

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:
22 ноября 2001 (22.11.2001)

РСТ

(10) Номер международной публикации:
WO 01/87331 A1

(51) Международная патентная классификация⁷:
A61K 39/00, 39/395, A61P 37/06

вич; 121170 Москва, Кутузовский пр-т, д. 43, кв.
19 (RU) [MOROZOV, Sergey Georgievich, Mos-
cow (RU)].

(21) Номер международной заявки: РСТ/RU01/00033

(22) Дата международной подачи:
29 января 2001 (29.01.2001)

(81) Указанные государства (национально): AL, AM,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ,
EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO,
RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZW.

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(30) Данные о приоритете:
2000112366 19 мая 2000 (19.05.2000) RU

(84) Указанные государства (регионально): европей-
ский патент (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(71) Заявители и

(72) Изобретатели: МОРОЗОВ Сергей Георгиевич [RU/
RU]; 121170 Москва, Кутузовский пр-т, д. 43, кв. 19
(RU) [MOROZOV, Sergey Georgievich, Moscow
(RU)]. ПОЛЕТАЕВ Александр Борисович [RU/
RU]; 109542 Москва, ул. Хлобыстова, д. 18, корп. 1,
кв. 33 (RU) [POLETAEV, Aleksandr Borisovich,
Moscow (RU)].

Опубликована

С отчётом о международном поиске.

(74) Общий представитель: МОРОЗОВ Сергей Георгие-

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и дру-
гих сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям»,
публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюл-
летеня РСТ.



(54) Title: PHARMACEUTICALS FOR DEPRESSING AUTOIMMUNE DISORDERS BY IDIOTYPE BINDING
FRAGMENTS OF ANTI-IDIOTYPIC ANTIBODIES

(54) Название изобретения: ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ АУТОИММУННЫХ
НАРУШЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ИДИОТИПОСВЯЗЫВАЮЩИХ ФРАГМЕНТОВ АНТИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ

(57) Abstract: The invention relates to medicine, biotechnology, immunopharmacology and consists in correcting the condition of a patient affected by an autoimmune disease. In order to inhibit an autoimmune process, patients are cured by a specific desensitizing therapy using pharmaceuticals containing idiotypic binding fragments of anti-idiotypic antibodies representing steric (immunochemical) analogs of target antigens which are applied regularly in small doses to the mucous tunic of a patient, for example in the form of applications or as a component of a rectal or vaginal suppository. The efficiency of correction is evaluated by means of an enzyme-linked immunosorbent assay consisting in adsorbing immunochemical analogs of an antigen (for instance, the anti-idiotypic antibodies against the given antigen or Fab₂- fragments thereof) on a solid, followed by defining an immune reactivation of a serum antibody thereto.

WO 01/87331 A1



(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, биотехнологии, иммунофармакологии и заключается в коррекции состояния больных, страдающих аутоиммунными заболеваниями. Для ингибирования аутоиммунного процесса пациенты получают специфическую десенсибилизирующую терапию с использованием препаратов, содержащих идиотипсвязывающие фрагменты антиидиотипических антител, являющихся стерическими (иммунохимическими) аналогами антигенов-мишеней, которые регулярно в малых дозах наносят на слизистые оболочки пациента, например, в виде аппликаций или в составе ректальных или вагинальных свечей. Эффективность коррекции состояния оценивают с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, при котором на твердую фазу адсорбируют иммунохимические аналоги антигена (например, антиидиотипические антитела против данного антигена, или их Fab₂-фрагменты) с последующим определением иммунореактивности сывороточных антител к нему.

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ
АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ИДИОТИПСВЯЗЫ-
ВАЮЩИХ ФРАГМЕНТОВ АНТИИДИОТИПИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ**

5

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к области медицины, точнее к биотехнологии, иммунологии, эндокринологии, иммунофармакологии и посвящено некоторым
10 аспектам коррекции состояния больных, страдающих аутоиммунными заболеваниями (синдромами, нарушениями) в случаях, когда патологический процесс обусловлен аутоиммунной агрессией по клеточному и/или гуморальному типу, например, инсулинзависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом, рассеянным склерозом, миастенией, бесплодием, обусловленным высоким
15 уровнем антиспермальных антител и т.д.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ряд заболеваний нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой, мышечной
20 и других систем организма, основанных или тесно сопряженных с патологической аутоагрессией иммунной системы по клеточному и/или гуморальному типу, в последние годы стали объектом экспериментальной отработки новых лечебно-профилактических подходов.

Еще в 1946 году в модельной ситуации на морских свинках, сенсibilизированных к динитрохлорбензолу, было установлено, что скормливание животным специфического аллергена сопровождается выраженным снижением кожной реактивности на его аппликацию. Позже было установлено, что скормливание лабораторным животным таких антигенов, как овальбумин, гемоцианин или бараньих эритроцитов, приводит к последующему развитию толерантности
25 к этим антигенам при сохранении способности животных к нормальному иммунному ответу на другие антигены (*Weiner H.L.* - Immunol. Today.- 1997.- Vol. 18.- № 7.- P. 335-342). В последнее десятилетие появились публикации об ус-

пешных попытках использования орального введения ряда специфических антигенов (мишеней аутоиммунной агрессии) для предотвращения соответствующей патологии в модельных ситуациях на лабораторных животных, а также для экспериментального лечения пациентов с тяжелыми формами рассеянного склероза, миастении, болезни Грейвса, аутоиммунного тиреоидита и ряда других аутоиммунных заболеваний. Новым вариантом введения антигена в организм пациента для достижения специфической толерантности, т.е. подавления аутоиммунного процесса, является применение соответствующих антигенов в виде аппликаций на слизистую носа или распыляемых аэрозолей антигена. Важно, что при таких альтернативных (не оральных) способах введения в организм антигенов, достичь желаемого эффекта удается с использованием минимальных количеств (доли миллиграмма) очищенных антигенов.

Предполагается, что создание требуемой толерантности, т.е. купирование специфического по своей антигенной направленности аутоиммунного процесса при оральном потреблении больших доз соответствующих антигенов или при аппликациях на слизистые оболочки малых доз соответствующих антигенов, происходит за счет антигенспецифической стимуляции регуляторных (преимущественно супрессорных) иммунокомпетентных клеток, ассоциированных со слизистыми оболочками желудочно-кишечного тракта или дыхательных путей. В результате активации регуляторные клетки перемещаются в орган, где синтезируются соответствующие антигены, локально проявляющие свою супрессорную активность. Результатом этого является направленное и специфическое ингибирование патологического аутоиммунного процесса как клеточного, так и гуморального типа.

К сожалению, большинство биологических антигенов являются дорогостоящими, малодоступными. Они могут быть токсичными, обладать нежелательной биологической активностью, или же по другим причинам мало подходить для использования *in vivo* (слишком быстро деградировать в организме, быть малорастворимыми и т.п.). Нередко встречается аутоиммунное поражение клеточных мембранных рецепторов (болезнь Грейвса, миастения, сахарный диабет инсулиннезависимого типа и др.). Получение же очищенных пре-

паратов рецепторов в количествах, необходимых для иммунокоррекции, является крайне трудным и дорогостоящим в силу их малой тканевой концентрации и структурной неустойчивости.

Указанные затруднения и отрицательные моменты могут быть успешно
5 преодолены при замене того или иного антигена его иммунохимическими (стерическими) аналогами, например, антиидиотипическими антителами (их Fab₂-, Fab- или Fv-фрагментами), являющимися зеркальным отображением соответствующих антигенов, конформационно “мимикрирующими” под их пространственную структуру.

10 Важно, что антитела и особенно их идиотипсвязывающие фрагменты (ИС-фрагменты) имеют невысокую видовую специфичность, что позволяет использовать для введения пациенту в лечебных целях, например, лошадиные противостолбнячные антитела или мышьиные гибридомные антитела. Кроме того, они не токсичны, хорошо растворимы, достаточно устойчивы и активны
15 в организме и при получении с помощью гибридомных или биоинженерных технологий могут быть достаточно дешевыми в производстве и доступными для массового использования.

Дополнительное важное преимущество, достигаемое при замене антигена на ИС-фрагменты соответствующих антиидиотипических антител, ис-
20 пользуемых для специфической иммуносупрессии, связано со следующим. Важные антигенные детерминанты нативного антигена могут быть стерически мало доступны, например, будучи скрытыми внутри белковой глобулы. Соответственно, такие эпитопы будут малоэффективными для индукции необходимой эпитоп-специфической иммуносупрессии. Замена антигена его иммунохи-
25 мическими аналогами - ИС-фрагментами соответствующих поликлональных антиидиотипических антител позволяет преодолеть указанное затруднение и обеспечить максимальную “доступность” аналогов скрытых эпитопов.

Данная технология может быть успешно применена, например, при ле-
чении сахарного диабета. В настоящее время проблема сахарного диабета, в
30 первую очередь инсулинзависимого сахарного диабета типа 1 (ИЗСД-1), переросла сугубо медицинские рамки и может быть причислена к общесоциальным

проблемам. По данным ВОЗ число больных ИЗСД в мире превышает 100 млн. человек, причем повсеместно отмечается тенденция к росту заболеваемости ИЗСД и его “омоложению”. Серьезной проблемой, особенно для лиц пожилого возраста, является и инсулиннезависимый сахарный диабет типа 2 (ИНСД-2).

5 В основе патогенеза ИЗСД-1 в подавляющем большинстве случаев лежит деструкция инсулинпродуцирующих бета-клеток поджелудочной железы аутоиммунного генеза. При гибели более 70% бета-клеток в организме начинает ощущаться выраженная нехватка собственного инсулина со всеми вытекающими последствиями (гипергликемия, глюкозурия, кетоацидоз, генерализованные нарушения углеводного, липидного, энергетического и белкового
10 обменов) и наблюдается клиническая манифестация ИЗСД-1.

 При ИНСД-2 деструкции инсулинпродуцирующих клеток в начальные периоды болезни не происходит. Напротив, продукция и секреция инсулина обычно повышаются, однако несмотря на это, как и при ИЗСД-1, у больных
15 отмечается резко выраженная гипергликемия, глюкозурия, кетоацидоз, генерализованные нарушения углеводного, липидного, энергетического и белкового обменов. В отличие от ИЗСД-1 эти явления при ИНСД-2 связаны не с нехваткой инсулина, а с развитием нечувствительности инсулиновых рецепторов к действию гормона (так называемая патологическая инсулинрезистентность). В
20 небольшой части случаев (менее 10%) в основе такой инсулинрезистентности лежит врожденная, генетически обусловленная, функциональная неполноценность инсулиновых рецепторов. Однако, в большинстве случаев неполноценность рецепторов является приобретенной, причем нередко в ее основе лежат патологические аутоиммунные процессы, либо нарушающие функции рецеп-
25 торов, либо блокирующие их способность связывать инсулин.

 Методов эффективного патогенетического лечения как ИСЗД-1, так и ИНСД-2 в настоящее время не существует, а применяемая терапия базируется на гормонзаместительной терапии, т.е. ежедневных введениях экзогенных препаратов инсулина (при ИЗСД-1) или использовании фармакологических препара-
30 татов на основе сульфонамидов и бигуанидов, стимулирующих продукцию и секрецию инсулина поджелудочной железой и до некоторой степени повы-

шающих чувствительность инсулиновых рецепторов в сочетании с диетотерапией (при ИНСД-2).

Однако даже строгое соблюдение режимов питания и применения лекарственных средств не приводит к излечению болезни и не является гарантией от развития многочисленных неврологических, сосудистых, почечных и
5 иных осложнений диабета.

С позиций акушерства и неонатологии сахарный диабет беременных и женщин детородного возраста в целом является острой проблемой. Диабетическая фетопатия (ДФП), осложняющая развитие эмбриона и плода практически
10 у всех женщин, страдающих данным заболеванием, часто является основной причиной гибели эмбриона и плода или разнообразных нарушений здоровья новорожденных. Наиболее тяжелым проявлением ДФП являются нарушения развития мозга плода, что приводит к формированию перинатальной энцефалопатии, встречающейся приблизительно у 80% новорожденных (А.Б.Полетаев
15 и др. - Вестник Российской Ассоциации акушеров-гинекологов, 1998, № 3, с.31-35).

Кардинальным способом решения проблемы лечения многих (возможно большинства) больных, страдающих инсулинзависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИЗСД-1 и ИНСД-2), обусловленным аутоиммунной
20 агрессией, рассеянным склерозом, бесплодием, обусловленным высоким уровнем антиспермальных антител, а также а так же многих других заболеваний, может быть способ стойкого и избирательного подавления хронического самоподдерживающегося патологического аутоиммунного процесса, приводящего к деструкции соответствующих клеток или рецепторов.

25 Вышесказанное явилось основанием для экспериментально-клинической разработки нового подхода, позволяющего выполнять эффективную коррекцию состояния больных с указанной выше патологией за счет специфического нормализующего воздействия на патогенетическое аутоиммунное звено (специфическая десенсибилизация).

30 Важно отметить, что специфическое подавление патологических аутоиммунных антипанкреатических процессов при ИЗСД-1 через 2 - 4 мес. после

начала иммунокоррекции, как правило, приводит к снижению дозировки потребляемого инсулина, используемого для заместительной терапии, а также к реверсии или уменьшению степени выраженности неврологических и иных осложнений основного заболевания. По-видимому это является отражением регенераторных процессов в островках Лангерганса поджелудочной железы (регенерация бета-клеток) и, соответственно, частичного восстановления нарушенных эндокринных функций поджелудочной железы у больных ИЗСД-1.

Подавление антирецепторных аутоиммунных процессов у больных ИНСД-2 приводит к снижению потребности в сахаропонижающих фармакологических препаратах и уменьшению выраженности осложнений основного заболевания, что указывает на частичное или полное восстановление функций периферических инсулиновых рецепторов.

В качестве прототипа предлагаемого нами изобретения взята работа Kolb et al. ("Analysis of 22 immunomodulatory substances for efficacy in low-dose streptozotocin-induced diabetes". *Cytobiol. Rev.*, 1988, 12, vol. 2, p. 44-50). В этой работе описан метод профилактики развития ИЗСД-1 в модельной ситуации (на экспериментальных животных) за счет подавления аутоиммунных антипанкреатических процессов с помощью фармакологических неспецифических иммунодепрессантов, таких как азатиоприн, циклофосфамид и др.. Однако известный метод не обеспечивает эффективное патогенетическое лечение инсулинзависимого и инсулиннезависимого сахарного диабета и не гарантирует отсутствие различного рода осложнений.

25

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Известный уровень техники и собственные разработки привели к поиску новых надежных путей коррекции состояния больных с аутоиммунными нару-

шениями, такими как, инсулинзависимый и инсулиннезависимый аутоиммунный сахарный диабет, рассеянный склероз, бесплодие и т.д., обеспечивающих стойкое подавление патологических аутоиммунных процессов, вызывающих, например, либо деструкцию инсулинсекретирующих клеток поджелудочной железы (при ИЗСД-1) либо продукцию антител, блокирующих инсулиновые рецепторы (при ИНСД-2). Заявляемое изобретение базируется на использовании подходов, основанных на специфической иммунокоррекции/иммуносупрессии аутоиммунных реакций при различных нарушениях.

Сущность изобретения заключается в том, что для подавления патологических аутоиммунных нарушений пациентам проводят специфическую десенсибилизирующую терапию с использованием фармацевтических препаратов, содержащих структурные иммунохимические аналоги соответствующих антигенов, являющихся мишенями аутоиммунных реакций, например, на основе идиотипсвязывающих фрагментов соответствующих антиидиотипических антител, при которой соответствующие фрагменты антиидиотипических антител или сами антиидиотипические тела с приемлемыми носителями или разбавителями регулярно наносят на слизистые оболочки пациента, например, в виде аппликаций на слизистую носа, глаз, а также в виде ректальных или вагинальных свечей. При инсулинзависимом сахарном диабете используют нативный инсулин, или его иммунохимические аналоги, например, иммуноаффинно очищенные Fab- или Fab₂-фрагменты антиидиотипических антител (или сами антитела), при инсулиннезависимом сахарном диабете - инсулиновые рецепторы, или их иммунохимические аналоги, например, иммуноаффинно очищенные Fab- или Fab₂-фрагменты идиотипических антиинсулиновых антител (или сами антитела) в количестве 0,01 - 0,5 мг с приемлемыми носителями или разбавителями и т.д.

Аппликации проводят на любые слизистые: на слизистую носа, слизистую глаз, слизистую прямой кишки или влагалища. В двух последних случаях используют единицу дозы, выполненную в виде ректальных или вагинальных суппозиториях.

Аппликации проводят ежедневно на слизистую носа поочередно в одну и другую ноздрю продолжительностью до 5 минут в течение 2-4 месяцев, при этом для аппликации может быть использован ватный тампон, смоченный раствором.

5 В качестве разбавителя используют дистиллированную воду или солевой раствор с 50% глицерина в количестве от 0,05 до 0,2 мл.

Реализация заявленного изобретения при лечении больных на стадиях клинически выраженного заболевания позволяет обеспечить стойкий эффект.

Для подавления патологических аутоиммунных реакций применяют
10 аппликации на слизистые оболочки тела соответствующих типу заболевания специфических антигенов (АГ) и их структурных аналогов (АнАГ). Выбор между использованием АГ, АнАГ либо их комбинации в каждом конкретном случае производится индивидуально, в зависимости от эффективности и индивидуальной переносимости препарата.

15 Применение ректальных или вагинальных суппозиториев позволяет использовать способ более широко, например, для маленьких детей.

Выраженность аутоиммунных реакций, т.е. по существу эффективность заявленного способа коррекции, нами предложено производить на основе твердофазного иммуноферментного анализа, при котором на твердую фазу
20 адсорбируют иммунохимические аналоги антигена, например, антиидиотипические антитела (или их ИС-фрагменты), после чего исследуют иммунореактивность сывороточных антител. Такой метод позволяет определять уровень антител к широкому комплексу детерминант антигена.

Ниже описаны особенности специфической десенсибилизации/иммуносупрессии в лечении ряда заболеваний и получения соответствующих Fab- или Fab₂-фрагментов.
25

а) Специфическая десенсибилизация/иммуносупрессия

30 Антиидиотипические ИС-фрагменты, являющиеся структурными аналогами инсулина (при коррекции состояния больных инсулинзависимым сахар-

ном диабетом), белка ОБМ (при коррекции состояния больных рассеянным склерозом), мембранного белка-антигена сперматозоидов (при коррекции состояния больных, страдающих бесплодием, обусловленным антиспермальным аутоиммунным процессом), структурные антиидиотипические аналоги иных антигенов-мишеней, поражаемых при иных аутоиммунных заболеваниях (синдромах), либо сами антигены-мишени апплицируют на слизистые оболочки пациентов.

Соответствующие препараты (специфически соответствующие каждой форме аутоиммунной патологии) апплицируют на слизистые оболочки ежедневно в течение 2-6 месяцев в количестве 0,01 - 0,5 мг ежедневно до достижения стойкого снижения патологических аутоиммунных реакций, выраженность которых оценивается, например, с помощью иммуноферментного метода, или полной нормализации показателей сывороточной иммунореактивности и уменьшения клинической выраженности основного заболевания и его осложнений. Дозировка препарата подбирается индивидуально.

Техника аппликации на слизистую носа заключается в следующем:

- 0,1 мл водного или водно-солевого (с 50% глицерина или без него) раствора препарата, содержащего 0,01-0,5 мг препарата, ежедневно апплицируют на слизистую носа;
- аппликация производится на ватном тампоне (например, с ватными тампонами на деревянных палочках производства фирмы "Джонсон и Джонсон") один день в одну ноздрю, на следующий день - в другую;
- полностью смоченный тампон помещают в ноздрю на 5 мин один раз в день.

Препараты можно использовать в виде ректальных или вагинальных суппозиторий для ежедневного употребления в течение 2-4 месяцев.

Как правило, спустя 8-16 недель от начала применения наблюдается подавление аутоиммунных реакций соответствующей тканевой или клеточной направленности, улучшается общее состояние и самочувствие пациентов, а также снижается выраженность осложнений основного заболевания (см. примеры).

б) Специфическая десенсибилизация/иммуносупрессия в лечении инсулинзависимого сахарного диабета типа 1 (ИЗСД-1)

5 Для подавления патологических аутоиммунных реакций применяют следующие препараты (порознь или в виде комбинации):

- Структурные аналоги инсулина - Fab- или Fab₂-фрагменты специфических антиинсулиновых антиидиотипических антител, полученных в результате иммунизации животных Fab-фрагментами антиинсулиновых антител и очи-
10 щенных с применением общепринятых иммуноаффинных методов (раствор или суппозитории).
- Инсулин человека нативный (раствор или суппозитории).
- Инсулин человека полимеризованный, например, глутаровым альдегидом (раствор или суппозитории).
- 15 • Другие иммунохимические аналоги инсулина.

Вопрос о выборе того или иного препарата, наиболее эффективного в каждом конкретном случае, а также о путях его аппликации решается опытным путем индивидуально; при недостаточной эффективности специфической им-
20 муносупрессии, наблюдаемой при использовании одного из препаратов, позитивный лечебный эффект может быть достигнут при его замене на другой.

Препарат апплицируют на слизистые оболочки ежедневно в течение 2-4 месяцев в количестве 0,01-0,5 мг ежедневно (доза подбирается индивидуально) до достижения стойкого снижения патологических аутоиммунных реакций, выраженность которых оценивают, например, с помощью иммуноферментного
25 метода, или полной нормализации показателей сывороточной иммунореактивности до снижения потребности в инсулине, уменьшения выраженности осложнений основного заболевания и нормализации показателей глюкозы крови.

Как правило, спустя 8-16 недель с начала процедур наблюдается подав-
30 ление аутоиммунных антипанкреатических реакций (вплоть до нормализации), нормализация показателей глюкозы крови, существенно снижается потреб-

ность в дозе ежедневно применяемого инсулина и улучшается общее состояние и самочувствие пациентов, а также снижается выраженность осложнений ИЗСД-1.

5 **в) Специфическая десенсибилизация/иммуносупрессия в лечении инсулин-независимого сахарного диабета типа 2 (ИНСД-2)**

Для подавления патологических аутоиммунных реакций применяют препарат из иммуноаффинно очищенных Fab-фрагментов или Fab₂-фрагментов
10 антиинсулиновых антител, являющихся структурными аналогами гормонсвязывающих сайтов рецепторов инсулина.

Раствор препарата апплицируют на слизистые оболочки ежедневно в течение 2-4 месяцев в количестве 0,01-0,5 мг ежедневно (доза подбирается индивидуально) до достижения стойкого снижения показателей иммунореактивности
15 сывороточных антител к инсулиновым рецепторам, содержание которых оценивается, например, с помощью иммуноферментного метода или полной нормализации показателей сывороточной иммунореактивности, а также снижения потребности в сахаропонижающих препаратах, уменьшения выраженности осложнений основного заболевания и нормализации показателей глюкозы
20 крови.

Эффективность оценивалась аналогично вышеизложенной. Техника аппликации также аналогична вышеописанной.

Препараты могут использоваться в виде ректальных или вагинальных суппозиторий в тех же дозировках для ежедневного употребления в течение 2-
25 4 месяцев.

Как правило, спустя 8-16 недель от начала процедур наблюдается стойкое снижение (вплоть до нормализации) антирецепторных аутоиммунных реакций, нормализация показателей глюкозы крови, существенно снижается потребность в применяемых сахароснижающих препаратах и улучшается общее со-
30 стояние и самочувствие пациентов

г) Получение антиидиотипических аналогов антигенов для специфического подавления патологических аутоиммунных процессов

5 Для получения идиотипсвязывающих фрагментов (ИС-фрагментов) специфических антиидиотипических антител, являющихся аналогами соответствующих антигенов-мишеней аутоиммунных процессов, например, инсулина или глутаматдегидрогеназы для коррекции “антипанкреатических” аутоиммунных процессов при инсулинзависимом сахарном диабете, белка ОБМ при рас-
10 сеянном склерозе или мембранного антигена сперматозоидов человека при аутоиммунном бесплодии и т.п., проводят иммунизацию лабораторных животных, например, кроликов ИС-фрагментами поликлональных антител к соответствующим белкам. Из иммунной сыворотки с помощью, например, иммуноаффинной хроматографии на колонке с иммобилизованными поликлональными
15 антителами к соответствующим белкам-антигенам, выделяют соответствующие антиидиотипические антитела, ИС-фрагменты которых являются стерическими иммунохимическими аналогами соответствующих антигенов. В результате дополнительной обработки получают очищенные ИС-фрагменты соответствующих антиидиотипических антител, которые и используют в качестве специфического десенсибизирующего агента.
20

В частности, Fab- и Fab₂-фрагменты антиидиотипических антител, являющиеся структурными аналогами инсулина, получают на колонках с иммобилизованным на инертном носителе препаратом инсулином человека, например, на колонках инсулин-сефарозы, проводят выделение антиинсулиновых
25 антител (АТ-1-Инс), используя в качестве исходного сырья пулированную сыворотку крови пациентов, больных ИЗСД-1.

Далее получают очищенные препараты Fab- или Fab₂-фрагментов молекул АТ-1-Инс, например, подвергая очищенный препарат АТ-1-Инс гидролизу папаином, пепсином или трипсином, с последующей хроматографической до-
30 очисткой.

Очищенные препараты Fab- или Fab₂-фрагментов молекул АТ-1-Инс используют для иммунизации кроликом по общепринятым схемам.

Из сыворотки иммунизированных кроликов с помощью иммуноаффинной хроматографии на колонках с иммобилизованным на инертном носителе препаратом АТ-1-Инс человека, например, на колонках АТ-1-Инс-сефарозы, проводят выделение антиидиотипических антител (АИАТ-2-Инс). Для устранения “неспецифических” антиидиотипов, взаимодействующих с эпитопами, располагающимися вне пределов антигенсвязывающих сайтов АТ-1-Инс, проводят доочистку АИАТ-2-Инс, пропуская их через иммобилизованные на инертном носителе препараты “неиммунных” иммуноглобулинов.

Из очищенных АИАТ-2-Инс получают препараты Fab- или Fab₂-фрагментов молекул АИАТ-2-Инс, которые и используют для специфического подавления патологических аутоиммунных процессов с направленностью к ткани поджелудочной железы.

Для специфического подавления патологических аутоиммунных процессов с направленностью к ткани поджелудочной железы используют также растворы коммерческих препаратов инсулина, либо препараты полимеризованного (например, глутаровым альдегидом) инсулина.

Ниже описан способ получения Fab-фрагментов и Fab₂-фрагментов идиотипических антител, являющихся структурными аналогами гормонсвязывающих сайтов рецепторов инсулина.

На колонках с иммобилизованным на инертном носителе препаратом инсулина человека, например, на колонках инсулин-сефарозы проводят выделение антиинсулиновых антител (АТ-1-Инс), используя в качестве исходного сырья пулированную сыворотку крови пациентов, больных ИЗСД-1, либо сыворотки животных (например, кроликов, иммунизированных инсулином).

Далее получают очищенные препараты Fab или Fab₂-фрагментов молекул АТ-1-Инс, например, подвергая очищенный препарат АТ-1-Инс гидролизу папаином, пепсином или трипсином, с последующей хроматографической доочисткой.

Полученные препараты используют для специфического подавления патологических аутоиммунных процессов.

ЛУЧШИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5

Ниже приведены некоторые варианты осуществления заявленного изобретения.

ПРИМЕР-1. Больная Е., возраст 52 года, диагноз ИЗСД-1, длительность заболевания 11 лет. До начала коррекции ежедневно получала по 35-40 ед. инсулина в инъекциях. Среднесуточные показатели глюкозы крови (данные ежедневной глюкометрии) - 7,5 - 10 мМ.

Проводилась десенсибилизирующая терапия в виде аппликаций на слизистую носа препарата нативного (немодифицированного) инсулина на ватных тампонах ежедневно по 0,1 мг в течение 15 недель.

15 Спустя 4 мес. после завершения иммунокоррекции больная стала получать 15 ед. инсулина в инъекциях. Среднесуточные показатели глюкозы крови (данные ежедневной глюкометрии) - 5,5 мМ. Иммунологические показатели, отражающие активность антипанкреатических аутоиммунных процессов, резко измененные до начала лечения, возвратились в пределы нормы спустя 4,5 мес.

20 от начала лечения.

ПРИМЕР-2. Больная М., возраст 31 год, диагноз ИЗСД-1, длительность заболевания 10 лет. До начала коррекции ежедневно получала по 40 ед. инсулина в инъекциях. Среднесуточные показатели глюкозы крови (данные ежедневной глюкометрии) - 8,5 - 12.5 мМ.

25 Проводилась десенсибилизирующая терапия в виде аппликаций на слизистую носа препарата полимерного инсулина на ватных тампонах ежедневно, по 0.1 мг в течение 15 недель.

Спустя 4 мес. после завершения иммунокоррекции больная стала получать 10 ед. инсулина в инъекциях. Среднесуточные показатели глюкозы крови (данные ежедневной глюкометрии) - 5,0 мМ. Иммунологические показатели, отражающие активность антипанкреатических аутоиммунных процессов, резко

30

измененные до начала лечения, возвратились в пределы нормы спустя 4 мес. от начала лечения.

Примечание: Предыдущая беременность (до проведения иммунокоррекции) закончилась антенатальной гибелью плода в результате развития тяжелой диабетической фетопатии. Спустя 2 месяца после окончания корректирующей терапии наступила беременность, которая развивалась нормально и завершилась в 39 недель рождением практически здорового новорожденного (Рост 52 см; вес 3850 г; Абгар 8-9).

ПРИМЕР-3. Больная К., возраст 16 лет, диагноз ИЗСД-1, длительность заболевания 2 года. До начала коррекции ежедневно получала по 15 ед. инсулина в инъекциях. Среднесуточные показатели глюкозы крови (данные ежедневной глюкометрии) - 9 - 12 мМ.

Проводилась десенсибилизирующая терапия в виде аппликаций на слизистую носа препарата нативного инсулина. Спустя 2 недели появились жалобы на раздражение слизистых (сухость, зуд, покраснение). Препарат был заменен на структурные аналоги инсулина - Fab-фрагменты антиидиотипических антител (ежедневно по 0.1 мг в течение 15 недель). Жалобы прекратились.

Спустя 4 мес. после завершения иммунокоррекции больная стала получать 3 ед. инсулина в инъекциях. Среднесуточные показатели глюкозы крови (данные ежедневной глюкометрии) - 4,5 мМ. Иммунологические показатели, отражающие активность антипанкреатических аутоиммунных процессов, резко измененные до начала лечения, возвратились в пределы нормы спустя 3 месяца с начала лечения.

ПРИМЕР-4. Больной З., возраст 26 лет, диагноз ИЗСД-1, длительность заболевания 21 год. До начала коррекции ежедневно получал по 45 ед. инсулина в инъекциях. Среднесуточные показатели глюкозы крови (данные ежедневной глюкометрии) - 9 - 11 мМ.

Имел осложнения в виде диабетической нейропатии; жаловался на постоянные боли в ногах, отсутствие эрекции.

Проводилась десенсибилизирующая терапия в составе ректальных свечей препаратов нативного (немодифицированного) инсулина, по 0.1 мг в сочета-

нии с 0,05 мг Fab₂-фрагментами антиидиотипических антител (ежедневно в течение 25 недель).

Спустя 4 месяца после завершения иммунокоррекции больной стал получать 10 ед. инсулина в инъекциях. Среднесуточные показатели глюкозы крови (данные ежедневной глюкометрии) - 5,2 мМ. Иммунологические показатели, отражающие активность антипанкреатических аутоиммунных процессов, резко измененные до начала лечения, возвратились в пределы нормы спустя 3-4 месяца с начала лечения.

Боли в ногах прекратились через 4-5 месяца с начала лечения. Эрекция восстановилась через 3-4 месяца.

ПРИМЕР-5. Больной С., возраст 48 лет, диагноз ИЗСД-1, длительность заболевания 8 лет. До начала коррекции ежедневно получал по 45 ед. инсулина в инъекциях. Среднесуточные показатели глюкозы крови (данные ежедневной глюкометрии) - 9 - 11 мМ. Имел осложнения в виде диабетической нейропатии; жаловался на радикулитоподобные боли в спине. По данным иммунологического обследования выявлены высокие титры антипанкреатических антител в сочетании с повышенными титрами антител к инсулиновым рецепторам, т.е. сочетающиеся признаки ИЗСД-1 и ИНСД-2.

Проводилась десенсибилизирующая терапия в составе ректальных свечей препаратов нативного (немодифицированного) инсулина, по 0.1 мг в сочетании с 0,05 мг Fab₂-фрагментами идиотипических антител на слизистую носа (ежедневно в течение 20 недель).

Спустя 4 мес. после завершения иммунокоррекции больной стал получать 10 ед. инсулина в инъекциях. Среднесуточные показатели глюкозы крови (данные ежедневной глюкометрии) - 5,2 мМ. Иммунологические показатели, отражающие активность антипанкреатических аутоиммунных процессов, и антител к инсулиновым рецепторам, измененные до начала лечения, возвратились в пределы нормы спустя 3,5 месяца с начала лечения.

Радикулитоподобные приступы болей в спине прекратились, стали беспокоить значительно реже.

ПРИМЕР-6. Больная С. Возраст 38 лет. Диагноз - рассеянный склероз.

Длительность заболевания 4 года. В сыворотке крови отмечалось значительное повышение уровня антител к основному белку миелина.

Проводилась десенсибилизирующая терапия в виде аппликаций на слизистую носа препаратов Fab₂-фрагментов идиотипических антител - аналогов
5 основного белка миелина (ежедневно по 0.1 мг в течение 10 недель).

Спустя 2,5 месяца после начала иммунокоррекции уровни антител к основному белку миелина, измененные до начала лечения, возвратились в пределы нормы. Выраженность неврологической симптоматики (глазные симптомы, слабость в
ногах) значительно снизились.

10 **ПРИМЕР-7.** Больная К. Возраст 62 года. Диагноз сахарный диабет типа-2. Длительность заболевания 6 лет. Лечение - диетотерапия и сахаропонижающие пероральные препараты. Отмечался высокий уровень антител к рецепторам инсулина в сыворотке крови.

До начала коррекции ежедневно получала манинил в таблетках (0.01 x
15 4). Среднесуточные показатели глюкозы крови (данные ежедневной глюкометрии) - 9 - 16 мМ (нестабильный сахар крови).

Проводилась десенсибилизирующая терапия в виде аппликаций на слизистую носа препарата структурных аналогов инсулиновых рецепторов - Fab-фрагментов антиидиотипических антител на ватных тампонах ежедневно, по
20 0.1 мг в течение 20 недель.

Спустя 4 месяца после завершения иммунокоррекции больная стала получать манинил в таблетках (по 0,005 4 раза). Среднесуточные показатели глюкозы крови (данные ежедневной глюкометрии) - 5,0 мМ (показатели стабилизировались). Уровень антител к рецепторам инсулина, резко повышенный до
25 начала лечения (Полетаев и др. - Вестник Росс. Ассоц. Акуш. Гинекол., 1998, 3, 31-35), возвратился в пределы нормы спустя 4 месяца от начала лечения.

ПРИМЕР-8. Больная З. Возраст 32 года. Диагноз - бесплодие неясного генеза. Маточные трубы проходимы. Гормональный статус без существенных изменений. Спермограмма мужа без нарушений. Отмечался высокий уровень
30 антител к анионным мембранным антигенам сперматозоидов человека в сыворотке крови.

Проводилась десенсибилизирующая терапия в виде аппликаций на слизистую носа препарата структурных аналогов анионных мембранных антигенов сперматозоидов - Fab-фрагментов соответствующих поликлональных антиидиотипических антител на ватных тампонах ежедневно, по 0.1 мг в течение 12
5 недель.

После завершения иммунокоррекции коррекции уровень антител к анионным мембранным антигенам сперматозоидов, резко повышенный до начала лечения, возвратился в пределы нормы (спустя 3 месяца от начала лечения). Через 6 месяцев от начала коррекции наступила беременность (успешно развивается в настоящее время).
10

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Критериями эффективности специфической десенсибилизирующей терапии являются:
15

- а) регистрируемое объективными лабораторными методами подавление патологических аутоиммунных процессов, направленных к соответствующим тканям;
- б) снижение клинической выраженности патологических процессов;
- 20 в) снижение потребности в фармацевтических препаратах, применяемых больными;
- г) общее улучшение состояния пациентов;
- д) снижение выраженности или устранение осложнений основного заболевания.

25 Всего было проведено 48 наблюдений с пациентами, страдающими сахарным диабетом типа-1, 20 наблюдений с пациентами, страдающими сахарным диабетом типа-2, 8 наблюдений с больными рассеянным склерозом, 6 наблюдений с пациентами, страдающими бесплодием и имеющими высокий уровень антиспермальных антител.

30 Длительность ежедневных процедур десенсибилизирующей терапии составила от 3 до 6 месяцев.

Длительность наблюдений составила от 4 до 16 месяцев (от начала терапии).

Патологически повышенные уровни соответствующих антител удалось снизить до значений нормы:

- 5 • в 38 случаях из 48 (79%) у пациентов, страдающих сахарным диабетом типа-1;
- в 15 случаях из 20 (75%) у пациентов, страдающих сахарным диабетом типа-2;
- в 5 случаях из 8 (62%) у пациентов, страдающих рассеянным склерозом;
- 10 • в 5 случаях из 6 (83%) у пациентов, страдающих бесплодием и исходно имевших высокий уровень антиспермальных антител.

Сколько-нибудь выраженных осложнений терапии по данным клинических наблюдений и лабораторных исследований не было отмечено ни разу.

15

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

Изобретение может найти широкое распространение в лечебной практике. Способ пригоден для массового использования.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический препарат для подавления антигенспецифических патологических аутоиммунных агрессий, отличающийся тем, что содержит структурные иммунохимические аналоги соответствующих антигенов, являющихся мишенями аутоиммунных реакций, например, на основе идиотипсвязывающих фрагментов соответствующих антиидиотипических антигенов с приемлемыми носителями или разбавителями.
- 5 2. Фармацевтический препарат по п.1, отличающийся тем, что при инсулинзависимом сахарном диабете структурными аналогами инсулина являются иммуноаффинно очищенные Fab- или Fab₂-фрагменты специфических антиинсулиновых антиидиотипических антител, или сами антитела в количестве 0,01 - 0,5 мг с приемлемыми носителями или разбавителями до 0,1 мл.
- 10 3. Фармацевтический препарат по п.1, отличающийся тем, что при инсулиннезависимом сахарном диабете структурными аналогами инсулина являются иммуноаффинно очищенные Fab- или Fab₂-фрагменты идиотипических антиинсулиновых антител, или сами антитела в количестве 0,01 - 0,5 мг с приемлемыми носителями или разбавителями до 0,1 мл.
- 15 4. Фармацевтический препарат по любому из п.п. 1-3, содержащий в качестве разбавителя дистиллированную воду или солевой раствор с 50% глицерина в количестве от 0,05 до 0,2 мл.
5. Фармацевтический препарат по любому из п.п. 1-4 в форме единицы дозы, выполненной, например, в виде ректальных или вагинальных суппозиториев.
- 20 6. Применение фармацевтического препарата по п. 1 для коррекции состояния больных с аутоиммунными нарушениями, когда указанными нарушениями являются рассеянный склероз, бесплодие, обусловленное высоким уровнем антиспермальных антител, миастения, аутоиммунный тиреоидит и т.д.
- 25 7. Применение фармацевтического препарата по п. 1-5 для коррекции состояния больных с аутоиммунными нарушениями, в виде регулярных апплика-
- 30

ций препарата на слизистые оболочки пациента.

8. Применение по п.7, отличающееся тем, что аппликации проводят ежедневно на слизистую носа поочередно в одну и другую ноздрю или поочередно на слизистую глаз продолжительностью 5 минут в течение 2-4 месяцев.
- 5 9. Способ коррекции состояния больных с аутоиммунными нарушениями, заключающийся в подавлении антигенспецифической патологической аутоиммуноагрессии, отличающийся тем, что специфическое десенсибилизирующее воздействие производят регулярными аппликациями на слизистые оболочки пациента антигенами или их иммунохимическими аналогами, на
10 пример, содержащими идиотипсвязывающие фрагменты соответствующих антиидиотипических антител, взаимодействующими с антителами, специфически вовлеченными в патологический аутоиммунный процесс.
10. Способ коррекции по п.9, отличающийся тем, что при инсулинзависимом сахарном диабете в виде аппликаций на слизистые оболочки пациента на-
15 носят нативный инсулин, или его иммунохимические аналоги, например, иммуноаффинно очищенные Fab- или Fab₂-фрагменты антиидиотипических антител, или сами антитела в количестве 0,01 - 0,5 мг с приемлемыми носителями или разбавителями до 0,1 мл.
- 20 11. Способ коррекции по п.9, отличающийся тем, что при инсулиннезависимом сахарном диабете в виде аппликаций на слизистые оболочки пациента на-
носят инсулиновые рецепторы, или их иммунохимические аналоги, например, иммуноаффинно очищенные Fab- или Fab₂-фрагменты идиотипических антиинсулиновых антител, или сами антитела в количестве 0,01 - 0,5 мг с приемлемыми носителями или разбавителями до 0,1 мл.
- 25 12. Способ коррекции по п.9, отличающийся тем, что при рассеянном склерозе в виде аппликаций на слизистые оболочки пациента наносят основной белок миелина или его иммунохимические аналоги, например, иммуноаффинно очищенные Fab- или Fab₂-фрагменты антиидиотипических антител, или сами антитела в количестве 0,01 - 0,5 мг с приемлемыми носителями
30 или разбавителями до 0,1 мл.

13. Способ коррекции по п.9, отличающийся тем, что при бесплодии, обусловленном высоким уровнем антиспермальных антител, в виде аппликаций на слизистые оболочки пациента наносят мембранные антигены сперматозоидов или их иммунохимические аналоги, например, иммуноаффинно очищенные Fab- или Fab₂-фрагменты антиидиотипических антител, или сами антитела в количестве 0,01 - 0,5 мг с приемлемыми носителями или разбавителями до 0,1 мл.
14. Способ оценки эффективности коррекции состояния по п.п. 1-13, заключающийся в проведении твердофазного иммуноферментного анализа, отличающийся тем, что на твердую фазу адсорбируют иммунохимические аналоги антигена, например, антиидиотипические антитела против данного антигена, или их Fab₂-фрагменты, а затем определяют иммунореактивность сывороточных антител к нему.

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 01/00033

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A61K 39/00, 39/395, A61P 37/06		
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)		
IPC 7 A61K 39/00, 39/395, A61P 37/06		
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 practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	A.B. POLETAEV et al. PRIMENENIE ANTIIDIOPTICHESKIKH ANTITEL DLYA KORREKTSII AUTOIMMUNNYKH REAKTSY K BELKU MOZGA -S - 100. BJULLETEN EXPERIMENTALNOI BIOLIGII I MEDITSINY, MOSCOW, MEDITSINA, 1996, PAGES 508 - 511	1, 4, 6, 14
Y	PAGES 508 - 511	7,9
A	PAGES 508 - 511	2,3,5,8, 10-13
X	RU 96109830 A (MERK PATENT GMBH) 10 August 1998 (10.08.98) the claims.	1
A		2-5
Y	AL-SABBAGH et al. Antigen-driven peripheral immune tolerance: suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis and collagen-induced arthritis by aerosol administration of myelin basic protein or type II collagen. Cell Immunol, 1996, Jul 10, 171(1), p.111-119	7, 9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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		Date of mailing of the international search report
9 April 2001 (09.04.01)		26 April 2001 (26.04.01)
Name and mailing address of the ISA/ R.U		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 01/00033

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WEINER H.L. Oral tolerance for the treatment of autoimmune diseases. Annu. Rev. Med. 1997, 48, p. 341-351	7-13
A	DANIELLE A.W. WOLVERS et al. Intranasally induced immunological tolerance is determined by the draining lymph nodes: studies with OVA and human cartilage gp-39. The Journal of Immunology, 163(4), 1994, p. 1-12	7-13
A	US 4232004 A (AMERICAN NAT RED CROSS) 4 November 1980 (04.11.80)	14
A	BECKER M.I. et al. An alternative ELISA for T4 determination based on idiotype anti-idiotype interaction and a latex method for anti-idiotype monoclonal antibody selection. J. Immunol Methods, 1996 Jun 10; 192(1-2), p. 73-85	14

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №

PCT/RU 01/00033

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 39/00, 39/395, A61P 37/06

Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

B. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:

A61K 39/00, 39/395, A61P 37/06

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	А.Б. ПОЛЕТАЕВ и др. Применение антиидиоптических антител для коррекции аутоиммунных реакций к белку мозга S-100. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, Москва, Медицина, 1996, № 11, стр.508-511	
Y	страницы 508-511	1, 4, 6, 14
A	страницы 508-511	7,9
X	RU 96109830 A (МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ) 1998.08.10	
Y	формула изобретения	2,3,5,8, 10-13
A		1
Y	AL-SABBAGH et al. Antigen-driven peripheral immune tolerance: suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis and collagen-induced arthritis by aerosol administration of myelin basic protein or type II collagen. Cell Immunol, 1996, Jul 10, 171(1), p.111-119	2-5
		7, 9

следующие документы указаны в продолжении графы C. данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

A документ, определяющий общий уровень техники

E более ранний документ, но опубликованный на дату

международной подачи или после нее

O документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д.

T более поздний документ, опубликованный после даты

приоритета и приведенный для понимания изобретения

X документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень

Y документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории

& документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 09 апреля 2001 (09.04.2001)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 26 апреля 2001 (26.04.2001)

Наименование и адрес Международного поискового органа:
Федеральный институт промышленной собственности

Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1

Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

М. Пустовалова

Телефон № (095)240-25-91

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 01/00033

С. (Продолжение), ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ		
Категория	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WEINER H.L. Oral tolerance for the treatment of autoimmune diseases. Annu. Rev. Med. 1997, 48, p. 341-351	7-13
A	DANIELLE A.W. WOLVERS et al. Intranasally induced immunological tolerance is determined by the draining lymph nodes: studies with OVA and human cartilage gp-39. The Journal of Immunology, 163(4), 1994, p. 1-12	7-13
A	US 4232004 A (AMERICAN NAT RED CROSS) 04.11.1980	14
A	BECKER M.I. et al. An alternative ELISA for T4 determination based on idiotype anti-idiotype interaction and a latex method for anti-idiotype monoclonal antibody selection. J. Immunol Methods, 1996 Jun 10; 192(1-2), p. 73-85	14