

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292594** (13) **A1**

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

**(43)** Дата публикации заявки  
**2023.05.31**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2022.09.06**

**(51)** Int. Cl. *A61K 38/02* (2006.01)  
*A61K 9/113* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01)  
*A61P 37/08* (2006.01)  
*A61P 11/06* (2006.01)  
*A61P 11/08* (2006.01)

---

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ВАКЦИНЫ ДЛЯ УЛЬТРАКОРОТКОГО РЕЖИМА  
ИММУНОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ,  
ВЫЗЫВАЕМЫЕ ПЫЛЬЦЕВЫМИ АЭРОАЛЛЕРГЕНАМИ**

---

**(31)** 2021/0686.1

**(32)** 2021.11.09

**(33)** KZ

**(96)** KZ2022/048 (KZ) 2022.09.06

**(71)(72)** Заявитель и изобретатель:

**ТАБЫНОВ КАЙСАР КАЗЫБАЕВИЧ;**

**ТАБЫНОВ КАЙРАТ КАЗЫБАЕВИЧ**

**(KZ)**

**(57)** Изобретение относится к области биотехнологии и медицинской аллергологии и представляет собой способ получения новой вакцины для ультракороткого режима иммунотерапии аллергического ринита и бронхиальной астмы, вызываемые пыльцевыми аэроаллергенами. Сущность изобретения состоит в том, что для вакцины, подходящей для ультракороткого режима иммунотерапии аллергического ринита и бронхиальной астмы, вызываемые пыльцевыми аэроаллергенами, используется один или несколько наиболее иммунодоминантных рекомбинантных белков пыльцы растений в нативном виде, которые формулируются масляным адъювантом Montanide ISA-51 (Seppic, Франция) в соотношении 50:50 (по объему), смесь которых вводится подкожным способом субъектам четырехкратно с интервалом в одну неделю (общая продолжительность курса не более одного месяца). Полученная таким образом вакцина в ультракоротком режиме АСИТ с четырьмя иммунизациями с интервалом в неделю способна существенно снизить аллергизацию по данным кожного теста, а также обеспечить защиту от аллергических воспалительных реакций нижних и верхних дыхательных путей после провокации причинным аллергеном.

**A1**

**202292594**

**202292594**

**A1**

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**Тозаң аэроаллергендерінен туындаған аллергиялық ринит пен бронх демікпесінің ультра қысқаша иммунотерапиясы үшін вакцинаны алу әдісі**

**Способ получения вакцины для ультракороткого режима иммунотерапии аллергического ринита и бронхиальной астмы, вызываемые пыльцевыми аэроаллергенами**

**A method of obtaining a vaccine for ultra-short-term immunotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma caused by pollen aeroallergens**

Изобретение относится к области биотехнологии и медицинской аллергологии, и представляет собой способ получения новой вакцины для ультракороткого режима иммунотерапии аллергического ринита и бронхиальной астмы, вызываемые пыльцевыми аэроаллергенами.

Известен способ терапии субъектов с IgE-опосредованными расстройствами, например, аллергией, астмой, путем введения им первой композиции, включающей иммуногенный антиген, и второй композиции, ингибирующей активность IgE антител [WO2002092125(A1)]. Данный способ предназначен для терапии IgE-ассоциированных расстройств, например, сезонного аллергического ринита или аллергической астмы у пациента в возрасте 6-17 лет, а также может быть полезен для лечения крапивницы, аллергии на укус гименоптера, аллергии на лекарства и паразитарных заболеваний. Первая композиция метода включает антиген, который способен вызывать или модулировать иммунный ответ у человека. Антиген предпочтительно является аллергеном, в том числе пылью травы, и вводится для того, чтобы вызвать десенсибилизацию к аллергену. При использовании второй композиции (анти-IgE антител) средняя тяжесть симптомов снижается

на 10%, предпочтительно на 40%, количество дней с приемом любого лекарства от аллергии снижается по меньшей мере на 10%, предпочтительно на 60%, а средняя продолжительность использования спасательных средств снижается по меньшей мере на 10%, предпочтительно на 60%. Композиция, подавляющая активность IgE, включает анти-IgE антитело, предпочтительно гуманизованное мышинное антитело. Предлагаемый способ терапии был более эффективнее в сравнении с просто аллергической иммунотерапией (АСИТ), хорошо переносился и продемонстрировал отличный профиль безопасности в течение 24 недель лечения. Не было отмечено ни одного случая анафилаксии и крапивницы среди волонтеров. Существенным недостатком данного способа является слишком длительный курс терапии (не менее 24 недель), который нужно проводить за 6 месяцев до аллергического сезона. Следствие чего, этот способ крайне неудобен для пациентов, что может привести высокой комплаентности (не завершения полного курса лечения) среди них.

Наиболее близким к заявляемому изобретению по совокупности существенных признаков (прототипом) является способ подкожной АСИТ для иммунотерапии аллергического ринита с помощью коммерческого препарата Pollinex Quattro (Allergy Therapeutics, UK), который в составе содержит обработанные глутаровым альдегидом экстракты пыльцы растений, сорбированные на L-тироине и адьювантированные на MPL. Наиболее значимое преимущество этого способа заключается в удобстве его применения, посредством необходимости проведения всего 4 инъекций препарата с интервалом в неделю [Hum Vaccin Immunother. 2013;9(7):1523-31] (против 30 ежедневных инъекций со стандартными аллергенами или 13 инъекций с интервалом в неделю с вакцинами, адьювантированными гидроксидом или фосфатом алюминия). Эффективность указанного способа АСИТ ранее была продемонстрирована в отношении аллергического ринита, вызываемого пылью амброзии [J Allergy Clin Immunol. 2014;133(1):121-9.e1-2]. Но при этом его главным недостатком является высокая цена (около 800

Евро/курс), которая делает его недоступным для большинства развивающихся стран, в том числе для Казахстана, где средний ежемесячный доход населения составляет около 350 Евро. По этой причине, помимо эффективности, безопасности и удобства применения в предлагаемом изобретении мы также преследуем цель получения способа АСИТ с доступной ценой.

*Сущность изобретения* состоит в том, что для вакцины, подходящей для ультракороткого режима иммунотерапии аллергического ринита и бронхиальной астмы, вызываемые пыльцевыми аэроаллергенами, используется один или несколько наиболее иммунодоминантных рекомбинантных белков пыльцы растений в нативном виде, которые формулируются масляным адъювантом Montanide ISA-51 в соотношении 50:50 (по объему), смесь которых вводится подкожным способом субъектам четырехкратно с интервалом в одну неделю (общая продолжительность курса не более одного месяца).

Распространенность IgE-опосредованных аллергических заболеваний среди населения промышленно развитых стран достигло 35% [Int Arch Allergy Immunol 2004; 135:83–92], и, по оценкам экспертов прогнозируется их дальнейшее увеличение уже в следующем десятилетии [Allergy 2008; 63 (Suppl. 86):8–160; Eur J Immunol 2011; 41:2802–2804]. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) впервые была выполнена Noon в 1911 году [Lancet 1911; 1:1572–1573], и до сих пор представляет собой золотой стандарт для терапии пациентов с аллергическим ринитом, конъюнктивитом, астмой и аллергией к яду перепончатокрылых (аллергии I типа) [J Allergy Clin Immunol 1998; 102 (4 Pt 1):558–562]. В отличие от симптоматических методов лечения аллергии, АСИТ оказывает реальный лечебный эффект путем перестройки нежелательных аллерген-специфических гуморальных и Т-клеточных иммунных ответов от Th2 до смешанного Th1/T Reg [J Allergy Clin Immunol 2011;127:18-27]. АСИТ заключается в введении постепенно возрастающих количеств аллергена пациенту с IgE опосредованным аллергическим заболеванием с целью облегчения симптомов, возникающих

при последующем контакте с причинным аллергеном [J Allergy Clin Immunol 1998; 102 (4 Pt 1):558–562].

На протяжении многих лет АСИТ проводится методом подкожного введения с использованием растворимых аллергенов в Северной Америке, либо экстрактов аллергенов, адьювантированных на гидроокиси или фосфате алюминия в Европе [J Allergy Clin Immunol 2001; 108(Suppl):S147-334]. Подкожная АСИТ после полного курса обеспечивает длительный терапевтический эффект в отношении всех вышеуказанных видов аллергии [Allergy 2008; 63 (Suppl. 86):8–160]. Однако, данный способ иногда сопряжен с рядом нежелательных явлений местного или системного характера [Clin Allergy Immunol 2004; 18:711–727].

Альтернативным и наиболее безопасным является сублингвальный способ АСИТ с использованием аллергенов в форме таблеток или экстрактов. Этот способ АСИТ относительно недавно был лицензирован в ряде стран [Ann Allergy Asthma Immunol 2013. 110:194 –197], и поэтому в последнее время все чаще начал использоваться практикующими аллергологами. Его достоинствами являются хорошая переносимость больными лечебных доз препаратов, а также низкая степень риска развития анафилактических реакций [Allergy 2009;64(Suppl 91):1–59; Eur Ann Allergy Clin Immunol 2009;41:163–70]. В ряде исследований эффективность этого метода АСИТ оценивается высоко, однако все же ниже чем с подкожным способом [Immunol Allergy Clin North Am. 2016;36(1):13-24]. Данный метод АСИТ требуются высокие (50-100 раз выше по сравнению с подкожным способом) дозы аллергена, что существенно повышает ее стоимость [Allergy 2009;64(Suppl 91):1–59]. Общим существенным недостатком для подкожного и сублингвального способов АСИТ является слишком продолжительный курс терапии (от 3 до 5 лет) с многократными приемами аллергенов. Следствие чего, образуется те только проблема комплаентности (не завершение полного курса терапии), но и риска проявления нежелательных явлений от АСИТ [J Allergy Clin Immunol 2013;132:353–360].

На основании вышеизложенного, в основу настоящего изобретения *положена задача* получения новой вакцинной формуляции для ультракороткого режима иммунотерапии аллергического ринита и бронхиальной астмы, вызываемыми аэроаллергенами, с минимально возможным количеством иммунизаций, которая должна обладать следующими свойствами:

- быть безопасной;
- обеспечивать при минимальной кратности иммунизации существенное снижение уровня общих и антиген-специфичных IgE антител;
- формировать антиген-специфичный Th1-опосредованный иммунный ответ;
- обеспечивать снижение уровня аллергизации по данным кожного теста;
- обеспечивать защиту от аллергических воспалительных реакций органов верхних и нижних дыхательных путей после провокации причинным аллергеном.
- иметь доступную цену для населения с низким уровнем дохода.

*Данная задача может быть решена* с помощью инъекционной вакцины на основе мажорного рекомбинантного белка (или белков) пыльцы растений, формулированной адьювантом.

К настоящему времени на стадии разработки находятся множество подходов по улучшению АСИТ, которые условно можно разделить на четыре категории: (1) изменение пути введения (внутрикожное и внутрилимфатическое введение) [Allergy. 2015;70(6):707-10; Respir Res 2016. 17:10]; (2) модификация аллергена (химическая модификация аллергенов, получение рекомбинантных аллергенных белков или пептидов) [Allergy 2014. 69:1629–1638; Allergy. 2013;68(6):724-31; Clin Exp Allergy. 2015;45(5):974-81]; (3) стимуляция врожденного иммунного ответа (использование CpG агонистов TLR-9, тирозина и монофосфорила липида А) [J Allergy Clin Immunol. 2013;131(3):866-74; J Allergy Clin Immunol 2014; 133:121–129]; (4) использование адьюванта и систем доставки (гидроксид или фосфат

алюминия, пробиотики, бактериальные продукты, витамин Д, липосомы, вирусоподобные частицы, иммуностимулирующий комплекс ISCOMs, полимерные наночастицы) [Immunol Allergy Clin North Am. 2016;36(1):125-45]. Среди них наиболее перспективным в плане создания ультракороткого режима АСИТ на наш взгляд является подход, основанный на использовании адъювантов. С помощью адъювантов можно существенно уменьшить дозы аллергенов, а также сократить количество их инъекций, что положительно отражается на безопасности данного способа АСИТ [Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:648–57].

Гидроксид или фосфат алюминия на сегодня являются наиболее широко используемыми (примерно в 75%-ных случаях) адъювантами при подкожной АСИТ. Инъекция адсорбированных алюминием аллергенов была эффективной и безопасной в различных АСИТ исследованиях с использованием не только подкожного, но и других парентеральных способов введения [Allergy Asthma Clin Immunol 2014;10:4]. Сообщалось, что после продолжительной и повторной иммунизации аллергенов с алюминиевыми адъювантами происходило переключение иммунного ответа в сторону Treg/ТН1 и уменьшение ТН2 активации путем увеличения IgE-блокирующих IgG-антител. Несмотря на множество достоинств, тем не менее, алюминиевые адъюванты имеют некоторые серьезные недостатки. В первую очередь это связано с индукцией ТН2 иммунного ответа (выработка IgE антител, эозинофилия и гранулематоз) в начале иммунотерапии, а также потенциальным влиянием на неврологические патологии. Кроме того, данный адъювант часто оказывает местные нежелательные реакции [Vaccine 2014;32:4140–8]. Следствие чего, поиск новых адъювантов, способных индуцировать толерантность, и при этом избегая индукции или усиления ТН2 ответов, является актуальной задачей в иммунотерапии аллергических заболеваний.

Среди большого разнообразия новых адъювантов мы выбрали тот, который ранее исследовался в составе профилактических и терапевтических

вакцин, и был способен индуцировать выраженный Th1-поляризованный иммунный ответ. Наш выбор остановился на масляном адьюванте Montanide ISA-51 (производитель Seppic, Франция) с типом эмульсии "вода в масле" (W/O), состоящий из минерального масла и поверхностно-активного вещества из семейства маннид моноолеата [J Pharm Sci 2009; 98:1278-316]. Этот адьювант был введен тысячам людей подкожно или внутримышечно в ходе испытаний вакцин, требующих индукцию клеточного иммунного ответа, против таких болезней как, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)/синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) и малярии [Expert Rev Vaccines 2002; 1:111-8]. Терапевтическая вакцина против рака легких, содержащая ISA-51 в качестве эмульсионного адьюванта, с четырехкратным режимом иммунизации с интервалом в неделю лицензирована на Кубе [Expert Rev Vaccines 2013; 12:747-58]. ISA-51 также была протестирована в испытаниях вакцины против гриппа [J Clin Immunol 2012; 32:595-603; Vaccine 2012; 30:4655-60]. Важно отметить, что этот адьювант ранее не использовался в составе вакцин для иммунотерапии аллергических заболеваний.

Использование в предлагаемом изобретении иммунодоминантных рекомбинантных (полученных синтетическим путем) белков пыльцы растений вместо традиционных пыльцевых экстрактов (аллергоиды) или натуральных белков, связано с их гипоаллергенностью (низкое связывание с IgE антителами в результате пострастиационных изменений) и возможностью образования Th1 клеточного иммунного ответа [Mol Immunol. 2009 Jan;46(3):416-21; J Allergy Clin Immunol. 2003;111(6):1328-36].

*Техническим результатом* является то, что полученная по предлагаемому способу вакцина на основе мажорного рекомбинантного белка пыльцы растения, формулированная масляным адьювантом Montanide ISA-51 (тип эмульсии «вода в масле»), в ультракоротком режиме АСИТ с четырьмя иммунизациями с интервалом в неделю, способна существенно снизить аллергизацию по данным кожного теста, а также обеспечить защиту от



аллергических воспалительных реакций нижних и верхних дыхательных после провокации причинным аллергеном.

С данной вакцинной формуляцией ожидается уменьшение нагрузки аллергенов в 10-50 раз в сравнении со стандартным протоколом АСИТ, и тем самым снизить частоту местных нежелательных явлений (которая в среднем отмечается у 50% пациентов). Мы также предполагаем, цена курса подкожной АСИТ против аллергического ринита или бронхиальной астмы с нашей вакцинной формуляцией будет значительно ниже чем коммерческие аналоги (в 30-50 раз), и, следовательно, доступной для населения Казахстана.

*Признаками, характеризующими изобретение, совокупность которых обеспечивает получение технического результата, являются:*

- 1) Используется рекомбинантный мажорный (главный) белок/белки пыльцы растения (причинного аллергена), полученный синтетическим путем на основе бакуловирусной технологии (на клетках Sf9 - ткань яичек мотылька *Spodoptera frugiperda*), предпочтительно в бактериальной экспрессионной системе (*E. coli*)
- 2) Нативная форма рекомбинантного белка формулируется в соотношении 50:50 (по объему) с масляным адьювантом Montanide ISA-51 для получения препарата с типом эмульсии «вода в масле»;
- 3) Вакцина вводится подкожным способом четырехкратно с интервалом в неделю в оптимальной дозе, предпочтительно в двукратно нарастающей дозе антигена для каждой иммунизации.

*Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения*

Далее описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения. Представленные ниже варианты осуществления описаны в интересах лучшего понимания изобретения, и понятно, что объем настоящего изобретения не ограничивается следующим описанием. Поэтому очевидно, что специалисты в данной области могут модифицировать любой способ

осуществления, который целесообразен в пределах объема настоящего изобретения, при рассмотрении представленного здесь описания.

Для лучшего понимания сущности изобретения ниже приводятся примеры его конкретного выполнения.

#### Пример 1

##### *Приготовление вакцинной формуляции*

На основе коммерческого мажорного рекомбинантного белка Art V1 (AtaGenix laboratories, China; Expressed Host - *E.coli*, Purity - > 85% as determined by SDS-PAGE; ArtV1 - 129AAs, 13KDa, концентрация белка – 1 мг/флакон) пыльцы полыни и использованием адъюванта Montanide ISA-51 VG (ISA-51; тип эмульсии «вода-масло», Seppic) была приготовлена вакцинная формуляция. Формулирование проводилось двукратно возрастающими концентрациями белка Art V1 (с 2 до 16 мкг/доза) и адъювантов в соотношении 50:50 (по объему). Эмульгирование антигена с адъювантом ISA-51 проводили согласно инструкции производителя путем последовательных шприцевых циклов перемешивания через i-коннектор (20 медленных и 40 быстрых циклов перемешивания).

#### Пример 2

##### *Сентитизация мышей*

8-12 недельным свободным от патогенной флоры (SPF) самцам BALB/c мышей (n=6/группа, всего 18 шт.) внутрибрюшинно вводили два раза с интервалом в 14 суток экстракт пыльцы обыкновенной в концентрации 1000 PNU/200 мкл (Бурли, Алматы, Казахстан), сорбированного на гидроокиси алюминия (InvivoGen; 1 мг/мышь) или только PBS (200 мкл). На 21 день всех мышей подвергали трехкратной провокации с интервалом через день (на 21, 23, 25 дни) путем интраназального введения экстракта пыльцы полыни под

кетаминно-ксилазиновой анестезией в дозе 200 PNU/20 мкл или такого же объема PBS (негативная контрольная группа). На 28 день у мышей брали образцы крови для проверки уровня аллергических антиген-специфичных (анти- Art V1) и общих IgE антител. Полученные результаты показали успешность выполненной сентитизации мышей к пыльце обыкновенной полыни, так как у 83.3-100% животных по сравнению с таковыми негативной контрольной группы были отмечены существенное ( $P=0.0082$  -  $<0.0001$ ) накопление как общих, так и антиген-специфичных аллергических IgE антител.

### Пример 3

#### *Десентитизация мышей*

Для десентитизации мышей в отношении пыльцы полыни их иммунизировали четырехкратно с интервалом в 7 дней полученной вакцинной формуляцией подкожным способом. Мышам из позитивной и негативной контрольной групп внутримышечно аналогичным образом вводили PBS. На 0, 7, 14, 21 и 28 дни АСИТ у всех мышей брали образцы сыворотки крови для оценки уровня антиген-специфичных и общих IgE антител ( $n=6$ /группа). На 28 день АСИТ уровень десентитизации мышей также оценивали по ушному тесту ( $n=6$ /группа). Дополнительно проверяли антиген-специфический гуморальный ( $n=6$ /группа) и Т-клеточный ( $n=3$ /группа) иммунные ответы, которые характеризуют перестройку Th2-опосредованного иммунитета в сторону Th1/Treg.

### Пример 4

*Уровень снижения общих и антиген-специфичных IgE антител у сентитизированных мышей*

Исследования показали, что на 14 день АСИТ практически во всех группах, включая позитивную контрольную (без АСИТ), отмечалась общая тенденция к снижению уровня IgE антител. Однако лишь в группе мышей, где АСИТ проводилась вакцинной формуляцией уровень снижения общих IgE антител был существенным по сравнению с таковыми до сенсибилизации (14 день vs 0 день). Последующие АСИТ иммунизации позволили немного снизить или сохранить уже сниженный уровень общих IgE антител вплоть до 28 дня эксперимента. Более наглядным в результате АСИТ было снижение антиген-специфичных IgE антител. Количество серопозитивных к антиген-специфичным IgE антителам мышей в ISA-51-основанной вакцинной группе с каждой АСИТ иммунизацией уменьшались, и в целом за весь период наблюдения было существенно ниже чем в позитивной контрольной группе. Несмотря на то, что ISA-51 группе 33.3% (2/6) животных так и остались позитивными к антиген-специфичным IgE антителам в течение срока наблюдения, значения этих антител были существенно ниже чем в позитивной контрольной группе.

Последующая трехкратная провокация экстрактом полыни незначительно (vs. 28 день АСИТ) повысила уровень общих и антиген-специфических IgE антител во всех группах, однако значение последних в группе с ISA-51 вакцинной формуляцией было существенно ниже чем в позитивной контрольной группе.

#### Пример 5

##### *Анализ антительного ответа после АСИТ и провокации*

Проведенный курс АСИТ с ISA-51 вакцинной формуляцией индуцировал образование существенных титров анти-Art V1 IgG антител и его изотипов IgG1 и IgG2a в сравнении таковыми позитивной контрольной группы. Причем в группе позитивного контроля ввиду превалирования IgG1 антител над IgG2a отмечалась выраженная поляризация в сторону Th2 иммунного ответа,

которая существенно превышала таковые вакцинированной группы. Проведенная провокация не привнесла отличительные изменения по IgG, IgG1 и IgG2a антительным ответам. Интересным является то, что в позитивной контрольной группе за счет существенного роста титра IgG2a антител уровень соотношения между IgG1 и IgG2a антител после провокации снизился и стал сопоставим с негативной контрольной группой. Напротив, в ISA-51 группе, где в результате существенного роста титра IgG1 антител по сравнению с таковыми позитивной контрольной группы, соотношение IgG1 и IgG2a изотипов антител возросло.

#### Пример 6

##### *Анализ цитокинового профиля после АСИТ*

У сентитизированных мышей ISA-51 группы после АСИТ преимущественно продуцировались Th1-опосредованные цитокины как IFN- $\gamma$ , IL-2, а также IL-17A, IL-9. Что касается позитивной контрольной группы, то здесь лишь продукция цитокина TNF- $\alpha$  была существенной по сравнению с негативной контрольной группой.

#### Пример 7

##### *Оценка эффективности АСИТ*

Эффективность проведенной АСИТ в группах мышей оценивали по результатам ушного теста, а также гистологическому анализу патологическим изменений в легких. Установлено, что в результате АСИТ только лишь у мышей ISA-51 группы отмечалось существенно меньшее утолщения ушной раковины в ответ на введение аллергена в сравнении с таковым позитивной контрольной группы. После провокации значительное уменьшение уровня аллергизации также наблюдалось в ISA-51 группе.

Дальнейший гистологический анализ образцов легких после провокации проводился по бальной шкале, который строился на основе уровней периваскулярного и перибронхиального воспаления (с наличием эозинофилов и нейтрофилов или без них в очагах воспаления), а также метаплазии бокаловидных клеток в бронхах. У изученных особей не было обнаружено классических признаков бронхиальной астмы (гиперплазия и гипертрофия гладких мышц, воспалительные инфильтраты в перибронхиальной и периваскулярной областях, содержащие эозинофилы) по типу 2 (Type 2), за исключением метаплазии бокаловидных клеток и выработки слизи в бронхиолах. В инфильтратах вместо эозинофилов преобладали нейтрофилы, что указывало на преимущественно воспаление не второго типа (non-Type 2). В следствие чего оценка уровня воспаления легких проводилась по совокупности всех патологических изменений (Non-Type 2), а также без учета нейтрофилов (Type 2). Результаты исследований показали, что во всех группах мышей после провокации были обнаружены легочные патологические изменения обоих типов, однако только лишь в ISA-51 группе уровень этих изменений был существенно ниже чем в позитивной контрольной группе. Наибольший уровень патологических изменений по обоим типам воспаления был отмечен в легких мышей позитивной контрольной группы. У них было обнаружено умеренное перибронхиальное воспаление с небольшим количеством нейтрофилов (менее 5 на поле зрения при увеличении x 1000 в очаге воспаления). В очагах воспаления присутствовали единичные эозинофилы. В большей части бронхиол отмечалась метаплазия бокаловидных клеток. Отмечалось выраженное периваскулярное воспаление. В очагах воспаления присутствовало большое количество нейтрофилов (более 5 на поле зрения при увеличении x 1000 в очаге воспаления) и эозинофилов.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ получения новой вакцины для ультракороткого режима иммунотерапии (4 подкожные иммунизации с интервалом в неделю, продолжительность общего курса не более месяца) аллергического ринита и бронхиальной астмы, вызываемые пыльцевыми аэроаллергенами, включающий использование адъювантированной формуляции аллергена, *отличающийся* тем, что используется один или несколько иммунодоминантных синтетически полученных рекомбинантных белков пыльцы растений в нативном виде, которые формулируются с масляным адъювантом Montanide ISA-51 (Seppic, Франция) в соотношении 50:50 (по объему) для получения препарата с типом эмульсии «вода в масле».

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:  
**202292594**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**  
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)  
A61K 38/02, 9/10, 9/113, 45/06, A61P 37/08, 11/06, 11/08

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)  
Espacenet, ЕАПАТИС, EPOQUE Net, Reaxys, Google

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WO 2007/073907 A1 (LO-FARMA S.P.A.) 05.07.2007	1
A	CN 109061184 B (HANGZHOU AILEI BIOLOGY TECHNOLOGY) 20.07.2021	1
A	KR 10-1919575 B1 (YONSEI UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 31.10.2018	1
A	KR 10-2021-0033775 A (YONSEI UNIVERSITY INDUSTRY ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 29.03.21	1
A	LAURA HESSE и др. Animal Models of Allergic Disease, Methods and Protocols [онлайн] MIMB, том 2223, Humana Press, ноябрь 2020 [найдено 2022-12-13]. Найдено в: <doi:10.1007/978-1-0716-1001-5> с. 295-308, ISBN 978-1-0716-1001-5	1
A	JEROME AUCOUTURIER и др. Montanide ISA 720 and 51: a new generation of water in oil emulsions as adjuvants for human vaccines. Expert Review of Vaccines, том 1, выпуск 1, 2002г., с. 111-118 [онлайн] [найдено в 2022-12-13]. Найдено в <doi:10.1586/14760584.1.1.111>	1

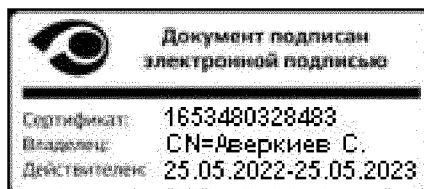
последующие документы указаны в продолжении

\* Особые категории ссылочных документов:  
«А» - документ, определяющий общий уровень техники  
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке  
«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее  
«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.  
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения  
«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности  
«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории  
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом  
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 01 февраля 2023 (01.02.2023)

Уполномоченное лицо:  
Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев



**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
**(дополнительный лист)**

Номер евразийской заявки:

**202292594**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

A61K 38/02 (2006.01)  
A61K 9/113 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 37/08 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)  
A61P 11/08 (2006.01)