

ПРАКТИКА РОЗГЛЯДУ ЗАЯВОК НА АНТИТІЛА В УКРПАТЕНТІ

Євгенія БАХМАЧ,

заступник начальника відділу хіміко-біологічних технологій Укрпатенту,
м. Київ

Антитіло як об'єкт винаходу продовжує привертати увагу фахівців у даній галузі і актуальним залишається питання характеристики цього об'єкта у формулі винаходу, а саме, яким чином він може бути представлений у формулі для отримання патентної охорони.

Антитіло за своєю будовою – це сполука, яка, з одного боку, нічим не відрізняється від інших сполук, на які згідно з ч.2 ст. 6 Закону України «Про охорону прав на винаходи та корисні моделі» (далі – Закон України) надається правова охорона [1]. З іншого боку, антитіло – це білок, пов'язаний з імунною системою організму і, передбачити його властивості в біологічній системі без експериментального підтвердження майже неможливо [2].

Молекула імуноглобуліну є досить великою і має складну будову. Основну структурну одиницю антитіл будь-якого класу утворюють чотири поліпептидні ланцюги: два однакові легкі (L-ланцюги) та два однакові важкі (H-ланцюги). Легких ланцюгів є два типи – лямбда і κ , а важкі ланцюги є класоспецифічними і у людини їх, відповідно, п'ять типів. Кожний L-ланцюг містить по два домени, кожний H-ланцюг – чотири або п'ять, залежно від класу антитіла. На амінокінці важкого та легкого ланцюгів

розташовані варіабельні домени, що є унікальними для кожного антитіла. Разом вони формують варіабельний фрагмент, який відповідає за зв'язування з антигеном. Крім того, в межах кожного з варіабельних доменів можна виділити три гіперваріабельні регіони, що безпосередньо взаємодіють з антигеном. Вони розділені чотирма каркасними ділянками, які забезпечують правильну конформацію доменів. Константні домени є однаковими для певного типу (чи підтипу) ланцюга, вони відповідають за, так звані, ефекторні функції, зокрема за зв'язування з рецепторами лейкоцитів, комплементом, проникненням крізь плацентарний бар'єр тощо, але не беруть участі у зв'язуванні з антигеном. Разом з тим, як зазначено вище, антигензв'язувальні властивості притаманні лише варіабельному фрагменту антитіл, який використовують для отримання рекомбінантних форм. Рекомбінантні варіабельні фрагменти можна одержати в різних системах експресії, зокрема в клітинах бактерій, вони є менш імуногенними, їх можна легко об'єднати на рівні ДНК з різними функціонально активними білками [3].

Антитіла представляють собою індивідуальну хімічну сполуку, для якої у формулу винаходу включають її назву або позначення, а також може бути

включене призначення або вид біологічної активності. Згідно з п. 11.3.1. Правил складання [4], моноклональні антитіла можуть бути охарактеризовані через джерело одержання (штам мікроорганізму або культуру клітин рослин чи тварин), клас (підклас) імуноглобуліну і тип легких ланцюгів, специфічність, характеристику антигену – мішені, константу сполучення, молекулярну масу, ізоелектричну точку і, залежно від природи антигену, комплемент-сполучну або нейтралізуючу, або літичну, або аглютинуючу, або преципітувальну активність, або цитотоксичність (у кількісному вираженні). У випадку визначення структури антитіла до формули винаходу включають його структурну формулу. Такі антитіла відносять до об'єктів генетичної інженерії, для характеристики яких, згідно з п. 11.3.2. Правил складання, до формули винаходу включають послідовність амінокислот, фізико-хімічні та інші характеристики, що дають змогу її ідентифікувати. Якщо антитіло отримано рекомбінантним/генно-інженерним шляхом, то таке антитіло вже априорі є моноклональним антитілом, таким чином, розширюються вибір ознак для його представлення у формулі винаходу.

Отже, рекомбінантне антитіло у формулі винаходу може бути представлено через амінокислотну послідовність, джерело одержання, клас імуноглобуліну і тип легких ланцюгів, специфічність, характеристику антигену – мішені, константу сполучення, молекулярну масу, ізоелектричну точку та інші властивості, якими може володіти антитіло.

У випадку, коли антиген є новим, а також можливість його одержання не є очевидною для фахівця в даній галузі техніки, то антитіло до цього антигену з зазначенням послідовності антигену, з яким заявлене антитіло специфічно зв'язується, визнається таким, що відповідає новизні та винахідницькому рівню. Формула тоді має такий вигляд: антитіло, яке специфічно зв'язується з антиге-

ном А, де послідовність антигену А представлена в SEQ ID NO:1.

Після відкриття антигену, будь-які антитіла до цього антигену розглядаються як антитіла до відомого антигену, а тому визнаються як такі, що не відповідають винахідницькому рівню, оскільки можливість одержання антитіл з новими послідовностями до відомого з рівня техніки антигену є рутинною процедурою для фахівця в даній галузі техніки. Однак у випадку, якщо нові послідовності таких антитіл демонструють неочевидні властивості порівняно з відомими антитілами до цього ж антигену, то такі антитіла будуть визнані такими, що мають винахідницький рівень. Проте характеристика такого антитіла для надання йому патентної охорони буде відрізнятися від характеристики антитіла до нового антигену.

Властивості антитіла, або його функціональні характеристики, зокрема афінність зв'язування, антагоністична чи агоністична активність, перехресна реактивність, ефекторні функції, які властиві антитілу, не можуть бути визнані суттєвими ознаками, і не мають причинно-наслідкового зв'язку з будь-яким технічним результатом. Як правило, будь-які властивості антитіла забезпечуються його амінокислотною послідовністю, і саме амінокислотна послідовність повинна бути зазначена за незалежним пунктом формули винаходу як суттєва ознака, необхідна для досягнення неочевидного технічного результату. Формула тоді, наприклад, має такий вигляд: антитіло, яке специфічно зв'язується з антигеном А, яке містить послідовність варіабельної ділянки важкого ланцюга, представлена в SEQ ID NO:1, та послідовність варіабельної ділянки легкого ланцюга, представлена в SEQ ID NO:2.

Стандартною практикою є представлення антитіла у формулі винаходу тільки через зазначення його послідовностей гіперваріабельних ділянок важкого (CDRH) та легкого ланцюгів (CDRL),

які, як загально визнано фахівцями в даній галузі техніки для стандартного антитіла, забезпечують як певну специфічність зв'язування, так і в деяких випадках, його функціональні характеристики. Проте для того, щоб визнати антитіло з такою характеристикою у формулі винаходу таким, що відповідає винахідницькому рівню, є необхідним розкриття в описі винаходу того факту, що саме зазначені гіперваріабельні ділянки забезпечують досягнення неочевидного технічного результату. Якщо описом винаходу підтверджена специфічність зв'язування заявленого антитіла з новим епітопом на антигені, і доведено, що таке зв'язування має переваги над іншими антитілами до такого ж антигену, то антитіло, охарактеризоване у формулі винаходу через зазначення визначеної послідовності трьох гіперваріабельних ділянок важкого та послідовності трьох гіперваріабельних ділянок легкого ланцюга, буде визнано таким, що має винахідницький рівень. У випадку, коли достовірних даних у матеріалах заявки буде недостатньо для визнання того, що неочевидні властивості антитіла забезпечуються саме гіперваріабельними ділянками, то технічний результат буде визнано таким, що не досягається для антитіла з такою характеристикою, а тому антитіло в такій редакції буде визнано таким, що не має винахідницького рівня.

Отже, мінімальними ділянками на послідовності антитіла, які відповідають за специфічність зв'язування антитіла з певним антигеном або з певною ділянкою на антигені (епітопом) є послідовності трьох гіперваріабельних ділянок важкого та послідовності трьох гіперваріабельних ділянок легкого ланцюга. При цьому за афінність/спорідненість зв'язування відповідають послідовності як шести гіперваріабельних ділянок антитіла, так і послідовності прилеглих до них 8 каркасних ділянок того ж антитіла [5]. У випадку, коли неочевидні властивості антитіла пов'язують з висо-

кою афінністю/спорідненістю зв'язування, для визнання антитіла таким, що має винахідницький рівень, необхідним є зазначення у формулі винаходу його визначених амінокислотних послідовностей варіабельних ділянок важкого та легкого ланцюгів.

Стандартною практикою для експертів стала видача патентів на гуманізовані антитіла із зазначенням для такого антитіла послідовностей варіабельних ділянок як важкого, так і легкого ланцюгів, щодо яких матеріалами заявки підтверджена афінність зв'язування на рівні або вище афінності мишачого антитіла, з якого його одержують. Загально відомо, що суттєвим недоліком використання мишачих антитіл в терапії є їх висока імуногенність та здатність викликати антитіла НАМА. Для зниження таких ефектів одержують гуманізовані антитіла, основою яких є послідовність імуноглобуліну людини з перенесенням до неї послідовностей гіперваріабельних ділянок антитіла миші, що забезпечують специфічність зв'язування до певного епітопу на антигені. Дана методика є рутинною процедурою для фахівця в даній галузі техніки. Проте таке перенесення супроводжується зниженням афінності зв'язування антитіла порівняно з афінністю зв'язування мишачого антитіла, з якого його одержують, і зусилля фахівців спрямовані на підвищення афінності зв'язування з антигеном такого гуманізованого антитіла. Іноді внесення однієї заміни в послідовність гуманізованого антитіла є достатнім для забезпечення необхідного технічного результату. Якщо внесення такої заміни припадає на CDR-ділянку, то можливою є видача патенту на таке гуманізоване антитіло з зазначенням тільки його гіперваріабельних ділянок. Частіше за все, збільшення афінності забезпечується за рахунок внесення заміни або в каркасні ділянки, або в каркасні та гіперваріабельні ділянки одночасно. Тоді для забезпечення технічного результату, який пов'язаний з афінніс-

тю зв'язування, і визнання заявленого гуманізованого антитіла таким, що має винахідницький рівень, необхідними є визначені послідовності варіабельних ділянок важкого та легкого ланцюгів.

Доволі часто заявники бажають отримати патентний захист не тільки на гуманізоване антитіло, але й також на вихідне мишаче антитіло, аргументуючи, що мишаче антитіло само по собі має високу афінність зв'язування. Проте висока афінність буває недостатньою для визнання винахідницького рівня мишачого антитіла, однак, поєднання такої афінності з низькою імуногенністю у випадку одержання гуманізованих антитіл може забезпечити їм винахідницький рівень. У таких випадках, як було зазначено вище, перенесення навіть однієї амінокислоти з людського імуноглобуліну в каркасну ділянку мишачого антитіла може зменшити імуногенність такого антитіла без зменшення його афінності і патент може бути виданий лише на гуманізоване антитіло з зазначеними послідовностями його варіабельних ділянок важкого та легкого ланцюгів.

У випадку, коли антиген, який зв'яже антитіло, є відомим, та антитіла до цього антигену є розкритими у рівні техніки, антитіло у формулі винаходу часто характеризують через специфічний епітоп, з яким зв'язується таке антитіло. Дана характеристика антитіла відображує неочевидні переваги такого антитіла. Європейське патентне відомство (ЄПВ) іноді видає патенти на антитіло, яке охарактеризоване з зазначенням послідовності епітопу, з яким воно зв'язується, або з зазначенням того, що антитіло конкурує за зв'язування з цим епітопом з іншими антитілами. Слід зазначити, що надання об'єкту такого широкого патентного захисту для ЄПВ є можливим тільки у випадках чітко визначеної послідовності епітопу, експериментального підтвердження матеріалами заявки неочевидних властивостей антитіла, які пов'язані саме зі специ-

фічністю зв'язування такого антитіла з цим епітопом, та отримання достатньо великої кількості антитіл саме до такого епітопу. Проте зв'язування з певним епітопом на антигені є властивістю антитіла, яке забезпечується його амінокислотою послідовністю. Антитіло з такою характеристикою не містить суттєвих ознак, а саме: амінокислотних послідовностей всіх 6 CDR-ділянок антитіла, які саме і забезпечують певну специфічність зв'язування з новим епітопом, як і характеристика антитіла через зазначення того факту, що заявлене антитіло конкурує за зв'язування з таким самим новим епітопом на антигені, як і зазначене вище антитіло. За відсутності послідовності заявленого антитіла за незалежним пунктом формули, технічний результат даного об'єкта вважається таким, що не досягається, і, як наслідок, антитіло з такою характеристикою не відповідає умові винахідницького рівня.

Розглянемо приклад.

1. Антитіло, яке специфічно зв'язується з антигеном А, що містить послідовності гіперваріабельних ділянок важкого ланцюга, представлені в SEQ ID NOs: 1, 2, 3, та послідовності гіперваріабельних ділянок легкого ланцюга, представлені в SEQ ID NOs: 4, 5, 6.

2. Антитіло, яке специфічно зв'язується з епітопом в межах ділянки 24-35 на антигені А.

3. Антитіло, яке конкурує за зв'язування з епітопом у межах ділянки 24-35 на антигені А, з антитілом за н.п. 1.

4. Антитіло, яке конкурує за зв'язування з епітопом у межах ділянки 24-35 на антигені А, з антитілом, яке містить послідовності гіперваріабельних ділянок важкого ланцюга, представлені в SEQ ID NOs: 1, 2, 3, та послідовності гіперваріабельних ділянок легкого ланцюга, представлені в SEQ ID NOs: 4, 5, 6.

5. Антитіло, яке конкурує за зв'язування з антигеном А, з антитілом, яке містить послідовності гіперваріабельних ділянок важкого ланцюга, представлені в SEQ ID NOs: 1, 2, 3, та послідовності

гіперваріабельних ділянок легкого ланцюга, представлені в SEQ ID NOs: 4, 5, 6.

6. Антитіло, яке специфічно зв'язується з антигеном А, що містить послідовності гіперваріабельних ділянок важкого ланцюга, представлені в SEQ ID NOs: 7, 8, 9, та послідовності гіперваріабельних ділянок легкого ланцюга, представлені в SEQ ID NOs: 10, 11, 12.

Згідно з матеріалами заявки, одержано чотири антитіла до відомого з рівня техніки антигену А. Прикладами підтверджено, що два з одержаних антитіл, а також їх Fab фрагменти, мають цитотоксичний ефект на клітини раку, два інші антитіла такої властивості не мають. Антитіла, які мають цитотоксичний ефект, позначені як Антитіло 1 (SEQ ID NOs: 1-6) та Антитіло 2 (SEQ ID NOs: 7-12), зв'язуються з епітопом у межах ділянки 24-35 на антигені А. Рівень техніки розкриває декілька антитіл до антигену А, проте, жодне з них не володіє цитотоксичним ефектом. У такому випадку, цитотоксичний ефект двох одержаних згідно з винаходом антитіл (Антитіло 1 та Антитіло 2) є неочевидним (новим) для фахівця і, таким чином, ці два антитіла визнаються такими, що відповідають новизні та винахідницькому рівню. На який об'єм патентної охорони зазначених об'єктів може розраховувати заявник в Україні?

Всі заявлені об'єкти формально відповідають умові новизни, оскільки рівень техніки не розкриває антитіл з представленими характеристиками. Проте не всі заявлені антитіла відповідають умові винахідницького рівня з таких причин.

Для відповідності будь-якого винаходу умовам патентоздатності є необхідним дотримання декількох умов, серед яких, зокрема:

1. Наявність у формулі винаходу (незалежному пункті) суттєвих ознак, сукупність яких є достатньою для досягнення зазначеного заявником технічного результату (п.7.1.3. Правил складан-

ня, п.6.4.2. Правил розгляду [6], ч. 8. ст. 12 Закону України).

2. Досягнення нового чи покращеного технічного результату об'єкта винаходу при здійсненні винаходу (п. 6.6.3 Правил розгляду).

За відсутності дотримання хоча б однієї із зазначених вище умов зазначений заявником технічний результат стосовно представленого у формулі винаходу об'єкта вважається таким, що не досягається і не береться до уваги експертизою (п. 6.5.3.7. Правил розгляду). В такій ситуації, з огляду на те, що з рівня техніки вже відомі антитіла до антигену А, причому одержання інших антитіл до антигену А є рутинною процедурою для фахівця в даній галузі техніки, то будь-які антитіла до антигену А з будь-якою новою послідовністю, яка при цьому не буде задовольняти зазначеним вище умовам, не можуть бути визнані як такі, що відповідають винахідницькому рівню.

З врахуванням того факту, що для відомих з рівня техніки антитіл до антигену А невідома властивість знищувати клітини, які експресують на своїй поверхні даний антиген (невідома така властивість як цитотоксичність), а також того факту, що цитотоксичний ефект зазначених антитіл забезпечується не тільки повними антитілами, але і їх Fab фрагментами, що підтверджено матеріалами заявки, то для фахівця в даній галузі очевидно, що зазначена властивість, скоріше за все, пов'язана зі специфічністю зв'язування такого антитіла з певним епітопом. Загальновизнано, що мінімальними ділянками, які забезпечують певну специфічність зв'язування будь-якого антитіла з будь-яким антигеном, у тому числі з будь-якою ділянкою (епітопом) на антигені, є амінокислотні послідовності трьох гіперваріабельних ділянок важкого та трьох гіперваріабельних ділянок легкого ланцюга такого антитіла, щодо якого підтверджено таке зв'язування. Тому антитіла, представле-

ні як такі, що містять послідовності всіх шести гіперваріабельних ділянок, і при цьому забезпечують нову властивість – здатність зв'язуватися з новим епітопом на антигені та пов'язаний з таким зв'язуванням неочевидний цитотоксичний ефект для антитіл, які зв'язуються з антигеном А, будуть визнані такими, що мають винахідницький рівень. Вказане стосується антитіл за н.пп.1 та 6. Проте антитіла за пп. 2-5 не будуть відповідати винахідницькому рівню, оскільки вони не містять безпосередньо амінокислотної послідовності заявленого антитіла, а охарактеризовані або через характеристику антитіла, з яким заявлене антитіло конкурує за зв'язування з певною ділянкою на антигені А, або через характеристику епітопу.

Виникають ситуації, коли для заявленого антитіла підтверджений неочевидний цитотоксичний ефект, який не спостерігався у відомих з рівня техніки антитіл до такого ж антигену. Заявник зазначає, що цитотоксичний ефект забезпечується унікальними послідовностями CDR-ділянок цього антитіла. Проте матеріали заявки не розкривають взаємозв'язку таких унікальних послідовностей CDR із зазначеним технічним результатом, а цитотоксичний ефект підтверджений лише для повнорозмірного антитіла. Загальновідомо, що ефекторні функції антитіл, зокрема і цитотоксичність, забезпечуються константними ділянками антитіла. Тому для відповідності такого антитіла винахідницькому рівню необхідним є зазначення у формулі винаходу повної послідовності як важкого, так і легкого ланцюга антитіла, яка містить послідовності варіабельних (6 CDR), каркасних (8 FR) та константних ділянок (Fc), а не тільки послідовностей його 6 CDR-ділянок.

Слід зазначити, що формула винаходу, яка базується на структурі антитіла, забезпечує обмежений захист. Як компроміс для широти патентного захисту ЄПВ практикує обмеження структурних характеристик антитіла з додаванням

функціональних характеристик, які необхідні для того, щоб антитіло у формулі зберігало свою функцію. Прикладом такої характеристики, з огляду на практику ЄПВ, може бути антитіло, яке специфічно зв'язується з антигеном А, що містить послідовності гіперваріабельних ділянок важкого ланцюга, представлені в SEQ ID NOs: 1, 2, 3, та послідовності гіперваріабельних ділянок легкого ланцюга, представлені в SEQ ID NOs: 4, 5, 6, здатне викликати цитотоксичність клітин, які експресують антиген А (у випадку, коли вказана властивість підтверджена тільки для повно розмірного антитіла) або антитіло, яке специфічно зв'язується з антигеном А людини, що містить послідовності гіперваріабельних ділянок важкого ланцюга, представлені в SEQ ID NOs: 1, 2, 3, та послідовності гіперваріабельних ділянок легкого ланцюга, представлені в SEQ ID NOs: 4, 5, 6, яке не зв'язується з антигеном А миші, шура чи кролика (у тому випадку, коли вказана властивість антитіла забезпечується не специфічністю зв'язування з новим епітопом на антигені, а з вищою спорідненістю зв'язування даного антитіла з антигеном А людини порівняно зі спорідненістю зв'язування з антигеном А миші, шура чи кролика). Проте таку характеристику антитіла, в якій частина структурних ознак замінена функціональними характеристиками, за відсутності розкриття у матеріалах заявки взаємозв'язку лише наведених структурних характеристик із зазначеним заявником технічним результатом, не можна визнати такою, що містить всю сукупність ознак, необхідну для досягнення цього результату.

Також слід звернути увагу на характеристику поліпептиду у формулі винаходу, що кодує антитіло. Доволі часто поліпептиди характеризують із зазначенням послідовності, що кодує важкий ланцюг антитіла, або поліпептид, що кодує легкий ланцюг того ж антитіла. Фахівці в даній галузі техніки використовують різні методи для одер-

жання рекомбінантного антитіла, при цьому позитивний ефект спостерігається як при об'єднанні варіабельних доменів у єдиний білок на рівні ДНК, так і при їх хімічній кон'югації, коли легкий та важкий ланцюги отримують окремо з використанням різних векторів з подальшою їх «зшивкою» для отримання антитіла. В цих випадках заявнику важливо отримати охорону саме на такі окремі об'єкти. Американське патентне відомство підтримує таку практику і зазначені два об'єкти на полінуклеотид (полінуклеотид, що кодує важкий ланцюг, або полінуклеотид, що кодує легкий ланцюг антитіла) доволі часто отримують патентний захист, при цьому безпосередньо антитіло за незалежним пунктом формули обмежено певними послідовностями як важкого, так і легкого ланцюга одночасно. Слід зазначити, що, зазвичай, якщо інше не підтверджено саме матеріалами заявки, окремо одержаний варіабельний домен важкого або варіабельний домен легкого ланцюга стандартного антитіла не є самостійною функціональною одиницею, здатною виконувати в організмі певні функції. Такий підхід щодо представлення полінуклеотиду, що кодує лише важкий або лише легкий ланцюг антитіла, вимагатиме додаткового аналізу об'єкта на відповідність умовам новизни та винахідницького рівня.

Розглянемо ще приклад. Однією з задач на даний час, на вирішення якої спрямовані зусилля фахівців, є одержання рідкої композиції висококонцентрованих антитіл, придатної, зокрема, для безпосереднього застосування самим пацієнтом. Проблема створення такої композиції полягає в зменшенні агрегації молекул антитіл, що забезпечує стабільність такої композиції. Рівень техніки розкриває багато композицій, зокрема для вирішення саме такої технічної задачі, відома велика кількість різних стабілізаторів, поверхнево активних речовин, емульгаторів, які можна використовувати як компоненти для створення

композиції на основі антитіл. Тобто можливість створення стабільної композиції на основі будь-якого антитіла є очевидною для фахівця. Проблема полягає саме в високій концентрації білка, яка створює перешкоди для його стабільності. Проте відомо, що кожне конкретне антитіло з певною, тільки йому притаманною послідовністю, потребує певного, тільки для нього підбраного складу таких інгредієнтів при певному рН розчину для забезпечення його стабільності в рідкій формі при високій концентрації такого антитіла. У випадку, якщо збільшення стабільності для висококонцентрованої композиції антитіла матеріалами заявки підтверджено тільки для однієї композиції з певним якісним та кількісним складом при певному рН, то патент може бути виданий тільки на таку конкретну композицію з зазначенням повної послідовності антитіла, яка забезпечує необхідну конформаційну форму білка для забезпечення його стабільності в цій композиції. Заявник часто не погоджується обмежити заявлену композицію повною послідовністю антитіла і залишає у формулі тільки послідовності гіперваріабельних ділянок, зокрема у випадку, коли використане антитіло має винахідницький рівень, проте, для такого об'єкта, як рідка композиція на основі високої концентрації антитіл, повна послідовність антитіла – послідовність важкого та легкого ланцюгів, яка відповідає за його конформаційну форму, є суттєвою ознакою, яка разом з підібраним для такого антитіла складом компонентів забезпечує необхідну стабільність цього білка.

Прикладів можна наводити достатньо багато, проте, кожна заявка неповторна, і тому питання щодо надання об'єкту того чи іншого об'єму прав залежить від рівня техніки в даній галузі, поставленої задачі, наявності в матеріалах заявки експериментальних даних, які підтверджують заявлений обсяг прав, а також від представленої характе-

ристики об'єкта у формулі винаходу. Експерти Укрпатенту вивчають та переймають досвід інших патентних відомств стосовно розгляду заявок, які стосуються антитіл, для прийняття рішення щодо надання заявленим

об'єктам належного об'єму прав, базуючись, в першу чергу, на наявності в матеріалах заявки достатнього розкриття для надання відповідного об'єму прав та беручи до уваги сучасний розвиток біотехнології у даній сфері.

Д

Використані джерела

1. Закон України «Про охорону прав на винаходи та корисні моделі» із змінами, внесеними згідно із Законом № 5460-VI від 16.10.2012, ВВР, 2014, № 2-3, ст. 41.
2. Бахмач Є. Антитіло як об'єкт винаходу / Є. Бахмач // Інтелектуальна власність. 2009. №12. – С. 31-35.
3. Олійник О.С. Рекомбінантні антитіла для фундаментальних та прикладних досліджень / О. С. Олійник // Вісник НАН України. 2014. № 9. С. 77-88.
4. Правила складання і подання заявки на винахід та заявки на корисну модель, із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту 578 (z0811-11) від 14.06.2011.
5. Sela-Culang I. et al. The Structural Basis of Antibody-Antigen Recognition. *Frontiers in Immunology*. 2013. Vol. 4. Art. 302. P. 1-13.
6. Правила розгляду заявки на винахід та заявки на корисну модель із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту №578 (z0811-11) від 14.06.2011.