

//. ВОПРОСЫ ПАТЕНТНОЙ ЗАЩИТЫ

УДК 661.12.091.547

ВОПРОСЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ ПРИ ОСВОЕНИИ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПЛАТФОРМ: ПРИМЕР МРНК-ВАКЦИН

INTELLECTUAL PROPERTY IN THE DEVELOPMENT OF NEW TECHNOLOGICAL PLATFORMS: THE EXAMPLE OF MRNA VACCINE

УРУСОВА

Мария Евгеньевна,

специалист Центра интеллектуальной собственности и передачи технологий АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус»

Maria URUSOVA,

specialist of the Center for Intellectual ownership and technology transfer ANEO VO Science and Technology University "Sirius"

ФЕДОРОВА

Дарья Ильинична,

заместитель руководителя Центра интеллектуальной собственности и передачи технологий АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус»

Daria FEDOROVA,

Deputy Head of the Center intellectual property and technology transfer ANEO VO Science and Technology University "Sirius"

МОСКВИЧ

Андрей Сергеевич,

советник по интеллектуальной собственности и коммерциализации технологий АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус»

Andrey MOSKVICH,

intellectual property advisor ownership and commercialization Technologies ANEO VO Science and Technology University "Sirius"

ИВАНОВ

Роман Алексеевич,

кандидат медицинских наук, проректор по научно-технологическому развитию АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус»

Roman IVANOV,

Vice-Rector for Science and Technology development, Ph.D. honey. Sciences (PhD) ANEO VO Science and Technology University "Sirius"

Аннотация: Освоение новых технологических платформ и разработка на их основе как импортозамещающих, так и инновационных продуктов является важным элементом усилий по достижению технологического суверенитета. В данной статье продемонстрирована важность анализа патентной защиты ключевых элементов технологии на примере мРНК-вакцин – одного из наиболее многообещающих классов лекарственных препаратов, в настоящее время не производимых в России.

Ключевые слова: мРНК-вакцины, нарушение патента, патентная чистота, принудительная лицензия.

ABSTRACT: THE DEVELOPMENT OF NEW TECHNOLOGICAL PLATFORMS AND THE DEVELOPMENT OF BOTH IMPORT-SUBSTITUTING AND INNOVATIVE PRODUCTS ON THEIR BASIS IS AN IMPORTANT PART OF EFFORTS TO ACHIEVE TECHNOLOGICAL INDEPENDENCE. THIS ARTICLE DEMONSTRATES THE IMPORTANCE OF THE PATENT ANALYSIS OF KEY TECHNOLOGY ELEMENTS USING THE EXAMPLE OF mRNA VACCINES, ONE OF THE MOST PROMISING CLASSES OF DRUGS CURRENTLY NOT PRODUCED IN RUSSIA.

Keywords: mRNA vaccine, patent infringement, freedom-to-operate, compulsory license.

Пандемия COVID-19 продемонстрировала важность технологического суверенитета страны, готовность в кратчайшие сроки осуществить разработку и начать массовое производство наиболее востребованных классов лекарственных препаратов для профилактики и лечения инфекционных заболеваний.

Быстрый ответ на новые биологические угрозы возможен за счет формирования единой технологической платформы, объединяющей компетенции, научно-технологический задел и потенциал научных институтов и ведущих российских биотехнологических компаний. Под технологической платформой в данном случае понимается совокупность надлежащим образом описанных и стандартизованных технологий и процедур, позволяющих в относительно короткие сроки разработать и произвести продукт с необходимыми целевыми характеристиками.

Высокую безопасность и эффективность для профилактики новой коронавирусной инфекции показал новый класс препаратов – мРНК-вакцины. Они представляют собой молекулы рибонуклеиновой кислоты, которые в процессе синтеза белка выступают в качестве носителя генетической информации. В организме человека молекулы мРНК запускают синтез антигенов возбудителя инфекционного заболевания, на которые развивается иммунный ответ.

Кроме того, мРНК-вакцины имеют ряд преимуществ перед традиционными рекомбинантными и инактивированными вакцинами:

- синтез антигенов возбудителя осуществляется естественным путем непосредственно в организме человека, вследствие чего такие вакцины обладают высокой иммуногенностью и профилактической эффективностью;
- возможна оперативная модификация продукта и быстрый запуск его производства, что особенно важно в отношении быстро мутирующих патогенов;
- отсутствует необходимость наработки патогенных микроорганизмов;
- отсутствуют стадии наработки каких-либо белковых продуктов.

Процесс разработки и производства мРНК-вакцин включает следующие этапы:

- проектирование структуры мРНК, на основе которой будет синтезироваться антиген;
- получение молекулы ДНК, которая будет использоваться для синтеза мРНК;
- бесклеточный синтез мРНК из отдельных нуклеотидов с использованием необходимых ферментов;
- ферментативное присоединение к мРНК со стороны 5'-конца модифицированного нуклеотида (5'-кэпа);

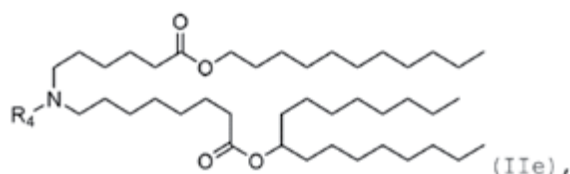
- выделение и очистка мРНК;
- упаковка мРНК в липидные наночастицы, обеспечивающие доставку мРНК в целевые клетки.

Преимущества мРНК-вакцин делают их незаменимым элементом арсенала лекарственных препаратов для борьбы с новыми инфекционными заболеваниями. Освоение российскими разработчиками и компаниями промышленной технологии синтеза и упаковки мРНК в липидные наночастицы позволит не только оперативно создавать вакцины против новых инфекционных заболеваний, но и ликвидирует технологический разрыв в части разработки РНК-препаратов для лечения других заболеваний, в частности онкологических.

В связи с этим существенный интерес представляет возможность использования отечественными разработчиками ключевых элементов технологии мРНК-вакцин при разработке ими собственных инновационных продуктов.

Мы проанализировали возможность использования без нарушения прав третьих лиц ключевых компонентов технологии мРНК-вакцин, таких как состав липидных наночастиц (ЛНП), в составе которых мРНК вводится в клетку, и специфические некодирующие последовательности молекулы РНК, влияющие на ее стабильность и эффективность экспрессии трансгена.

Специфическим компонентом липидных наночастиц, предназначенных для доставки РНК, является ионизируемый катионный липид. Большое количество разработок разных заявителей направлено на создание ионизируемого катионного липида, обладающего наибольшей эффективностью. В частности, разработкой катионных липидов занимается компания Acuitas Therapeutics Inc. Конкретные катионные липиды, используемые для доставки мРНК в клетки пациентов, запатентованы в мире, однако на территории РФ они обладают патентной чистотой, то есть их использование не запрещено. Например, липид ALC-0315 охраняется патентами семейства международной заявки WO 2017075531 (заявитель Acuitas Therapeutics, Inc., Канада; в описании – липид № 3), однако на национальную фазу на территории РФ эта заявка не переведена [1]. В то же время на стадии экспертизы по существу в российском патентном ведомстве находится заявка на изобретение № 2019132446 (заявитель ModeRNA, Inc), которая среди прочего испрашивает охрану соединения формулы



где R_4 может быть $(CH_2)_nQ$, а Q может быть OH (катионный липид SM-102). В случае положительного решения экспертизы по этой заявке и выдачи патента при сохранении заявленной формулы изобретения использование ионизируемого катионного липида SM-102 на территории РФ будет происходить с нарушением прав патентообладателя. Это приведет к тому, что любую композицию с липидом SM-102, используемым в мРНК-вакцине компании Moderna или аналоге, попадающим под формулу изобретения патента, выданного по патентной заявке № 2019132446, невозможно будет легально использовать на территории РФ без разрешения правообладателя [2].

Патентом РФ № 2746406, принадлежащим Moderna, Inc, охраняется вакцина на основе нуклеиновой кислоты, содержащая одну или более мРНК с открытой рамкой считывания, кодирующую антигенный полипептид бактериального или вирусного происхождения, упакованный в катионную липидную наночастицу, которая содержит 40–60% ионизируемого катионного липида, 5–15% нейтрального липида, 25–40% стерина и 0,5–15% ПЭГ-модифицированного липида. При этом следует учитывать понятие вакцины, раскрытое в главе «Определения» описания изобретения: «Вакцина: в данном контексте вакцина представляет собой соединение или композицию, которая содержит по меньшей мере один полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере один антиген» и «Вакцина: в данном контексте выражение «вакцина» относится к биологическому препарату, который улучшает иммунитет в контексте определенного заболевания, расстройства или патологического состояния». Для легального выпуска разрабатываемый аналог не должен использовать совокупность признаков изобретения, защищенного российским патентом № 2746406, следовательно, при разработке состава мРНК-вакцины необходимо избегать использования всех признаков этого изобретения, например, изменив соотношение липидов в композиции или их структуру [3].

Кроме качественного и количественного состава ЛНП, патентами охраняются изобретения, касающиеся последовательности и состава самих молекул мРНК, используемых в вакцине.

Одним из способов улучшения свойств мРНК, таких как, например, стабильность, является включение в состав мРНК специфических неприродных рибонуклеотидов. Например, патентом РФ № 2649364, принадлежащим Moderna, Inc, охраняется композиция для продукции целевого полипептида в клетке или ткани млекопитающего (представляющая собой препарат в виде наночастиц, содержащих катионный липид, фузогенный липид, холестерин и ПЭГ липид), содержащая эффективное количество модифицированной мРНК, кодирующей целевой полипептид, где по меньшей мере один уридин в модифицированной мРНК заменен 1-метилпсевдоуридином. При разработке отечественных мРНК-вакцин следует учитывать тот факт, что в случае, если разрабатываемая вакцина будет содержать модифицированную мРНК, в которой хотя бы один уридин заменен 1-метилпсевдоуридином, такая разработка будет нарушать патент РФ № 2649364 [4].

Другой часто используемой модификацией мРНК является использование специфических концевых последовательностей на 5'-конце молекулы РНК (например, m7 (3'OMeG) (5') ppp (5') (2'OMeA) Pg) для ко-транскрипционного экпирования мРНК с целью улучшения последующей транскрипции мРНК в клетке. Лидером и основным разра-

ботчиком модификаций 5'-концевых последовательностей РНК для так называемого экпирования является компания Trilink Biotechnologies (США). Анализ патентного портфеля Trilink Biotechnologies показал, что у компании нет интересов на российском рынке: не выявлено ни одного патентного документа в базах Роспатента и ЕАПВ. Однако в настоящее время на международной фазе делопроизводства находится заявка WO 2021214204 A1, поданная уже упомянутой компанией BioNTech SE (Германия), которая испрашивает право на композицию или медицинский препарат, содержащий РНК, имеющую в своем составе: 5'-кэп, содержащий структуру Cap1; кэп-проксимальную последовательность, содержащую положения +1, +2, +3, +4 и +5 полинуклеотида РНК; и последовательность, кодирующую полезную нагрузку, где

- структура Cap1 содержит m7G (5') ppp (5') (2'OMeN₁) pN₂, где N₁ представляет собой положение +1 полинуклеотида РНК, а N₂ представляет собой положение +2 полинуклеотида РНК, и где каждый из N₁ и N₂ независимо выбран из: A, C, G или U;
- проксимальная последовательность кэпа содержит N1 и N₂ в позиции структуры Cap1 и последовательность, выбранную из: A₃A₄X₅, C₃A₄X₅, A₃C₄A₅, A₃U₄G₅, и X₃Y₄X₅, в которых каждый из X₃ и X₅ независимо выбран из A, C, G или U, а Y₄ – не цитозин [5].

В случае если эта заявка будет переведена на национальную или региональную фазу в РФ или ЕАПО, возможна выдача патента, который будет порочить патентную чистоту указанной выше генетической последовательности и препятствовать использованию этой конструкции при производстве мРНК-вакцин без нарушения прав BioNTech SE.

Также известной и патентуемой частью технологии мРНК-вакцин является включение в последовательность мРНК регуляторных нетранслируемых областей на 3'- и 5'-концах молекулы РНК (3'-UTR и 5'-UTR соответственно). Они представляют собой последовательности, специфичные для определенных генов и перенесенные путем генетической инженерии в разрабатываемую мРНК для достижения определенных целей. При разработке отечественной мРНК-вакцины следует подбирать такие последовательности с учетом действующих на территории РФ патентов. Так, например, нами было обнаружено, что последовательности 3'-UTR генов FCGRT, LSP1, CCL22, AES, PLD3, MTRNR1 или HLA-DRB4, а также их различные сочетания охраняются патентом на изобретение РФ № 2720934, принадлежащим компаниям BioNTech и TRON (Германия) [6].

Стоит отметить, что в составе мРНК-вакцины компании Pfizer используются все признаки изобретения по патенту РФ № 2746406 [3] и его патентам-аналогам. Поэтому неудивительно, что компания Moderna, Inc подала иски к компаниям Pfizer и BioNTech о нарушении патентов с датой приоритета между 2010 и 2016 годами, охраняющих элементы технологии мРНК-вакцин, права на которые принадлежат компании Moderna [7]. Moderna, Inc начала разработку инновационной технологической платформы мРНК-вакцин еще в 2010 году. Потраченные на исследования время и ресурсы компания планировала компенсировать, отслеживая соблюдение своих исключительных прав на запатентованные разработки. Однако в октябре 2020 года Moderna, Inc, осознавая важность своих изобретений для общества в борьбе с SARS-CoV-2, пообещала не преследо-

вать нарушения своих патентов, используемых для борьбы с COVID-19, на протяжении пандемии. В марте 2022 года компания скорректировала свое обещание ввиду выхода борьбы с COVID-19 на новую фазу и решением проблемы доступности вакцин. Moderna сузила список стран, на территории которых не будет отслеживаться нарушение своих патентов применительно к реализации вакцин против SARS-CoV-2, до 92 стран с низким и средним уровнем дохода в соответствии с обязательством GAVI COVAX Advance Market Commitment (AMC 92). Используемая в вакцине Comirnaty® Pfizer и BioNTech технология включения псевдоуридина, по мнению Moderna, нарушает патент, права на который принадлежат Moderna. Кроме этого, заявляется, что используемый в вакцине Comirnaty® принцип кодирования мРНК-вакциной полноразмерного шиповидного белка коронавируса также нарушает права Moderna.

Таким образом, при создании отечественных мРНК-вакцин необходимо учитывать уже охраняемые в России РИД. Часто это приводит к удорожанию разработки, отсрочке выхода на рынок разрабатываемого препарата. В случае если обойти охраняемые продукты и способы сложно или дорого, а лицензии на использование изобретений по каким-либо причинам получить невозможно, вывод на рынок российских разработок может обеспечить такой юридический инструмент, как принудительное лицензирование.

Федеральная антимонопольная служба рассматривает принудительные лицензии «в качестве средства предотвращения злоупотреблений исключительными правами, которые предоставляются патентом, а также являются инструментом, позволяющим правительствам государств обеспечить национальную безопасность и реагировать на возникновение чрезвычайных ситуаций».

Под злоупотреблением исключительными патентными правами в сфере фармацевтики ФАС понимает отказ в поставке в Россию жизненно необходимых препаратов международными фармацевтическими компаниями. Также в качестве основания для недобровольного использования патента представители ФАС могут использовать факт завышения цены на лекарства.

Другим условием принудительной лицензии в России (как, впрочем, и во многих других странах) является неиспользование изобретения патентообладателем. Согласно ст. 1362 ГК РФ, принудительная лицензия выдается, если изобретение «не используется либо недостаточно используется патентообладателем в течение четырех лет со дня выдачи патента», что приводит к недостаточному предложению товаров на рынке. Такая формулировка соответствует ст. 31 ТРИПС и ст. 5А Парижской конвенции, которые рассматривают неиспользование патента как основание для выдачи принудительных лицензий.

Отдельные страны могут самостоятельно определять, когда и по какому поводу выдавать такую лицензию. Предполагается, что компания, подающая заявку на получение лицензии, должна в течение разумного периода времени договориться с патентообладателем о добровольной лицензии на разумных коммерческих условиях. Какова продолжительность такого «разумного периода» и как именно выглядят «разумные коммерческие условия», предлагается определять регулирующим органам на уровне отдельных государств, которые, как правило, учитывают интересы своих производителей. В итоге лицензия выдается, только если переговоры с патентообладателем не привели к заключению

лицензионного договора. Но и в этом случае остается пространство для широкого толкования: компенсация должна быть «адекватной», во внимание нужно принимать «экономическую ценность», которая в соглашении об интеллектуальной собственности тоже не прописана. Формально срок действия лицензии должен быть ограничен, но продлевать ее правительство может неограниченное количество раз.

В 2022 году в РФ известно о предоставлении только двух принудительных лицензий в отношении препарата «Ремдесивир» на территории РФ компаниям «Фармсинтез» и «Р-Фарм».

30 апреля 2021 года президент РФ подписал закон, позволяющий выпускать лекарственные средства без согласия патентообладателя в целях охраны жизни и здоровья граждан, изменения внесены в ст. 1360 ГК РФ. Такое право предоставляет правительство РФ, оно же определяет размер и порядок выплаты компенсации правообладателю.

В случае возникновения в РФ острой потребности в мРНК-вакцинах при их отсутствии на российском рынке, а также при наличии возможности производства необходимой вакцины у какой-либо организации возможно получение принудительной лицензии. Тем не менее результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности использования при создании отечественных мРНК-вакцин технических решений, не нарушающих прав зарубежных правообладателей. Это является наглядным примером важности патентных исследований при освоении новых технологических платформ.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075 10 2021 113, уникальный идентификатор проекта RF—193021X0001).

Список источников:

1. Ansell S. M., Du X. Novel lipids and lipid nanoparticle formulations for delivery of nucleic acids. Заявка на патент WO 2017075531. Дата публикации 04.05.2017. Заявитель Acuitas Therapeutics, Inc.
2. Бененэйто К. И., Кумарасингх Э. С., Корнебайс М. Соединения и композиции для внутриклеточной доставки терапевтических агентов. Заявка на патент РФ № 2019132446. Дата публикации 15.04.2021, Бюл. № 11. Заявитель Moderna, Inc.
3. Чьярамелла Д., Бушон А., Хуан Э. И-Ч. Вакцины на основе нуклеиновых кислот. Патент РФ № 2746406. Дата публикации 13.04.2021, Бюл. № 11. Правообладатель Moderna, Inc.
4. Де Фужеролль А., Вуд К. М., Эльбашир З. М., et al. Составы на основе модифицированного нуклеозида, нуклеотида и нуклеиновой кислоты. Патент РФ № 2649364. Дата публикации 02.04.2018, Бюл. № 10. Правообладатель Moderna, Inc.
5. Sahin U., Güler A., Kuhn A., et al. RNA constructs and uses thereof. Заявка на патент WO 2021214204. Дата публикации 28.10.2021. Заявитель BioNTech SE.
6. Орландини Фон Ниссен А., Фессер Ш., Валлацца Б. и др. Последовательности 3'-UTR для стабилизации РНК. Патент РФ № 2720934. Дата публикации 14.05.2020, Бюл. № 14. Правообладатели BioNTech и TRON.
7. Moderna sues Pfizer and BioNTech for infringing patents central to Moderna's innovative mRNA technology platform., дата обращения 07.11.2022. ★