

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии палаты по патентным спорам
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 и отдельные законодательные акты 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, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России и Минэкономразвития России от 23.11.2022 № 1140/646 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение компании ВАЛО ТЕРАПЬЮТИКС ОЙ, Финляндия (далее – заявитель), поступившее 26.04.2024, на решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности (далее - Роспатент) от 07.11.2023 об отказе в выдаче патента Российской Федерации на изобретение по заявке № 2020131336, при этом установлено следующее.

Заявлена группа изобретений «ТЕРАПИЯ РАКА», охарактеризованная в формуле, представленной в корреспонденции от 18.05.2023, в следующей редакции:

«1. Модифицированный аденовирус для лечения рака, содержащий:

по меньшей мере один из следующих полипептидов, ковалентно или нековалентно присоединенный к вирусному капсиду, но не кодируемый генетически указанным аденовирусным вектором:

1) VFGIELMEVDPIGHL YIFAT [SEQ ID NO: 1] или

2) YLAMPFATPMEAELARRSLA [SEQ ID NO: 2], и причем указанный аденовирус содержит трансген, кодирующий CD40L и/или OX40L.

2. Модифицированный аденовирус по п. 1, отличающийся тем, что указанный полипептид удлинен за счет полилизина с использованием по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 лизинов.

3. Модифицированный аденовирус по п. 2, отличающийся тем, что указанные лизины присоединены к amino-концу указанного полипептида.

4. Модифицированный аденовирус по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный полипептид представляет собой

KKKKKK(KKK)-VFGIELMEVDPIGHL YIFAT [SEQ ID NO: 7]; и/или

KKKKKK(KKK)-YLAMPFATPMEAELARRSLA [SEQ ID NO: 8]; в

качестве альтернативы:

KKKKKK-VFGIELMEVDPIGHL YIFAT [SEQ ID NO: 4]; и/или

KKKKKK-YLAMPFATPMEAELARRSLA [SEQ ID NO: 5].

5. Модифицированный аденовирус по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный аденовирус представляет собой аденовирус человека.

6. Модифицированный аденовирус по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный аденовирус содержит модификации в генах E1 и/или E3, и/или E4, и/или L3, включая вставку опухолеспецифичных промоторов, по меньшей мере одну делецию гена и вставку по меньшей мере одного трансгена.

7. Модифицированный аденовирус по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный аденовирус относится к серотипу 5.

8. Модифицированный аденовирус по п. 7, отличающийся тем, что указанный аденовирус дополнительно модифицирован для включения химерной

замены Ad5/3, то есть замены области выступа фибриллы аденовируса серотипа 5 на область выступа аденовируса серотипа 3.

9. Модифицированный аденовирус по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный аденовирус дополнительно модифицирован для включения делеции гена E1A, при этом указанная делеция представляет собой делецию по меньшей мере тех нуклеотидов, которые кодируют аминокислоты 122-129.

10. Модифицированный аденовирус по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный аденовирус дополнительно модифицирован для включения частичной или полной делеции гена 14.7k.

11. Модифицированный аденовирус по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что указанный трансген представляет собой трансген человека.

12. Модифицированный аденовирус по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что указанный OX40L расположен в области E3B, замещая делецию гена 14.7K.

13. Модифицированный аденовирус по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что указанный аденовирус содержит трансгены, кодирующие CD40L и OX40L, и указанная молекула CD40L вставлена непосредственно ниже OX40L с использованием сайта процессинга 2A.

14. Модифицированный аденовирус по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что соотношение пептида к вирусу находится в диапазоне от 1 до 5 мкг на $3E+9$ вирусных частиц.

15. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая в эффективном количестве модифицированный аденовирус по любому из пп. 1-14 в комбинации с подходящим носителем.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что указанная композиция приготовлена для внутриопухолевой, внутримышечной, внутриартериальной, внутривенной, внутриплевральной, внутрипузырной,

внутрикожной, внутримышечной или перитонеальной инъекции или для перорального введения.

17. Аденовирус по любому из пп. 1-14 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 15-16 для применения при лечении рака.

18. Применение аденовируса по любому из пп. 1-14 в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

19. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества аденовируса по любому из пп. 1-14 или композиции по п. 15 или 16.

20. Способ лечения рака по п. 19, отличающийся тем, что аденовирус по любому из пп. 1-14 или композицию по п. 15 или 16 вводят с модулятором контрольной точки клетки.

21. Способ лечения рака по п. 20, отличающийся тем, что указанный модулятор контрольной точки представляет собой молекулу анти-PD1, молекулу анти-PD-L1 или молекулу анти-CTLA-4.

22. Аденовирус или применение по пп. 17 или 18, или способ по пп. 19-21, отличающийся тем, что указанный рак включает любой один или более из следующих видов рака: носоглоточный рак, синовиальный рак, печеночно-клеточный рак, рак почки, рак соединительных тканей, меланома, рак легкого, рак кишечника, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, рак мозга, рак горла, рак полости рта, рак печени, рак кости, рак поджелудочной железы, хориокарцинома, гастринома, феохромоцитомы, пролактинома, Т-клеточный лейкоз/лимфома, нейрома, болезнь фон Гиппеля-Линдау, синдром Золлингера-Эллисона, рак надпочечника, рак ануса, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак мочеточника, олигодендроглиома, нейробластома, менингиома, опухоль спинного мозга, рак кости, остеохондрома, хондросаркома, саркома Юинга, рак с неизвестной первичной локализацией, карциноид, карциноид желудочно-кишечного тракта, фибросаркома, рак молочной железы, болезнь Педжета, рак шейки матки, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак головы, рак глаза, рак шеи, рак почки, опухоль Вильмса, рак печени, саркома

Капоши, рак предстательной железы, рак яичек, ходжкинская лимфома, неходжкинская лимфома, рак кожи, мезотелиома, множественная миелома, рак яичника, рак эндокринных клеток поджелудочной железы, глюкагонома, рак паращитовидной железы, рак пениса, рак гипофиза, саркома мягких тканей, ретинобластома, рак тонкого кишечника, рак желудка, рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, трофобластический рак, пузырьный занос, рак матки, рак эндометрия, рак влагалища, рак вульвы, нейрома слухового нерва, фунгоидный микоз, инсулинома, карциноидный синдром, соматостатинома, рак десны, рак сердца, рак губы, рак оболочки головного мозга, рак ротовой полости, рак нерва, рак неба, рак околоушной железы, рак брюшины, рак зева, рак плевры, рак слюнной железы, рак языка и рак миндалина».

По результатам проведения экспертизы по существу Роспатентом было принято решение об отказе в выдаче патента ввиду несоответствия изобретений по пунктам 1-13, 15-22 формулы условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В подтверждение данного мнения в решении указаны следующие источники информации:

- патентный документ WO 2015177098, дата публикации 26.11.2015 (далее - [1]);

- EVA SCHLINGLOFF AUS 5 BRAUNSCHWEIG, Evaluierung der humoralen Immunantwort gegen Cancer-Testis-Antigene nach autologer und allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom, Hamburg 2016 (далее - [2]);

- MANAMI MIYAI, SHINGO EIKAWA et al., Detection and Tracking of NY-ESO-1-Specific CD8+ T Cells by High-Throughput T Cell Receptor β (TCRB) Gene Rearrangements Sequencing in a Peptide-Vaccinated Patient, Published: August 20, 2015 (далее – [3]);

- патентный документ RU 2015148920, дата публикации 24.05.2017 (далее [4]);

- патентный документ WO 2017139725, дата публикации 17.08.2017 (далее [5]);
- патентный документ WO 2012038607, дата публикации 29.03.2012 (далее [6]);
- патентный документ US 20160289645, дата публикации 06.10.2016 (далее [7]);
- патентный документ RU 2016107873, дата публикации 12.09.2017 (далее [8]);
- патентный документ RU 2540871, дата публикации 10.02.2015 (далее [9]);
- патентный документ US 0007829329, дата публикации 09.11.2010 (далее [10]);
- патентный документ US 20040213764, дата публикации 28.10.2004 (далее [11]).

В решении Роспатента, альтернативные признаки, охарактеризованные в независимом пункте 1 формулы заявки, разделены на 4 совокупности, каждая из которых проанализирована отдельно.

Вывод сделанный в отношении всех совокупностей альтернативных признаков свидетельствует о том, что поскольку из уровня техники известен онколитический аденовирусный вектор, содержащий в своей конструкции присоединенные к капсиду противоопухолевые полипептиды и один или несколько трансенов (патентный документ [1]), а также известно, что такие конструкции приводят к повышению количества CD8⁺T- клеток, кроме того, известны конкретные противоопухолевые пептиды, использованные в предложенном в независимом пункте 1 решении (источники информации [2] и [3]), известен трансен CD40L и известно его влияние на усиление противоопухолевой активности (патентные документы [5], [6]), а также известен трансен OX40L и известно его влияние на усиление противоопухолевой активности (патентные документы [5], [7]), при отсутствии в материалах заявки и уровне техники примеров падения

противовирусной активности при каком-либо сочетании конкретных противоопухолевых пептидов с трангеном OX40L и/или CD40L, то изобретение по независимому пункту 1 формулы не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Кроме того, в решении Роспатента указано, что ввиду изложенного выше, технические решения по независимым пунктам 15 (фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая в эффективном количестве модифицированный аденовирус по пункту 1 в комбинации с подходящим носителем), 18 (применение аденовируса по пункту 1 формулы для лечения рака) и 19 (способ лечения рака, включающий введение пациенту эффективного количества аденовируса по пункту 1 или композиции по пункту 15 формулы), также не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Кроме того, в решении Роспатента отмечено, что признаки, охарактеризованные в зависимых пунктах 2-13, 15-17, 20-22 формулы, известны из уровня техники. При этом отмечено, что в материалах заявки не показано влияние данных признаков на указанный технический результат.

Вместе с тем в решении Роспатента сделан вывод о том, что изобретение, охарактеризованное признаками, раскрытыми в пункте 14 формулы соответствует всем условиям патентоспособности.

На решение об отказе в выдаче патента на группу изобретений, в соответствии с пунктом 3 статьи 1387 Кодекса, поступило возражение, к которому приложена ходатайство об изменении испрашиваемого объёма правовой охраны и уточненная формула группы изобретений.

Формула группы изобретений уточнена путем уточнения модифицированного аденовируса признаками пункта 14 формулы.

Таким образом, заявитель обращает внимание на то, что изобретения по уточненной формуле, в соответствии с выводом, сделанным в решении Роспатента, соответствуют всем условиям патентоспособности.

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

С учетом даты подачи заявки (19.03.2019) правовая база для оценки патентоспособности включает Кодекс, действовавший на дату подачи заявки, Правила составления, подачи и рассмотрения документов, являющихся основанием для совершения юридически значимых действий по государственной регистрации изобретений, и их формы (далее – Правила ИЗ), утвержденные приказом Министерства экономического развития РФ от 25.05.2016 № 316, зарегистрированным в Минюсте РФ 11.07.2016 № 42800, с изменениями, внесенными на 01.10.2018, Требования к документам заявки на выдачу патента на изобретение (далее – Требования ИЗ), утвержденные приказом Министерства экономического развития РФ от 25.05.2016 № 316, зарегистрированным в Минюсте РФ 11.07.2016 № 42800, с изменениями, внесенными на 01.10.2018.

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

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 пункту 75 Правил ИЗ при проверке изобретательского уровня изобретение признается имеющим изобретательский уровень, если установлено, что оно для специалиста явным образом не следует из уровня техники.

Изобретение явным образом следует из уровня техники, если оно может быть признано созданным путем объединения, изменения или совместного использования сведений, содержащихся в уровне техники, и (или) общих знаний специалиста.

Согласно пункту 76 Правил ИЗ проверка изобретательского уровня изобретения может быть выполнена по следующей схеме:

- определение наиболее близкого аналога изобретения;
- выявление признаков, которыми заявленное изобретение, охарактеризованное в независимом пункте формулы, отличается от наиболее близкого аналога (отличительных признаков);
- выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками заявленного изобретения;
- анализ уровня техники в целях подтверждения известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения, на указанный заявителем технический результат.

Изобретение признается не следующим для специалиста явным образом из уровня техники, если в ходе проверки не выявлены решения, имеющие признаки, совпадающие с его отличительными признаками, или такие решения выявлены, но не подтверждена известность влияния этих отличительных признаков на указанный заявителем технический результат.

При проверке изобретательского уровня изобретения, относящегося к композиции, признаки, указанные в подпункте 3 пункта 39 Требований к документам заявки, не учитываются.

Согласно пункту 77 Правил ИЗ не признаются соответствующими условию изобретательского уровня изобретения, основанные, в частности:

- на выборе оптимальных или рабочих значений параметров, если подтверждена известность влияния этих параметров на технический результат, а выбор может быть осуществлен обычным методом проб и ошибок или применением обычных технологических методов или методов конструирования.

Согласно подпункту 3 пункта 39 Требований ИЗ не допускается для характеристики композиции в качестве ее признаков использовать сведения, непосредственно к композиции не относящиеся (например, условия и режимы использования этой композиции в каком-либо процессе,

способе), количественный (измеряемый или рассчитываемый) параметр, характеризующий одно или более свойств композиции, в случаях, когда этот параметр является отличительным признаком в характеристике композиции в независимом пункте формулы (например, параметры прочности ламинирования, сопротивления растрескиванию при напряжении, фармакокинетического профиля и тому подобное), технический результат, проявляющийся при изготовлении или использовании композиции. При характеристике фармацевтической композиции не допускается использование признаков, относящихся к способу лечения или профилактики заболевания (например, указание доз, условий или режимов применения композиции или лекарственных средств, полученных на ее основе).

Согласно пункту 52 Требований ИЗ формула изобретения предназначается для определения объема правовой охраны изобретения, предоставляемой на основании патента.

Согласно подпункту 2 пункта 53 Требований ИЗ формула изобретения должна быть полностью основана на описании изобретения, то есть определяемый формулой изобретения объем правовой охраны изобретения должен быть подтвержден описанием изобретения.

Согласно пункту 39 Правил ППС в рамках рассмотрения возражения лицо, подавшее возражение, вправе ходатайствовать об изменении испрашиваемого объема правовой охраны изобретения, при условии, если испрашиваемые изменения могут устранить причины, препятствующие предоставлению правовой охраны заявленному объекту, либо в случае, если без внесения соответствующих изменений в предоставлении правовой охраны должно быть отказано в полном объеме, а при их внесении – частично.

Существо заявленной группы изобретений выражено в приведенной выше формуле.

Анализ доводов, содержащихся в возражении и решении Роспатента,

с учетом материалов заявки, касающихся оценки соответствия заявленной группы изобретений условию патентоспособности «изобретательский уровень», показал следующее.

Следует согласиться с доводом, изложенным в решении Роспатента о том, что ближайшим аналогом для группы изобретений по независимым пунктам 1, 15, 18 и 19 формулы, представленной 18.05.2023, является техническое решение, раскрытое в патентном документе [1].

Из патентного документа [1] (формула), известен аденовирусный вектор, содержащий полипептиды, присоединенные к вирусному капсиду, для применения для стимуляции пептид-специфического иммунного ответа у субъекта, при этом полипептиды не кодируются генетически указанным аденовирусным вектором. Кроме того, в патентном документе [1] (п.20 формулы) указано, что аденовирусный вектор с присоединенными к капсиду противоопухолевыми полипептидами, также может содержать один или несколько трансгенов. При этом из патентного документа [1] (фигуры 15 и 16, примеры), известно, что использование указанной конструкции приводит к повышению количества CD8⁺ Т- клеток.

Таким образом, в патентном документе [1] раскрыт улучшенный аденовирус, который стимулирует врожденный и/или адаптивный иммунный ответ и несет опухолеспецифичный полипептид для специфического нацеливания на раковые клетки.

Отличительными признаками являются использование пептида с SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 2, а также использование в качестве трансгена CD40L и/или OX40L.

Технический результат, на достижение которого направлен предложенный модифицированный аденовирус, заключается в получении улучшенного аденовируса, который стимулирует врожденный и/или адаптивный иммунный ответ и несет опухолеспецифичный полипептид для специфического нацеливания на раковые клетки».

Вместе с тем, указанные противоопухолевые пептиды известны из

источника информации [2] (таблица 5).

Кроме того, пептид [SEQIDNO: 2] также известен из источника информации [3] (материалы и методы).

Из патентного документа [5] (формула, абзац 57 описания) известно, что такие трансгены как CD40L и OX40L, могут быть использованы для усиления иммунного ответа в конструкции аденовирусного вектора с противоопухолевой активностью.

Таким образом, из патентного документа [5] известно, что трансгены CD40L и OX40L улучшают аденовирус в сочетании с, по крайней мере, одним, опухолевым антигеном.

Кроме того, из патентного документа [6] (формула, фигуры 1-16, примеры) известно, что встраивание в онколитический аденовирусный вектор, содержащий модификацию капсида, последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующей CD40L человека, приводит к увеличению противоопухолевой активности.

А из патентного документа [7] (формула) известно, что встраивание в онколитический аденовирус, содержащий гетерологичную нуклеиновую кислоту, причем указанная нуклеиновая кислота содержит последовательность, кодирующую агонист OX40 (CD134), при этом геном аденовируса содержит одну или более гетерологичных последовательностей нуклеиновых кислот, кодирующих опухолевый антиген MAGE-3, приводит к усилению противоопухолевой активности при использовании трансгена OX40 в конструкции вектора.

Таким образом, следует согласиться с выводом, сделанным в решении Роспатента о том, что при отсутствии в материалах заявки (а также в уровне техники) примеров падения противовирусной активности при каком-либо сочетании конкретных противоопухолевых пептидов с трансгеном OX40L и CD40L, изобретение по независимому пункту 1 формулы не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Также следует согласиться с выводом, сделанным в решении

Роспатента о том, что ввиду изложенного выше, с учетом сведений, раскрытых в источниках информации [1]-[7], техническое решение по независимому пункту 15 формулы, относящиеся к фармацевтической композиции для лечения рака, содержащей в эффективном количестве модифицированный аденовирус по пункту 1 в комбинации с подходящим носителем, техническое решение по независимому пункту 18 формулы, относящиеся к применению аденовируса по пункту 1 формулы для лечения рака и техническое решение по независимому пункту 19, характеризующее способ лечения рака, включающий введение пациенту эффективного количества аденовируса по пункту 1 или композиции по пункту 15 формулы, также не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень», поскольку основаны на дополнении известного средства какой-либо известной частью, присоединяемой к нему по известным правилам, и подтверждена известность влияния такого дополнения на достигаемый технический результат (пункт 2 статьи 1350 Кодекса).

Признаки, охарактеризованные в зависимых пунктах 2-4 формулы, известны из патентных документов [8] и [9].

Признаки, охарактеризованные в зависимых пунктах 5-9 формулы известны из патентного документа [6].

Признаки, охарактеризованные в пункте 10 формулы, раскрыты в патентных документах [10] и [11].

Признаки, охарактеризованные в пунктах 11 и 12 известны из патентных документов [6] и [10], соответственно.

Признаки, охарактеризованные в пунктах 16, 17, 20-22 формулы известны из патентного документа [1].

В отношении признаков, охарактеризованных в пункте 13 формулы, также следует согласиться с доводом, изложенным в решении Роспатента о том, что встраивание трансгенов CD40L и OX40L с использованием сайта 2A известно из патентного документа [5] (абзац 56). Однако, не смотря на

то, что в патентном документе [5] не указано в какой последовательности трансгены CD40L и OX40L встроены в вектор, в материалах заявки не показано влияние данных признаков на достигаемый технический результат.

Таким образом, группа изобретений по независимым пунктам 1, 15, 18 и 19 формулы, рассмотренной в решении Роспатента, не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 2 статьи 1350 Кодекса).

В соответствии с изложенным необходимо констатировать, что решение Роспатента от 07.11.2023 принято правомерно.

Вместе с тем в соответствии с пунктом 39 Правил ППС, заявителем с возражением представлено ходатайство об изменении испрашиваемого объема правовой охраны группы изобретений.

Поскольку в решении Роспатента сделан вывод о том, что изобретение, охарактеризованное признаками, раскрытыми в пункте 14 формулы, а именно признаками, характеризующими, что в предложенном модифицированном аденовирусе соотношение пептида к вирусу находится в диапазоне от 1 до 5 мкг на $3E+9$ вирусных частиц соответствует всем условиям патентоспособности, то заявитель включил в независимый пункт 1 формулы данные признаки.

В результате сделанных заявителем уточнений, модифицированный аденовирус и изобретения, на нем основанные (фармацевтическая композиция, его применение и способ его введения) соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень», поскольку для специалиста в данной области явным образом не следуют из уровня техники (пункт 2 статьи 1350 Кодекса).

Необходимо констатировать, что не выявлено препятствий для выдачи патента Российской Федерации на изобретения, охарактеризованные в представленной заявителем 05.04.2024, уточненной формуле группы изобретений.

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

удовлетворить возражение, поступившее 26.04.2024, отменить решение Роспатента от 07.11.2023 и выдать патент Российской Федерации на изобретение с формулой, представленной с возражением.

(21) 2020131336

(51) МПК

C12N 7/00 (2006.01)

(57) **1.** Модифицированный аденовирус для лечения рака, содержащий:

по меньшей мере один из следующих полипептидов, ковалентно или нековалентно присоединенный к вирусному капсиду, но не кодируемый генетически указанным аденовирусным вектором:

1) VFGIELMEVDPIGHL YIFAT [SEQ ID NO: 1] или

2) YLAMPFATPMEAELARRSLA [SEQ ID NO: 2], и причем указанный аденовирус содержит трансген, кодирующий CD40L и/или OX40L, и дополнительно где соотношение пептида к вирусу находится в диапазоне от 1 до 5 мкг на $3E+9$ вирусных частиц.

2. Модифицированный аденовирус по п. 1, отличающийся тем, что указанный полипептид удлинен за счет полилизина с использованием по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 лизинов.

3. Модифицированный аденовирус по п. 2, отличающийся тем, что указанные лизины присоединены к amino-концу указанного полипептида.

4. Модифицированный аденовирус по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный полипептид представляет собой

KKKKKK(KKK)-VFGIELMEVDPIGHL YIFAT [SEQ ID NO: 7]; и/или

KKKKKK(KKK)-YLAMPFATPMEAELARRSLA [SEQ ID NO: 8]; в

качестве альтернативы:

KKKKKK-VFGIELMEVDPIGHL YIFAT [SEQ ID NO: 4]; и/или

KKKKKK-YLAMPFATPMEAELARRSLA [SEQ ID NO: 5].

5. Модифицированный аденовирус по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный аденовирус представляет собой аденовирус человека.

6. Модифицированный аденовирус по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный аденовирус содержит модификации в генах E1 и/или E3, и/или E4, и/или L3, включая вставку опухолеспецифичных промоторов, по меньшей мере одну делецию гена и вставку по меньшей мере одного трансгена.

7. Модифицированный аденовирус по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный аденовирус относится к серотипу 5.

8. Модифицированный аденовирус по п. 7, отличающийся тем, что указанный аденовирус дополнительно модифицирован для включения химерной замены Ad5/3, то есть замены области выступа фибриллы аденовируса серотипа 5 на область выступа аденовируса серотипа 3.

9. Модифицированный аденовирус по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный аденовирус дополнительно модифицирован для включения делеции гена E1A, при этом указанная делеция представляет собой делецию по меньшей мере тех нуклеотидов, которые кодируют аминокислоты 122-129.

10. Модифицированный аденовирус по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный аденовирус дополнительно модифицирован для включения частичной или полной делеции гена 14.7k.

11. Модифицированный аденовирус по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что указанный трансген представляет собой трансген человека.

12. Модифицированный аденовирус по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что указанный OX40L расположен в области E3B, замещая делецию гена 14.7K.

13. Модифицированный аденовирус по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что указанный аденовирус содержит трансгены, кодирующие CD40L и OX40L, и указанная молекула CD40L вставлена непосредственно ниже OX40L с использованием сайта процессинга 2A.

14. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая в эффективном количестве модифицированный аденовирус по любому из пп. 1-13 в комбинации с подходящим носителем.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, отличающаяся тем, что указанная композиция приготовлена для внутриопухолевой, внутримышечной, внутриартериальной, внутривенной, внутриплевральной, внутрипузырной, внутрикожной, внутриполостной или перитонеальной инъекции или для перорального введения.

16. Аденовирус по любому из пп. 1-13 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 14-15 для применения при лечении рака.

17. Применение аденовируса по любому из пп. 1-13 в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

18. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества аденовируса по любому из пп. 1-13 или композиции по п. 14 или п. 15.

19. Способ лечения рака по п. 18, отличающийся тем, что аденовирус по любому из пп. 1-13 или композицию по п. 14 или п. 15 вводят с модулятором контрольной точки клетки.

20. Способ лечения рака по п. 19, отличающийся тем, что указанный модулятор контрольной точки представляет собой молекулу анти-PD1, молекулу анти-PD-L1 или молекулу анти-CTLA-4.

21. Аденовирус или применение по пп. 16 или 17, или способ по пп. 18-20, отличающиеся тем, что указанный рак включает любой один или более из следующих видов рака: носоглоточный рак, синовиальный рак, печеночно-клеточный рак, рак почки, рак соединительных тканей, меланома, рак легкого, рак кишечника, рак толстой кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, рак мозга, рак горла, рак полости рта, рак печени, рак кости, рак поджелудочной железы, хориокарцинома, гастринома, феохромоцитома, пролактинома, Т-клеточный лейкоз/лимфома, нейрома, болезнь фон Гиппеля-Линдау, синдром Золлингера-Эллисона, рак надпочечника, рак ануса, рак желчного протока, рак мочевого пузыря, рак мочеточника, олигодендроглиома, нейробластома, менингиома, опухоль спинного мозга, рак кости, остеохондрома, хондросаркома, саркома Юинга, рак с неизвестной первичной локализацией, карциноид, карциноид желудочно-кишечного тракта, фибросаркома, рак молочной железы, болезнь Педжета, рак шейки матки, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак головы, рак глаза, рак шеи, рак почки, опухоль Вильмса, рак печени, саркома Капоши, рак предстательной железы, рак яичек, ходжкинская лимфома, неходжкинская лимфома, рак кожи, мезотелиома, множественная миелома, рак яичника, рак эндокринных клеток поджелудочной железы, глюкагонома, рак паращитовидной железы, рак пениса, рак гипофиза, саркома мягких тканей, ретинобластома, рак тонкого кишечника, рак желудка, рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, трофобластический рак, пузырьный занос, рак матки, рак эндометрия, рак влагалища, рак вульвы, нейрома слухового нерва, фунгоидный микоз, инсулинома, карциноидный синдром, соматостатинома, рак десны, рак сердца, рак губы, рак оболочки головного мозга, рак ротовой полости, рак нерва, рак неба, рак околоушной железы, рак брюшины, рак зева, рак плевры, рак слюнной железы, рак языка и рак миндалина.

(56) WO 2015177098, 26.11.2015

EVA SCHLINGLOFF AUS 5 BRAUNSCHWEIG, Evaluierung der humoralen Immunantwort gegen Cancer-Testis-Antigene nach autologer und allogener Stammzelltransplantation bei Patienten mit Multiplem Myelom, Hamburg 2016

MANAMI MIYAI, SHINGO EIKAWA et al., Detection and Tracking of NY-ESO-1-Specific CD8+ T Cells by High-Throughput T Cell Receptor β (TCRB) Gene Rearrangements Sequencing in a Peptide-Vaccinated Patient, Published: August 20, 2015

RU 2015148920, 24.05.2017

WO 2017139725, 17.08.2017

WO 2012038607, 29.03.2012

US 20160289645, 06.10.2016

RU 2016107873, 12.09.2017

RU 2540871, 10.02.2015

US 0007829329, 09.11.2010

US 20040213764, 28.10.2004