

Объект изобретения «КОНЬЮГАТ»

*Если что-то с чем-то связано,
то в этом есть определенный смысл.*

- **М.Е.ИГНАТОВ** – начальник отдела химии и медицины ЕАПВ, канд. хим. наук (MIgnatov@eapo.org),
- **Е.Н.ЛУБЯКО** – заместитель начальника отдела химии и медицины ЕАПВ, канд. юрид. наук (ELubyako@eapo.org),
- **М.А.СЕРОВА** – заместитель начальника отдела химии и медицины ЕАПВ, канд. юрид. наук (MSerova@eapo.org)

В статье рассматриваются требования к формуле изобретения и оценка патентоспособности конъюгата.

В последнее время в заявках на выдачу патента, поступающих на рассмотрение в отдел химии и медицины Евразийского патентного ведом-

дающие специфическими свойствами. Как правило, в состав конъюгата входит биологически активное вещество, свойства которого модифицированы за счет



ства (далее – ЕАПВ), все чаще встречается такой объект, как «конъюгат». Конъюгат (от лат. «conjugation» – соединение) представляет собой гибридную молекулу, в которой присутствуют по меньшей мере две составные части различной химической природы, обла-

дающие функциональной части, которая имеет самостоятельное назначение и/или каким-либо образом меняет свойства биологически активного вещества. Например, молекулу низкомолекулярного соединения (алкалоида, гормона, простагландина) связывают с



носителем для придания этому соединению способности генерировать образование направленных против него антител или молекулу биоспецифического реагента (антитела, пептида, биотина, авидина, олигонуклеотида и т.д.) конъюгируют с какой-либо меткой для обеспечения возможности обнаружения этого реагента в биологическом образце.

Известны конъюгаты биологически активных веществ с полимерами, имеющие увеличенное время полужизни в организме, повышенную стабильность, сниженную частоту аллергических реакций и другие полезные свойства (например, вакцины на основе конъюгатов антигенов с полимерами отличаются пониженной пирогенностью, конъюгаты полисахаридов с полимерами используются в качестве высокоаффинных иммуносорбентов, конъюгаты антибиотиков с сульфосодержащими полимерами обладают пониженной токсичностью). Свойства биологически активных полимеров (белков, олигонуклеотидов) также можно улучшить путем их конъюгации с низкомолекулярными фрагментами (например, конъюгаты интерферонов с углеводными группами обладают пониженной иммуногенностью и повышенной биологической доступностью).

Значительную долю среди евразийских заявок, относящихся к конъюгатам, составляют заявки на конъюгаты антител с цитотоксическими веществами, предназначенные для направленной доставки этих цитотоксических веществ к опухолевой ткани. Также следует упомянуть конъюгаты, в которых по меньшей мере два вещества с разной биологической активностью объединены в одну молекулу, обеспечивающую одновременное действие на разные биологические мишени (например, конъюгат интерлейкина с дифтерийным токсином или конъюгат альфа-фетопротеина с

арахидоновой кислотой и доксорубицином).

Основная проблема при проведении экспертизы по существу в данном случае заключается в том, что нормативные правовые акты не содержат специальных разделов, регламентирующих рассмотрение подобных комплексных объектов. Кроме того, пункты формулы изобретения, относящейся к конъюгату, зачастую характеризуются чрезмерной степенью обобщения притязаний, что в свою очередь приводит к проблемам с выявлением сущности изобретения, проведением полноценного информационного поиска и установлением патентоспособности изобретения.

Если в состав конъюгата входят конкретные вещества (как показано в примерах 1 и 2), легко понять сущность заявленного изобретения и установить, является ли оно новым или нет. Для дальнейшей оценки соответствия такого конъюгата условию патентоспособности «*изобретательский уровень*» необходимо определить, в каком качестве использовались в предшествующем уровне техники составляющие его компоненты и обеспечивается ли при реализации конъюгата какой-либо новый, неочевидный для специалиста технический результат.

Пример 1.

Заявлен конъюгат лизоцима и фосфорилированного амилопектинового крахмала (ФАК), который используется в качестве нетоксичного эмульгатора-консерванта в пищевых и косметических продуктах.

Заявленный конъюгат имеет точно установленный качественный состав, причем в описании изобретения приведено и количественное соотношение лизоцима и крахмала в готовом продукте. Из уровня техники известен конъюгат лизоцима с другим полисахаридом (декстраном), используемый по тому же



назначению, что позволяет признать заявленное изобретение новым. Известный конъюгат имеет высокую стоимость при низкой эмульгирующей активности.

Заявителем было показано, что полученный им конъюгат лизоцима с ФАК образует более стабильные эмульсии по сравнению с известным продуктом. Кроме того, расширяется спектр его бактерицидного действия, поскольку лизоцим в составе заявленного конъюгата становится активным не только по отношению к грамположительным бактериям, но и к грамотрицательным. Замена дорогостоящего декстрана на дешевый модифицированный крахмал позволяет снизить себестоимость продукта.

Изобретение признается соответствующим условию патентоспособности «*изобретательский уровень*». Такой вывод был бы сделан даже в случае, если бы из уровня техники было известно использование ФАК в составе пищевых и косметических эмульсий, поскольку замена им декстрана в молекуле конъюгата приводит к неочевидному для специалиста техническому результату.

Пример 2.

Заявлен конъюгат мышинового моноклонального антитела ZEM-018 к антигену GP 240 клеток меланомы, продуцируемого гибридомой ZEM-018 ATCC № 2872, с растительным токсином гелонином для избирательного лечения меланомы.

Антитело соединяется с гелонином с помощью 2-иминотиолана. Конъюгат имеет определенный состав, поскольку используемое антитело обозначено конкретно и может быть идентифицировано на основании продуцирующей его гибридомы, депонированной в полномочной на это коллекции. Функция конъюгата заключается в направленной доставке токсина к опухолевым клеткам

с целью их уничтожения. Такие конъюгаты в уровне техники неизвестны, поэтому изобретение признается новым.

Однако в уровне техники были обнаружены источники информации, раскрывающие не только конъюгаты антител другой направленности с гелонином, но и конъюгат антитела той же специфичности, обозначенного 15A8, с гелонином. Указанные источники информации ставят под сомнение соответствие заявленного изобретения условию патентоспособности «*изобретательский уровень*». Для его преодоления заявитель представил подробный анализ источника информации, в котором описан конъюгат 15A8-гелонин, и сравнительные данные по активности заявленного и известного конъюгатов.

Конъюгат 15A8-гелонин не локализуется в опухолевых клетках и вызывает 50%-ную гибель тестируемых клеток меланомы в культуре в концентрации 100 нМ при том, что заявленный конъюгат локализуется в опухолевых клетках и вызывает 50%-ную гибель тестируемых клеток в концентрации 0,1 нМ. Таким образом, соединение именно антитела ZEM-018 с известным токсином позволило неочевидным образом создать более эффективное противоопухолевое лекарственное средство. Изобретение признается соответствующим условию патентоспособности «*изобретательский уровень*».

Более сложные случаи касаются конъюгатов, составные части которых охарактеризованы в формуле изобретения общими структурами или обобщенными признаками, нередко только на функциональном уровне, причем указанные части могут быть соединены через дополнительный промежуточный компонент. Наиболее распространенными примерами подобных объектов служат конъюгаты типа лиганд-лекарство (LDC, ligand-drug conjugate), в которых



в качестве лекарственной части выступает низкомолекулярное соединение с установленной структурой либо биотехнологический продукт, в качестве лиганда – высокомолекулярное соединение либо биотехнологический продукт, а в качестве промежуточного компонента – линкер (фрагмент, соединяющий части конъюгата) и/или спейсер (линкер, обеспечивающий пространственное удаление частей конъюгата).

Для обозначения структурных фрагментов указанных конъюгатов заявители часто используют такие понятия как «лиганд», «функциональная группа», «соединительная часть», «лекарственная группа» и т.д. При экспертизе соответствующих изобретений обычно возникают вопросы в отношении ясности и точности представленной формулы (правило 21¹(4) Патентной инструкции к Евразийской патентной конвенции (далее – Инструкция) в связи с тем, что такая формула не отражает однозначным образом структуру конъюгата. Например, пункт формулы изобретения, относящийся к конъюгату антитело-лекарственное средство, может выглядеть следующим образом.

Пример 3.

Заявлен противоопухолевый конъюгат макролидного соединения, имеющий формулу (I),

A-(L-M)_n (I), причем M представляет собой макролидное соединение, L представляет собой линкер, A представляет собой лиганд, содержащий антитело, связывающийся с целевыми опухолевыми клетками, n – целое число от 1 до 10.

Формально понятия «лиганд», «макролидное соединение» и «линкер» относятся к общеупотребительным терминам, однако за каждым из них стоит множество химических структур и биотехнологических конструкций, как известных, так и новых, что, учитывая

различные варианты их соединения, приводит к неограниченной широте притязаний. Поэтому совокупность общих понятий, каждое из которых может быть ясным само по себе, в контексте конкретной заявки не всегда точно определяет заявленный объект.

При анализе формулы изобретения, подобной указанной выше в примере 3, прежде всего необходимо определить, какая часть молекулы подверглась структурной модификации, то есть к какой части конъюгата относятся отличительные признаки изобретения. Если в формуле изобретения структура модифицированной части определена ясно и точно, исходя из требований п. 2.5.4.3 и 2.5.4.7 Правил составления, подачи и рассмотрения евразийских заявок в ЕАПВ (далее – Правила ЕАПВ), то остальные (известные) части конъюгата в принципе могут быть охарактеризованы в более обобщенном виде.

При этом следует учитывать и объем имеющихся в материалах заявки сведений, подтверждающих возможность осуществления изобретения с реализацией назначения конъюгата согласно правилу 21¹(3) Инструкции, поскольку сами по себе вещества, входящие в состав конъюгата, и их функции могут быть известны, однако образование конъюгата, включающее химическое взаимодействие реагентов, способно привести к необратимой потере этих функций. Например, низкомолекулярное соединение, присоединенное к объемной молекуле белка, может потерять способность к связыванию с рецептором, а химическая модификация белка может привести к его инактивации.

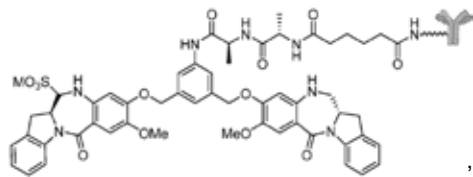
Если объектом изобретения являются конъюгаты конкретного класса лекарственных веществ с конкретным биотехнологическим продуктом (например, полипептидом или антителом), то для характеристики известной части




конъюгата может оказаться достаточным указанием функции продукта (например, «*антитело, связывающееся с антигеном определенного типа раковых клеток*», или «*полипептид, связывающийся с альбумином*») и указание класса лекарственного вещества (например, «*производное майтанзина*»). В частности, если изобретение относится к конъюгату антитело-майтаниноид и при этом использованы известные антитела и линкеры, а модификации подверглась структура мйтаниноида, то в формулу изобретения должна быть включена структурная формула мйтаниноида (как для группы соединений с установленной структурой), а остальные части могут быть охарактеризованы на функциональном уровне. В другой ситуации, если модифицировано антитело, которое соединено известным линкером с известным лекарственным средством, в формулу изобретения следует включить подробную характеристику антитела, как показано в примере 4.

Пример 4.

Заявлен конъюгат антитело-лекарственное средство для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта следующей формулы:



где М представляет собой -Н или фармацевтически приемлемый катион, а  представляет собой антитело к трансмембранному рецептору гуанилилциклазы (GCC), которое включает участки, определяющие комплементарность связывания с антигеном (CDRs) тяжелой цепи, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 и SEQ ID NO: 3, и CDRs

легкой цепи, имеющие аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 и SEQ ID NO: 6.

Особого внимания заслуживает случай, когда изобретение направлено на изменение структуры соединительной (линкерной) части конъюгата (например, путем замены одного типа связи на другой, как показано в примере 5), а функциональные части конъюгата не подвергаются модификации и представлены в формуле изобретения в виде обобщенных понятий.

Пример 5.

Заявлен конъюгат белка, в котором полезная нагрузка присоединена к белку через два остатка цистеина с помощью функционального связующего фрагмента -CHR-C(=Z)-CHR-, где Z обозначает NR', каждый R независимо обозначает H или C₁-C₄ алкил, а R' обозначает связующую группу, присоединенную к полезной нагрузке.

Сущность изобретения заключается в замене связи C-O- на C=N- в составе функционального связующего фрагмента -CHR-C(=Z)-CHR- при соединении частей конъюгата. В формуле не указана ни структура, ни функция белка и полезной нагрузки, а признак «*полезная нагрузка*» вообще не подлежит однозначной идентификации.

Такая формула охватывает неограниченное число белковых конъюгатов и, следовательно, не является ясной. Несмотря на то, что отличительный признак, то есть характеристика нового связующего фрагмента, включен в формулу изобретения, предоставление правовой охраны, распространяющейся на любые соединения, содержащие этот фрагмент, нельзя признать соразмерным вкладу, внесенному изобретателем в уровень техники. Это было бы равносильно, например, выдаче патента на любое соединение с карбоксильной группой.



Поэтому, исходя из сведений о полученных и исследованных конъюгатах, имеющихся в материалах заявки, объем притязаний в формуле изобретения должен быть ограничен конкретной группой белков и конкретными группами полезной нагрузки, для которых продемонстрировано достижение технического результата, обусловленное новым типом связи между ними. Если такое ограничение притязаний не позволит явным образом установить назначение конъюгата, то в выдаче патента на него следует отказать в связи с несоответствием заявленного изобретения условию патентоспособности «*промышленная применимость*».

Рассматривая вопрос о характеристике конъюгата в формуле изобретения, следует обратить особое внимание на правило 24(3) Инструкции, в соответствии с которым пункт формулы евразийской заявки должен включать родовое понятие, отражающее назначение изобретения. Поскольку конъюгаты состоят из частей различного происхождения и различной природы, необходимость специального указания на назначение конъюгата в формуле изобретения согласно указанному выше правилу в первую очередь будет зависеть от того, каким образом обозначены функциональные особенности этих составных частей в формуле и определяется ли однозначно назначение конъюгата такими особенностями или нет. Кроме того, следует учитывать и известный уровень техники, и задачу, на решение которой направлено заявленное изобретение.

Наиболее простая ситуация наблюдается, когда заявлен конъюгат известного биологически активного вещества, функция и активность которого следуют уже из его названия, с какой-либо структурой, модифицирующей свойства этого вещества без изменения его

основной функции или активности, например, конъюгат эритропоэтина с полиэтиленгликолем или конъюгат интерферона с гидроксиполухитраном и т.д. В этом случае понятно, что назначение конъюгата будет определяться биологической активностью вещества и в принципе не требует специальной конкретизации.

Однако, если конъюгат состоит из двух и более веществ с разной биологической активностью, либо назначение конъюгата не совпадает с функцией входящего в его состав биологически активного вещества, как правило, требуется специальное указание на назначение конъюгата в формуле изобретения. Например, заявлен конъюгат желчной кислоты с жирной кислотой, которые связаны линкером, и можно предположить, что такой конъюгат имеет отношение к регулированию активности печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей, но точно установить назначение конъюгата на основании таких предположений невозможно, и оно должно быть указано в формуле изобретения.

Другим примером может служить конъюгат никотин-носитель. В этом случае можно сделать вывод о том, что изобретение имеет непосредственное отношение к табакокурению и, возможно, к уменьшению вредного воздействия никотина на организм человека. Однако на практике спектр применения таких конъюгатов значительно шире. Например, они могут использоваться в качестве обезболивающего средства, средства для лечения никотиновой зависимости, а также для профилактики и лечения таких заболеваний как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения, фиброма матки и т. д. Поэтому назначение конъюгата следует привести в формуле изобретения.

В случае конъюгатов антител с цито-



токсическими агентами в большинстве случаев достаточно указать назначение конъюгата как цитотоксический конъюгат, поскольку антитело в составе конъюгата предназначено для адресной доставки цитотоксического агента к клеткам организма, которые необходимо уничтожить. Однако, если изобретение решает более узкую задачу, например, лечение какого-либо специфического заболевания, что реализуется посредством создания конъюгата, состоящего из конкретного антитела определенного строения и/или функциональной активности и конкретного лекарственного средства, то назначение изобретения следует определять более узко, например, как конъюгат для лечения рака поджелудочной железы или конъюгат для лечения склеродермии.

Безусловно, указанные подходы к характеристике конъюгатов в формуле изобретения носят общий характер, поскольку в каждом конкретном случае описание конъюгата в формуле будет зависеть не только от того, соответствует ли оно требованию ясности и точности (правило 21¹(4) Инструкции), но и от уровня техники и сведений о возможности его использования по указанному назначению, приведенных в описании, и зачастую формула подлежит ограничению в процессе экспертизы, по сравнению с первоначально поданной, в том числе по результатам оценки заявленного конъюгата на его соответствие условиям патентоспособности и требованию раскрытия изобретения (правило 21¹(3) Инструкции).

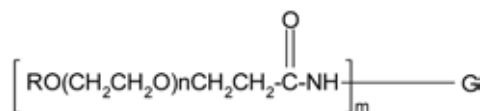
Чтобы заявленный конъюгат удовлетворял условию патентоспособности «промышленная применимость», в материалах заявки должны быть представлены сведения, однозначно подтверждающие возможность его получения. К таким сведениям относится как общая схема синтеза конъюгата, так и

описание способов получения тех его составных частей, которые являются новыми или представляют собой подвергшиеся модификации известные соединения (биотехнологические продукты).

В частности, если молекула конъюгата содержит новый линкер или новый цитотоксин с разными заместителями, а, например, антитело, входящее в состав конъюгата, является известным, то в материалах евразийской заявки должны быть приведены примеры получения линкера или цитотоксина с этими разными заместителями в соответствии с требованиями п. 2.5.6.3 Правил ЕАПВ. Если же линкер или цитотоксин известны, а входящий в состав конъюгата биотехнологический продукт, например, биологически активный пептид, является новым, то в этом случае необходимо раскрыть способ получения биотехнологического продукта.

Пример 6.

Заявлен конъюгат общей формулы



в качестве гранулопоэтического средства, где

G представляет собой мутантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ГКСФ);

R – C₁-C₆ алкил;

n – целое число от 420 до 550, а

m – целое число от 1 до 5.

Предложенный конъюгат обладает повышенной гранулопоэтической активностью *in vivo* при более низких дозах, по сравнению с неконъюгированным ГКСФ, а также повышенной растворимостью и термостабильностью и пониженной иммуногенностью и скоростью выведения из кровотока. Указанные свойства, как следует из описания изо-



бретения, обеспечиваются за счет того, что в состав конъюгата вместо нативного ГКСФ входит мутантный ГКСФ, который имеет аминокислотные замены в положениях 1, 3, 4, 5 и 17 последовательности нативного ГКСФ. Кроме того, физиологические свойства конъюгата обусловлены и специальным подбором значений m и n , от которых зависит общая молекулярная масса конъюгата. В предпочтительном варианте конъюгата n равно 450–490, а m составляет 1–4.

Для подтверждения притязаний в полном объеме и признания заявленного изобретения соответствующим условию патентоспособности «промышленная применимость» заявителю необходимо раскрыть способ получения конъюгата, содержащего мутантный ГКСФ при различных значениях n , например, 430, 480 и 520. При этом в качестве примера R может быть приведен один радикал из числа перечисленных в формуле изобретения, например, этил или метил, а значение m может составлять 2 или 3. При этом необходимо также показать, что все полученные указанным образом конъюгаты с различными значениями n будут обеспечивать достижение того неочевидного технического результата, который указан заявителем в описании изобретения.

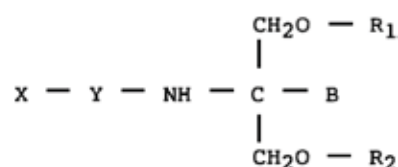
Поскольку технический результат определяется конкретным строением мутантного ГКСФ и не достигается при использовании как других модифицированных ГКСФ, как и нативного ГКСФ, в формулу изобретения следует включить последовательность мутантного ГКСФ.

Если входящие в состав конъюгата вещества (биотехнологические продукты) представлены широкими родовыми понятиями (например, как группа соединений, объединяемых формулой Маркуша, или на уровне производных какого-либо соединения), то незави-

симо от того, являются ли они новыми или известными, в материалах заявки должно быть приведено достаточное число примеров получения конкретных конъюгатов, содержащих конкретные соединения группы или производные соединения, и должна быть подтверждена возможность их реализации по указанному назначению. В противном случае притязания могут быть ограничены теми конъюгатами, для которых соблюдены указанные выше требования.

Пример 7.

Заявлен конъюгат терапевтическое средство-жирная кислота общей формулы



в качестве противовоспалительного средства, где

X представляет собой нестероидное противовоспалительное соединение (НПС), содержащее карбоксильную группу;

Y отсутствует или представляет собой одну или две аминокислоты или пептид;

B представляет собой водород или CH_2OR_3 , причем R_{1-3} независимо представляют собой водород, алкил, арил или ацильную группу, полученную из жирной кислоты.

Указанные конъюгаты, согласно описанию изобретения, способны пролонгировать активность противовоспалительного соединения и улучшать его чрезкожную и внутриглазную доставку, а также имеют более высокую стабильность *in vivo* в кровотоке и пониженную токсичность.

При этом в описании изобретения отмечается, что в качестве алкила



можно использовать C_{1-6} алкил, в качестве арила – C_{6-20} арил, а жирная кислота может содержать от 3 до 18 атомов углерода в цепи, преимущественно 10–18. Характеристика X представлена большим списком нестероидных противовоспалительных соединений, а в качестве фрагмента Y (линкера) можно использовать любую аминокислоту или пептид. В примерах осуществления изобретения показано получение соединений формулы I, в которых в качестве алкильных заместителей фигурируют метильные и бутильные группы, арильный фрагмент представлен только фенолом, в качестве жирной кислоты использована пальмитиновая кислота (16 атомов углерода в цепи), а компоненты X и Y представляют собой индометацин и глицин или аланин соответственно.

Анализируя данное изобретение на его соответствие условию патентоспособности «промышленная применимость» с учетом требования полноты раскрытия изобретения (правило 21¹(3) Инструкции), а также ясности и точности формулы изобретения (правило 21¹(4) Инструкции), можно сделать вывод о том, что имеющиеся материалы заявки свидетельствуют о возможности осуществления заявленного изобретения с достижением обозначенного технического результата только для следующих значений заместителей в структурной формуле I: R_{1-3} независимо представляют собой C_{1-6} алкил, C_{6-20} арил или ацильную группу, полученную из C_{10-18} жирной кислоты.

В отношении нестероидного противовоспалительного соединения (X) следует руководствоваться мнением специалиста-эксперта о том, достаточно ли в материалах заявки данных (показано использование только одного представителя заявленного лекарственного средства – индометацина) для предложенного в формуле изобре-

тения обобщения соответствующего признака. Принимая во внимание, что заявитель ограничил описание нестероидного противовоспалительного соединения указанием на вхождение в его состав карбоксильной группы и известность того обстоятельства, что наиболее часто на практике из числа указанных нестероидных противовоспалительных соединений используются аспирин, ибупрофен и индометацин, следует признать, что признак, касающийся нестероидного противовоспалительного соединения, подтвержден материалами заявки в полном объеме.

Что касается линкера Y, то, по-видимому, также можно считать достаточным наличие в описании заявки примеров, в которых использованы две различные аминокислоты (глицин и аланин), для подтверждения возможности реализации заявленного изобретения в объеме притязаний, касающихся этого фрагмента структурной формулы I.

Таким образом, по результатам рассмотрения данной заявки заявителю будет предложено представить дополнительные материалы, подтверждающие весь объем притязаний применительно к значениям R_{1-3} , либо ограничить формулу изобретения в соответствии с приведенными в описании сведениями. Если заявитель откажется выполнить указанные требования экспертизы, в выдаче патента может быть отказано в связи с недостаточностью раскрытия изобретения и несоответствием его условию патентоспособности «промышленная применимость».

При оценке новизны изобретений, относящихся к конъюгатам веществ, в первую очередь необходимо учитывать структурные особенности составных частей конъюгата и известность их из предшествующего уровня техники. Если указанные части представляют собой конкретные соединения с уста-



новленной или частично установленной структурой, то новизна такого конъюгата будет опорочена при обнаружении в уровне техники источника информации, раскрывающего именно такой конъюгат, его свойства и способ получения. Если одна часть или все части конъюгата выбраны из перечня возможных соединений, обозначенных в известном уровне техники более широкими родовыми понятиями, но именно заявленный конъюгат не описан как специально полученный и исследованный, он признается новым. Этот принцип проиллюстрирован на примерах конъюгатов, состоящих из антитела и противоопухолевого средства, но, безусловно, применим и к конъюгатам другой природы.

Пример 8.

Заявлен конъюгат, содержащий антитело к веществу X, имеющее определенное строение тяжелых и легких цепей, линкер Y и ауристин в качестве противоопухолевого средства.

Из уровня техники известен конъюгат, содержащий антитело к веществу X, имеющее другое строение тяжелых и легких цепей в сравнении с антителом, входящим в состав заявленного конъюгата, линкер Y и ауристин в качестве противоопухолевого средства. Изобретение признается новым, поскольку не считается раскрытым в предшествующем уровне техники.

Пример 9.

Заявлен конъюгат, содержащий антитело к веществу X, имеющее определенное строение тяжелых и легких цепей, линкер Y и ауристин в качестве противоопухолевого средства.

Из уровня техники известен конъюгат, содержащий антитело к веществу X, выбранное из антител, в число которых входит и антитело, имеющее строение тяжелых и легких цепей, указанное в формуле заявленного изобретения, линкер Y и противоопухолевого сред-

ство, выбранное из группы, включающей ауристин в качестве противоопухолевого средства. Однако в уровне техники не описан конкретный конъюгат, имеющий все признаки заявленного. Изобретение признается новым, поскольку не считается раскрытым в предшествующем уровне техники.

Пример 10.

Заявлен конъюгат, содержащий антитело к веществу X, имеющее определенное строение тяжелых и легких цепей, линкер Y и ауристин в качестве противоопухолевого средства.

Из уровня техники известен конъюгат, содержащий антитело к веществу X, выбранное из антител, в число которых входит и антитело, имеющее строение тяжелых и легких цепей, указанное в формуле заявленного изобретения, линкер Y и ауристин в качестве противоопухолевого средства. Однако в уровне техники не описан конкретный конъюгат, имеющий все признаки заявленного. Изобретение также признается новым, поскольку не считается раскрытым в предшествующем уровне техники.

Пример 11.

Заявлен конъюгат, содержащий антитело к веществу X, линкер Y и противоопухолевое средство. В формуле изобретения не указано строение цепей антитела.

Из уровня техники известен конъюгат, содержащий антитело к веществу X, имеющее определенное строение тяжелых и легких цепей, линкер Y и ауристин в качестве противоопухолевого средства. Изобретение не признается новым, поскольку является частью предшествующего уровня техники (известность частного решения порочит новизну общего).

Пример 12.

Заявлен конъюгат, содержащий антитело к веществу X, линкер Y и ауристин в качестве противоопу-



холевого средства. В формуле изобретения не указано строение цепей антитела.

Из уровня техники известен конъюгат, содержащий антитело к веществу X, имеющее определенное строение тяжелых и легких цепей, линкер Y и ауристин в качестве противоопухолевого средства. Изобретение не признается новым, поскольку является частью предшествующего уровня техники.

Пример 13.

Заявлен конъюгат, содержащий антитело к веществу X, линкер Y и ауристин в качестве противоопухолевого средства. В формуле изобретения не указано строение цепей антитела.

Из уровня техники известен конъюгат, содержащий антитело к веществу X, имеющее определенное строение тяжелых и легких цепей, линкер Y и противоопухолевое средство. Изобретение признается новым, поскольку не является частью предшествующего уровня техники.

При оценке соответствия условию патентоспособности «*изобретательский уровень*» такого объекта изобретения как «*конъюгат веществ*» необходимо принимать во внимание, насколько широко охарактеризована структура конъюгата в формуле изобретения, в какой степени очевидным в свете предшествующего уровня техники является получение именно такой структуры и обеспечивается ли при реализации данного изобретения какой-либо новый неизвестный ранее технический результат, который не мог быть предсказан специалистом, исходя из известных из уровня техники знаний о свойствах частей конъюгата и возможных связях между ними.

Пример 14.

Заявлен конъюгат антитела к белку X с цитостатическим средством монометилауристатином (ММАЕ),

причем антитело имеет определенное строение участков, связывающих белок X.

В описании заявки отмечено, что заявленный конъюгат может быть использован для лечения раковых заболеваний, при которых наблюдается экспрессия белка X.

Из уровня техники известен источник информации D1, в котором раскрывается, что ММАЕ может быть конъюгирован с различными антителами. Из другого источника информации D2 известны антитела к белку X и указано, что эти антитела могут быть конъюгированы с различными цитотоксическими агентами для лечения раковых опухолей, клетки которых экспрессируют белок X. Несмотря на то, что в уровне техники не описан конкретный заявленный конъюгат и поэтому он удовлетворяет требованию новизны, получение его в свете источников информации D1 и D2 представляется для специалиста обычной процедурой, как и то, что данный конъюгат будет выполнять свою функцию, а именно: доставлять ММАЕ к клеткам опухоли, экспрессирующим белок X, с обеспечением соответствующего терапевтического эффекта. Для признания изобретения соответствующим условию патентоспособности «*изобретательский уровень*» заявителю необходимо обосновать и подтвердить достижение нового технического результата при реализации изобретения, который не является очевидным для специалиста.

В пользу такого результата могут, например, свидетельствовать данные по превосходящей активности именно антитела указанного строения, по сравнению с известными антителами с учетом избирательности их связывания с мишенью и прочности такого связывания. В то время как известные антитела могут связываться не только с опухолями, при которых наблюдается

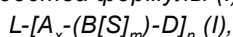


экспрессия вещества X, но и с другими опухолями, антитела, используемые для получения заявленного конъюгата, связываются исключительно с опухолями, развитие которых ассоциировано с экспрессией белка X.

Такие данные свидетельствуют о более высокой терапевтической эффективности заявленного конъюгата, чем это можно было ожидать, исходя из предшествующего уровня техники, и поэтому позволяют признать соответствие заявленного конъюгата условию патентоспособности *«изобретательский уровень»*.

Пример 15.

Заявлен конъюгат лекарственного средства формулы (I)



где L – лиганд, связывающийся с мишенью; A – расширительное звено; B – связывающее звено; D – лекарственная группа; S – солибилизирующий компонент; n – целое число от 1 до 10; m – целое число от 2 до 5; x – целое число от 0 до 8.

Формула (I) не отражает химическую структуру модифицированного линкерного звена $A_x-(B[S]_m)$, и каждое из понятий *«лиганд, связывающийся с мишенью»*, *«расширительное звено»*, *«лекарственная группа»*, *«связывающее звено»* и *«солибилизирующий компонент»* охватывает неопределенно широкую группу фрагментов разной химической природы. Из описания изобретения следует, что заявитель модифицировал линкерный компонент (A-B) конъюгата антитело (L)-даунорубин (D) путем включения в его состав от двух до пяти этиленоксидных звеньев (фрагмент $[S]_m$); технический результат заключается в повышении лекарственной нагрузки на антитело и уменьшении агрегации конъюгата. Из уровня техники известны конъюгаты антитело-лекарственное средство, имеющие общую

структуру $L-[A_x-B-D]_n$, также известны конъюгаты различных веществ с полиэтиленгликолем, обладающие повышенной растворимостью и пониженной агрегацией.

В первую очередь заявителю было предложено уточнить структуру заявленного соединения для выполнения требования ясности и точности формулы изобретения согласно правилу 21¹(4) Инструкции и п. 2.5.4.3 и 2.6.7 Правил ЕАПВ. Заявитель отказался вносить какие-либо уточнения в структуру конъюгата на основании того, что все указанные признаки ясны и понятны специалисту в данной области знаний. Поэтому было признано, что конъюгат формулы (I) не соответствует условию патентоспособности *«изобретательский уровень»* как средство, состоящее из известных частей, выбор которых и связь между которыми осуществлены на основе известных правил и рекомендаций, а достигаемый при этом технический результат обусловлен только известными свойствами указанных частей и связей между ними (п. 5.8 Правил ЕАПВ).

Конкретизация структуры соединения в независимом пункте формулы изобретения с указанием структуры модифицированной части и классов веществ, к которым относятся лиганд и лекарственная группа, могла бы обеспечить соответствие заявленного изобретения условию патентоспособности *«изобретательский уровень»*.

Подводя итоги, авторы отмечают, что рассмотрение заявок на изобретения, относящиеся к конъюгатам, требует от эксперта глубоких знаний в различных областях химии, медицины и биотехнологии. Учитывая повышенную сложность таких заявок, представляется актуальным как можно более подробно регламентировать подход к их рассмотрению в нормативно-правовых актах ЕАПВ.

