

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2023/008988 A1

(43) Дата международной публикации
02 февраля 2023 (02.02.2023)

WIPO | PCT

(51) Международная патентная классификация:

A61K 47/42 (2017.01) C12N 5/0781 (2010.01)
A61K 38/17 (2006.01) C12N 5/0783 (2010.01)
C07K 14/165 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
C07K 14/08 (2006.01)

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) Номер международной заявки: PCT/KZ2022/000010

(22) Дата международной подачи:
29 июля 2022 (29.07.2022)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2021/0464.1 30 июля 2021 (30.07.2021) KZ

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Заявитель: **АВТОНОМНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ "НАЗАРБАЕВ УНИВЕРСИТЕТ" (AUTONOMOUS ORGANIZATION OF EDUCATION "NAZARBAYEV UNIVERSITY")** [KZ/KZ]; проспект Кабанбай батыра, 53, Нур-Султан, 010000, Nur-Sultan (KZ).

(72) Изобретатели: **САЙЕД, Али (SYED, Ali)**; проспект Кабанбай батыра, 53, блок 45, 412, район Есиль, Нур-Султан, 010000, Nur-Sultan (KZ). **САЙЕД, Хани Абиди (SYED, Hani Abidi)**; Б-6, Садат Колони, Дригх Родд, Карачи, 75230, Karachi (PK).

Опубликована:

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))

(74) Агент: **СҮЙОНДУКОВ, Мад и др. (SUYUNDUKOV, Madi et al.)**; улица Кайым Мухамедханов, 17, 408, Есильский район, Нур-Султан, Z05T6B2, Nur-Sultan (KZ).

(54) Title: MULTI-SUBUNIT SARS-COV-2 VACCINE

(54) Название изобретения: МУЛЬТИСУБЪЕДИНИЧНАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ SARS-COV-2

(57) Abstract: Claimed is a vaccine that combines evolutionarily conserved B and T cell epitopes of human coronaviruses, inter alia SARS-CoV-2, to provide both humoral and cellular immunity. The high degree of sequence similarity between SARS-CoV-2 and other human coronaviruses (HCoVs) opens possibilities for the development of vaccines that will provide protection against SARS-CoV-2 and its current and future new variants, together with cross protection against other HCoVs. A bioinformatics analysis identifying T cell and B cell epitopes originating from spike, membrane, nucleocapsid or envelope protein sequences has shown that said epitopes are evolutionarily conserved among the seven main HCoVs. The evolutionary conservation of these epitopes indicates that they may play a crucial role in viral fitness and thus are unlikely to mutate during viral replication, which makes them attractive candidates for a vaccine. The proposed vaccine construct comprises 12 T cell and 6 B cell epitopes that are conserved among HCoVs.

(57) Реферат: Заявлена вакцина, которая сочетает эволюционно сохраненные В- и Т- клеточные эпитопы коронавирусов человека, включая SARS-CoV-2, для обеспечения как гуморального, так и клеточного иммунитета. Высокая степень сходства последовательностей между SARS-CoV-2 и другими коронавирусами человека (HCoV) открывает возможность для разработки вакцин, которые обеспечат защиту от SARS-CoV-2 и его текущих и будущих новых вариантов, с перекрестной защитой от других HCoV. Проведенный биоинформационный анализ, идентифицирующий эпитопы Т- клеток и В-клеток, происходящие из последовательностей спайков, мембран, нуклеокапсидов и оболочек белков, показал, что они эволюционно консервативны среди семи основных HCoV. Эволюционное сохранение этих эпитопов указывает на то, что они могут играть решающую роль в приспособленности вируса и, следовательно, вряд ли мутируют во время репликации вируса, что делает такие эпитопы привлекательными кандидатами для вакцины. Наша разработанная вакцинная конструкция включает 12 Т-клеточных и шесть В-клеточных эпитопов, которые сохраняются среди HCoV.



WO 2023/008988 A1

МУЛЬТИСУБЪЕДИНИЧНАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ SARS-COV-2

Настоящее изобретение относится к разработке и составлению мультисубъединичной полипептидной вакцинной конструкции для иммунизации против SARS-CoV-2 и ее текущих и будущих новых вариантов. Вакцина сочетает эволюционно сохраненные В - и Т-клеточные эпитопы коронавируса человека, включая SARS-CoV-2, для обеспечения как гуморального, так и клеточного иммунитета.

10 Современный уровень техники

Настоящее изобретение относится к коронавирусу-2 тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса-2 (SARS-CoV-2), также известному как коронавирусная инфекция-19 (COVID-19), вакцинным композициям и иммунизации против SARS-CoV-2, их применению в медицине и способам их изготовления.

На рынке существует несколько вакцин против SARS-CoV-2. Однако все они основаны на спайковых эпитопах SARS-CoV-2, которые очень подвержены мутациям и, следовательно, могут стать неэффективными при появлении вариантов SARS-CoV-2.

20 Среди хорошо известных примеров-две вакцины на основе мРНК-BNT162b2 (Pfizer - BioNTech), мРНК-1273 (Moderna)-показали эффективность до 95%, аденовирусный вектор Ad26.CoV2.S (Johnson & Johnson) показал эффективность 72% в США, но 57% в Южной Африке, в то время как вектор аденовируса шимпанзе ChAdOx (AZD1222) (AstraZeneca) показал
25 эффективность 70% (J. H. Kim et al., 2021)(Karim, 2021)(I. Jones & Roy, 2021)(Логунов и др., 2021)(Крич и др., 2021)..

Аналогичным образом, гетерологичная рекомбинантная аденовирусная векторная основа Gam-COVID-Vac (Sputnik V) (Россия) продемонстрировала эффективность 91% в предварительных испытаниях фазы 3, в то время как
30 вакцина на основе белка NVX-CoV237 (Novavax) была эффективна на 89% в Великобритании, но на 49% в Южной Африке (J. H. Kim et al., 2021)(Karim, 2021)(I. Jones & Roy, 2021)(Logunov et al., 2021)(Creech et al., 2021).

Две инактивированные вирусные вакцины – CoronaVac (Sinovac, Китай) и BBIBP-CorV (Sinopharm, Китай) – прошли клинические испытания фазы 3 и,

как сообщалось, показали эффективность от 50% до 91% (Duan et al., 2020; Ivan Lozada et al., 2020; Q. Li et al., 2020).

В отличие от вышеупомянутых вакцин, наша вакцинная конструкция включает не только эпитопы из области спайка SARS-CoV-2, но также из мембраны, оболочки и нуклеокапсида. Эти эпитопы эволюционно сохраняются среди коронавирусов человека, включая SARS-CoV-2, и поэтому маловероятно, что они мутируют, оставаясь, таким образом, иммуннозащитными против SARS - CoV-2, его текущих и будущих новых вариантов и других коронавирусов человека.

Настоящее изобретение относится к коронавирусу-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), также известному как коронавирусная болезнь-19 (COVID-19), вакцинным композициям и иммунизации против SARS-CoV-2, их применению в медицине и способам их изготовления.

На рынке существует несколько вакцин против SARS-CoV-2. Однако все они основаны на спайковых эпитопах SARS-CoV-2, которые очень подвержены мутациям и, следовательно, могут стать неэффективными при появлении вариантов SARS-CoV-2.

Отличительными особенностями изобретения являются: 1) Разработанная нами вакцина представляет собой полипептидную конструкцию на основе эпитопов, происходящих из нескольких белков SARS-CoV-2, т. е. Из спайки, оболочки, нуклеокапсида и мембраны. 2) Конструкция вакцины включает 12 Т- и шесть В-клеточных эпитопов, которые сохраняются среди HCoV (рис.1А). Пептидные последовательности представлены в таблице 1. 3) 12 Т-клеточных и шесть В-клеточных эпитопов являются нетоксичными и антигенными пептидами (табл.1). 4) Среди 12 эпитопов Т-клеток один, два, три и шесть происходят соответственно из оболочки, мембраны, нуклеокапсида и спайка SARS-CoV-2. 5) Среди шести эпитопов В-клеток два, три и один происходят, соответственно, из оболочки SARS-CoV-2, нуклеокапсида и спайка. 6) Эпитопы Т-клеток связаны с помощью линкера AAY, в то время как эпитопы В-клеток связаны линкером GP GPG. 7) На С-конце вакцинной конструкции добавляется шестигистиридиновый хвост. 8) На N-конце аминокислотная последовательность β -дефензина добавляется к первому эпитопу через линкер EAAAK - β -дефензин действует как адъювант. 9) Предполагается, что вакцина растворима в воде, стабильна, имеет относительно длительный период полураспада (рис.1В и С) и обладает низкой аллергенностью и токсичностью. 10) Наши результаты стыковки показали, что вакцина образует стабильные комплексы с toll-

подобными рецепторами 3, 4 и 8 (фиг.2), в то время как иммунное моделирование показало, что вакцина вызывает сильные IgG, IgM и цитотоксические Т-клеточные реакции (фиг.3А). 11) На основе иммунологического моделирования *in silico* вакцина вызывает мощный и прочный В (включая ответ на антитела) и Т-клеточный ответ (фиг. 3). 12) Конструкция вакцины способна вызывать значительные титры IgG и IgM, достигшие максимума в 400 000-600 000 кол/мл в первые 100 дней, а затем выдерживается на уровне 10 000-200 000 кол/мл в течение 350 дней (фиг.3А). 12) По прогнозам, вакцинная конструкция будет иметь значительный эффекторный и В-клеточный ответ памяти (фиг.3Б). 13) Прогнозируется, что вакцинная конструкция вызовет цитотоксический Т-клеточный ответ, активный в течение приблизительно 200 дней, с последующей активацией покоящихся Т-клеток (фиг.3С). 14) Прогнозируется, что вакцина вызовет сильный ИФН-гамма и другие цитокиновые реакции (фиг.3D). 15) В целом, прогнозируется, что вакцинная конструкция будет стабильной, нетоксичной и высокоиммуногенной и способной вызывать устойчивый защитный иммунный ответ. 16) Таким образом, с разных точек зрения, наш дизайн мультисубъединичной вакцины демонстрирует потенциал для получения сильного иммунно-защитного ответа против SARS-CoV-2 и его новых вариантов, при минимальном риске возникновения побочных эффектов.

Ожидается, что изобретение послужит эффективной вакциной против инфекции SARS-CoV-2. Эта комбинация сохраненных эпитопов, по прогнозам, решит проблему выхода из иммунитета, обеспеченного вакциной, наблюдаемого в случае инфицирования новыми вариантами SARS-CoV-2.

Мы разработали вакцину против SARS-CoV-2, которая может быть использована для синтеза продукта для вакцинации/защиты от SARS-CoV-2, его вариантов и других связанных с ними коронавирусов человека.

Основная сильная сторона изобретения: Используя в силикоанализе, мы разработали мультисубъединичную вакцину SARS-CoV-2, используя эпитопы Т-и В-клеток, происходящие из областей спайка (S), мембраны (M), нуклеокапсида (N) и белков оболочки (E), сохраненных среди коронавирусов человека (фиг.1А). Эволюционное сохранение этих мотивов подразумевает их критическую роль в приспособленности к вирусам, указывая на то, что они вряд ли мутируют во время репликации вируса, что делает их привлекательными кандидатами на вакцину против субъединицы SARS – CoV-2, которая обещает обеспечить покрытие против нескольких HCOV, включая SARS-CoV-2 и его текущие и будущие новые варианты.

Для разработки указанной вакцины мы использовали предсказанные эпитопы В-и Т-клеток, которые сохраняются среди коронавирусов человека. Были предсказаны эпитопы CD8 + Т-клеток и В-клеток, происходящие из консервативных областей белков коронавируса S, E, N, M. Мы обнаружили в
5 общей сложности 18 эпитопов, которые были сохранены между человеческими коронавирусами и между вариантами SAR-COV-2. Эти эпитопы оказались нетоксичными и иммуногенными и впоследствии были использованы для создания многоэпитопной вакцины.

Физико-химическая оценка вакцины показала, что предполагаемый период
10 полураспада вакцины составляет 30 часов в ретикулоцитах млекопитающих (*in vitro*), >20 часов в дрожжах (*in vivo*) и >10 часов в кишечной палочке (*in vivo*). Индекс нестабильности составил 33,06, классифицируя белок как стабильный. Было установлено, что индекс растворимости вакцинной конструкции составляет 0,34, что указывает на приемлемую растворимость вакцины. Прогноз
15 аллергенности и иммуногенности показал, что конструкция является иммуногенной и неаллергенной. Оценка 3D-структуры показала, что конструкция имела 94,3% остатков в очень предпочтительных регионах, 4,5% в предпочтительном регионе и только 1,1% остатков в предпочтительном/запрещенном регионе. Общие параметры указывают на то,
20 что структура нашей вакцинной конструкции должна быть высокого качества.

Результаты иммунного моделирования показали, что конструкция вакцины была способна повышать как значительные титры IgG, так и IgM, которые были максимальными в первые 100 дней, но поддерживались на постоянном уровне в течение 350 дней. Кроме того, вакцинная конструкция
25 смогла установить значительный эффекторный и В-клеточный ответ памяти, а также цитотоксический Т-клеточный ответ, который был активен в течение приблизительно 200 дней с последующей активацией покоящихся Т-клеток. В соответствии с ответом Т-клеток было также обнаружено значительное повышение уровня интерферона-гамма, что соответствует мощному ответу Т-
30 клеток. В целом, было установлено, что конструкция вакцины стабильна, нетоксична и обладает высокой иммуногенностью, и, по прогнозам, обеспечит длительный защитный иммунный ответ.

На фигуре 1 указана прогнозируемая 3-D структура вакцины и оценка ее
35 качества. А) Прогнозируемая 3D-структура вакцины, Б) График Рамачандрана для 3D-структуры вакцины, показывающий 97,8% остатков в благоприятной области, В) Z-оценка ProSA для 3D-структуры вакцины, определенная с

помощью спектроскопии ЯМР (темно-синий) и рентгеновской кристаллографии (светло-синий). Напротив, 3D-структура, предсказанная инструментом Phyre2 после уточнения (A), показала высокую степень достоверности, варьирующуюся от 84-96% для большинства регионов, в то время как 66-74% для некоторых регионов. Рамачандранский анализ структуры показал, что прогнозируемая структура имела 94,3% остатков в сильно предпочтительном регионе, 4,5% в предпочтительном регионе и только 1,1% остатков в предпочтительном/запрещенном регионе (B). Оценка структуры PROSA, предсказанная Phyre2, составила -2,94, что находится в приемлемом диапазоне (C). В целом, оценка различных параметров качества белка указывает на то, что структура, предсказанная Phyre2, является высококачественной.

На фигуре 2 показан анализ молекулярного докинга между вакцинной конструкцией и тремя TLR. Состыкован комплекс разработанной вакцины с TLR3, TLR4 и TLR-8. Для выявления режимов и энергий связывания разработанной вакцины с толл-подобными рецепторами человека (TLR) был использован метод молекулярного докинга. Молекулярный докинг разработанной вакцины проводили с человеческими TLR3, TLR4 и TL8 (коды PDB: 1ZIW, 4G 8A и 3 W3G соответственно). Оценки глобальной энергии связи показывают, что наша вакцинная конструкция образовала стабильные комплексы с TLR3, TLR4 и TLR8 с глобальными энергиями связи -49,55, -47,76 и -45,26 ккал/моль соответственно.

На фигуре 3 показан смоделированный иммунный ответ после введения вакцины: Графики показывают стимуляцию А) IgG, IgM и общего ответа антител, Б) эффекторного и В-клеточного ответа памяти, В) Активного и анергического ответа CD8+Т-клеток и Г) IFN-гамма и другого цитокинового ответа после введения вакцины; Г (вставка): график показывает уровни сигнала опасности (положительные или отрицательные сигналы, которые иммунная система генерирует в ответ на "опасность", такую как патогены вместе с фактором роста лейкоцитов IL-2 в течение нескольких дней.

35

Таблица 1. Т - и В-клеточные эпитопы, входящие в состав вакцины.

SARS-CoV-2 антигенные нетоксичные CD8 + Т- и В-клеточные эпитопы

Эпитопы Т-клеток							
Конверт							
№	Пептид	Иммуногенность (Vaxijen)	Токсичность (Toxin Pred)	Сохранение в 7 ВПЦ (%)	Сохранение при SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV (%)	Сохранение в B.1.1.7, B.1.351, P.1 (%)	Экспериментально подтвержденный эпитоп
1	SLVKPSFYV	0,414	Нетоксично	-	44	100	SLVKPSFYV
Мембрана							
1	SYFIASFR L	0,4821	Нетоксично	55	66	100	SYFIASFR L
2	AGDSGFAAY	0,9095	Нетоксично	-	44	100	AGDSGFAAY
Нуклеосид							
1	SPRWYFY YL	0,734	Нетоксично	44	77	100	SPRWYFY YL
2	QASSRSSSR	0,8294	Нетоксично	-	66	100	QASSRSSSR
3	VPINTNSSP	0,4439	Нетоксично	-	66	88	VPINTNSSP
Шип							
1	DLLFNKVT L	0,68	Нетоксично	-	77	100	DLLFNKVT L
2	NLNESLIDL	0,6827	Нетоксично	-	77	100	NLNESLIDL
3	VVNQNA QAL	0,4749	Нетоксично	-	66	100	-
4	AYRFNGIGV	1,2995	Нетоксично	-	55	100	AYRFNGIGV
5	VVFLHVT YV	1,5122	Нетоксично	-	44	100	VVFLHVT YV

			но				V
6	QMAYRF NGI	0,680 3	Не токсич но	-	44	100	QMAY RFNGI GVTQ NV
В-клеточные эпитопы							
Конверт							
№	Пептид	Имму ноген ность (Vaxi jen)	Токси чность (Toxin Pred)	Сохране ние в 7 ВПЦ (%)	Сохранение при SARS- CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV (%)	Сохранени е в B.1.1.7, B.1.351, P.1 (%)	Экспер имента льно подтве ржденн ый эпитоп
1	YSFVSEE TGTLIVN	0,453 2	Не токсич но	-	50	100	MYSF VSEET GTLIV NSV
2	YSFVSEE TGTLI	0,501 4	Не токсич но	-	42	100	MYSF VSEET GTLIV NSV
Нуклеокапсид							
1	TASWFTA LTQH GK EDL	0,414 9	Не токсич но	-	69	100	-
2	YNVTQAF GRRGPEQ TQ	0,489 9	Не токсич но	-	56	100	-
3	TGAIKLD DKDPNFK DQ	1,843 8	Не токсич но	-	50	100	-
Шип							
1	ESLIDLQE LGKYEQY I	0,610 5	Не токсич но	-	63	100	-

ОПИСАНИЕ РЕАЛИЗАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

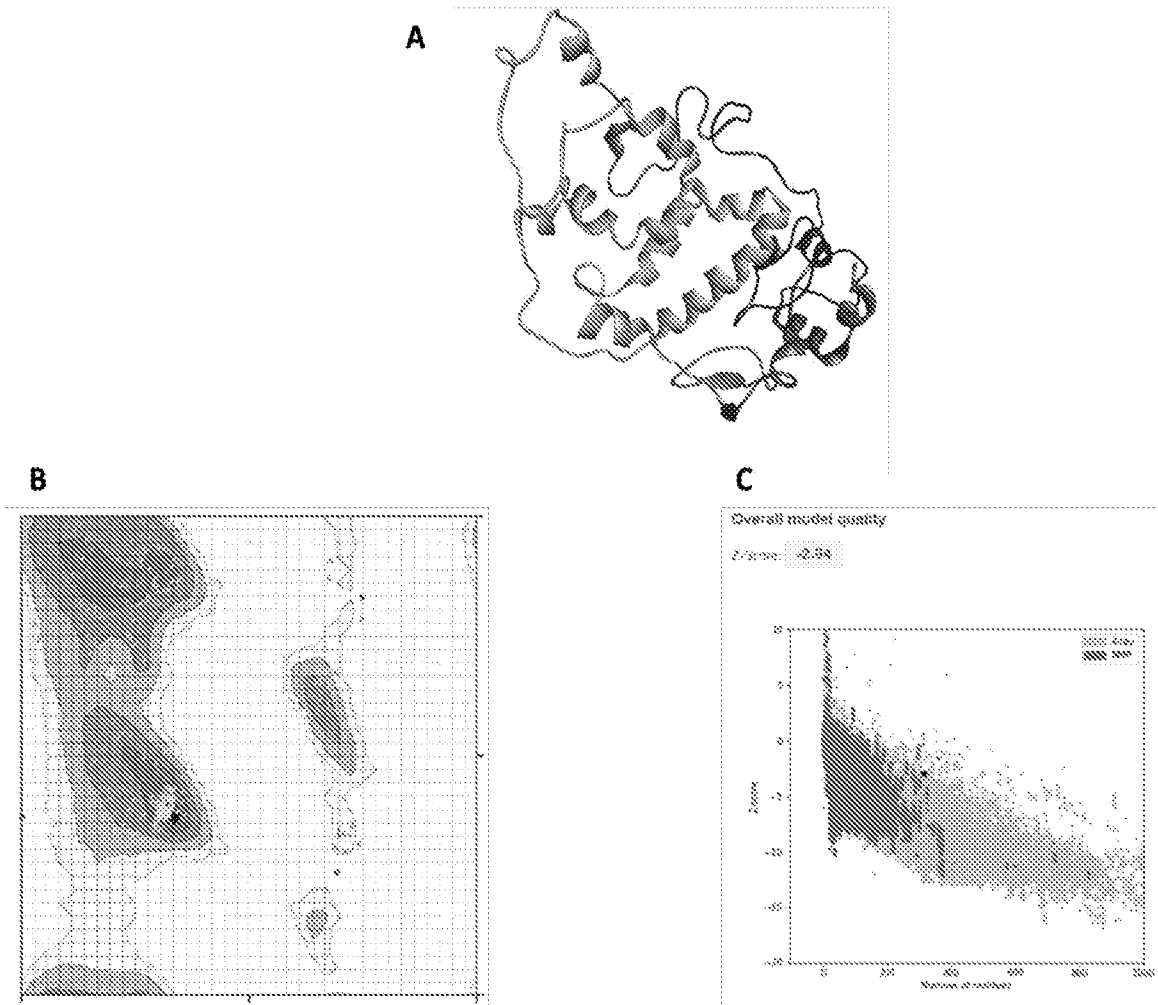
Разработка вакцины против SARS-CoV-2, которая может быть
5 использована для синтеза продукта для вакцинации/защиты от SARS-CoV-2, его
текущих и будущих вариантов и других связанных с ними коронавирусов
человека.

Пример лечения людей вакциной:

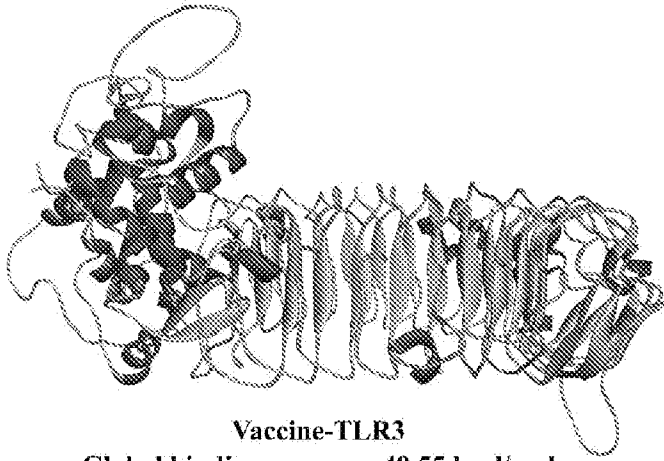
Мультисубъединичная вакцина может быть использована для
10 иммунизации населения против инфекции SARS-CoV-2. Вакцина основана на
вирусных эпитопах, которые эволюционно сохраняются среди коронавирусов
человека, включая SARS-CoV-2. Таким образом, вакцина, вероятно, будет
эффективна в отношении новых вариантов SARS-CoV-2, которые циркулируют
15 в настоящее время или появятся в будущем. Благодаря эволюционному
сохранению эпитопов коронавирусов человека вакцина обладает потенциалом
для обеспечения иммунитета против вирусов человека, отличных от SARS-CoV-
2. Поскольку вакцина сочетает в себе как Т-клеточные, так и В-клеточные
эпитопы, она обеспечит иммунитет одновременно через две ветви, а именно
20 клеточную и гуморальную. Таким образом, наша вакцинная конструкция может
быть использована для обеспечения опосредованной Т - и В-клетками
иммунной защиты от коронавирусов человека, включая SARS-CoV-2 и его
варианты, которые в настоящее время циркулируют или, вероятно, появятся в
будущем.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

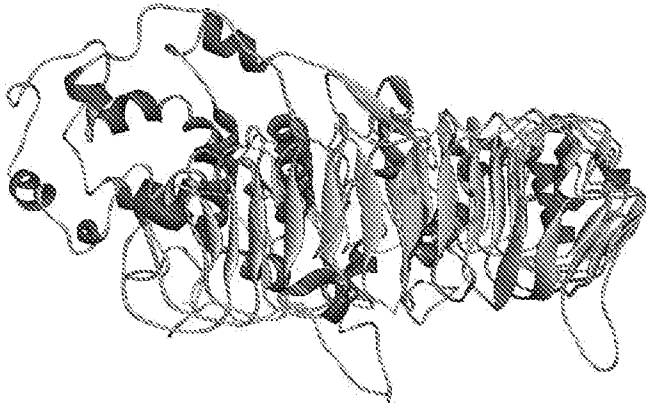
Разработка конструкции полипептидной вакцины с несколькими субъединицами, которая может обеспечить иммунную защиту от SARS-CoV-2, *отличающаяся* тем, что где конструкция представляет собой полипептид, содержащий эпитопы из областей белков SARS-CoV-2, S, M, N и E, которые сохраняются среди коронавирусов человека, сохранение эпитопов делает маловероятным их мутацию во время репликации вируса и позволит вакцине оставаться защитной от SARS-CoV-2, а также ее текущих и будущих новых вариантов, обеспечить иммунную защиту от коронавирусов человека, отличных от SARS-CoV-2, позволит вакцине оставаться защитной от текущих и будущих возникающих вариантов множественных коронавирусов человека, конструкция вакцины содержит 18 эпитопов; 12 для Т-клеток и шесть для В-клеток, где среди 12 эпитопов Т-клеток один, два, три и шесть происходят соответственно из оболочки SARS-CoV-2, мембраны, нуклеокапсида и спайка, где среди шести эпитопов В-клеток два, три и один происходят, соответственно, из оболочки SARS-CoV-2, нуклеокапсида и спайка, в которой эпитопы Т-клеток связаны с помощью линкера AAY, в то время как эпитопы В-клеток связаны линкером GP GPG, в которой на С-конце вакцинной конструкции добавляется хвост из шести гистидинов, где на N-конце аминокислотная последовательность β -дефензина добавляется в качестве адъюванта к первому эпитопу через линкер EAAAK, в которой вакцина, по прогнозам, растворима в воде, стабильна и имеет относительно длительный период полураспада, в которой прогнозируется, что вакцина будет проявлять низкую аллергенность и токсичность, где конструкция, по прогнозам, образует стабильные комплексы с toll-подобными рецепторами 3, 4 и 8, в которой конструкция, по прогнозам, будет вызывать сильные IgG, IgM и цитотоксические Т-клеточные реакции, в которой конструкция, по прогнозам, является водорастворимой и имеет относительно длительный период полураспада, в которой конструкция прогнозируется стабильной, в которой конструкция, по прогнозам, обладает низкой аллергенностью, в которой конструкция, по прогнозам, будет нетоксичной, где комбинация эпитопов Т-и В-клеток позволяет вакцине вызывать как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, где с нескольких точек зрения конструкция, как ожидается, обеспечит сильную иммунную защиту, где с нескольких точек зрения прогнозируется, что конструкция будет иметь низкие побочные эффекты.



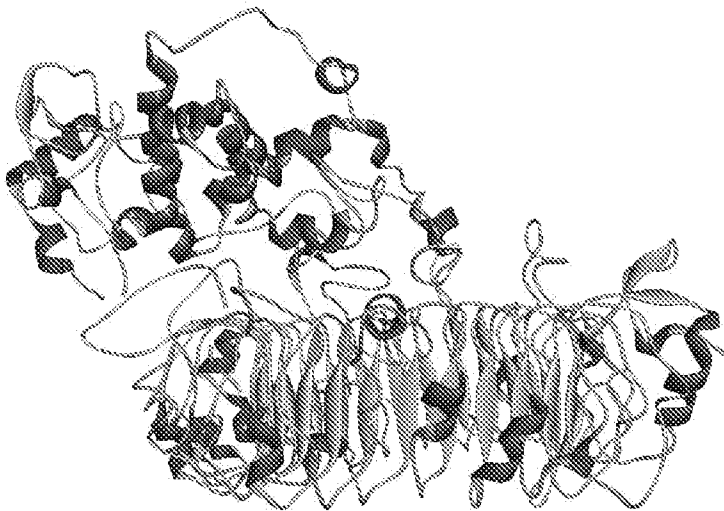
Фиг. 1.



Global binding energy= -49.55 kcal/mol

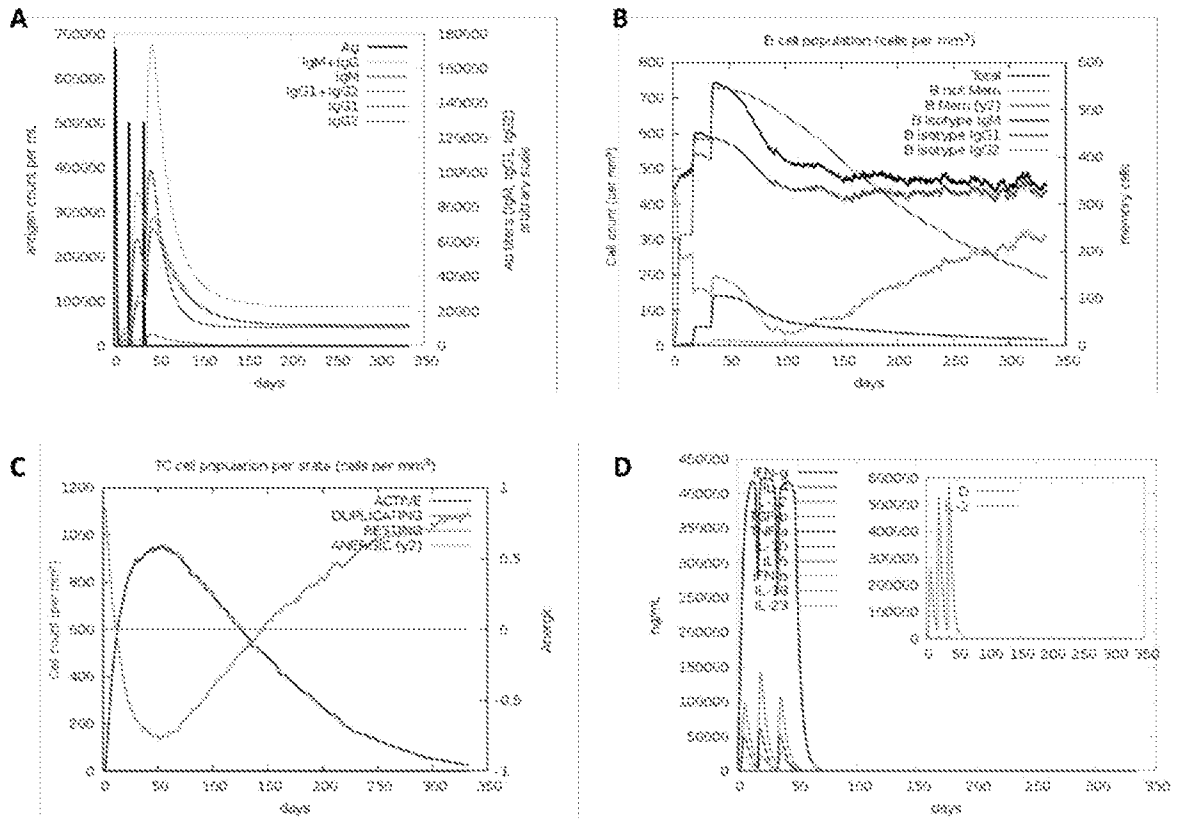


Global binding energy= -47.76 kcal/mol



Global binding energy= -45.26 kcal/mol

Фиг. 2.



Фиг. 3.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KZ 2022/000010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (see the supplemental sheet) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K, C07K, C112N, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSearch, ESPACENET, USPTODB, RUPTO, EAPATIS, PubMed, ScienceDirect, E-Library, NCBI, EMBL-EBI		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	B. AKBAY et al. Multi-Subunit SARS-CoV-2 Vaccine Design Using Evolutionarily Conserved T- and B- Cell Epitopes, Vaccines, 26.06.2021, 9, 702, abstract, section «Introduction», paragraphs 4, 5, section « Design of a Multi-Subunit Vaccine»	1
A	MINCHAO L et al. Rational Design of a Pan-Coronavirus Vaccine Based on Conserved CTL Epitopes. Viruses, 21.02.2021, 13, 333, sections «Introduction», «Results and Discussion»	1
A	SINGH H. et al. Designing spike protein (S-Protein) based multi-epitope peptide vaccine against SARS COVID-19 by immunoinformatics. Heliyon, 2020, 6(11), e05528 , abstract, section «Discussion»	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	“T”	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X”	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y”	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&”	document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 02 November 2022 (02.11.2022)	Date of mailing of the international search report 01 December 2022 (01.12.2022)	
Name and mailing address of the ISA/ RU	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/42 (2017.01)

A61K 38/17 (2006.01)

C07K 14/08 (2006.01)

C07K 14/165 (2006.01)

C12N 5/0781 (2010.01)

C12N 5/0783 (2010.01)

A61P 31/14 (2006.01)

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/KZ 2022/000010

<p>А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (см. дополнительный лист)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																
<p>В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p>A61K, C07K, C112N, A61P</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p>PatSearch, ESPACENET, USPTODB, RUPTO, EAPATIS, PubMed, ScienceDirect, E-Library, NCBI, EMBL-EBI</p>																
<p>С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>B. AKBAY et al. Multi-Subunit SARS-CoV-2 Vaccine Design Using Evolutionarily Conserved T- and B- Cell Epitopes, Vaccines, 26.06.2021, 9, 702, реферат, раздел «Introduction», абзацы 4, 5, раздел « Design of a Multi-Subunit Vaccine»</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>MINCHAO L et al. Rational Design of a Pan-Coronavirus Vaccine Based on Conserved CTL Epitopes. Viruses, 21.02.2021, 13, 333, разделы «Introduction», «Results and Discussion»</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>SINGH H. et al. Designing spike protein (S-Protein) based multi-epitope peptide vaccine against SARS COVID-19 by immunoinformatics. Heliyon, 2020, 6(11), e05528 , реферат, раздел «Discussion»</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	X	B. AKBAY et al. Multi-Subunit SARS-CoV-2 Vaccine Design Using Evolutionarily Conserved T- and B- Cell Epitopes, Vaccines, 26.06.2021, 9, 702, реферат, раздел «Introduction», абзацы 4, 5, раздел « Design of a Multi-Subunit Vaccine»	1	A	MINCHAO L et al. Rational Design of a Pan-Coronavirus Vaccine Based on Conserved CTL Epitopes. Viruses, 21.02.2021, 13, 333, разделы «Introduction», «Results and Discussion»	1	A	SINGH H. et al. Designing spike protein (S-Protein) based multi-epitope peptide vaccine against SARS COVID-19 by immunoinformatics. Heliyon, 2020, 6(11), e05528 , реферат, раздел «Discussion»	1		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №														
X	B. AKBAY et al. Multi-Subunit SARS-CoV-2 Vaccine Design Using Evolutionarily Conserved T- and B- Cell Epitopes, Vaccines, 26.06.2021, 9, 702, реферат, раздел «Introduction», абзацы 4, 5, раздел « Design of a Multi-Subunit Vaccine»	1														
A	MINCHAO L et al. Rational Design of a Pan-Coronavirus Vaccine Based on Conserved CTL Epitopes. Viruses, 21.02.2021, 13, 333, разделы «Introduction», «Results and Discussion»	1														
A	SINGH H. et al. Designing spike protein (S-Protein) based multi-epitope peptide vaccine against SARS COVID-19 by immunoinformatics. Heliyon, 2020, 6(11), e05528 , реферат, раздел «Discussion»	1														
<p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>																
<table border="0"> <tr> <td>* Особые категории ссылочных документов:</td> <td>“Г” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</td> <td>“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</td> </tr> <tr> <td>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td></td> </tr> </table>			* Особые категории ссылочных документов:	“Г” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста	“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“&” документ, являющийся патентом-аналогом	“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)		“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	
* Особые категории ссылочных документов:	“Г” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение															
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности															
“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста															
“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“&” документ, являющийся патентом-аналогом															
“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)																
“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.																
“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета																
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p>02 ноября 2022 (02.11.2022)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p>01 декабря 2022 (01.12.2022)</p>														
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация тел. +7(499)240-60-15, факс +7(495)531-63-18</p>		<p>Уполномоченное лицо: Громова Г.А. Телефон № (8-499) 240-25-91</p>														

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ
Классификация предмета изобретения

Номер международной заявки

PCT/KZ 2022/000010

A61K 47/42 (2017.01)
A61K 38/17 (2006.01)
C07K 14/08 (2006.01)
C07K 14/165 (2006.01)
C12N 5/0781 (2010.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
A61P 31/14 (2006.01)