



ЕВРАЗИЙСКОЕ
ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

Экспертиза изобретений в области биотехнологии. Особенности патентования изобретений, относящихся к генетическим конструкциям и антителам

Редо Елена Владимировна,
Главный эксперт ОХИМ ЕАПВ



НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

-Патентная инструкция к Евразийской патентной конвенции (Часть I. Изобретения) введена в действие с 01.01.2024 (далее Инструкция)

-Правила составления, подачи и рассмотрения заявок на выдачу евразийских патентов на изобретения с изменениями (далее Правила)

от 01.11.2022

<https://www.eapo.org/ru/?documents=inventions>

*при наличии pdf и html версий документов, оригиналом является pdf



Какие бывают объекты изобретения?

Что такое изобретение?

- устройство, способ, **вещество**,
биотехнологический продукт, а также
их применение (открытый перечень)*

*Всё, то что **создано** или **преобразовано**
человеком.

Являются **материальными** объектами
или процессами (**п.1.1 Правил**)



по определению биотехнологический продукт -это продукт, **выделенный** из его природного окружения или **полученный** иными способами.

ЖИВЫЕ (в частности)	НЕЖИВЫЕ (в частности)
растения и животные	белки
Клетки и линии клеток растений и животных	пептиды
Микроорганизмы их штаммы	антитела
	нуклеиновые кислоты и генетические конструкции.

(п.1.1 Правил) продолжение

Не признаются изобретениями (п.3(3) Инструкции):

- открытия;
- научные теории и математические методы;
- представление информации;
- методы организации и управления хозяйством;
- условные обозначения, расписания, правила, в том числе правила игр;
- методы выполнения умственных операций;
- алгоритмы и программы для вычислительных машин;
- проекты и схемы планировки сооружений, зданий, территорий;
- решения, касающиеся лишь внешнего вида изделий, направленные на удовлетворение эстетических потребностей.

Перечисленные объекты не признаются изобретениями, если заявка или патент касаются только непосредственно какого-либо из перечисленных объектов как такового.

Евразийские патенты **не** выдаются на:

(п.3 (4) Инструкции)

- сорта **растений** и породы **животных**;
- топологии интегральных микросхем;
- **изобретения**, коммерческое использование которых необходимо предотвратить **в целях охраны общественного порядка или морали**, включая охрану жизни и здоровья **людей и животных** или охрану **растений**, либо во избежание нанесения серьезного ущерба **окружающей среде**.

При экспертизе евразийской заявки по существу проверяется:

- не относится ли предложенное решение к объектам, не признаваемым изобретениями **(п.3(3) Инструкции)**, или к объектам, на которые не выдаются евразийские патенты **(п.3(4) Инструкции)**
- соответствие заявленной группы изобретений требованию единства изобретения **(п.4 Инструкции)**
- правомерность испрашивания приоритета **(п.6 Инструкции)**
- возможность принятия к рассмотрению дополнительных материалов **(п.49 Инструкции)**
- *соответствие испрашиваемого объема правовой охраны* сведениям об изобретении, содержащимся в описании изобретения
- правильность составления формулы изобретения и описания изобретения
- соответствие заявленного изобретения условиям патентоспособности **(п.3 Инструкции)**



п.2.5.4.6 Правил. Признаки, используемые для характеристики биотехнологических продуктов, относящихся к живым объектам

<p>Для характеристики растений и животных используются, в частности, следующие признаки:</p>	<p>Для характеристики микроорганизмов, а также клеток растений и животных могут быть использованы, в частности, следующие признаки:</p>
<p>назначение; происхождение и способ получения; полезное свойство, на которое было направлено получение соответствующего объекта; особенности генетической конструкции, которую содержит соответствующий объект; сведения о полезном веществе, которое продуцирует соответствующий объект, и уровень продуктивности; стабильность сохранения полезного свойства.</p>	
<p>генетические, молекулярно-биолог. и/или морфологические особенности; особенности состава и строения; особенности размножения, роста и развития</p>	<p>таксономическая принадлежность; особенности генотипа и/или фенотипа; особенности структурных элементов растения или животного; особенности размножения;</p>



ПЕРЕЧЕНЬ ОСОБО ЗНАЧИМЫХ ПУНКТОВ **ПРАВИЛ** ЕАПВ ПРИ ЭКСПЕРТИЗЕ ПО СУЩЕСТВУ

- ✓ **П.2.6.8 Особенности формулы относящиеся к биотехнологическому объекту**
Для неживых: структурная формула (если есть) / набор физ.хим и иных свойств, позволяющих идентифицировать, в частности отличить от иных продуктов
Для живых: признаки, позволяющие их идентифицировать, в том числе признаки способа их получения (для штамма- если депонирован – официальная коллекция депозитарий)
- ✓ **П.2.6. Формула**
Признаки могут быть описаны через функциональные, если для специалиста очевидна возможность реализации указанной функции известными материальными средствами
- ✓ **П.2.5.6.4 Сведения подтверждающие возможность осуществления биотехнологического продукта**
 - происхождение растения или животного, способ их получения, подтверждается возможность использования по назначению и наличие полезного свойства, ради которого получали, признаки идентифицирующие растение, животное их потомство или отд.элементы (части) (п.2.5.6.4.1)
 - структурная формула, наличие и порядок расположения составных элементов
 - для вариантов (вставки, делеции, замещения ак или нк) -сведения о локализации и подтверждается тот же вид активности, аналогичная функция, что у исходного
 - степень гомологии и способ ее оценки, сведения, подтверждающие функциональные особенности гомологов
- ✓ **П.2.5.6.2 Сведения подтверждающие возможность осуществления способа**
 - приводятся **достоверные** сведения подтверждающие пригодность способа для лечения, диагностики или профилактики указанного заболевания



Изобретение, относящееся к растению или животному, является охраноспособным, если его сущность не ограничена определенным **сортом растения** или **породой животного**, п.1.1 Правил (п.3 (4) Инструкции).

ПРИМЕР 1

1. Линия клеток растения сахарной свеклы **с мутацией ХА в гене R, устойчивая к гербициду**, депонированная под номером ATCC M.
2. **Растение** сахарной свеклы, содержащее клетки **с мутацией ХА в гене R, устойчивое к гербициду**, полученное из линии клеток по п.1.

Растения обладают более высокой урожайностью в сравнении с известными сортами растений сахарной свеклы, устойчивыми к гербицидам.

Согласно материалам заявки изменения в клетках растений произошли путем природной мутации. Из 1 млрд. клеток сахарной свеклы отобрали устойчивую к гербициду и путем обратного скрещивания, т.е. в соответствии с **методами классической селекции** получили новый гибрид сахарной свеклы.



ПРИМЕР 2 (ТРАНСГЕННОЕ РАСТЕНИЕ)

1. Молекула рекомбинантной нуклеиновой кислоты, содержащая гетерологичный промотор, функционально связанный с полинуклеотидным сегментом, кодирующим пестицидный белок, при этом указанный **пестицидный белок** содержит **SEQ ID NO: 4**.
2. Клетка-хозяин, содержащая молекулу рекомбинантной нуклеиновой кислоты по п.1, отличающаяся тем, что указанная клетка-хозяин выбрана из группы, состоящей из растительной клетки.
3. Клетка-хозяин по п.2, отличающаяся тем, что указанная растительная клетка представляет собой клетку двудольного или однодольного растения-хозяина.
4. **Растение**, содержащее молекулу рекомбинантной нуклеиновой кислоты по п.1, где указанное растение или его часть устойчиво к заражению насекомыми.
5. Растение по 5, отличающееся тем, что указанное растение является однодольным растением или двудольным растением.

БЕЛОК С SEQ ID NO: 4 - НОВЫЙ

ПРИМЕРЫ: хлопчатник (класс: двудольное, семейство- мальвовые), кукуруза (однодольное, семейство-злаки), соя (двудольное, семейство -бобовые)

НАЗНАЧЕНИЕ- борьба с чешуекрылыми насекомыми.

ПОДТВЕРЖДЕНА ВЫСОКАЯ СМЕРТНОСТЬ ВРЕДИТЕЛЕЙ БОЛЕЕ 90%.



Экспрессия трансгенов

Факторы, оказывающие влияние на стабильную экспрессию:

- Защитная реакция растений на чужеродный генетический материал**
- Размер вставки и количество копий**
- Перестройки ДНК вставки**
- Состав вставки**
- Строение трансгенов**
- Строение промоторов**
- Место встраивания в геном**



ПРИМЕР 3 (ТРАНСГЕННОЕ ЖИВОТНОЕ)

1. Выделенное человеческое моноклональное антитело, которое связывается с человеческим ИЛ-15 и содержит переменную область тяжелой цепи антитела человека, имеющую SEQ ID NO:2, включающую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3, и переменную область легкой цепи антитела человека, имеющую SEQ ID NO:4, включающую последовательности CDR1, CDR2 и CDR3.
2. Трансгенное животное, **отличное от человека**, продуцирующее антитело по п.1, имеющее **геном, содержащий трансген** тяжелой цепи и трансген легкой цепи антитела человека, где указанные трансгены кодируют тяжелую цепь и легкую цепь антитела соответственно.

Примеры содержат средства и методы, описывающие получение трансгенного животного



ПРИМЕР 4 (РЕКОМБИНАНТНЫЙ ШТАММ)

1. Рекомбинантный аттенуированный термочувствительный штамм полиовируса, который способен размножаться в культуре клеток при 30С и который фактически не способен размножаться в культуре клеток при 37С, содержащий капсид из штамма Mahoney, MEF-1 или Saukett, причем геном рекомбинантного аттенуированного штамма полиовируса включает мутации по меньшей мере в 10, 11, 12, 13 или 14 из следующих положений по сравнению с геномом штамма Brunenders (SEQ ID NO:1): A133, U142, A163, C597, G609 в 5'-концевой нетранслируемой области; и G3486, A3852, U4120, A4428, A4563, G5436, A6210, G6848, U7102 в генах неструктурных белков.
8. Композиция для получения полиомиелитной вакцины, содержащая штамм полиовируса по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.
9. Инактивированная полиомиелитная вакцина (IPV), содержащая композицию по п.8, в которой полиовирусы являются инактивированными.
10. Комбинированная вакцина, содержащая вакцину по п.9 и один или более антигенов из возбудителей дифтерии, столбняка, коклюша, Neomophilus influenzae типа b (Hib) или вируса гепатита В (HBV).



ПРИМЕР 5 (генетическая конструкция- вектор)

Рекомбинантный AAV-вектор, содержащий в направлении 5'-3': инвертированный концевой повтор (ITR), регуляторный элемент специфичный к ткани M, последовательность химерного интрона нуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 7, которая кодирует функциональный белок M, поли-A хвост и ITR.

SEQ ID NO: 7-кодон-оптимизированная последовательность, кодирующая известный белок

Способы кодон- оптимизации известны.

Известно, что они могут неблагоприятно сказываться при терапии

В примерах представлены данные об in vivo положительном эффекте при терапии мышей вектором по изобретению.



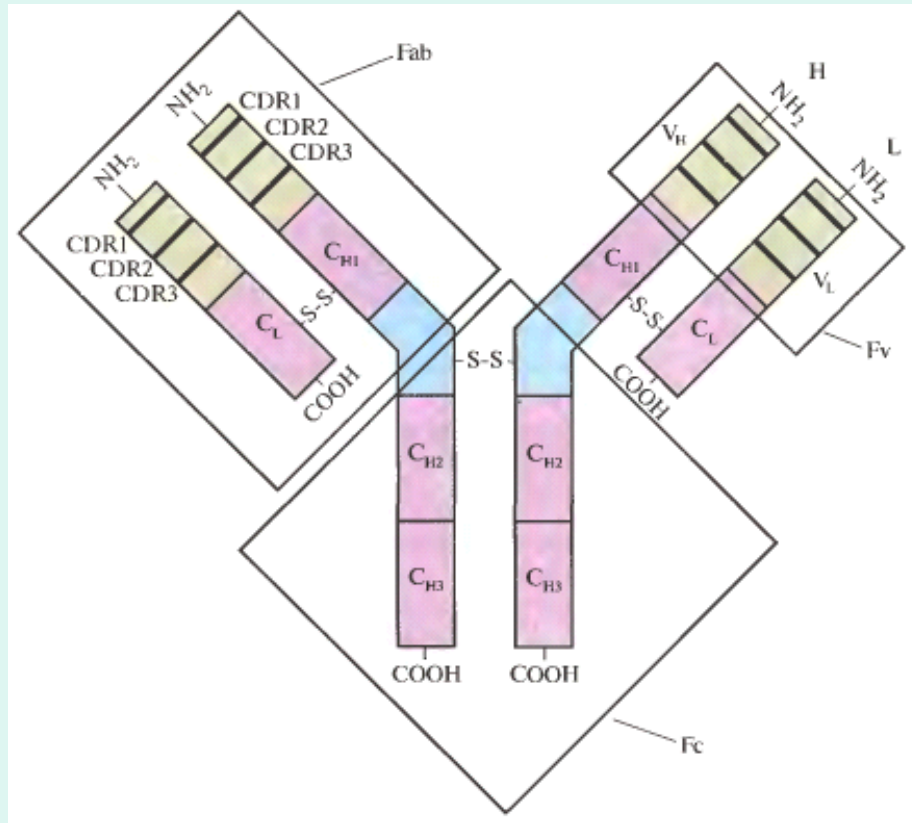
С развитием биотехнологии и появлением новых биотехнологических объектов необходимо выявлять существенные признаки для их характеристики в формуле изобретения, что неразрывно связано с уровнем техники.

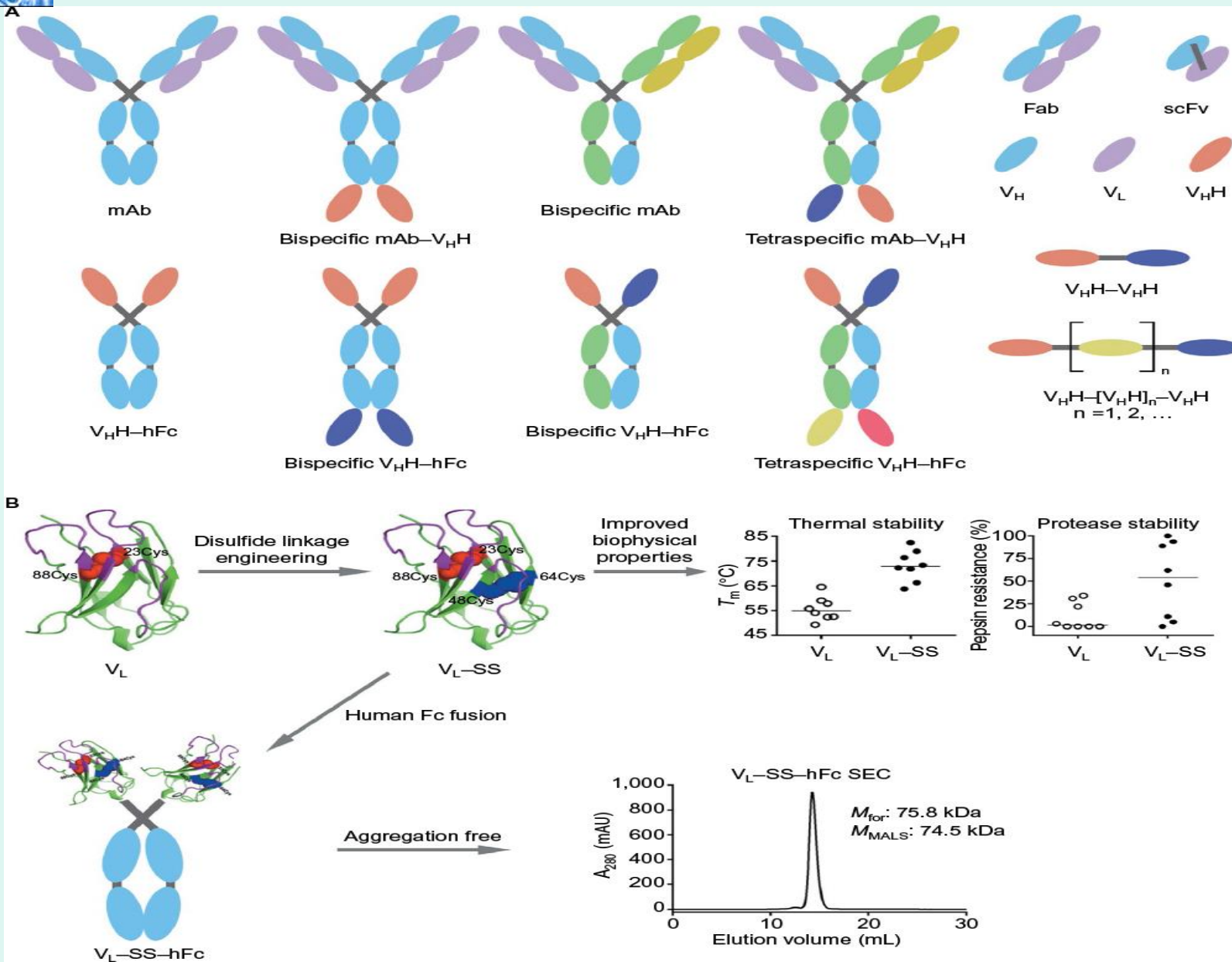
1	2
<p>«1. Антитело, специфично распознающее X, содержащее 6 CDR....</p> <p>2. Нуклеиновая кислота, кодирующая заявленное антитело.</p> <p>3. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую заявленное антитело.»</p>	<p>«1. Рекомбинантный обезьяний аденовирусный вектор (Ad), содержащий полинуклеотид, кодирующий полипептид A и полинуклеотид, кодирующий полипептид B, а также полинуклеотид кодирующий гетерологичный полипептид C и функционально связанный с последовательностью, направляющей экспрессию гетерологичного полипептида».</p> <p>Известен сходный обезьяний Ad, который отличается от заявленного только областью A1: она содержит 2 консервативных замены в сравнении с A. Данных, объективно подтверждающих наличие неожиданных свойств у вектора, связанных с указанным отличием по изобретению в сравнении с известным – нет. В описании векторы сравнения имеют даже больше отличий, но активность «сопоставима», на что указывает и сам автор. Методы получения векторов – специалисту известны.</p>



Экспертиза изобретений, относящихся к антителу.

Антитело по определению-гликопротеин







- Антитело

может быть классифицировано, как вещество,

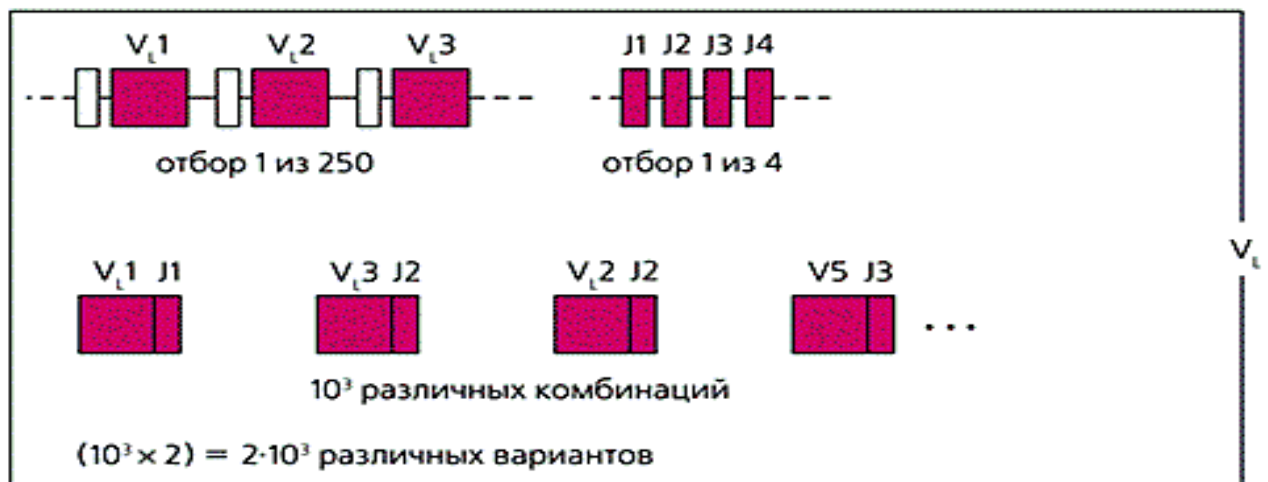
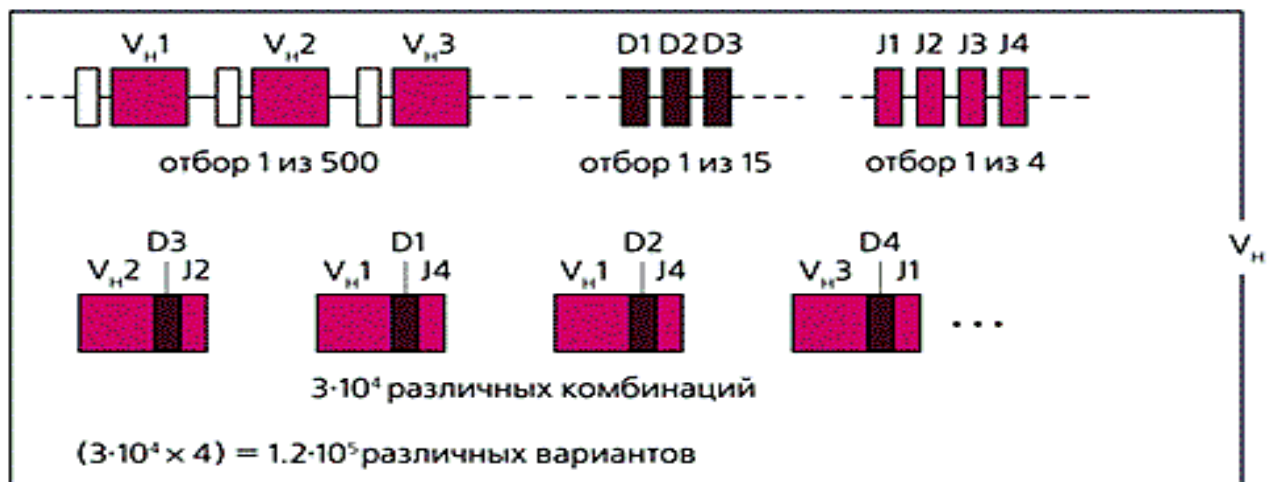
когда изобретение заключается в получении антитела **известного формата** с новыми физико-химическими и иными свойствами, например аминокислотной последовательностью,

ИЛИ

как генетическая конструкция, когда изобретение заключается в получении антитела **нового формата** (например, на основе DVD-антител; антител с переставленными переменными доменами).



РАЗНООБРАЗИЕ АНТИТЕЛ



общая вариабельность иммуноглобулинов
 $1.2 \cdot 10^5 \times 2 \cdot 10^3 = 2.4 \cdot 10^8$



- Путем изменения генетических конструкций, кодирующих антитело, можно влиять на такие его характеристики, как способ действия, селективность к мишени, время выведения из организма и др.
- Если необходимо модифицировать **специфичность** или **селективность**, то изменению подлежат переменные фрагменты антител, отвечающие за связывание с антигеном (**Fab-фрагменты**).
- Если же нужно изменить другие параметры — время полужизни антитела, его механизм действия, — модифицируют константные участки (**Fc-фрагмент**).





ТИПЫ ЗАЯВОК НА АНТИТЕЛА

I

**антитело
характеризуется
через
аминокислотную
последовательность**

II

**антитело
характеризуется**

**через физико-
химические и иные
свойства***

**(например, через
гибридому, эпитоп
конкуренцию,)**

***позволяющие идентифицировать
указанные продукты, в частности
отличить их от других известных
продуктов (п.2.6.8 Правил)**



I. Заявки, в которых приводится аминокислотная последовательность

«Антитело специфически распознающее антиген X или его антигенсвязывающий фрагмент, характеризующееся тем, что включает CDR1 VH-области, выбранный из группы SYAMS»

- i) SEQ ID NO: 34, VH, CDR1 SYAMS антитело против c-met (WO2011110642 A2, GENMAB AS [DK]; NEIJSEN JOOST J [NL], et al., 15.09.2011)
 - ii) SEQ ID NO: 128, VH, CDR1 SYAMS антитело против рецептора IGF-1 (WO2006069202 A2, AMGEN INC [US] et al., 29.06.2006)
 - iii) SEQ ID NO: 13, VH, CDR1 SYAMS антитело против VEGF (WO2010061991 A1, KOREA RES INST OF BIOSCIENCE [KR] et al., 03.06. 2010)
- по материалам заявки антигенсвязывающий фрагмент может быть полифункциональным или однодоменным, одним CDR.



I. Заявки, в которых приводится аминокислотная последовательность

Решение:

«Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, направленные против антигена X характеризующиеся тем, что включают вариабельную VH-область с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:1 и вариабельную VL-область, с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:2».

? ВОЗМОЖНО ВКЛЮЧИТЬ 6 CDR ИЛИ 6 CDR+FR. ЧТО ЛУЧШЕ

? ЕСЛИ CDR ВИДА: X1-X2-X3-X4-X5, ГДЕ X-ЛЮБАЯ АМИНОКИСЛОТА



I. Заявки, в которых приводится аминокислотная последовательность

«Антитело специфично распознающее антиген Y, характеризующееся тем, что включает VH-область с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:2 или VL-область, с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO:4».

? ВОЗМОЖНО ЛИ ЭКСТРАПОЛИРОВАТЬ ДО VHH ИЛИ VLL

Решение:

"или" следует заменить на "и"



II. Заявки, в которых антитело характеризуется через физико-химические и иные свойства

1. ВЫДЕЛЕННОЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЕ МОНОКЛОНАЛЬНОЕ АНТИТЕЛО, СВЯЗЫВАЮЩЕЕСЯ С ИЛ-15 ЧЕЛОВЕКА, ПРОЯВЛЯЮЩЕЕ ПО КРАЙНЕЙ МЕРЕ ОДНО ИЗ СЛЕДУЮЩИХ СВОЙСТВ:

а) ИНГИБИРУЕТ ИНДУЦИРУЕМУЮ ИЛ-15 ПРОДУКЦИЮ TNF- α или ПРОЛИФЕРАЦИЮ Т-КЛЕТОК;

б) ИНГИБИРУЕТ ИНДУЦИРУЕМУЮ ИЛ-15 ПРОЛИФЕРАЦИЮ Т-КЛЕТОК ПРИ ЗНАЧЕНИИ IC50 МЕНЬШЕ, ЧЕМ ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО 50 нМ, КАК ОПРЕДЕЛЕНО ПРИ АНАЛИЗЕ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ;

в) СВЯЗЫВАЕТСЯ С ИЛ-15 ЧЕЛОВЕКА С КОНСТАНТОЙ ДИССОЦИАЦИИ (KD) НИЖЕ 10^{-7} М, КАК ОПРЕДЕЛЕНО С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ ПОВЕРХНОСТНОГО ПЛАЗМЕННОГО РЕЗОНАНСА или

г) СВЯЗЫВАЕТСЯ С ЭПИТОПОМ НА Х ДОМЕНЕ ИЛ-15 ЧЕЛОВЕКА

2. АНТИТЕЛО ПО П.1, СОДЕРЖАЩЕЕ VH ЧЕЛОВЕКА, ИМЕЮЩУЮ SEQ ID NO:5 И VL ЧЕЛОВЕКА, ИМЕЮЩУЮ SEQ ID NO:7.

3. АНТИТЕЛО ПО П.1, СОДЕРЖАЩЕЕ VH ЧЕЛОВЕКА, ВКЛЮЧАЮЩУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ CDR1, CDR2 и CDR3 с SEQ ID NO:2, 3, 4, СООТВЕТСТВЕННО, или их консервативные замены, и VL ЧЕЛОВЕКА, ВКЛЮЧАЮЩУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ CDR1, CDR2 и CDR3 с SEQ ID NO:2, 3, 4, СООТВЕТСТВЕННО, или их консервативные замены.

НЕ ВСЕ АНТИТЕЛА (Ab) ОБЛАДАЮТ СВОЙСТВАМИ, ПЕРЕЧИСЛЕННЫМИ В П.1. ТАК, **9B7 Ab** ОБЛАДАЕТ СПОСОБНОСТЬЮ ИНГИБИРОВАТЬ ПРОЛИФЕРАЦИЮ РВМС (IC50 3,1 нМ), ИНДУЦИРУЕМУЮ ИЛ-15.

ОБА: **4E4 Ab** и **5A8 Ab**- НЕ СПОСОБНЫ БЛОКИРОВАТЬ ПРОЛИФЕРАЦИЮ РВМС, ИНДУЦИРУЕМУЮ ИЛ-15.
6H5 Ab НЕ ТЕСТИРОВАЛИ.

ЧТОБЫ УБЕДИТЬСЯ В СПЕЦИФИЧНОСТИ АНТИТЕЛ В ОТНОШЕНИИ ИМЕННО ИЛ-15, ДАННЫЕ АНТИТЕЛА ТАКЖЕ ОЦЕНИВАЮТ ПО ИХ ЭФФЕКТАМ В ОТНОШЕНИИ ИЛ-2.

НИ ОДНО ИЗ **9B7 Ab**, **4E4 Ab** ИЛИ **5A8 Ab** СОГЛАСНО ДАННЫМ ФИГУРЫ, ПРИВЕДЕННОЙ В МАТЕРИАЛАХ ЗАЯВКИ НЕ ОБЛАДАЕТ ЭФФЕКТОМ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ, ИНДУЦИРУЕМУЮ ИЛ-2.



II. Антитело характеризуется через физико-химические и иные свойства

«Антитело специфичное к Д, которое имеет мутацию в Fc области модулирующую ADCC».

1) Известны антитела, с мутацией в Fc области,

увеличивающей ADCC, например: 239D, V264I, S239D/I332E, см. US20090068177 A (XENCOR, Inc.), 12.03.2009

2) Признак “модулирующий” требует уточнения

Решение:

«Антитело специфичное к Д с увеличенным ADCC, которое имеет мутацию 237K в Fc области».



II. Антитело характеризуется через физико-химические и иные свойства

«Антиген-связывающее антитело, имеющее **измененное связывание** с FcRn по сравнению с исходным Fc-полипептидом, где полипептид содержит **по меньшей мере одну модификацию** в Fc-участке, выбранную из группы, состоящей из

308C, 308F, 308W, 308Y,
K248P, D249T, M252Y, I253T, R255E,
R255S, T256E, ^281A, E283Y, V284D,
V284H, L306E, T307Y,
S383K, G385F, G385I, H429K, A431P,
L432H, H433E, T437E

M252Y/S254T/T256E, V279Q/Q311V,

P257L/V279Q/V284E,
P257N/V279Q/V284E,

или **K248Q»**

- отсутствуют сведения о реализации назначения для полипептида с **любым сочетанием** заявленных мутаций.

(например, для **308Y/K248P/D249T** или **T256E/^281A** и т.д.)

- Приведены показатели связывания “in vitro” и для ограниченного числа мутаций.

- Часть мутантов только перечислена, тогда как **данные об их активности:**
K248P, D249T, M252Y, I253T, R255E, R255S,
T256E, ^281A, E283Y,
M252Y/S254T/T256E,
P257L/V279Q/V284E,
P257N/V279Q/V284E,
V279Q/Q311V, V284D, V284H, L306E, T307Y,
S383K, G385F, G385I, H429K, A431P,
L432H, H433E, T437E - **отсутствуют.**

- **K248Q** – связывание с FcRn- не изменилось

? Единство (п.4 Инструкции)



II. Антитело характеризуется через физико-химические и иные свойства..

«Антитело специфичное к X, полученное из гибридомы N»

При иммунизации использован антиген X

В описании приведена справка о депонировании N,
например, N=DSM ACC 2***

В уровне техники выявлено

«Антитело специфичное к X, полученное из гибридомы РТА- 7*»**

При иммунизации использован антиген $Y=X+A$

?

Как различить антитела между собой?

Об антителе какой структуры идёт речь в каждом случае?



II. Антитело характеризуется через физико-химические и иные свойства.

1. «Выделенное антитело, специфичное к антигену F человека, содержащее VH с CDR1, CDR2, CDR3 из SEQ ID NO:7 и VL с CDR1, CDR2, CDR3 из SEQ ID NO:8».

2. «Выделенное антитело, которое конкурирует с антителом по п.1 за связывание с антигеном F».



- Под признаки п.2 подпадают все те антитела, которые способны связывать эпитопы, перекрывающиеся с эпитопом, распознаваемым антителом по п.1

О какой силе «конкуренции» идёт речь?

-согласно описанию: 15%-85%



II. Антитело характеризуется через физико-химические и иные свойства.

«**Антитело** специфичное к белку М, распознающее эпитоп **100-140**»

? ВОЗМОЖНО ЛИ ОТЛИЧИТЬ АНТИТЕЛО ОТ ИНЫХ АНТИТЕЛ

ЕСЛИ БЕЛОК М – НЕИЗВЕСТНЫЙ

Под характеристику «антитело» может подпадать поликлональное антитело, которое в качестве одной из специфичностей имеет заявленную функцию.

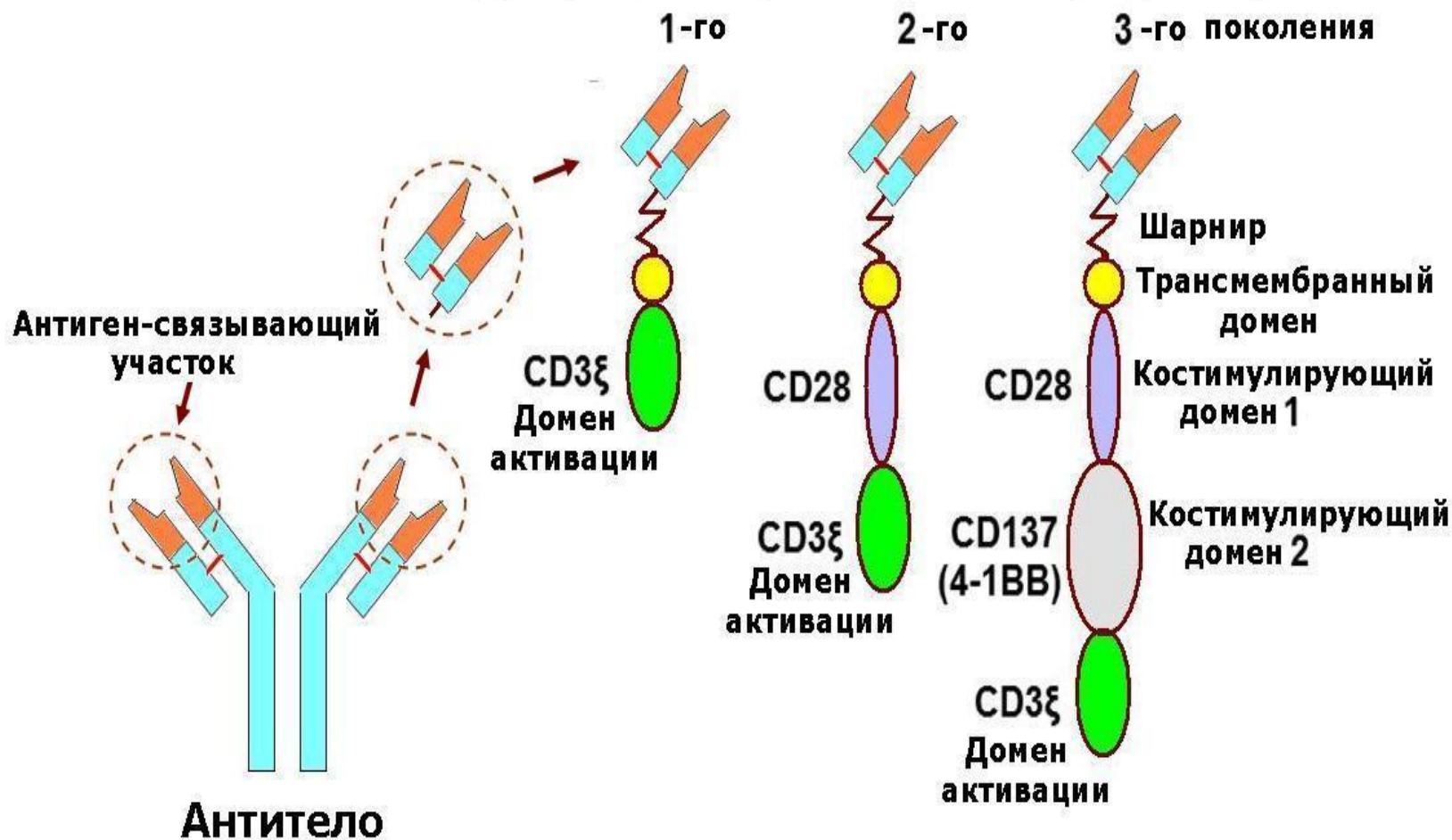
ЕСЛИ БЕЛОК М - ИЗВЕСТНЫЙ И ИЗВЕСТНО:

-«**Антитело специфичное к белку М, распознающее эпитоп 120-160**»

-**Известные антитела к белку М с неустановленным эпитопом**



Конструкции химерных антиген рецепторов





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ