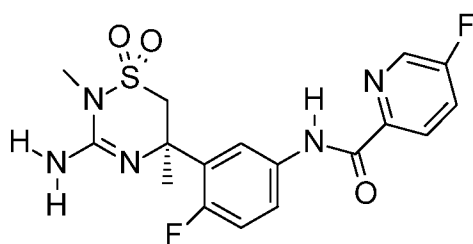
20 Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что «антитело Аβ» и специфическое антитело «Антитело XIV» идентифицировано и описано вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено в патенте США № 8,066,999 В1, озаглавленном “Pegylated Aβ FAB”, опубликованном 29 ноября 2011 года (Заявка США № 12/521,309). Это может быть применено в качестве антитела Аβ по данному изобретению.

Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, описывается как ингибитор ВАСЕ и может быть получено специалистом в данной области техники, как указано в патенте США № 8,841,293 В1, озаглавленном «Tetrahydropyrrulothiazine Compounds», опубликованном 23 сентября 2014 года (заявка США № 14/195,897); см., в частности, Пример 4, N-[3-[(4aR, 7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид. Тозилатная соль N-[3-[(4aR, 7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид может быть получена специалистом в данной области техники, как указано в PCT/US2016/014423. Кристаллическая форма N-[3-[(4aR, 7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид может быть получена специалистом в данной области техники, как указано в WO 2016/043996, озаглавленном «A Tetrahydropyrrolo[3,4-D][1,3] Thiazine-Derivative as BACE Inhibitor».

Соединение формулы:



15

или его фармацевтически приемлемая соль описывается как ингибитор ВАСЕ и может быть получено специалистом в данной области техники, как указано в патенте США № 8,729,071 В1, озаглавленном «Iminothiadiazine Dioxide Compounds As BACE Inhibitors, Compositions and Their Use» опубликованном 20 мая 2014 года. Кристаллические формы и кристаллические формы тозилатной соли N-[3-[(5R)-3-Амино-5,6-дигидро-2,5-диметил-1,1-диоксидо-2Н-1,2,4-тиадиазин-5-ил]-4-фторфенил]-5-фтор-2-пиридинкарбоксамид, verubecestat, описаны и могут быть получены специалистом в данной области техники, как указано в WO2016/053767, озаглавленном “Novel Crystalline forms of a BACE Inhibitor, Compositions, and their Use”.

25

Кроме того, аминокислотные последовательности для определенных антител к N3pGlu Aβ, применяемых в данном изобретении, представлены ниже в Таблице А:

Таблица А - Аминокислотные последовательности антитела

Антитело к N3pGlu	LCVR	HCVR	LC	HC
-------------------	------	------	----	----

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

Что касается «Антитела I», «Антитела II», «Антитела III», «Антитела IV» и «Антитела V», то дополнительные аминокислотные последовательности для таких антител представлены в Таблице В:

5

Таблица В - Аминокислотные последовательности CDR антитела

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

10

Применяемый в данном документе термин «антитело» означает молекулу иммуноглобулина, содержащую две Тяжелые Цепи (НС) и две Легкие Цепи (LC), связанные между собой дисульфидными связями. Аминоконцевая часть каждого LC и НС включает в себя вариабельную область, ответственную за распознавание антигена через содержащиеся

в ней области, определяющие комплементарность (CDR). CDR чередуются с областями, являющимися более консервативными, называемыми каркасными областями. Назначение аминокислот в домены CDR в пределах областей LCVR и HCVR антител по данному изобретению основано на следующем: конвенции нумерации Кабата (Kabat, и соавт., Ann. NY Acad. Sci. 190:382-93 (1971 год); Kabat и соавт., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Пятое Издание, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991 год)). Следуя вышеописанному способу, были определены CDR по данному изобретению (Таблица В).

Антитела к N3pGlu A β по данному изобретению включают каппа LC и IgG HC. В конкретном варианте реализации изобретения антитела к N3pglu A β по данному изобретению относятся к изотипу IgG1 человека.

Антитела по данному изобретению представляют собой моноклональные антитела («мАт»). Моноклональные антитела могут быть получены, например, с помощью гибридомных технологий, рекомбинантных технологий, технологий фагового дисплея, синтетических технологий, например, трансплантацией CDR или комбинациями таких или других технологий, известных в данной области техники. Моноклональные антитела по данному изобретению являются человеческими или гуманизированными. Гуманизированные антитела могут быть сконструированы так, чтобы содержать одну или более каркасных областей человека (или, по существу, каркасных областей человека), окружающих CDR, полученных из антитела, отличного от человеческого. Последовательности зародышевой линии человека могут быть получены из ImunoGeneTics (INGT) с помощью их веб-сайта, <http://imgt.cines.fr> или из *The Immunoglobulin FactsBook* Marie-Paule Lefranc и Gerard Lefranc, Academic 25 Press, 2001, ISBN 012441351. Технологии получения человеческих или гуманизированных антител хорошо известны в данной области техники. В другом варианте реализации данного изобретения антитело или нуклеиновые кислоты, кодирующие его, предоставлены в выделенной форме. В данном контексте термин "выделенный" относится к белку, пептиду или нуклеиновой кислоте, которые не содержат или по существу не содержат других макромолекулярных компонентов, обнаруживаемых в клеточной среде. В данном контексте термин "по существу не содержащий" означает, что представляющий интерес белок, пептид или нуклеиновая кислота содержит более 80 % (на молярной основе) присутствующих макромолекулярных компонентов, предпочтительно более 90 % и более предпочтительно более 95 %.

Антитело к N3pGlu A β по данному изобретению вводят в виде фармацевтической композиции. Фармацевтическую композицию, содержащую антитело по данному

изобретению, можно вводить пациенту, подверженному риску или проявляющему, заболевания или расстройства, как описано в данном документе, парентеральными путями (например, подкожным, внутривенным, внутривенным, внутримышечным). Предпочтительными являются подкожные и внутривенные пути.

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

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

15 Термины «заболевание, характеризующееся отложением А β » или «заболевание, характеризующееся отложениями А β », взаимозаменяемы и относятся к заболеванию, которое патологически характеризуется отложениями А β в головном мозге или сосудистой системе мозга. В том числе болезни, такие как болезнь Альцгеймера, синдром Дауна и церебральная амилоидная ангиопатия. Клинический диагноз, стадии или прогрессирование болезни Альцгеймера могут быть легко определены лечащим диагностом или специалистом в области здравоохранения, как и специалистом в данной области техники, с применением известных методов и наблюдением за результатами. Это, как правило, включает в себя
20 некоторую форму изображения бляшки головного мозга, умственной или когнитивной оценки (например, Клиническая Оценка Деменции - совокупность коробок (Clinical Dementia Rating – summary of boxes) (CDR-SB), Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Exam) (MMSE) или шкала оценки тяжести болезни Альцгеймера Когнитивная (Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cognitive) (ADAS-Cog)) или
25 функциональная оценка (например, Кооперативное исследование болезни Альцгеймера (Alzheimer’s Disease Cooperative Study)-активность повседневной жизни (Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living) (ADCS-ADL). Когнитивная и функциональная оценка может быть применена для определения изменений в когнитивной функции пациентов (например, снижение когнитивных способностей) и функционировании
30 (например, функциональное снижение). В данном документе «клиническая болезнь Альцгеймера» представляет собой диагностированную стадию болезни Альцгеймера. Она включает в себя состояния, диагностированные как продромальная болезнь Альцгеймера, легкая болезнь Альцгеймера, умеренная болезнь Альцгеймера и тяжелая болезнь Альцгеймера. Термин «доклиническая болезнь Альцгеймера» означает стадию, которая

предшествует клинической болезни Альцгеймера, в которой измеряемые изменения в биомаркерах (такие как уровни Аβ42 в спинномозговой жидкости или бляшки отложений в головном мозге, измеренные с помощью ПЭТ амилоида (позитронной эмиссионной томографии) (PET)) указывают на самые ранние признаки у пациента с патологией Альцгеймера, прогрессирующей до клинической болезни Альцгеймера. Обычно это происходит до появления симптомов, таких как потеря памяти и помрачение сознания. До страдающих на доклиническую болезнь Альцгеймера также относятся предсимптомные аутосомно-доминантные носители, а также пациенты с повышенным риском развития БА в результате наличия одной или двух аллелей АРОЕ ε4.

10 В случае пациентов с визуализацией бляшек головного мозга, пациент считается таким, который имеет амилоидные отложения, если амилоид в головном мозге обнаруживается такими способами, как амилоидная визуализация с радиоактивно мечеными соединениями ПЭТ. Примером одного из таких соединений для ПЭТ-визуализаций амилоида является флорбетапир F 18, который связывается с высокой специфичностью с амилоидными бляшками. Химическая формула флорбетапира F 18 представляет собой $C_{20}H_{25}^{18}FN_2O_3$. Визуализацию амилоида с помощью радиоактивно меченых соединений ПЭТ можно применять для определения того, уменьшается ли отложение Аβ в головном мозге пациента-человека на 35-100 % в течение 6 месяцев после индукционного лечения. Специалист в данной области техники может сопоставить уровни соотношения стандартизованного показателя накопления (сСПН) (standardized uptake value ratio - SUVR), полученные с помощью визуализации амилоида (с радиоактивно мечеными соединениями ПЭТ), для расчета % уменьшения отложения Аβ в головном мозге пациента до и после лечения. Значения сСПН могут быть преобразованы в стандартизованные единицы шкалы сентилоида (centiloid unit), где 100 является средним для БА, а 0 является средним для молодых контролей, что позволяет сравнивать ПЭТ меченые вещества амилоида и вычислять уменьшение по сентилоидным единицам (Klunk и соавт., *Alzheimers Dement*, 2015 год; 11: 1-15). Применяемый в данном документе термин «период в 6 или менее месяцев» относится к периоду времени, который составляет 6 месяцев или менее чем 6 полных последовательных календарных месяцев, и при этом каждый месяц имеет 28-31 дней. По меньшей мере, этот период включает однократную индукционную дозу, вводимую в виде однократного введения.

Сокращение или замедление снижения когнитивных способностей можно измерить с помощью когнитивных оценок, таких как Клиническая Оценка Деменции - совокупность коробок (CDR-SB), Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) или шкала оценки

тяжести болезни Альцгеймера Когнитивная (ADAS-Cog)) Снижение или замедление функционального снижения можно измерить с помощью функциональных оценок, таких как кооперативное исследование болезни Альцгеймера-активность повседневной жизни (ADCS-ADL).

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

«Поддерживающая доза» представляет собой дозу которая вводится пациенту после
15 лечения индукционной дозой. Поддерживающая доза представляет собой количество антител или лекарственного средства, вводимых для поддержания желаемого терапевтического ответа, включая уменьшение количества A β в головном мозге человека. Поддерживающая доза может быть дозой, которая относительно количества антитела или лекарственного средства является равной или меньшей по сравнению с индукционной дозой.

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

В данном документе термин «в сочетании с» относится к введению антитела к N3pGlu A β по данному изобретению с другой молекулой («комбинированной молекулой»), такой как ингибитор BACE, симптоматический агент или антитело A β) одновременно, или последовательно в любом порядке или в любой их комбинации. Две молекулы могут
30 вводиться либо как часть одной фармацевтической композиции, либо в отдельных фармацевтических композициях. Антитело к N3pGlu A β можно вводить до, в то же время или после введения комбинированной молекулы, или в некоторой их комбинации. Когда комбинированную молекулу вводят с повторными интервалами (например, во время стандартного курса лечения), антитело к N3pGlu A β можно вводить до, в то же время или

после каждого введения комбинированной молекулы, или некоторой их комбинации, или с различными интервалами в отношении терапии комбинированной молекулой или в виде одной или более дозы(доз) до, в любое время во время или после курса лечения комбинированной молекулой. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что ингибитор BACE относится к терапевтическому агенту, предпочтительно к малой молекуле, которая ингибирует фермент бета-секретазы 1 и может препятствовать образованию амилоидной бляшки. Примеры ингибиторов BACE описаны в данном документе.

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

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

25 Примеры

Пример 1: Эффективность однократной дозы у старых трансгенных мышей

Продолжительные эффекты однократной дозы мышинового суррогатного антитела mE8c к N3pGlu (IgG2a) (патент США № 8679498 B1), наблюдаемые у старых трансгенных мышей PDAPP (от 18,5 до 20 месяцев). Чтобы сымитировать скорости отложения A β и патологические состояния у людей с болезнью Альцгеймера, мышей посадили на сбалансированную диету, содержащую ингибитор BACE LY2811376 (0,015 %), за четыре дня до приема одной внутривенной инъекции биотинилированного антитела mE8c или биотинилированного контрольного антитела того же изотипа, и оставили на этой диете на

протяжении всего исследования. Предварительное 4-месячное исследование, продемонстрированное на старых мышах PDAPP, получавших ингибитор BACE в корме, приводило к уровню ингибирования BACE, который не приводил к изменению отложенного A β в течение 4-месячного интервала (то есть без дальнейшего отложения и без выведения отложенного A β). Животных умерщвляют через 4, 8, 12 или 16 недель после однократной инъекции биотинилированного антитела mE8c (20 мг/кг или 100 мг/кг) или биотинилированного контрольного антитела (100 мг/кг). Дополнительную контрольную группу трансгенных мышей умерщвляли в начале исследования (когорта нулевого времени) и через 4, 8, 12 или 16 недель (сопоставляемая по возрасту контрольная когорта). Ткань гиппокампа анализируется при помощи гелей с подкисленной мочевиной для измерения A β 1-42 путем денатурирующих условий.

В соответствии с процедурой, по сути, описанной выше, не было значимой разницы в уровнях A β 1-42 между изотипическим контролем, введенным на 4, 8, 12 или 16 неделях (сопоставляемая по возрасту контрольная когорта), по сравнению с когортой нулевого времени. Таким образом, контрольные животные объединяли в одну контрольную группу для сравнения с животными, инъецированными биотинилированным антителом mE8c. У мышей, получавших одну инъекцию 20 мг/кг биотинилированного антитела mE8c, были снижены уровни A β 1-42 гиппокампа по сравнению с контрольными животными на 4-ой неделе (-6 %), 8-ой неделе (-32 %, критерий Даннетта для множественного сравнения, $p = 0,0091$), 12-ой неделе (-17 %) и 16-ой неделе (-19 %). У старых мышей PDAPP, которые получали одну инъекцию 100 мг/кг биотинилированного антитела mE8c, были снижены уровни A β 1-42 гиппокампа по сравнению с контрольными животными на 4-ой неделе (-23 %), 8-ой неделе (-28 %, критерий Даннетта для множественного сравнения, $p = 0,0252$), 12-ой неделе (-14 %) и 16-ой неделе (-17 %).

25

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

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

30

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

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

25 **Пример 3: Клиническое исследование однократной дозы и многократной дозы, с повышением дозы, при болезни Альцгеймера**

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

многократной нарастающей дозы (MAD - multiple-ascending dose) (5 когорт) и им вводили в/в дозы Антитела III (от 0,3 мг/кг в/в до 10 мг/кг в/в) или плацебо примерно один раз в месяц до 4 доз в зависимости от исходных доз. Этот этап завершился 12-недельным периодом последующего наблюдения.

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

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

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

 Сканирования с флорбетапиром проводилось на момент включения в исследование и после последней дозы MAD, разделенные примерно 7 месяцами. Изменение в
30 соотношении стандартизованного показателя накопления (сСПН) серого вещества мозга с мозжечком в качестве контрольной области было сопоставлено по дозовым когортам, а значения сСПН были преобразованы в стандартизованные единицы centiloid (CL). Было значимое снижение церебрального амилоида (по оценке ПЭТ-визуализации с флорбетапиром) у 6 пациентов, которые получили от 3 до 5 доз 10 мг/кг Антитела III

внутривенно в течение 6 месяцев, без церебрального вазогенного отека или осложнений микрогеморрагии в этой дозовой группе. Среднее уменьшение 44 CL единиц соответствует среднему 40-50 %-ному уменьшению амилоида головного мозга.

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

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

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

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

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

Пример 5: Экспрессия и очистка сконструированных антител N3pGlu A β

Антитела к N3pGlu A β по данному изобретению могут быть экспрессированы и очищены в основном следующим образом. Соответствующую клетку-хозяина, такую как НЕК 293 EBNA или CHO, либо временно, либо стабильно трансфицируют с помощью экспрессионной системы для секреции антител с применением оптимального заданного векторного соотношения HC:LC, либо одной векторной системы, кодирующей как HC, так и LC. Осветленную среду, в которой секретировали антитело, очищали с помощью любой из многочисленных общепринятых технологий. Например, среда может быть нанесена на колонку сефарозы FF с белком A или G, уравновешенную совместимым буфером, таким как фосфатно-солевой буферный раствор (pH 7,4). Колонку промывали для удаления неспецифически связывающихся компонентов. Связанное антитело элюируют, например, с помощью градиента pH (например, от 0,1 М натрий-фосфатного буфера с pH 6,8 до 0,1 М натрий-цитратного буфер (pH 2,5)). Фракции антитела определяют, например, путем ДСН-ПААГ-электрофореза, и затем объединяют. Последующая очистка является необязательной, в зависимости от предполагаемого применения. Антитело можно концентрировать и/или простерилизовать фильтрованием с помощью широко известных методик. Растворимые агрегаты и мультимеры можно эффективно удалить общепринятыми способами, включая эксклюзионную хроматографию, хроматографию с гидрофобным взаимодействием, ионообменную хроматографию или хроматографию на гидроксиапатите. Чистота антитела после указанных стадий хроматографии составляет более 99 %. Продукт можно немедленно заморозить при -70 °C или лиофилизировать. Аминокислотные последовательности для антител к N3pGlu A β представлены в таблице А.

30

Пример 6: Аффинность связывания и кинетика

Аффинность связывания и кинетику антитела к N3pGlu A β по данному изобретению (Антитело I или Антитело II) к пептиду A β pE3-42 или пептиду A β 1-40 измеряют путем поверхностного плазмонного резонанса с использованием BIACORE® 3000 (GE Healthcare).

Аффинность связывания измеряется путем захвата антитела к N3pGlu A β через иммобилизованный белок А на чипе BIACORE® CMS и протекающего пептида pE3-42 A β или пептида A β 1-40, начиная с 100 нМ в 2-кратном серийном разведении до 3,125 нМ. Эксперименты проводят при 25 °С в буфере HBS-EP (GE Healthcare BR100669, 10 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 3 мМ ЭДТА, 0,05 % сурфактанта P20, pH 7,4).

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

Таблица С. Аффинность связывания и кинетика.

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

15

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

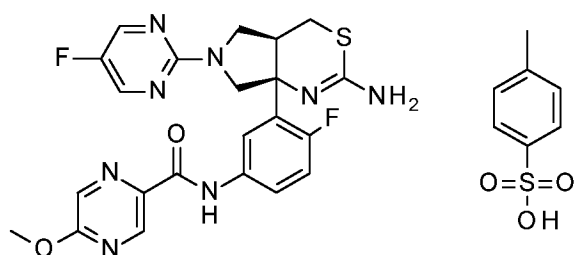
Пример 7: Связывание мишени *ex vivo*

20 Для определения связывания мишени *ex vivo* на срезах мозга от фиксированного мозга PDAPP проводят иммуногистохимический анализ с экзогенно добавленными антителами к N3pGlu A β по данному изобретению (hE8L, B12L, R17L, Антитело I или Антитело II). Серийные криостатные коронарные срезы от старых мышей PDAPP (25-месячный возраст) инкубируют с 20 мкг/мл примером антитела N3pGlu A β по данному изобретению. Используются вторичные реагенты HRP, специфичные для человеческого IgG, и отложенные бляшки визуализируются с помощью DAB-Plus (DAKO). В качестве положительного контроля используют биотинилированное антитело 3D6 мыши с последующей стадией вторичных HRP. Антитело положительного контроля

25

(биотинилированное 3D6) пометило значительные количества отложенного Аβ в гиппокампе PDAPP, а антитела к N3pGlu Аβ (hE8L, B12L, R17L, Антитело I или Антитело II) поместили подмножество отложений. Эти гистологические исследования показали, что антитела к N3pGlu Аβ по данному изобретению связываются с отложенной мишенью Аβ *ex vivo*.

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



Кристаллическая форма 2гидратированный N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид (149,15 мг) добавляют к этилацетату (2 мл). Образец перемешивают при 1000 об/мин при температуре 80 °С. К перемешиваемому раствору добавляют *n*-толуолсульфоновую кислоту (70 мг, растворенную в этилацетате (1 мл)) и перемешивают в течение ночи при 80 °С для получения суспензии белого твердого вещества, которое выделяют с помощью вакуумной фильтрации с получением указанного в заголовке соединения.

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

N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид (9,5 г, 19 ммоль) и *n*-толуолсульфоновую кислоту (3,80 г, 19,8 ммоль) добавляют к тетрагидрофурану (31 мл), воде (7,9 мл) и 2-пропанолу (8,6 мл). Раствор нагревают до 40 °С. К теплому раствору добавляют 2-пропанол (200,0 мл) в течение примерно 3 часов. Смесь затравливают вскоре после начала добавления 2-пропанола частью указанного в заголовке соединения (500 мг, 0,75 ммоль). После того как добавление

растворителя завершено, смесь охлаждают до приблизительно 20 °С в течение 1-3 часов. Смесь нагревают от приблизительно 20 °С до приблизительно 55 °С в течение заданного времени в 2 часа. Температуру выдерживают при 55 °С в течение 1 ч, а затем охлаждают до около 20 °С в течение приблизительно 4 часов. Суспензию перемешивают в течение, по меньшей мере, 10 часов при температуре около 20 °С. Суспензию фильтруют и влажный осадок промывают водой (57 мл). Продукт сушат *in vacuo* при 45 °С в течение по меньшей мере 10 часов для получения указанного в заголовке соединения (10,4 г, 81 %). ЭС/МС (m/z): 500 (M+H).

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

Гидратированный N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид (20,7 г) суспендируют при 170 об/мин в 60:40 ТГФ:Н₂О (85 мл) в 500 мл 3-горловой круглодонной колбе с барботером для азота, механическим двигателем/мешалкой ИКА[®], прикрепленным к стеклянному стержню, имеющему изогнутое лезвие по типу "крюк-банан" TEFLON[®], и термопарой, подключенной к программируемому регулятору температуры J-КЕМ[®]. Моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (7,6 г, 1,03 экв.) растворяют в смеси 60:40 ТГФ:Н₂О (20 мл) и сразу весь раствор добавляют к перемешиваемому N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамиду при 23 °С, что почти сразу приводит к прозрачному красновато-коричневому раствору. Скорость перемешивания затем повышали до 200 об/мин, по истечению более 15 минут к раствору добавляли воду (22 мл) и высевали N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид толуолсульфоновую кислоту (750 мг, 3 мас % нагрузки) и затем перемешивали при 23 °С еще 15 минут. Через 6 часов к суспензии добавляли воду (226 мл, всего растворителя 353 мл или 13,6 об., конечное соотношение растворителя 17,5:82,5 ТГФ:Н₂О), который затем перемешивали в течение ночи (22 часа) при 23 °С. Суспензию фильтровали через вакуум, промывая 15:85 ТГФ:Н₂О (2 × 20 мл), затем оставляли в вакууме в течение 20 минут, в то время как трещины, которые образуются в мокром продукте, закрывали вручную. Влажные твердые вещества сушили при 40 °С в

вакууме в течение около 72 часов, для получения указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества (24,07 г, 90,0 мас %).

Кристаллическую N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-

- 5 карбоксамид толуолсульфовую кислоту характеризовали рентгенограммой, с применением излучения CuKa, как имеющая пики дифракции (значения 2-тета), как описано в Таблице 1, ниже, и, в частности, имеющая пики при угле дифракции 2-тета 5,0° в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 19,6°, 13,8° и 18,5°; с допуском для углов дифракции 0,2 градуса.

10

Таблица 1: Пики рентгеновской порошковой дифракции кристаллического Примера 8

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

Последовательности

- 5 <SEQ ID NO: 1; ПРТ1; Искусственная> (HCDR1 - Антитело I и Антитело II)
KASGYTFTDYIN
- 10 <SEQ ID NO: 2; ПРТ1; Искусственная> (HCDR2 - Антитело I и Антитело II)
WINPGSGNTKYNEKFKG
- 15 <SEQ ID NO: 3; ПРТ1; Искусственная> (HCDR3 - Антитело I и Антитело II)
TREGETVY
- 20 <SEQ ID NO: 4; ПРТ1; Искусственная> (LCDR1 - Антитело I и Антитело II)
KSSQSLLYSRGKTYLN
- 25 <SEQ ID NO: 5; ПРТ1; Искусственная> (LCDR2 - Антитело II)
YAVSKLDS
- 30 <SEQ ID NO: 6; ПРТ1; Искусственная> (LCDR2 - Антитело I)
YDVSKLDS
- <SEQ ID NO: 7; ПРТ1; Искусственная> (LCDR3 - Антитело I и Антитело II)
VQGTHYPFT
- <SEQ ID NO: 8; ПРТ1; Искусственная> (HCVR - Антитело I и Антитело II)
25 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTREGETVYWGQGLVTVSS
- <SEQ ID NO: 9; ПРТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело I)
30 DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYDVSKLDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIK
- <SEQ ID NO: 10; ПРТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело II)
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSRGKTYLNWLQKPGKAPKLLIYAVSKLD
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIK

<SEQ ID NO: 11; ПРТ1; Искусственная> (НС - Антитело I и Антитело II)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTREGETVYWGQGLVTVSSAS
5 TKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
10 QGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 12; ПРТ1; Искусственная> (LC - Антитело I)

DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQLLYSRGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYDVSKLDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
15 FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 13; ПРТ1; Искусственная> (LC - Антитело II)

DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCKSSQLLYSRGKTYLNWLQKPGKAPKLLIYAVSKLD
20 SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEATYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 14; ДНК; Искусственная> Типовая ДНК для экспрессии тяжелой цепи антитела

25 SEQ ID NO: 11
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAG
GTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTACCGACTATTATATCAACTGGGTGCGAC
AGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTGGCAGTGGTAATA
CAAAGTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACG
30 AGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTAC
TGTAACAAGAGAAGGCGAGACGGTCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC
TCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTAGCACCTCCTCCAAGAGCACCT
CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACC GGTTGA
CGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC

TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT
GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAG
CACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACA
5 CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG
AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA
AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTC
ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC
AAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
10 GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTC
AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCCCCGTGCTGGACTCCGA
CGGCTCCTTCTCCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG
GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA
15 GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

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

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCT
20 CCATCTCCTGCAAGTCTAGTCAAAGCCTCCTGTACAGTCGCGGAAAAACCTACTTGA
ATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATGATGTTTCTAA
ACTGGACTCTGGGGTCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTTAC
ACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCGTGCAAGG
TACACACTACCCTTTCCTTTTGGCCAAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGACCGT
25 GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG
AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGA
CAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT
ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCC
30 TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGC

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

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA
CCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTCCTGTACAGTCGCGGAAAAACCTATTTGA
ACTGGCTCCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGTCTCCA
AACTGGACAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCA
5 CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCGTGCAGGG
TACACATTATCCTTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGACCGT
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA
GCCTCTGTTGTGTGCCTGTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG
AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGA
10 CAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT
ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCG
TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGC

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

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

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

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

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

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

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

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

EGTTVY

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

5 DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIY AVSKLDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIK

<SEQ ID NO: 26; ПРТ1; Искусственная> (HCVR - B12L)

10 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGN
TKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQGTIVTVSS

<SEQ ID NO: 27; ПРТ1; Искусственная> (HCVR - R17L)

15 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGTTVYWGQGTIVTVSS

<SEQ ID NO: 28; ПРТ1; Искусственная> (LC - B12L/R17L)

20 DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIY AVSKLDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 29; ПРТ1; Искусственная> (HC - B12L)

25 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGN
TKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQGTIVTVSSAS
TKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
30 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 30; ПРТ1; Искусственная> (HC - R17L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGTTVYWGQGTIVTVSSAS

TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSLVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
5 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

N3pGlu Aβ (SEQ ID NO: 31)

[pE]FRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA

10

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

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKLDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHTYPTFGQGTKLEIK

15

<SEQ ID NO, 33; ППТ1; Искусственная> (LC-hE8L)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKLDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHTYPTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

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

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGETVYWGQTTVTVSS

25

<SEQ ID NO, 35; ППТ1; Искусственная> (HC-hE8L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGETVYWGQTTVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSLVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
30 FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 36; ПРТ1; Искусственная> (HCDR1-hE8L)
GYTFTDYYIN

5 <SEQ ID NO: 37; ПРТ1; Искусственная> (HCDR3-hE8L)
EGETVY

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

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

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

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

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

30 <SEQ ID NO: 43; ПРТ1; Искусственная> (LCVR – Антитело VIII)
MKLPVRLVLVFWIPVSSSDVVMQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSLVH
SDGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKIS
RVEAEDLGVYFCSQSTHVPPTFGGGTKLEIKRADAAPTVISIFPPSS

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

GMAWVRQAPGKGPWVAFISNLAYSIIYADTVTGRFTISRENAKNTLYLEM
SSLRSEDAMYYCARYDYDNILDYVMDYWGQGTSVTVSSAKTTPPSVYPL

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

5 MKLPVRLVLWIQETKGDVVLVTQTPPLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSN
GKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYVVKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRV
EAEDLGVYYCVQGFHPFTFGSGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSS

<SEQ ID NO: 46; ПРТ1; Искусственная> (HCVR – Антитело IX)

10 MGWSGVFLFLSVTEGVHSQVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYIFNN
YWINWVKQRPQGQLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGKATLTADKSSSTAY
MQLSSLTSEDSAVYFCAREGYIVYWGQGLVTVSAAKTTTPPSVYPL

<SEQ ID NO: 47; ПРТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело X)

15 DVVMTQTPPLSLPVLGDQASISCRSSQSLLHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI
YKVSNRFSGVDRFSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGAGT

<SEQ ID NO: 48; ПРТ1; Искусственная> (HCVR - антитело X)

20 QLQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSSYWIEWVKQRPBGHGLEWIGEILPGR
GSTHYNEKFKGKATFTADTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSPITTSYWG
QGTTTLTVSS

<SEQ ID NO: 49; ПРТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело XI)

25 SCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVDRFSGSGSGT
DFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGAGT

<SEQ ID NO: 50; ПРТ1; Искусственная> (HCVR - Антитело XI)

30 AELKKPGASVKISCKATGYTFRSYWIEWVKQRPBGHGLEWIGEILPGRGSTKY
NEKFKGKATFTADTSSNTANMQLSSLTSEDSAVYYCARSPITTSY

<SEQ ID NO: 51; ПРТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело XII)

DVVLVTQTPPLSVTIGQPASISCKSSQSLLHSNGESYLNWLFQRPQGSPKRLIY
AVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCVQGFHPFTFGGG
TKLEIK

<SEQ ID NO: 52; ПРТ1; Искусственная> (HCVR - Антитело XII)

QIQLQQSGPELVKPGAAVKISCKASGYTFTDYLNWVKQKPGQGLEWIGWIY
PGSGNVKYNEKFKGKATLTADTSSNTAHMQLSSLTSEDТАVYFCTREGLIVY
5 WGQGTЛVTVSA

<SEQ ID NO: 53; ПРТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело XIII)

DVVLТQТPLТLСVТIGQPASISCKSSQSLLYSNGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIY
VVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCVQGTHYPFTFGGGT
10 KLEIK

<SEQ ID NO: 54; ПРТ1; Искусственная> (HCVR - Антитело XIII)

QIQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTFTDYINWVKQKPGQGLEWIGWLNP
GSGNTKYNEKFKGKATMTVDТSSTVYMQLSSLTSEDSAVYFCTREGPIDYWG
15 RGTSVTVSS

<SEQ ID NO: 55; ПРТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело XIV)

DIVMTQТPLSLSVTPGQPASISCSSSQSLIYSDGNAYLHWYLQKP
GQSPQLLIYKVSНRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG
20 VYYCTQSTHSPWTFGGGTKVEIK

<SEQ ID NO: 56; ПРТ1; Искусственная> (HCVR - Антитело XIV)

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFSRYSMSWVRQAPG
KGLEWVGQINIRGCNTYYPDТVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNS
LKTEDTAVYYCTTGDFWGQGTЛVTVSS
25

<SEQ ID NO: 57; ПРТ1; Искусственная> (LC - Антитело XV)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGG
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
30 DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 58; ПРТ1; Искусственная> (HC - Антитело XV)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAV
IWFDTGKKYYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNTRLRAEDTAVYYCARDR
GIGARRGPYYMDVWVGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
5 CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
10 TPPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

<SEQ ID NO: 59; ПРТ1; Искусственная> (LC - Антитело XVI)

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPA
15 RFGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCLQIYNMPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTL
KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 60; ПРТ1; Искусственная> (HC - Антитело XVI)

20 QVELVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINAS
GTRTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGKGNTHKPYGYVRY
FDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
25 VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

<SEQ ID NO: 61; ПРТ1; Искусственная> (LC - Антитело XVII)

30 DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLVYSNGDYLHWYLQKPGQSPQLLIY
KVSNRFGVPPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

<SEQ ID NO: 62; ПРТ1; Искусственная> (HC - Антитело XVII)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLELVASIN
SNGGSTYYPDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGDYWG
5 QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKR
VESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDP
EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNGKLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
10 DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLGLG

<SEQ ID NO: 63; ПРТ1; Искусственная> (LC - Антитело XVIII)

DVVMTQSPLSLPVTGAPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPK
15 LLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGIYYCFQGSHVP
PTFGPGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 64; ПРТ1; Искусственная> (HC - Антитело XVIII)

20 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVAY
ISSGSSTIYYGDTVKGFRFTISRDNANKNSLFLQMSSLRAEDTAVYYCAREG
GYYYGRSYYTMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
25 PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGK

30

<SEQ ID NO: 65; ПРТ1; Искусственная> (LC - Антитело XIX)

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLIYSDGNAYLHWFLQKPGQSPRLLIY
KVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ

SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

<SEQ ID NO: 66; ПРТ1; Искусственная> (HC - Антитело XIX)

5 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYSMSWVRQAPGKGLELVAQINS
VGNSTYYPDTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGDYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
10 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGK

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения болезни Альцгеймера (БА) у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту более чем одной дозы 10 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев, при этом антитело имеет легкую цепь из SEQ ID NO: 28 и тяжелую цепь из SEQ ID NO: 29.

2. Способ по п. 1, в котором пациент страдает от доклинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА или тяжелой БА.

3. Способ по п. 2, в котором пациент страдает от доклинической БА.

4. Способ по п. 2, в котором пациент страдает от продромальной БА.

5. Способ по п. 1, в котором пациент является носителем одной или двух аллелей APOE ϵ 4.

6. Способ по п. 1, в котором пациенту вводят от 3 до 5 доз антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев.

7. Способ по п. 6, в котором пациенту вводят 3 дозы антитела к N3pGlu A β .

8. Способ по п. 6, в котором пациенту вводят 4 дозы антитела к N3pGlu A β .

9. Способ по п. 6, в котором пациенту вводят 5 доз антитела к N3pGlu A β .

10. Способ по п. 1, в котором каждую дозу 10 мг/кг антитела к N3pGlu A β пациенту вводят один раз в месяц.

11. Способ по п. 1, в котором каждую дозу 10 мг/кг антитела к N3pGlu A β пациенту вводят один раз каждые четыре недели.

12. Способ по п. 1, в котором каждую дозу антитела к N3pGlu A β пациенту вводят внутривенно.

13. Способ по п. 1, в котором введение антитела к N3pGlu A β вызывает снижение отложений A β в головном мозге пациента.

14. Способ по п. 1, в котором введение антитела к N3pGlu A β вызывает замедление снижения когнитивных способностей у пациента.

15. Способ по п. 1, в котором отложения A β в головном мозге пациента снижаются на 35-100% в течение 6 месяцев после лечения.

16. Способ по п. 1, в котором среднее снижение отложений A β в головном мозге пациента на 40-50% достигается в течение 6 месяцев после лечения.

17. Способ по п. 1, в котором снижение отложений A β в головном мозге пациента сохраняется в течение периода от 2 до 10 лет после лечения.

18. Способ по п. 17, в котором снижение отложений Аβ в головном мозге пациента сохраняется в течение периода от 3 до 5 лет после лечения.

19. Способ по п. 1, в котором снижение отложений Аβ в головном мозге пациента сохраняется в течение по меньшей мере 18 месяцев после введения последней дозы антитела к N3pGlu Аβ.

20. Способ по п.1, в котором после введения антитела к N3pGlu Аβ пациенты не страдают от церебрального вазогенного отека или микрогеморрагии мозга.

21. Способ лечения болезни Альцгеймера (БА) у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту более чем одной дозы 10 или 20 мг/кг антитела к N3pGlu Аβ в течение до 72 недель, при этом антитело имеет легкую цепь из SEQ ID NO: 28 и тяжелую цепь из SEQ ID NO: 29.

22. Способ по п. 21 в котором пациент страдает от доклинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА или тяжелой БА.

23. Способ по п. 22 в котором пациент страдает от доклинической БА.

24. Способ по п. 23, в котором пациент страдает от продромальной БА.

25. Способ по п. 21, в котором пациент является носителем одной или двух аллелей АРОЕ е4.

26. Способ по п. 21, в котором пациенту вводят до 18 доз антитела к N3pGlu Аβ.

27. Способ по п. 26, в котором пациенту вводят 3 дозы антитела к N3pGlu Аβ.

28. Способ по п. 26, в котором пациенту вводят 4 дозы антитела к N3pGlu Аβ.

29. Способ по п. 26, в котором пациенту вводят 5 доз антитела к N3pGlu Аβ.

30. Способ по п. 21, в котором каждую дозу 10 мг/кг антитела к N3pGlu Аβ пациенту вводят один раз каждые четыре недели.

31. Способ по п. 21, в котором каждую дозу 20 мг/кг антитела к N3pGlu Аβ пациенту вводят один раз каждые четыре недели.

32. Способ по п. 21, в котором каждую дозу антитела к N3pGlu Аβ пациенту вводят внутривенно.

33. Способ по п. 21, в котором введение анти-N3pGlu Аβ-антитела вызывает снижение отложений Аβ в головном мозге пациента.

34. Способ по п. 21, в котором введение антитела к N3pGlu Аβ вызывает замедление снижения когнитивных способностей у пациента.

35. Способ по п. 21, в котором отложения Аβ в головном мозге пациента снижаются на 35-100% в течение 6 месяцев после лечения.

36. Способ по п. 21, в котором среднее снижение отложений Аβ в головном мозге пациента на 40-50% достигается в течение 6 месяцев после лечения.

37. Способ по п. 21, в котором снижение отложений A β в головном мозге пациента сохраняется в течение периода от 2 до 10 лет после лечения.

38. Способ по п. 37, в котором снижение отложений A β в головном мозге пациента сохраняется в течение периода от 3 до 5 лет после лечения.

39. Способ по п. 21, в котором снижение отложений A β в головном мозге пациента сохраняется в течение по меньшей мере 18 месяцев после введения последней дозы антитела к N3pGlu A β .

40. Способ по п. 21, в котором после введения антитела к N3pGlu A β пациенты не страдают от церебрального вазогенного отека или микрогеморрагии мозга.

41. Способ по п. 21, в котором среднее снижение отложений бета-амилоида через 12 недель варьирует от -12 до -39 CL при измерении с помощью позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с флорбетапиром.