

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201892690** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2019.05.31

(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

(86) PCT/US2017/038999

(87) WO 2018/005282 2018.01.04

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

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

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

(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.

A1

201892690

201892690

A1

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 A 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 A β раз в две недели в течение 6 месяцев или ежемесячную дозу антитела к N3pGlu A β в течение 6-ти или менее месяцев. В дополнение к уменьшению нежелательных явлений, вызванных длительным хроническим дозированием антител к A 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.

10 Таким образом, данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением A β , при этом способ включает в себя введение пациенту, имеющему амилоидные отложения, индукционной дозы 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 отложением A β , при этом способ

15 включает в себя введение пациенту, имеющему амилоидные отложения, 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 заболевания, характеризующегося отложениями A β в мозге пациента-человека, при этом способ включает в себя введение пациенту, имеющему амилоидные отложения, однократной

20 индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложениями A 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.

25 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 ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации данного изобретения

30 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

35 Таблицы А.

В альтернативном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением А β , при этом способ включает в себя введение пациенту, имеющему амилоидные отложения, дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu А β с последующим необязательным применением одной или более доз 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 отложениями А β в мозге пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту 1-12 отдельных доз антитела к N3pGlu А 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 А β в мозге пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту 6 отдельных доз антитела к N3pGlu А 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 А β в мозге пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает в себя введение пациенту 12 отдельных доз антитела к N3pGlu А 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 А 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 А 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 А β . В другом конкретном варианте реализации данное изобретение относится к способу лечения или

профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, введения индукционной дозы антитела к N3pGlu 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, 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 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 относится к способу лечения или профилактики доклинической БА, продромальной БА (иногда также называемой легким 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, 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 Aβ 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 Aβ 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 Aβ выбрано из Таблицы А. Антитело к N3pGlu Aβ 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 Aβ 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 Aβ 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 Aβ. 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 Aβ 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, 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. 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 15 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, 20 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 25 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 30 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 35 снижения 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. 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 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 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 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. 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 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 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 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 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 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 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 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
10 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
15 заболевания, 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,
20 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,
25 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,
30 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.

35 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 лечения индукционной дозой. В частности, данное изобретение относится к способу

5 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 месяцев после индукционной терапии. Более конкретно, данное изобретение

10 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 месяцев после индукционной терапии. В другом более конкретном

15 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 мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в

20 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 в течение 6 или менее месяцев,

25 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

30 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 относится к способу замедления снижения когнитивных способностей и/или

35 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 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 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 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, 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 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 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 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

5 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 или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, включающему введение пациенту

10 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

15 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

20 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 мозге пациента-человека снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после индукционной терапии и

25 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

35 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

40 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

5 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 A β с последующей поддерживающей дозой антитела к N3pGlu A β каждые 1, 2, 3, 5 или 10 лет после

10 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

15 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

20 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

25 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 A β назначается каждые от 2 до 5 лет. В

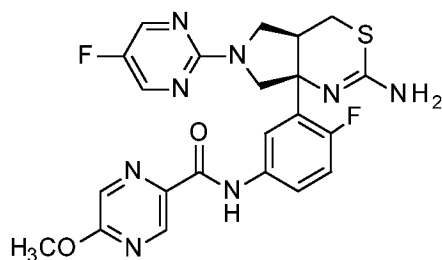
30 другом конкретном варианте реализации изобретения поддерживающая доза антитела к A β назначается каждые от 5 до 10 лет. В варианте реализации данного изобретения для индукционной и поддерживающей дозы применяется одно и то же антитело к N3pGlu A β . В другом варианте реализации данного изобретения для индукционных и поддерживающих доз применяются различные антитела к N3pGlu A β . В варианте

реализации более конкретного изобретения антитело к N3pGlu A β , вводимое в индукционной и поддерживающей дозе, выбирается из Таблицы А.

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

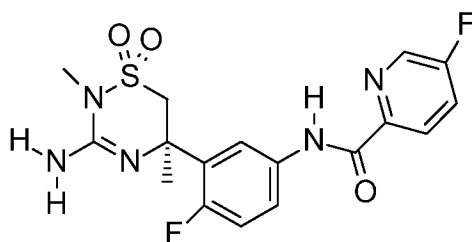
В более конкретном варианте реализации данного изобретения антитело к N3pGlu A β предпочтительно выбирают из Таблицы А, а ингибитор BACE выбирают из группы, состоящей из

а) соединения формулы



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

- 5 b) тозилатной соли N-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4а,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7а-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид;
- c) 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-карбоксамид; а также
- 10 d) соединения формулы:

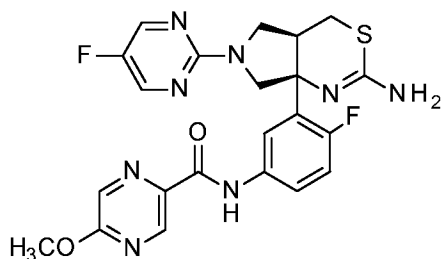


15 также упоминаемого как соединение N-[3-[(5R)-3-амино-5,6-дигидро-2,5-диметил-1,1-диоксидо-2H-1,2,4-тиадиазин-5-ил]-4-фторфенил]-5-фтор-2-пиридинкарбоксамид или общее название, verubecestat, или его фармацевтически приемлемой соли.

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

20

- a) соединения формулы



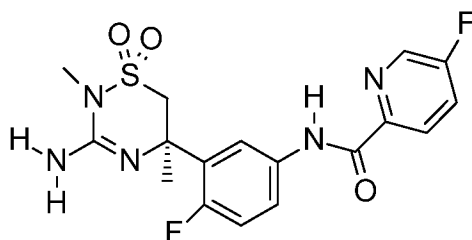
также упоминаемого как соединение N-[3-[(4aR,7aS) -2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4а, 5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7а-ил]-

4-фторфенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемой соли;

b) тозилатной соли 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-карбоксамида;

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

d) соединения формулы:



также упоминаемого как соединение N-[3-[(5R)-3-амино-5,6-дигидро-2,5-диметил-1,1-диоксидо-2H-1,2,4-тиадиазин-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 Aβ. В конкретном варианте реализации данное изобретение также относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением Aβ в головном мозге, включающему введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu Aβ в течение 6 или менее месяцев одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством антитела к Aβ, при этом антитело к Aβ содержит аминокислоты легкой цепи (LC) и аминокислоты тяжелой цепи (HC), выбранные из группы, состоящей из;

A) LC из SEQ ID NO: 65 и HC из SEQ ID NO: 66 (соланезумаб);

B) LC из SEQ ID NO: 61 и HC из SEQ ID NO: 62 (кренезумаб);

C) LC из SEQ ID NO: 57 и HC из SEQ ID NO: 58 (адуцунумаб);

D) LC из SEQ ID NO: 63 и HC из SEQ ID NO: 64 (BAN2401) и;

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 A β предпочтительно выбирают из
5 Таблицы А.

В одном варианте реализации данное изобретение также относится к способу лечения заболевания, характеризующегося отложением A β в головном мозге, включающему 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
10 одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством 20 кДа пегилированного Fab антитела к A β , при этом Fab антитела к A β 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
15 доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. Антитело к N3pGlu A β предпочтительно выбирают из Таблицы А.

В другом варианте реализации данного изобретения также предложен способ лечения заболевания, характеризующегося отложением A β в головном мозге, включающий введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной дозы от
20 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β 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
25 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 индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном более
30 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.

В другом варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu
35 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 применения при лечении клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома

5 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 или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или

10 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 клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и

15 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, синдрома Дауна и клинического или доклинического ЦАА, однократная,

20 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

25 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 при лечении продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА, при этом антитело к N3pGlu A β вводят пациенту в дозе от 10 до 60 мг/кг в течение 6

30 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к антителу к N3pGlu A β для применения при лечении продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА, 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

35 продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА, при этом антитело к N3pGlu

Аβ вводят пациенту в виде индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu Аβ в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Аβ для применения при лечении продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА, при этом антитело к N3pGlu Аβ вводят пациенту в виде индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В предпочтительном варианте реализации изобретения для применения 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 Аβ выбрано из Таблицы А.

В другом варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Аβ 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 Аβ вводят пациенту в дозе от 10 до 60 мг/кг в течение 6 или менее месяцев. В частности, данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Аβ для применения 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 Аβ вводят пациенту в виде однократной индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu Аβ. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Аβ для применения 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 Аβ вводят пациенту в виде индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг каждые две недели антитела к N3pGlu Аβ в течение 6 или менее месяцев. В другом более конкретном варианте реализации данное изобретение относится к антителу к N3pGlu Аβ для применения 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 10 до 60 мг/кг ежемесячно в течение 6 или менее месяцев. В 5 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 церебральной амилоидной ангиопатии, однократная, двухнедельная и ежемесячная индукционная доза 10 вводимая пациенту составляет от 20 до 40 мг/кг или от 15 до 30 мг/кг. В предпочтительном 10 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 15 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 пациента с диагнозом доклинической или клинической болезни Альцгеймера, синдрома 20 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 25 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 в снижении количества амилоидных бляшек A β в головном мозге пациента с диагнозом доклинической или 30 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 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 35

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 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 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 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 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. 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 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 мг/кг, 20 мг/кг или 40 мг/кг. В альтернативном предпочтительном варианте реализации данного изобретения

5 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 антитела к N3pGlu A β для производства лекарственного препарата с целью лечения

10 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 с целью

15 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 относится к применению антитела к N3pGlu A β для

20 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

25 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

30 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

35 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 Аβ в головном мозге пациента, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu Аβ, которую вводят пациенту каждые две недели в течение 6 или менее месяцев, и при этом отложение Аβ 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 Аβ для производства лекарственного препарата с целью уменьшения отложений Аβ в головном мозге пациента, при этом лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu Аβ, которую вводят пациенту ежемесячно в течение 6 или менее месяцев, и при этом отложение Аβ 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 Аβ выбрано из Таблицы А.

В данном документе термин «антитело к N3pGlu Аβ» относится к антителу, которое предпочтительно связывается с N3pGlu Аβ над Аβ₁₋₄₀ или Аβ₁₋₄₂. Последовательность N3pGlu Аβ представляет собой аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31. В конкретных вариантах реализации изобретения антитела к N3pGlu Аβ содержат аминокислотные последовательности, перечисленные в Таблице А. Более конкретно, антитела к N3pGlu Аβ по данному изобретению содержат вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), при этом указанный LCVR содержит LCDR1, LCDR2 и LCDR3, а HCVR содержит HCDR1, HCDR2 и HCDR3, которые выбираются из группы, состоящей из:

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

представляет собой SEQ ID. NO: 21, HCDR2 представляет собой SEQ ID. NO: 22, а HCDR3 представляет собой SEQ ID. NO: 24;

5 c) Lcdr1 представляет собой SEQ ID. NO: 17, Lcdr2 представляет собой SEQ ID. NO: 18, Lcdr3 представляет собой SEQ ID. NO: 19, HCDR1 представляет собой SEQ ID. NO: 36, HCDR2 представляет собой SEQ ID. NO: 22, а HCDR3 представляет собой SEQ ID. NO: 37;

10 d) Lcdr1 представляет собой SEQ ID. NO: 4, Lcdr2 представляет собой SEQ ID. NO: 6, Lcdr3 представляет собой SEQ ID. NO: 7, HCDR1 представляет собой SEQ ID. NO: 1, HCDR2 представляет собой SEQ ID. NO: 2, а HCDR3 представляет собой SEQ ID. NO: 3; а также

 e) Lcdr1 представляет собой SEQ ID. NO: 4, Lcdr2 представляет собой SEQ ID. NO: 5, Lcdr3 представляет собой SEQ ID. NO: 7, HCDR1 представляет собой SEQ ID. NO: 1, HCDR2 представляет собой SEQ ID. NO: 2, а HCDR3 представляет собой SEQ ID. NO: 3.

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

 a) LCVR SEQ ID NO: 25 и HCVR SEQ ID NO: 26;

20 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.

25 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 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;

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

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

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

35 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.

5 В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu Aβ 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,
10 HCDR2 из SEQ ID NO: 2 и HCDR3 из SEQ ID NO: 3. LCVR Антитела I дополнительно содержит LCDR1 из SEQ ID NO: 4, LCDR2 из SEQ ID NO: 6 и LCDR3 из SEQ ID NO: 7, соответственно.

 В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu Aβ содержит Антитело II, которое имеет легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC) из SEQ ID NO: 13 и 11,
15 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,
20 соответственно.

 В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к N3pGlu Aβ 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.
25 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 Aβ содержит R17L, которое имеет легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC) из SEQ ID NO: 28 и 30,
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.

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.

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 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 вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную 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 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 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

20 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:

- 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;
- 25 d) LC SEQ ID NO: 12 и HC SEQ ID NO: 11; а также
- e) LC SEQ ID NO: 13 и HC SEQ ID NO: 11.

Предпочтительно антитело к N3pGlu A 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-

30 100 % уменьшению отложения A β в головном мозге пациента в течение 6 месяцев после введения индукционной дозы.

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

35 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 и HC выбрана 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 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.

15 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:

- 20 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;
- 25 d) LCVR SEQ ID NO: 9 и HCVR SEQ ID NO: 8; а также
- e) LCVR SEQ ID NO: 10 и HCVR SEQ ID NO: 8.

Предпочтительно антитело к N3pGlu A 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 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 клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной 5 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:

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

Предпочтительно антитело к N3pGlu A β содержит LC из SEQ ID NO: 28 и HC из SEQ ID NO: 29. Более предпочтительно, однократная, двухнедельная (каждые две недели) 15 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 A β в головном мозге пациента в течение 6 месяцев после введения 20 индукционной дозы.

Данное изобретение также относится к способу лечения или профилактики клинической или доклинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической ЦАА у пациента, имеющего амилоидные отложения, при этом способ включает введение пациенту однократной, двухнедельной или ежемесячной индукционной 25 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 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;
- 30 c) LC SEQ ID NO: 33 и HC SEQ ID NO: 35;
- d) LC SEQ ID NO: 12 и HC SEQ ID NO: 11; а также
- e) LC SEQ ID NO: 13 и HC SEQ ID NO: 11.

Предпочтительно антитело к N3pGlu A β содержит две LC из SEQ ID NO: 28 и две HC из SEQ ID NO: 29. Более предпочтительно, однократная, двухнедельная (каждые две 35 недели) и ежемесячная индукционная доза, вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг, 15

5 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 A β в головном мозге пациента в течение 6 месяцев после введения индукционной дозы.

10 Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что «антитело к N3pGlu A β » 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
15 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 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 A β по данному изобретению. Специалисту в данной области техники будет
20 понятно и принято во внимание, что «антитело к N3pGlu A β » 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») может быть применено в качестве антитела к N3pGlu A β по данному изобретению.

25 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
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.

30 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
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.

5 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”, опубликованном 12 июня 2014 года. Это может быть применено в качестве антитела A β по
данному изобретению.

10 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
обычной квалификации в данной области техники, как изложено в WO2007068429, озаглавленном “Antibodies Against Amyloid Beta 4 with Glycosylated in the Variable Region”,
15 опубликованном 21 июня 2007 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 «крenezумаб» идентифицировано и описано вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов
20 обычной квалификации в данной области техники, как изложено в 2015120280A1, озаглавленном “Methods of treating alzheimer's disease”, опубликованном 13 августа 2015
года. Это может быть применено в качестве антитела A β по данному изобретению.

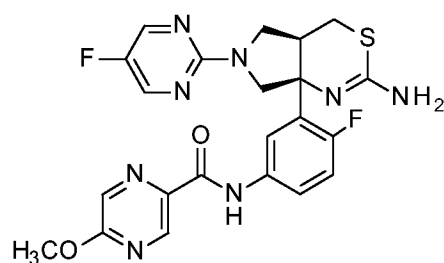
Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что «антитело A β » и специфическое антитело «BAN 2401» идентифицировано и описано
25 вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов
обычной квалификации в данной области техники, как изложено в патенте США 8025878 B2, озаглавленном “Protofibril selective antibodies and the use thereof”, опубликованном 27
сентября 2011 года. Это может быть применено в качестве антитела A β по данному
изобретению.

30 Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что «антитело A β » 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 B2, озаглавленном “Humanized Antibodies that Sequester ABeta Peptide”,

опубликованном 27 марта 2007 года. Это может быть применено в качестве антитела Аβ по данному изобретению.

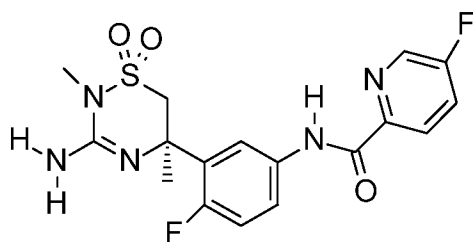
Специалисту в данной области техники будет понятно и принято во внимание, что «антитело Аβ» и специфическое антитело «Антитело XIV» идентифицировано и описано вместе со способами получения и применения указанного антитела одним из специалистов обычной квалификации в данной области техники, как изложено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

10 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 «Tetrahydropyrrolothiazine 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 РСТ/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».

25 Соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль описывается как ингибитор BACE и может быть получено специалистом в данной области техники, как указано в патенте США № 8,729,071 B1, 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-2H-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”.

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 (HC) и две Легкие Цепи (LC), связанные между собой дисульфидными связями. Аминоконцевая часть каждого LC и HC включает в себя вариабельную область, ответственную за распознавание антигена через содержащиеся в ней области, определяющие комплементарность (CDR). CDR чередуются с областями, являющимися более консервативными, называемыми каркасными областями.

15 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

20 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.

25 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 известен 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, внутрибрюшинным, внутримышечным). Предпочтительными являются подкожные и внутривенные пути.

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

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

Термины «заболевание, характеризующееся отложением A β » или «заболевание, характеризующееся отложениями A β », взаимозаменяемы и относятся к заболеванию, которое патологически характеризуется отложениями A 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 некоторую форму изображения бляшки головного мозга, умственной или когнитивной оценки (например, Клиническая Оценка Деменции - совокупность коробок (Clinical Dementia Rating – summary of boxes) (CDR-SB), Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Exam) (MMSE) или шкала оценки тяжести болезни Альцгеймера Когнитивная (Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cognitive) (ADAS-Cog)) или функциональная оценка (например, Кооперативное исследование болезни Альцгеймера (Alzheimer’s Disease Cooperative Study)-активность повседневной жизни (Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living) (ADCS-ADL). Когнитивная и функциональная оценка может быть применена для определения изменений в когнитивной функции пациентов (например, снижение когнитивных способностей) и функционировании (например, функциональное снижение). В данном документе «клиническая болезнь Альцгеймера» представляет собой диагностированную стадию болезни Альцгеймера. Она включает в себя состояния, диагностированные как продромальная болезнь Альцгеймера, легкая болезнь Альцгеймера, умеренная болезнь Альцгеймера и тяжелая болезнь Альцгеймера. Термин «доклиническая болезнь Альцгеймера» означает стадию, которая предшествует клинической болезни Альцгеймера, в которой измеряемые изменения в биомаркерах (такие как уровни 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 APOE ε4.

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 C₂₀H₂₅¹⁸FN₂O₃. Визуализацию амилоида с помощью радиоактивно меченых соединений ПЭТ можно

применять для определения того, уменьшается ли отложение А β 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),
5 полученные с помощью визуализации амилоида (с радиоактивно мечеными соединениями ПЭТ), для расчета % уменьшения отложения А β 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
10 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,
15 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
20 функционального снижения можно измерить с помощью функциональных оценок, таких как кооперативное исследование болезни Альцгеймера-активность повседневной жизни (ADCS-ADL).

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

«Поддерживающая доза» представляет собой дозу которая вводится пациенту после лечения индукционной дозой. Поддерживающая доза представляет собой количество антител или лекарственного средства, вводимых для поддержания желаемого
35 терапевтического ответа, включая уменьшение количества А 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.

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

10 В данном документе термин «в сочетании с» относится к введению антитела к N3pGlu Aβ по данному изобретению с другой молекулой («комбинированной молекулой»), такой как ингибитор BACE, симптоматический агент или антитело Aβ) одновременно, или последовательно в любом порядке или в любой их комбинации. Две молекулы могут вводиться либо как часть одной фармацевтической композиции, либо в отдельных
15 фармацевтических композициях. Антитело к N3pGlu Aβ 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 Aβ можно вводить до, в то же время или после каждого введения комбинированной молекулы, или некоторой их комбинации, или с
20 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
25 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.
30 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.

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

Примеры

10

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 симитировать скорости отложения Аβ 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 Аβ в течение 4-месячного интервала (то есть без дальнейшего отложения и без выведения отложенного Аβ). 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 Аβ1-42 путем денатурирующих условий.

30 В соответствии с процедурой, по сути, описанной выше, не было значимой разницы в уровнях Аβ1-42 между изотипическим контролем, введенным на 4, 8, 12 или 16 неделях (сопоставляемая по возрасту контрольная когорта), по сравнению с когортой нулевого времени. Таким образом, контрольные животные объединяли в одну контрольную группу для сравнения с животными, инъецированными биотинилированным антителом mE8c. У мышей, получавших одну инъекцию 20 мг/кг биотинилированного антитела mE8c, были

35

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 %).

10

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.

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

Следуя процедурам, по существу, описанным выше, общая площадь, покрытая отложенным 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 (р-значение = 0,0465, 0,0432 критерий Уилкоксона, нескорректированный).

5

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

Была проведена фаза I, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование параллельных групп с однократной дозой с последующей многократной дозой, с повышением дозы, у пациентов с ЛКН из-за БА или 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.

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 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 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 дней после введения дозы стабильно демонстрировали концентрации, поддающиеся количественной оценке.

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

10 Сканирования с флорбетапиром проводилось на момент включения в исследование и после последней дозы MAD, разделенные примерно 7 месяцами. Изменение в соотношении стандартизованного показателя накопления (сСПН) серого вещества мозга с мозжечком в качестве контрольной области было сопоставлено по дозовым когортам, а значения сСПН были преобразованы в стандартизованные единицы centiloid (CL). Было
15 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.

20 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
25 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

30 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
35 дозированием, и постоянное дозирование для максимального эффекта ФД) могут смягчить

иммуногенность и проблемы иммунной безопасности, а также обеспечить продолжительное сокращение амилоидов. Для оценки безопасности, переносимости и ФК однократной и многократных в/в доз Антитела III, проводится фаза 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 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).

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 гидроксипатите. Чистота антитела после указанных стадий хроматографии составляет более 99 %. Продукт можно немедленно заморозить при -70 °С или лиофилизировать. Аминокислотные последовательности для антител к N3pGlu A β представлены в таблице А.

10 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 mM HEPES, 150 mM NaCl, 3 mM ЭДТА, 0,05 % сурфактанта P20, pH 7,4).

Для каждого цикла антитело захватывают 5 мкл инъекции раствора антитела с концентрацией 10 мкг/мл со скоростью потока 10 мкл/мин. Пептид связывается с 250 мкл инъекции при 50 мкл/мин, а затем диссоциирует в течение 10 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.

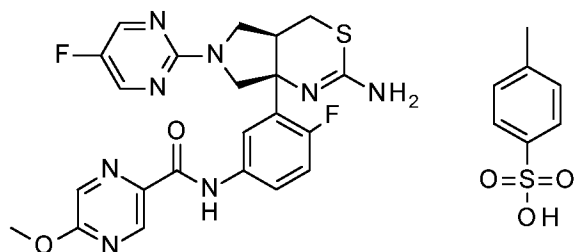
Антитело	k_{on} ($\times 10^5$ 1/MS)	k_{off} ($\times 10^{-4}$ 1/s)	K_D (нМ)
I	1,39	1,31	0,71
II	3,63	1,28	0,35
III	3,62	2,7	0,75
IV	4,03	3,72	0,92
V	5,78	3,21	0,55

Не обнаружено заметного связывания с Аβ 1-40, что указывает на то, что антитела в/в связываются преимущественно с пептидом Аβ рЕ3-42 по сравнению с Аβ 1-40.

Пример 7: Связывание мишени *ex vivo*

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

20 **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; толуолсульфовая кислота**



25 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*-толуолсульфовую 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.

5 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) 10 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. 15 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 20 (m/z): 500 (M+H).

Альтернативное Приготовление BN-[3-[(4aR,7aS)-2-амино-6-(5-фторпиримидин-2-ил)-4,4a,5,7-тетрагидропирроло[3,4-d][1,3]тиазин-7a-ил]-4-фтор-фенил]-5-метокси-пиразин-2-карбоксамид; толуолсульфоновой кислоты. 25

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.) 30 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- 35

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-карбоксамид толуолсульфоновую 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.

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

- <SEQ ID NO: 1; ПРТ1; Искусственная> (HCDR1 - Антитело I и Антитело II)
KASGYTFTDYIN
5
- <SEQ ID NO: 2; ПРТ1; Искусственная> (HCDR2 - Антитело I и Антитело II)
WINPGSGNTKYNEKFKG
- <SEQ ID NO: 3; ПРТ1; Искусственная> (HCDR3 - Антитело I и Антитело II)
10 TREGETVY
- <SEQ ID NO: 4; ПРТ1; Искусственная> (LCDR1 - Антитело I и Антитело II)
KSSQSLLYSRGKTYLN
- 15 <SEQ ID NO: 5; ПРТ1; Искусственная> (LCDR2 - Антитело II)
YAVSKLDS
- <SEQ ID NO: 6; ПРТ1; Искусственная> (LCDR2 - Антитело I)
YDVSKLDS
20
- <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)
DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLFQRPQGSPRRLIYDVSKLDS
30 GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIK
- <SEQ ID NO: 10; ПРТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело II)
DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKSSQSLLYSRGKTYLNWLQKPGKAPKLLIYAVSKLD
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIK

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

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCTREGETVYWGQGLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
5 YLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

10

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

DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKSSQLLYSRGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYDVSKLDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
15 STLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCKSSQLLYSRGKTYLNWLQKPKGKAPKLLIYAVSKLD
SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
20 FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 14; ДНК; Искусственная> Типовая ДНК для экспрессии тяжелой цепи
антитела SEQ ID NO: 11

25 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAG
GTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTACCGACTATTATATCAACTGGGTGCGAC
AGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACCCTGGCAGTGGTAATA
CAAAGTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACGAATCCACG
AGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTAC
30 TGTACAAGAGAAGGCGAGACGGTCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC
TCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTAGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCT
CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
CGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC
TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCAGCAGCTT
35 GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG

ACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAG
CACCTGAACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACA
CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG
AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA
5 AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTC
ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAAC
AAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTC
AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
10 AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCCCCGTGCTGGACTCCGA
CGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG
GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA
GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

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

GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCTCTCCCTGCCCGTCACCTTGGACAGCCGGCCT
CCATCTCCTGCAAGTCTAGTCAAAGCCTCCTGTACAGTCGCGGAAAAACCTACTTGA
ATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATGATGTTTCTAA
20 ACTGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTGAGGCACTGATTTTAC
ACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCGTGCAAGG
TACACACTACCCTTTCACTTTTGGCCAAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGACCGT
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC
GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG
25 AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGA
CAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT
ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCC
TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGC

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

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCA
CCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTCCTGTACAGTCGCGGAAAAACCTATTTGA
35 ACTGGCTCCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGTCTCCA

AACTGGACAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCA
CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCGTGCAGGG
TACACATTATCCTTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGACCGT
GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA
5 GCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG
AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGA
CAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT
ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCG
TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGC

10

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

15

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

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

20

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

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

25

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

30

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

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

35

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

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKLDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFFGQGTKLEIK

<SEQ ID NO: 26; ППТ1; Искусственная> (HCVR - B12L)

5 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGN
TKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQGTTVTSS

<SEQ ID NO: 27; ППТ1; Искусственная> (HCVR – R17L)

10 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGTTVYWGQGTTVTSS

<SEQ ID NO: 28; ППТ1; Искусственная> (LC - B12L/R17L)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIYAVSKLDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
15 FPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYAPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO: 29; ППТ1; Искусственная> (HC - B12L)

20 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGN
TKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVYWGQGTTVTSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPVAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
25 KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 30; ППТ1; Искусственная> (HC – R17L)

30 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGTTVYWGQGTTVTSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPVAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL

KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

N3pGlu A β (SEQ ID NO: 31)

5 [pE]FRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIA

<SEQ ID NO, 32; ПРТ1; Искусственная> (LCVR-hE8L)
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIY AVSKLDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIK

10

<SEQ ID NO, 33; ПРТ1; Искусственная> (LC-hE8L)
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIY AVSKLDS
GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
15 STLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

<SEQ ID NO, 34; ПРТ1; Искусственная> (HCVR-hE8L)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGETVYWGQGTTVTVSS

20

<SEQ ID NO, 35; ПРТ1; Искусственная> (HC-hE8L)
QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWINPGSGNT
KYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGETVYWGQGTTVTVSSAS
TKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGL
25 YLSVSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

30

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

35

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

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

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

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

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

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

<SEQ ID NO: 43; ПРТ1; Искусственная> (LCVR – Антитело VIII)
25 MKLPVRLVLVFWIPVSSDVVMTQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSLVH
SDGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVS NRFSGV PDRFSGSGSGTDFTLKIS
RVEAEDLGVYFCSQSTHVPPTFGGGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSS

<SEQ ID NO: 44; ПРТ1; Искусственная> (HCVR – Антитело VIII)
30 MDFGLSLLIFVLILKGVQCEVKLVESGGGLVQPGGSRKLS CAASGFTFSDY
GMAWVRQAPGKGP EWVAFISNLAYSIIYADTVTGRFTISRENAKNTLYLEM
SSLRSED TAMYYCARYDYDNILDYVMDYWGQTSVTVSSAKTTPPSVYPL

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

EAEDLGVYYCVQGTHFPFTFGSGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSS

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

MGWSGVFLFLLSVTEGVHSQVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYIFNN
5 YWINWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFKGKATLTADKSSSTAY
MQLSSLTSEDSAVYFCAREGYIVYWQGTTLVTVSAAKTTPPSVYPL

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

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLLSHNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLI
10 YKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGAGT

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

QLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSSYWIEWVKQRPGHGLEWIGEILPGR
GSTHYNEKFKGKATFTADTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARSPITTSYDWG
15 QGTTTLTVSS

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

SCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGT
DFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPLTFGAGT

20

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

AELKKPGASVKISCKATGYTFRSYWIEWVKQRPGHGLEWIGEILPGRGSTKY
NEKFKGKATFTADTSSNTANMQLSSLTSEDSAVYYCARSPITTSY

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

DVVLTQTPFTLSVTIGQPASISCKSSQSLLSHNGESYLNWLFQRPGQSPKRLIY
AVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCVQGTHFPFTFGGG
TKLEIK

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

QIQLQQSGPELVKPGA AVKISCKASGYTFDYLNWVKQKPGQGLEWIGWIY
PGSGNVKYNEKFKGKATLTADTSSNTAHMQLSSLTSED TAVYFCTREGLIVY
WGQGTTLVTVSA

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

DVVLQTPLTSLVITIGQPASISCKSSQSLLYSNGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIY
VVSKLDSGVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCVQGTHYPFTFGGGT
KLEIK

5 <SEQ ID NO: 54; ППТ1; Искусственная> (HCVR - Антитело XIII)

QIQLQSGPDLVKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKQKPGQGLEWIGWLN
P
GSGNTKYNEKFKGKATMTVDTTSSSTVYMQLSLTSSEDSAVYFCTREGPIDYWG
RGTSVTVSS

10 <SEQ ID NO: 55; ППТ1; Искусственная> (LCVR - Антитело XIV)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCSQSLIYSDGNAYLHWYLQKP
GQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGTDFTLKISRVEAEDVG
VYYCTQSTHSPWTFGGGKVEIK

<SEQ ID NO: 56; ППТ1; Искусственная> (HCVR - Антитело XIV)

15 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGYTFSRYSMSWVRQAPG
KGLEWVGQINIRGCNTYYPD TVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNS
LKTEDTAVYYCTTGDFWGQGLVTVSS

<SEQ ID NO: 57; ППТ1; Искусственная> (LC - Антитело XV)

20 DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGG
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC

25

<SEQ ID NO: 58; ППТ1; Искусственная> (HC - Антитело XV)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAV
IWF
FDGTTKYYTDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMN
TLRAEDTAVYYCARDR
GIGARRGPYYMDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
30 CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV
E
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP

REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

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

DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGVPA
RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCLQIYNMPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

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

QVELVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAINAS
GTRTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGKGNTHKPYGYVRY
FDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
15 TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKT
HTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

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

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVYSNGDTYLHWYLQKPGQSPQLLIY
KVSNRFSGVPPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGQGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
25 SGNSQESVTEQDSKDESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLELVASIN
30 SNGGSTYYPDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGDYWG
QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKR
VESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDP
EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
35 KVSNGKLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLGLG

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

5 DVVMTQSPLSLPVTGAPASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPK
LLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGGTDFTLRISRVEAEDVGIYYCFQGSHP
PTFGPGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCASGFTFSSFGMHWVRQAPGKGLEWVAY
ISSGSSTIYYGDTVKGRFTISRDNKNSLFLQMSSLRAEDTAVYYCAREG
GYYYGRSYYTMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL
15 GTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
20 SPGK

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

DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLIYSDGNAYLHWFLQKPGQSPRLLIY
KVSNRFSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPWTFGQGT
25 KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

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

30 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYSMSWVRQAPGKLELVAQINS
VGNSTYYPDTVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASGDYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN

WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPGK

5

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ

<120> АНТИТЕЛА К БЕТА-АМИЛОИДНОМУ ПЕПТИДУ N3pGlu И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

<130> X21104

<150> 62/357579

<151> 2016-07-01

<160> 66

<170> PatentIn версия 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 1

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 2

Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 3

Thr Arg Glu Gly Glu Thr Val Tyr
1 5

<210> 4

<211> 16

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 4

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 5

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 5

Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 6

<211> 8

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 6

Tyr Asp Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 7

<211> 9

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 7

Val Gln Gly Thr His Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 8

<211> 115

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 8

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 10

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 11

<211> 444

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 11

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Thr Arg Glu Gly Glu Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 12

<211> 219

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 12

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Asp Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile
65 70 75 80

Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 14

<211> 1332

<212> ДНК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 14

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcttgaagg cttctggata caccttcacc gactattata tcaactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagt gatgggatg atcaaccctg gcagtggtaa taaaaagtac 180

aatgagaagt tcaagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagagaaggc 300

gagacggctc actggggcca ggaaccctg gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc 360

ccatcggctc tcccgtagc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcgggcctg 420

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa cgggtgacgg tgctcgtggaa ctcaggcgcc	480
ctgaccagcg gcgtgcacac cttccccgct gtccctacagt cctcaggact ctactccctc	540
agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttggggcacc agacctacat ctgcaacgtg	600
aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagtgt agcccaaatc ttgtgacaaa	660
actcacacat gcccacctgt cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc	720
ttcccccaa aaccaagga caccctcatg atctccccga cccctgaggt cacatgctgtg	780
gtgggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg	840
gaggtgcata atgccaagac aaagccgctg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg	900
gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag	960
gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag	1020
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatccccgg acgagctgac caagaaccag	1080
gtcagcctga cctgcctggc caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag	1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcccc ccgtgctgga ctccgacggc	1200
tccttcttcc tctatagcaa gctcacctgt gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc	1260
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc	1320
ctgtctccgg gt	1332

<210> 15
 <211> 657
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Синтетическая конструкция

<400> 15	
gatgttgatg tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc	60
atctcctgca agtctagtca aagcctcctg tacagtcgcy gaaaaacctc cttgaattgg	120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt atgatgtttc taaactggac	180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc	240
agcaggggtg aggctgagga tgttgggggt tattactgcy tgcaaggtag aactaccct	300
ttcacttttg gccaaaggac caagctggag atcaaacgga ccgtggctgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgcctccaa	480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
gtcaccatc agggcctgag ctgccccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgc	657

<210> 16
<211> 657
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 16
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca agtccagtca gagtctcctg tacagtgcg gaaaaaccta tttgaactgg 120
ctccagcaga aaccagggaa agcccctaag ctctgatct atgctgtctc caaactggac 180
agtgggggtcc catcaagggt cagcggcagt ggatctggga cagaattcac tctcaccatc 240
agcagcctgc agcctgatga ttttgcaact tattactgcg tgcagggtac acattatcct 300
ttcacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgga ccgtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgc 657

<210> 17
<211> 16
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 17

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 18
<211> 7
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 18

Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 19
<211> 9
<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 19

Val Gln Gly Thr His Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 20

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 20

Gly Tyr Asp Phe Thr Arg Tyr Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 21

<211> 10

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 21

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 22

<211> 17

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 22

Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 23

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 23

Glu Gly Ile Thr Val Tyr
1 5

<210> 24

<211> 6

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 24

Glu Gly Thr Thr Val Tyr
1 5

<210> 25

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 25

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 26

<211> 115

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 26

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asp Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 27

<211> 115

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 27

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 29

<211> 444

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 29

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Asp Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Ile Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

405

410

415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440

<210> 30

<211> 444

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 30

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 31
<211> 40
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Хаа в позиции 1 = пироглутаминовая кислота

<400> 31

Xaa Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys Leu Val
1 5 10 15

Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile Gly Leu
20 25 30

Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
35 40

<210> 32
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 32

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly

85

90

95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 33

<211> 219

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 33

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
 85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 34

<211> 115

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 34

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 35

<211> 444

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 35

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Gly Glu Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
 100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 36
<211> 10
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 36

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn
1 5 10

<210> 37
<211> 6
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 37

Glu Gly Glu Thr Val Tyr
1 5

<210> 38
<211> 42
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 38

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10 15

Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
20 25 30

Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
35 40

<210> 39
<211> 145
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 39

Met Val Ser Ser Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Gln
1 5 10 15

Glu Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser
20 25 30

Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg
50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Met Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
85 90 95

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr
100 105 110

Cys Val Gln Gly Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
130 135 140

Pro
145

<210> 40
<211> 146
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 40

Met Gly Trp Ser Gly Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
35 40 45

Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Val Thr Arg Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ile Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Glu Ala Lys Arg Glu Trp Asp Glu Thr Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro
130 135 140

Ser Val

145

<210> 41
<211> 146
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 41

Met Val Ser Thr Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Gln
1 5 10 15

Glu Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser
20 25 30

Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg
50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Met Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
85 90 95

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr
100 105 110

Cys Val Gln Gly Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
130 135 140

Pro Ser
145

<210> 42
<211> 149
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 42

Met Gly Trp Ser Gly Val Phe Ile Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys
100 105 110

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
130 135 140

Ser Ser
145

<210> 44
<211> 152
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 44

Met Asp Phe Gly Leu Ser Leu Leu Ile Phe Val Leu Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Asp Tyr Gly Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro
50 55 60

Glu Trp Val Ala Phe Ile Ser Asn Leu Ala Tyr Ser Ile Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Thr Val Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Asp Tyr Asp Asn Ile Leu Asp Tyr Val Met

115

120

125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
130 135 140

Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu
145 150

<210> 45

<211> 144

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 45

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Trp Ile Gln Glu Thr Lys
1 5 10 15

Gly Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile
20 25 30

Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr
35 40 45

Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln
50 55 60

Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Val Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
85 90 95

Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln
100 105 110

Gly Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
130 135 140

<210> 46

<211> 145

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 46

Met Gly Trp Ser Gly Val Phe Leu Phe Leu Leu Ser Val Thr Glu Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe
35 40 45

Asn Asn Tyr Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Gln Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn
65 70 75 80

Gly Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Gly Tyr Ile Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
115 120 125

Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro
130 135 140

Leu
145

<210> 47

<211> 107

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 47

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr
100 105

<210> 48

<211> 115

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 48

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala Ser Val
1 5 10 15

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Ile
20 25 30

Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu
35 40 45

Ile Leu Pro Gly Arg Gly Ser Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly
50 55 60

Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Met Gln
65 70 75 80

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

Ser Pro Ile Thr Thr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 49

<211> 86

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 49

Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10 15

Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
20 25 30

Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
50 55 60

Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu
65 70 75 80

Thr Phe Gly Ala Gly Thr
85

<210> 50

<211> 98

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 50

Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala
1 5 10 15

Thr Gly Tyr Thr Phe Arg Ser Tyr Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg
20 25 30

Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Leu Pro Gly Arg Gly
35 40 45

Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala
50 55 60

Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Asn Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Ile Thr Thr Ser
85 90 95

Asp Tyr

<210> 51
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 51

Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Phe Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Glu Ser Tyr Leu Asn Trp Leu Phe Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 52
<211> 115
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 52

Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ala Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Leu Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Val Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50

55

60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala His
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Thr Arg Glu Gly Leu Ile Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ala
115

<210> 53
<211> 112
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 53

Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Val Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 54
<211> 115
<212> БЕЛОК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая конструкция

<400> 54

Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Leu Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Thr Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Thr Arg Glu Gly Pro Ile Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Ser Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 55

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 55

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Ser Leu Ile Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Ala Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Thr Gln Ser
85 90 95

Thr His Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 56

<211> 112

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 56

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Gln Ile Asn Ile Arg Gly Cys Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Thr Gly Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 57

<211> 214

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 57

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 58

<211> 453

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 58

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Thr Lys Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Gly Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Tyr Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275

280

285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 59

<211> 215

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 59

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ile Tyr Asn Met Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 60

<211> 456

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 60

Gln Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asn Ala Ser Gly Thr Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Lys Gly Asn Thr His Lys Pro Tyr Gly Tyr Val Arg Tyr
100 105 110

Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

275

280

285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 61

<211> 219

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 61

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30

Asn Gly Asp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 62

<211> 438

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 62

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20

25

30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
35 40 45

Ala Ser Ile Asn Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
115 120 125

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
130 135 140

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
145 150 155 160

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
180 185 190

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
210 215 220

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225 230 235 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
245 250 255

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
260 265 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

275

280

285

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
290 295 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
305 310 315 320

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
355 360 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
370 375 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435

<210> 63

<211> 219

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 63

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Ala Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 64

<211> 454

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 64

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Gly Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Tyr Tyr Tyr Gly Arg Ser Tyr Tyr Thr Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290

295

300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 65

<211> 219

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 65

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ile Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Ala Tyr Leu His Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 66

<211> 442

<212> БЕЛОК

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> Синтетическая конструкция

<400> 66

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val

35

40

45

Ala Gln Ile Asn Ser Val Gly Asn Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
130 135 140

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
145 150 155 160

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
165 170 175

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
180 185 190

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

290

295

300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305 310 315 320

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
340 345 350

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или профилактики заболевания, характеризующегося отложениями бета-амилоида (A β) в головном мозге пациента, включающий введение пациенту индукционной дозы от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β в течение 6 или менее месяцев.
5
2. Способ по п. 1, согласно которому антитело к N3pGlu A β вводят однократно.
- 10 3. Способ по п. 1, согласно которому антитело к N3pGlu A β вводят каждые две недели в течение 6 месяцев.
4. Способ по п. 1, согласно которому антитело к N3pGlu A β вводят ежемесячно в течение 6 месяцев.
15
5. Способ по пп. 1-4, согласно которому указанное заболевание, характеризующееся отложением A β в головном мозге пациента, выбрано из доклинической или клинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии.
20
6. Способ по пп. 1-5, согласно которому заболевание, характеризующееся отложением A β в головном мозге пациента, выбрано из доклинической БА, продромальной БА, легкой БА, умеренной БА и тяжелой БА.
- 25 7. Способ по любому из предшествующих пунктов, согласно которому индукционная доза антитела к N3pGlu A β , которую вводят пациенту, составляет от 10 до 40 мг/кг.
8. Способ по любому из предшествующих пунктов, согласно которому индукционная доза антитела к N3pGlu A β , которую вводят пациенту, составляет от 10 до 20 мг/кг.
30
9. Способ по любому из пп. 1-7, согласно которому индукционная доза антитела к N3pGlu A β , которую вводят пациенту, составляет от 15 до 30 мг/кг.

10. Способ по любому из пп. 1-7, согласно которому индукционная доза антитела к N3pGlu A β , которую вводят пациенту, выбрана из 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг и 40 мг/кг.
- 5 11. Способ по п. 10, согласно которому индукционная доза антитела к N3pGlu A β , которую вводят пациенту, составляет 10 мг/кг.
12. Способ по п. 10, согласно которому индукционная доза антитела к N3pGlu A β , которую вводят пациенту, составляет 20 мг/кг.
- 10 13. Способ по п. 10, согласно которому индукционная доза антитела к N3pGlu A β , которую вводят пациенту, составляет 40 мг/кг.
14. Способ по любому из предшествующих пунктов, согласно которому отложение A β в головном мозге пациента снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой.
- 15 15. Способ по п. 14, согласно которому отложение A β в головном мозге пациента снижается на 50 % в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой.
- 20 16. Способ по пп. 14-15, согласно которому снижение отложений A β в головном мозге пациента после лечения индукционной дозой сохраняется в течение периода от 2 до 10 лет после лечения.
- 25 17. Способ по п. 16, согласно которому снижение отложений A β в головном мозге пациента после лечения индукционной дозой сохраняется от 3 до 5 лет.
18. Способ по любому из предшествующих пунктов, согласно которому антитело к N3pGlu A β представляет собой человеческое или гуманизированное антитело.
- 30 19. Способ по любому из предшествующих пунктов, согласно которому 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:
- 35 а) 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

5

20. Способ по любому из пп. 1-18, согласно которому антитело к N3pGlu A β содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), при этом указанные LC и HC выбраны из группы, состоящей из:

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

10

15

21. Способ по п. 20, согласно которому антитело к N3pGlu A β содержит легкую цепь (LC) из SEQ ID NO: 28 и тяжелую цепь (HC) из SEQ ID NO: 29.

20

22. Способ по любому из предшествующих пунктов, согласно которому за вводимой пациенту индукционной дозой каждые 2, 3, 5 или 10 лет после завершения лечения индукционной дозой следует поддерживающая доза с тем же антителом к N3pGlu A β .

25

23. Способ по любому из предшествующих пунктов, согласно которому индукционную дозу вводят пациенту одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством ингибитора BACE.

30

24. Способ по любому из предшествующих пунктов, согласно которому индукционную дозу вводят пациенту одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством симптоматического агента для лечения болезни Альцгеймера.

35

25. Способ по любому из предшествующих пунктов, согласно которому пациент имеет отложения амилоидных бляшек в головном мозге, как измерено с помощью ПЭТ-сканирований для визуализации амилоидов головного мозга.

26. Антитело к N3pGlu A β для лечения заболевания, характеризующегося отложениями A β в головном мозге, при этом антитело к N3pGlu A β вводят пациенту в индукционной дозе от 10 до 60 мг/кг в течение 6 или менее месяцев.
- 5 27. Антитело к N3pGlu A β для замедления снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом доклинической болезни Альцгеймера или клинической болезни Альцгеймера, при этом антитело к N3pGlu A β вводят пациенту в индукционной дозе от 10 до 60 мг/кг в течение 6 или менее месяцев.
- 10 28. Антитело к N3pGlu A β для снижения 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 индукционной дозе от 10 до 60 мг/кг в течение 6 или менее месяцев.
- 15 29. Антитело к N3pGlu A β по пп. 26-28, отличающееся тем, что указанное антитело к N3pGlu A β вводят однократно.
- 20 30. Антитело к N3pGlu A β по пп. 26-28, отличающееся тем, что указанное антитело к N3pGlu A β вводят каждые две недели в течение 6 месяцев.
31. Антитело к N3pGlu A β по пп. 26-28, отличающееся тем, что указанное антитело к N3pGlu A β вводят ежемесячно в течение 6 месяцев.
- 25 32. Антитело к N3pGlu A β по пп. 26-31, отличающееся тем, что индукционная доза антитела к N3pGlu A β , вводимая пациенту, составляет от 10 до 40 мг/кг.
33. Антитело к N3pGlu A β по пп. 26-32, отличающееся тем, что индукционная доза антитела к N3pGlu A β , вводимая пациенту, составляет от 10 до 20 мг/кг.
- 30 34. Антитело к N3pGlu A β по пп. 26-32, отличающееся тем, что индукционная доза антитела к N3pGlu A β , вводимая пациенту, составляет от 15 до 30 мг/кг.

35. Антитело к N3pGlu A β по пп. 26-32, отличающееся тем, что индукционная доза антитела к N3pGlu A β , вводимая пациенту, выбрана из 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг и 40 мг/кг.
- 5 36. Антитело к N3pGlu A β по п. 35, отличающееся тем, что индукционная доза антитела к N3pGlu A β , вводимая пациенту, составляет 10 мг/кг.
37. Антитело к N3pGlu A β по п. 35, отличающееся тем, что индукционная доза антитела к N3pGlu A β , вводимая пациенту, составляет 20 мг/кг.
- 10 38. Антитело к N3pGlu A β по п. 35, отличающееся тем, что индукционная доза антитела к N3pGlu A β , которую вводят пациенту, составляет 40 мг/кг.
39. Антитело к N3pGlu A β по пп. 26-38, отличающееся тем, что указанное отложение A β в головном мозге пациента снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой.
- 15 40. Антитело к N3pGlu A β по п. 39, отличающееся тем, что указанное отложение A β в головном мозге пациента снижается на 50 % в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой.
- 20 41. Антитело к N3pGlu A β по пп. 39-40, отличающееся тем, что указанное снижение отложения A β в головном мозге пациента поддерживается в течение 2-10 лет после лечения индукционной дозой.
- 25 42. Антитело к N3pGlu A β по пп. 37-38, отличающееся тем, что указанное снижение отложения A β в головном мозге пациента поддерживается в течение 3-5 лет после лечения индукционной дозой.
- 30 43. Антитело к N3pGlu A β по пп. 26-42, отличающееся тем, что указанное антитело к N3pGlu A β содержит вариабельную область легкой цепи (LCVR) и вариабельную область тяжелой цепи (HCVR), при этом указанные LCVR и HCVR выбраны из группы, состоящей из:
- 35 а) LCVR SEQ ID NO: 25 и HCVR SEQ ID NO: 26;
- б) 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

- 5 44. Антитело к N3pGlu A β по пп. 26-42, отличающееся тем, что указанное антитело к N3pGlu A β содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), при этом указанные LC и HC выбраны из группы, состоящей из:
- a) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 29;
 - b) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 30;
 - 10 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.
- 15 45. Антитело к N3pGlu A β по п. 44, отличающееся тем, что указанное антитело к N3pGlu A β содержит легкую цепь (LC) из SEQ ID NO: 28 и тяжелую цепь (HC) из SEQ ID NO: 29.
- 20 46. Антитело к N3pGlu A β по пп. 26-45, отличающееся тем, что за вводимой пациенту указанной индукционной дозой каждые 2, 3, 5 или 10 лет после завершения лечения указанной индукционной дозой следует поддерживающая доза с тем же антителом к N3pGlu A β .
- 25 47. Антитело к N3pGlu A β по пп. 26-46, отличающееся тем, что указанную индукционную дозу вводят пациенту одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством ингибитора BACE.
- 30 48. Антитело к N3pGlu A β по пп. 26-47, отличающееся тем, что указанную индукционную дозу вводят пациенту одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством симптоматического агента для лечения болезни Альцгеймера.
- 35 49. Способ по любому из пп. 26-48, в котором пациент имеет отложения амилоидных бляшек в головном мозге, как определено с помощью ПЭТ-сканирований для визуализации амилоидов.

50. Применение антитела к N3pGlu A β для изготовления лекарственного препарата для лечения и профилактики заболевания, характеризующегося отложениями A β в головном мозге, при этом указанный лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту в течение 6 или менее месяцев.
51. Применение антитела к N3pGlu A β для изготовления лекарственного препарата с целью снижения количества 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 указанный лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту в течение 6 или менее месяцев.
52. Применение антитела к N3pGlu A β для изготовления лекарственного препарата с целью замедления снижения когнитивных способностей у пациента с диагнозом доклинической или клинической болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и клинической или доклинической церебральной амилоидной ангиопатии, при этом указанный лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 60 мг/кг антитела к N3pGlu A β , вводимую пациенту в течение 6 или менее месяцев.
53. Применение по пп. 50-52, отличающееся тем, что указанный лекарственный препарат вводят однократно.
54. Применение по пп. 50-52, отличающееся тем, что указанный лекарственный препарат вводят каждые две недели в течение 6 месяцев.
55. Применение по пп. 50-52, отличающееся тем, что указанный лекарственный препарат вводят ежемесячно в течение 6 месяцев.
56. Применение по пп. 50-55, отличающееся тем, что указанный лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 40 мг/кг антитела к N3pGlu A β .
57. Применение по п. 56, отличающееся тем, что указанный лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 10 до 20 мг/кг антитела к N3pGlu A β .

58. Применение по п. 56, отличающееся тем, что указанный лекарственный препарат содержит индукционную дозу от 15 до 30 мг/кг антитела к N3pGlu Aβ.
59. Применение по пп. 50-55, отличающееся тем, что указанный лекарственный препарат содержит индукционную дозу, выбранную из 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг и 40 мг/кг антитела к N3pGlu Aβ.
60. Применение по пп. 50-55, отличающееся тем, что указанное отложение Aβ в головном мозге пациента снижается на 35-100 % в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой.
61. Применение по п. 60, отличающееся тем, что указанное отложение Aβ в головном мозге пациента снижается на 50 % в течение 6 месяцев после лечения индукционной дозой.
62. Применение по пп. 60-62, отличающееся тем, что указанное снижение отложения Aβ в головном мозге пациента поддерживается в течение от 2 до 10 лет после лечения указанной индукционной дозой.
63. Применение по п. 62, отличающееся тем, что указанное снижение отложения Aβ в головном мозге пациента сохраняется от 3 до 5 лет.
64. Применение по пп. 50-63, отличающееся тем, что указанное антитело к N3pGlu Aβ в лекарственном препарате представляет собой человеческое или гуманизированное антитело.
65. Применение по пп. 50-63, отличающееся тем, что указанное антитело к N3pGlu Aβ в лекарственном препарате содержит переменную область легкой цепи (LCVR) и переменную область тяжелой цепи (HCVR), при этом указанные LCVR и HCVR выбраны из группы, состоящей из:
- a) LCVR SEQ ID NO: 25 и HCVR SEQ ID NO: 26;
 - b) LCVR SEQ ID NO: 25 и HCVR SEQ ID NO: 27;
 - c) LCVR SEQ ID NO: 32 и HCVR SEQ ID NO: 34;
 - d) LCVR SEQ ID NO: 9 и HCVR SEQ ID NO: 8; а также
 - e) LCVR SEQ ID NO: 10 и HCVR SEQ ID NO: 8.

66. Применение по пп. 50-63, отличающееся тем, что указанное антитело к N3pGlu A β в лекарственном препарате содержит легкую цепь (LC) и тяжелую цепь (HC), при этом указанные LC и HC выбраны из группы, состоящей из:
- 5 а) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 29;
 б) LC SEQ ID NO: 28 и HC SEQ ID NO: 30;
 в) LC SEQ ID NO: 33 и HC SEQ ID NO: 35;
 г) LC SEQ ID NO: 12 и HC SEQ ID NO: 11; а также
 е) LC SEQ ID NO: 13 и HC SEQ ID NO: 11.
- 10
67. Применение по п. 66, отличающееся тем, что указанное антитело к N3pGlu A β в указанном лекарственном препарате содержит легкую цепь (LC) из SEQ ID NO: 28 и тяжелую цепь (HC) из SEQ ID NO: 29.
- 15
68. Применение по пп. 50-67, отличающееся тем, что за вводимой пациенту указанной индукционной дозой каждые 2, 3, 5 или 10 лет после завершения лечения указанной индукционной дозой следует поддерживающая доза с тем же антителом к N3pGlu A β .
- 20
69. Применение по пп. 50-68, отличающееся тем, что указанную индукционную дозу вводят пациенту одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством ингибитора BACE.
- 25
70. Применение по пп. 50-69, отличающееся тем, что указанную индукционную дозу вводят пациенту одновременно, отдельно или в последовательной комбинации с эффективным количеством симптоматического агента для лечения болезни Альцгеймера.
- 30
71. Применение по пп. 50-70, отличающееся тем, что пациент имеет отложения амилоидных бляшек в головном мозге, как определено с помощью ПЭТ-сканирований для визуализации амилоидов.