



Industria y Comercio
SUPERINTE

T= F= 27

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-171902- -00012-0000

Fecha: 2015-01-06 16:30:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7

DELEGATURA DE PROPIE
DIRECCIÓN DE NUEVA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 4



No. 15-002309- -00000-0000

Fecha: 2015-01-06 16:30:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

SOLICITUD DI
DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPOSICION QUE COMPRENDE EL PEPTIDO AMILOIDE BETA 1-6
ACOPLADO A UNA PARTICULA SIMILAR A VIRUS Y UN AUXILIAR.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

EXPEDIENTE No. 12-171.902

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 06 de enero de 2015

P2012/000081A

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO4



No. 15-002309- -00000-0000

Fecha: 2015-01-06 16:30:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-171902- -00012-0000

Fecha: 2015-01-06 16:30:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 7

DIRECCIÓN
CONVERSIÓN, DIVISIÓN

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

NOVARTIS AG

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa ☐ Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra

Documento de Identificación ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
SUIZA	Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel	Basel
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@olartemoure.com	6017799	6017700

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CARLOS R. OLARTE

79.782.747 Bta

74.295

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No. 34-03 Bogotá D.C.	Cra 5 No. 34-03	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@olartemoure.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION

Expediente No.
De:
A:

DIVISION

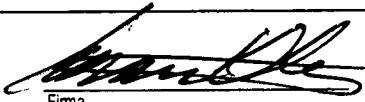
Expediente No.
12-171.902
No. de divisionales
1

FUSION

Expediente No.
Expediente No.

5. Comprobante de Pago No	Fecha	D	M	A
---------------------------	-------	---	---	---

6. Anexos	
☒	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
☒	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
☐	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
☒	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
☒	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
CARLOS R. OLARTE	
Nombre y apellidos	Firma
79.782.747	74.295
C.C.	Tarjeta Profesional

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

**PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE
PATENTE PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000081A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta

TP 74.295

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/054735

Fecha Marzo 28, 2011

Publicación Internacional No. WO 2011/120924

Fecha Octubre 06, 2011

6

Título (54) COMPOSICION QUE COMPRENDE EL PEPTIDO AMILOIDE BETA 1-6
ACOPLADO A UNA PARTICULA SIMILAR A VIRUS Y UN AUXILIAR.

Clasificación Internacional (51) A61K 47/48; A61P 25/28; A61K 39/00.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de
Solicitud

EP

Marzo 29, 2010

10158273.2

US

Julio 06, 2010

61/361.697

9

Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

**ANEXOS**

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Bajo la regla 4.17. (ii) del PCT



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



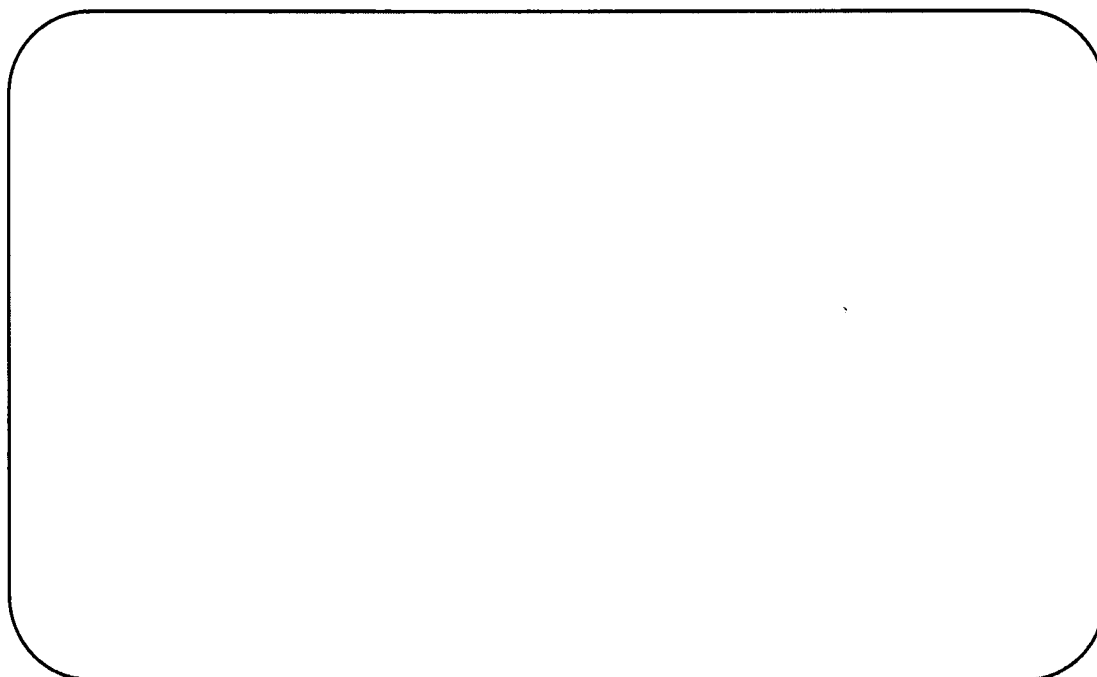
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES**PCT/EP2011/054735****Peter ULRICH**

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4056 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

Katja BAER

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4056 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

Georges IMBERT

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4056 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francesa

Marie-Jose HOELLINGER

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4056 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francesa

Marie-Emmanuelle RIVIERE

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4056 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francesa

Ana GRAF

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4056 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 000365

Bogotá D.C., Enero 05 de 2015 - 14:52:10

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	133800	16/12/2014		31.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134493	18/12/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134494	18/12/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134497	18/12/2014		128.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134501	18/12/2014		217.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134503	18/12/2014		464.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134504	18/12/2014		464.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134505	18/12/2014		341.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134506	18/12/2014		341.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134517	18/12/2014		515.000.00
RECIBO DE CA	999999999	134518	18/12/2014		515.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

1 50005-01-01 SOLICITUDES

1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO
DE UN TRAMITE DE OPOSICION

478.000.00

478.000.00

100.00

=====

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESO:

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

No. 12-171902- -00012-0000

Fecha: 2015-01-06 16:30:59
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 851 DIVISIONALDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 7

No. 15-002309- -00000-0000

Fecha: 2015-01-06 16:30:59
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

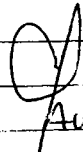
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 5 de 2015 - 14:52:13

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: 15 / 1 / 6 / AAAA MM DD	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		Recorrido:	
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	12-171902	012	7
2	15-2309	0	7
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD ☒
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El cd anexo contiene: 9 archivos en formato PDF, los cuales son procesados y subidos al sistema  14/16

	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

P2012/000081A

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

NOVARTIS AG

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa

☐ Micro

☐ Pequeña

☐ Mediana

☐ Otra

Documento de Identificación

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro

Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
SUIZA	Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel	Basel
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@olartemoure.com	6017799	6017700

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CARLOS R. OLARTE

79.782.747 Bta

74.295

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.	Cra 5 No. 34-03	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
office@olartemoure.com	601-7799	601-7700

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite:

CONVERSION

Expediente No.

De:

A:

DIVISION

Expediente No.

No. de divisionales

FUSION

Expediente No.

Expediente No.

5. Comprobante de Pago No	_____	Fecha	<table><tr><td>D</td><td>M</td><td>A</td></tr></table>	D	M	A
D	M	A				

6. Anexos						
<table><tr><td>X</td></tr><tr><td>X</td></tr><tr><td></td></tr><tr><td>X</td></tr><tr><td>X</td></tr></table>	X	X		X	X	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación Número de documento que ordena la comisión o fusión o división Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético
X						
X						
X						
X						

7. Firma									
<table><tr><td>CARLOS R. OLARTE</td></tr><tr><td>Nombre y apellidos</td></tr><tr><td>79.782.747</td></tr><tr><td>C.C.</td></tr></table>	CARLOS R. OLARTE	Nombre y apellidos	79.782.747	C.C.	<table><tr><td>_____</td></tr><tr><td>Firma</td></tr><tr><td>74.295</td></tr><tr><td>Tarjeta Profesional</td></tr></table>	_____	Firma	74.295	Tarjeta Profesional
CARLOS R. OLARTE									
Nombre y apellidos									
79.782.747									
C.C.									

Firma									
74.295									
Tarjeta Profesional									



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DIVISIONAL DE
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000081A

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700

Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2011/054735

Fecha Marzo 28, 2011

Publicación Internacional No. WO 2011/120924

Fecha Octubre 06, 2011

6

Título (54) COMPOSICION QUE COMPRENDE EL PEPTIDO AMILOIDE BETA 1-6
ACOPLADO A UNA PARTICULA SIMILAR A VIRUS Y UN AUXILIAR.

Clasificación Internacional (51) A61K 47/48; A61P 25/28; A61K 39/00.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

US

(32) Fecha

Marzo 29, 2010

Julio 06, 2010

(31) Número de
Solicitud

10158273.2

61/361,697

9

Comprobante de pago No.

Fecha



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Bajo la regla 4.17. (ii) del PCT



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2011/054735

Peter ULRICH

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4056 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

Katja BAER

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4056 Basel
Suiza
Nacionalidad: Alemana

Georges IMBERT

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4056 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francesa

Marie-Jose HOELLINGER

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4056 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francesa

Marie-Emmanuelle RIVIERE

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4056 Basel
Suiza
Nacionalidad: Francesa

Ana GRAF

Novartis Pharma AG,
Postfach, CH-4056 Basel
Suiza
Nacionalidad: Suiza

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

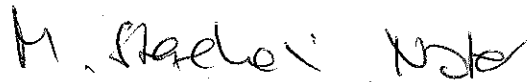
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. in*

3. in his/her function as *St. Stettelin*

4. and certified by the seal of the *St. Stettelin*

Certified 20. Aug. 2006

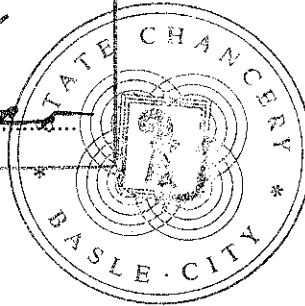
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2009/18584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



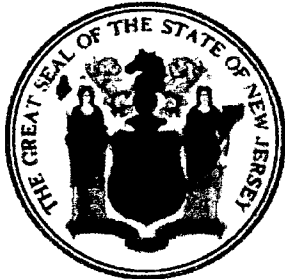
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
LINDA K ADAMS
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
LINDA K ADAMS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF AUGUST 2012
7. BY: Andrew P Sidamon-Eristoff
State Treasurer
8. NO: A465428
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Andrew P. Sidamon-Eristoff", is written over the signature line.

Certificate Number: 125731643

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp

Columbia

Case 54118-CO

I hereby certify that the attached is a true copy of the original Assignment from the inventors to **NOVARTIS AG**, of a patent application entitled, **COMPOSITION OF ORGANIC COMPOUNDS** said Assignment having been executed by **Peter ULRICH** and **Katja BAER** on April 7, 2011, **Georges IMBERT** on April 11, 2011, **Marie-Jose HOELLINGER** on April 5, 2011, **Marie-Emmanuelle RIVIERE** and **Ana GRAF** on April 1, 2011.

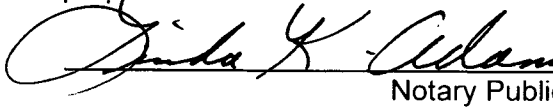
Date: August 7, 2012


Sherri Rose

ACKNOWLEDGEMENT

State of New Jersey)
) S.S.:
County of Morris)

On this 7th day of August, 2012, personally appeared before me Sherri Rose to me known, and known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he (she) executed the same, of his (her) own free will for the purpose set forth.


Notary Public

LINDA K. ADAMS
A Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 28, 2014

(Seal)

(joint)

Patent Case PAT054118

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which are hereby acknowledged, we

(1) Peter Ulrich, (2) Katja Baer, (3) Georges Imbert, (4) Marie-Jose Hoellinger, (5) Marie-Emmanuelle Riviere and, (6) Ana Graf:

(1) Novartis Pharma AG

Postfach
4002 Basel
CH

(2) Novartis Pharma AG

Postfach
4002 Basel
CH

(3) Novartis Pharma AG

Postfach
4002 Basel
CH

(4) Novartis Pharma AG

Postfach
4002 Basel
CH

(5) Novartis Pharma AG

Postfach
4002 Basel
CH

(6) Novartis Pharma AG

Postfach
4002 Basel
CH

do hereby sell, assign and transfer to Novartis AG, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, (hereinafter referred to as the "**ASSIGNEE**") and its successors, assigns and legal representatives, all of my right, title and interest for all countries of the world in and to (1) all of my inventions and discoveries described in the patent application(s) titled

COMPOSITION OF ORGANIC COMPOUNDS

and filed in the United States Patent and Trademark Office on _____, 20__ and accorded Application Number _____* and/or filed in the RO/EP on **28 March 2011** and accorded International Patent Application Number **PCT/EP2011/054735***, (2) the patent application(s) identified in (1), (3) all national stages of any international patent application identified in (1), (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the European Procedure, patent application filed on **29 March 2010** and accorded Application Number **10158273.2** and provisional or non-provisional patent application filed in the United States Patent and Trademark Office on **06 July 2010** and accorded Application Number **61/361,697**, (5) for all patent applications, all rights of priority based upon the United States patent application identified in (4) in all countries and regions under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, the Inter-American Convention relating to Inventions, Patents, Designs, and Industrial Models and all other international agreements to which the United States now is or hereafter becomes a signatory and, if the United States patent application identified in (4) is a provisional patent application, under 35 USC 119(e) (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEE** or their designees or in our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions), (6) all continuations and divisions of any United States patent application or international patent application designating the United States identified in (1), any national stages of any

international application identified in (1) and any patent applications within the scope of (4) (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(4) and (6) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (7) all patents that are granted on any of said patent applications, (8) all registrations and confirmations of, and importation certificates based upon, one or more of said patents and applications for such registrations, confirmations and importation certificates and (9) all reissues, renewals and extensions of said patents, registrations, confirmations and importation certificates, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based upon said patents and applications for such reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates, the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE** and their successors, assigns and legal representatives to the full ends of the terms for which said patents, registrations, confirmations, importation certificates, reexamination certificates, supplementary protection certificates, reissues, renewals and extensions may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEE** and their representatives to insert in this Assignment the filing date(s) and Application Number(s) of said patent application(s) when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, (i) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEE** or their successors, assigns or legal representatives execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates, supplementary protection certificates and applications within the scope of (8) and (9) in **ASSIGNEE** or their successors, assigns or legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency or the like of any country or region, (ii) upon the request, but at the expense, of **ASSIGNEE** or their successors, assigns or legal representatives execute all additional patent applications within the scope of (3), (4) and (6) and all applications within the scope of (8) or (9) and (iii) make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE** or their successors, assigns or legal representatives.

This Assignment is effective as from the earliest priority date as stated above.

Executed this 7 day of April, 2011

Peter Ulrich L.S.
Peter Ulrich

Witness: B. Vogel (signature)
Printed name: BEATE VOGEL

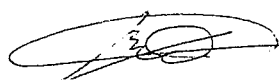
Executed this 7 day of April, 2011

Katja Baer L.S.
Katja Baer

Witness: S. Meyenburg (signature)
Printed name: Sabine Meyenburg

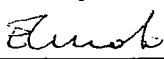
Executed this 10 day of April, 2011.

 L.S.
Georges Imbert

Witness:  (signature)
Printed name: XAVIER BRIAND

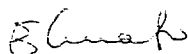
Executed this 5 day of April, 2011.

 L.S.
Marie-Jose Hoeflinger

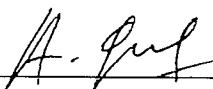
Witness:  (signature)
Printed name: ELISA CINATO

Executed this 1 day of April, 2011.

 L.S.
Marie-Emmanuelle Riviere

Witness:  (signature)
Printed name: ELISA CINATO

Executed this 1 day of April, 2011.

 L.S.
Ana Graf

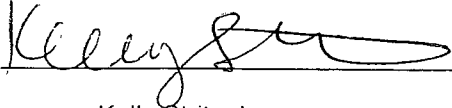
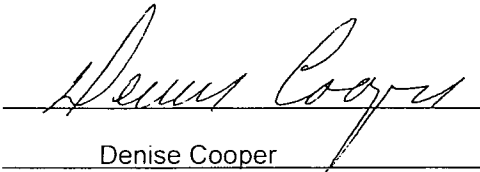
Witness:  (signature)
Printed name: ELISA CINATO

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to Novartis AG of an invention entitled "**COMPOSITION OF ORGANIC COMPOUNDS**" signed by **Peter ULRICH, Katja BAER, Georges IMBERT, Marie-Jose HOELLINGER, Marie-Emmanuelle RIVIERE** and **Ana GRAF** this will certify that

Novartis AG accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :		
Name :	<u>Kelly Stritenberger</u>	<u>Denise Cooper</u>
Function :	<u>Authorized Signatory</u>	<u>Authorized Signatory</u>
Date:	<u>August 3, 2012</u>	<u>August 3, 2012</u>

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 October 2011 (06.10.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/120924 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 47/48 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2011/054735

(22) International Filing Date:

28 March 2011 (28.03.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

10158273.2 29 March 2010 (29.03.2010) EP
61/361,697 6 July 2010 (06.07.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ULRICH, Peter** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **BAER, Katja** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **IMBERT, Georges** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **HOELLINGER, Marie-Jose** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **RIVIERE, Marie-Emmanuelle** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **GRAF, Ana** [CH/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(74) Agent: **SPINNER, David Richard**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: COMPOSITION COMPRISING THE AMYLOID BETA 1-6 PEPTIDE COUPLED TO A VIRUS-LIKE PARTICLE AND AN ADJUVANT

(57) Abstract: The present invention relates to compositions comprising a construct comprising the A β 1-6 peptide and a pharmaceutically acceptable adjuvant, for the treatment of patients suffering from dementia, in particular dementia of the Alzheimer's type. In one embodiment, the construct containing the A β 1-6 peptide consists of a virus-like particle (VLP) of the RNA bacteriophage Q β chemically coupled to said A β 1-6 peptide.



WO 2011/120924 A1

COMPOSITION COMPRISING THE AMYLOID BETA 1-6 PEPTIDE COUPLED TO A VIRUS-LIKE PARTICLE AND AN ADJUVANT

Technical Field

The present invention relates to novel compositions and vaccines containing i) a construct comprising the A β 1-6 peptide and ii) a pharmaceutically acceptable adjuvant (hereinafter Composition of the invention), and the use of such Compositions for the treatment of patients suffering from Alzheimer's disease (AD), in particular at an early stage of the disease.

Background Art

At least 15 million people are affected by Alzheimer's disease worldwide. This disease is characterized by a progressive impairment in patients' ability to function in daily life. Death occurs in most patients within 5 to 10 years of diagnosis.

Considerable evidence has been accumulated suggesting that the β -amyloid peptide – the major component of senile amyloid plaques – plays a causal role in AD. Successful disease-modifying therapy for AD is likely to include products that affect the deposition of β -amyloid in the brain. A β -specific antibodies, actively generated by the immune system or passively administered, consistently reduce plaque burden in different transgenic mouse models for A β -amyloidosis. A first clinical attempt to stimulate the immune system of AD patients to generate A β -antibody, however, had to be suspended due to unacceptable side effects (meningoencephalitis in 6% of treated patients, Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, Jouanny P, Dubois B, Eisner L, Flitman S, Michel BF, Boada M, Frank F, Hock C (2003) Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A β 42 immunization. *Neurology*; 61: 46-54.). It was later concluded that in this trial A β -reactive autoimmune T cells were promoted, likely due to the activation of T_H1 lymphocytes. The T_H1 response was likely a result of the adjuvant used (QS-21) combined with T cell epitopes in the AN1792 (Lemere & Masliah, 2010, *Nat. Rev. Neurol.* 6(2):108-120). Thus, a careful choice of immunogen and adjuvant is needed to avoid such dangerous reactions while eliciting a useful immune response.

Disclosure of the Invention

Surprisingly, lesser adverse immune reactions and a lesser incidence of microhemorrhages are observed with constructs containing the A β 1-6 peptide. In particular, no adverse immune

- 2 -

reaction nor increased incidence of microhemorrhages, is observed with constructs consisting of a VLP chemically coupled to the A β 1-6 peptide.

It was surprisingly found that constructs containing the A β 1-6 peptide can advantageously be combined with an adjuvant, when being administered to humans suffering from dementia, Alzheimer's disease, dementia associated with Alzheimer's disease, or conditions related thereto.

Unexpectedly it has been found that administering an adjuvant together with a construct containing the A β 1-6 peptide can be done without inducing a pro-inflammatory response although the antibody response to that construct increases. This is particularly important in aged patients.

As herein defined, "composition of the invention" refers to compositions comprising i) a construct comprising the A β 1-6 peptide and ii) a pharmaceutically acceptable adjuvant. The composition of the invention may further comprise an acceptable pharmaceutical carrier.

According to the invention, the A β 1-6 peptide is bound to a core particle having a structure with an inherent repetitive organization, for example a self-assembled virus-like particle (VLP). Such VLP may consist of capsid proteins of a RNA bacteriophage, for example capsid proteins of the RNA bacteriophage Q β .

The fragment A β 1-6 and construct containing such fragments as employed in the present invention are known as such. WO 04/016282 to Cytos and Novartis describes constructs comprising a VLP comprising recombinant proteins of a bacteriophage, such as Q β , a linker and A β 1-6, all together forming an ordered and repetitive antigen array.

The construct as employed in the present invention can be prepared, and purified as disclosed in WO 04/016282, especially in Example 13, the content thereof being incorporated by reference into the present patent application.

According to the invention, the VLP structure may be chemically coupled with a bivalent linker to the A β 1-6 peptide. Such a bivalent linker may be as described in WO 04/016282, page 53, first paragraph, the content thereof being incorporated by reference.

- 3 -

In one embodiment the bivalent linker is a heterobifunctional cross-linker containing a functional group which can react with the virus-like particle or at least one virus-like particle subunit, for example the side-chain amino group of a lysine residue thereof. The bivalent linker may contain a further functional group able to react with the A β 1-6 peptide or a cysteine residue fused to said A β 1-6 peptide.

According to the invention, the heterobifunctional cross-linker may be selected from SMPH, Sulfo-MBS, Sulfo-EMCS, Sulfo-GMBS, Sulfo-SIAB, Sulfo-SMPB, Sulfo-SMCC, SVSB, SIA, for example SPDP or Sulfo-LC- SPDP.

In preferred embodiments of the invention, A β 1-6 peptides suitable for generating the compositions of the invention are modified with an amino acid linker, e.g. an amino acid spacer, for binding to a VLP. Those A β 1-6 peptides include, but are not limited to A β 1-6 fused C-terminally to the spacer GGC. Amino acid linkers, e.g. amino acid spacers, suitable for fusion to the N-terminus of A β 1-6 fragments include, but are not limited to the sequence CGG and CGHGNKS. Linkers suitable for fusion to the C-terminus of A β 1-6 include but are not limited to the sequence GGC. In one embodiment, when a linker is fused to the C-terminus of the A β 1-6 fragment, the C-terminal cysteine is amidated, which is indicated by the C-terminal "-CONH₂", and the N-terminus of the peptide is free, which is indicated by "NH₂". In a specific embodiment, the amino acid linker, e.g. an amino acid spacer, containing a cysteine residue as second attachment site is fused to the C-terminus of the A β 1-6 peptide.

In one embodiment, the construct comprising the A β 1-6 peptide consists of a virus-like particle (VLP) of the RNA bacteriophage Q β chemically coupled to said A β 1-6 peptide with a bivalent linker, and wherein the A β 1-6 peptide is modified with an amino acid spacer.

In another specific embodiment, the construct comprising the A β 1-6 peptide consists of a virus-like particle (VLP) of the RNA bacteriophage Q β , an A β 1-6 peptide fused at its C-terminus to the spacer GGC, wherein the VLP is chemically coupled to said A β 1-6 peptide with a bivalent linker; hereinabove defined as "Construct of the invention".

- 4 -

In one aspect, the present invention provides for a vaccine composition comprising i) a construct comprising an A β 1-6 peptide and ii) a pharmaceutically acceptable adjuvant, for example comprising the Construct of the invention and a pharmaceutically acceptable adjuvant.

The invention also provides therapeutic methods. Thus, the invention provides a composition of the invention or a vaccine of the invention for use in therapy. In another aspect, the present invention provides for a method of immunization comprising administering the composition of the invention, or vaccine of the invention, to an animal, e.g. a human.

Adjuvants

As herein defined, the term "adjuvant" refers to an agent that when administered in conjunction (e.g. in combination) with the construct comprising the A β 1-6 peptide of the invention, enhances the immune response to that construct. The adjuvant may increase the immune response by any of several mechanisms, such as lymphocyte recruitment, stimulation of B and/or T cells, and/or stimulation of macrophages.

According to the invention adjuvants can be, but are not limited to, organic, inorganic, oil-based adjuvants or virosomes.

Inorganic adjuvants include, but are not limited to mineral adjuvants, for example aluminium or calcium salts, such as aluminium phosphate, aluminium hydroxide (also referred to as Al(OH)₃ herein), potassium aluminium sulphate (also referred to as alum) and calcium phosphate. Such adjuvants may be used with or without other adjuvants, e.g. as mentioned below.

Organic adjuvants include, but are not limited to squalene.

Further examples of adjuvants according to the invention include, but are not limited to, MPL (Monophosphoryl Lipid A), AS03 (developed by GSK, Prepandrix), AS04 (developed by GSK; combination of MPL and aluminum hydroxide; Fendrix; Cervarix), QS21 (Saponin purified plant extract from the Soap bark tree (*Quillaja saponaria*) containing triterpene glucoside), AS01 (developed by GSK; liposomes; QS21 and MPL), AS02 (developed by GSK; QS21 and MPL), LT (heat labile enterotoxin from *E.coli*), CpG (oligonucleotides

- 5 -

containing unmethylated CpG sequences), and MF59[®] (from Novartis). MF59 is a sub-micron oil-in-water emulsion of a squalene, polyoxyethylene sorbitan monooleate and sorbitan trioleate compounds.

Adjuvants particularly suitable for the invention are for example mineral adjuvants or adjuvants containing squalene, e.g. emulsion of squalene, e.g. MF59. In one embodiment, the composition of the invention comprises the Construct of the invention and either (i) MF59 or (ii) an aluminium salt (such as aluminium hydroxide).

The choice of adjuvant depends on the efficiency of adjuvant in promoting the immune response, the stability of the composition containing the adjuvant, e.g. the vaccine containing the adjuvant, the route of administration, the dosing regimen, the species to be vaccinated.

Two or more adjuvants can be combined. For example aluminium salts can be combined with MPL, QS21, and/or MF59.

According to the invention, about 5 to 600 µg of the construct comprising the Aβ1-6 peptide, e.g. the Construct of the invention, can be administered in human patients, for example about 5 to 550µg, about 50 to 500 µg, about 100 to 500 µg, e.g. about 75 to 300 µg, e.g. about 50 to 150 µg, e.g. about 15 to 125 µg, e.g. about 25 to 100 µg, e.g. about 50µg, 75µg, 100µg, 150µg, 200µg, 300µg, 400µg or 450µg. Thus, the composition of the invention may contain one of these amounts of the construct of the invention per dose. In one embodiment, the composition of the invention comprises about 150µg or about 450µg of the construct of the invention per dose.

In a specific embodiment, the Composition of the invention comprises about 10 to 600µl/dose of adjuvant, e.g. about 50 to 500µl/dose of adjuvant, e.g. about 100 to 500µl/dose of adjuvant, e.g. about 100 to 300µl/dose of adjuvant, e.g. about 150 to 300µl/dose of adjuvant, e.g. about 125 to 250µl/dose of adjuvant, e.g. about 125µl/dose, or e.g. about 250µl/dose or e.g. about 500µl/dose of adjuvant. Such amounts are particularly suitable for MF59.

In one embodiment, the composition of the invention comprises i) about 100 to 300µl/dose of MF59, e.g. about 125µl/dose, about 250µl/dose or about 500 µl/dose of MF59, and ii) about 150µg of the construct comprising the Aβ1-6 peptide, for example 150µg of the Construct of

- 6 -

the invention. In one embodiment, the composition comprises (i) about 125 μ l or about 250 μ l MF59 and (ii) about 150 μ g of the Construct of the invention per dose.

In another embodiment, the composition of the invention comprises i) about 100 to 500 μ l/dose of MF59, e.g. about 125 μ l/dose, 250 μ l/dose, 450 μ l/dose or 500 μ l/dose of MF59, and ii) about 450 μ g of the construct comprising the A β 1-6 peptide, for example 450 μ g of the Construct of the invention. In one embodiment, the composition comprises (i) about 125 μ l or about 250 μ l MF59 and (ii) about 450 μ g of the Construct of the invention per dose.

In yet another embodiment, the composition of the invention comprises i) about 125 or 250 μ l/dose of MF59, and ii) about 50 to 500 μ g, about 100 to 500 μ g, about 150 μ g, e.g. about 200 μ g of the construct comprising the A β 1-6 peptide, for example 150 μ g per dose of the Construct of the invention.

In another embodiment, the adjuvant is mixed with the construct comprising the A β 1-6 peptide, for example with the Construct of the invention, in a ratio from about 0.5:1 (v/v) to about 4:1(v/v), e.g. about 0.8:1(v/v) to about 3.5:1(v/v), e.g. about 1:1(v/v) to about 2:1(v/v); e.g. about 1:1(v/v) ratio.

In another specific embodiment, the composition of the invention comprises about 10 to 900 μ g/dose of adjuvant, e.g. about 50 to 850 μ g/dose of adjuvant, e.g. about 100 to 800 μ g/dose of adjuvant, e.g. about 120 to 600 μ g/dose of adjuvant, e.g. about 100 to 550 μ g/dose of adjuvant, e.g. about 150 to 450 μ g/dose of adjuvant, e.g. about 50 μ g/dose, about 100 μ g/dose, about 150 μ g/dose, or about 450 μ g/dose of adjuvant. Such amounts are particularly suitable for aluminium salts, e.g. for Alum or aluminium hydroxide. The amount is based on weight of elemental aluminium in the case of aluminium hydroxide.

In one embodiment, the composition comprises (i) about 50 μ g or about 150 μ g aluminium hydroxide and (ii) 150 μ g of the Construct of the invention per dose. In one embodiment, the composition comprises (i) about 150 μ g or about 450 μ g aluminium hydroxide and (ii) 450 μ g of the Construct of the invention per dose.

- 7 -

In a further embodiment, the composition comprises (i) about 600µg or about 850µg aluminium hydroxide and (ii) about 450µg of the Construct of the invention per dose.

If patient response is low, then an even a higher dosage form may be used. Thus in a further embodiment, the composition comprises (i) about 600µg or about 850µg aluminium hydroxide and (ii) about 600µg of the Construct of the invention per dose.

When aluminium salts are used as adjuvants, suitable ratios of adjuvant to construct comprising the Aβ1-6 peptide include, but are not limited to, 1/3, 1/2, 1/1, 2/1, 3/1, 5/1 or 6/1 weight per weight based on elemental aluminum.

The adjuvant may be administered with the construct comprising the Aβ1-6 peptide as a single composition, or can be administered before, concurrent with or after administration of the construct comprising the Aβ1-6 peptide.

Formulation and administration

The Composition of the invention may be administered by various methods known in the art, e.g. by injection, infusion, inhalation, oral administration, or other suitable physical methods. The compositions may alternatively be administered intramuscularly, intravenously or subcutaneously. In a specific embodiment, the Composition of the invention is administered parenterally, e.g. intra muscularly or subcutaneously, for example intra muscularly.

Formulations containing the Composition of the invention include sterile aqueous, e.g. physiological saline; or non-aqueous solutions and suspensions. Examples of non-aqueous solvents are propylene glycol, polyethylene glycol, vegetable oils, such as olive oil, and injectable organic esters such as ethyl oleate. Carriers or occlusive dressings can be used to increase skin permeability and enhance antigen absorption.

For parental administration, the construct containing the Aβ1-6 peptide according to the invention can be administered as injectable dosages of a solution or suspension of said construct in a physiologically acceptable diluent with a pharmaceutically acceptable carrier which can be a liquid such as water, an oil, saline, glycerol or ethanol. Additional components may be included, such as wetting or emulsifying agents, surfactants, pH-buffering agents and the like. Other components may include petroleum, or oils of animal,

- 8 -

vegetable or synthetic origin, for example peanut oil, soybean oil and mineral oil. Glycols such as propylene glycol and polyethylene glycol are particularly suitable carriers, e.g. for injectable solutions.

A suitable formulation for administering the Composition of the invention, e.g. for subcutaneous administration, is an aqueous solution containing Phosphate Buffer Saline (PBS) or another buffer. For example, the Composition of the invention contains between about 0.1 and 1 mg/mL of the Construct of the invention, e.g. between about 0.25 and 0.75 mg/mL of the Construct of the invention, e.g. between 0.4 and 0.6 mg/mL, e.g. 0.5 mg/mL of the Construct of the invention, and no further excipients. In one embodiment the invention provides an aqueous solution comprising Phosphate Buffer Saline (PBS) or another buffer and 1 mg/mL of the Construct of the invention.

The buffer may also contain L-histidine.

The Composition of the invention may further contain a bulking agent, e.g. sucrose. Hydrochloric acid may be added to adapt the pH.

The dosage form can be kept frozen or as lyophilisate until shortly before usage. Preferably, when in form of a lyophilisate the Composition of the invention contains a buffer (such as L-histidine) and a bulking agent, e.g. sucrose. Before administration, the lyophilisate is reconstituted with the appropriate volume of appropriate diluent, (for example water, or dextrose solution) in order to obtain the desired concentration of the construct comprising the A β 1-6 peptide. Following addition of the diluent, the solution is gently mixed and left to rest until foam appears and the solution is clear and transparent. The reconstituted lyophilisate is then mixed with the appropriate adjuvant. Preferably the reconstituted lyophilisate mixed with adjuvant is not kept more than 4 hours at room temperature before administration.

Appropriate diluents include, but are not limited to, water, e.g. distilled water, physiological phosphate-buffered saline, Ringer's solutions, dextrose solution, Hank's solution. In one embodiment, the diluent may be the adjuvant itself. In one embodiment, the diluent is aluminium hydroxide solution.

- 9 -

The dosage form may be administered preferably by subcutaneous injection with a syringe to the warm-blooded animal, especially into the abdomen. In one embodiment, the composition (dosage form) is administered intramuscularly (i.e. is formulated for intramuscular administration). In one embodiment, the composition (dosage form) is injected into the upper arm.

For thawing of the dosage form, the dosage form can be kept at ambient temperature for between about 15 minutes and 45 minutes, e.g. 30 minutes. Preferably, before withdrawing drug substance, the vials are gently inverted several times for dispersion of potential sub-visual particles.

A suitable dosage form of the construct comprising the A β 1-6 peptide according to the invention, e.g. the Construct of the invention, is a lyophilisate reconstituted in water for injection to obtain a concentration of the Construct of the invention of 1.0 mg/ml. This form is particularly suitable for administering the Construct of the invention in combination with a mineral adjuvant, e.g. with Aluminum hydroxide. Such a dosage form is particularly suitable for intramuscular administration of the Construct of the invention.

For administering the construct comprising the A β 1-6 peptide according to the invention, e.g. the Construct of the invention, in combination with the adjuvant MF59 the dosage form is a lyophilisate reconstituted using adapted volumes of dextrose solution.

The Composition of the invention can be prepared as injectables, e.g. liquid solution or suspensions; or solid forms suitable for solution or suspension in liquid vehicles prior to injection.

Therapeutic methods

According to the invention, there is provided the use of the composition of the invention for the treatment and/or prevention of Alzheimer's disease (AD), especially at the early stage of the disease, or mild to moderate, or severe Alzheimer's disease (AD), or conditions related thereto. For example, there is provided the use of such compositions for the treatment or prevention of dementia, e.g. dementia associated with Alzheimer's disease and vascular dementia with amyloid angiopathy.

- 10 -

The present invention also provides the use of compositions of the invention for the treatment of patients with increased A β -level, including but not limited to patients with dementia associated with Parkinson's disease or Lewy Body dementia.

The present invention further relates to compositions of the invention for the prophylactic treatment of subjects at risk of developing AD, including but not limited to subjects with mild cognitive impairment, subjects with genotypes known to be associated with AD, such as ApoE4, subjects with Trisomy 21 and subjects with surrogate markers indicating risk for AD.

The term "treatment" as used herein relates in particular to a treatment aiming to halt the pathogenic processes that lead to disease progression and/or has symptomatic effects, or to attenuating the disease or the symptoms associated thereto.

The terms "dementia of the Alzheimer's type" (and "dementia associated with Alzheimer's disease") as used herein relates in particular to a disease as defined according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) criteria.

The present invention also relates to a method of treatment of dementia, Alzheimer's disease, dementia associated with Alzheimer's disease or conditions related thereto in human patients comprising administering the composition of the invention to a patient in need thereof. The invention further provides immunization and vaccination methods, respectively, for preventing, treating and/or attenuating dementia, Alzheimer's disease, dementia associated with Alzheimer's disease or conditions related thereto in humans.

The frequency of injection can be varied depending on the patient response. For example the frequency of administration can be varied by the attending physician depending on the patient's response and corresponding antibody titers. For example, a patient who is a low responder may require more frequent administration, while a patient who is a high responder may require less frequent administration in order to elicit and/or maintain the same antibody titer.

The frequency of injection can include, but is not limited to, 1 to 10 administrations per year, e.g. 2 to 8 per year, e.g. 6 administrations per year.

- 11 -

In one embodiment, the Composition of the invention is administered to human patients in need thereof about every 4 to 8 weeks, preferably about every 5 to 7 weeks, in particular about every 6 weeks. Such a dosing regimen may last about 12 to 16 weeks, e.g. to about 12 weeks. For example, the Composition of the invention is administered at 0, 6, 12 weeks. Furthermore, the delay between subsequent administrations of the Composition of the invention may be extended.

Thus, in one embodiment, the invention provides a dosing regimen of (a) two or more administrations at intervals of about 6 weeks, followed by (b) two or more administrations at intervals of about 12 weeks. In one embodiment, the invention provides a dosing regimen of (a) three administrations at intervals of about 6 weeks (e.g. at weeks 0, 6 and 12) followed by (b) two or more administrations (e.g. 3, 4, 5 or more) at intervals of about 12 weeks (e.g. at weeks 24, 36, 48 and 60).

Such a dosing regime is particularly suitable for treating patients suffering from dementia, Alzheimer's disease or dementia associated with Alzheimer's disease.

The usefulness of the Composition of the invention in the treatment of the above-mentioned disorders can be confirmed in suitable clinical studies, e.g. those described in the Examples.

Suitable clinical studies are in particular randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel studies in Alzheimer's patients or open label studies.

Combinations and kits

The construct comprising the A β 1-6 peptide and adjuvant may be packaged and supplied into the same container (e.g. vial or pre-filled syringe) or may be packaged in separate containers (e.g. vials) and mixed before use. Package, e.g. packaging, may include instructions to use, in particular when the Construct comprising the A β 1-6 peptide and adjuvant are packaged separately, the package, e.g. packaging, typically includes instructions for mixing before use.

Thus, the invention provides a commercial package comprising: (a) a composition or vaccine of the invention, and (b) instructions for administration. The invention also provides a commercial package comprising: (a) the construct of the invention, (b) an adjuvant, and (c)

- 12 -

instructions for use. In such a package, the construct may be lyophilised and the adjuvant may be used as a diluent. The kit may also optionally comprise a pharmaceutically acceptable diluent and/or an administration device (such as a syringe).

The invention also provides a commercial package comprising a) a construct comprising the A β 1-6 peptide, e.g. the Construct of the invention, and b) adjuvant, together with (c) instructions for simultaneous, separate or sequential use thereof in the treatment or prevention of Alzheimer's disease or disorder associated thereto, in particular Alzheimer's disease.

In a further aspect, the present invention pertains to a combination comprising the Composition of the invention and at least one nootropic agent, preferably one cholinesterase-inhibitor, such as memantine.

The term "nootropic agent" as used herein includes, but is not limited to nootropic plant extracts, calcium antagonists, cholinesterase inhibitors, dihydroergotoxin, nicergoline, piracetame, purine derivatives, pyritinol, vincamine and vinpocetine.

The term "nootropic plant extracts" as used herein includes, but is not limited to extracts from Ginkgo leafs. The term "calcium antagonists" as used herein includes, but is not limited to cinnarizine and nimodipine. The term "cholinesterase inhibitors" as used herein includes, but is not limited to donepezil hydrochloride, rivastigmine, memantine and galantamine hydrobromide. The term "purine derivatives" as used herein includes, but is not limited to pentifyllin.

Extracts from Ginkgo leafs can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark GinkodilatTM according to the information provided by the package insert. Cinnarizine can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Cinnarizin forte-ratiopharmTM. Nimodipine can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark NimotopTM. Donepezil hydrochloride can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark AriceptTM. Rivastigmine can be prepared as disclosed in US 5,602,176. It can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark ExelonTM. Galantamine hydrobromide can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark ReminylTM.

Dihydroergotoxin can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Hydergin™. Nicergoline can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Sermion™. Piracetam can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Cerebroforte™. Pentifyllin can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Cosaldon™. Pyritinol can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Encephabol™. Vinpocetin can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Cavinton™. Memantine can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademarks Axura™ or Namenda™.

The structure of the active agents identified by code nos., generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications). The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference.

Hence, the present invention pertains also to a combination comprising a Composition of the invention and at least one nootropic agent selected from the group consisting of nootropic plant extracts, calcium antagonists, cholinesterase inhibitors, dihydroergotoxin, nicergoline, piracetam, purine derivatives, pyritinol, vincamine and vinpocetine or memantine, in which the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier, for simultaneous, separate or sequential use, especially for use in a method of treating dementia, Alzheimer's disease or disorder associated thereto.

Such a combination may be a combined preparation.

Other agents can be used in combination with the Composition of the invention, for example: antidepressants such as SSRIs, SNRIs, NRIs, antipsychotics such as risperidone, antidiabetic treatments such as insulin or metformin, antioxidative treatments such as selegiline, vitamin E, anti-inflammatory treatments such as NSAIDs, lipid-lowering agents such as statins, hormone substitution such as estrogens, amyloid lowering agents such as abeta secretase inhibitors, aggregation inhibitors such as beta-sheet blockers, chelators, immunomodulatory agents such as glatiramer acetate.

- 14 -

The term “a combined preparation”, as used herein defines especially a “kit of parts” in the sense that the active ingredients as defined above can be dosed independently or by use of different fixed combinations with distinguished amounts of the ingredients, i.e., simultaneously or at different time points. The parts of the kit can then, e.g., be administered simultaneously or chronologically staggered, that is at different time points and with equal or different time intervals for any part of the kit of parts. Preferably, the time intervals are chosen such that the effect on the treated disease in the combined use of the parts is larger than the effect which would be obtained by use of only any one of the active ingredients.

Hence, the present invention also provides:

- a combination as disclosed herein for use in therapy.
- the use of a combination as disclosed herein for the preparation of a medicament for the prevention and/or treatment of Alzheimer's disease or disorder associated thereto, such as dementia; in particular Alzheimer's disease, e.g. at the early stage of the disease.
- a commercial package comprising a combination as disclosed herein together with instructions for simultaneous, separate or sequential use thereof in the prevention and/or treatment of Alzheimer's disease or disorder associated thereto such as dementia, in particular Alzheimer's disease, e.g. at the early stage of the disease.

In one embodiment, the invention provides (a) a composition of the invention, in combination with (b) a combination partner. In one embodiment of the invention, the combination partner (b) is a cholinesterase inhibitor, especially rivastigmine, or memantine.

If the combination partners are administered as separate dosing forms, a dosage and mode of administration can be applied as provided in the package inserts. In particular, the following dosages of the combination partners (b) can be administered to the patient:

Cinnarizine may be administered to a patient in a total daily dosage of between about 75 to about 150 mg.

Nimodipine may be administered to a patient in a total daily dosage of between about 60 to about 120 mg.

- 15 -

Donepezil hydrochloride may be administered to a patient in a total daily dosage of between about 5 mg and 10 mg.

Rivastigmine may be administered to a patient in a total daily dosage of between about 2 and about 20 mg, e.g. about 4 and about 18 mg, e.g. about 6 and about 12 mg.

Galantamine may be administered to a patient in a total daily dosage of between about 12 and 24 mg, e.g. 12 mg twice daily.

Dihydroergotoxin may be administered in the form of its methansulfonate to a patient in a total daily dosage of between about 4 mg and 10 mg, e.g. about 8 mg.

Nicergoline may be administered in the form of its tartrate by intramuscular injection to a patient in a total daily dosage of between about 4 mg and 8 mg.

Piracetam may be administered to a patient in a total daily dosage of between about 1200 and 5000 mg, e.g. 4800 mg/day.

Pentifyllin may be administered to a patient in a total daily dosage of between about 400 and 800 mg.

Pyritinol may be administered in the form of its hydrochloride to a patient in a total daily dosage of about 600 mg.

Vinpocetin may be administered to a patient in a total daily dosage of between about 10 and 15 mg.

Memantine may be administered to a patient in the form of memantine hydrochloride in a total daily dosage of about 20 mg.

The invention also provides a container containing the composition, vaccine or combination of the invention. The container may be made of glass or a plastic. The container may have a sterile access port. Suitable containers included within the scope of the invention include bottles, vials, syringes and test tubes.

General

The term “comprising” means “including” as well as “consisting” e.g. a composition “comprising” X may consist exclusively of X or may include something additional e.g. X + Y.

The term “about” in relation to a numerical value x means, for example, x+10%.

The invention having been fully described, it is further illustrated by the following examples and claims, which are illustrative and are not meant to be further limiting. Those skilled in the art will recognize or be able to ascertain using no more than routine experimentation, numerous equivalents to the specific procedures described herein. Such equivalents are within the scope of the present invention and claims.

EXAMPLES**Example 1: Intramuscular injections of a composition containing the Construct of the invention and Aluminium hydroxide (Al(OH)₃) or MF59 to rabbits.**

Six groups of rabbits consisting of 9 females/group are treated by intramuscular injection in the hindlimb on Day 1 (upper part of the thigh muscle, right hindlimb), Day 14 (upper part of the thigh muscle, left hindlimb) and Day 28 (lower part of the thigh muscle, right hindlimb). Group 1, 2 and 3 are treated with 150 µg Construct of the invention mixed with 0.050 mg Al(OH)₃ (Group 1), 0.150 mg Al(OH)₃ (Group 2) or 0.450 mg Al(OH)₃ (Group 3). Groups 4, 5 and 6 are treated with 150 µg Construct of the invention mixed with 0.125mL MF59 (Group 4), 0.25mL MF59 (Group 5) or 0.5mL MF59 (Group 6). The volumes of MF59 comprised 5, 10.0 or 20.0 mg Squalene, respectively, which is the active principle in MF59. The animals are necropsied 14 days after the last administration (Day 42).

The following parameters are evaluated: mortality/viability (twice daily), clinical signs (daily) including skin reactions at the intramuscular sites of injection (approximately 24 and 48 hours after dosing), body weights (weekly), food consumption (twice weekly), haematology and clinical biochemistry (once during pre-treatment and on Day 42), macroscopic examination at termination, organ weights, and histopathology of the injection sites. Blood samples for serological analysis are taken (once during pre-treatment and on Days 20, 26, 34, 39 and

- 17 -

42). In addition, samples of plasma (once during pre-treatment and on Day 42) and cerebrospinal fluid (at necropsy on Day 42) are collected.

No mortality, nor any toxicologically relevant changes in clinical signs, skin observations, body weight (gain), (relative) food consumption, haematological and clinical biochemistry parameters, and necropsy findings has been noted.

An immunogenic response is noted in all treated animals. For all groups, maximal mean concentrations of anti-Abeta and anti-Q-beta (response to carrier) IgG has been reached on study Day 34, i.e. six days after the third injection, and decreased on Days 39 and 42. The anti-Abeta IgG production in Groups 1 to 5, but not including Group 6, exhibits a marked inter-animal variability. The anti-Qbeta immune response shows less inter-animal variability than the anti-Abeta immune response. The animals that either do not respond or weakly respond to Abeta, conversely respond well to Qbeta. For both adjuvants tested (i.e. $\text{Al}(\text{OH})_3$ or MF59) the maximum mean anti-Abeta IgG concentrations increases between the first and second dose.

For the rabbits treated with the Construct of the invention plus Aluminium hydroxide, the response consists mainly of a dose dependent increase in incidence and severity of the macrophage response with some lymphocytic inflammation. The response resolves over time, returning to background levels following the earliest injection (Day 1 injection).

For the rabbits treated with the Construct of the invention plus MF59 (Groups 4, 5 and 6), there is an increased incidence in inflammatory reactions in a dose (but not time) dependent manner but no increase in the severity of the observations is noted.

This study shows that in female Albino New Zealand White rabbits, three intramuscular injections of the Construct of the invention in combination with Aluminium hydroxide or MF59 were well tolerated. In all groups, maximal mean concentrations of anti-Abeta and anti-Q-beta IgG concentrations are reached on Day 34 of the treatment phase, i.e. six days after the third injection, and decrease on Days 39 and 42. In comparison to the Construct of the invention/ $\text{Al}(\text{OH})_3$ -treated groups treated with the Construct of the invention and $\text{Al}(\text{OH})_3$, co-administration of the Construct of the invention and MF59 results in a slightly higher

- 18 -

immunogenic response for both anti-Abeta and anti-Qbeta IgG. The high dose of either adjuvant does not provide any advantage over the respective intermediate dose.

Example 2: Intramuscular injections of a composition containing the Construct of the invention and Aluminium hydroxide (Al(OH)₃) or MF59 to monkeys.

The objective of the study is immunization with the Construct of the invention alone or in combination with aluminium hydroxide or MF59, to old female cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) over at least 26 weeks. The animals are dosed on study days: 1, 15, 43, and 140.

The following investigations respectively samplings are performed: mortality, clinical observations (incl. post dose observations of the injection sites), body weights, neurological assessment, neurobehavioral observations, serology (antibody Abeta and Qbeta titer determination), PBMC collection for T-cell stimulation, proteomics and metabolomic (results - proteomics and metabolomic - reported separately), hematology, clinical chemistry and urine analysis, weighing and histological processing of selected organs/tissues, microscopic observations (including IHC and silver staining of brain regions for amyloid plaque determination and CSF analysis).

The following dose levels are selected:

Table 1: Selected dose levels

Group number	adjuvant	Group description	Dose volume (mL/per animal)	Dose level (µg/injection)	Animals/group		Necropsy after 28 weeks
					Males	Females	
1	s.c	Low 1	0.150	150	None	5	5
2	s.c	High 1	0.400	400	None	5	5
3	aluminium hydroxide, s.c	High 1	0.550*	400	None	5	5
4	MF59 i.m.	High 1	0.800	400	None	5	5

* rounded from 0.548 mL/per animal; s.c.: subcutaneously; i.m.: intramuscular

- 19 -

No test item-related deaths or test item-related findings are observed in any of the evaluated parameters during the conduct of the study. There is no macroscopic or histopathological evidence of target organ toxicity due to test substance administration.

Findings at necropsy are consistent with the expected spectrum of background pathology in cynomolgus monkeys. There are no unusual macroscopic findings suggestive of target organ toxicity.

Histopathological findings are generally consistent with the expected background pathology in aged female cynomolgus monkeys. Subcutaneous or intramuscular administration of Construct of the invention with and without the adjuvants aluminium hydroxide and MF59 is well tolerated at dose levels of 150 or 400 µg/day on days 1, 15, 43, and 140 of the study to female geriatric cynomolgus monkeys and gives no indication of systemic test item toxicity. No treatment or dose level-related effects are observed during the conduct of the study.

Example 3: 26-week subcutaneous and intramuscular injection in cynomolgus monkey

The study is conducted with the Construct of the invention in combination with adjuvants, and the application of seven clinical immunizations via the subcutaneous (s.c.) and intramuscular (i.m.) route for using Al(OH)₃ and the i.m. route for MF59.

The following investigations are performed: concentration verification, clinical observations, body weights, neurological examinations, neurobehavioral observations, ophthalmic examinations, electrocardiography, blood pressure, serology (analysis of anti Abeta/Qbeta specific IgGs), PBMC collection for T cell stimulation and ELISPOT analysis, A beta analysis, hematology, clinical chemistry, urine analysis, immunoglobulin determinations, CSF sampling, organ weights, macroscopic examination at necropsy, and histopathology. The following dose levels are selected:

Table 2: Selected dose levels

Group number	adjuvant	Group description	Injection volume (mL/per animal)	Dose level ($\mu\text{g}/\text{injection}$)	Animals/group	
					Males	Females
1	s.c.	Al(OH) ₃	0.77	0	3	3
2	i.m.	Al(OH) ₃	0.77	0	3	3
3	i.m.	MF59	1.2	0	3	3
4	s.c.	Construct/ Al(OH) ₃	0.77	600	4	4
5	i.m.	Construct/ Al(OH) ₃	0.77	600	4	4
6	i.m.	Construct/ MF59	1.2	600	4	4

The results of this study can be summarized as follows:

Animal 24965F of group 5 is killed moribund on day 91 of the study, due to diarrhea and severe body weight loss. Hematological evaluation on day 91 shows a slightly reduced hematocrit value and slightly increased monocytes. Clinical chemistry shows moderately increased blood urea and unbalanced electrolytes as well as reduced total protein, albumin, and globulin. Key findings of this markedly emaciated animal at necropsy are abnormal semifluid contents of the large intestine associated with red mucosal discolouration in cecum and colon.

Histopathologically, slight (colon) and moderate (cecum) crypt microabscesses are identified as related to the semifluid contents of the large intestine. This is accompanied by moderate villous atrophy of the ileum. A number of other findings indicate the impaired condition of the animal with reduced food intake over a prolonged duration. Since these findings are observed in only one animal, they are considered to be incidental and are not related to treatment with the test item/ aluminium hydroxide combination.

After subcutaneous injection, severe changes including swelling and erythema are seen at the injection sites in animals that are administered the Construct of the invention (600 $\mu\text{g}/\text{injection}$) combined with Al(OH)₃ (group 4). Similar findings, but less severe are seen in the control group (group 1) where only Al(OH)₃ is given. Swelling and erythema are also

- 21 -

seen after intramuscular administration of Construct of the invention (600 µg/injection) combined with Al(OH)₃(group 5), but also with less severity.

No other findings are observed during the in-life phase that could be related to the Construct of the invention or the adjuvants MF59 or Al(OH)₃ or any combinations.

All animals demonstrate Abeta and Qbeta IgG antibody responses after treatment with the Construct of the invention. No Abeta antibody titers are observed in control groups, with one exception (group 3, animal 24886, day 152: 9.3 units). Qbeta antibody titers in the control groups are in most cases below the limit of quantification. However, in 12 samples out of 252, values above LLOQ are measured (6 in group 1; 1 in group 2; 5 in group 3). In groups 4 and 5, Qbeta titers are measured in 4 out of 16 predose samples (2 in group 4; 2 in group 5). The range of these Qbeta values (from control groups 1 to 3 or from predose samples (groups 4 to 6) is very low (range: 1.0 to 3.4 units) compared to the values observed after treatment with the Construct of the invention in groups 4, 5, and 6 (all animals had at least one post-dose Qbeta titer value superior or equal to 841.7 units). In general a strong increase in antibody titers is observed after the third injection and the following injections: Abeta and Qbeta IgG profiles are very similar in all groups treated with the Construct of the invention. Addition of aluminium hydroxide induces slightly higher Abeta titers than addition of MF59. The effect is more pronounced when Qbeta titers are considered. Mode of administration of the Construct of the invention + aluminium hydroxide (s.c. or i.m.) has very little impact on Abeta and Qbeta immune response. While the ELISPOT assay detects a induced expansion of Qbeta specific T cells, the data show the absence of Abeta specific T cell expansion.

Changes seen histopathologically at the injection sites of groups 1, 2, 4, and 5 (receiving Al(OH)₃ or Construct of the invention /Al(OH)₃ combination) included histiocytosis and subacute inflammation of varying severity. Colliquative necrosis is seen in the centers of larger histiocyte accumulations in groups 4 and 5 (Construct of the invention /Al(OH)₃ combination s.c. and i.m., respectively). Clusters of histiocytes of similar appearance occur in the draining lymph nodes (axillary in group 4, inguinal in group 5) in single animals of groups 4 and 5. At the injection sites of group 6 (Construct of the invention /MF59) minimal to moderate subacute inflammation in 3 males and minimal and slight subacute inflammation in three females are observed.

- 22 -

In conclusion, subcutaneous and intramuscular administration of the test item (Construct of the invention) in combination with $\text{Al}(\text{OH})_3$ leads to local swelling and erythema. Histopathologically, histiocytosis and subacute inflammation as well as colliquative necrosis and clusters of histiocytes in the draining lymph nodes are observed.

Administration of the adjuvant $\text{Al}(\text{OH})_3$ also leads to swelling, erythema, histiocytosis and subacute inflammation at the injection sites, but at less severity. Therefore, it can be concluded that the test item contributes to these findings if it is administered in combination with $\text{Al}(\text{OH})_3$.

Administration of the test item in combination with MF59 was associated with only subacute inflammation which was not seen in the corresponding control group (group 3).

Example 4: A 90-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with Alzheimer's Disease with repeated intramuscular injections of the Construct of the invention

Patients are below 85 years of age (inclusive), with mild AD as confirmed by a Mini-Mental State Examination (MMSE) score of 20 to 26 (both inclusive). Patients are untreated or on stable dose of cholinesterase inhibitor or memantine over the last 4 weeks prior to clinical assessments. They are randomized to receive repeated intra-muscular injections of the adjuvanted Construct of the invention or placebo. A first pool of patients receive repeated intra-muscular injections of 150 µg Construct of the invention plus either 150µg Aluminium hydroxide, 50 µg aluminium hydroxide, 250 µl MF59, or 125 µl MF59. A second pool of patients receive repeated intra-muscular injections of 450 µg Construct of the invention plus either 150µg aluminium hydroxide, 450 µg aluminium hydroxide, 125 µl MF59, or 250 µl MF59. A third pool of patients receive repeated intra-muscular injections of placebo containing either 150µg aluminium hydroxide, 450 µg aluminium hydroxide, 125 µl MF59, or 250µl MF59.

The dosings are given at weeks 0, 6, 12 and then at weeks 24, 36, 48 and 60.

- 23 -

Aluminium hydroxide is manufactured by diluting the bulk suspension (15g/L $\text{Al}(\text{OH})_3$) with a NaCl solution. The final composition of the suspension is 2.7 mg/ml $\text{Al}(\text{OH})_3$, 9 mg/ml NaCl pH 5.9 (pH 5.5-7.5). The homogeneous suspension is filled into 2 ml vials, sealed with rubber stoppers, autoclaved for sterility and stored at 2°C-8°C.

In case of MF59, the bulk material is aseptically filled in 3ml vials, sealed with stoppers and stored at 2°C-8°C protected from light.

The Construct of the invention is mixed with the adjuvant prior to administration.

Safety assessments include general physical examinations, neurological examinations, 12-lead electrocardiograms (ECGs), vital signs, standard clinical laboratory evaluations (hematology, blood chemistry, urine analysis), special immunological laboratory evaluations in blood and cerebrospinal fluid (CSF), cerebral magnetic resonance imagings (MRIs), as well as adverse event and serious adverse event monitoring.

$\text{A}\beta$ -antibody response is measured by determination of the $\text{A}\beta$ -antibody titer (IgG and IgM) in serum and CSF using ELISA methods. The *ex vivo* $\text{A}\beta$ -antibody binding properties in serum and CSF is explored by immunological methods on human and β -amyloid precursor protein (APP) transgenic mouse brain tissue. The VLP-antibody titer response in serum is measured to investigate the immune response to the carrier compound in relation to the immune response to $\text{A}\beta$.

Exploratory pharmacodynamic assessments include the following assessments: 1) determination of disease related markers in CSF ($\text{A}\beta$ peptides and its isoforms, tau protein and its isoforms, phospho-tau) and plasma ($\text{A}\beta$ peptides and isoforms); 2) volumetric MRIs, and 3) Alzheimers disease Assessment Scale (ADAS)-cognitive subscale, mini-mental state examination (MMSE), clinical dementia rating (CDR) and Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living (ADCS-ADL).

Responders are defined as those patients who show a significant increase of $\text{A}\beta$ -specific antibody titers above baseline. $\text{A}\beta$ -specific antibody titers are defined as titers above lower limit of quantification (LLOQ) in a validated enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) assay detecting specific antibodies relative to a standard serum as calibrator.

Claims

1. A composition comprising i) a construct comprising the A β 1-6 peptide bound to a virus-like particle and ii) a pharmaceutically acceptable adjuvant.
2. A composition according to claim 1, comprising between 5 to 600 μ g of the construct comprising the A β 1-6 peptide.
3. A composition according to claim 1 or claim 2, comprising 150 μ g or 450 μ g of the construct comprising the A β 1-6 peptide.
4. A composition according to any previous claim, wherein the construct comprising the A β 1-6 peptide is in aqueous solution.
5. A composition according to any previous claim wherein the construct comprising the A β 1-6 peptide consists of a virus-like particle (VLP) structure chemically coupled to the A β 1-6 peptide.
6. A composition according to claim 5, wherein the VLP is from the RNA bacteriophage Q β , the A β 1-6 peptide is fused at its C-terminus to the spacer GGC, and wherein the VLP is chemically coupled to said A β 1-6 peptide with a bivalent linker.
7. A vaccine comprising the composition of any of the preceding claims.
8. A vaccine of claim 7 wherein the adjuvant is an aluminium salt or MF59.
9. The vaccine according to claim 8, wherein the aluminium salt is Al(OH)₃.
10. The vaccine according to claim 8, wherein the vaccine composition comprises about 100 μ l to about 500 μ l MF59 per dose.
11. The vaccine according to claim 10, wherein the vaccine composition comprises about 125 μ l or about 250 μ l MF59 per dose.

- 25 -

12. The vaccine according to claim 8 or claim 9, wherein the vaccine composition comprises about 50µg to about 850µg aluminium salt per dose.
13. The vaccine according to claim 12, wherein the vaccine composition comprises about 50µg, about 150µg, about 450µg, about 600µg or about 850µg aluminium salt per dose.
14. A vaccine according to any of claims 7-9 comprising, per dose:
 - (i) about 150µg of the construct comprising the Aβ1-6 peptide and about 150µg aluminium salt;
 - (ii) about 450µg of the construct comprising the Aβ1-6 peptide and about 150µg aluminium salt;
 - (iii) about 450µg of the construct comprising the Aβ1-6 peptide and about 450µg aluminium salt;
 - (iv) about 450µg of the construct comprising the Aβ1-6 peptide and about 600µg aluminium salt;
 - (v) about 450µg of the construct comprising the Aβ1-6 peptide and about 800µg aluminium salt;
 - (vi) about 600µg of the construct comprising the Aβ1-6 peptide and about 600µg aluminium salt;
 - (vii) about 600µg of the construct comprising the Aβ1-6 peptide and about 800µg aluminium salt;
 - (viii) about 150µg of the construct comprising the Aβ1-6 peptide and about 250µl MF59;
 - (ix) about 450µg of the construct comprising the Aβ1-6 peptide and about 125µl MF59; or
 - (x) about 450µg of the construct comprising the Aβ1-6 peptide and about 250µl MF59.
15. A combination comprising a composition according to any one of claims 1-6, or a vaccine according to any one of claims 7-14, and at least one agent selected from the list of nootropic agents, memantine, antidepressant agents, antipsychotic agents, antidiabetic agents, antioxidative agents, anti-inflammatory agents, lipid-lowering

- 26 -

agents, hormone substitution agents, amyloid lowering agents, aggregation inhibitors, chelators, and immunomodulatory agents.

16. A composition according to any one of claims 1-6, a vaccine according to any one of claims 7-14 or a combination according to claim 15, for use in therapy.
17. A composition according to any one of claims 1-6, a vaccine according to any one of claims 7-14 or a combination according to claim 15 for use in the treatment and/or prevention of dementia, Alzheimer's disease, dementia associated with Alzheimer's disease or disorders related thereto.
18. Use of a composition according to any one of claims 1-6, a vaccine according to any one of claims 7-14, or a combination according to claim 15, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prevention of dementia, Alzheimer's disease, dementia associated with Alzheimer's disease or disorders related thereto.
19. Use of a composition according to any one of claims 1-6, or a vaccine according to any one of claims 7-14, or a combination according to claim 15, for the manufacture of a medicament for the treatment of subjects at risk of developing dementia, Alzheimer's Disease, dementia associated with Alzheimer's disease or disorders related thereto.
20. The use according to any one of claims 16-19, wherein the composition, vaccine or combination is administered at intervals of about 6 to about 12 weeks.
21. The use according to any one of claims 16-19, wherein the composition, vaccine or combination is administered twice or more at intervals of about 6 weeks and then twice or more at intervals of about 12 weeks.
22. A composition comprising an A β 1-6 peptide for use in treating dementia, Alzheimer's Disease, dementia associated with Alzheimer's Disease or conditions related thereto, wherein the composition is administered twice or more at intervals of about 6 weeks and then twice or more at intervals of about 12 weeks.

- 27 -

23. A commercial package comprising: (a) the construct of the invention, (b) an adjuvant, and (c) instructions for use.
24. A bottle, vial, syringe or test tube containing a composition according to any one of claims 1-6, a vaccine according to any one of claims 7-14, or a combination according to claim 15.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/054735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K47/48 A61P25/28 A61K39/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/016282 A1 (CYTOS BIOTECHNOLOGY AG [CH]; NOVARTIS PHARMA AG [CH]; BACHMANN MARTIN) 26 February 2004 (2004-02-26) cited in the application	1,2,4-9, 16-24
Y	page 14, line 27 - page 15, line 24 examples 13-22	3,15
Y	----- WO 2006/048295 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; GRAF ANA [CH]; STAUFENBIE) 11 May 2006 (2006-05-11) page 2, paragraph 5 - page 3, paragraph 1 page 3, paragraph 6 - page 4, paragraph 1 page 4, paragraph 3 page 5, paragraph 5 examples 1-6 ----- -/-	3,15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 May 2011

Date of mailing of the international search report

22/06/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Monami, Amélie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/054735

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KIM ET AL: "Enhancing Th2 immune responses against amyloid protein by a DNA prime-adenovirus boost regimen for Alzheimer's disease", IMMUNOLOGY LETTERS, ELSEVIER BV, NL LNKD- DOI:10.1016/J.IMLET.2007.06.006, vol. 112, no. 1, 29 August 2007 (2007-08-29), pages 30-38, XP022218588, ISSN: 0165-2478 abstract page 31, column 1, paragraph 2 page 32, column 1, paragraph 5 -----	1-24
A	CHACKERIAN B ET AL: "Virus and virus-like particle-based immunogens for Alzheimer's disease induce antibody responses against amyloid-beta without concomitant T cell responses", VACCINE, ELSEVIER LTD, GB LNKD- DOI:10.1016/J.VACCINE.2006.05.059, vol. 24, no. 37-39, 11 September 2006 (2006-09-11), pages 6321-6331, XP025151671, ISSN: 0264-410X [retrieved on 2006-09-11] abstract page 6322, column 2, paragraph 4 - page 6323, column 1, paragraph 3 -----	1-24
A	ZAMORA EDUARDO ET AL: "Papillomavirus-like particles are an effective platform for amyloid-beta immunization in rabbits and transgenic mice", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 177, no. 4, 1 August 2006 (2006-08-01), pages 2662-2670, XP002462165, ISSN: 0022-1767 abstract page 2663, column 1, paragraph 3 page 2663, column 1, paragraph 6 - column 2, paragraph 2 ----- -/--	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/054735

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PEEK L J ET AL: "Nanotechnology in vaccine delivery", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.ADDR.2007.05.017, vol. 60, no. 8, 22 May 2008 (2008-05-22), pages 915-928, XP022624679, ISSN: 0169-409X [retrieved on 2008-02-07] abstract page 917, column 2, paragraph 5 - page 918, column 2, paragraph 5 -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/054735

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004016282	A1	26-02-2004	AT 506964 T 15-05-2011
		AU 2003250110 A1 03-03-2004	
		BR 0312792 A 03-05-2005	
		CA 2492930 A1 26-02-2004	
		CN 1674934 A 28-09-2005	
		CN 101711865 A 26-05-2010	
		EC SP055551 A 18-04-2005	
		EP 1524994 A1 27-04-2005	
		JP 4644488 B2 02-03-2011	
		JP 2005539025 T 22-12-2005	
		KR 20050027249 A 18-03-2005	
		KR 20100125480 A 30-11-2010	
		MX PA05000819 A 29-08-2005	
		NZ 537688 A 26-01-2007	

WO 2006048295	A1	11-05-2006	AR 054092 A1 06-06-2007
		AU 2005300692 A1 11-05-2006	
		AU 2010200410 A1 25-02-2010	
		BR PI0517682 A 14-10-2008	
		CA 2581300 A1 11-05-2006	
		CN 101048174 A 03-10-2007	
		EC SP077415 A 30-05-2007	
		EP 1812050 A1 01-08-2007	
		EP 2286830 A2 23-02-2011	
		IL 182692 A 30-12-2010	
		JP 2008515954 T 15-05-2008	
		KR 20070073882 A 10-07-2007	
		PE 10472006 A1 07-11-2006	
		US 2009060899 A1 05-03-2009	
		US 2011086036 A1 14-04-2011	
		ZA 200702369 A 25-09-2008	

COMPOSICION QUE COMPRENDE EL PEPTIDO AMILOIDE BETA 1-6
ACOPLADO A UNA PARTICULA SIMILAR A VIRUS Y UN AUXILIAR

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a composiciones novedosas y a vacunas que contienen i) una construcción que comprende el péptido A β 1-6, y ii) un adyuvante farmacéuticamente aceptable (posteriormente en la presente, la Composición de la Invención), y al uso de estas composiciones para el tratamiento de los pacientes que
10 padezcan de la enfermedad de Alzheimer (AD), en particular en una etapa temprana de la enfermedad.

Antecedentes de la técnica

 Cuando menos 15 millones de personas son afectadas por la
15 enfermedad de Alzheimer en todo el mundo. Esta enfermedad se caracteriza por un deterioro progresivo en la capacidad de los pacientes para funcionar en la vida diaria. La muerte se presenta en la mayoría de los pacientes dentro de 5 a 10 años del diagnóstico.

 Se ha acumulado considerable evidencia que sugiere que el
20 péptido β -amiloide – el principal componente de las placas amiloides seniles – tiene una función causal en la enfermedad de Alzheimer (AD). La terapia modificadora de la enfermedad de éxito para la enfermedad de Alzheimer (AD) es probablemente incluir productos que afecten al depósito de β -amiloide en el cerebro. Los anticuerpos
25 específicos de A β , activamente generados por el sistema inmunitario

o pasivamente administrados, reducen consistentemente la carga de placa en diferentes modelos de ratones transgénicos para la Aβ-amiloidosis. Un primer intento clínico por estimular al sistema inmunitario de los pacientes de enfermedad de Alzheimer (AD) para

5 generar el anticuerpo de Aβ, sin embargo, se tuvo que suspender debido a los efectos secundarios inaceptables (meningoencefalitis en el 6 por ciento de los pacientes tratados, Ogogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, Jouanny P, Dubois B, Eisner L, Flitman S, Michel BF, Boada M, Frank F, Hock C (2003)

10 Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Aβ42 immunization. *Neurology*; 61: 46-54). Posteriormente se concluyó que, en este estudio, se promovían las células-T autoinmunes que reaccionaban con el Aβ, probablemente debido a la activación de los linfocitos T_H1. La respuesta de T_H1 fue

15 probablemente un resultado del adyuvante utilizado (QS-21) combinado con los epítopos de células-T en el AN1792 (Lemere y Masliah, 2010, *Nat. Rev. Neurol.* 6(2): 108-120). Por consiguiente, se necesita una elección cuidadosa del inmunógeno y el adyuvante para evitar estas peligrosas reacciones, mientras que se provoque una

20 respuesta inmunitaria útil.

Descripción de la invención

De una manera sorprendente, se observan menos reacciones inmunitarias adversas y una menor incidencia de microhemorragias

25 con las construcciones que contienen el péptido Aβ1-6. En particular,

no se observa ninguna reacción inmunitaria adversa ni una mayor incidencia de microhemorragias con las construcciones que consisten en una partícula tipo virus (VLP) químicamente acoplada al péptido A β 1-6.

5 De una manera sorprendente, se encontró que las construcciones que contienen el péptido A β 1-6 se pueden combinar convenientemente con un adyuvante, cuando se administran a seres humanos que padezcan de demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada con enfermedad de Alzheimer, o condiciones
10 relacionadas con la misma.

De una manera inesperada, se ha encontrado que la administración de un adyuvante junto con una construcción que contiene el péptido A β 1-6, se puede hacer sin inducir una respuesta pro-inflamatoria, aunque aumente la respuesta del anticuerpo a esa
15 construcción. Esto es en particular importante en los pacientes ancianos.

Como se define en la presente, “composición de la invención” se refiere a las composiciones que comprenden: i) una construcción que comprende el péptido A β 1-6, y ii) un adyuvante
20 farmacéuticamente aceptable. La composición de la invención puede comprender además un vehículo farmacéutico aceptable.

De acuerdo con la invención, el péptido A β 1-6 se enlaza a una partícula de núcleo que tiene una estructura con una organización repetitiva inherente, por ejemplo, una partícula tipo virus auto-
25 ensamblada (VLP). Esta partícula tipo virus (VLP) puede consistir en

proteínas de cápside de un bacteriófago de RNA, por ejemplo, proteínas de cápside del bacteriófago de RNA Q β .

El fragmento A β 1-6, y la construcción que contiene estos fragmentos, como se emplean en la presente invención, son conocidos como tales. La Publicación Internacional Número WO 04/016282 de Cytos y Novartis, describe construcciones que comprenden una partícula tipo virus (VLP), la cual comprende proteínas recombinantes de un bacteriófago, tal como Q β , un enlazador, y A β 1-6, formando todos juntos un arreglo de antígeno ordenado y repetitivo.

La construcción empleada en la presente invención, se puede preparar y purificar como se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO 04/016282, en especial en el Ejemplo 13, incorporándose el contenido de la misma como referencia en la presente solicitud de patente.

De acuerdo con la invención, la estructura de la partícula tipo virus (VLP) se puede acoplar químicamente con un enlazador bivalente al péptido A β 1-6. Este enlazador bivalente puede ser como se describe en la Publicación Internacional Número WO 04/016282, página 53, primer párrafo, incorporándose el contenido de la misma como referencia.

En una modalidad, el enlazador bivalente es un reticulante hetero-bifuncional que contiene un grupo funcional que puede reaccionar con la partícula tipo virus o cuando menos con una sub-unidad de la partícula tipo virus, por ejemplo, el grupo amino de la

cadena lateral de un residuo de lisina de la misma. El enlazador bivalente puede contener un grupo funcional adicional capaz de reaccionar con el péptido A β 1-6 o con un residuo de cisteína fusionado con este péptido A β 1-6.

5 De acuerdo con la invención, el reticulante hetero-bifuncional se puede seleccionar a partir de SMPH, Sulfo-MBS, Sulfo-EMCS, Sulfo-GMBS, Sulfo-SIAB, Sulfo-SMPB, Sulfo-SMCC, SVSB, SIA, por ejemplo, SPDP o Sulfo-LC-SPDP.

En las modalidades preferidas de la invención, los péptidos
10 A β 1-6 adecuados para generar las composiciones de la invención se modifican con un enlazador de aminoácidos, por ejemplo, un espaciador de aminoácidos, para enlazarse a una partícula tipo virus (VLP). Los péptidos A β 1-6 incluyen, pero no se limitan a, A β 1-6 fusionado C-terminalmente con el espaciador GGC. Los enlazadores
15 de aminoácidos, por ejemplo, los espaciadores de aminoácidos, adecuados para la fusión al término N de los fragmentos de A β 1-6 incluyen, pero no se limitan a, las secuencias CGG y CGHGNKS. Los enlazadores adecuados para la fusión al término C de A β 1-6 incluyen, pero no se limitan a, la secuencia GGC. En una modalidad,
20 cuando un enlazador se fusiona con el término C del fragmento de A β 1-6, la cisteína C-terminal es amidada, lo cual es indicado por el “-CONH₂” C-terminal, y el término N del péptido queda libre, lo cual es indicado por “NH₂-”. En una modalidad específica, el enlazador de aminoácidos, por ejemplo, un espaciador de aminoácidos, que
25 contiene un residuo de cisteína como segundo sitio de unión, se

fusiona con el término C del péptido A β 1-6.

En una modalidad, la construcción que comprende el péptido A β 1-6 consiste en una partícula tipo virus (VLP) del bacteriófago de RNA Q β químicamente acoplado al péptido A β 1-6 con un enlazador bivalente, y en donde el péptido A β 1-6 se modifica con un espaciador de aminoácidos.

En otra modalidad específica, la construcción que comprende el péptido A β 1-6 consiste en una partícula tipo virus (VLP) del bacteriófago de RNA Q β , un péptido A β 1-6 fusionado en su término C con el espaciador GGC, en donde la partícula tipo virus (VLP) se acopla químicamente al péptido A β 1-6 con un enlazador bivalente; anteriormente en la presente definida como la “Construcción de la Invención”.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición de vacuna que comprende: i) una construcción que comprende un péptido A β 1-6, y ii) un adyuvante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, la cual comprende la construcción de la invención y un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona métodos terapéuticos. Por consiguiente, la invención proporciona una composición de la invención o una vacuna de la invención para utilizarse en terapia. En otro aspecto, la presente invención proporciona un método de inmunización, el cual comprende administrar la composición de la invención, o la vacuna de la invención, a un animal, por ejemplo, a un ser humano.

Adyuvantes

Como se define en la presente, el término “adyuvante” se refiere a un agente que, cuando se administra en conjunto (por ejemplo, en combinación) con la construcción que comprende el péptido Aβ1-6 de la invención, mejora la respuesta inmunitaria a esa construcción. El adyuvante puede aumentar la respuesta inmunitaria mediante cualquiera de varios mecanismos, tales como reclutamiento de linfocitos, estimulación de células B y/o T, y/o estimulación de macrófagos.

De acuerdo con la invención, los adyuvantes pueden ser, pero no se limitan a, adyuvantes orgánicos, inorgánicos, basados en aceite, o virosomas.

Los adyuvantes inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, adyuvantes minerales, por ejemplo, sales de aluminio o de calcio, tales como fosfato de aluminio, hidróxido de aluminio (también referido como $\text{Al}(\text{OH})_3$ en la presente), sulfato de potasio y aluminio (también referido como alum), y fosfato de calcio. Estos adyuvantes se pueden utilizar con o sin otros adyuvantes, por ejemplo, como se mencionan en seguida.

Los adyuvantes orgánicos incluyen, pero no se limitan a, escualeno.

Los ejemplos adicionales de los adyuvantes de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a, MPL (Monofosforilo-Lípido A), AS03 (desarrollado por GSK, Prepandrix), AS04 (desarrollado por GSK; Combinación de MPL e hidróxido de aluminio; Fendrix;

Cervarix), QS21 (Extracto de planta purificado con saponina a partir del árbol de corteza de jabón (*Quillaia saponaria*) que contiene glucósido de triterpeno), AS01 (desarrollado por GSK; liposomas; QS21 y MPL), AS02 (desarrollado por GSK; QS21 y MPL), LT
5 (enterotoxina lábil al calor a partir de *E.coli*), CpG (oligonucleótidos que contienen secuencias CpG no metiladas), y MF59[®] (de Novartis). MF59 es una emulsión de aceite en agua en sub-micras de compuestos de escualeno, mono-oleato de sorbitán y tri-oleato de sorbitán de polioxietileno.

10 Los adyuvantes particularmente adecuados para la invención son, por ejemplo, adyuvantes minerales o adyuvantes que contienen escualeno, por ejemplo, emulsión de escualeno, por ejemplo, MF59. En una modalidad, la composición de la invención comprende la construcción de la invención y cualquiera de: (i) MF59 o (ii) una sal
15 de aluminio (tal como hidróxido de aluminio).

La elección del adyuvante depende de la eficiencia del adyuvante para promover la respuesta inmunitaria, la estabilidad de la composición que contiene el adyuvante, por ejemplo, la vacuna que contiene el adyuvante, la vía de administración, el régimen de
20 dosificación, la especie que se vaya a vacunar.

Se pueden combinar dos o más adyuvantes. Por ejemplo, las sales de aluminio se pueden combinar con MPL, QS21, y/o MF59.

De acuerdo con la invención, se pueden administrar de aproximadamente 5 a 600 microgramos de la construcción que
25 comprende el péptido Aß1-6, por ejemplo, la construcción de la

invención, a los pacientes humanos, por ejemplo, de aproximadamente 5 a 550 microgramos, de aproximadamente 50 a 500 microgramos, de aproximadamente 100 a 500 microgramos, por ejemplo, de aproximadamente 75 a 300 microgramos, por ejemplo, de aproximadamente 50 a 150 microgramos, por ejemplo, de aproximadamente 15 a 125 microgramos, por ejemplo, de aproximadamente 25 a 100 microgramos, por ejemplo, aproximadamente 50 microgramos, 75 microgramos 100 microgramos, 150 microgramos, 200 microgramos, 300 microgramos, 400 microgramos ó 450 microgramos. Por consiguiente, la composición de la invención puede contener una de estas cantidades de la construcción de la invención por dosis. En una modalidad, la composición de la invención comprende aproximadamente 150 microgramos o aproximadamente 450 microgramos de la construcción de la invención por dosis.

En una modalidad específica, la composición de la invención comprende de aproximadamente 10 a 600 microlitros/dosis de adyuvante, por ejemplo, de aproximadamente 50 a 500 microlitros/dosis de adyuvante, por ejemplo, de aproximadamente 100 a 500 microlitros/dosis de adyuvante, por ejemplo, de aproximadamente 100 a 300 microlitros/dosis de adyuvante, por ejemplo, de aproximadamente 150 a 300 microlitros/dosis de adyuvante, por ejemplo, de aproximadamente 125 a 250 microlitros/dosis de adyuvante, por ejemplo, aproximadamente 125 microlitros/dosis, o, por ejemplo, aproximadamente 250 microlitros/

dosis o, por ejemplo, aproximadamente 500 microlitros/dosis de adyuvante. Estas cantidades son particularmente adecuadas para el MF59.

En una modalidad, la composición de la invención comprende:

- 5 i) de aproximadamente 100 a 300 microlitros/dosis de MF59, por ejemplo, aproximadamente 125 microlitros/dosis, aproximadamente 250 microlitros/dosis, o aproximadamente 500 microlitros/dosis de MF59, y ii) aproximadamente 150 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, por ejemplo, 150 microgramos de
- 10 la construcción de la invención. En una modalidad, la composición comprende: (i) aproximadamente 125 microlitros, o aproximadamente 250 microlitros de MF59, y (ii) aproximadamente 150 microgramos de la construcción de la invención por dosis.

En otra modalidad, la composición de la invención comprende:

- 15 i) de aproximadamente 100 a 500 microlitros/dosis de MF59, por ejemplo, aproximadamente 125 microlitros/dosis, 250 microlitros/dosis, 450 microlitros/dosis, o 500 microlitros/dosis de MF59, y ii) aproximadamente 450 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, por ejemplo, 450 microgramos de
- 20 la construcción de la invención. En una modalidad, la composición comprende: (i) aproximadamente 125 microlitros, o aproximadamente 250 microlitros de MF59, y (ii) aproximadamente 450 microgramos de la construcción de la invención por dosis.

En todavía otra modalidad, la composición de la invención

- 25 comprende: i) aproximadamente 125 ó 250 microlitros/dosis de

MF59, y ii) de aproximadamente 50 a 500 microgramos, de aproximadamente 100 a 500 microgramos, aproximadamente 150 microgramos, por ejemplo, aproximadamente 200 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, por ejemplo, 150
5 microgramos por dosis de la construcción de la invención.

En otra modalidad, el adyuvante se mezcla con la construcción que comprende el péptido A β 1-6, por ejemplo, con la construcción de la invención, en una proporción de aproximadamente 0.5:1 (volumen/volumen) a aproximadamente 4:1 (volumen/volumen), por
10 ejemplo, de aproximadamente 0.8:1 (volumen/volumen) a aproximadamente 3.5:1 (volumen/volumen), por ejemplo, de aproximadamente 1:1 (volumen/volumen) a aproximadamente 2:1 (volumen/volumen); por ejemplo, en una proporción de aproximadamente 1:1 (volumen/volumen).

15 En otra modalidad específica, la composición de la invención comprende de aproximadamente 10 a 900 microgramos/dosis de adyuvante, por ejemplo, de aproximadamente 50 a 850 microgramos/dosis de adyuvante, por ejemplo, de aproximadamente 100 a 800 microgramos/dosis de adyuvante, por ejemplo, de
20 aproximadamente 120 a 600 microgramos/dosis de adyuvante, por ejemplo, de aproximadamente 100 a 550 microgramos/dosis de adyuvante, por ejemplo, de aproximadamente 150 a 450 microgramos/dosis de adyuvante, por ejemplo, aproximadamente 50 microgramos/dosis, aproximadamente 100 microgramos/dosis,
25 aproximadamente 150 microgramos/dosis, o aproximadamente 450

microgramos/dosis de adyuvante. Estas cantidades son particularmente adecuadas para las sales de aluminio, por ejemplo, para alumbre o hidróxido de aluminio. La cantidad se basa en el peso del aluminio elemental en el caso del hidróxido de aluminio.

5 En una modalidad, la composición comprende: (i) aproximadamente 50 microgramos o aproximadamente 150 microgramos de hidróxido de aluminio, y (ii) 150 microgramos de la construcción de la invención por dosis. En una modalidad, la composición comprende: (i) aproximadamente 150 microgramos o
10 aproximadamente 450 microgramos de hidróxido de aluminio, y (ii) 450 microgramos de la construcción de la invención por dosis.

En una modalidad adicional, la composición comprende: (i) aproximadamente 600 microgramos o aproximadamente 850 microgramos de hidróxido de aluminio, y (ii) aproximadamente 450
15 microgramos de la construcción de la invención por dosis.

Si la respuesta del paciente es baja, entonces se puede utilizar una forma de dosificación todavía más alta. Por consiguiente, en una modalidad adicional, la composición comprende: (i) aproximadamente 600 microgramos o aproximadamente 850 microgramos de hidróxido
20 de aluminio, y (ii) aproximadamente 600 microgramos de la construcción de la invención por dosis.

Cuando se utilizan sales de aluminio como adyuvantes, las proporciones adecuadas del adyuvante a la construcción que comprende el péptido A β 1-6 incluyen, pero no se limitan a, 1/3, 1/2,
25 1/1, 2/1, 3/1, 5/1 ó 6/1 en peso por peso, basándose en el aluminio

elemental.

El adyuvante se puede administrar con la construcción que comprende el péptido A β 1-6 como una sola composición, o se puede administrar antes, concurrentemente con, o después de, la
5 administración de la construcción que comprende el péptido A β 1-6.

Formulación y administración

La composición de la invención se puede administrar mediante diferentes métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante
10 inyección, infusión, inhalación, administración oral, o otros métodos físicos adecuados. De una manera alternativa, las composiciones se pueden administrar intramuscularmente, intravenosamente, o subcutáneamente. En una modalidad específica, la composición de la invención se administra parenteralmente, por ejemplo, intra-
15 muscularmente o subcutáneamente, por ejemplo, intramuscularmente.

Las formulaciones que contienen la composición de la invención incluyen soluciones y suspensiones acuosas estériles, por ejemplo, solución salina fisiológica, o no acuosas. Los ejemplos de
20 los solventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se pueden utilizar portadores o vendajes oclusivos para aumentar la permeabilidad de la piel y mejorar la absorción del antígeno.

25 Para la administración parenteral, la construcción que contiene

el péptido A β 1-6 de acuerdo con la invención se puede administrar como dosificaciones inyectables de una solución o suspensión de la construcción mencionada en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéuticamente aceptable, el cual puede ser un líquido, tal como agua, un aceite, solución salina, glicerol, o etanol. Se pueden incluir componentes adicionales, tales como agentes humectantes o emulsionantes, tensoactivos, agentes reguladores del pH, y similares. Otros componentes pueden incluir petróleo, o aceites de origen animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de semilla de soya, y aceite mineral. Los glicoles, tales como propilenglicol y polietilenglicol, son vehículos particularmente adecuados, por ejemplo, para soluciones inyectables.

Una formulación adecuada para la administración de la composición de la invención, por ejemplo, para su administración subcutánea, es una solución acuosa que contiene suero regulado con fosfato (PBS) u otro regulador. Por ejemplo, la composición de la invención contiene entre aproximadamente 0.1 y 1 miligramo/mililitro de la construcción de la invención, por ejemplo, entre aproximadamente 0.25 y 0.75 miligramos/mililitro de la construcción de la invención, por ejemplo, entre 0.4 y 0.6 miligramos/mililitro, por ejemplo, 0.5 miligramos/mililitro de la construcción de la invención, y ningún otro excipiente. En una modalidad, la invención proporciona una solución acuosa que comprende suero regulado con fosfato (PBS) u otro regulador, y 1 miligramo/mililitro de la construcción de

la invención.

El regulador también puede contener L-histidina.

La composición de la invención puede contener además un agente de volumen, por ejemplo, sacarosa. Se puede agregar ácido
5 clorhídrico para adaptar el pH.

La forma de dosificación se puede mantener congelada o como un liofilizado hasta poco antes de usarse. De preferencia, cuando está en la forma de un liofilizado, la composición de la invención contiene un regulador (tal como L-histidina), y un agente de volumen,
10 por ejemplo, sacarosa. Antes de su administración, el liofilizado se reconstituye con el volumen apropiado del diluyente apropiado (por ejemplo, agua, o solución de dextrosa), con el objeto de obtener la concentración deseada de la construcción que comprende el péptido A β 1-6. En seguida de la adición del diluyente, la solución se mezcla
15 suavemente y se deja reposar hasta que aparezca espuma y que la solución sea clara y transparente. El liofilizado reconstituido se mezcla entonces con el adyuvante apropiado. De preferencia, el liofilizado reconstituido mezclado con el adyuvante no se mantiene más de 4 horas a temperatura ambiente antes de su administración.

20 Los diluyentes apropiados incluyen, pero no se limitan a, agua, por ejemplo, agua destilada, suero regulado con fosfato fisiológico, soluciones de Ringer, solución de dextrosa, y solución de Hank. En una modalidad, el diluyente puede ser el adyuvante mismo. En una modalidad, el diluyente es una solución de hidróxido de aluminio.

25 La forma de dosificación se puede administrar de preferencia

mediante inyección subcutánea con una jeringa al animal de sangre caliente, en especial en el abdomen. En una modalidad, la composición (la forma de dosificación) se administra intramuscularmente (es decir, se formula para administración intramuscular). En una modalidad, la composición (la forma de dosificación) se inyecta en la parte superior del brazo.

Para descongelar la forma de dosificación, la forma de dosificación se puede mantener a temperatura ambiente durante entre aproximadamente 15 minutos y 45 minutos, por ejemplo, durante 30 minutos. De preferencia, antes de retirar la sustancia de fármaco, los frascos se invierten suavemente varias veces para la dispersión de las partículas sub-visuales potenciales.

Una forma de dosificación adecuada de la construcción que comprende el péptido A β 1-6 de acuerdo con la invención, por ejemplo, la construcción de la invención, es un liofilizado reconstituido en agua para inyección, para obtener una concentración de la construcción de la invención de 1.0 miligramos/mililitro. Esta forma es particularmente adecuada para la administración de la construcción de la invención en combinación con un adyuvante mineral, por ejemplo, con hidróxido de aluminio. Esta forma de dosificación es particularmente adecuada para la administración intramuscular de la construcción de la invención.

Para la administración de la construcción que comprende el péptido A β 1-6 de acuerdo con la invención, por ejemplo, la construcción de la invención, en combinación con el adyuvante

MF59, la forma de dosificación es un liofilizado reconstituido utilizando volúmenes adaptados de solución de dextrosa.

La composición de la invención se puede preparar como inyectables, por ejemplo, como soluciones o suspensiones líquidas; o
5 bien como formas sólidas adecuadas para su solución o suspensión en vehículos líquidos antes de la inyección.

Métodos terapéuticos

De acuerdo con la invención, se proporciona el uso de la
10 composición de la invención para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Alzheimer (AD), en especial en la etapa temprana de la enfermedad, o de la enfermedad de Alzheimer (AD) leve a moderada, o grave, o de las condiciones relacionadas con la misma. Por ejemplo, se proporciona el uso de estas composiciones para el
15 tratamiento o la prevención de demencia, por ejemplo, demencia asociada con enfermedad de Alzheimer, y demencia vascular con angiopatía amiloide.

La presente invención también proporciona el uso de las composiciones de la invención para el tratamiento de los pacientes
20 con un aumento en el nivel de A β , incluyendo, pero no limitándose a, los pacientes con demencia asociada con enfermedad de Parkinson, o demencia de cuerpos de Lewy.

La presente invención se refiere además a las composiciones de la invención para el tratamiento profiláctico de los sujetos que
25 estén en riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (AD),

incluyendo, pero no limitándose a, los sujetos con deterioro cognitivo leve, los sujetos con genotipos que se sepa que están asociados con la enfermedad de Alzheimer (AD), tales como ApoE4, los sujetos con Trisomía 21, y los sujetos con marcadores subrogados que indiquen
5 el riesgo de tener la enfermedad de Alzheimer (AD).

El término "tratamiento", como se utiliza en la presente, se refiere en particular al tratamiento que tiene como objetivo detener los procesos patogénicos que conduzcan al progreso de una enfermedad y/o de los efectos sintomáticos, o para atenuar la
10 enfermedad o los síntomas asociados con la misma.

Los términos "demencia del tipo Alzheimer" (y "demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer"), como se utilizan en la presente, se refieren en particular a una enfermedad como se define de acuerdo con los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of
15 Mental Disorders (Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales), 4^a Edición (DSM-IV).

La presente invención también se refiere a un método para el tratamiento de demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada con enfermedad de Alzheimer, o las condiciones
20 relacionadas con la misma en los pacientes humanos, el cual comprende administrar la composición de la invención a un paciente que lo necesite. La invención proporciona además métodos de inmunización y vacunación, respectivamente, para prevenir, tratar y/o atenuar la demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia
25 asociada con enfermedad de Alzheimer o las condiciones

relacionadas con la misma, en los seres humanos.

La frecuencia de inyección se puede variar dependiendo de la respuesta del paciente. Por ejemplo, la frecuencia de administración puede ser variada por el médico que atienda, dependiendo de la
5 respuesta del paciente y de las titulaciones de anticuerpos correspondientes. Por ejemplo, un paciente que sea un respondente bajo, puede requerir de una administración más frecuente, mientras que un paciente que sea un respondente alto, puede requerir de una administración menos frecuente, con el objeto de provocar y/o
10 mantener la misma titulación de anticuerpos.

La frecuencia de inyección puede incluir, pero no se limita a, de 1 a 10 administraciones por año, por ejemplo, de 2 a 8 por año, por ejemplo, 6 administraciones por año.

En una modalidad, la composición de la invención se
15 administra a los pacientes humanos que lo necesiten aproximadamente cada 4 a 8 semanas, de preferencia aproximadamente cada 5 a 7 semanas, en particular aproximadamente cada 6 semanas. Este régimen de dosificación puede durar de aproximadamente 12 a 16 semanas, por ejemplo,
20 aproximadamente 12 semanas. Por ejemplo, la composición de la invención se administra a las 0, 6, 12 semanas. Adicionalmente, se puede extender la demora entre las siguientes administraciones de la composición de la invención.

Por consiguiente, en una modalidad, la invención proporciona
25 un régimen de dosificación de: (a) dos o más administraciones a

intervalos de aproximadamente 6 semanas, seguidas por (b) dos o más administraciones a intervalos de aproximadamente 12 semanas. En una modalidad, la invención proporciona un régimen de dosificación de: (a) tres administraciones a intervalos de
5 aproximadamente 6 semanas (por ejemplo, en las semanas 0, 6 y 12), seguidas por (b) dos o más administraciones (por ejemplo, 3, 4, 5 o más) a intervalos de aproximadamente 12 semanas (por ejemplo, en las semanas 24, 36, 48 y 60).

Este régimen de dosificación es particularmente adecuado para
10 el tratamiento de los pacientes que padezcan de demencia, enfermedad de Alzheimer, o demencia asociada con enfermedad de Alzheimer.

La utilidad de la composición de la invención en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados se puede confirmar en
15 los estudios clínicos adecuados, por ejemplo, aquéllos descritos en los Ejemplos.

Los estudios clínicos adecuados son en particular, estudios paralelos de selección aleatoria, doble-ciegos, controlados con placebo, en pacientes de Alzheimer, o estudios de etiqueta abierta.

20

Combinaciones y kits

La construcción que comprende el péptido A β 1-6, y el adyuvante, se puede empacar y suministrar en el mismo contenedor (por ejemplo, frasco o jeringa previamente llenada), o se puede
25 empacar en contenedores separados (por ejemplo, frascos), y se

mezclan antes de usarse. El paquete, por ejemplo, un empaque, puede incluir instrucciones de uso, en particular cuando la construcción que comprende el péptido A β 1-6 y el adyuvante se empaquen por separado, el paquete, por ejemplo, un empaque, típicamente incluye instrucciones para mezclar antes de usarse.

Por consiguiente, la invención proporciona un paquete comercial que comprende: (a) una composición o vacuna de la invención, y (b) instrucciones para su administración. La invención también proporciona un paquete comercial que comprende: (a) la construcción de la invención, (b) un adyuvante, y (c) instrucciones para su uso. En este paquete, la construcción se puede liofilizar, y el adyuvante se puede utilizar como un diluyente. El kit también puede comprender opcionalmente un diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un dispositivo de administración (tal como una jeringa).

La invención también proporciona un paquete comercial que comprende: a) una construcción que comprende el péptido A β 1-6, por ejemplo, la construcción de la invención, y b) un adyuvante, junto con (c) instrucciones para el uso simultáneo, separado, o en secuencia de los mismos, en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, o de los trastornos asociados con la misma, en particular de la enfermedad de Alzheimer.

En un aspecto adicional, la presente invención pertenece a una combinación que comprende la composición de la invención, y cuando menos un agente nootrópico, de preferencia un inhibidor de colinesterasa, tal como memantina.

El término “agente nootrópico”, como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, extractos de plantas nootrópicas, antagonistas de calcio, inhibidores de colinesterasa, dihidro-ergotoxina, nicergolina, piracetame, derivados de purina, piritinol, vincamina y vinpocetina.

El término “extractos de plantas nootrópicas”, como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, extractos a partir de hojas de Ginkgo. El término “antagonistas de calcio”, como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, cinarizina y nimodipina.

El término “inhibidores de colinesterasa”, como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, clorhidrato de donepezil, rivastigmina, memantina, y bromhidrato de galantamina. El término “derivados de purina”, como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, pentifilina.

Los extractos a partir de hojas de Ginkgo se pueden administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializan, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Ginkodilat^{MR}, de acuerdo con la información proporcionada por el inserto del paquete. La cinarizina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Cinnarizin Forte-Ratiopharm^{MR}. La nimodipina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Nimotop^{MR}. El clorhidrato de donepezil se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Aricept^{MR}. La

rivastigmina se puede preparar como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,602,176. Se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Exelon^{MR}. El
5 bromhidrato de galantamina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Reminyl^{MR}. La dihidroergotoxina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Hydergin^{MR}. La nicergolina se puede
10 administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Sermion^{MR}. El piracetam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Cerebroforte^{MR}. La pentifilina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se
15 comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Cosaldon^{MR}. El piritinol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada Encephabol^{MR}. La vinpocetina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la
20 marca comercial registrada Cavinton^{MR}. La memantina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo las marcas comerciales registradas Axura^{MR} o Namenda^{MR}.

La estructura de los agentes activos identificados por números
25 de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la

edición actual del compendio estándar “The Merck Index” o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia.

5 Por consiguiente, la presente invención pertenece también a una combinación que comprende una composición de la invención, y cuando menos un agente nootrópico seleccionado a partir del grupo que consiste en extractos de plantas nootrópicas, antagonistas de calcio, inhibidores de colinesterasa, dihidroergotoxina, nicergolina,
10 piracetame, derivados de purina, piritinol, vincamina y vinpocetina o memantina, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su uso simultáneo, separado, o
15 en secuencia, en especial para utilizarse en un método para el tratamiento de demencia, enfermedad de Alzheimer, o trastornos asociados con la misma.

Esta combinación puede ser una preparación combinada.

Se pueden utilizar otros agentes en combinación con la
20 composición de la invención, por ejemplo: antidepresivos, tales como SSRIs, SNRIs, NRIs, antipsicóticos, tales como risperidona, tratamientos antidiabéticos, tales como insulina o metformina, tratamientos antioxidantes, tales como selegilina, vitamina E, tratamientos anti-inflamatorios, tales como fármacos anti-
25 inflamatorios no esteroideos (NSAIDs), agentes reductores de

lípidos, tales como estatinas, sustitución de hormonas, tales como estrógenos, agentes reductores de amiloides, tales como inhibidores de beta-secretasa, inhibidores de acumulación, tales como bloqueadores de hoja beta, quelantes, agentes inmunomoduladores, tales como acetato de glatirámero.

El término “una preparación combinada”, como se utiliza en la presente, define en especial un “kit de partes” en el sentido de que los ingredientes activos, como se definen anteriormente, se pueden dosificar independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los ingredientes, es decir, simultáneamente o en diferentes puntos del tiempo. Las partes del kit, por ejemplo, se pueden administrar entonces de una manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. De preferencia, los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de solamente cualquiera de los ingredientes activos.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona:

- una combinación como se da a conocer en la presente, para utilizarse en terapia;
- el uso de una combinación como se da a conocer en la presente, para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, o de los trastornos

asociados con la misma, tales como demencia; en particular enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, en la etapa temprana de la enfermedad;

- un paquete comercial, el cual comprende una
5 combinación como se da a conocer en la presente, junto con instrucciones para el uso simultáneo, separado, o en secuencia de los mismos, en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, o de los trastornos asociados con la misma, tales como demencia, en particular enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, en la
10 etapa temprana de la enfermedad.

En una modalidad, la invención proporciona: (a) una composición de la invención, en combinación con (b) un componente de combinación. En una modalidad de la invención, el componente de combinación (b) es un inhibidor de colinesterasa, en especial
15 rivastigmina, o memantina.

Si los componentes de combinación se administran como formas de dosificación separadas, se puede aplicar una dosificación y modo de administración como se disponga en los insertos del paquete. En particular, se pueden administrar al paciente las
20 siguientes dosificaciones de los componentes de combinación (b):

La cinarizina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 75 y aproximadamente 150 miligramos.

La nimodipina se puede administrar a un paciente en una
25 dosificación diaria total de entre aproximadamente 60 y

aproximadamente 120 miligramos.

El clorhidrato de donepezil se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 5 miligramos y 10 miligramos.

5 La rivastigmina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 miligramos, por ejemplo, de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 18 miligramos, por ejemplo, de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 12 miligramos.

10 La galantamina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 12 y 24 miligramos, por ejemplo, de 12 miligramos, dos veces al día.

 a dihidroergotoxina se puede administrar en la forma de su metan-sulfonato a un paciente, en una dosificación diaria total de
15 entre aproximadamente 4 miligramos y 10 miligramos, por ejemplo, de aproximadamente 8 miligramos.

 La nicergolina se puede administrar en la forma de su tartrato mediante inyección intramuscular a un paciente, en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 4 miligramos y 8 miligramos.

20 El piracetam se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 1200 y 5000 miligramos, por ejemplo, de 4800 miligramos al día.

 La pentifilina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 400 y 800
25 miligramos.

El piritinol se puede administrar en la forma de su clorhidrato a un paciente, en una dosificación diaria total de aproximadamente 600 miligramos.

La vinpocetina se puede administrar a un paciente en una dosificación diaria total de entre aproximadamente 10 y 15 miligramos.

La memantina se puede administrar a un paciente en la forma de clorhidrato de memantina, en una dosificación diaria total de aproximadamente 20 miligramos.

La invención también proporciona un contenedor que contiene la composición, vacuna o combinación de la invención. El contenedor se puede hacer de vidrio o de plástico. El contenedor puede tener una compuerta de acceso estéril. Los contenedores adecuados incluidos dentro del alcance de la invención incluyen botellas, frascos, jeringas y tubos de ensayo.

Generalidades

El término "comprendiendo" significa "incluyendo" así como "consistiendo", por ejemplo, una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.

El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x significa, por ejemplo, x+10 por ciento.

Habiéndose descrito la invención completamente, se ilustra además mediante los siguientes ejemplos y reivindicaciones, los

cuales son ilustrativos y no pretenden ser adicionalmente limitantes. Los expertos en este campo reconocerán o podrán aseverar, utilizando no más que la experimentación de rutina, numerosos equivalentes para los procedimientos específicos descritos en la presente. Tales equivalentes están dentro del alcance de la presente invención y de las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1: Inyecciones intramusculares de una composición que contiene la construcción de la invención e hidróxido de aluminio ($\text{Al}(\text{OH})_3$) o MF59 a conejos.

Seis grupos de conejos consistentes en 9 hembras/grupo se tratan mediante inyección intramuscular en la pata trasera en el día 1 (parte superior del músculo del muslo, pata trasera derecha), Día 14 (parte superior del músculo del muslo, pata trasera izquierda), y Día 28 (parte inferior del músculo del muslo, pata trasera derecha). Los Grupos 1, 2 y 3 se tratan con 150 microgramos de la Construcción de la invención mezclados con 0.050 miligramos de $\text{Al}(\text{OH})_3$ (Grupo 1), con 0.150 miligramos de $\text{Al}(\text{OH})_3$ (Grupo 2), o con 0.450 miligramos de $\text{Al}(\text{OH})_3$ (Grupo 3). Los Grupos 4, 5 y 6 se tratan con 150 microgramos de la Construcción de la invención mezclados con 0.125 mililitros de MF59 (Grupo 4), con 0.25 mililitros de MF59 (Grupo 5), o con 0.5 mililitros de MF59 (Grupo 6). Los volúmenes de MF59 comprendieron 5, 10.0 ó 20.0 miligramos de escualeno, respectivamente, el cual es el principio activo en el MF59. Los

animales se pasan por necropsia 14 días después de la última administración (día 42).

Se evalúan los siguientes parámetros: mortalidad/viabilidad (dos veces al día), signos clínicos (diariamente) incluyendo las reacciones de la piel en los sitios de la inyección intramuscular (aproximadamente 24 y 48 horas después de la dosificación), pesos corporales (semanalmente), consumo de alimento (dos veces por semana), hematología y bioquímica clínica (una vez durante el tratamiento previo, y en el día 42), examinación macroscópica a la terminación, pesos de los órganos, e histopatología de los sitios de inyección. Se toman muestras de sangre para el análisis serológico (una vez durante el tratamiento previo, y en los Días 20, 26, 34, 39 y 42). En adición, se recolectan muestras de plasma (una vez durante el tratamiento previo, y en el día 42), y del fluido cerebroespinal (en la necropsia en el día 42).

No se observó mortalidad, ni cambios toxicológicamente relevantes en los signos clínicos, en las observaciones de la piel, en el peso corporal (ganancia), en el consumo (relativo) de alimento, en los parámetros hematológicos y de bioquímica clínica, ni en los hallazgos de la necropsia.

Se observa una respuesta inmunogénica en todos los animales tratados. Para todos los grupos, las máximas concentraciones medias de IgG anti-Abeta y anti-Q-beta (respuesta al portador) se han alcanzado en el día del estudio 34, es decir, seis días después de la tercera inyección, y disminuyeron en los Días 39 y 42. La

producción de IgG anti-Abeta en los Grupos 1 a 5, pero sin incluir al Grupo 6, exhibe una notoria variabilidad inter-animales. La respuesta inmunitaria anti-Qbeta muestra menos variabilidad inter-animales que la respuesta inmunitaria anti-Abeta. Los animales que no responden o bien que responden débilmente a Abeta, responden inversamente bien a Qbeta. Para ambos adyuvantes probados (es decir, $\text{Al}(\text{OH})_3$ o MF59) la máxima concentración de IgG anti-Abeta media aumenta entre la primera y la segunda dosis.

Para los conejos tratados con la construcción de la invención más hidróxido de aluminio, la respuesta consiste principalmente en un aumento dependiente de la dosis en la incidencia y gravedad de la respuesta de macrófagos con alguna inflamación linfocítica. La respuesta se resuelve a través del tiempo, regresando hasta los niveles del fondo en seguida de la inyección más temprana (inyección del Día 1).

Para los conejos tratados con la construcción de la invención más MF59 (Grupos 4, 5 y 6), hay un aumento de la incidencia en las reacciones inflamatorias de una manera dependiente de la dosis (pero no del tiempo), pero no se nota aumento alguno en la gravedad de las observaciones.

Este estudio muestra que, en los conejos Blancos Albinos Nueva Zelanda hembras, se toleraron tres inyecciones intramusculares de la construcción de la invención en combinación con hidróxido de aluminio o con MF59. En todos los grupos, las máximas concentraciones medias de IgG anti-Abeta y anti-Q-beta se

alcanzan en el día 34 de la fase de tratamiento, es decir, seis días después de la tercera inyección, y disminuyen en los Días 39 y 42. En comparación con los grupos tratados con la construcción de la invención/ $\text{Al}(\text{OH})_3$, la co-administración de la construcción de la invención y MF59 da como resultado una respuesta inmunogénica ligeramente más alta para IgG tanto anti-Abeta como anti-Qbeta. La dosis alta de cualquier adyuvante no proporciona ventaja alguna sobre la dosis intermedia respectiva.

- 10 **Ejemplo 2:** Inyecciones intramusculares de una composición que contiene la construcción de la invención e hidróxido de aluminio ($\text{Al}(\text{OH})_3$) o MF59 en monos.

El objetivo del estudio es la inmunización con la construcción de la invención sola o en combinación con hidróxido de aluminio o con MF59, de un mono cinomolgo viejo hembra (*Macaca fascicularis*) durante cuando menos 26 semanas. Los animales se dosifican en los días del estudio: 1, 15, 43, y 140.

Se llevan a cabo las siguientes investigaciones, respectivamente, muestreos: mortalidad, observaciones clínicas (incluyendo las observaciones posteriores a la dosis de los sitios de inyección), pesos corporales, evaluación neurológica, observaciones de neuro-comportamiento, serología (determinación de titulación de anticuerpos Abeta y Qbeta), recolección de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) para la estimulación de las células-T, proteónica y metabolónica (resultados - proteónicos y metabolónicos

- reportados por separado), hematología, química clínica y análisis de orina, ponderación y procesamiento histológico de los órganos/tejidos seleccionados, observaciones microscópicas (incluyendo IHC y teñido con plata de regiones del cerebro para la determinación de la placa amiloide y el análisis CSF).
- 5

Se seleccionan los siguientes niveles de dosis:

Tabla 1

Niveles de Dosis Seleccionados

Grupo No.	Adyuvante	Descripción de Grupo	Volumen de Dosis (mL/animal)	Nivel de Dosis (µg/inyección)	Animales/ grupo Machos / Hembras	Necropsia después de 28 semanas
1	s.c	Bajo 1	0.150	150	Ninguno / 5	5
2	s.c	Alto 1	0.400	400	Ninguno / 5	5
3	hidróxido de aluminio s.c.	Alto 1	0.550*	400	Ninguno / 5	5

Grupo No.	Adyuvante	Descripción de Grupo	Volumen de Dosis (mL/animal)	Nivel de Dosis (µg/inyección)	Animales/ grupo Machos / Hembras	Necropsia después de 28 semanas
4	MF59 i.m.	Alto 1	0.800	400	Ninguno / 5	5

* redondeado a partir de 0.548 mililitros por animal; s.c.: subcutáneamente; i.m.: intramuscularmente.

No se observan muertes relacionadas con el artículo de prueba ni hallazgos relacionados con el artículo de prueba en cualquiera de los parámetros evaluados durante la conducción del estudio. No hay evidencia macroscópica o histopatológica de toxicidad a los órganos objetivo debida a la administración de la sustancia de prueba.

Los hallazgos en la necropsia son consistentes con el espectro esperado de patología antecedente en los monos cinomolgos. No hay hallazgos macroscópicos inusuales que sugieran toxicidad al órgano objetivo.

Los hallazgos histopatológicos son en términos generales consistentes con la patología antecedente esperada en los monos cinomolgos viejos hembras. La administración subcutánea o intramuscular de la Construcción de la invención con y sin los adyuvantes de hidróxido de aluminio y MF59, es bien tolerada en los niveles de dosis de 150 ó 400 microgramos/día en los Días 1, 15, 43,

y 140 del estudio por los monos cinomolgos geriátricos hembras, y no da indicación alguna de toxicidad sistémica del artículo de prueba. No se observan efectos relacionados con el tratamiento o con el nivel de dosis durante la conducción del estudio.

5

Ejemplo 3: Inyección subcutánea e intramuscular de 26 semanas en el mono cinomolgo

El estudio se conduce con la construcción de la invención en combinación con adyuvantes, y la aplicación de siete inmunizaciones
10 clínicas por medio de la vía subcutánea (s.c.) e intramuscular (i.m.) para la utilización de $\text{Al}(\text{OH})_3$ y por la vía intramuscular (i.m.) para MF59.

Se llevan a cabo las siguientes investigaciones: verificación de concentración, observaciones clínicas, pesos corporales,
15 exámenes neurológicos, observaciones de neuro-comportamiento, exámenes oftálmicas, electrocardiografía, presión sanguínea, serología (análisis de IgGs específicas anti-Abeta/Qbeta), recolección de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) para la estimulación de las células-T y análisis
20 ELISPOT, análisis de Abeta, hematología, química clínica, análisis de orina, determinaciones de inmunoglobulina, muestreo de CSF, pesos de los órganos, examinación macroscópica en la necropsia, e histopatología. Se seleccionan los siguientes niveles de dosis:

Tabla 2

Niveles de Dosis Seleccionados

Grupo No.	Adyuvante	Descripción de Grupo	Volumen de Dosis (mL/animal)	Nivel de Dosis (μg/inyección)	Animales por grupo Machos / Hembras
1	s.c	Al(OH) ₃	0.77	0	3 / 3
2	i.m.	Al(OH) ₃	0.77	0	3 / 3
3	i.m.	MF59	1.2	0	3 / 3
4	s.c.	Construcción/ Al(OH) ₃	0.77	600	4 / 4
5	i.m.	Construcción/ Al(OH) ₃	0.77	600	4 / 4
6	i.m.	Construcción/ MF59	1.2	600	4 / 4

Los resultados de este estudio se pueden resumir como sigue:

- 5 El animal 24965F del Grupo 5 se sacrifica moribundo en el día 91 del estudio, debido a diarrea y grave pérdida de peso corporal. La

evaluación hematológica en el Día 91 muestra un valor de hematocrito ligeramente reducido y monocitos ligeramente aumentados. La química clínica muestra un aumento moderado de la urea en sangre y electrolitos desbalanceados, así como una
5 reducción en proteína total, albúmina, y globulina. Los hallazgos clave de este animal notoriamente emaciado en la necropsia son un contenido semi-fluido anormal del intestino grueso, asociado con una decoloración de la mucosa roja en el ceco y el colon.

Histopatológicamente, se identifican microabscesos de cripta
10 ligeros (colon), y moderados (ceco) como relacionados con el contenido semi-fluido del intestino grueso. Esto va acompañado por una atrofia vellos moderada del íleo. Un número de otros hallazgos indican la condición deteriorada del animal con una reducción en la ingesta de alimento por una duración prolongada. Debido a que estos
15 hallazgos se observan solamente en un animal, se consideran como incidentales y no están relacionados con el tratamiento con la combinación del artículo de prueba / hidróxido de aluminio.

Después de la inyección subcutánea, se ven graves cambios, incluyendo hinchamiento y eritema en los sitios de inyección en los
20 animales a los que se administra la construcción de la invención (600 microgramos/inyección) combinada con $\text{Al}(\text{OH})_3$ (grupo 4). Se ven hallazgos similares, pero menos graves, en el grupo de control (Grupo 1), en donde solamente se da el $\text{Al}(\text{OH})_3$. También se ven hinchamiento y eritema después de la administración intramuscular
25 de la Construcción de la invención (600 microgramos/inyección)

combinada con $\text{Al}(\text{OH})_3$ (Grupo 5), pero también con menor gravedad.

No se observan otros hallazgos durante la fase en vida que se pudieran relacionar con la Construcción de la invención o con los
5 adyuvantes MF59 o $\text{Al}(\text{OH})_3$ o con cualesquiera combinaciones.

Todos los animales demuestran respuestas de anticuerpos de EgG Abeta y Qbeta después del tratamiento con la construcción de la invención. No se observan titulaciones de anticuerpos Abeta en los grupos de control, con una excepción (Grupo 3, animal 24886, Día
10 152: 9.3 unidades). Las titulaciones de anticuerpos Qbeta en los grupos de control, en la mayoría de los casos, están debajo del límite de cuantificación. Sin embargo, en 12 muestras de 252, se miden valores por encima del LLOQ (6 en el Grupo 1; 1 en el Grupo 2; 5 en el Grupo 3). En los Grupos 4 y 5, se miden titulaciones de
15 Qbeta en 4 de 16 muestras previas a la dosis (2 en el Grupo 4; 2 en el Grupo 5). El intervalo de estos valores de Qbeta (a partir de los Grupos de control 1 a 3 o a partir de las muestras previas a la dosis (Grupos 4 a 6) es muy bajo (intervalo: de 1.0 a 3.4 unidades), comparándose con los valores observados después del tratamiento
20 con la Construcción de la invención en los Grupos 4, 5, y 6 (todos los animales tuvieron cuando menos un valor de titulación de Qbeta después de la dosis superior o igual a 841.7 unidades). En general, se observa un fuerte aumento en las titulaciones de anticuerpos después de la tercera inyección y en seguida de las inyecciones: los
25 perfiles de IgG Abeta y Qbeta son muy similares en todos los grupos

tratados con la Construcción de la invención. La adición de hidróxido de aluminio induce titulaciones de Abeta ligeramente más altas que la adición de MF59. El efecto es más pronunciado cuando se consideran las titulaciones de Qbeta. El modo de administración de la Construcción de la invención + hidróxido de aluminio (s.c. o i.m.)
5 tiene un impacto muy pequeño sobre la respuesta inmunitaria de Abeta y Qbeta. Aunque el ensayo ELISPOT detecta una expansión inducida de células-T específicas de Qbeta, los datos muestran la ausencia de expansión de células-T específicas de Abeta.

10 Los cambios que se vieron histopatológicamente en los sitios de inyección de los Grupos 1, 2, 4, y 5 (que recibieron $\text{Al}(\text{OH})_3$ o la combinación de la Construcción de la invención / $\text{Al}(\text{OH})_3$) incluyeron histiocitosis e inflamación sub-aguda de gravedad variable. Se ve una necrosis colicuativa en los centros de las acumulaciones de
15 histiocitos más grandes en los Grupos 4 y 5 (combinación de la Construcción de la invención / $\text{Al}(\text{OH})_3$ s.c. e i.m., respectivamente). Se presentan racimos de histiocitos de una apariencia similar en los ganglios linfáticos que se drenan (axilares en el Grupo 4, inguinales en el Grupo 5) en los animales individuales de los Grupos 4 y 5. En
20 los sitios de inyección del Grupo 6 (Construcción de la invención / MF59), se observa una inflamación sub-aguda mínima a moderada en 3 machos, y una inflamación sub-aguda mínima y ligera en tres hembras.

En conclusión, la administración subcutánea e intramuscular
25 del artículo de prueba (Construcción de la invención) en combinación

con Al(OH)_3 conduce a hinchamiento local y eritema. Histopatológicamente, se observan histiocitosis e inflamación sub-aguda, así como necrosis colicuvativa y racimos de histiocitos en los ganglios linfáticos que se drenan.

5 La administración del adyuvante Al(OH)_3 también conduce a hinchamiento, eritema, histiocitosis e inflamación sub-aguda en los sitios de inyección, pero con menor gravedad. Por consiguiente, se puede concluir que el artículo de prueba contribuye a estos hallazgos si se administra en combinación con Al(OH)_3 .

10 La administración del artículo de prueba en combinación con MF59 se asoció con solamente la inflamación sub-aguda, la cual no se vio en el grupo de control correspondiente (Grupo 3).

Ejemplo 4: Un estudio de 90 semanas, de selección aleatoria, doble-
15 ciego, controlado por placebo, en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, con inyecciones intramusculares repetidas de la Construcción de la invención

Los pacientes son menores de 85 años de edad (inclusive), con enfermedad de Alzheimer (AD) leve confirmada por una calificación
20 del Mini-Examen de Estado Mental (MMSE) de 20 a 26 (ambos inclusive). Los pacientes son no tratados o están con una dosis estable de un inhibidor de colinesterasa o de memantina durante las últimas 4 semanas antes de las evaluaciones clínicas. Se seleccionan aleatoriamente para recibir inyecciones intramusculares
25 repetidas de la Construcción de la invención con adyuvante, o del

placebo. Una primera reserva de pacientes reciben inyecciones intramusculares repetidas de 150 microgramos de la Construcción de la invención más ya sea 150 microgramos de hidróxido de aluminio, 50 microgramos de hidróxido de aluminio, 250 microlitros de MF59, o 5 125 microlitros de MF59. Una segunda reserva de pacientes reciben inyecciones intramusculares repetidas de 450 microgramos de la Construcción de la invención más ya sea 150 microgramos de hidróxido de aluminio, 450 microgramos de hidróxido de aluminio, 125 microlitros de MF59, o 250 microlitros de MF59. Una tercera 10 reserva de pacientes recibe inyecciones intramusculares repetidas de placebo que contiene ya sea 150 microgramos de hidróxido de aluminio, 450 microgramos de hidróxido de aluminio, 125 microlitros de MF59, o 250 microlitros de MF59.

Las dosificaciones se dan en las semanas 0, 6, 12, y luego en 15 las semanas 24, 36, 48 y 60.

El hidróxido de aluminio se fabrica mediante la dilución de la suspensión a granel (15 gramos/litro de $\text{Al}(\text{OH})_3$) con una solución de NaCl. La composición final de la suspensión es de 2.7 miligramos/mililitro de $\text{Al}(\text{OH})_3$, 9 miligramos/mililitro de NaCl, pH de 5.9 (pH de 20 5.5 a 7.5). La suspensión homogénea se rellena en frascos de 2 mililitros, se sella con tapones de caucho, se pasa por autoclave para la esterilidad, y se almacena a 2°C-8°C.

En el caso del MF59, el material a granel se rellena asépticamente en frascos de 3 mililitros, se sella con tapones, y se 25 almacena a 2°C-8°C protegido de la luz.

La Construcción de la invención se mezcla con el adyuvante antes de su administración.

Las evaluaciones de seguridad incluyen exámenes físicos generales, exámenes neurológicos, electrocardiogramas de 12 conductores (ECGs), signos vitales, evaluaciones de laboratorio clínicas convencionales (hematología, química sanguínea, análisis de orina), evaluaciones de laboratorio inmunológicas especiales en sangre y en el fluido cerebroespinal (CSF), toma de imágenes de resonancia magnética cerebral (MRIs), así como monitoreo de eventos adversos y de eventos adversos serios.

La respuesta de anticuerpos A β se mide mediante la determinación de la titulación de anticuerpos A β (IgG e IgM) en suero y CSF utilizando métodos ELISA. Las propiedades de enlace de anticuerpo A β *ex vivo* en suero y CSF se exploran mediante métodos inmunológicos en la proteína precursora de β -amiloide y humana (APP) del tejido de cerebro de ratón transgénico. Se mide la respuesta de titulación de anticuerpos de partícula tipo virus (VLP) en suero para investigar la respuesta inmunitaria al compuesto portador en relación con la respuesta inmunitaria al A β .

Las evaluaciones farmacodinámicas de exploración incluyen las siguientes evaluaciones: 1) determinación de los marcadores relacionados con la enfermedad en CSF (péptidos A β y sus isoformas, proteína tau y sus isoformas, fosfo-tau), y plasma (Péptidos A β y sus isoformas); 2) MRIs volumétricos, y 3) Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS) - sub-escala

cognitiva, mini-examen de estado mental (MMSE), evaluación de demencia clínica (CDR), y Estudio Cooperativo de Enfermedad de Alzheimer - Actividades de la Vida Diaria (ADCS-ADL).

Los respondientes se definen como los pacientes que muestran
5 un aumento significativo de las titulaciones de anticuerpos
específicos de A β sobre la línea base. Las titulaciones de
anticuerpos específicos de A β se definen como las titulaciones por
encima del límite inferior de cuantificación (LLOQ) en un análisis
validado de un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA)
10 que detecte los anticuerpos específicos en relación con un suero
estándar como calibrador.

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende: i) una construcción que comprende el péptido A β 1-6 enlazado a una partícula tipo virus, y ii)
5 un adyuvante farmacéuticamente aceptable.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, la cual comprende entre 5 y 600 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o con
10 la reivindicación 2, la cual comprende 150 microgramos ó 450 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6.
4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la construcción que comprende el péptido A β 1-6 está en solución acuosa.
- 15 5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la construcción que comprende el péptido A β 1-6 consiste en una estructura de partícula tipo virus (VLP) químicamente acoplada al péptido A β 1-6.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en
20 donde la partícula tipo virus (VLP) es a partir del bacteriófago de RNA Q β ; el péptido A β 1-6 se fusiona en su término C con el espaciador GGC; y en donde la partícula tipo virus (VLP) se acopla químicamente al péptido A β 1-6 con un enlazador bivalente.
7. Una vacuna, la cual comprende la composición de
25 cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

8. Una vacuna de la reivindicación 7, en donde el adyuvante es una sal de aluminio o MF59.

9. La vacuna de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la sal de aluminio es $\text{Al}(\text{OH})_3$.

5 10. La vacuna de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la composición de la vacuna comprende de aproximadamente 100 microlitros a aproximadamente 500 microlitros de MF59 por dosis.

11. La vacuna de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la composición de la vacuna comprende aproximadamente 125
10 microlitros, o aproximadamente 250 microlitros de MF59 por dosis.

12. La vacuna de acuerdo con la reivindicación 8 o con la reivindicación 9, en donde la composición de la vacuna comprende de aproximadamente 50 microgramos a aproximadamente 850 microgramos de sal de aluminio por dosis.

15 13. La vacuna de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la composición de la vacuna comprende aproximadamente 50 microgramos, aproximadamente 150 microgramos, aproximadamente 450 microgramos, aproximadamente 600 microgramos o aproximadamente 850 microgramos de sal de aluminio por dosis.

20 14. Una vacuna de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, la cual comprende, por dosis:

(i) aproximadamente 150 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, y aproximadamente 150 microgramos de sal de aluminio;

25 (ii) aproximadamente 450 microgramos de la

construcción que comprende el péptido A β 1-6, y aproximadamente 150 microgramos de sal de aluminio;

(iii) aproximadamente 450 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, y aproximadamente
5 450 microgramos de sal de aluminio;

(iv) aproximadamente 450 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, y aproximadamente 600 microgramos de sal de aluminio;

(v) aproximadamente 450 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, y aproximadamente
10 800 microgramos de sal de aluminio;

(vi) aproximadamente 600 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, y aproximadamente 600 microgramos de sal de aluminio;

(vii) aproximadamente 600 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, y aproximadamente
15 800 microgramos de sal de aluminio;

(viii) aproximadamente 150 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, y aproximadamente
20 250 microlitros de MF59;

(ix) aproximadamente 450 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, y aproximadamente 125 microlitros de MF59; o

(x) aproximadamente 450 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, y aproximadamente
25

250 microlitros de MF59.

15. Una combinación que comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una vacuna de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, y cuando
5 menos un agente seleccionado a partir de la lista de agentes nootrópicos, memantina, agentes antidepresivos, agentes anti-psicóticos, agentes antidiabéticos, agentes antioxidantes, agentes anti-inflamatorios, agentes reductores de lípido, agentes de sustitución de hormonas, agentes reductores de amiloides,
10 inhibidores de acumulación, quelantes, y agentes inmuno-moduladores.

16. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una vacuna de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, o una combinación de acuerdo con la
15 reivindicación 15, para utilizarse en terapia.

17. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una vacuna de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, o una combinación de acuerdo con la reivindicación 15, para utilizarse en el tratamiento y/o la prevención
20 de demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada con enfermedad de Alzheimer, o trastornos relacionados con la misma.

18. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una vacuna de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, o una combinación de acuerdo con la
25 reivindicación 15, para la elaboración de un medicamento para el

tratamiento y/o la prevención de demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada con enfermedad de Alzheimer, o trastornos relacionados con la misma.

19. El uso de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una vacuna de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, o una combinación de acuerdo con la reivindicación 15, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de los sujetos que estén en riesgo de desarrollar demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada con enfermedad de Alzheimer, o trastornos relacionados con la misma.

20. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en donde la composición, vacuna, o combinación, se administra a intervalos de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 semanas.

21. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, en donde la composición, vacuna, o combinación, se administra dos o más veces, a intervalos de aproximadamente 6 semanas, y luego dos o más veces a intervalos de aproximadamente 12 semanas.

22. Una composición que comprende un péptido A β 1-6 para utilizarse en el tratamiento de demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada con enfermedad de Alzheimer, o las condiciones relacionadas con la misma, en donde la composición se administra dos o más veces, a intervalos de aproximadamente 6 semanas, y luego dos o más veces, a intervalos de aproximadamente 12

semanas.

23. Un paquete comercial, el cual comprende: (a) la construcción de la invención, (b) un adyuvante, y (c) instrucciones para su uso.

5 24. Una botella, frasco, jeringa, o tubo de ensayo que contiene una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una vacuna de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14, o una combinación de acuerdo con la reivindicación 15.

10

15

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden una construcción que comprende el péptido A β 1-6 y un auxiliar farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de pacientes que sufren de demencia, en particular demencia del tipo Alzheimer. En una modalidad, la construcción que contiene el péptido A β 1-6 consiste de una partícula similar a virus (VLP) del bacteriófago de RNA Q β químicamente acoplado a dicho péptido A β 1-6.

10

15

20

25

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54118-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2011/054735	International filing date (<i>day/month/year</i>) 28/03/2011	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 29/03/2010
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

COMPOSITION COMPRISING THE AMYLOID BETA 1-6 PEPTIDE COUPLED TO A VIRUS-LIKE PARTICLE AND AN ADJUVANT

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2011/054735

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to compositions comprising a construct comprising the A β 1-6 peptide and a pharmaceutically acceptable adjuvant, for the treatment of patients suffering from dementia, in particular dementia of the Alzheimer's type.

In one embodiment, the construct containing the A β 1-6 peptide consists of a virus-like particle (VLP) of the RNA bacteriophage Q β chemically coupled to said A β 1-6 peptide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/054735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K47/48 A61P25/28 A61K39/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/016282 A1 (CYTOS BIOTECHNOLOGY AG [CH]; NOVARTIS PHARMA AG [CH]; BACHMANN MARTIN) 26 February 2004 (2004-02-26) cited in the application	1,2,4-9, 16-24
Y	page 14, line 27 - page 15, line 24 examples 13-22	3,15
Y	----- WO 2006/048295 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; GRAF ANA [CH]; STAUFENBIE) 11 May 2006 (2006-05-11) page 2, paragraph 5 - page 3, paragraph 1 page 3, paragraph 6 - page 4, paragraph 1 page 4, paragraph 3 page 5, paragraph 5 examples 1-6 ----- -/-	3,15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 May 2011

Date of mailing of the international search report

22/06/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Monami, Amélie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/054735

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KIM ET AL: "Enhancing Th2 immune responses against amyloid protein by a DNA prime-adenovirus boost regimen for Alzheimer's disease", IMMUNOLOGY LETTERS, ELSEVIER BV, NL LNKD- DOI:10.1016/J.IMLET.2007.06.006, vol. 112, no. 1, 29 August 2007 (2007-08-29), pages 30-38, XP022218588, ISSN: 0165-2478 abstract page 31, column 1, paragraph 2 page 32, column 1, paragraph 5 -----	1-24
A	CHACKERIAN B ET AL: "Virus and virus-like particle-based immunogens for Alzheimer's disease induce antibody responses against amyloid-beta without concomitant T cell responses", VACCINE, ELSEVIER LTD, GB LNKD- DOI:10.1016/J.VACCINE.2006.05.059, vol. 24, no. 37-39, 11 September 2006 (2006-09-11), pages 6321-6331, XP025151671, ISSN: 0264-410X [retrieved on 2006-09-11] abstract page 6322, column 2, paragraph 4 - page 6323, column 1, paragraph 3 -----	1-24
A	ZAMORA EDUARDO ET AL: "Papillomavirus-like particles are an effective platform for amyloid-beta immunization in rabbits and transgenic mice", JOURNAL OF IMMUNOLOGY, AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS, US, vol. 177, no. 4, 1 August 2006 (2006-08-01), pages 2662-2670, XP002462165, ISSN: 0022-1767 abstract page 2663, column 1, paragraph 3 page 2663, column 1, paragraph 6 - column 2, paragraph 2 ----- -/--	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/054735

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PEEK L J ET AL: "Nanotechnology in vaccine delivery", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER BV, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.ADDR.2007.05.017, vol. 60, no. 8, 22 May 2008 (2008-05-22), pages 915-928, XP022624679, ISSN: 0169-409X [retrieved on 2008-02-07] abstract page 917, column 2, paragraph 5 - page 918, column 2, paragraph 5 -----	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/054735

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004016282	A1	26-02-2004	AT 506964 T 15-05-2011
		AU 2003250110 A1 03-03-2004	
		BR 0312792 A 03-05-2005	
		CA 2492930 A1 26-02-2004	
		CN 1674934 A 28-09-2005	
		CN 101711865 A 26-05-2010	
		EC SP055551 A 18-04-2005	
		EP 1524994 A1 27-04-2005	
		JP 4644488 B2 02-03-2011	
		JP 2005539025 T 22-12-2005	
		KR 20050027249 A 18-03-2005	
		KR 20100125480 A 30-11-2010	
		MX PA05000819 A 29-08-2005	
		NZ 537688 A 26-01-2007	
WO 2006048295	A1	11-05-2006	AR 054092 A1 06-06-2007
		AU 2005300692 A1 11-05-2006	
		AU 2010200410 A1 25-02-2010	
		BR PI0517682 A 14-10-2008	
		CA 2581300 A1 11-05-2006	
		CN 101048174 A 03-10-2007	
		EC SP077415 A 30-05-2007	
		EP 1812050 A1 01-08-2007	
		EP 2286830 A2 23-02-2011	
		IL 182692 A 30-12-2010	
		JP 2008515954 T 15-05-2008	
		KR 20070073882 A 10-07-2007	
		PE 10472006 A1 07-11-2006	
		US 2009060899 A1 05-03-2009	
		US 2011086036 A1 14-04-2011	
		ZA 200702369 A 25-09-2008	

CAPITULO REIVINDICATORIO
(Solicitud Divisional)

1. Una composición de vacuna que comprende: i) una construcción que comprende una partícula tipo virus a partir del bacteriófago de RNA Q β químicamente acoplada al péptido A β 1-6 con un enlazador bivalente, en donde el péptido A β 1-6 se fusiona en su término C con el espaciador GGC, y ii) de 50 microgramos a 850 microgramos de sal de aluminio por dosis.
2. Una composición de vacuna de acuerdo con la Reivindicación 1, la cual comprende entre 5 a 600 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6.
3. Una composición de vacuna de acuerdo con la Reivindicación 1 o con la Reivindicación 2, la cual comprende 150 microgramos o 450 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6.
4. Una composición de vacuna de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la construcción que comprende el péptido A β 1-6 está en solución acuosa.
5. La vacuna de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición de la vacuna comprende 50 microgramos, 150 microgramos, 450 microgramos, 600 microgramos u 850 microgramos de sal de aluminio por dosis.
6. La vacuna de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 o 4, la cual comprende, por dosis:
 - (i) 150 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, y 150 microgramos de sal de aluminio;
 - (ii) 450 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, y 150 microgramos de sal de aluminio;
 - (iii) 450 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, y 450 microgramos de sal de aluminio;
 - (iv) 450 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, y 600 microgramos de sal de aluminio;
 - (v) 450 microgramos de la construcción que comprende el péptido A β 1-6, y 800 microgramos de sal de aluminio;

(vi) 600 microgramos de la construcción que comprende el péptido Aβ1-6, y 600 microgramos de sal de aluminio; o

(vii) 600 microgramos de la construcción que comprende el péptido Aβ1-6, y 800 microgramos de sal de aluminio.

7. Una combinación que comprende una composición de vacuna de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, y cuando menos un agente seleccionado a partir de la lista de agentes nootrópicos, memantina, agentes antidepresivos, agentes anti-psicóticos, agentes antidiabéticos, agentes antioxidantes, agentes anti-inflamatorios, agentes reductores de lípido, agentes de sustitución de hormonas, agentes reductores de amiloides, inhibidores de acumulación, quelantes, y agentes inmunomoduladores.

8. Un paquete comercial, el cual comprende: (a) la composición de vacuna de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, y (b) instrucciones para su uso.
