

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии по результатам
рассмотрения ☒ возражения ☐ заявления

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 01.01.2008 Федеральным законом от 18.12.2006 № 231-ФЗ, в редакции Федерального закона от 12.03.2014 № 35-ФЗ «О внесении изменений в части первую, вторую и четвертую Гражданского кодекса Российской Федерации» (далее – Кодекс), и Правилами рассмотрения и разрешения федеральным органом исполнительной власти по интеллектуальной собственности споров в административном порядке, утвержденными приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и Министерства экономического развития Российской Федерации от 30.04.2020 № 644/261, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 25.08.2020 № 59454 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение против выдачи патента Российской Федерации на изобретение № 2691027, поступившее 09.06.2021 от Общества с ограниченной ответственностью «ЭйДжиСиТи» (РФ) (далее – лицо, подавшее возражение), при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2691027 на изобретение «Способы и препараты для трансфекции клеток», выдан по заявке № 2017118312 с приоритетом от 05.12.2011 на имя ФЭКТОР БАЙОСАЙЕНС ИНК. (США) (далее – патентообладатель). Патент действует со следующей формулой:

«1. Терапевтическая композиция для придания устойчивости к ВИЧ-инфекции субъекту-человеку, содержащая эффективное количество генно-редактированных гемопоэтических клеток, где генно-редактированная гемопоэтическая клетка включает:

транскрибированную *in vitro* синтетическую молекулу РНК, кодирующую генно-редактирующий белок, где указанный генно-

редактирующий белок содержит ДНК-связывающий домен и каталитический домен нуклеазы, который осуществляет двухцепочечный разрыв в ДНК указанной гемопоэтической клетки; и

двухцепочечный разрыв в гене C-C хемокинового рецептора типа 5 (CCR5) или гене C-X-C хемокинового рецептора типа 4 (CXCR4), где указанный двухцепочечный разрыв осуществлен указанным генно-редактирующим белком,

где указанный двухцепочечный разрыв в гене CCR5 или гене CXCR4 снижает или элиминирует функцию гена CCR5 или гена CXCR4, и указанная сниженная или элиминированная функция придает устойчивость к ВИЧ-инфекции субъекту.

2. Терапевтическая композиция по п.1, где указанный генно-редактирующий белок выбран из транскрипционной активаторо-подобной эффекторной нуклеазы (TALEN) и цинк-пальцевой нуклеазы.

3. Терапевтическая композиция по п.1, где указанная транскрибированная *in vitro* синтетическая молекула РНК дополнительно содержит одно или более из следующего: 5'-кэп, 5'-кэп 1-структура и 3'-поли(А) хвост.

4. Терапевтическая композиция по п.1, где двухцепочечный разрыв находится в пределах приблизительно 5,000,000 оснований от сайта инициации транскрипции гена CCR5 или CXCR4.

5. Терапевтическая композиция по п.1, где указанная гемопоэтическая клетка представляет собой гемопоэтическую стволовую клетку».

Против выдачи данного патента в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 Кодекса поступило возражение, мотивированное несоответствием запатентованного изобретения условиям патентоспособности «промышленная применимость» и «изобретательский уровень».

К возражению приложены копии и переводы следующих источников информации:

- статья Greenberg J.R., «High stability of messenger RNA in growing cultured cells», Nature, 1972, Nov. 10, Vol. 240, pp.102-104 (далее - [1]);
- статья Holt N. et al., «Human hematopoietic stem/progenitor cells modified by zinc-finger nucleases targeted to CCR5 control HIV-1 in vivo», Nature Biotechnology, 2010 Aug, vol. 28 № 8, pp. 839-847 (далее - [2]);
- статья Urnov F.D., et al., «Genome editing with engineered zinc finger nucleases». Nature Reviews Genetics. 2010 Sep., Vol. 11, pp.636-646 (далее - [3]);
- mMessage mMachine Kit, Instruction Manual, 2007 Jan. 4 (далее - [4]);
- статья Tesson L. et al., «Knockout rats generated by embryo microinjection of TALENs», Nature Biotechnology. 2011 Aug vol.29, № 8, pp.695-696 (далее - [5]); - книга Watson et al., Molecular Biology of the Gene (5th edition), 2003 (далее - [6]);
- книга Lodish et al, Molecular Cell Biology (5th edition), 2003 (далее - [7]);
- статья Juliane M. Wiehe et al., «mRNA-mediated gene delivery into human progenitor cells promotes highly efficient protein expression», J. Cell. Mol. Med. 2007 May-Jun; vol. 11, № 3, pp.521-530 (далее - [8]);
- статья Tim J.L.Van De Parre et al., «mRNA but not plasmid DNA is efficiently transfected in murine J774A.1 macrophages», Biochem. Biophys. Res. Commun., 327, 2005 pp.356-360 (далее - [9]);
- статья V.F.I. Van Tendeloo et al., «Highly efficient gene delivery by mRNA electroporation in human hematopoietic cells: superiority to lipofection and passive pulsing of mRNA and to electroporation of plasmid cDNA for tumor antigen loading of dendritic cells», Blood, 2001 Jul, vol. 98, № 1, pp.49-56 (далее - [10]);
- статья D. Hockemeyer et al., «Genetic engineering of human pluripotent cells using TALE nucleases», Nature Biotechnology, 2011 Jul, vol.29, № 8, pp.731-734 (далее-[11]);

- статья C. Mussolino et al., «A novel TALE nuclease scaffold enables high genome editing activity in combination with low toxicity», Nucleic Acids Research, 2011 Nov, vol. 39, № 21, pp.9283-9293 (далее-[12]);

- статья J.C. Miller et al., «A TALE nuclease architecture for efficient genome editing», Nature Biotechnology, 2011 Feb, vol. 29, № 2, pp.143-148 (далее-[13]);

- статья Lioudmila V. Sharova et al., «Database for mRNA Half-Life of 19 977 Genes Obtained by DNA Microarray Analysis of Pluripotent and Differentiating Mouse Embryonic Stem Cells». DNA Research, 2009 Feb; 16(1) pp.45-58 (далее - [14]).

В отношении несоответствия условию патентоспособности «промышленная применимость» терапевтической композиции по оспариваемому патенту в возражении отмечено следующее.

По мнению лица, подавшего возражение, примеры в описании к оспариваемому патенту не подтверждают получение композиции по независимому пункту 1 формулы, в частности, не подтверждено получение следующих составных частей композиции:

- «генно-редактированная гемопоэтическая клетка, включающая транскрибированную *in vitro* синтетическую молекулу РНК, кодирующую генно-редактирующий белок»;

- наличие в композиции РНК генно-редактирующего белка против гена CCR5 или CXCR4 (к моменту получения генно-редактированных гемопоэтических клеток).

Так, по мнению лица, подавшего возражение, информация представленная в примерах 20 и 23, с отсылками к примерам 11 и 19 не подтверждает включения в генно-редактированные гемопоэтические клетки транскрибированной *in vitro* синтетической молекулы РНК генно-редактирующего белка против гена CCR5 или CXCR4, поскольку в

упомянутых примерах описания к оспариваемому патенту включение указанной РНК происходит в такой тип клеток, как фибробласты.

Кроме того, в возражении отмечено, что согласно описанию, в момент введения (трансфекции) РНК генно-редактирующего белка против гена CCR5 клетки, в которые вводили РНК, являлись клетками кожи (в примерах использовались фибробласты) и не являлись гемопоэтическими клетками.

При этом, лицом, подавшим возражение, отмечено, что согласно примерам (примеры 11, 20 и 23 описания к оспариваемому патенту), гемопоэтические клетки получают в результате перепрограммирования клеток фибробластов с последующим культивированием, что требует, как минимум, $10+7+6 = 23$ дня (552 часа) до получения гемопоэтических клеток с момента внесения *in vitro* синтетической молекулы РНК генно-редактирующего белка против гена CCR5 или CXCR4 в фибробласты.

Однако, согласно сведениям, раскрытым в статье [1] (с. 102), среднее время полужизни РНК составляет около 10 часов. При этом сведения, известные из статьи [1] подтверждаются сведениями, раскрытыми в статье [14] (глава 3.3.), в которой оценили время полужизни большого количества разных РНК (почти 20000). Согласно упомянутым в статье [14] исследованиям время полужизни мРНК (для 14815 генов) составляет около 7,1 часа. Согласно гистограмме IF из статьи [14], время полужизни абсолютного большинства мРНК укладывается в интервал от 0 до 10 часов, лишь незначительное количество мРНК имеют время полужизни 12-24 часов.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, терапевтическая композиция по независимому пункту 1 формулы изобретения оспариваемого патента, в том виде, как она заявлена, не соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость», поскольку описание к оспариваемому патенту не подтверждают получение композиции.

Признаки, охарактеризованные в зависимых пунктах 2-5 формулы, по мнению лица, подавшего возражение, лишь раскрывают частные варианты

осуществления композиции по пункту 1, поэтому также не соответствуют условию патентоспособности «промышленная применимость».

В отношении несоответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень» терапевтической композиции по оспариваемому патенту в возражении отмечено следующее.

В качестве наиболее близкого аналога изобретения по оспариваемому патенту в возражении указано техническое решение, известное из статьи [2].

В возражении отмечено, что признак «терапевтическая композиция для придания устойчивости к ВИЧ-инфекции, содержащая эффективное количество генно-редактированных гемопоэтических стволовых клеток человека (ГСК)» раскрыт в реферате и в тексте статьи [1].

В подтверждение данного мнения в возражении цитируется выдержка из реферата статьи [1] (с.844) о том, что «используя сконструированные цинк-пальцевые нуклеазы (ЦПН), инактивировали CCR5 в CD34+ гематопоэтических стволовых клетках/клетках-предшественниках (ГСКП) человека со средней частотой 17% от общего числа аллелей в популяции... Демонстрация того, что меньшая часть CCR5^{-/-}/ГСКП может заселять инфицированное животное с генерацией резистентного к ВИЧ-1 CCR5^{-/-} потомства обосновывает использование модифицированных ЦПН аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в качестве клинического подхода к лечению инфекции ВИЧ-1».

Также цитируется выдержка из абзацев 1-2 статьи [1] (с.844) о том, что «определили условия, которые позволяют эффективно инактивировать CCR5 в CD34+ ГСКП человека и продемонстрировали, что в мышинной модели гемопоэза человека и инфекции ВИЧ-1 такие модифицированные клетки генерируют CCR5^{-/-} ВИЧ-резистентное потомство, что приводит к ограничению репликации ВИЧ-1. Эти данные свидетельствуют о том, что трансплантация аутологичных ГСКП, модифицированных ЦПН, специфичными к CCR5, может обеспечить постоянный запас ВИЧ-резистентного потомства, которое может заменить клетки, погибшие в

результате инфекции ВИЧ-1, восстановить иммунную систему и контролировать вирусную репликацию в долгосрочной перспективе при отсутствии антиретровирусной терапии. Высокие уровни инактивации CCR5, которые достигнуты, были возможны благодаря эффективной технологии редактирования генов, основанной на ЦПН. Для того чтобы связать специфическую геномную последовательность ДНК и эффект постоянного нокаута целевого гена, можно сконструировать специальные ЦПН^{1945"47}».

Кроме того, цитируется выдержка из последнего абзаца статьи [1] (с.845) о том, что «...данные показывают, что временная обработка CD34+ ГСКП человека ЦПН может эффективно инактивировать CCR5, при этом клетки остаются способными к трансплантации и поддерживают гемопоэз. В присутствии ВИЧ-1, тропного к CCR5, клетки-потомки генотипа CCR5^{-/-} быстро замещают клетки, разрушенные вирусом, приводя к формированию поликлональной популяции, которая в конечном итоге сохраняет человеческие иммунные клетки во множестве тканей...результаты показывают, что модификация только небольшого количества человеческих CD34+ ГСКП может обеспечить такое же сильное преимущество в борьбе с вирусом, как было достигнуто при полной трансплантации стволовых клеток CCR5Δ32 у пациента».

По мнению лица, подавшего возражение, признак «генно-редактированная гемопоэтическая клетка включает: плазмидную ДНК, кодирующую генно-редактирующий белок» раскрыт в следующих частях статьи [2]:

- на с.840 в описании к фигуре 1 говорится о том, что происходит «ЦПН-опосредованная инактивация CCR5 в CD34+ ГСКП. (a) Репрезентативный гель, показывающий степень инактивации CCR5 в CD34+ ГСКП через 24 ч после нуклеофекции ЦПН-экспрессирующими плазмидами (ЦПН) или мок-нуклеофекции (мок)».

- на с. 847, при описании Онлайн Методов говорится о том, что выделение гемопоэтических клеток-предшественников осуществляли когда

«CD3+ ГСКП человека выделяли из пуповинной крови, полученной либо при нормальных родах в местных клиниках... Иммуномагнитное обогащение клетками CD34+ проводили с помощью магнитно-активируемого сортировщика клеток (MACS) (Miltenyi Biotec) в соответствии с инструкциями производителя....», нуклеофекцию плазмид, экспрессирующих ЦПН, в CD34+ ГСКП осуществляли, когда «свежевыделенные CD34+-клетки стимулировали в течение 5-12 часов средой X-VIVO 10 (Lonza), содержащей 2 нМ L-глутамина, 50 нг/мл SCF, 50 нг/мл Flt-3 и 50 нг/мл TPO (R&D Systems). 1 x10⁶ клеток подвергали нуклеофекции с использованием 2,5 мкг каждой пары плазмид, экспрессирующих ЦПН, связывающуюся выше (ЦПН-L) или ниже (ЦПН-R) кодона Лей55 домена TM1 CCR5 человека».

По мнению лица, подавшего возражение, признак «генно-редактирующий белок содержит ДНК-связывающий домен и каталитический домен нуклеазы, который осуществляет двухцепочечный разрыв в ДНК указанной гемопоэтической клетки» - был раскрыт в следующих абзацах:

- с. 839, абзац 3 - «ЦПН содержат ряд связанных цинковых пальцев, сконструированных для связывания специфических последовательностей ДНК и слитых с эндонуклеазным доменом¹⁶. Одновременное связывание двух расположенных в ДНК рядом друг с другом ЦПН с последующей димеризацией эндонуклеазных доменов приводит к образованию двухцепочечного разрыва в ДНК-мишени. Такие двухцепочечные разрывы быстро устраняются клеточными репаративными системами, в частности путем мутагенного негомологичного слияния концов, что приводит к частой инактивации гена из-за добавления или делеции нуклеотидов в месте разрыва¹⁷¹⁸»;

- онлайн методы, секция «Анализ инактивации CCR5» - «Процент аллелей CCR5, инактивированных обработкой ЦПН, измеряли путем амплификации методом ПЦР участка-мишени ЦПН с последующим расщеплением нуклеазой Surveyor».

По мнению лица, подавшего возражение, признак «двухцепочечный разрыв в гене C-C хемокинового рецептора типа 5 (CCR5), где указанный двухцепочечный разрыв осуществлен указанным генно-редактирующим белком» - был раскрыт в следующих абзацах:

- онлайн методы, секция «Нуклеофекция плазмид, экспрессирующих ЦПН, в CD34+ ГСКП» - «Свежевыделенные CD34+-клетки стимулировали в течение 5-12 часов средой X-VIVO 10 (Lonza), содержащей 2 нМ L-глутамина, 50 нг/мл SCF, 50 нг/мл Flt-3 и 50 нг/мл TPO (R&D Systems). 1 x 10⁶ клеток подвергали нуклеофекции с использованием 2,5 мкг каждой пары плазмид, экспрессирующих ЦПН, связывающихся выше (ЦПН-L) или ниже (ЦПН-R) кодона 1_ей55 домена TM1 CCR5 человека»;

- онлайн методы, секция «Анализ инактивации CCR5» - «Процент аллелей CCR5, инаktivированных обработкой ЦПН, измеряли путем амплификации методом ПЦР участка-мишени ЦПН с последующим расщеплением нуклеазой Surveyor».

По мнению лица, подавшего возражение, признак «указанный двухцепочечный разрыв в гене CCR5 снижает или элиминирует функцию гена CCR5» раскрыт в следующих абзацах:

- с. 840, абзац 2 результатов - «Используя CD34+ ГСКП из пуповинной крови при оптимизированных условиях нуклеофекции мы достигли средних уровней инаktivации 17% ± 10% (n = 21) от общего количества аллелей CCR5 в популяции (рис. 1a)»;

- онлайн методы, секция «Анализ инаktivации CCR5» - «Процент аллелей CCR5, инаktivированных обработкой ЦПН, измеряли путем амплификации методом ПЦР участка-мишени ЦПН с последующим расщеплением нуклеазой Surveyor».

В возражении отмечено, что признак «указанная сниженная или элиминированная функция придает устойчивость к ВИЧ-инфекции субъекту» раскрыт в следующих абзацах:

-с. 845, последний абзац - «В заключение, наши данные показывают, что временная обработка CD34+ ГСКП человека ЦПН может эффективно инактивировать CCR5, при этом клетки остаются способными к трансплантации и поддерживают гемопоэз. В присутствии ВИЧ-1, тропного к CCR5, клетки-потомки генотипа CCR5^{-/-} быстро замещают клетки, разрушенные вирусом, приводя к формированию поликлональной популяции, которая в конечном итоге сохраняет иммунные клетки человеческие во множестве тканей. Наши результаты показывают, что модификация только небольшого количества человеческих CD34+ ГСКП может обеспечить такое же сильное преимущество в борьбе с вирусом, как было достигнуто при полной трансплантации стволовых клеток CCR5Δ32 у пациента».

В возражении отмечено, что композиция по оспариваемому патенту отличается от технического решения раскрытого в статье [2] тем, что вместо плазмидной ДНК для продукции белка используют транскрибированную *in vitro* синтетическую молекулу РНК, кодирующую генно-редактирующий белок.

В отношении технического результата, на достижение которого направлено изобретение по оспариваемому патенту, в возражении отмечено, что поскольку он в явном виде не указан в описании, то на основании сведений раскрытых на страницах 4 и 6 описания, описывающих положительные эффекты от использования композиции по оспариваемому патенту, лицом, подавшим возражение, вывод о том, что технический результат, достигаемый от использования изобретения в сравнении с уровнем техники/прототипом, заключается в повышении безопасности терапевтической композиции (уменьшении риска появления мутаций), а также в возможном понижении токсичности и повышении трансляционной эффективности для нуклеиновой кислоты в клетках.

При этом в возражении отмечено, что генетический код, определяющий последовательность аминокислот генно-редактирующих белков против гена CCR5 или CXCR4, в *in vitro* синтетической мРНК, как

раскрыто в описании к оспариваемому патенту, и плазмидной ДНК, как описано в техническом решении, отмеченном в качестве наиболее близкого аналога, для каждого конкретного белка идентичен. В обоих случаях плазмидная ДНК используется в качестве матрицы для синтеза мРНК: в первом случае - *in vitro* с помощью коммерчески доступных реагентов, во втором случае - внутри клеток с помощью естественных механизмов транскрипции ДНК. Однако, в обоих случаях мРНК (*in vitro* синтетическая или полученная естественным путем, но с идентичным генетическим кодом) является матрицей для синтеза генно-редактирующего белка в процессе трансляции внутри клеток.

В качестве иллюстрации данного мнения, в возращении приведена Фигура 1, которая демонстрирует нокаут гена CCR5 в соответствии с технологией, раскрытой в статье [2] и технологией по оспариваемому патенту.

По мнению лица, подавшего возращение, преимущества (технический результат), наблюдаемые при использовании для трансфекции клеток *in vitro* синтетической мРНК вместо плазмидной ДНК, не могут быть объяснены разницей в генетическом коде или структурой генно-редактирующего белка - в обоих случаях они идентичны.

Таким образом, технический результат достигается независимо оттого, кодирует ли плазмидная ДНК или *in vitro* синтетическая мРНК генно-редактирующий белок против гена CCR5 или CXCR4 или против какого-либо другого гена или вообще какой-либо другой белок.

Вместе с тем, по мнению лица, подавшего возращение, в статье [3] описывается «редактирование генома» при помощи специфичных цинк-пальцевых нуклеаз (генно-редактирующих белков). При этом в упомянутой статье (см. страницу 638 правую колонку 5 абзац) указано, что с помощью мРНК цинк пальцевой нуклеазы можно достичь нокаута гена на уровнях 1-50% в любом типе клеток, для которых доступен метод временной

трансфекции (например с помощью тех же методов трансфекции, которые используется в примерах по оспариваемому патенту).

Коммерческий набор для получения *in vitro* синтетической мРНК, описан в источнике информации [4].

При этом мРНК, кодирующая генно-редактирующий белок против гена CCR5 по оспариваемому патенту при помощи набора, раскрытого в источнике [4], могла быть получена на основании плазмидной ДНК из статьи [2] и использоваться далее для нокаута гена CCR5.

В подтверждение своего мнения, лицом, подавшим возражение, представлен обзор научных работ (17 научных статей), известных из уровня техники до даты приоритета оспариваемого патента (таблица 1), в которых раскрывается использование мРНК генно-редактирующих белков для редактирования различных генов в различных моделях животных, клеточных линиях, эмбриональных и соматических клетках. При этом исследователи в этой области успешно и неоднократно использовали для получения *in vitro* транскрибированной мРНК генно-редактирующих белков коммерчески доступные наборы для *in vitro* транскрипции мРНК, в частности, фирмы Ambion. При этом соответствующие источники информации и перевод их релевантных частей (далее – [15]), представлены в корреспонденции, поступившей 22.10.2021.

Следовательно, по мнению лица, подавшего возражение, в уровне техники успешно использовали РНК для генного редактирования (статья [3]), причем квалифицированный специалист в области генного редактирования без труда мог получить (используя коммерческий набор для получения *in vitro* синтетической мРНК, описанный в источнике [4]) необходимую *in vitro* синтетическую молекулу мРНК генно-редактирующего белка для нокаута гена на основании плазмидной ДНК.

Вместе с тем, по мнению лица, подавшего возражение, в статье [5] раскрывается использование синтетической РНК в эмбриональных клетках (а не в ГСК, как в оспариваемом патенте), в уровне техники (см. с. 411 первый

абзац в книге [6] и с. 125, раздел 4.5, первый абзац в статье [7]) известно, что процесс трансляции (синтез белка на матрице мРНК) универсален и консервативен для любых клеток эукариот, к которым относятся соматические клетки из оспариваемого патента и эмбриональные клетки в исследовании в статье [5]. Поэтому все положительные эффекты от использования РНК над ДНК, показанные в статье [5] на эмбриональных клетках, будут также справедливы для ГСК по оспариваемому патенту.

Между тем, в возражении отмечено, что влияние отличительного признака на выявленный лицом, подавшим возражение, технический результат, раскрывается в источниках информации [8]-[10], в которых описывается применение транскрибированной *in vitro* синтетической молекулы РНК при трансфекции ГСК и других плюрипотентных клеток вместо плазмиды ДНК для продукции белка с целью повышения безопасности, понижения токсичности и/или повышения трансляционной эффективности.

Кроме того, в возражении отмечено, что признаки, охарактеризованные в зависимых пунктах 2-5 формулы по оспариваемому патенту известны из источников информации [2], [5], [8]-[13].

От патентообладателя в установленном порядке ознакомленного с материалами возражения, в корреспонденции от 30.11.2021 поступил отзыв по мотивам возражения.

К отзыву приложена копия статьи [3] (перевод релевантных частей статьи, заверенный переводчиком, представлен в корреспонденции, поступившей 07.12.2021).

Суть доводов патентообладателя в отношении соответствия изобретения по оспариваемому патенту условию патентоспособности “промышленная применимость” сводится к следующему.

По мнению патентообладателя, аргументы возражения, не имеют прямого отношения к признакам, указанным в формуле изобретения оспариваемого патента. А именно, перепрограммирование клеток не является

признаком изобретения, включенным в формулу по оспариваемому патенту. В формуле изобретения, композиция охарактеризована как содержащая гемопоэтические клетки. Не является ее признаком и трансфекция РНК в фибробласты, далее подвергающиеся перепрограммированию. Напротив, терапевтическая композиция по пункту 1 формулы оспариваемого патента может быть получена, например, путем трансфекции (готовых) гемопоэтических клеток с помощью РНК; далее композиция этих клеток может быть введена нуждающемуся в этом субъекту.

Вместе с тем, патентообладатель констатирует, что в возражении не выражено сомнений в возможности трансфицировать гемопоэтические клетки *in-vitro* транскрибированной матричной РНК. Напротив, в возражении приводятся документы уровня техники в поддержку такой возможности, например, источник информации [9].

При этом, по мнению патентообладателя, получение гемопоэтических клеток путем перепрограммирования, как описано в примерах, приведенных в описании к оспариваемому патенту, не противоречит возможности использовать готовые гемопоэтические клетки для трансфекции и последующего осуществления изобретения.

Кроме того, использование в упомянутых примерах сначала трансфекции фибробластов, а потом их перепрограммирования в гемопоэтические клетки, также не противоречит признакам, характеризующим изобретение в независимом пункте 1 формулы оспариваемого патента.

Кроме того, в отзыве отмечено, что в независимом пункте 1 формулы оспариваемого патента нет указания на то, чтобы трансфекции подвергалась гемопоэтическая клетка, требуется лишь наличие гемопоэтических клеток с включенной в них РНК, кодирующей генно-редактирующий белок. При этом гемопоэтические клетки, содержащие включенную в них РНК, должны быть генно-редактированными. Поскольку, по мнению патентообладателя, генное редактирование происходит быстро - на шкале одних суток, а то и часов, с

момента трансфекции клетки молекулой мРНК, кодирующей генно-редактирующий белок, - получаемые из трансфицированных фибробластов гемопоэтические клетки будут точно генно-редактированными.

Также патентообладатель, в своем отзыве, обращает внимание на то, что необходимость получать гемопоэтические клетки путем трансфекции клеток другого типа с последующим их перепрограммированием не является признаком, характеризующим композицию в независимом пункте 1 формулы изобретения оспариваемого патента.

Что касается указания в возражении на то, что до получения гемопоэтических клеток с момента трансфекции фибробластов необходимо 23 дня, по мнению патентообладателя, данное утверждение является введением в заблуждение. По мнению патентообладателя, в разных примерах, согласно оспариваемому патенту, описаны разные протоколы с разными параметрами. Сама же цифра «23 дня» также является завышенной. Например, согласно, примеру 12, «к 5-му дню наблюдали участки клеток с морфологией, которая соответствует перепрограммированию». Согласно примеру 20, гемопоэтические клетки были получены к 9 дню (Фиг.8). Кроме того, специалисту в данной области ясно, что конкретные временные периоды, в течение которых проводились те или иные процедуры, могут варьироваться.

В отношении соответствия изобретения по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» в отзыве отмечено следующее.

По мнению патентообладателя, признак, отличающий изобретение по оспариваемому патенту от наиболее близкого технического решения, известного из статьи [2] определен лицом, подавшим возражение не верно.

Так, патентообладатель не согласен с доводом возражения, основанном на рассмотрении простой замены «РНК вместо ДНК-плазмиды», т.е. замены одной известной части известного из статьи [2] технического решения на другую часть, раскрытую в изобретении по оспариваемому патенту.

Патентообладатель считает, что признаком, отличающим изобретение по оспариваемому патенту от технического решения, раскрытого в статье [2], является не просто использование РНК, а использование РНК, кодирующей генно-редактирующий белок против гена CCR5 или CXCR4.

Соответственно, по мнению патентообладателя, технический результат запатентованного изобретения соответствует успешному редактированию клетки со снижением или элиминированием функции гена CCR5 или гена CXCR4 с использованием РНК, кодирующей генно-редактирующий белок.

При этом, патентообладатель обращает внимание на то, что указанный им технический результат относится именно к техническому эффекту и не согласен с доводом возражения о том, что упомянутый выше, технический результат «характеризует лишь осуществление изобретения, но не характеризует какие-либо положительные технические эффекты».

При этом в отзыве отмечено, идея сведения плазмидной ДНК и мРНК к двум «альтернативным матрицам» для продукции белка, вся разница между которыми определяется физическими размерами и необходимостью, в случае ДНК, дополнительного шага в виде транскрипции, не просто является чрезмерным упрощением, а научно некорректна. Вся область получения белков и, в частности, поиска условий для экспрессии/выделения новых белков говорит о том, что область это непредсказуема - что тем более справедливо в отношении получения в клетках белка, который еще и должен проявлять в них же необходимый уровень активности.

По мнению патентообладателя, если рассматривать техническое решение, известное из статьи [1] в качестве наиболее близкого аналога, то ни одна из статей [1]-[5] по отдельности или в комбинации, не предлагает такого технического решения и такого технического результата как в оспариваемом патенте.

В отношении сведений, раскрытых в статье [3] в отзыве отмечено, что упомянутый источник информации представляет собой обзорную статью 2010 года, в которой обсуждаются известные на тот момент методы редактирования

генов с использованием цинк-пальцевых нуклеаз (ZFN). Данный обзор не посвящен редактированию генов путем трансфекции мРНК ZFN.

По мнению патентообладателя, в статье [3] говорится, что ZFN устраняют необходимость в выборе лекарств, расширяют применение нокаута гена к потенциально любому типу и виду клеток, для которых доступна трансфекционная доставка ДНК и РНК.

Таким образом, по мнению патентообладателя, сведения, раскрытые в статье [3] характеризует доставку мРНК как потенциальную возможность. Этот потенциально «универсальный» метод не подтверждается соответствующими экспериментальными данными в упомянутой статье. При этом патентообладатель подчеркивает, что использование авторами статьи слова «потенциально» означает, что использование доставки ZFN в соматические клетки млекопитающих через мРНК не было реальным методом, который использовался на момент ее публикации.

Кроме того, патентообладатель обращает внимание на то, что в статье в статье [3] раскрыто, что использование мРНК, кодирующих белки редактирования генов, возможно не для всех клеточных систем, и альтернативой является введение на основе ДНК.

В отношении подборки научных статей [15] патентообладатель отмечает, что данные статьи в возражении не противопоставляются изобретению по оспариваемому патенту, а приведены для иллюстрации сведений, раскрытых в статье [3]. При этом отмечено, что представленные переводы релевантных частей статей никак не влияют как на статус статус сведений, раскрытых в статье [3].

По мнению патентообладателя источник информации [4] представляет собой приложение к коммерчески доступному набору получения РНК с матричной ДНК. Данный набор не имеет конкретного отношения к мРНК генно-редактирующих белков, в частности, цинк-пальцевых нуклеаз, и его существование и использования для синтеза мРНК никак предопределяет успех при редактировании гена в клетке.

При этом, по мнению патентообладателя, ни одна из статей [5]-[8] не раскрывает сведений о трансфекции молекулой РНК, кодирующей генно-редактирующий белок, нацеленный на ген CCR5 или ген CXCR4.

Изучив материалы дела и заслушав участников рассмотрения возражения, коллегия установила следующее.

С учетом даты подачи заявки (05.12.2012), по которой выдан оспариваемый патент, правовая база для оценки патентоспособности изобретения по указанному патенту включает Гражданский кодекс в редакции, действовавшей на дату подачи заявки (далее - Кодекс) и Административный регламент исполнения Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам государственной функции по организации приема заявок на изобретение и их рассмотрения, экспертизы и выдачи в установленном порядке патентов Российской Федерации на изобретение, зарегистрированный в Минюсте Российской Федерации 20.02.2009 рег. №13413 (далее – Регламент).

Согласно пункту 1 статьи 1350 Кодекса изобретению предоставляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Согласно пункту 4 статьи 1350 Кодекса изобретение является промышленно применимым, если оно может быть использовано в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении, других отраслях экономики или в социальной сфере.

Согласно пункту 2 статьи 1350 Кодекса изобретение имеет изобретательский уровень, если для специалиста оно явным образом не следует из уровня техники. Уровень техники включает любые сведения, ставшие общедоступными в мире до даты приоритета изобретения.

Согласно подпункту (1) пункта 10.8.1.3 Регламента пункт формулы включает признаки изобретения, в том числе родовое понятие, отражающее назначение, с которого начинается изложение формулы.

Согласно подпункту (2) пункта 24.5 Регламента в том случае, когда в предложенной заявителем формуле содержится признак, выраженный альтернативными понятиями, проверка патентоспособности проводится в отношении каждой совокупности признаков, включающей одно из таких понятий.

Согласно подпункту (1) пункта 24.5.1 Регламента изобретение является промышленно применимым, если оно может быть использовано в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении, других отраслях экономики или в социальной сфере.

Согласно подпункту (2) пункта 24.5.1 Регламента при установлении возможности использования изобретения в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других отраслях деятельности, проверяется, указано ли назначение изобретения в описании, содержащемся в заявке на дату подачи (если на эту дату заявка содержала формулу изобретения - то в описании или формуле изобретения). Кроме того, проверяется, приведены ли в указанных документах и чертежах, содержащихся в заявке на дату подачи, средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в каждом из пунктов формулы изобретения. При отсутствии таких сведений в указанных документах допустимо, чтобы упомянутые средства и методы были описаны в источнике, ставшем общедоступным до даты приоритета изобретения. Кроме того, следует убедиться в том, что, в случае осуществления изобретения по любому из пунктов формулы, действительно возможна реализация указанного заявителем назначения.

Согласно подпункту (2) пункта 24.5.3 Регламента проверка изобретательского уровня может быть выполнена по следующей схеме: определение наиболее близкого аналога; выявление признаков, которыми заявленное изобретение, охарактеризованное в независимом пункте формулы, отличается от наиболее близкого аналога (отличительных признаков); при наличии признаков, характеризующих иное решение, не считающееся

изобретением, эти признаки не принимаются во внимание как не относящиеся к заявленному изобретению; выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками рассматриваемого изобретения; анализ уровня техники с целью подтверждения известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения, на указанный заявителем технический результат.

Согласно подпункту (1) пункта 26.3 Регламента при определении уровня техники общедоступными считаются сведения, содержащиеся в источнике информации, с которым любое лицо может ознакомиться само, либо о содержании которого ему может быть законным путем сообщено.

Согласно подпункту (3) пункта 24.5.3 Регламента не признаются соответствующими условию изобретательского уровня изобретения, основанные, в частности:

на замене какой-либо части известного средства другой известной частью, если подтверждена известность влияния заменяющей части на достигаемый технический результат;

на выполнении известного средства или его части из известного материала для достижения технического результата, обусловленного известными свойствами этого материала;

на создании средства, состоящего из известных частей, выбор которых и связь между которыми осуществлены на основании известных правил, рекомендаций, и достигаемый при этом технический результат обусловлен только известными свойствами частей этого средства и связей между ними.

Изобретению по оспариваемому патенту предоставлена правовая охрана в объеме совокупности признаков, содержащихся в приведенной выше формуле.

Терапевтическая композиция по оспариваемому патенту направлена на снижение или элиминирование функции гена CCR5 или гена CXCR4, которое производится посредством генно-редактирующего белка осуществляющего

двухцепочечный разрыв в гене С-С хемокинового рецептора типа 5 или гене С-Х-С хемокинового рецептора типа 4.

В отношении несоответствия оспариваемого изобретения условию патентоспособности «промышленная применимость» установлено следующее.

Следует согласиться с доводом патентообладателя о том, что перепрограммирование клеток не является признаком изобретения, характеризующим его в формуле оспариваемого патента.

Так, в формуле изобретения, композиция охарактеризована как содержащая гемопоэтические клетки.

Из примера 25 описания к оспариваемому патенту, специалист в данной области техники понимает, что придание устойчивости к ВИЧ-инфекции субъекту-человеку будет происходить через приживление генетически отредактированных гемопоэтических клеток

При этом клетки действительно, согласно примерам 11 и 23 описания к оспариваемому патенту, были получены *in vitro* из фибробластов.

Однако, трансфекция РНК в фибробласты с последующим их перепрограммированием не является для специалиста в данной области единственным доказательством возможности получить гемопоэтические клетки с включенной в них мРНК генно-редактирующего белка, в частности, очевидно, что они могут быть получены путем трансфекции готовых гемопоэтических клеток. Следовательно, данные сведения приведены в описании к оспариваемому патенту в качестве одного из вариантов осуществления предложенной в независимом пункте 1 формулы оспариваемого патента технологии и, как отмечено выше, не являются признаком, характеризующим оспариваемое изобретение.

При этом, такие гемопоэтические клетки с включенной в них мРНК генно-редактирующего белка заменят присутствующие у субъекта-человека стволовые гемопоэтические клетки и дадут начало всем линиям клеток кровеносной системы человека. Это условие будет являться необходимым для

реализации указанного назначения (придание устойчивости к ВИЧ-инфекции субъекту-человеку).

Таким образом, в описании к оспариваемому патенту приведены средства и методы, которые позволяют осуществить всю цепочку модификаций.

Необходимо отметить, что в примере 25 описания к оспариваемому патенту однозначно указано, что пациенту вводили в главную вену от около 1×10^3 до около 1×10^5 клеток, при этом гемопоэтические клетки оседали в костномозговой полости и приживались.

Таким образом, действительно, в описании к оспариваемому патенту показана (с указанием средств и методов, все примеры и фигуры, особенно примеры 11, 21-25) вся цепочка превращений, приводящая к конечной цели – введению терапевтической композиции пациенту.

При этом трансформации, происходящие в дальнейшем у пациента, специалисту известны и не могут отличаться от изученных в уровне техники.

В частности в статье [9] приведены сведения о применении транскрибированной *in vitro* синтетической молекулы РНК для продукции белка при трансфекции гемопоэтических клеток, при этом известно, что применение молекулы РНК по сравнению с применением плазмидной ДНК менее токсично, более эффективно (приводит к более высокой эффективности трансфекции), а также более безопасно для последующих клинических применений модифицированных гемопоэтических клеток, что также является подтверждением промышленной применимости композиции по оспариваемому патенту.

Также следует согласиться с доводом патентообладателя о том, что в рамках модели, в которой время полужизни составляет 10 часов, при использовании времен нахождения РНК в клетках (например, см. примеры 12, 20 описания) до превращения их в гемопоэтические (5, 9 дней) и с учетом исходных концентраций РНК при трансфекции, итоговое количество РНК в гемопоэтических клетках в экспериментах, раскрытых в описании к

оспариваемому патенту будет по-прежнему относительно высоким. При этом, признаки независимого пункта 1 формулы изобретения, свидетельствующие о необходимости наличия в генно-редактированных гемопоэтических клетках транскрибированной *in vitro* синтетической молекулы РНК будут обеспечивать реализацию назначения даже в случае наличия в одной клетке одной лишь молекулы РНК.

Следовательно, в соответствии подпунктом (2) пункта 24.5.1 Регламента, в описании к оспариваемому патенту приведено достаточно сведений, позволяющих получить терапевтическую композицию по оспариваемому патенту.

Таким образом, изобретение по оспариваемому патенту соответствуют условию патентоспособности «промышленная применимость» (пункт 1 статьи 1350 Кодекса).

В отношении несоответствия оспариваемого изобретения условию патентоспособности «изобретательский уровень» установлено следующее.

Можно согласиться с мнением лица, подавшего возражение, что наиболее близким аналогом по отношению к оспариваемому изобретению является техническое решение, раскрытое в статье [2].

Статья [2] касается гематопэтических стволовых клеток/клеток предшественников, модифицированных цинк-пальцевыми нуклеазами, направленными на CCR5-опосредованный контроль ВИЧ-1 *in vivo*.

В упомянутой статье раскрыто, что CCR5 является основным корецептором ВИЧ-1, и лица, гомозиготные по делеции 32 п.н. в CCR5, устойчивы к инфекции CCR5-тропными вариантами ВИЧ-1. В описанных исследованиях, используя сконструированные цинк-пальцевые нуклеазы, инактивировали CCR5 в CD34* гемопоэтических стволовых клетках/клетках-предшественниках (ГСКП) человека со средней частотой 17% от общего числа аллелей в популяции.

Такая процедура приводит к образованию клеток с моно- и биаллельной инактивацией. Обработанные цинк-пальцевые нуклеазы ГСКП

сохраняли способность к приживлению у мышей NOD/SCID/IL2^{grynu} и приводили к генерации поликлонального мультилинейного потомства, в котором был перманентно инактивирован CCR5.

При этом в статье [2] отмечено, что у контрольных мышей, которым вводили необработанные ГСКП и которых инфицировали CCR5-тропным вариантом ВИЧ-1, наблюдалась выраженная потеря CD4⁺ Т-клеток.

В соответствии с изложенным и с учетом сведений раскрытых на с.839, 840, 844, 845 и 847 статьи [2], действительно, можно согласиться с мнением лица, подавшего возражение, о том, что из упомянутой статьи [2] известна терапевтическая композиция для придания устойчивости к ВИЧ-инфекции субъекту, содержащая эффективное количество генно-редактированных гемопоэтических клеток, где генно-редактированная гемопоэтическая клетка включает плазмидную ДНК, кодирующую генно-редактирующий белок, где генно-редактирующий белок содержит ДНК-связывающий домен и каталитический домен нуклеазы, который осуществляет двухцепочечный разрыв в ДНК указанной гемопоэтической клетки.

Таким образом, очевидно, что признаком отличающим изобретение по оспариваемому патенту от наиболее близкого аналога является «использование РНК, кодирующей генно-редактирующий белок против гена CCR5 или CXCR4».

Технический результат в описании к оспариваемому патенту явным образом не указан. Однако нельзя согласиться с мнением лица, подавшего возражение, о том, что технический результат согласно информации раскрытой на страницах описания 4 и 6 оспариваемого патента может заключаться в повышении безопасности терапевтической композиции (уменьшении риска появления мутаций), а также в возможном понижении токсичности и повышении трансляционной эффективности для нуклеиновой кислоты в клетках.

В описании к оспариваемому патенту при формулировании задач, на решение которых направлено изобретение по оспариваемому патенту,

указано, что существует потребность в усовершенствованных способах и препаратах для трансфекции клеток, которые согласно описанию направлены на редактирование клетки со снижением или элиминированием функции гена CCR5 или гена CXCR4 с использованием РНК, кодирующей генно-редактирующий белок.

Таким образом, согласно описанию и в соответствии с пояснениями патентообладателя технический результат направлен на успешное редактирование клетки со снижением или элиминированием функции гена CCR5 или гена CXCR4 с использованием РНК, кодирующей генно-редактирующий белок.

При этом, можно согласиться с доводом лица, подавшего возражение, что статья [3] описывает «редактирование генома» при помощи специфичных цинк-пальцевых нуклеаз (генно-редактирующих белков), т.е. таких как предложено в изобретении по оспариваемому патенту.

При этом необходимо отметить, что в таблице 1 статьи [3] указана возможность модификации генов CCR5 или CXCR4 с использованием цинк-пальцевых нуклеаз.

Вместе с тем, в отношении известности влияния на указанный технический результат отличительного признака, следует обратить внимание на то, что в упомянутой в статье [3] (см. с. 638 правая колонка, 5 абзац), раскрыто, что с помощью мРНК цинк пальцевой нуклеазы можно достичь нокаута гена на уровнях 1-50% в любом типе клеток, для которых доступен метод временной трансфекции (см. примеры в описании к оспариваемому патенту).

Между тем следует напомнить, что из уровня техники, а именно из источника информации [4], известен коммерческий набор для получения *in vitro* синтетической мРНК.

Таким образом, использование мРНК, кодирующей генно-редактирующий белок против гена CCR5 или CXCR4 по оспариваемому патенту при помощи набора, раскрытого в источнике [4], могла быть получена

на основании плазмидной ДНК, известной из статьи [2] и использована далее для нокаута указанных генов.

Таким образом, специалист в данной области техники владеет достаточным объёмом научной информации для того, что бы прийти к созданию изобретения по оспариваемому патенту с ожидаемым техническим результатом.

Обзор научных работ [15] (17 научных статей), раскрывает использование мРНК генно-редактирующих белков для редактирования различных генов в различных моделях животных, клеточных линиях, эмбриональных и соматических клетках, что дополнительно подтверждает информацию, раскрытую в статье [3]. При этом можно отметить, что для получения *in vitro* транскрибированной мРНК генно-редактирующих белков были использованы известные коммерчески доступные наборы фирмы Ambion (см., например, [4]).

В виду того, что отличительный признак раскрыт в известном уровне техники и известно его влияние на указанный технический результат, следует сделать вывод о том, что изобретение по оспариваемому патенту основано на замене какой-либо части известного средства другой известной частью и подтверждена известность влияния заменяющей части на достигаемый технический результат.

Вместе с тем, признаки, охарактеризованные в зависимых пунктах 2-5 формулы известны из уровня техники.

В частности признак зависимого пункта 2, характеризующий генно-редактирующий белок, который выбран из транскрипционной активаторо-подобной эффекторной нуклеазы (TALEN) и цинк- пальцевой нуклеазы известен из источников информации [2], [11]-[13].

Признаки зависимого пункта 3, характеризующие, что указанная транскрибированная *in vitro* синтетическая молекула РНК дополнительно содержит одно или более из следующего: 5'-кэп, 5'-кэп 1-структура и 3'-поли(А) хвост известны из источников информации [5], [8]-[10].

Признаки зависимого пункта 4, характеризующие, что двухцепочечный разрыв находится в пределах приблизительно 5,000,000 оснований от сайта инициации транскрипции гена CCR5 или CXCR4 известны из источников информации [2], [11].

Признаки зависимого пункта 5, характеризующие, что указанная гемопоэтическая клетка представляет собой гемопоэтическую стволовую клетку, известны из источников информации [2], [12].

В отношении сведений, раскрытых в источниках информации [6]-[7], [14] необходимо отметить, что упомянутые источники информации представляют собой общий уровень техники на дату приоритета изобретения по оспариваемому патенту и по существу являются информационно избыточными.

Таким образом, необходимо констатировать, что в возражении содержатся доводы, позволяющие сделать вывод о несоответствии изобретения по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 2 статьи 1350 Кодекса).

Учитывая вышеизложенное, коллегия пришла к выводу о наличии оснований для принятия Роспатентом следующего решения:

удовлетворить возражение, поступившее 09.06.2021, патент Российской Федерации на изобретение № 2691027 признать недействительным полностью.