

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии по результатам
рассмотрения возражения заявления

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 1 января 2008 г. Федеральным законом от 18 декабря 2006 г. № 231-ФЗ, в редакции, действовавшей на дату подачи возражения, 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 г. № 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 БОНАМОУЗ ЭлЭлСи, США (далее - заявитель), поступившее 11.10.2023, на решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности (далее - Роспатент) от 14.03.2023 об отказе в выдаче патента на изобретение по заявке № 2019121904, при этом установлено следующее.

Заявлено изобретение «ФЕРМЕНТАТИВНОЕ ПОЛУЧЕНИЕ D-АЛЛЮЛОЗЫ», совокупность признаков которого изложена в формуле изобретения, представленной заявителем в дополнительных материалах от 16.05.2022, в следующей редакции:

«1. Способ получения аллюлозы, где способ включает:
превращение фруктозо-6-фосфата (F6P) в аллюлозо-6-фосфат (A6P), катализируемое с помощью аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразы(A6PE); и
превращение получаемого A6P в аллюлозу, катализируемое с помощью

аллюлозо-6-фосфат-фосфатазы (А6РР).

2. Способ по п. 1, который дополнительно включает стадию превращения глюкозо-6-фосфата (G6P) в F6P, где стадию катализируют с помощью фосфоглюкоизомеразы (PGI).

3. Способ по п. 2, который дополнительно включает стадию превращения глюкозо-1-фосфата (G1P) в G6P, где стадию катализируют с помощью фосфоглюкомутаза (PGM).

4. Способ по п. 3, который дополнительно включает стадию превращения сахара в G1P, где стадию катализируют с помощью по меньшей мере одного фермента, выбранного из группы, состоящей из α -глюканфосфорилазы (α GP), мальтозофосфорилазы, сахарозофосфорилазы, целлодекстринфосфорилазы, целлобиозофосфорилазы и целлюлозофосфорилазы, где сахарид выбирают из группы, состоящей из крахмала или его производного, целлюлозы или его производного и сахарозы.

5. Способ по п. 4, в котором сахарид представляет собой крахмал или его производное, выбранные из группы, состоящей из амилозы, амилопектина, растворимого крахмала, амилодекстрина, мальтодекстрина, мальтозы и глюкозы.

6. Способ по п. 5, который дополнительно включает стадию превращения крахмала в производное крахмала, где производное крахмала получают с помощью ферментативного гидролиза крахмала или посредством кислотного гидролиза крахмала.

7. Способ по п. 5, который включает добавление 4-глюкантрансферазу (4GT).

8. Способ по п. 6, в котором производное крахмала получают с помощью ферментативного гидролиза крахмала, катализируемого с помощью изоамилазы, пуллуланы, α -амилазы или их сочетания.

9. Способ по п. 1, который дополнительно включает:

стадию превращения фруктозы в F6P, где стадию катализируют с помощью полифосфатфруктокиназы (PPFK); и необязательно стадию

превращения сахарозы во фруктозу, где стадию катализируют с помощью сахарозофосфорилазы (SP).

10. Способ по п. 2, который дополнительно включает:

стадию превращения глюкозы в G6P, где стадию катализируют с помощью полифосфатфруктокиназы (PPFK), и необязательно стадию превращения сахарозы в глюкозу, где стадию катализируют с помощью сахарозофосфорилазы (SP).

11. Способ по п. 1, в котором АБРЕ содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 100% идентичностью последовательностей с SEQ ID №№ 3 или 6.

12. Способ по п. 1, в котором АБРЕ содержит домен $(\alpha/\beta)_8$ -бочонка для катализа, Ser на конце 7-го β -тяжа бочонка, Ser на конце 8-го β -тяжа бочонка, Gly в петле активного центра, His во 2-м и 3-м β -тяжах бочонка, Asp во 2-м и 7-м β -тяже бочонка и сигнатуру His-гидрофобный остаток-Asp во 2-м β -тяже бочонка.

13. Способ по п. 1, в котором АБРР содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 100% идентичностью последовательностей с SEQ ID № 9.

14. Способ по п. 1, в котором АБРР содержит домен с Россман-подобной укладкой для катализа, домен кэпирования C1, сигнатуру DxD в 1-м β -тяже Россман-подобной укладки, Thr или Ser на конце 2-го β -тяжа Россман-подобной укладки, Lys на N-конце α -спирали ближе к C-концу относительно 3-го β -тяжа Россман-подобной укладки и сигнатуру GDxxxD на конце 4-го β -тяжа Россман-подобной укладки.

15. Способ по любому одному из пп. 1-14, в котором стадии способа проводят при температуре в диапазоне от приблизительно 37°C приблизительно до 85°C, при pH в диапазоне от приблизительно 5,0 приблизительно до 8,0 и/или

в течение от приблизительно 8 часов приблизительно до 48 часов.

16. Способ по любому одному из пп. 1-14, в котором стадии способа проводят в одном биореакторе или во множестве биореакторов, расположенных последовательно.

17. Способ по любому одному из пп. 1-14, в котором стадии способа проводят без АТФ, без NAD(H), при концентрации фосфата приблизительно от 0 мМ приблизительно до 150 мМ, и/или фосфат используют повторно».

При вынесении решения Роспатентом от 14.03.2023 об отказе в выдаче патента на изобретение была рассмотрена вышеприведенная формула.

В данном решении Роспатента сделан вывод о том, что описание изобретения не раскрывает его сущность с полнотой достаточной для осуществления изобретения специалистом в данной области техники.

В качестве технического результата на достижение которого направлено предложенное изобретение в решении Роспатента приняты указанные в параграфе [21] описания сведения, касающиеся того, что «изобретение относится к ферментативным путям или способам для синтеза аллюлозы с высоким выходом продукта».

При этом в решении Роспатента отмечено, что в материалах заявки на дату ее подачи, в частности, в примерах осуществления изобретения, отсутствуют сведения о получении аллюлозы с высоким выходом.

В примерах раскрыто, что осуществляют количественное определение выхода аллюлозы, однако каков выход аллюлозы из данных примеров не следует.

Таким образом, в решении Роспатента сделан вывод о том, что невозможно установить достижение технического результата - получение аллюлозы с высоким выходом на основании первоначальных материалов заявки.

Вместе с тем отмечено, что сведений о достижении технического результата, а именно получении аллюлозы с высоким выходом, не содержится и в ответе заявителя от 16.05.2022.

Кроме того, в решении Роспатента указано, что в независимом пункте 1 формулы признаки, относящиеся к аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразе (АБРЕ) и аллюлозо-6-фосфат-фосфатазе (АБРР), выражены общими понятиям.

Таким образом, использование признака, выраженного общими понятиями, подразумевает использование данного фермента с любой структурой, имеющего указанную функцию. При этом в первоначальном описании раскрыто использование для осуществления изобретения только конкретной аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразы (АБРЕ). Вместе с тем также отмечено, согласно описанию (см. параграфы [24], [27], [71] описания), не все ферменты, имеющие функцию аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразы или аллюлозо-6-фосфат-фосфатазы, могут быть использованы для осуществления заявленного изобретения.

В подтверждение данного мнения в решении Роспатента представлены следующие ссылки:

- allulose-6-phosphate 3-epimerase [Bifidobacterium breve] NCBI Reference Sequence: WP_052787518.1, 20.08.2015. Найдено онлайн: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/919245751?sat=50&satkey=78675578> (далее – [1]);

- allulose-6-phosphate 3-epimerase [Bifidobacterium scardovii], NCBI Reference Sequence: WP_033518211.1, 07.11.2014. Найдено онлайн: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/705448863?sat=50&satkey=78672401> (далее – [2]);

- HAD family hydrolase [Burkholderia ubonensis]. NCBI Reference Sequence: WP_059663319.1, 24.01.2016. Найдено онлайн: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/981454059?sat=47&satkey=48053996> (далее – [3]);

- WITKOWSKI A. et al. "Conversion of a β -Ketoacyl Synthase to a Malonyl Decarboxylase by Replacement of the Active-Site Cysteine with Glutamine",

Biochemistry 1999, 38, p.11643-11650, doi:10.1021/bi990993h (реферат) (далее – [4]);

- SEFFERNICK J. L. et al. "Melamine Deaminase and Atrazine Chlorohydrolase: 98 Percent Identical but Functionally Different", JOURNAL OF BACTERIOLOGY, 2001, v.183, no.8, p.2405–2410, DOI: 10.1128/JB.183.8.2405-2410.2001 (реферат) (далее – [5]);

- BROUN et al. "Catalytic Plasticity of Fatty Acid Modification Enzymes Underlying Chemical Diversity of Plant Lipids", SCIENCE, 1998, v.282, p.1315-1317, DOI: 10.1126/science.282.5392.1315 (реферат) (далее – [6]).

Исходя из вышеизложенного, в решении Роспатента сделан вывод о том, что предложенному изобретению не может быть предоставлена правовая охрана.

На решение об отказе в выдаче патента на изобретение, в соответствии с пунктом 3 статьи 1387 упомянутого выше Гражданского Кодекса Российской Федерации, поступило возражение, в котором заявитель выразил несогласие с указанным решением.

По мнению заявителя, сущность предложенного изобретения заключается в решении технической проблемы получения аллюлозы альтернативным известному решению способом, то есть состоит в расширении арсенала средств, направленных на получение аллюлозы.

При этом в качестве технического результата, обеспечиваемого данным изобретением, следует рассматривать реализацию изобретением указанного назначения, то есть получение аллюлозы.

Между тем заявитель отмечает, что в качестве дополнительного технического результата можно рассматривать также высокий выход аллюлозы, достигаемый заявленным способом, а также исключение использования реагентов, таких как аденозинтрифосфат (АТФ) в качестве источника фосфата, а также дорогостоящий кофермент никотинамидаденозиндинуклеотид (NAD(H)) (см. абзац [5], с. 2 описания заявки).

Кроме того, заявитель обращает внимание на то, что совокупностью существенных признаков, необходимых для реализации назначения и достижения, указанного дополнительного технического результата является приведенная в независимом пункте 1 формулы последовательность реакций «превращение фруктозо-6-фосфата (F6P) в аллюлозо-6-фосфат (A6P), катализируемое с помощью аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразы (A6PE); и превращение получаемого A6P в аллюлозу, катализируемое с помощью аллюлозо-6-фосфат-фосфатазы(A6PP)».

При этом в возражении отмечено, что в примерах 1-7 (с. 23-26 описания) показано получение фруктозо-6-фосфата (F6P), который является исходной субстанцией получения аллюлозы, а в примере 8 (с. 26 описания) показано получение аллюлозы из фруктозо-6-фосфата через промежуточное соединение, аллюлозо-6-фосфат, где превращение фруктозо-6-фосфата (F6P) в аллюлозо-6-фосфат (A6P) катализируется аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразой (A6PE), а превращение получаемого A6P в аллюлозу катализируется аллюлозо-6-фосфат-фосфатазой (A6PP).

По мнению заявителя, специалисту очевидно, что представленных данных достаточно для того, чтобы обеспечить возможность осуществления изобретения, а следовательно и указанного технического результата при использовании и частных форм реализации существенных признаков изобретения.

При этом по мнению заявителя не представляется возможным представить такой объем информации, который позволит экспериментально подтвердить, использование любых аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразы (A6PE) и аллюлозо-6-фосфат-фосфатазы (A6PP) в предложенном способе.

Вместе с тем отмечено, что сведений приведённых в примере 8, иллюстрирующего всю последовательность превращений, указанную в п.1 формулы изобретения и описании, заявки достаточно для специалиста, чтобы понимать, что любая последовательность обладает необходимой функцией

аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразы, например А6РЕ со степенью идентичности более 45% SEQ ID 3 или SEQ ID 6, катализирует эпимеризацию F6P в А6Р, и соответственно любая последовательность, которая обладает необходимой функцией аллюлозо-6-фосфат-фосфатазы, например А6РР со степенью идентичности более 45% SEQ ID 9, катализируют специфическое дефосфорилирование А6Р до аллюлозы.

Что касается выбора конкретных последовательностей, обладающих такой функцией, то он лежит в области компетенции специалиста в данной области техники, что фактически подтверждается цитируемыми в решении Роспатента параграфами [24] и [27] описания. При этом в действительности, указанные в этих фрагментах описания последовательности, не способные катализировать указанные в независимом пункте 1 формулы реакции, фактически не являются ферментами аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразой или аллюлозо-6-фосфат-фосфатазой. так как не проявляют соответствующие каталитические свойства.

Кроме того, в возражении отмечено, что на странице 18 первоначального описания, приведены данные, обосновывающие высокий выход продукта, достигаемый заявленными способам получения аллюлозы, в сравнении с известными из уровня техники.

Вместе с тем, для более точной и однозначной интерпретации формулы, заявитель предлагает уточнить ее на основании первоначальных материалов. Уточнение заключается в том, что объем, представленной с возражением измененной формулы изобретения, ограничен А6РЕ, содержащей аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 55% идентичность последовательности SEQ ID NO.: 3 или 6, и А6РР, содержащей аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 55% идентичность последовательности SEQ ID NO.: 9, в отношении которых материалы описания однозначно свидетельствуют о выполнении ими соответствующих каталитических функций.

Изучив материалы, коллегия установила следующее.

С учетом даты подачи заявки (14.12.2017) правовая база для оценки патентоспособности заявленного изобретения включает Гражданский Кодекс Российской Федерации в редакции, действовавшей на дату подачи заявки (далее Кодекс), Правила составления, подачи и рассмотрения документов, являющихся основанием для совершения юридически значимых действий по государственной регистрации изобретений, и их формы (далее Правила), Требования к документам заявки на выдачу патент на изобретение (далее Требования), утвержденные приказом Министерства экономического развития Российской Федерации от 25.05.2016 № 316, зарегистрированные в Минюсте РФ 11.07.2016 № 42800.

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

Согласно подпункту 2 пункта 2 статьи 1375 Кодекса заявка на изобретение должна содержать, в частности, описание изобретения, раскрывающее его сущность с полнотой, достаточной для осуществления изобретения специалистом в данной области техники.

Согласно пункту 1 статьи 1387 Кодекса, если в результате экспертизы заявки на изобретение по существу установлено, что заявленное изобретение, которое выражено формулой, предложенной заявителем, не относится к объектам, указанным в пункте 4 статьи 1349 Кодекса, соответствует условиям патентоспособности, предусмотренным статьей 1350 Кодекса, и сущность заявленного изобретения в документах заявки, предусмотренных подпунктами 1-4 пункта 2 статьи 1375 Кодекса и представленных на дату ее подачи, раскрыта с полнотой, достаточной для осуществления изобретения, федеральный орган исполнительной власти по интеллектуальной собственности принимает решение о выдаче патента на изобретение с этой формулой.

Если в процессе экспертизы заявки на изобретение по существу установлено, что заявленное изобретение, которое выражено формулой,

предложенной заявителем, не соответствует хотя бы одному из требований или условий патентоспособности, указанных в абзаце первом настоящего пункта, либо документы заявки, указанные в абзаце первом настоящего пункта, не соответствуют предусмотренным этим абзацем требованиям, федеральный орган исполнительной власти по интеллектуальной собственности принимает решение об отказе в выдаче патента. До принятия решения об отказе в выдаче патента федеральный орган исполнительной власти по интеллектуальной собственности направляет заявителю уведомление о результатах проверки патентоспособности заявленного изобретения с предложением представить свои доводы по приведенным в уведомлении мотивам. Ответ заявителя, содержащий доводы по приведенным в уведомлении мотивам, может быть представлен в течение шести месяцев со дня направления ему уведомления.

Согласно пункту 53 Правил при проверке достаточности раскрытия сущности заявленного изобретения в документах заявки, предусмотренных подпунктами 1-4 пункта 2 статьи 1375 Кодекса и представленных на дату ее подачи, для осуществления изобретения специалистом в данной области техники проверяется, содержатся ли в документах заявки, предусмотренных подпунктами 1-4 пункта 2 статьи 1375 Кодекса и представленных на дату ее подачи, сведения о назначении изобретения, о техническом результате, обеспечиваемом изобретением, раскрыта ли совокупность существенных признаков, необходимых для достижения указанного заявителем технического результата, а также соблюдены ли установленные пунктами 36-43, 45-50 Требований к документам заявки правила, применяемые при раскрытии сущности изобретения и раскрытии сведений о возможности осуществления изобретения.

Согласно пункту 62 Правил, если в результате проверки достаточности раскрытия сущности заявленного изобретения в документах заявки, предусмотренных подпунктами 1-4 пункта 2 статьи 1375 Кодекса и представленных на дату ее подачи, для осуществления изобретения

специалистом в данной области техники, проведенной в соответствии с пунктом 53 Правил, установлено, что сущность заявленного изобретения в документах заявки, предусмотренных подпунктами 1-4 пункта 2 статьи 1375 Кодекса и представленных на дату ее подачи, раскрыта недостаточно для осуществления изобретения специалистом в данной области техники и нарушение указанного требования не может быть устранено без изменения заявки по существу, заявителю направляется уведомление о результатах проверки патентоспособности заявленного изобретения с изложением соответствующих мотивов, выводов и предложением представить в случае несогласия доводы по мотивам, указанным в уведомлении, в течение шести месяцев со дня направления указанного уведомления.

Согласно пункту 63 Правил, если ответ на уведомление о результатах проверки патентоспособности заявленного изобретения, предусмотренное пунктом 62 Правил, представлен в сроки, указанные в пункте 62 Правил, доводы заявителя, приведенные в ответе, учитываются при экспертизе заявки по существу и принятии решения.

Если доводы заявителя не изменяют вывод о нарушении требования достаточности раскрытия сущности заявленного изобретения в документах заявки, предусмотренных подпунктами 1-4 пункта 2 статьи 1375 Кодекса и представленных на дату ее подачи, для осуществления изобретения специалистом в данной области техники, по заявке принимается решение об отказе в выдаче патента.

Если доводы заявителя изменяют вывод о нарушении требования достаточности раскрытия сущности заявленного изобретения в документах заявки, предусмотренных подпунктами 1-4 пункта 2 статьи 1375 Кодекса и представленных на дату ее подачи, для осуществления изобретения специалистом в данной области техники, проводится проверка промышленной применимости, новизны и изобретательского уровня изобретения.

Согласно пункту 64 Правил проверка новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости изобретения осуществляется в случае завершения проверок, предусмотренных, в частности, пунктом 53 Правил, с положительным результатом.

Согласно пункту 45 Требований в разделе описания изобретения «Осуществление изобретения» приводятся сведения, раскрывающие, как может быть осуществлено изобретение с реализацией указанного заявителем назначения изобретения и с подтверждением возможности достижения технического результата при осуществлении изобретения путем приведения детального описания, по крайней мере, одного примера осуществления изобретения со ссылками на графические материалы, если они представлены.

Согласно подпункту 1 пункта 45 Требований для изобретения, сущность которого характеризуется с использованием признака, выраженного общим понятием, в том числе представленного на уровне функционального обобщения, свойства, описывается, как можно осуществить изобретение с реализацией изобретением указанного назначения на примерах при использовании частных форм реализации признака, в том числе описывается средство для реализации такого признака или методы его получения либо указывается на известность такого средства или методов его получения до даты подачи заявки.

Если метод получения средства для реализации признака изобретения основан на неизвестных из уровня техники процессах, приводятся сведения, раскрывающие возможность осуществления этих процессов.

Согласно подпункту 2 пункта 45 Требований если изобретение охарактеризовано в формуле изобретения с использованием существенного признака, выраженного общим понятием, охватывающим разные частные формы реализации существенного признака, либо выраженного на уровне функции, свойства, должна быть обоснована правомерность использованной заявителем степени обобщения при раскрытии существенного признака изобретения путем представления сведений о частных формах реализации этого

существенного признака, а также должно быть представлено достаточное количество примеров осуществления изобретения, подтверждающих возможность получения указанного заявителем технического результата при использовании частных форм реализации существенного признака изобретения.

Согласно пункту 2 статьи 1378 Кодекса дополнительные материалы изменяют заявку на изобретение или полезную модель по существу если они содержат признаки, которые подлежат включению в формулу изобретения или полезной модели и не были раскрыты в документах заявки.

Согласно пункту 1 статьи 1387 Кодекса если в процессе экспертизы заявки на изобретение по существу установлено, что заявленное изобретение, выраженное формулой, предложенной заявителем, не соответствует условиям патентоспособности, предусмотренным статьей 1350 настоящего Кодекса, Федеральный орган исполнительной власти по интеллектуальной собственности принимает решение об отказе в выдаче патента.

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.

Анализ доводов возражения и доводов, содержащихся в решении Роспатента, показал следующее.

Следует согласиться с доводом, изложенным в решении Роспатента о том, что в независимом пункте 1 формулы изобретения признаки, относящиеся к аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразе (А6РЕ) и аллюлозо-6-фосфат-фосфатазе (А6РР), выражены общими понятиям (пункт 45 Требований).

Использование признака, выраженного общими понятиями, подразумевает использование данного фермента с любой структурой, имеющего указанную функцию.

Однако в первоначальном описании раскрыто использование для осуществления изобретения только конкретной аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразы (А6РЕ) из *Thermoanaerobacterium thermosaccharolyticum* (UNIPROT ID D9TQJ4) с SEQ ID 3 (параграф [79] описания, примеры 8-21), а также конкретной аллюлозо-6-фосфатфосфатазы (А6РР) из *Clostridium thermocellum* (UNIPROT ID A3DC21) с SEQ ID 9 (параграф [80] описания, примеры 8-21).

При этом в параграфе [24] описания указано, что «примеры А6РЕ включают, но не ограничиваясь этим, следующие белки, идентифицируемые номерами UNIPROT ID: D9TQJ4, A0A090IXZ8 и P32719. Среди них, D9TQJ4 и A0A090IXZ8 получают из термофильных организмов. P32719 получают из мезофильного организма. P32719 на 53% идентичен A0A090IXZ8 и на 55% идентичен D9TQJ4, и каждый белок катализирует эпимеризацию F6P в А6Р. Кроме того, A0A090IXZ8 на 45% идентичен D9TQJ4. Наоборот, другие эпимеразные белки, идентифицируемые по номерам UNIPROT ID: A0A101D823, R1AXD6, A0A150LBU8, A0A023CQG9 и H1XWY2, которые обладают определенной степенью идентичности с D9TQJ4 в 45% или меньше, не катализируют эпимеризацию F6P в А6Р». При этом D9TQJ4 соответствует SEQ ID 3, а A0A090IXZ8 соответствует SEQ ID 6 (параграф [71] описания).

Таким образом, в параграфе [24] описания указано, что эпимеразные белки с идентичностью с D9TQJ4 в 45% или меньше, не катализируют эпимеризацию F6P в А6Р. Однако, например, из уровня техники известны А6РЕ, имеющие 44,76% идентичность с D9TQJ4. (см. источники информации [1], [2]).

Следовательно, данные ферменты являются аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразами. Однако, учитывая сведения из описания (параграф [24] описания), ферменты с идентичностью с D9TQJ4 в 45% или меньше, не могут быть использованы для осуществления изобретения.

В параграфе [27] описания указано, что «примеры А6РР включают, но не ограничиваясь этим, следующие белки, идентифицируемые по номерам UNIPROT ID: A3DC21, Q5LGR4 и Q89ZR1. A3DC21 на 46% идентичен Q5LGR4 и на 45% идентичен Q89ZR1, и каждый белок катализирует специфическое дефосфорилирование А6Р до аллюлозы. Наоборот, другие фосфатазы из суперсемейства дегидрогеназ галогенокислот, белки, идентифицируемые по номерам UNIPROT ID: H0UQ29, Q67LU4, A0A0K6IPM3, C8WSJ0, A0A151YX61 и другие, которые меньше чем на 45% идентичны A3DC21, не катализируют специфическое дефосфорилирование А6Р до аллюлозы». При этом A3DC21 соответствует SEQ ID 9 (параграф [71] описания).

Далее в параграфе [27] описания указано фосфатазы из суперсемейства дегидрогеназ галогенокислот, к которым относится и A3DC21, и которые меньше чем на 45% идентичны A3DC21, не катализируют специфическое дефосфорилирование А6Р до аллюлозы. Однако, например, из уровня техники известны фосфатазы из суперсемейства дегидрогеназ галогенокислот, имеющие 44,98% (см. источник информации [3]).

Следовательно, ферменты с идентичностью с A3DC21 в 45% или меньше, не могут быть использованы для осуществления предложенного изобретения.

Таким образом, следует согласиться с доводом, изложенным в решении Роспатента о том, что не все ферменты, имеющие функцию аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразы или аллюлозо-6-фосфат-фосфатазы, могут быть использованы для осуществления изобретения по независимому пункту 1 формулы.

Вместе с тем в параграфе [24] описания указано, что А6РЕ с идентичностью с D9TQJ4 в 45% и больше могут быть использованы для осуществления изобретения, а в параграфе [27] описания указано, что А6РР с идентичностью с A3DC21 в 45% и больше могут быть использованы для осуществления изобретения.

При этом использование А6РЕ и А6РР с пределом до 55% допустимых модификаций в последовательности не раскрыто в описании. В описании

отсутствуют указание на то, что до 55% аминокислот могут отличаться от SEQ ID NO:3 или от SEQ ID NO:9 и быть при этом активными для преобразования F6P в A6P или A6P в аллюлозу согласно предложенному изобретению.

Здесь целесообразно отметить, что из источника информации [4] (реферат) известно, что одна консервативная аминокислотная замена (Cys-161 в активном центре) трансформирует β -кетоацилсинтазу в малонилдекарбоксилазу и полностью исключает активность β -кетоацилсинтазы.

Также из источника информации [5] (реферат) известно, что два фермента *Pseudomonas*, имеющих 98% идентичности аминокислотной последовательности, катализируют две различные реакции: дезаминирование и дегалогенирование, т.е. имеют разные функции.

При этом в источнике информации [6] (реферат) раскрыто, что всего лишь четыре аминокислотные замены могут превращать олеат 12-десатуразу в гидроксилазу и всего лишь шесть аминокислотных замен могут превращать гидроксилазу в десатуразу.

Соответственно, нельзя сказать, что фермент может сохранять свою функцию при наличии до 55% модификаций в последовательности.

Таким образом, материалы заявки не могут быть признаны раскрывающими сущность заявленного изобретения с полнотой, достаточной для осуществления изобретений специалистом в данной области (см. пункт 53 Правил, пункт 2 статьи 1386 Кодекса, подпункт 2 пункта 2 статьи 1375 Кодекса).

В соответствии с изложенным, следует констатировать, что решение Роспатента вынесено правомерно (см. пункт 1 статьи 1387 Кодекса).

При этом измененная формула изобретения, представленная заявителем с возражением, включает признаки характеризующие, что A6PE содержит аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 55% идентичность последовательности SEQ ID NO.: 3 или 6, и A6PP содержит аминокислотную последовательность, имеющую, по меньшей мере, 55% идентичность последовательности SEQ ID NO.: 9, что раскрыто в примерах,

содержащихся в первоначальном описании с подтверждением достижения указанного заявителем технического результата (пункт 53 Правил).

Вместе с тем, согласно пункту 64 Правил, проверка новизны, изобретательского уровня и промышленной применимости изобретения осуществляется в случае завершения проверок, предусмотренных, в частности, пунктом 53 Правил с положительным результатом.

На заседании коллегии, состоявшемся 23.11.2023, коллегией констатировано, что предложенная заявителем формула изобретения, не изменяет заявку по существу (пункт 2 статьи 1378 Кодекса). При этом не выявлено препятствий для направления на проведение дополнительного информационного поиска в отношении формулы изобретения, представленной заявителем с возражением.

Отчет о проведении дополнительного поиска и приложенного к нему заключения экспертизы поступил 16.01.2024.

При составлении заключения во внимание приняты следующие источники информации:

- патентный документ WO 2015/032761 A1, дата публикации 12.03.2015 (далее-[7]);

- CHAN K.K. ET AL. Structural basis for substrate specificity in phosphate binding (beta/alpha)₈-barrels: D-allulose 6-phosphate 3- epimerase from Escherichia coli K-12. *Biochemistry*. 2008 Sep 9;47(36):9608-17 (далее - [8]);

- LONDON N. ET AL. Covalent docking predicts substrates for haloalkanoate dehalogenase superfamily phosphatases. *Biochemistry*, 2015, vol. 54, no. 2, pages 528-537 (далее - [9]);

- WEN L. ET AL. Facile Enzymatic Synthesis of Ketoses. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2015 Oct 19;54(43):12654-8 (далее - [10]);

- база данных UniProtKB - D9TQJ4 (D9TQJ4_THETC), 05.10.2010. Putative D-allulose-6-phosphate 3-epimerase (далее - [11]);

- база данных UniProtKB - A3DC21 (A3DC21_HUNT2), 20.03.2007. HAD-superfamily hydrolase (далее - [12]);

- база данных UniProtKB - A0A090IXZ8_9BACI, 26.11.2014. Putative D-allulose-6-phosphate 3-epimerase (далее - [13]);

- патентный документ KR 1020060059622 A, дата публикации 02.06.2006 (далее - [14]);

- VAN DER MAAREL M.J.E.C. ET AL. Starch modification with microbial alpha-glucanotransferase enzymes. Carbohydr Polym. 2013 Mar 1;93(1):116-21 (далее - [15]);

- MORAIS M.C. ET AL. The crystal structure of bacillus cereus phosphonoacetaldehyde hydrolase: insight into catalysis of phosphorus bond cleavage and catalytic diversification within the HAD enzyme superfamily. Biochemistry. 2000 Aug 29;39(34):10385-96 (далее - [16]).

В заключении экспертизы отмечено, что сущность предложенного изобретения раскрыто с полнотой, достаточной для осуществления изобретения специалистом в данной области техники (подпункт 2 пункта 2 статьи 1375 Кодекса) и соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость» (статья 1350 Кодекса).

При этом в заключении экспертизы отмечено, что наиболее близким аналогом к предложенному способу является техническое решение, раскрывающее получение D-психозы (аллюлозы) из D-фруктозы при использовании варианта D-психозы-3-эпимеразы (D-аллюлозо-3-эпимеразы), известное из патентного документа [7].

Изобретение по независимому пункту 1 измененной формулы отличается от известного технического решения тем, что для получения аллюлозы осуществляют превращение фруктозо-6-фосфата (F6P) в аллюлозо-6-фосфат (A6P), катализируемое с помощью аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразы (A6PE); и превращение получаемого A6P в аллюлозу, катализируемое с помощью аллюлозо-6-фосфат-фосфатазы (A6PP), где A6PE содержит аминокислотную

последовательность, имеющую по меньшей мере 55% идентичность последовательности SEQ ID NO.: 3 или 6, и А6РР содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 55% идентичность последовательности SEQ ID NO.: 9.

Таким образом, в заключении экспертизы сделан вывод о том, что изобретение по независимому пункту 1 измененной формулы соответствует условию патентоспособности «новизна» (статья 1350 Кодекса).

Технический результат заключается в реализации назначения изобретения.

При этом сделан вывод о том, что изобретение по независимому пункту 1 формулы соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» (статья 1350 Кодекса), т.к. документы [1]-[16], цитируемые в отчете о поиске, ни по отдельности, ни в сочетании не раскрывают сущности предложенного способа.

Проанализировав источники информации, представленные в отчете о поиске, коллегия сочла необходимым согласиться с изложенными выводами экспертизы.

Таким образом, не выявлено препятствий для выдачи патента Российской Федерации на изобретение с формулой, представленной с возражением.

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

удовлетворить возражение, поступившее 11.10.2023, отменить решение Роспатента от 14.03.2023 и выдать патент Российской Федерации с формулой, представленной с возражением.

(21) 2019121904

(51) МПК

C12N 9/90 (2006.01)

C12N 9/10 (2006.01)

C12N 9/16 (2006.01)

C12P 19/02 (2006.01)

C12P 19/24 (2006.01)

C07H 1/00 (2006.01)

C07H 3/02 (2006.01)

(57)

1. Способ получения аллюлозы, где способ включает:

превращение фруктозо-6-фосфата (F6P) в аллюлозо-6-фосфат (A6P), катализируемое с помощью аллюлозо-6-фосфат-3-эпимеразы(A6PE); и

превращение получаемого A6P в аллюлозу, катализируемое с помощью аллюлозо-6-фосфат-фосфатазы(A6PP), где A6PE содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 55% идентичность последовательности SEQ ID N0.: 3 или 6, и A6PP содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере 55% идентичность последовательности SEQ ID N0.: 9.

2. Способ по п. 1, который дополнительно включает стадию превращения глюкозо-6-фосфата (G6P) в F6P, где стадию катализируют с помощью фосфоглюкоизомеразы (PGI).

3. Способ по п. 2, который дополнительно включает стадию превращения глюкозо-1-фосфата (G1P) в G6P, где стадию катализируют с помощью фосфоглюкомутазы (PGM).

4. Способ по п. 3, который дополнительно включает стадию превращения сахара в G1P, где стадию катализируют с помощью по

меньшей мере одного фермента, выбранного из группы, состоящей из α -глюканфосфорилазы (α GP), мальтозофосфорилазы, сахарозофосфорилазы, целлодекстринфосфорилазы, целлобиозофосфорилазы и целлюлозофосфорилазы, где сахарид выбирают из группы, состоящей из крахмала или его производного, целлюлозы или его производного и сахарозы.

5. Способ по п. 4, в котором сахарид представляет собой крахмал или его производное, выбранные из группы, состоящей из амилозы, амилопектина, растворимого крахмала, амилодекстрина, мальтодекстрина, мальтозы и глюкозы.

6. Способ по п. 5, который дополнительно включает стадию превращения крахмала в производное крахмала, где производное крахмала получают с помощью ферментативного гидролиза крахмала или посредством кислотного гидролиза крахмала.

7. Способ по п. 5, который включает добавление 4-глюкантрансферазу (4GT).

8. Способ по п. 6, в котором производное крахмала получают с помощью ферментативного гидролиза крахмала, катализируемого с помощью изоамилазы, пуллуланы, α -амилазы или их сочетания.

9. Способ по п. 1, который дополнительно включает:

стадию превращения фруктозы в F6P, где стадию катализируют с помощью полифосфатфруктокиназы (PPFK); и необязательно стадию превращения сахарозы во фруктозу, где стадию катализируют с помощью сахарозофосфорилазы (SP).

10. Способ по п. 2, который дополнительно включает:

стадию превращения глюкозы в G6P, где стадию катализируют с помощью полифосфатфруктокиназы (PPFK), и необязательно стадию

превращения сахарозы в глюкозу, где стадию катализируют с помощью сахарозофосфорилазы (SP).

11. Способ по п. 1, в котором АБРЕ содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 100% идентичностью последовательностей с SEQ ID №№ 3 или 6.

12. Способ по п. 1, в котором АБРЕ содержит домен (α/β)₈-бочонка для катализа, Ser на конце 7-го β -тяжа бочонка, Ser на конце 8-го β -тяжа бочонка, Gly в петле активного центра, His во 2-м и 3-м β -тяжах бочонка, Asp во 2-м и 7-м β -тяже бочонка и сигнатуру His-гидрофобный остаток-Asp во 2-м β -тяже бочонка.

13. Способ по п. 1, в котором АБРР содержит аминокислотную последовательность, обладающую по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 100% идентичностью последовательностей с SEQ ID № 9.

14. Способ по п. 1, в котором АБРР содержит домен с Россман-подобной укладкой для катализа, домен кэппирования C1, сигнатуру DxD в 1-м β -тяже Россман-подобной укладки, Thr или Ser на конце 2-го β -тяжа Россман-подобной укладки, Lys на N-конце α -спирали ближе к C-концу относительно 3-го β -тяжа Россман-подобной укладки и сигнатуру GDxxxD на конце 4-го β -тяжа Россман-подобной укладки.

15. Способ по любому одному из пп. 1-14, в котором стадии способа проводят при температуре в диапазоне от приблизительно 37°C приблизительно до 85°C, при pH в диапазоне от приблизительно 5,0 приблизительно до 8,0 и/или в течение от приблизительно 8 часов приблизительно до 48 часов.

16. Способ по любому одному из пп. 1-14, в котором стадии способа проводят в одном биореакторе или во множестве биореакторов, расположенных последовательно.

17. Способ по любому одному из пп. 1-14, в котором стадии способа проводят без АТФ, без NAD(H), при концентрации фосфата приблизительно от 0 мМ приблизительно до 150 мМ, и/или фосфат используют повторно.

(56)

WO 2015/032761 A1, 12.03.2015

CHAN K.K. et al. Structural basis for substrate specificity in phosphate binding (beta/alpha)8-barrels: D-allulose 6-phosphate 3-epimerase from Escherichia coli K-12. *Biochemistry*. 2008 Sep 9;47(36):9608-17;

LONDON N. et al. Covalent docking predicts substrates for haloalkanoate dehalogenase superfamily phosphatases. *Biochemistry*, 2015, vol. 54, no. 2, pages 528-537;

WEN L. et al. Facile Enzymatic Synthesis of Ketoses. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2015 Oct 19;54(43):12654-8;

база данных UniProtKB - D9TQJ4 (D9TQJ4_THETC), 05.10.2010. Putative D-allulose-6-phosphate 3-epimerase;

база данных UniProtKB - A3DC21 (A3DC21_HUNT2), 20.03.2007. HAD-superfamily hydrolase;

база данных UniProtKB - A0A090IXZ8_9BACI, 26.11.2014. Putative D-allulose-6-phosphate 3-epimerase;

KR 1020060059622 A, 02.06.2006;

VAN DER MAAREL M.J.E.C. et al. Starch modification with microbial alpha-glucanotransferase enzymes. *Carbohydr Polym*. 2013 Mar 1;93(1):116-21;

MORAIS M.C. et al. The crystal structure of bacillus cereus phosphonoacetaldehyde hydrolase: insight into catalysis of phosphorus bond cleavage and catalytic diversification within the HAD enzyme superfamily. *Biochemistry*. 2000 Aug 29;39(34):10385-96.